

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Sven Mahner

Zervixdysplasie und Schwangerschaft
– *Eine Fall- Kontroll-Studie*

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

Vorgelegt von

Katrina Oestreich

aus

Gelsenkirchen

2015

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Dannecker

Mitberichterstatterin: Prof. Dr. Gerlinde Debus

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Sandra Rückert

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung - Hintergründe und aktueller Wissensstand	7
1.1	Epidemiologie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen	7
1.2	Ätiologie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen	8
1.2.1	Humane Papillomaviren.....	8
1.2.1.1	Das Virus	8
1.2.1.2	Die Infektion.....	10
1.2.1.3	Die Impfung	11
1.2.2	Einteilung und Verlauf der zervikalen intraepithelialen Neoplasie	14
1.2.3	Weitere Risikofaktoren.....	15
1.3	Symptomatik der CIN	17
1.4	Diagnostik der CIN	17
1.4.1	Krebsfrüherkennung	17
1.4.2	Der Zervikalabstrich nach Papanicolaou.....	18
1.4.3	Kolposkopie	22
1.4.4	Histopathologie	23
1.4.5	Der HPV-Test.....	24
1.5	Physiologische Veränderungen der Zervix in der Schwangerschaft.....	25
1.6	Therapie der CIN	25
1.6.1	Die Konisation während der Schwangerschaft und ihre Komplikationen	28
2	Thematik und Fragestellung	30
3	Material und Methoden	33
3.1	Literaturrecherche	33
3.2	Patientinnenkollektiv.....	34

3.3	Datenerhebung und erfasste Variablen	34
3.3.1	Untersuchung	36
3.4	Fragebögen	36
3.4.1	Allgemeiner Fragebogen.....	37
3.4.2	Impact of Event Scale-Revised (IES-R) Fragebogen.....	37
3.4.3	Belastungsthermometer.....	40
3.5	Statistische Auswertung.....	40
3.6	Definitionen	41
4	Ergebnisse	43
4.1	Deskriptive Darstellung des Patientinnenkollektivs.....	43
4.1.1	Teilnahme.....	43
4.1.2	Alter bei Erstdiagnose.....	45
4.1.3	Follow-up Zeit	46
4.1.4	Risikofaktoren.....	48
4.2	Verläufe der CIN 3	50
4.2.1	Zeitlicher Verlauf	50
4.2.2	Befunde bei Erstdiagnose.....	53
4.2.3	Erstdiagnose einer hochgradigen zervikalen Dysplasie	55
4.2.4	HPV-Befund während der Dysplasie	56
4.2.5	Geburtsmodus	56
4.2.6	Regressionsraten	58
4.2.6.1	Regression und Geburtsmodus	62
4.2.7	Progressionsraten	62
4.2.8	Konisationsrate	62
4.2.9	Heilungsraten	63
4.3	Belastung	68
4.3.1	Auswertung des IES-R Fragebogen	68
4.3.1.1	Posttraumatischer Belastungswert.....	74
4.3.2	Auswertung des Belastungsthermometers	77

5	Diskussion	81
5.1	Studienteilnahme.....	81
5.2	Risikofaktoren für die Entstehung einer zervikalen Dysplasie.....	82
5.3	Der Verlauf der Dysplasie.....	82
5.4	Ergebnisse der Belastungsfragebögen.....	88
5.5	Evaluierung der Arbeit und Schlussfolgerung	91
6	Zusammenfassung.....	93
	Literaturverzeichnis.....	95
	Anhang	103
	Abkürzungsverzeichnis.....	103
	Abbildungsverzeichnis.....	105
	Tabellenverzeichnis	106
	Einverständniserklärung.....	107
	Fragebogen Teil 1 - Risikofaktoren	117
	Fragebogen Teil 2 – Fallgruppe.....	118
	Fragebogen Teil 2 – Kontrollgruppe.....	119
	IES-R Fragebogen	120
	Belastungsthermometer.....	121
	Danksagung.....	122

1 Einleitung - Hintergründe und aktueller Wissensstand

1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen

Das Zervixkarzinom ist das zweithäufigste gynäkologische Karzinom der Frau. Im Jahre 2011 erkrankten in Deutschland 9,2 von 100 000 Frauen an einem Zervixkarzinom, die Mortalität im Jahre 2012 beläuft sich auf 1617 Fälle.[1] Die Erkrankungszahlen sind jedoch rückläufig.[104] Seit Einführung des Krebsfrüherkennungsprogrammes für Gebärmutterhalskrebs wurde ein deutlicher Überlebensvorteil der erkrankten Patientinnen beobachtet, da die Tumoren in einem früheren Stadium erkannt und behandelt werden können.[85]

Es werden zwei Altersgipfel unterschieden, einer zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr und der andere zwischen dem 60. und 64. Lebensjahr.[85] Zervikale Präkanzerosen, sogenannte zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN), treten hauptsächlich im jungen Alter zwischen 20 und 30 Jahren auf [52, 85] und haben im Gegensatz zum Zervixkarzinom eine 10-fach häufigere Inzidenz.[52] Die CIN geht dem Zervixkarzinom voraus und basiert auf einer Infektion mit humanen Papillomaviren vom high-risk Typ.[14-16, 19, 108] Dabei sind die Typen 16 und 18 hervorzuheben, da diese am häufigsten in den zervikalen Läsionen nachzuweisen sind.[103] Die Lebenszeitprävalenz an einer HPV-Infektion zu erkranken beträgt 70 % [121], es kommt jedoch in den meisten Fällen innerhalb eines Jahres durch das eigene Immunsystem zur Elimination des Virus.[47, 57-58]

Die Differenzierung zwischen den zwei häufigsten histologischen Typen des Zervixkarzinoms, dem Plattenepithelkarzinom und dem Adenokarzinom, beläuft sich auf ein Verhältnis von 80% zu etwa 20%.[104] Hierbei ist das Adenokarzinom mit einer deutlich schlechteren Prognose verzeichnet als das häufigere Plattenepithelkarzinom, nämlich einer 10% niedrigeren 5-Jahres-Überlebensrate.[85]

Bei Frauen im reproduktiven Alter liegt die Prävalenz der zervikalen intraepithelialen Neoplasie bei circa 3-5% und ist deshalb auch während der Schwangerschaft existent.[30,

53, 59, 119-120] Das Zervixkarzinom ist das am häufigsten während der Schwangerschaft diagnostizierte Karzinom mit einer Inzidenz zwischen 1.5/100000 und 12/100000 Schwangerschaften.[140] Die erhöhte Rate an diagnostizierten Dysplasien während der Schwangerschaft im Gegensatz zu anderen Karzinomen und deren Vorstufen hängt am ehesten mit der pränatalen Routinevorsorge zusammen, bei der ein zytologischer Zervikalabstrich in der Frühschwangerschaft durchgeführt wird.[70, 77] Des Weiteren spielt das Alter der Schwangeren eine Rolle, da aufgrund des heutigen gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Wandels Frauen zu einer Familienplanung im mittleren Lebensalter, d.h. zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr, tendieren.[22, 39]

1.2 Ätiologie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen

1.2.1 Humane Papillomaviren

Humane Papillomaviren sind bereits seit den 1990ern international als der Hauptrisikofaktor des Zervixkarzinoms und seiner Präkanzerosen anerkannt.[5, 15] Das onkogene Potenzial der Viren und das erhöhte Dysplasierisiko nach Infektion wurde in zahlreichen Studien belegt.[16, 87, 108, 142] Bisher sind mehr als 100 HPV-Typen identifiziert, wovon über 30 verschiedene Typen an der Genese von zervikalen, vaginalen, vulvären und analen Neoplasien beteiligt sind.[28]

1.2.1.1 Das Virus

Das humane Papillomavirus ist ein doppelsträngiges DNA-Virus, von welchem über 100 Genotypen bekannt sind. 30 davon können zu einer Infektion im Genitalbereich führen und werden basierend auf ihrem onkogenen Potenzial in zwei Gruppen unterteilt: low-risk und

high-risk.

Sogenannte low-risk HPV-Typen (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 74, 81, 83) weisen ein niedriges onkogenes Potenzial auf und sind die Verursacher der sichtbaren genitalen Warzen, sog. Condylomata acuminata. In dieser Gruppe spielen die Typen 6 und 11 die wichtigste Rolle.[35]

Des Weiteren gibt es HPV vom high-risk Typ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), angeführt von den Typen 16 und 18, deren onkogenes Potenzial hoch ist und deren Prävalenz von der WHO als kanzerogen für den Menschen eingestuft wurde.[35] Sie verursachen 70% der soliden invasiven Tumoren am Gebärmutterhals.[10, 18, 23, 31-32, 54, 86] Nach Smith et al. [118] sind die HPV-Typen 16 und 18 für 70% der Zervixkarzinome und 50% der CIN 3 verantwortlich; die Typen 6 und 11 sind hingegen ursächlich für über 90% genitaler Warzen.[107, 118] HPV 18 kam im Gegensatz zu allen anderen Typen am häufigsten bei Adenokarzinomen vor.[118]

Für die HPV-Typen 26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 97 wird aufgrund einer phylogenetischen Verwandtschaft mit high-risk HPV-Typen eine Mitbeteiligung vermutet.[35]

Molekularbiologisch unterscheidet man in der Genomstruktur des Virus eine „early region“ (ER) und eine „late region“ (LR). Die zwei Onkogene E6 und E7 befinden sich in der ER und sind unter anderem für die Immortalisierung und Virusreplikation infizierter Zellen verantwortlich.[31, 54] In den mit einem high-risk HPV-Typen infizierten Zellen führen die genannten Onkogene zu einer „Destabilisierung des zellulären Genoms“ (S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien, AWMF, 2013, S.16;[35]). Die vermehrte Expression des E7-Proteins führt zur Induktion der DNA-Synthese und konsekutiv zu einer verstärkten Virusreplikation. Das E6-Protein hemmt die Tumorsuppressorgene p53 und Rb (Retinoblastom-Gen) und wirkt folglich antiapoptotisch.[10, 15, 35, 37, 136]

1.2.1.2 Die Infektion

Die Infektion mit high-risk humanen Papillomaviren kann am Gebärmutterhals zu einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) führen und im Verlauf in ein Zervixkarzinom übergehen. Sie ist offiziell als sexuell übertragbare Erkrankung anerkannt (sexually transmitted disease, STD) [14, 66] und verläuft klinisch inapparent [32].

Klug et al. [67] untersuchten 8101 deutsche Frauen beim Vorsorge-Screening mittels zytologischem Abstrich und HPV-Test (HC2-Test). Die Studie ergab bei 90,0% der Patientinnen mit CIN 2, 88,2% mit CIN 3 und 94,7% mit Carcinoma in situ (Cis) eine Infektion mit einem karzinogenen HPV-Typ (hier definiert als 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66), wobei der Typ 16 mit Abstand am häufigsten vorkam. Die Durchseuchungsrate mit high-risk HPV gesunder Frauen beträgt etwa 10-20%, bei invasiven Läsionen liegt die Prävalenz bei 99,7%. [55, 134] Eine Infektion mit HPV 16 weist das höchste Risiko auf eine hochgradige Dysplasie zu entwickeln. [138]

Die altersbezogene Prävalenz zeigt in den meisten Studien einen Peak von 15% im Alter von 25 Jahren. [15, 17, 61, 95]

Nicht jede Infektion mit HPV führt hingegen zwangsläufig zu einer zervikalen Dysplasie. Die meisten Infektionen sind transient und werden vom Immunsystem abgewehrt und vernichtet. Besonders bei jungen Frauen ist die Infektionsrate hoch, die Dauer der Infektion jedoch mit unter einem Jahr gering. [19, 47, 57-58] Ist eine Infektion einmal überwunden worden, besteht jedoch keine lebenslange Immunität gegenüber dem entsprechenden HPV-Typen. Es ist eine erneute Infektion mit demselben HPV-Typ möglich. [107] In einer Studie von Giuliano et al. [47] mit 331 Patientinnen war der Medianwert für die Elimination einer high-risk HPV-Infektion mit 9,8 Monaten deutlich länger als die einer low-risk HPV-Infektion mit 4,3 Monaten. Je älter wiederum die Patienten, desto höher ist das Risiko der Persistenz, besonders bei Infektionen mit einem oder mehreren der high-risk Typen. [57]

Die Wahrscheinlichkeit, mit der aus einer high-risk HPV-Infektion eine zervikale Dysplasie entsteht, hängt von mehreren Faktoren ab: dem HPV-Typ, der Dauer der Infektion und der Viruslast. [27, 124] Bleibt die Viruseliminierung durch das eigene Immunsystem aus, kann

sich meist im Verlauf von über 10 Jahren eine CIN entwickeln.[31]

Die Zeitspanne zwischen einer HPV-Infektion und dem Auftreten einer Dysplasie wurde unter anderem in einer Studie von Woodman et al. [138] untersucht. Sie beobachteten den Verlauf einer zervikalen HPV-Infektion bei jungen britischen Frauen und gaben an, dass 33% innerhalb von 3 Jahren jegliche Art der zervikalen intraepithelialen Neoplasie entwickelten. Ermittelt wurde eine mediane Dauer von 9 Monaten für die Entwicklung einer hochgradigen zervikalen Dysplasie aus einer primären Infektion mit HPV 16. Gleichzeitig errechnete sich ein kumulatives Risiko von 44% nach drei Jahren an einer HPV-Infektion zu erkranken.[138]

Winer et al. [137] zeigten in ihrer Kohortenstudie an jungen Studentinnen eine mediane Zeitspanne von 14,1 Monaten von der Erstdiagnose einer high-risk HPV-Infektion zur histologisch verifizierten CIN 2-3; ursächlich waren in 52,9% HPV 16 und 18. Die Daten belegen, dass die Zeit zwischen der Erstdiagnose einer HPV-Infektion und der Feststellung zervikaler Läsionen für alle Dysplasiegrade gleich ist.[137]

1.2.1.3 Die Impfung

Seit August 2014 empfiehlt die Ständige Deutsche Impfkommision (STIKO) die Impfung von Mädchen im Alter zwischen 9 und 14 Jahren gegen kanzerogene humane Papillomaviren.[101] Es existieren aktuell zwei Impfpräparate auf dem Markt: Cervarix® (Impfempfehlung 9. bis 14. Lebensjahr) und Gardasil® (Impfempfehlung 9. bis 13. Lebensjahr).[33] Beide Präparate sind ohne Altersbeschränkung zugelassen, die Impfung sollte jedoch vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein.[101] Cervarix® ist ein bivalenter Impfstoff der sich gegen die high-risk HPV-Typen 16 und 18 richtet; Gardasil® ist ein tetravalenter Impfstoff und erfasst neben den Typen 16 und 18 auch die low-risk Typen 6 und 11. Beide Impfstoffe sind Totimpfstoffe. Die Impfung besteht aus einer Grundimmunisierung mittels zwei Dosen im Abstand von 6 Monaten und setzt sich aus

leeren Viruspartikeln, sog. L1-Virus-like-proteins (L1-VLP), zusammen, die bei den geimpften Mädchen eine humorale Immunantwort auslösen.[54] Versäumte Impfungen sollten bis zum 18. Lebensjahr nachgeholt werden.[101] „Bei Nachholimpfungen oder der Vervollständigung einer Impfserie im Alter von > 13 Jahren bzw. > 14 Jahren oder bei einem Impfabstand von < 6 Monaten zwischen der 1. und 2. Dosis ist eine 3. Impfstoffdosis erforderlich“ (Epidemiologisches Bulletin, Robert-Koch-Institut, 34/2014, S. 315; [101]). Die Erfolgsrate beider Impfstoffe ist mit 91,6%igem Schutz bei Cervarix® und einem 100%igen Schutz bei Gardasil® gegen eine Erstinfektion mit HPV 16/18 zu verzeichnen.[54]

Auch eine Kreuzimmunität gegenüber phylogenetisch ähnlichen Hochrisiko-Typen ist bewiesen (HPV-Typen 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59).[20, 75, 128] Harper et al. [50] konnten in ihrer Impfstudie eine bedeutende Wirksamkeit der bivalenten Impfung (Typ 16 und 18) gegen Infektionen mit den HPV-Typen 45 und 31 nachweisen.[50, 92]

Die vollständige Impfung mittels 3 Dosen (Empfehlung STIKO 2007 [103]) erhielten in der aktuellen Folgerhebungsstudie des Robert-Koch-Instituts nur 39,5% der 14- bis 17jährigen Mädchen in Deutschland. 52,6% gaben an, bisher ein Mal geimpft worden zu sein.[98]

Trotz Impfung ist eine Teilnahme an der Krebsfrüherkennung von Nöten da andere kanzerogene HPV-Typen nicht erfasst sind.[85]

Beide Impfstoffe sind in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Erfolgt eine akzidentielle Gabe des Impfstoffes während der Schwangerschaft gibt es bisher keine Daten, die auf eine Gefahr für Mutter und Kind hindeuten. Jedoch reichen laut der Ständigen Impfkommission (STIKO) „die Daten nicht aus, eine Impfung während der Schwangerschaft als bedenkenlos einzustufen“ (Epidemiologisches Bulletin, Robert-Koch-Institut, 2009, S. 99; [103]).

Koutsky et al. [69] präsentierten 2002 in ihrer HPV-Impfstudie die ersten Daten zur hohen prophylaktischen Wirksamkeit der neuen Impfung. Von 2392 Frauen im Alter von 16 – 23 Jahren wurde 1194 Studienteilnehmerinnen die HPV16-VLP-Vakzine und 1198 ein Placebo verabreicht. Ausschließlich in der Placebo-Gruppe kam es nach einem Follow-up von 17,4 Monaten in 41 Fällen zu einer HPV-16-Infektion, wovon 9 Frauen eine HPV-16 assoziierte

CIN entwickelten.[69, 81]

Auch die Inzidenzrate an Condylomata acuminata bei den geimpften 15-19 jährigen Frauen in Deutschland fiel innerhalb eines Jahres nach der Impfempfehlung durch die STIKO 2007 von 316/100 000 auf 242/100 000 (2008).[10, 81]

Die erwartete Reduktion der absoluten Zahl an Zervixkarzinom-Neuerkrankungen nach Einführung der Impfung bleibt abzuwarten.

Neuere Veröffentlichungen und Studien befassen sich mit der Frage, ob es sinnvoll wäre, Frauen in höherem Alter ebenfalls zu impfen. In Australien ist der Impfstoff Cervarix® beispielsweise bereits für Frauen bis zum 45. Lebensjahr zugelassen. Ein Argument, welches dafür spricht, die Altersverteilung der zu impfenden Patientinnen zu erweitern, ist, dass nur ein geringer Prozentsatz aller jungen sexuell aktiven Frauen bereits gegenüber den durch die Impfung abgedeckten HPV-Typen exponiert waren.[109] Bestand bei einer Frau beispielsweise bereits eine Infektion mit HPV 6, könnte eine Impfung mit Gardasil noch immer eine Immunität gegen die restlichen HPV-Typen 11, 16 und 18 bewirken.[54] Eine Ausheilung kann durch eine nachträgliche Impfung bei bestehender HPV-16/18-Infektion oder vorliegendem Zervixkarzinom nicht erwartet werden.[10] Des Weiteren nimmt die Anzahl der Sexualpartner für gewöhnlich mit zunehmendem Alter ab, was die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HP-Viren vom high-risk Typ verringert. Gegen eine Impfung von Frauen mittleren Alters spricht die erhöhte Anzahl von bisherigen Sexualpartnern im Gegensatz zu jüngeren Frauen und des folglich erhöhten Risikos einer bereits abgelaufenen Infektion durch einen der Impfstoff HPV-Typen. Gleichzeitig muss eine Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung erfolgen.[10, 109, 117]

Aus den Daten der FUTURE I und II Studien ermittelten Joura et al. [64] retrospektiv die Rate an Rezidiven von Patientinnen die im Rahmen der Studie geimpft wurden oder ein Placebo erhielten und im Verlauf aufgrund einer Dysplasie konisiert wurden. Insgesamt errechnete sich in der geimpften Population im Gegensatz zu der mit Placebo behandelten Population eine postoperative Risikominimierung um 46,2% für jegliche zervikale Läsion und um 64,9% für nachträglich auftretende mittel- und hochgradige zervikale Präkanzerosen (CIN 2 und 3).[64]

Daten bezüglich eines längeren Impfschutzes stehen aus; aktuell wird eine Dauer von 5

Jahren versichert.[10] Bisher konnte in einer Phase IIb Studie innerhalb von 9,4 Jahren nach der Impfung keine HPV-high-risk Infektion detektiert werden.[89] Es bleibt abzuwarten, wie lange der Impfschutz bestehen bleibt und ob eine Auffrischimpfung vonnöten sein wird.

1.2.2 Einteilung und Verlauf der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

Je nach Schweregrad der Dysplasie unterteilt man den histologischen Befund in drei Kategorien:

CIN 1 = geringgradige Dysplasie

CIN 2 = mäßiggradige Dysplasie

CIN 3 = hochgradige Dysplasie und Carcinoma in situ

Da das Carcinoma in situ sich klinisch nicht von der hochgradigen Dysplasie unterscheidet, fasst man es mit der schweren Dysplasie zu einer Kategorie, der CIN 3 zusammen.[33]

Die Entstehung einer hochgradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasie basiert auf einer Serie von drei aufeinanderfolgenden Schritten: zunächst die Infektion mit einem high-risk HP-Virus, nachfolgend die virale Persistenz und anschließend die Progression von infizierten Zellen zu einer Präkanzerose. Bei jedem dieser Schritte besteht eine Reversibilität: eine HPV-Infektion am Gebärmutterhals kann vom Immunsystem beseitigt werden (Vgl. Kapitel 1.2.1.2) und eine bestehende Dysplasie kann regredieren.[107] Das heißt, geringgradig oder mäßiggradig dysplastische Zellen können in eine hochgradige Dysplasie übergehen oder eine Spontanremission zeigen. Die spontane Remissionsrate nimmt mit Zunahme des Schweregrades ab, die Persistenz- und Progredienzrate nimmt zu (Tab.1). Für die leichte Dysplasie zeigte sich in einem Review von Hillemanns et al. [55] in 55% der Fälle eine Spontanremission, 30% persistierten, in 15% der Fälle kam es zu einer Progredienz. Bei einer CIN 2 ist die Spontanremissionsrate bereits geringer, die Rate der Progredienz steigt. Insbesondere bei der CIN 3 ist die niedrige Remissionsrate von nur 10% auffällig, die

Progredienz ist mit 50-70% umso höher.

Tabelle 1: Natürlicher Verlauf der CIN ohne therapeutische Intervention

	Spontanremission	Persistenz	Progredienz
CIN 1	55%	30%	15%
CIN 2	40%	30%	20-30%
CIN 3	10%	20-40%	50-70%

Je höher der Grad der Dysplasie, desto geringer die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission und desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Progredienz.[55]

Während der Schwangerschaft liegt die Remissionsrate von hochgradigen Dysplasien (CIN 3) zwischen 27,4 und 34,2%. Zu einer Progression kommt es in 2,7 bis 9,7% der Fälle. Postpartal reevaluierte Patientinnen zeigen in 40,3 bis 63,1% der Fälle eine Persistenz der hochgradigen Dysplasie.[48]

Bei allen drei Schweregraden ist eine persistierende HPV-Infektion unabdingbar.[33]

1.2.3 Weitere Risikofaktoren

Weitere nachgewiesene und von der WHO anerkannte Risikofaktoren für die Krebsentstehung am Gebärmutterhals sind

- **Rauchen:** In einer Studie von Appleby et al. [8] konnte ein relatives Risiko von 1,60 (95% KI: 1,48–1,73; $p < 0,001$) für das Auftreten eines Zervixkarzinoms bei Raucherinnen berechnet werden, ehemalige Raucherinnen haben ein relatives Risiko von 1,12 (95% KI: 1,01–1,25). Das Risiko erhöht sich ebenfalls mit der Anzahl der Zigaretten pro Tag, nicht jedoch durch die Zeitspanne, in der geraucht wurde.[8]
- **Genitale Infektionen:** In einer multizentrischen Studie der International Agency for Research on Cancer (IARC) ließ sich ein zweifach höheres Risiko für zervikale Präkanzerosen im Falle einer durchlaufenen Infektion bzw. der Anwesenheit von

Antikörpern gegen Chlamydia trachomatis oder Herpes-simplex-Virus-2 nachweisen.[14]

- Die Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva (OC): In einer multizentrischen Studie von Moreno et al. [83] zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen jeglicher Einnahme von oralen Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms. Die Einnahme von OC für weniger als 5 Jahre war nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert (OR = 0,73; 95% CI 0,52 – 1,03). Wurden OC jedoch länger als 5 Jahre eingenommen, war ein erhöhtes Risiko für das Zervixkarzinom zu verzeichnen (OR = 3,42; 95% CI 2,13 – 5,48).[83]
- Promiskuität: Bosch et al. [14] verdeutlichen, dass die Anzahl der Sexualpartner den Hauptrisikofaktor der HPV-Infektion und somit der zervikalen Dysplasie darstellt. Allerdings spielt nicht nur die Anzahl der Sexualpartner der Frau eine Rolle, sondern auch das Sexualverhalten des Partners.[15]
- Hohe Gravidität und Parität: Auch die Anzahl der Schwangerschaften ist bei der Abschätzung des Risikos eine CIN zu entwickeln relevant. HPV-positive Frauen, die sieben Mal oder öfter schwanger waren, haben ein vierfach erhöhtes Risiko gegenüber Nullipara.[14]
- Immunschwäche und die Einnahme von Immunsuppressiva: Die gegenwärtige Literatur belegt eine gesteigerte Prävalenz hochgradiger zervikaler Läsionen bei immunkomprimierten Patienten wie mit HIV infizierten Patienten oder Transplantat Empfängern.[96, 125] Dies indiziert, dass eine Persistenz einer high-risk HPV-Infektion und folglich einer HPV vermittelten Karzinogenese mit einem supprimierten Immunsystem in Zusammenhang steht. Es bleibt fraglich, ob die Schwangerschaft Auswirkungen auf den Verlauf einer Infektion mit HP-Viren vom high-risk Typ hat. In Studien ist bestätigt worden, dass das Vorliegen einer Schwangerschaft als immunsuppressiver Faktor betrachtet werden kann [90, 112, 114, 127] und daher schwangere Frauen ein erhöhtes Risiko sowie ein erhöhtes Prävalenzrisiko für high-risk HPV-Infektionen haben.[41, 84, 100]

[33]

1.3 Symptomatik der CIN

Das Zervixkarzinom und seine Präkanzerosen weisen in den meisten Fällen keine Frühsymptome auf, weshalb eine solche Bedeutung auf dem oben genannten Früherkennungsprogramm lastet. In wenigen Fällen kann es in Frühstadien zu leichten Schmierblutungen kommen, Symptome wie Kontaktblutungen beim Geschlechtsverkehr, fleischwasserfarbiger Ausfluss oder Meno- und Metrorrhagien deuten eher auf fortgeschrittene Tumorstadien hin. Sind Nachbarorgane wie Blase oder Rektum infiltriert, klagen die Patientinnen über Hämaturie, Blutauflagerungen im Stuhl, Schmerzen bei der Defäkation oder leiden unter den Symptomen einer Anämie.[49, 85]

1.4 Diagnostik der CIN

Die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung umfasst die äußere Inspektion, die Spekulumuntersuchung, den zytologischen Portioabstrich sowie die bimanuelle Tastuntersuchung. Ergibt der Abstrich ein auffälliges Ergebnis können sich eine Kolposkopie, die Entnahme und histologische Aufarbeitung einer Gewebeprobe sowie eine HPV-Testung anschließen.

1.4.1 Krebsfrüherkennung

In Deutschland existiert seit dem 1. Juli 1971 das Krebsfrüherkennungsprogramm für gesetzlich krankenversicherte Frauen. Ab dem 20. Lebensjahr wird jährlich ein zervikaler zytologischer Abstrich entnommen, der sogenannte "Pap-Abstrich". Asymptomatische Krebsvorstufen können frühzeitig erkannt und behandelt werden wodurch Mortalität und Morbidität des Zervixkarzinoms deutlich gesenkt werden konnten (sekundäre

Prävention).[45] Der zytologische Abstrich am Gebärmutterhals in der Frühschwangerschaft wird durch die Mutterschaftsrichtlinien empfohlen.[70]

Bei der Krebsfrüherkennung wird das Zellbild mithilfe der Exfoliativzytologie nach Papanicolaou beurteilt. Weitere diagnostische Methoden stellen die Dünnschichtzytologie - eine Alternative zum konventionellen zytologischen Abstrich, die Kolposkopie, die Knipsbiopsie (= Probeexzision) und der HPV-Test dar. Diese sind jedoch nach den Verlautbarungen des Gemeinsamen Bundesausschusses von 2006 als primäre Früherkennungsmethode nicht effizient genug, um in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinien aufgenommen zu werden und sind daher bei Routineuntersuchungen ohne bereits vorliegenden pathologischen Befund nicht empfohlen.[46]

Insgesamt konnte durch die Einführung des Krebsfrüherkennungsprogrammes die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland von 35:100 000 im Jahre 1971 auf 13,3:100 000 im Jahre 2002 gesenkt werden. Gleichzeitig stieg im Verhältnis die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um ein Hundertfaches.[33]

Die Akzeptanz der Bedeutsamkeit der Krebsvorsorgeuntersuchung ist besonders in der jungen weiblichen Bevölkerung Deutschlands ausgeprägt. 81,1% der 25-29-Jährigen und 79,3% der 30-34-Jährigen nehmen regelmäßig daran teil (Beobachtungszeitraum 2002-2004). In zunehmendem Alter nimmt die Teilnahmebereitschaft stetig ab, so partizipieren im Alter von 60-64 Jahren noch 61,7 % und im Alter von 65-69 Jahren nur noch 54,4% der weiblichen deutschen Bevölkerung.[102]

1.4.2 Der Zervikalabstrich nach Papanicolaou

Der Abstrich nach Papanicolaou ist eine mikroskopische Untersuchung zervikaler Zellen, die von der Portiooberfläche abgeschabt werden, um dann auf kanzerogene oder präkanzerogene Zellveränderungen hingehend untersucht zu werden. Er ist nach George N. Papanicolaou benannt, der diese Untersuchung 1928 erstmals beschrieb.[79] Wie oben bereits erwähnt gehört der sogenannte „Pap-Abstrich“ in Deutschland zur jährlichen Krebsvorsorge des

Gebärmutterhalskrebses. Asymptomatische Vorstufen des Zervixkarzinoms sollen so frühzeitig erkannt und behandelt werden. Der „Pap-Abstrich“, der eine der besten Screening-Methoden für zervikale Krebsvorstufen und Zervixkarzinome ist, hat heutzutage durchaus eine umfassende Akzeptanz bei jungen Frauen gefunden (Vgl. Kap. 1.4.1).[33]

Abbildung 1: Zervikale Transformationszone (TZ)



Die zervikale Transformationszone ist der Übergang von ektozervikalem Plattenepithel in endozervikales Zylinderepithel. Dieser Übergang besteht aus metaplastischen Zellen, die aus bisher ungeklärten Gründen besonders anfällig für persistierende HPV-Infektionen sind.[107] In der Schwangerschaft kommt es zu einer Eversion der Transformationszone und folglich zu einem besseren Einsehen dieser.[48]

Ziel ist es, Zellen der Portiooberfläche sowie aus dem Zervikalkanal zu gewinnen. Laut dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist der Abstrich mittels Bürste und Spatel durchzuführen. Die abgenommenen Zellen werden auf einem Objektträger ausgestrichen, mit 96%igem Alkohol fixiert, gefärbt und mikroskopisch auf ihre Morphologie hin untersucht.[79] In der vorliegenden Arbeit werden mithilfe der Münchner Nomenklatur II von 1997 die Zellbefunde bewertet und eingeteilt (Tab.2). Diese hat im Allgemeinen eine sehr hohe Spezifität von über 98%, jedoch schwankt die Sensitivität zwischen 50 und 80%.[122, 133] Die Aussagekraft der Zytologie ist in der Schwangerschaft vergleichbar.[48] Mittlerweile liegt eine aktualisierte Münchner Nomenklatur III (2014) vor.[143]

Tabelle 2: Münchener Nomenklatur II für gynäkologische Zytodiagnostik (1997)

Gruppe	Zytologischer Befund
I	Normales Zellbild ohne nennenswerte Zeichen technischer, degenerativer und entzündlicher Schädigung
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen
IIw	„w“ steht für wiederholen; inoffizielle Gruppe, die in manchen Häusern in Gebrauch ist. (so auch am Klinikum Großhadern, München), aufgrund ihrer speziellen Morphologie schwer interpretierbare Zellen, von reifen oder mittelreifen Dyskaryosen nicht zu unterscheiden
III	Unklarer Befund: Schwere entzündliche oder degenerative Veränderung, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulässt. Auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen.
III d	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades, Nachweis von reifen oder mittelreifen Dyskaryosen, ggf. mit Zeichen humaner Papillomaviren
IVa	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, Nachweis unreifer Dyskaryosen, ggf. mit Zeichen humaner Papillomaviren
IVb	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen; fragliche polymorph-atypische Plattenepithelien
V	Zellen eine invasiven Zervixkarzinoms oder eines anderen malignen Tumors.

[43, 63]

International ist die Bethesda-Klassifikation gebräuchlich (Tab.3).

Tabelle 3: Bethesda-Klassifikation (2001)

Classification	Interpretation
Negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)	Normal smear
Atypical squamous cells (ASC) Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) Atypical squamous cells – cannot exclude HSIL (ASC-H)	Cells for which a reliable interpretation of SIL cannot be made although the cells contain features that are more marked than merely reactive changes.
Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	Encompassing: human papillomavirus, mild dysplasia and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1
High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	Encompassing: moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ, CIN 2 and 3
Squamous cell carcinoma	
Atypical glandular cells (AGC)	Specify endocervical, endometrial, or glandular cells not otherwise specified.
Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)	
Adenocarcinoma	

Die Bethesda Klassifikation dient der einheitlichen Terminologie bei der Interpretation zervikaler und vaginaler zytologischer Befunde [7]

Tabelle 4 legt die Korrelate der unterschiedlichen Nomenklaturen dar.[33] In der Bethesda Klassifikation entspricht eine sog. „Low-grade squamous intra-epithelial lesion“ (LSIL) der CIN 1 oder einem zytologischen Abstrich der Gruppe IIID. Die mittel- und hochgradige zervikale intraepitheliale Neoplasie werden zu einer Gruppe, der sog. „High-grade squamous intra-epithelial lesions“ (HSIL) zusammengefasst und entsprechen in etwa dem

zytologischen Abstrich der Gruppe IIId / IVa / IVb.[32] Dies zieht letztlich eine operative Sanierung in einem bereits früheren Stadium nach sich (Vgl. Kap. 1.6).

Tabelle 4: Nomenklaturen der Zervixdysplasien

	WHO-Nomenklatur	II. Münchner Schema (1997) (Zytologie)	Bethesda-System (2001) (Zytologie/Histologie)
CIN 1	Leichte Dysplasie	Gruppe IIId	Low-grade SIL (LSIL)
CIN 2	Mäßige Dysplasie	Gruppe IIId	High-grade SIL (HSIL)
CIN 3	Schwere Dysplasie, Cis	Gruppe IVa / IVb	High-grade SIL (HSIL)

[63] SIL= squamous intraepithelial lesion

1.4.3 Kolposkopie

Die Kolposkopie ist eine Lupenbetrachtung der Portio. Hierbei werden Befunde wie pathologische Gefäße, grobes/feines Mosaik und Punktierungen verschiedener Schweregrade erfasst, die auf eine zervikale intraepitheliale Neoplasie hindeuten. Ergänzend kann die sog. Essigprobe durchgeführt werden. Die Zervix wird mit 2 - 5%iger Essigsäure betupft, woraufhin parakeratotische und hyperkeratotische Zellen, d.h. Zellen mit einer Verhornungsstörung bzw. einer Verdickung der Hornschicht, anschwellen und weiß erscheinen. Dieses Bild wird als Leukoplakie beschrieben und spricht ebenfalls für eine Dysplasie der Zervix. Eine weitere diagnostische Testung stellt die Iodprobe dar, die im Regelfall als Ersatz bzw. Ergänzung zur Essigprobe angewandt wird. Die Portio wird mit Iod-Iodkalium-Lösung angefärbt, normales glykogenspeicherndes Plattenepithel färbt sich braun, iodnegative Areale gelten als verdächtig. Werden in der Kolposkopie auffällige Areale diagnostiziert, schließen sich Probeexzisionen (PE) zu histologischen Begutachtung an.[33, 51]

1.4.4 Histopathologie

In der Pathologie wird das Gewebstück, das als PE unter kolposkopischer Sicht entnommen wurde, in Stufen geschnitten. Im Befundbericht werden dann Angaben zu entzündlichen und virusassoziierten Veränderungen, einer eventuellen Invasion und schlussendlich zum Grad der CIN gemacht.[33] Die histologischen Merkmale der CIN werden wie folgt von der WHO beschrieben:

Tabelle 5: Klassifikation der CIN mit seinen histologischen Merkmalen nach der WHO

Grad	Histologische Merkmale
CIN 1	Meist gesteigerte basale Aktivität, Störung im Bereich des unteren Drittels des Epithels
CIN 2	Störung im Bereich des unteren und mittleren Drittels des Epithels
CIN 3	Aufhebung der Schichtung, Störung in allen Epithelschichten

[63]

Die Sensitivität und Spezifität der Probeexzision während der Schwangerschaft liegen bei 83,7% und 95,9%.[48]

Ein weiteres Verfahren der Zellgewinnung ist die Endozervikale Kürettage (ECC), bei der adenosquamöse Zellen aus dem Zervikalkanal geschabt werden. Dies ist ein gängiges Verfahren um das Adenokarzinom und seine Vorstufen zu diagnostizieren, jedoch aufgrund der Invasivität in der Schwangerschaft kontraindiziert.[59, 76]

1.4.5 Der HPV-Test

Sowohl der Hybrid-Capture-Assay (HC2) als Hybridisierungsverfahren mit RNA Sonden und anschließender Signalamplifikation, als auch die Polymerasekettenreaktion (PCR) zur Detektion von HPV-DNA sind zwei von der FDA (Food and Drug Administration, USA) zugelassene Untersuchungsverfahren zur HPV-Testung. Beim HC2-Test werden 13 Typen der high-risk Gruppe und 5 der low-risk Gruppe nachgewiesen. Neuerdings kann eine separate Typisierung der Viren 16, 18 und 45 erfolgen. Die PCR hingegen erlaubt durch den Einsatz spezifischer Primer eine genauere Typisierung.[10, 21, 63]

In dieser Studie wird der HC2-Test verwendet.

Wie bereits in Kapitel 1.4.1. erwähnt, ist durch die Mutterschaftsrichtlinien der zytologische Abstrich vom Gebärmutterhals in der Frühschwangerschaft empfohlen.[70] Bei Auffälligkeiten werden die Schwangeren häufig an Zentren mit speziellen Dysplasie-Sprechstunden verwiesen, da es besonders in der Schwangerschaft eines erfahrenen Untersuchers mit kolposkopischer Expertise bedarf.

1.5 Physiologische Veränderungen der Zervix in der Schwangerschaft

Im Rahmen der Schwangerschaft kommt es am Gebärmutterhals zu einigen physiologischen Veränderungen, die mit dem Gestationsalter zunehmen. Zum Einen wird die Einstellung der Zervix bei der Spekulumuntersuchung durch hormonell bedingte, verstärkte Schleimproduktion, ödematöse Aufquellung des zervikalen Gewebes sowie eine verstärkte fibromuskuläre Relaxation der Zervix erschwert. Zum Anderen unterliegt das zervikale Epithel während der Schwangerschaft einer Hypertrophie und Hyperplasie und führt zu einem Ektropium, welche das Einsehen der Transformationszone erleichtert, das Beurteilen jedoch erschweren kann. Plaque-ähnliche Veränderungen können durch die Dezidualisierung, bei der die Zellen und Nuclei vergrößert sind, entstehen und makroskopisch als auch mikroskopisch zu eventuellen Fehlinterpretationen führen.[42, 59, 68, 77] Durch die Hyperämisierung können selbst bei leichter Dysplasie abnorme zervikale Blutungen entstehen.[59]

Es erfordert deshalb besonders bei der Kolposkopie einen erfahrenen Untersucher.

1.6 Therapie der CIN

Während der Schwangerschaft geht eine zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) äußerst selten in ein invasives Karzinom über.[115] Daher wird in den deutschen Leitlinien der

DGGG bei Diagnose einer CIN in der Schwangerschaft ein abwartendes Verhalten empfohlen.[32]

Dysplasien außerhalb der Schwangerschaft werden stadienabhängig behandelt. Laut den Empfehlungen der DGGG wird eine histologisch gesicherte CIN 1 bis zu 24 Monate mit halbjährlichen kolposkopisch-zytologischen Kontrollen konservativ behandelt; bei Persistenz folgt die Konisation. Die Konisation bezeichnet ein operatives Vorgehen, bei dem eine Gewebskegelentnahme mittels elektrischer Schlinge, Messer oder Laser stattfindet. Das Ziel der Konisation ist die vollständige Entfernung aller dysplastischen und tumorverdächtigen Zellen.[103]

Eine CIN 2 wird bis zu 12 Monate konservativ behandelt, es folgt ebenfalls die Konisation bei Persistenz.[32-33]

Eine histologisch gesicherte CIN 3 sollte sofort konisiert werden, da sich 14-75% im Laufe der Zeit zu einem invasiven Karzinom entwickeln.[32, 63]

In Hinblick auf das Konisationsverfahren wird die sog. LEEP, „Loop Electrosurgical Excision Procedure“, weltweit bevorzugt angewendet, da sie im Gegensatz zu der Messerkonisation weniger Risiken für Zervixinsuffizienzen und –stenosen birgt.[33] Hierbei werden mittels einer Elektroschlinge ein ektozervikaler und endozervikaler Konus herausgeschnitten und das zurückbleibende Gewebe gleichzeitig koaguliert.[97]

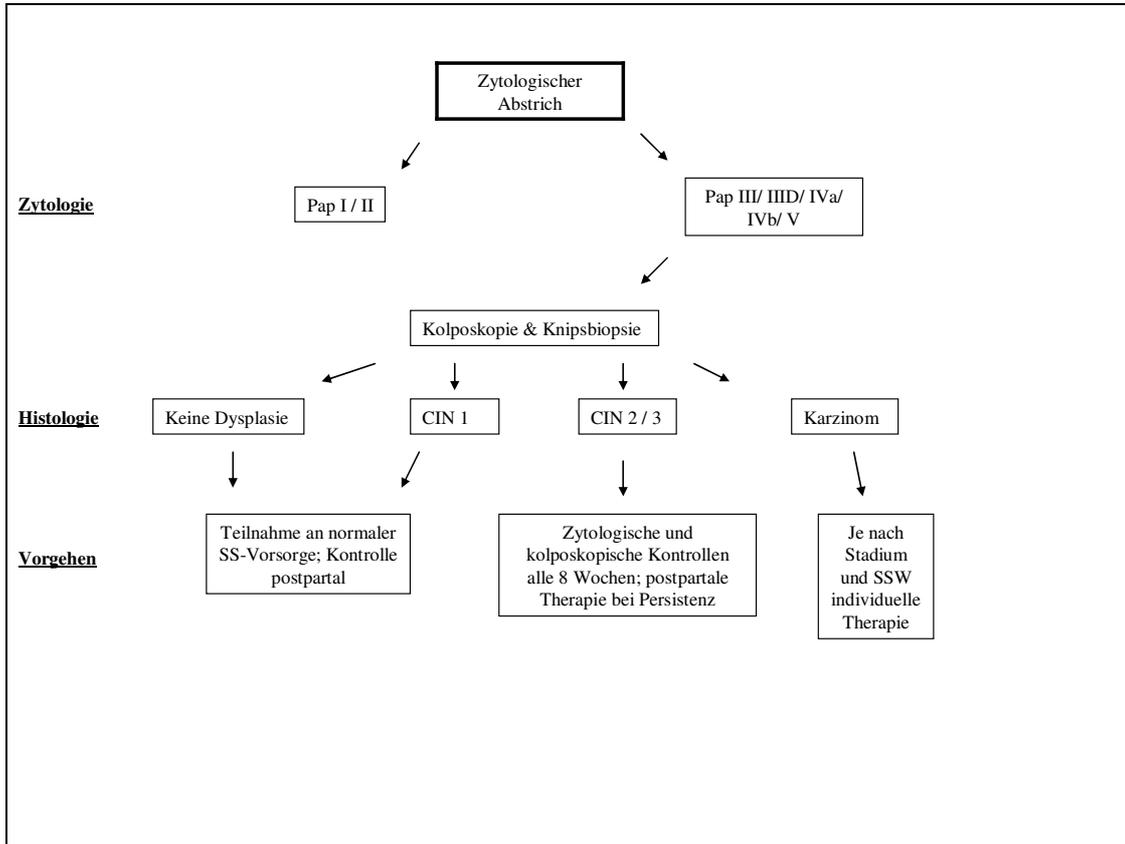
Früher wurden schwere Dysplasien in graviditate konisiert.[9] Im Laufe der Zeit hat sich die Zahl der Befürworter einer histologischen Klärung per Konisation während der Schwangerschaft durch den vermehrten Einsatz der Kolposkopie reduziert. Diese ermöglicht die gezielte Biopsie und konservative Therapie präkanzeröser Läsionen. Spontane Regressionen werden so unterstützt. Die Risiken der Konisation während der Schwangerschaft, wie PROM (Premature rupture of membrane) und verstärkte Blutungen, können so eliminiert werden. Daher wird heutzutage ein exspektatives Vorgehen bei Dysplasien in graviditate bevorzugt.[76, 129]

Das Vorgehen bei der Diagnose präkanzeröser Läsionen in der Schwangerschaft richtet sich nach dem zytologischen Befund. Wird ein zervixzytologischer Abstrich der Gruppe IVa in

der Schwangerschaft diagnostiziert, muss eine Kolposkopie mit ggf. diagnostischer Probeexzision in einer speziellen Dysplasiesprechstunde erfolgen.[32] Eine Knipsbiopsie kann in der Schwangerschaft durchgeführt werden, ohne dass Schwangerschaftskomplikationen zu befürchten sind.[38] Aufgrund der Veränderungen am Gebärmutterhals der Schwangeren sollte sich bereits bei Verdacht auf eine hochgradige Dysplasie während der kolposkopischen Untersuchung eine Knipsbiopsie anschließen. Eine Studie von Economos et al. [38] zeigte bei 54% der schwangeren Frauen mit unauffälliger Kolposkopie histologisch eine CIN 1 oder 2, 14% der kolposkopisch klassifizierten CIN 1 ergaben histologisch eine CIN 3. Bei einer CIN 2/3 folgen kolposkopische Kontrollen alle acht bis zwölf Wochen bis zur Entbindung sowie eine weitere Kontrolle acht Wochen postpartal.[33-34, 51, 56] Eine Wiederholung der Biopsie während der Schwangerschaft ist nur im Falle einer kolposkopischen oder zytologischen Befundverschlechterung indiziert.[48] Häufigere Kontrollen mit kürzeren Intervallen können häufig zu falsch negativen Ergebnissen führen.[80] Persistiert die Dysplasie postpartal, sollte eine Konisation folgen. Das Risiko, dass eine schwere Dysplasie / Carcinoma in situ während der Schwangerschaft in ein mikroinvasives Karzinom übergeht, liegt bei nur etwa 1%.[115] Die Herausforderung in der Behandlung eines solchen Krankheitsbildes während der Schwangerschaft liegt in mehreren Zielvorstellungen, die erfüllt werden sollten: Das Karzinom bzw. seine Vorstufen sollten soweit möglich kurativ behandelt werden, die Gesundheit von Mutter und Kind gewahrt werden und die Fertilität der Mutter erhalten bleiben.[126]

Bei Diagnose eines mikroinvasiven oder invasiven Karzinoms sollte das weitere Vorgehen je nach Schwangerschaftswoche und Tumorstadium reevaluiert und interdisziplinär entschieden werden.[33] Die Behandlung eines Zervixkarzinoms des Stadiums IA1 in der Schwangerschaft erfolgt mittels Konisation. Ist es bei höheren Stadien möglich, die Schwangerschaft bis zur Lebensfähigkeit des Kindes zu erhalten, wird bei Nachweis oder Verdacht einer Invasion die Sectio caesaria empfohlen.[111] Je nach Indikation kann hierbei gleichzeitig eine Wertheim-Meigs-Operation durchgeführt oder zunächst eine Re-Konisation unternommen werden.[49]

Abbildung 2: Vorgehen bei auffälligem zytologischen Zervikalabstrich in der Schwangerschaft



Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.[34]

1.6.1 Die Konisation während der Schwangerschaft und ihre Komplikationen

Wie bereits in Kapitel 1.6 erwähnt stellt die Konisation außerhalb der Schwangerschaft die gewöhnliche Therapie bei Diagnose einer schweren Dysplasie / Carcinoma in situ dar.

Die Spätkomplikationen einer Konisation sind unter anderem Frühgeburtlichkeit, Zervixinsuffizienz, vorzeitiger Blasensprung („Premature rupture of membranes“, PROM) [106] und Stenosen. Zahlreiche Studien belegen, dass das Risiko der Frühgeburtlichkeit sowohl mit Anzahl der Konisationen [6, 62, 91, 131] als auch mit der Größe des Zervikalkonus steigt.[2, 62] Besonders von einer LEEP während der Schwangerschaft ist

aufgrund der Risiken abzuraten. Nicht nur die perinatale Morbidität und das Blutungsrisiko bei einer Konisation während der Schwangerschaft, auch die erhöhte Rate an inkompletten Exzisionen und Wiederauftreten der CIN sind signifikant und sprechen deutlich gegen diese Art der Behandlung.[25, 105]

2 Thematik und Fragestellung

Die Diagnose einer hochgradigen zervikalen Dysplasie während der Schwangerschaft und deren Verlauf ist ein hochinteressantes und heikles Thema. Das abwartende Verhalten und die daraus resultierende Angst den Übergang einer CIN 3 in ein Karzinom zu übersehen, stellt bei der Behandlung dieser Patientinnen eine Herausforderung dar. Viele Forschungsgruppen haben sich in der Vergangenheit bereits mit dem Thema der zervikalen dysplastischen Veränderungen während der Schwangerschaft beschäftigt.[38, 40, 93, 132] Nur wenige konzentrieren sich jedoch ausschließlich auf die hochgradige Dysplasie (CIN 3) [3, 26, 141] beziehungsweise auf den Verlauf der schweren Dysplasie während der Schwangerschaft im Vergleich zu Nicht-Schwangeren.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfehlen ein exspektatives Vorgehen während der Schwangerschaft mit 8 bis 12-wöchigen Kontrollen in graviditate und einer erneuten Kontrolle acht Wochen postpartal. Progressionen hin zu einem invasiven Karzinom sollen so rechtzeitig erkannt sowie das therapeutische Vorgehen nach der Geburt eruiert werden. Außerhalb der Schwangerschaft ist aufgrund der hohen Progressionsrate der CIN 3 eine sofortige Konisation gerechtfertigt. Folglich kann die Hypothese formuliert werden, dass es in der Gruppe der Schwangeren aufgrund des konservativen Vorgehens zu einer erhöhten Rate an Karzinomen kommt.[33] Dies würde wiederum ein beobachtendes Vorgehen nicht rechtfertigen.

In der heutigen Bildungsgesellschaft ist ein starker Trend hin zu einer Schwangerschaft in höherem Alter erkennbar. Dies führt zu mehr Fällen von dysplastischen Veränderungen oder gar Karzinomen in der Schwangerschaft. Aufgrund der bestehenden Schwangerschaft könnten bei Diagnose einer zervikalen Dysplasie stärkere Ängste und Konflikte entstehen. Der Zwiespalt zwischen der richtigen Entscheidung für die eigene Gesundheit oder für die des Kindes könnte sich als emotionale Herausforderung für die Patientinnen erweisen. Im Allgemeinen führen Ängste der Mutter oft zu Ablehnung notwendiger diagnostischer oder therapeutischer Verfahren.[126]

Dieser Konflikt und die Belastungssituation der betroffenen Frauen wurde so bisher noch nicht in der Literatur beschrieben.

Die Grundlage dieser Arbeit ist zum einen den zeitlichen, diagnostischen und therapeutischen Verlauf einer hochgradigen zervikalen Dysplasie während der Schwangerschaft anhand aller schwangeren Patientinnen mit einer CIN 3 oder einem zervixzytologischen Abstrich der Gruppe \geq IVa am Klinikum Großhadern im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.06.2011 darzustellen. Es sollen Progressions-, Regressions- und Heilungsraten mit der Kontrollgruppe bestehend aus nicht schwangeren Frauen verglichen werden. Hierbei sind besonders die Konisationsrate und der aktuelle zytologische sowie HPV-Befund interessant.

Zum anderen liegt es in unserem Interesse die aktuelle psychosoziale Belastung der beiden Gruppen zu vergleichen und darzustellen, inwieweit sich die Frauen Jahre nach dem Ereignis belastet fühlen. Der Aspekt der psychischen Belastung durch die Diagnose der zervikalen intraepithelialen Neoplasie besonders während der Schwangerschaft wurde bisher noch nicht beschrieben.

Folgende Fragen sollen unter anderem im Rahmen dieser Arbeit analysiert werden:

- Kommt es aufgrund der Schwangerschaft und dem damit verbundenen exspektativen Vorgehen zu einer höheren Regressionsrate der Dysplasie oder führt es zu einer erhöhten Rate an invasiven Karzinomen?
- Kommt es im Verlauf zu einem signifikanten Unterschied in den Heilungsraten zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren?
- Sind Frauen, in deren Fall es zu einer Regression der CIN 3 kam, langfristig noch geheilt?
- Können Patientinnen, die bei Diagnose der CIN 3 außerhalb der Schwangerschaft sofort konisiert wurden, heute besser mit dem Erlebten umgehen als die Frauen, bei denen aufgrund ihrer Schwangerschaft ein abwartendes Verhalten an den Tag gelegt

wurde?

Diese Ergebnisse sollen dazu beitragen, dass betroffene Frauen besser betreut und beraten werden können. Ängste und Skepsis sollen bei den Patientinnen reduziert werden, um eine möglichst gute Behandlung erzielen zu können.

3 Material und Methoden

Das Protokoll dieser Studie mitsamt der Fragebögen wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt.

3.1 Literaturrecherche

Für die elektronische Literaturrecherche wurden die Datenbanken des OPAC-Katalogs der Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München, EMBASE, die Cochrane Library und PubMed verwendet. Hierbei wurden relevante Artikel in deutscher und englischer Sprache gesichtet, die bis Juni 2013 veröffentlicht wurden. Des Weiteren waren die Internetauftritte der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), des Robert-Koch-Instituts sowie der Ständigen Impfkommission (STIKO) von Belang. Die verwendeten Bücher stammen aus der Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München. Gesucht wurde nach den Begriffen „human papilloma virus“, „cervical intraepithelial neoplasia“, „HSIL“, „cervical dysplasia“, „cervical carcinoma in situ“, „pap smear“, „cervical cancer“, „abnormal cervical cytology“ in Kombination mit spezifischen Fragestellungen in Form von Suchwörtern wie „pregnancy“, „risk factors“, „hormonal contraception“, „smoking“, „vaccine“, „conisation / cone biopsy“, „loop electrosurgical excision procedure“, „preterm birth“, „PROM“ (Premature rupture of membrane), „delivery“, „emotional stress“ und „coping“.

3.2 Patientinnenkollektiv

Mithilfe der zytologischen Datenbank der Frauenklinik des Klinikums Großhadern wurden alle Patientinnen mit einer schweren zervikalen Dysplasie während der Schwangerschaft, hier definiert als eine histologisch gesicherte CIN 3 oder ein zervikaler zytologischer Abstrichbefund der Gruppe \geq IVa, zwischen Januar 2000 und Juni 2011 zur Fallgruppe zusammengefasst. Die Kontrollgruppe, ein Kollektiv nicht schwangerer Patientinnen mit CIN 3, wurde nach dem exakt gleichen Diagnosejahr sowie dem Geburtsjahr +/- 4 Jahre gematched und ebenfalls mithilfe der zytologischen Datenbank des Klinikums festgelegt. Es wurden pro teilnehmende schwangere Patientin zwei nicht schwangere Patientinnen angeschrieben.

Das Patientinnenkollektiv der beiden Gruppen kam dadurch zustande, dass Frauen mit pathologischem zytologischen Abstrichbefund von niedergelassenen Gynäkologen zur Reevaluation in die Dysplasiesprechstunde des Klinikums Großhadern geschickt wurden. Hier erfolgte eine Kolposkopie sowie die Beurteilung der Zervix vor und nach Applikation von 5%iger Essigsäure. Pathologisch aussehende Areale wurden unter kolposkopischer Sicht biopsiert und die Präparate histologisch untersucht. Bei schwangeren Patientinnen wurde keine endozervikale Kürettage durchgeführt. Im Falle einer CIN 3 oder eines zytologischen Abstrichbefundes der Gruppe IVa in graviditate wurde die Patientin retrospektiv in unsere Studie eingeschlossen. Frauen, die sich primär mit einem invasiven Karzinom vorstellten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

3.3 Datenerhebung und erfasste Variablen

Ein Anschreiben wurde erstellt, welches eine genaue Beschreibung der Studie sowie die Einverständniserklärung und zusätzliche Fragebögen umfasste (siehe Anhang). Diese Studienunterlagen wurden nach Bewilligung durch die Ethikkommission mitsamt eines

frankierten und adressierten Rückumschlags an die Patientinnen verschickt. Fehlerhafte Adressen wurden durch Konsultation der Einwohnermeldeämter bemüht ausfindig zu machen. Im Verlauf wurde versucht, die Patientinnen, die keine Antwort zurückschickten, telefonisch zu erreichen. Die Patientinnen wurden zwei Mal angeschrieben und zwei Mal angerufen, falls die Telefonnummer vorhanden war. Es wurde des Weiteren nach 6 Monaten eine schriftliche Erinnerung verschickt.

Die Befunddaten der an der Studie teilnehmenden Patientinnen wurden retrospektiv aus den bestehenden Archivakten sowie aus der LAMP-S Datenbank des Klinikums Großhadern entnommen. Gab die Patientin ihr Einverständnis, wurden die restlichen fehlenden Befunde, die vor/während/nach der Dysplasie erhoben wurden, bei den behandelnden niedergelassenen Frauenärzten eingeholt.

Um einen aktuellen zytologischen Zervikalabstrich und HPV-Test als prospektive Komponente zu erhalten, wurde den Patientinnen angeboten, diesen im Rahmen der Studie am Klinikum Großhadern anfertigen zu lassen. Dies war jedoch keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Alternativ wurden die aktuellsten zytologischen Befunde sowie, falls vorhanden, HPV-Befunde beim behandelnden Frauenarzt angefordert.

Für diese Studie wurde für die Zytologie die Münchener Klassifikation II (1997) verwendet, für die high-risk HPV-Befunde die Kennzeichnung „positiv“ oder „negativ“ (Hybrid-Capture-2 Test) und für die Histopathologie die WHO-Klassifikation.

Insgesamt war es das Ziel, einen möglichst lückenlosen Verlauf der Dysplasie, angefangen beim letzten unauffälligen Abstrich, dem ersten auffälligen Abstrich bis hin zur Konisation beziehungsweise zur spontanen Regression der Dysplasie darzustellen. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Frauen in den nachfolgenden Jahren nach der Konisation oder der Regression erneut auffällige Abstriche hatten. Bei der Kontrollgruppe wurde der letzte unauffällige Abstrich, alle auffälligen Abstriche, der Zeitpunkt der Konisation inklusive histologischem Befund, die folgenden Abstriche nach der Konisation sowie der aktuellste HPV-Befund und zytologische Abstrich ermittelt. Es wurden zusätzlich, falls angefertigt, die HPV-Befunde und Histologien miteinbezogen. In der Fallgruppe wurde zu den genannten Variablen die jeweilige Schwangerschaftswoche notiert.

Um den Verlauf darzustellen, wurden unter anderem das Zeitintervall zwischen dem letzten

unauffälligen zytologischen Abstrich der Zervix und der Erstdiagnose einer dysplastischen Veränderung sowie der Abstand zwischen der Erstdiagnose und dem ersten Nachweis einer histologisch gesicherten CIN 3 oder einem zytologisch gesicherten Befund \geq IVa berechnet. Als Erstdiagnose wurden alle zytologischen Abstriche \geq IIw gewertet.

3.3.1 Untersuchung

Bei Patientinnen, die einen Termin zur Kontrolluntersuchung wünschten, wurde im Rahmen der Untersuchung durch Frau Dr. med. Sandra Rückert MHBA ein zervikaler Abstrich sowie ein HPV-Test durchgeführt. Der zytologische Abstrich erfolgte nach SpekulumEinstellung mittels Bürste aus dem Zervikalkanal und mittels Watteträger von der Portio. Das Material wurde dann im zytologischen Labor des Klinikums Großhadern durch eine ausgebildete Zytologieassistentin beurteilt. Zum Nachweis einer high-risk humanen Papillomavirusinfektion wurde das Hybrid-Capture-II Verfahren angewendet, welches eine Aussage über einen positiven oder negativen high-risk Status gibt.

3.4 Fragebögen

Die Studienunterlagen bestehen aus einem allgemeinen Fragebogen zu Risikofaktoren, Konisation und Geburt und zwei Fragebögen zur psychosozialen Belastungssituation. Alle Patientinnen erhielten den standardisierten Impact of Event Scale-Revised (IES-R) Fragebogen [72], bei welchem die Patientinnen bezogen auf die Zervixdysplasie anhand von 22 Fragen ihre aktuelle Gefühlslage beschreiben sollten. Die Patientinnen der Fallgruppe erhielten zusätzlich ein sog. Belastungsthermometer, welches auf die aktuelle Belastung in Bezug auf die Dysplasie während der Schwangerschaft zugeschnitten war (Vgl. Kap. 3.4.3). Die Fragebögen und das Anschreiben finden sich im Anhang.

3.4.1 Allgemeiner Fragebogen

Der allgemeine Fragebogen umfasst folgende Risikofaktoren: Rauchen, Immunschwäche, Immunsuppressiva-Einnahme, Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, Graviddität und Parität. Der Nikotinabusus wurde anhand von PackYears erfasst sodass auch ehemaliger Nikotinkonsum in die Auswertung miteinbezogen werden konnte.

Eine Immunschwäche und Immunsuppressiva-Einnahme konnte frei im Fragebogen angegeben werden. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde anhand von Jahren angegeben, wobei die Jahre bei Unterbrechungen addiert wurden. Die Graviddität umfasst die Anzahl der Schwangerschaften, die Parität bezeichnet die Anzahl geborener Kinder.

Außerdem wurde nach der Konisation gefragt sowie nach weiteren gynäkologischen Operationen oder Behandlungen. Auf die Frage nach der Anzahl der Sexualpartner wurde verzichtet, da wir hier befürchteten, zu sehr in die Privatsphäre der Patientinnen einzudringen und sie damit von der Teilnahme an der Studie abzuhalten.

An die Fallgruppe wurde ein erweiterter Fragebogen geschickt, der zusätzlich das Thema Geburt umfasste. Es wurde nach Entbindungstermin und Schwangerschaftswoche, letzter Periode, errechneter Entbindungstermin, Geburtsmodus, Geburtsgewicht des Kindes, Komplikationen und Vorliegen einer Zervixinsuffizienz gefragt.

3.4.2 Impact of Event Scale-Revised (IES-R) Fragebogen

Die Erfassung psychischer Belastungsfolgen wurde mittels der deutschen Version des standardisierten Impact of Event Scale-Revised (IES-R) Fragebogens erhoben, dessen Original von Weiss DS & Marmar CR, 1997, stammt.[135] Die übersetzte deutsche Version stammt von Maercker & Stützwohl, 1998.[72] Er setzt sich aus 22 Fragen zusammen und erfragt die aktuelle Belastung durch ein extremes Ereignis.

Die Frauen wurden im Fragebogen zu Folgendem aufgefordert:

Denken Sie bitte an den Vorfall: Zervixdysplasie (bitte eintragen). Geben Sie im Folgenden an, wie Sie in der vergangenen Woche zu diesem Ereignis gestanden haben, indem Sie für jede der folgenden Reaktionen ankreuzen, wie häufig diese bei Ihnen aufgetreten ist.

Die Patientinnen wurden gebeten den Fragebogen entweder auszufüllen oder, falls beim Lesen des Fragebogens alle Fragen mit „überhaupt nicht“ angekreuzt worden wären, den Fragebogen durchzustreichen und ihn mit dem Zeitpunkt zu beschriften, ab welchem für die Patientin keine Belastung mehr bestand. Für jede Frage gab es vier Antwortmöglichkeiten: „überhaupt nicht“, „selten“, „manchmal“ und „oft“.

Die Itemwerte werden wie folgt bewertet:

„Überhaupt nicht“	= 0
„Selten“	= 1
„Manchmal“	= 3
„Oft“	= 5

Zur Berechnung einer posttraumatischen Belastungsstörung wurden zunächst die Subskalen „Intrusion“, „Vermeidung“ und „Hyperarousal“ erstellt. Diese berechnen sich aus der Addition der entsprechenden Itemwerte folgender Fragen:

„Intrusion“	= 1.+3.+6.+9.+14.+16.+20.
„Vermeidung“	= 5.+7.+8.+11.+12.+13.+17.+22.
„Hyperarousal“	= 2.+4.+10.+15.+18.+19.+21.

„Intrusion“ ist die „Bezeichnung für eine ungewollt wiederkehrende Erinnerung an belastende Erlebnisse oder Traumata“ (Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch online, 2014; [99]). Die Übererregung oder „Hyperarousal“ wird definiert als ein „Zustand vermehrter psychologischer und physiologischer Anspannung mit Unruhe, Ein- und Durchschlafstörung,

Reizbarkeit, aggressivem Verhalten, Konzentrationsstörungen, übermäßiger Wachsamkeit, gesteigerter Schreckhaftigkeit und psychosomatischen Symptomen“ (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch online, 2014; [99]). Schließlich lautet die Definition der „Vermeidung“: „Die Vermeidung gehört zu den häufigen Verhaltensmustern im Umgang mit angstbesetzten und belastenden Situationen, denen bewusst oder unbewusst zu entkommen versucht wird“ (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch online, 2014; [99]).

Die Subskalen „Intrusion“ und „Hyperarousal“ haben beide einen Minimalwert von 0 und einen Maximalwert von 35. In der Berechnung der „Vermeidung“ kann sich minimal ein Wert von 0 oder maximal ein Wert von 40 ergeben.

Die Verdachtsdiagnose einer posttraumatischen Belastungsstörung errechnet sich nach Maercker und Schützwohl (1998) nach der Formel:

$$X = (-0,02 * \text{Intrusion}) + (0,07 * \text{Vermeidung}) + (0,15 * \text{Übererregung}) - 4,36$$

Wenn $X > 0 \rightarrow$ Verdachtsdiagnose auf PTB

„PTB“ steht für „posttraumatische Belastung“. Ergibt sich ein errechneter Wert X größer 0, wird der Verdacht auf eine posttraumatische Belastungsstörung gestellt. Im Falle, dass alle Fragen mit „überhaupt nicht“ (=0) beantwortet werden würden, betrüge der PTB-Wert -4,36; würden alle Fragen mit „oft“ (=5) beantwortet werden betrüge er +2,99. Der kleinstmögliche zu errechnende Wert beträgt -5,06, der maximale Wert 3,69.

3.4.3 Belastungsthermometer

Das Belastungsthermometer ist eine Screeningmethode der Psychoonkologie und wird vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2005) empfohlen, um Krebspatienten mit jeglicher Belastungssituation zu detektieren und ihnen die bestmögliche psychologische Betreuung zukommen zu lassen. Ein Team des Instituts und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, übersetzte die englische Version des „Distress-Thermometer“ ins Deutsche.[78]

Im Fall dieser Studie wurde das Belastungsthermometer umgeschrieben und auf mögliche Ängste und Sorgen von Frauen zugeschnitten, die während der Schwangerschaft an einer zervikalen Dysplasie litten. Diesen Fragebogen erhielten nur die schwangeren Patientinnen. Zunächst ist ein Thermometer abgebildet, auf dem die Patientin eine Zahl zwischen 0 und 10 ankreuzen kann, je nachdem wie belastet sie sich fühlt. Es wurden Ängste bezüglich der eigenen Gebärmutter, der Fertilität, des Kindes, den Dysplasiekontrollen und einer weiteren Schwangerschaft erfragt. Außerdem wurde nach familiären Problemen im Umgang mit dem Partner und im Umgang mit den Kindern gefragt (siehe Anhang). Für jede Frage gab es die Antwortmöglichkeiten „ja“ oder „nein“.

Laut Mehnert et al. sollte „Ein Wert auf dem Distress-Thermometer von 5 oder höher (...) als Signal verstanden werden, dass der Patient auffällig belastet ist und Unterstützung benötigt.“ [78]

3.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in SPSS Version 19 eingegeben und ausgewertet. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95% gewählt, $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Zur Beschreibung der Patientencharakteristika, der Risikofaktoren, der Verlaufparameter sowie der Fragebogenauswertung wurden hauptsächlich deskriptive statistische Verfahren

verwendet. Metrische normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, metrische nicht normalverteilte Daten als Median (erstes Quartil Q1 – drittes Quartil Q3). Für kategoriale Variablen wurden die Häufigkeit und der Prozentwert angegeben. Je nach Skalenniveau und Verteilungscharakteristika wurden unterschiedliche statistische Tests angewendet:

Für metrische Variablen und einem Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U Test oder alternativ bei normal verteilten Variablen der t-Test verwendet. Mit dem Chi-Quadrat-Pearson Test wurden zwei kategoriale Merkmale auf ihre Unabhängigkeit überprüft. Alternativ wurde Fisher's exakter Test eingesetzt falls mindestens eine erwartete Häufigkeit unter 5 bzw. eine beobachtete Häufigkeit unter 0 lag.

Für die Berechnung von Zeitintervallen wurde als aktuelles Datum der 01.06.2012 festgelegt.

3.6 Definitionen

Erstdiagnose

Als Erstdiagnose wurden alle neu aufgetretenen zytologischen Abstriche der Gruppe \geq IIw definiert.

Regression

Eine Regression umfasst jede zytologische oder histologische Verbesserung einer histologisch gesicherten CIN 3. Dabei wird Regression durch drei Situationen definiert:

1. $<$ CIN 3 in der durchgeführten Konisation
2. $<$ CIN 3 in der im Follow-up (i.d.R. nach der Schwangerschaft) durchgeführten Knipsbiopsie oder
3. eine Normalisierung des zytologischen Befundes (Pap I/II) im Follow-up.

Progression

Progression ist definiert als eine Verschlechterung des CIN 3 Befundes hin zu einem Karzinom.

Heilung

Heilung ist definiert als ein aktueller zytologischer Befund der Gruppe I oder II.

Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeburtlichkeit werden alle Geburten vor der 37+0 Schwangerschaftswoche bezeichnet.[110]

Abort

Als Abort definiert man einen Verlust der Schwangerschaft vor der 24+0 Schwangerschaftswoche und einem Geburtsgewicht unter 500g. Es wird eine Unterteilung in Frühaborte (bis zur 12. Schwangerschaftswoche) und Spätaborte (12. bis 24. Schwangerschaftswoche) gemacht.[44, 110]

4 Ergebnisse

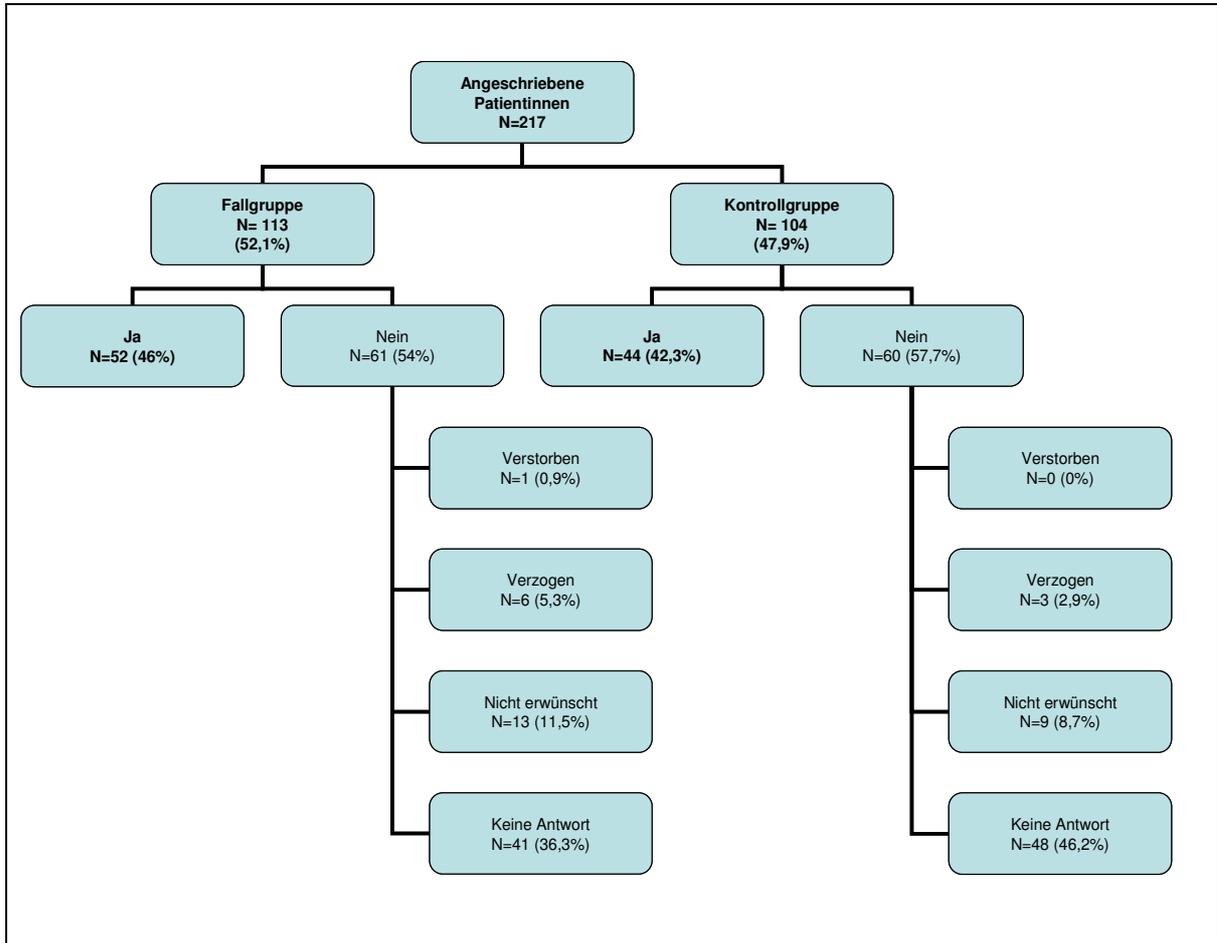
4.1 Deskriptive Darstellung des Patientinnenkollektivs

4.1.1 Teilnahme

Im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Juni 2011 wurden 113 Patientinnen mit einer CIN 3 oder einem zytologischen Abstrichbefund \geq IVa während der Schwangerschaft im Klinikum Großhadern vorstellig. Von diesen Frauen erklärten sich 52 (46%) Frauen aktiv bereit, an der Studie teilzunehmen. Sie bilden die Fallgruppe. Von 104 Kontrollen, gematched nach den teilnehmenden Schwangeren anhand von Diagnosejahr und Geburtsjahr \pm 4 Jahre, nahmen 44 (42,3%) an der Studie teil. 61 (54%) Patientinnen der Fallgruppe und 60 (57,7%) Patientinnen der Kontrollgruppe wurden nicht Teil der Studie. Hiervon erhielten wir von 41 (36,3%) Fällen und 48 (46,2%) Kontrollen keine Antwort. Es ist unklar, ob die Teilnahme nicht gewünscht war oder ob die Patientinnen verzogen waren. Bei sechs (5,3%) Fällen und drei (2,9%) Kontrollen waren die Unterlagen nicht zustellbar und es konnte keine aktuelle Adresse ausfindig gemacht werden. In der Fallgruppe war eine (0,9%) Patientin bereits verstorben.

13 (11,5%) Fälle und neun (8,7%) Kontrollen wünschten explizit keine Teilnahme. Die Gründe beliefen sich auf „Zeitmangel“ (n= 2 Fälle/3 Kontrollen), „Desinteresse an der Studie“ (n= 4/1), „Unzufriedenheit mit der damaligen Behandlung“ (n= 1/2), „Emotional zu aufwühlend“ (n= 5/1), „Zu großer Aufwand“ (n= 1/1) und „keine Preisgabe der Daten gewünscht“ (n= 0/1).

Abbildung 3: Teilnahme an der Studie



Zu einem zytologischen Zervikalabstrich und aktuellen HPV-Test am Klinikum Großhadern, erklärten sich 23 Fälle (44,2%) und 25 Kontrollen (56,8%) bereit. Alle anderen wünschten dies vor allem aufgrund des weiten Anfahrtsweges explizit nicht. Letztlich nahmen 22 Schwangere (42,3%) und 21 (47,7%) Kontrollen den Termin wahr, vier Frauen (ein Fall, drei Kontrollen) konnten trotz mehrmaliger Versuche telefonisch nicht erreicht werden und eine Patientin der Kontrollgruppe lehnte den Termin nachträglich ab.

4.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt in beiden Gruppen 32,0 Jahre (29,0 – 35,0). In der Fallgruppe liegen die Quartile zwischen 29 und 34 Jahren, in der Kontrollgruppe zwischen 29,5 und 36 Jahren. Fall 11 der Fallgruppe bildet mit 19 Jahren im Histogramm einen Ausreißer (Abb. 5). Bei dieser Patientin nahm keine der angeschriebenen gematchten Kontrollen teil.

Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose beider Gruppen

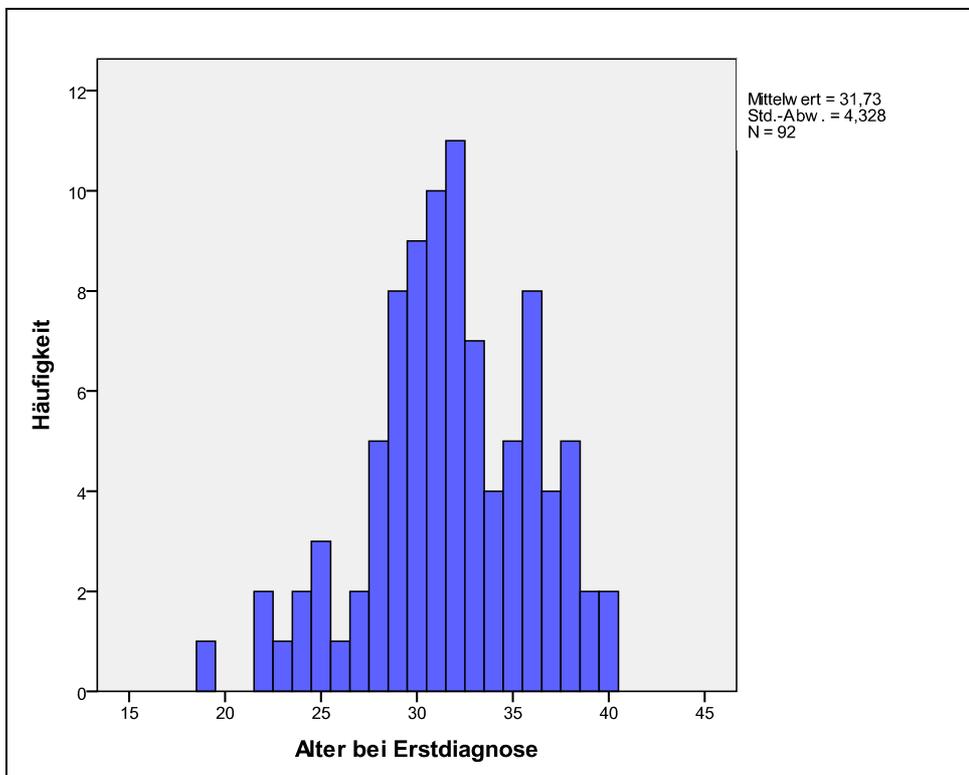
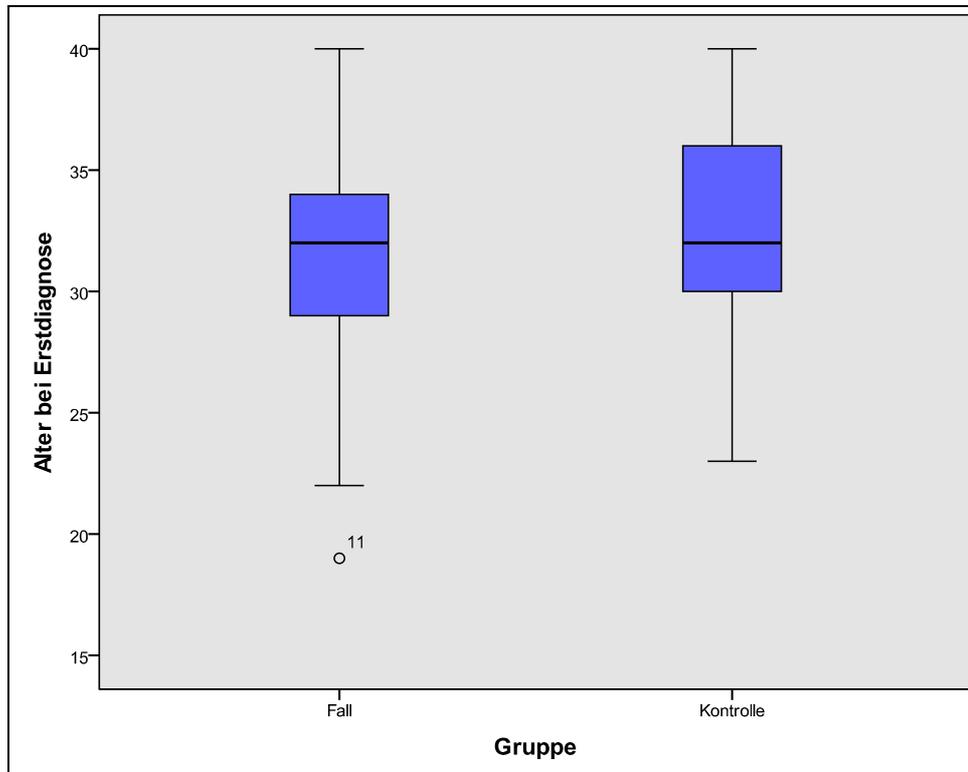


Abbildung 5: Alter bei Erstdiagnose der einzelnen Gruppen

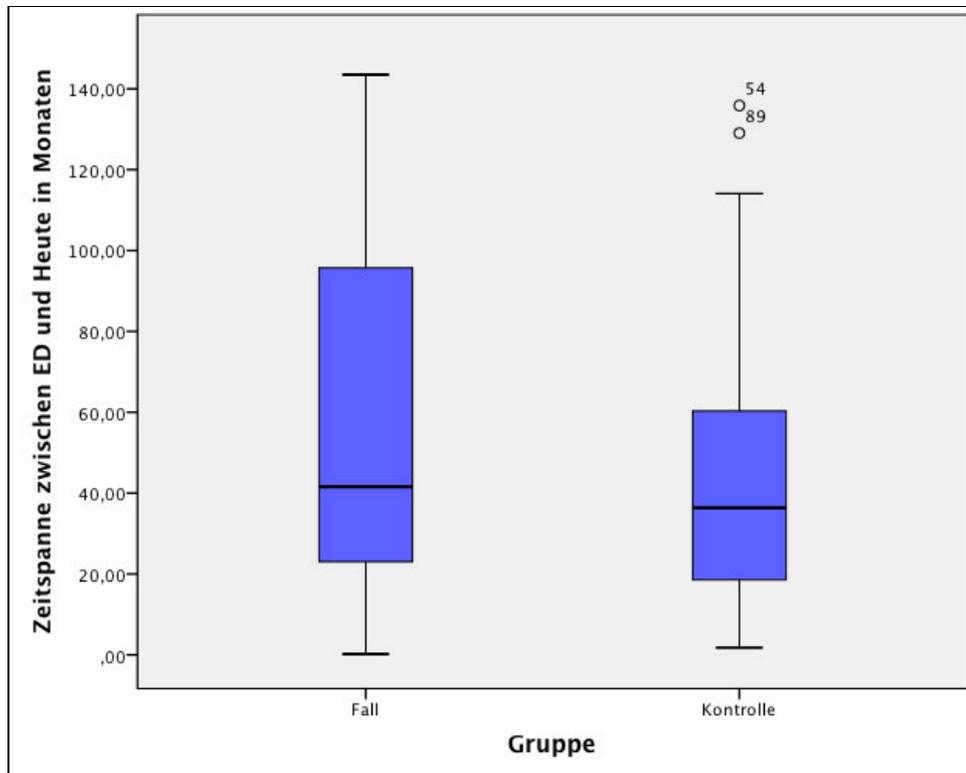


4.1.3 Follow-up Zeit

Der mittlere Zeitraum der Nachuntersuchung nach Erstdiagnose liegt in der Fallgruppe bei $59,16 \pm 43,11$ Monaten. Im Median wurde 41,61 Monate (22,67 – 98,14) nachuntersucht.

In der Kontrollgruppe beträgt der Mittelwert des Nachuntersuchungszeitraumes nach Erstdiagnose $46,13 \pm 37,84$ Monate und der Median 36,39 Monate (18,33 – 61,68). (Vgl. Abb. 6)

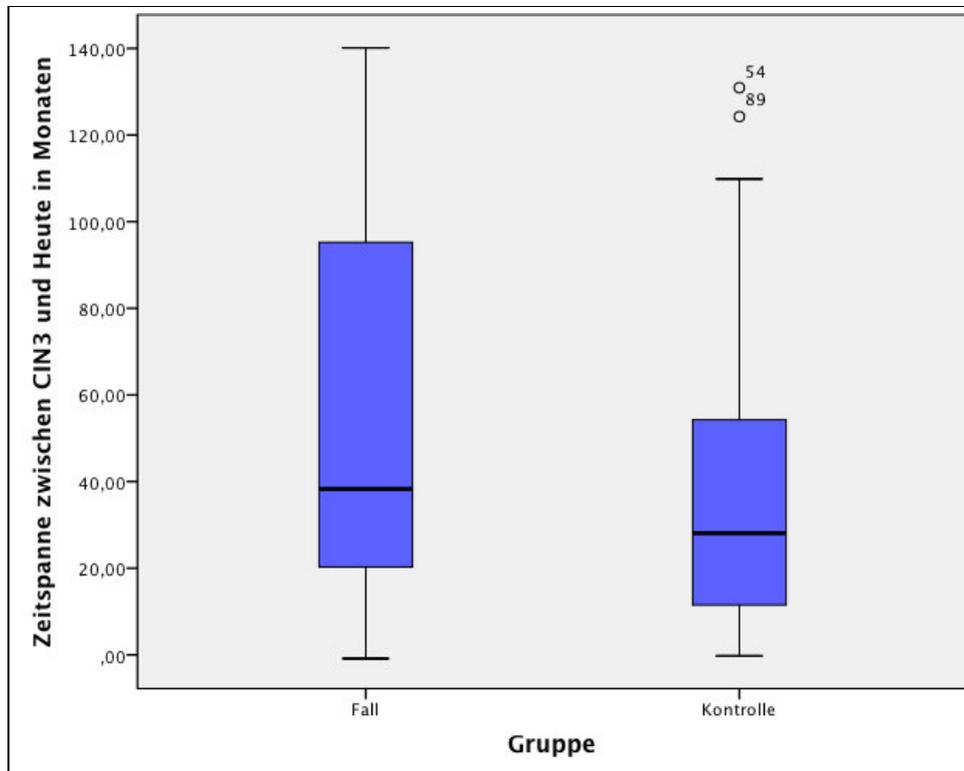
Abbildung 6: Nachuntersuchungszeitraum seit der Erstdiagnose einer dysplastischen Veränderung am Gebärmutterhals (Follow-up in Monaten)



Die Patientinnen Nr. 54 und Nr. 89 der Kontrollgruppe bilden im Boxplot-Diagramm einen Ausreißer.

Das mittlere Follow-up nach der Erstdiagnose einer histologisch gesicherten CIN 3 oder einem zervixzytologischen Abstrich der Gruppe IVa am Klinikum Großhadern lag in der Fallgruppe bei $54,90 \pm 43,77$ Monaten und in der Kontrollgruppe bei $38,52 \pm 37,12$ Monaten. Der Median beträgt in der Gruppe der Schwangeren 38,29 Monate (20,19 – 97,45) und in der Gruppe der Kontrollen 28,07 Monate (11,02 – 55,61). (Vgl. Abb. 7)

Abbildung 7: Nachuntersuchungszeitraum seit der Erstdiagnose einer CIN 3 / eines zervixzytologischen Abstrichs der Gruppe \geq IVa (Follow-up in Monaten)



Die Patienten Nr. 54 und Nr. 89 der Kontrollgruppe bilden im Boxplot-Diagramm einen Ausreißer.

4.1.4 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren wurden anhand des generellen Fragebogens erfasst. Es wurden die Faktoren Nikotinabusus, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Immunschwäche, Immunsuppressiva-Einnahme, Gravidität und Parität erfragt.

Insgesamt gaben 23 (45,1%) Fälle und 27 (61,4%) Kontrollen an, in ihrem Leben jemals geraucht zu haben. Bei 12 (23,5%) Frauen der Fallgruppe und 15 (34,1%) Frauen der Kontrollgruppe ist dies auch heute noch der Fall. Die Zahl der Frauen, die früher einmal geraucht haben und im Laufe ihres Lebens damit aufhörten liegt in der Fallgruppe bei 11

Frauen und in der Kontrollgruppe bei 12. Bei einer teilnehmenden Patientin ist das Rauchverhalten nicht bekannt.

Durchschnittlich lag der Zigarettenkonsum in der Fallgruppe bei einem Mittelwert von $6,9 \pm 5,9$ PackYears und in der Kontrollgruppe bei einem Mittelwert von $7,5 \pm 5,5$ PackYears. In beiden Gruppen liegt die Spannweite zwischen 0,5 und 20,0 PackYears. Es zeigt sich in Bezug auf die Mittelwerte der PackYears kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (t-Test: $p=0,723$; T-Wert= $-0,357$).

Orale Kontrazeptiva wurden insgesamt durch 75,8% ($n=72$) der Frauen eingenommen. Innerhalb der einzelnen Gruppen nahmen 74,5% ($n=38$) der Fälle und 77,3% ($n=34$) der Kontrollen in ihrem Leben jemals ein orales Kontrazeptivum zu sich. Der mittlere Konsumzeitraum liegt in der Fallgruppe bei $9,4 \pm 4,6$ Jahren (Min 1 Jahr, Max 20 Jahre). Die Kontrollgruppe nahm im Durchschnitt $11,1 \pm 5,8$ Jahre ein orales Kontrazeptivum ein (Min 0,5 Jahre, Max 20,5 Jahre). Es zeigt sich zwischen den Mittelwerten der Gruppen kein signifikanter Unterschied (t-Test: $p=0,184$; T-Wert= $-1,341$).

Die Auswertung der Fragebögen ergibt, dass keine der Frauen eine Schwäche des Immunsystems hat oder in ihrer Vorgeschichte die Einnahme eines Immunsuppressivums aufzeigt.

Der Mittelwert der Gravidität beträgt in der Fallgruppe $2,4 \pm 1,6$ Schwangerschaften, in der Kontrollgruppe $1,1 \pm 1,2$. Hierbei liegt die Spannweite in der Fallgruppe zwischen 1 und 9, in der Kontrollgruppe zwischen null und fünf Schwangerschaften. Die Mittelwerte sind signifikant unterschiedlich (t-Test: $p=0,000$; T-Wert= $4,619$).

Die Anzahl der Geburten beläuft sich in der Fallgruppe im Durchschnitt auf $1,9 \pm 1,0$, mit maximal fünf und minimal einer Geburt. Der Mittelwert der Parität in der Kontrollgruppe liegt bei $0,9 \pm 1,0$, mit einem Maximum von drei und einem Minimum von null Geburten. Es zeigt sich auch hier ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte (t-Test: $p=0,000$; T-Wert= $5,154$).

4.2 Verläufe der CIN 3

4.2.1 Zeitlicher Verlauf

Von insgesamt 52 Patientinnen der Fallgruppe war es bei 28 Frauen (53,9%) möglich, den Zeitpunkt des letzten unauffälligen Zervikalabstrichs zu ermitteln. In der Kontrollgruppe liegt diese Zahl bei 33 (75%) von 44 Frauen. Die Mittelwerte der Monate zwischen dem letzten unauffälligen Befund und der Erstdiagnose liegen in der Fallgruppe bei $14,8 \pm 12,6$ Monaten und in der Kontrollgruppe bei $10,2 \pm 6,4$ Monaten und zeigen keinen statistischen Unterschied zwischen den Gruppen (t-Test: $p=0,089$, T-Wert=1,747).

Angesichts des Zeitpunkts der Erstdiagnose in Bezug auf die Schwangerschaft wurde in der Fallgruppe zwischen „vor“ und „während“ der Schwangerschaft unterschieden. Bei 42,3% der Fälle ($n=22$) wurde die Dysplasie vor der Schwangerschaft diagnostiziert, bei 57,7% ($n=30$) während der Schwangerschaft (Abb.8). Aufgegliedert in die einzelnen Trimester lag der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Frauen, deren Dysplasie während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, in 70% ($n=21$) der Fälle im ersten Trimester, in 30% ($n=9$) der Fälle im zweiten und in keinem der Fälle im dritten Trimester. (Abb.9)

Abbildung 8: Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Fallgruppe

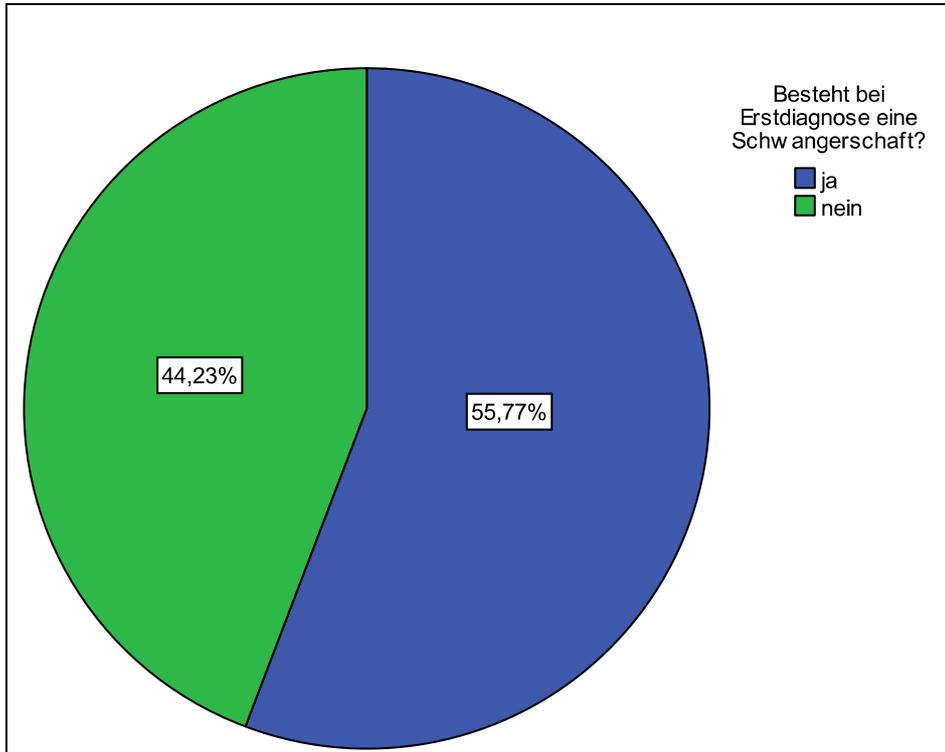
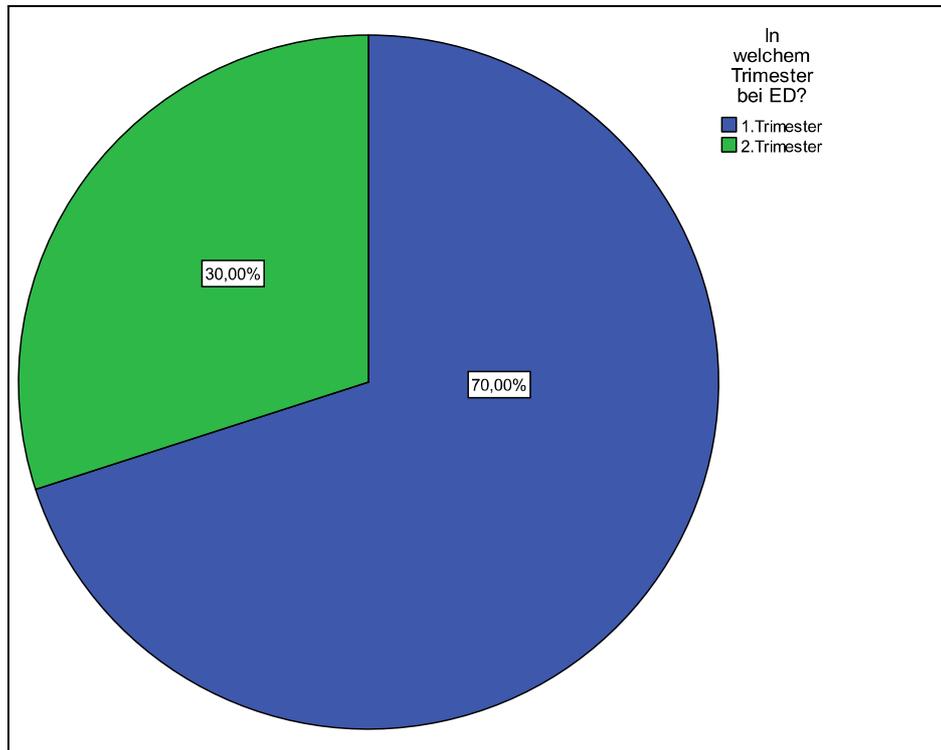


Abbildung 9: Trimester bei Erstdiagnose



Im weiteren Verlauf erfolgte bei den Frauen mit einem auffälligen zytologischen Abstrichbefund beziehungsweise einem pathologischen histologischen Befund Kontrollen in regelmäßigen Abständen.

Während der Schwangerschaft wurden die Frauen im Mittel alle $7,58 \pm 2,93$ Wochen kontrolliert. Der Median liegt hier bei 7,33 Wochen (5,50 – 9,17).

Im Mittel kam es nach der Erstdiagnose in der Fallgruppe innerhalb von $6,7 \pm 6,4$ Monaten zum Nachweis einer hochgradigen Dysplasie (\geq IVa / CIN 3). In der Kontrollgruppe liegt dieser Zeitraum bei $10,1 \pm 8,6$ Monaten. Statistisch zeigt sich hier zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (t-Test: $p=0,121$, T-Wert=-1,576).

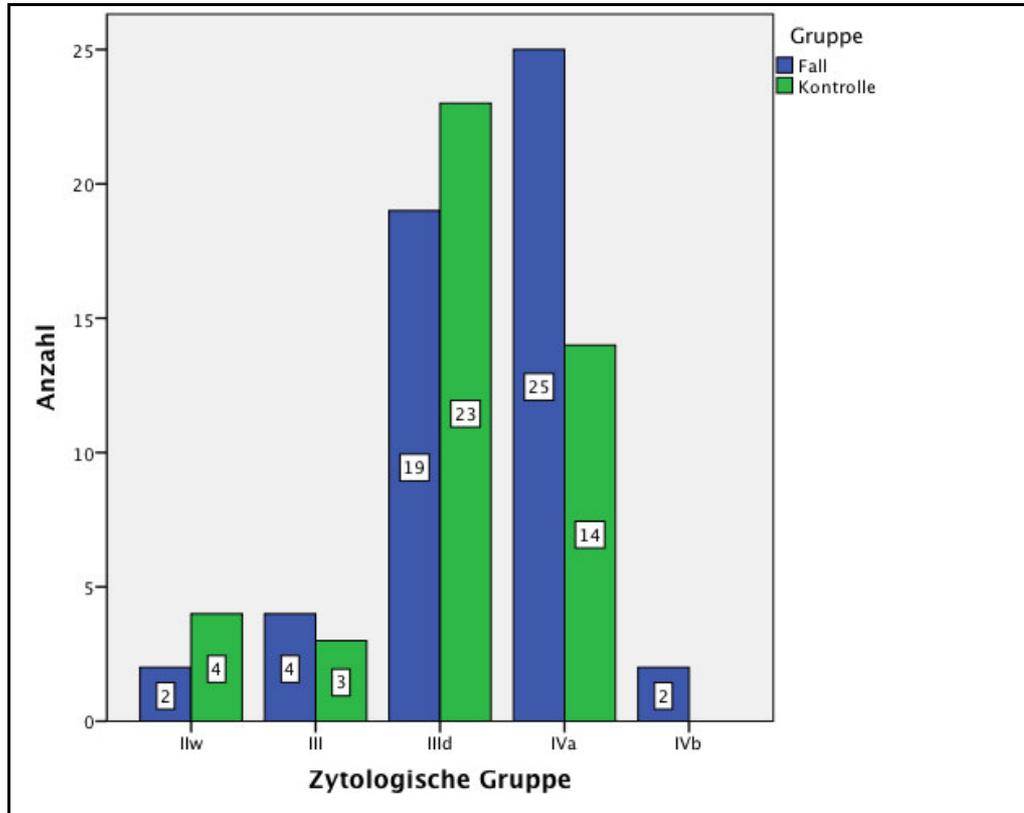
4.2.2 Befunde bei Erstdiagnose

Die Dysplasie stellte sich bei den Patientinnen bei Erstdiagnose zunächst mittels eines pathologischen zytologischen Abstrichs dar. Die Befunde reichten von einem Befund der Gruppe IIw bis hin zu einer Gruppe IVb.

Im Rahmen der Erstdiagnose hatten 3,8% (n=2) der Patientinnen der Fallgruppe und 9,1% (n=4) der Kontrollen einen zytologischen Abstrich der Gruppe IIw, 7,7% (n=4) der Fälle und 6,8% (n=3) der Kontrollen einen zytologischen Abstrich der Gruppe III, 36,5% (n=19) und 52,3% (n=23) hatten einen zytologischen Abstrichbefund der Gruppe III. 48,1% (n=25) und 31,8% (n=14) zeigten einen zytologischen Befund der Gruppe IVa und 3,8% (n=2) der Fälle und keine der Kontrollen hatten einen zytologischen Abstrich der Gruppe IVb. (Abb.9)

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,226$, Chi²Test).

Abbildung 10: Zervixzytologischer Abstrichbefund bei Erstdiagnose



Biopsien zur histopathologischen Abklärung wurden an diesem Termin bei neun Frauen der Fallgruppe und vier Frauen der Kontrollgruppe entnommen. Diese zeigten folgende Ergebnisse (Tab. 6): In der Fallgruppe zeigte sich bei einer Patientin mit der zytologischen Gruppe IIId eine CIN 1 und bei einer Patientin mit der zytologischen Gruppe IIId eine CIN 2. Eine CIN 3 wurde bei insgesamt sieben Frauen der Fallgruppe bei Erstdiagnose diagnostiziert. Hiervon wiesen zwei Patientinnen die zytologische Gruppe IIId, vier Patientinnen die Gruppe IVa und eine Patientin die Gruppe IVb auf. Das Kontrollkollektiv zeigte eine Patientin mit einem zytologischen Befund der Gruppe IVa und einer CIN 2 auf. Die restlichen drei Patientinnen wiesen in einem Fall einen zytologischen Abstrich der Gruppe IIId und in zwei Fällen der Gruppe IVa auf und hatten histologisch eine CIN 3. Bei 43 Fällen und 40 Kontrollen wurde im Rahmen der Erstdiagnose keine Knipsbiopsie

durchgeführt.

Tabelle 6: Gegenüberstellung von zytologischer Gruppe und histologischem Befund bei Erstdiagnose

Gruppe			Zytologische Gruppe bei ED					Gesamt
			IIw	III	IIID	IVa	IVb	
Fälle	Histologie bei ED	CIN1	0	0	1	0	0	1
		CIN2	0	0	1	0	0	1
		CIN3	0	0	2	4	1	7
		Nicht erhoben	2	4	15	21	1	43
	Gesamt	2	4	19	25	2	52	
Kontrollen	Histologie bei ED	CIN2	0	0	0	1		1
		CIN3	0	0	1	2		3
		Nicht erhoben	4	3	22	11		40
	Gesamt	4	3	23	14		44	
Gesamt	Histologie bei ED	CIN1	0	0	1	0	0	1
		CIN2	0	0	1	1	0	2
		CIN3	0	0	3	6	1	10
		Nicht erhoben	6	7	37	32	1	83
	Gesamt	6	7	42	39	2	96	

ED = Erstdiagnose; Bei 2 Fällen und 1 Kontrolle zeigte sich bei ED zytologisch ein Befund der Gruppe IIID und histologisch eine CIN3. Bei der Mehrzahl wurde bei diesem Kontrolltermin keine Knipsbiopsie entnommen.

4.2.3 Erstdiagnose einer hochgradigen zervikalen Dysplasie

Eine durch das Klinikum Großhadern histologisch gesicherte hochgradige zervikale Dysplasie liegt bei 40 Fällen (76,9%) und 40 Kontrollen (90,9%) vor. In der Fallgruppe wurde in 12 Fällen (23,1%) keine Probenbiopsie während der Schwangerschaft entnommen. Dies lag häufig daran, dass schwangere Patientinnen erst spät in die Dysplasie-Sprechstunde des Klinikums überwiesen wurden (3. Trimenon) und die Probenbiopsie ablehnten. In keinem der Fälle wurde auswärts in der niedergelassenen gynäkologischen Praxis eine Probenbiopsie

der Portio zur histologischen Aufarbeitung entnommen. In der Kontrollgruppe wurden vier Frauen (9,1%) ohne histologisch gesicherte zervikale Dysplasie konisiert. Im operativ entnommenen Konisat zeigte sich bei allen vier Frauen eine CIN 3.

4.2.4 HPV-Befund während der Dysplasie

Während alle Frauen dieser Studie im Verlauf eine CIN 3 bzw. einen zytologischen Abstrichbefund der Gruppe \geq IVa aufwiesen, ist es fraglich, ob auch alle Frauen mit diesem Befund im Verlauf einen positiven HPV-Befund hatten. Spätestens sobald die Frauen an die Klinik überwiesen wurden, wurde auch in den meisten Fällen eine HPV-Diagnostik durchgeführt. Die Zeitpunkte variieren also.

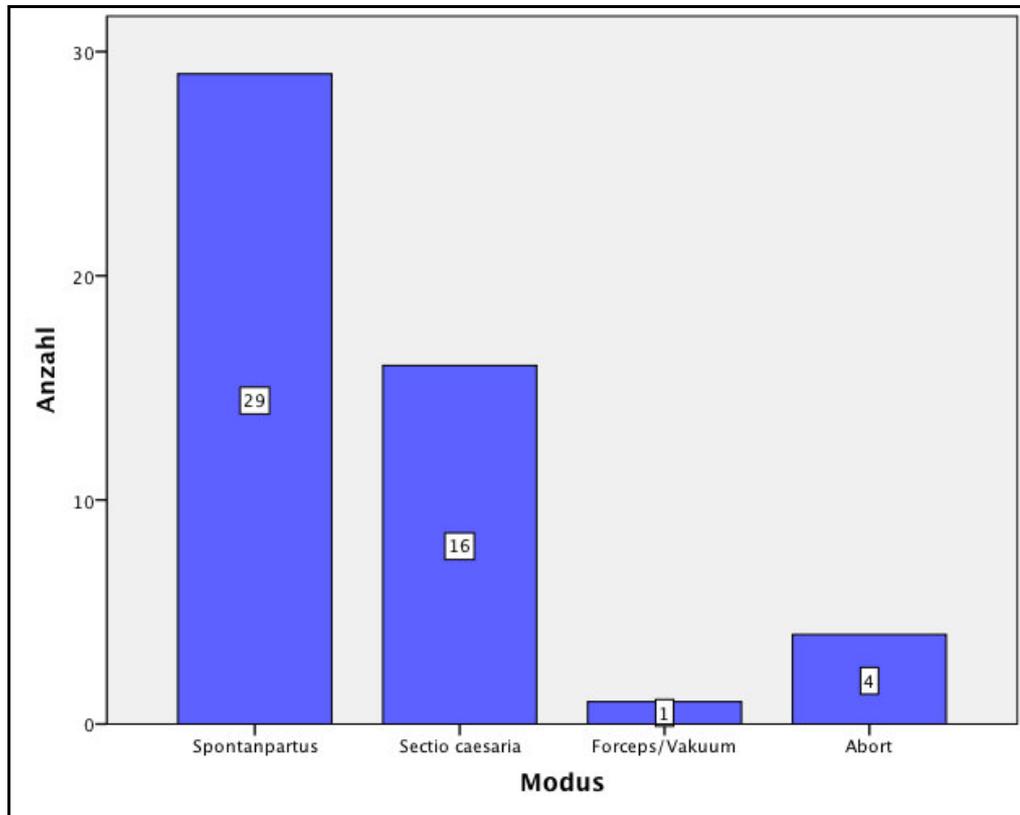
Insgesamt wurden bei 98,1% (n=51) der Fälle und bei 95,5% (n=42) der Kontrollen eine HPV-Diagnostik durchgeführt und diese zeigte in allen Fällen einen positiven Nachweis von HP-Viren vom high-risk Typ. Keine der Frauen mit einer hochgradigen Dysplasie zeigte einen negativen Test auf HP-Viren vom high-risk Typ. Bei den restlichen Patientinnen wurde aus unbekanntem Gründen keine HPV-Testung durchgeführt.

4.2.5 Geburtsmodus

Die Details zur Schwangerschaft und Geburt wurden ausschließlich in der Fallgruppe erhoben.

Den Geburtsmodus stellten hauptsächlich die vaginale Spontangeburt (58%, n=29) und die Sectio caesaria (32%, n=16) dar. 2 % (n=1) gebaren über eine Vakuumextraktion, in 8% der Fälle (n=4) kam es zum frühzeitigen Abort. Bei 2 Fällen ist der Geburtsmodus nicht bekannt.

Abbildung 11: Geburtsmodus der Fallgruppe



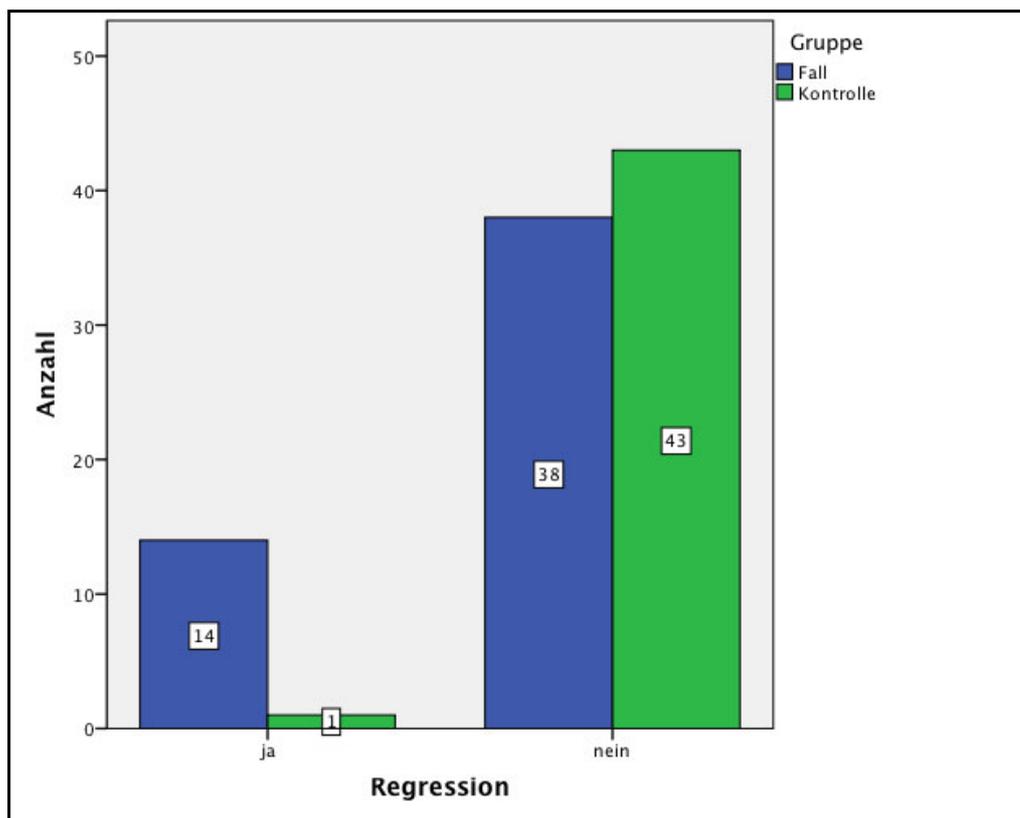
Die mediane Schwangerschaftswoche in der geboren wurde lag bei 40 (39 - 41). Hierbei wurden die Aborte nicht miteinbezogen. Die frühzeitigen Aborte zeigten einen Median von 10 Schwangerschaftswochen (7,25 - 12). Es handelte sich hierbei um den ersten Abort der Frauen. 9,8% (n=5) der Schwangeren hatten eine Frühgeburt (Vgl. Kap. 3.6), 90,2% (n=46) der Frauen entbanden nach der 37+0 Schwangerschaftswoche.

In 7,2% der Fälle (n=4) kam es während der Schwangerschaft zu einer Zervixinsuffizienz.

4.2.6 Regressionsraten

Im Rahmen dieser Studie kam es in 14 Fällen der Fallgruppe (26,9%) und in einem Fall der Kontrollgruppe (2,2%) im Verlauf zu einer Regression der hochgradigen zervikalen Dysplasie. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (exakter Test nach Fisher: $p=0,01$). In der Fallgruppe befanden sich 12 Patientinnen (85,7%) zum Zeitpunkt der Regression postpartal. Bei zwei Frauen (14,3%) kam es bereits vor der Geburt zu einer Regression der CIN 3.

Abbildung 12: Anzahl der Fälle mit Regression in beiden Gruppen



Wie in Tabelle 7 erkennbar wurde im Konisat von fünf konisierten Patientinnen der Fallgruppe eine Regression der CIN 3 festgestellt, nämlich in einem Fall zu einer CIN 2 und in vier Fällen zu einem unauffälligen histologischen Befund. Im Fall von neun schwangeren Patientinnen wurde eine Konisation aufgrund einer kolposkopischen und zytologischen bzw. histologischen Befundregression postpartal nicht durchgeführt: hier entwickelte sich in zwei Fällen eine Regression hin zu einer CIN 1, in drei Fällen zu einem benignen Befund und in vier Fällen zu einem zytologischen Abstrichbefund der Gruppe II. Bei den Letzteren ist nur ein zytologischer Befund vorhanden, da aufgrund einer unauffälligen Kolposkopie keine Knipsbiopsie entnommen wurde. Eine Patientin der Fallgruppe befand sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung acht Wochen postpartal und wies histologisch eine CIN 3 auf. In diesem Fall war eine Konisation bereits indiziert worden. Eine weitere schwangere Patientin befand sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der 37. Schwangerschaftswoche und wies zytologisch einen Abstrichbefund der Gruppe IVa auf; es wurde keine Probenbiopsie entnommen.

Die Kontrollgruppe verzeichnet wie bereits oben erwähnt eine Patientin mit einer Regression der CIN 3. Hierbei wurde im Konisat ein benigner Befund diagnostiziert.

Der mediane Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und der Regression liegt in der Fallgruppe bei 14,5 Monaten (9,75 - 27,5), in der Kontrollgruppe bei 2 Monaten.

Es dauerte in der Fallgruppe im Mittel 11,87 Monate von der Erstdiagnose der CIN 3 bis hin zur Regression. Im Median vergingen 9,48 Monate (7,53 - 16,56).

In der Kontrollgruppe dauerte es bei der Patientin, die eine Regression aufwies, 1,54 Monate von der CIN 3 bis zu der Regression des Befundes.

Tabelle 7: Regressionsraten und postpartale Befunde

		Antepartale		Postpartaler / Operativer Befund			
		Diagnose		Benigne / zytologische Gruppe II	CIN1	CIN2	CIN3
Fallgruppe	n	52	11	2	1	37	0
	%	100	21,1	3,9	1,9	73,1	0
	Regression (%)	26,9					
Kontrollgruppe	n	44	1	0	0	43	0
	%	100	2,2	0	0	97,8	0
	Regression (%)	2,2					

Tabelle 8 zeigt unter Angabe der genauen Fallnummer der Patientin den Regressionsbefund und den medianen Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Regression auf.

Tabelle 8: Fallnummer der Patientinnen mit Regression der CIN 3

Fallnr.	Gruppe	Konisation	Befund	Zeit von ED bis Regression (in Monaten)	Zeit von CIN 3 bis Regression (in Monaten)
Fall 1	Fall	nein	CIN1	11	
Fall 3	Fall	nein	CIN1	14	
Fall 6	Fall	ja	CIN2	8	
Fall 7	Fall	nein	benigne Zytolog.	36	
Fall 14	Fall	nein	Gruppe II Zytolog.	9	
Fall 15	Fall	nein	Gruppe II Zytolog.	10	
Fall 18	Fall	nein	Gruppe II	20	
Fall 20	Fall	ja	Benigne	29	
Fall 26	Fall	ja	Benigne	9	
Fall 73	Kontrolle	ja	Benigne	2	
Fall 83	Fall	nein	Benigne	31	
Fall 185	Fall	ja	Benigne	17	
Fall 188	Fall	ja	Benigne Zytolog.	13	
Fall 193	Fall	nein	Gruppe II	27	
Fall 194	Fall	nein	Benigne	15	
<u>Gesamt</u>	14 Fälle	ja nein	Benigne CIN1 CIN2 Zytolog. Gruppe II	medianer Zeitraum 14,5 Monate	9,48 Monate
	1 Kontrolle	ja	Benigne	2 Monate	1,54 Monate

ED = Erstdiagnose;

Fallnummern mit zugehöriger Gruppe, Konisation ja/nein, Regressionsbefund und medianem Zeitraum zwischen ED und Regression.

4.2.6.1 Regression und Geburtsmodus

Zur Regression kam es bei 27,6% nach Spontangeburt und bei 31,3% nach Schnittentbindung.

Die neun Frauen, bei denen postpartal keine Konisation durchgeführt wurde, gebaren in fünf Fällen (62,5%) spontan und in drei Fällen (37,5%) per Sectio caesaria. Bei einer dieser Patientinnen ist der Geburtsmodus nicht bekannt.

4.2.7 Progressionsraten

Keiner der untersuchten Fälle zeigte eine Progression der CIN 3 hin zu einem Zervixkarzinom.

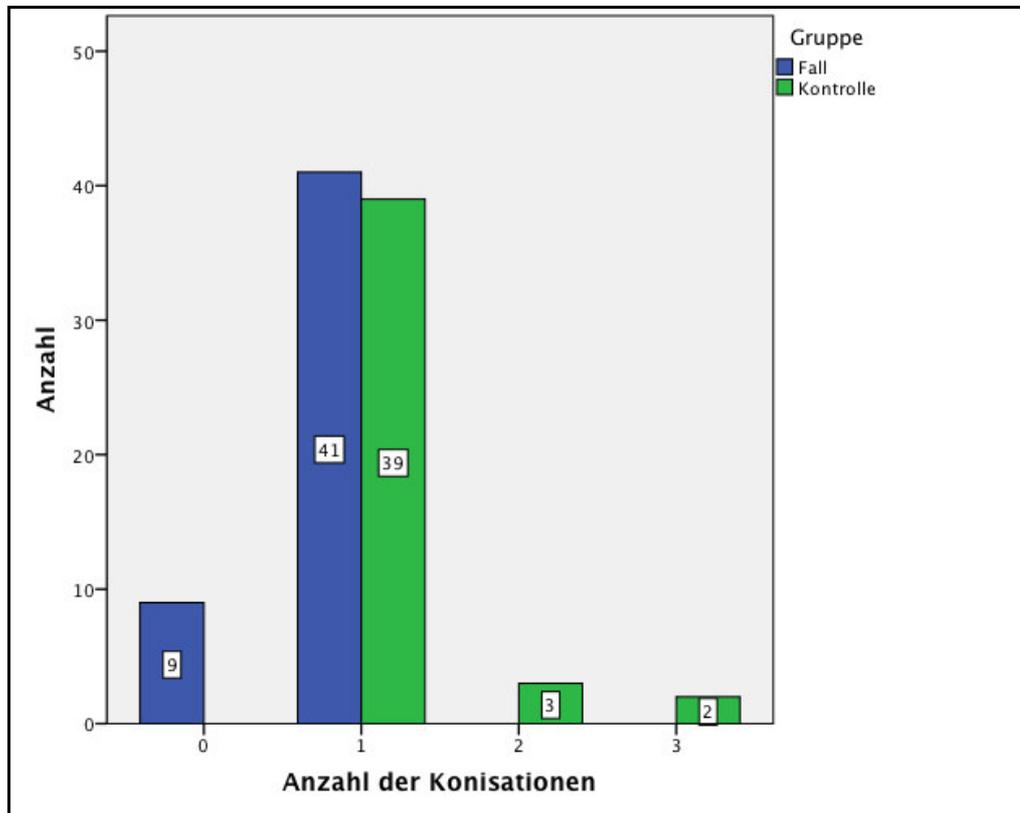
4.2.8 Konisationsrate

Der Vergleich der Konisationsrate der beiden Gruppen zeigt einen signifikanten Unterschied (Chi²-Test: $p=0,003$): in der Fallgruppe wurden 18,0% ($n=9$) der Patientinnen gar nicht konisiert, 78,8% ($n=41$) wurden im Verlauf ein Mal konisiert. Zwei Fälle befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung präpartal oder acht Wochen postpartal und wurden in die Berechnung nicht mit einbezogen (Vgl. Kap. 4.2.5). Die Indikation zur Konisation bestand aufgrund einer Persistenz der hochgradigen Dysplasie bei den schwangeren Patientinnen in der Kontrolluntersuchung acht Wochen postpartal.

In der Kontrollgruppe hingegen wurden alle Patientinnen konisiert, da eine hochgradige zervikale Dysplasie außerhalb der Schwangerschaft eine Indikation zur sofortigen Konisation darstellt. 88,6% ($n=39$) der Patientinnen der Kontrollgruppe wurden ein Mal konisiert. Aufgrund einer non in sano Resektion mussten 6,8% ($n=3$) re-konisiert und 4,5%

(n=2) re-re-konisiert werden.

Abbildung 13: Anzahl der Konisationen der beiden Gruppen



4.2.9 Heilungsraten

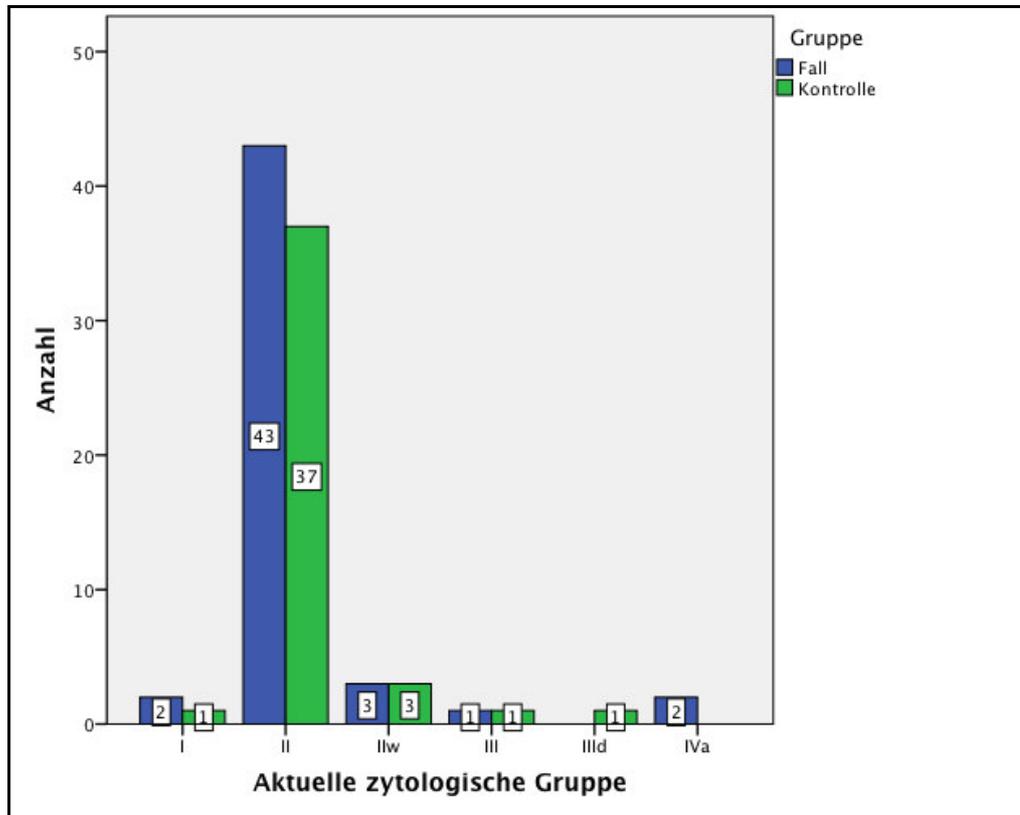
Als Heilung wurde ein aktueller zytologischer Befund der Gruppe I oder II definiert. (Vgl. Kap. 3.6)

Die Gruppe der Schwangeren zeigten in 45 (88,2%) von 52 Fällen eine Heilung, wovon zwei Patientinnen einen zytologischen Abstrich der Gruppe I und 43 Patientinnen der Gruppe II aufwiesen. Bei einer Patientin ist der aktuelle zytologische Abstrichbefund nicht bekannt. Sechs Fälle hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch einen auffälligen Befund: drei

hatten einen Abstrich der Gruppe IIw, eine Patientin einen der Gruppe III und zwei weitere Frauen hatten einen zytologischen Abstrich der Gruppe IVa. Die Frauen mit dem pathologischen Befund der zytologischen Gruppe IVa befanden sich zum Zeitpunkt der Auswertung acht Wochen postpartal oder präpartal und waren aufgrund dessen noch nicht therapiert worden. Bei einer Patientin war ein aktueller zytologischer Befund nicht zu ermitteln.

In der Kontrollgruppe kam es bei 38 (88,3%) von 43 Frauen zu einer Heilung der CIN 3, davon in einem Fall zu einem zytologischen Abstrich der Gruppe I und in 37 Fällen der Gruppe II. Keine Heilung der CIN 3 wurde bei fünf Kontroll-Patientinnen festgestellt. Es hatten drei Frauen einen zytologischen Abstrichbefund der Gruppe IIw, eine Frau die zytologische Gruppe III und eine weitere hatte einen Befund der Gruppe IIID. Auch in dieser Gruppe fehlt bei einer Patientin der aktuelle zytologische Befund.

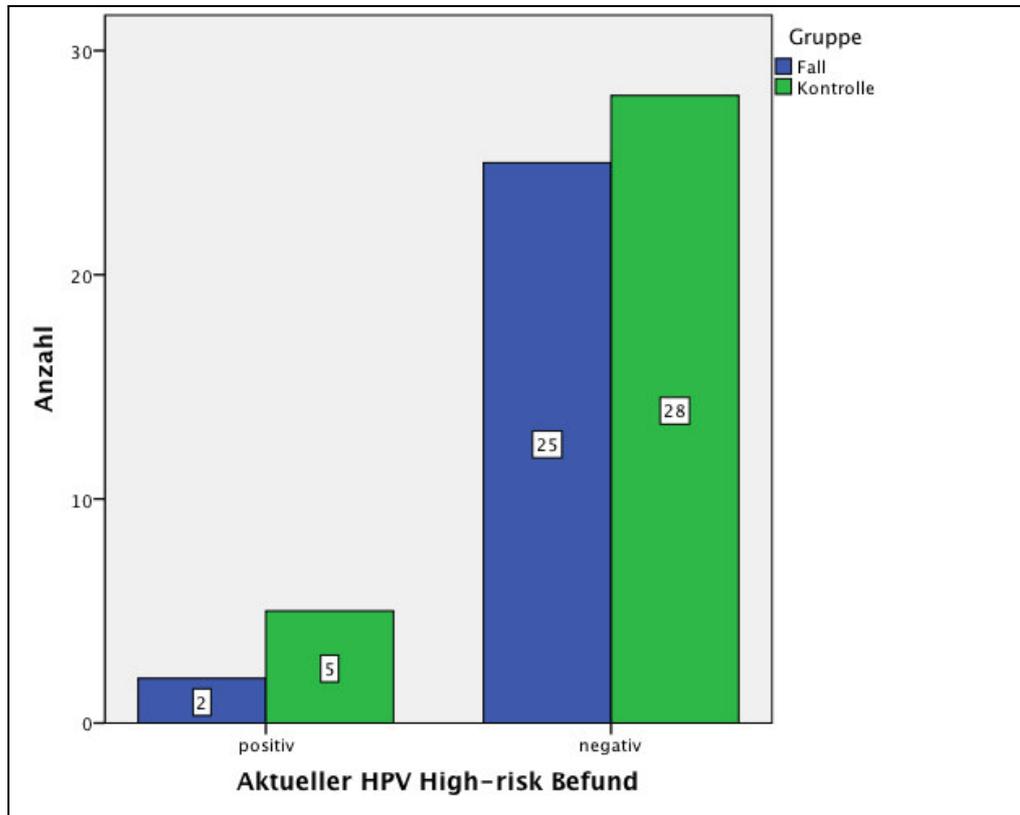
Abbildung 14: Heilung: aktueller zytologischer Abstrichbefund der beiden Gruppen



Bei 27 Patientinnen der Fallgruppe und 33 Patientinnen der Kontrollgruppe wurde ein aktueller HPV-Befund ermittelt. In der Fallgruppe sind 25 Patientinnen (92,6%) HPV high-risk negativ und 2 Patientinnen (7,4%) HPV high-risk positiv. Diese zeigen zytologisch einen Pap IIw und einen Pap IVa. Hingegen in der Kontrollgruppe haben fünf Patientinnen (15,2%) einen positiven HPV high-risk Befund: zwei Patientinnen weisen zytologisch einen Abstrichbefund der Gruppe II auf, eine Patientin die Gruppe IIw, eine Patientin einen Befund der Gruppe III und eine Patientin die Gruppe IIIId. 28 Kontrollen (84,8%) sind HPV high-risk negativ.

Es zeigt sich hier keine statistische Signifikanz, die Nullhypothese wird angenommen (exakter Test nach Fisher: $p=0,442$).

Abbildung 15: Aktueller HPV high-risk Befund der beiden Gruppen



Stellt man den HPV-Befund während der Dysplasie und den aktuellen Befund gegenüber, ergibt sich folgendes Bild (Tab. 9): zwei der Fälle, die während der CIN 3 einen positiven HPV-Befund hatten, haben diesen auch am Ende des Nachuntersuchungszeitraumes noch. In der Kontrollgruppe kam es in weniger Fällen zu einer Elimination des HP-Virus: hier zeigen fünf Frauen, die während der Dysplasie einen positiven HPV high-risk Befund hatten, eine Persistenz dessen.

Tabelle 9: Gegenüberstellung aktueller HPV high-risk Befund und Befund während der Dysplasie

Gruppe			aktueller HPV high-risk Befund		Gesamt
			positiv	negativ	
Fall	HPV high-risk	Positiv	2	24	26
	Befund während der	%	7,4	88,9	96,3
	Dysplasie	Nicht	0	1	1
		erhoben	0	3,7	3,7
		%			
	Gesamt		2	25	27
	%		7,4	92,6	100
Kontrolle	HPV high-risk	Positiv	5	27	32
	Befund während der	%	15,2	81,8	97
	Dysplasie	Nicht	0	1	1
		erhoben	0	3	3
		%			
	Gesamt		5	28	33
	%		15,2	84,8	100

4.3 Belastung

Von 52 verschickten IES-R Fragebögen in der Fallgruppe bekamen wir 46 Stück (88,5%) ausgefüllt zurück. In der Kontrollgruppe erhielten wir alle Fragebögen zurück (n=44, 100%). Von 52 versendeten Belastungsthermometern wurden 51 ausgefüllte Bögen zurückgeschickt.

4.3.1 Auswertung des IES-R Fragebogen

Für jede der 22 Fragen des IES-R Fragebogens gab es jeweils folgende Antwortmöglichkeiten: „überhaupt nicht“, „selten“, „manchmal“ und „oft“. Die Patientinnen wurden aufgefordert den Fragebogen durchzustreichen, sollten sie beim Durchlesen des Fragebogens jede Frage mit „überhaupt nicht“ beantworten, sich also nicht mehr belastet fühlen. (Vgl. Kap. 3.4.2)

Tabelle 10 gibt eine Übersicht der Antworten auf die Fragen des IES-R Fragebogens der beiden Gruppen. Die Zahlen 1 bis 4 stehen für die jeweiligen Antwortmöglichkeiten: „überhaupt nicht“ (1), „selten“ (2), „manchmal“ (3) und „oft“ (4). Im Folgenden werden die Fragen näher beschrieben, die einen signifikanten Unterschied der gegebenen Antworten der beiden Gruppen zeigen.

Aus der Gruppe der Fragen, die auf eine Intrusion hindeuten, ergeben die Fragen 3, 9, 14 und 20 einen signifikanten Unterschied zwischen den ausgewählten Antworten der beiden Kollektive. Frage 3 - „Andere Dinge erinnerten mich immer wieder daran“ - zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi²-Test: p=0,033): hier beantworteten 22,7% der Kontrollen die Frage mit „manchmal“ im Gegensatz zu 5,8% in der Fallgruppe. Die Antwort „überhaupt nicht“ wurde von beiden Gruppen am häufigsten gewählt.

Für Frage 9 - „Bilder, die mit dem Ereignis zu tun hatten, kamen mir plötzlich in den Sinn“ - wird die Nullhypothese abgelehnt (Chi²-Test: p=0,005). Die Fallgruppe beantwortete diese

Frage in 59,6% mit „überhaupt nicht“ und in 1,9% mit „oft“. Die Kontrollgruppe hingegen gab in 54,5% die Antwort „überhaupt nicht“ und in 20,5% die Antwort „oft“.

In der Fallgruppe wurde Frage 14 „Ich stellte fest, dass ich handelte oder fühlte, als ob ich in die Zeit (des Ereignisses) zurückversetzt sei“ in 67,3% mit „überhaupt nicht“, in 13,5% mit „selten“, in 1,9% mit „manchmal“ und in 3,8% mit „oft“ beantwortet. Die Nullhypothese, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen Frage 14 und Gruppe besteht, wird in diesem Fall abgelehnt (Chi²-Test: $p=0,024$). Die Antworten der Kontrollgruppe lauten: „überhaupt nicht“ 63,6%, „selten“ 13,6%, „manchmal“ 11,4% und „oft“ 11,4%.

80,8% der Fälle und 77,3% der Kontrollen beantworteten die Frage „Ich träumte davon“ (Frage 20) mit „überhaupt nicht“. Die Antwortmöglichkeit „selten“ wurde durch 0% der Fallgruppe und durch 11,4% der Kontrollgruppe gewählt, „manchmal“ wurde durch 7,7% der Fälle und 6,8% der Kontrollen angekreuzt. 4,5% der Kontrollen beantworteten diese Frage mit „oft“. Es besteht ein signifikanter Unterschied (Chi²-Test: $p=0,009$).

Frage 11 und 22 zeigen ebenfalls einen signifikanten Unterschied bei der Beantwortung zwischen den Patientenkollektiven und gehören zu der Untergruppe der Vermeidung.

Die Fallgruppe beantwortete Frage 11 („Ich versuchte, nicht daran zu denken“) in 53,8% mit „überhaupt nicht“, in 21,2% mit „selten“, in 1,9% mit „manchmal“ und in 9,6% mit „oft“. 45,5% der Kontrollgruppe gab bei dieser Frage die Antwort „überhaupt nicht“, die restlichen Antworten „selten“, „manchmal“ und „oft“ wurden in selbiger Reihenfolge von 13,6%, 13,6% und 27,3% angekreuzt. ($p=0,003$, Chi²-Test)

Auch bei Frage 22 „Ich versuchte, nicht darüber zu sprechen“ zeigt sich mit $p=0,038$ (Chi²-Test) ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe und der Frage. Erneut kreuzten mehr Kontrollen (13,6%) bei dieser Frage „oft“ an im Gegensatz zu den Fällen (1,9%).

Gleichermaßen kam es bei zwei Fragen der „Hyperarousal-Fragengruppe“ zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Frage 19 und 21).

Bei Frage 19 wählten die Antwort „oft“ 2,1% der Fälle und 13,6% der Kontrollen ($p=0,017$, Chi²-Test).

Auch für Frage 21 „Ich empfand mich selber als sehr vorsichtig, aufmerksam oder hellhörig“ kann die Nullhypothese abgelehnt werden (Chi²-Test: $p=0,019$). 25% der Kontrollen wählten hier die Antwort „oft“ im Gegensatz zu 5,8% der Fälle.

Tabelle 10: Auswertung des IES-R Fragebogens

Fragen	Antwort	Fälle	Kontrollen	Chi ² -Test
		n (%)	n (%)	p-Wert
1. Immer, wenn ich an das Ereignis erinnert wurde, kehrten die Gefühle wieder.	1	20 (38,5)	15 (34,1)	p = 0,119
	2	8 (15,4)	9 (20,5)	
	3	12 (23,1)	10 (22,7)	
	4	6 (11,5)	10 (22,7)	
2. Ich hatte Schwierigkeiten, nachts durchzuschlafen.	1	32 (61,5)	31 (70,5)	p = 0,053
	2	7 (13,5)	2 (4,5)	
	3	5 (9,6)	9 (20,5)	
	4	2 (3,8)	2 (4,5)	
3. Andere Dinge erinnerten mich immer wieder daran.	1	29 (55,8)	21 (47,7)	p = 0,033
	2	10 (19,2)	9 (20,5)	
	3	3 (5,8)	10 (22,7)	
	4	4 (7,7)	4 (9,1)	
4. Ich fühlte mich reizbar und ärgerlich.	1	34 (65,4)	30 (68,2)	p = 0,127
	2	7 (13,5)	5 (11,4)	
	3	3 (5,8)	6 (13,6)	
	4	2 (3,8)	3 (6,8)	
5. Ich versuchte, mich nicht aufzuregen, wenn ich daran dachte oder daran erinnert wurde.	1	32 (61,5)	26 (59,1)	p = 0,110
	2	5 (9,6)	4 (9,1)	
	3	4 (7,7)	8 (18,2)	
	4	5 (9,6)	6 (13,6)	
6. Auch ohne es zu beabsichtigen, musste ich daran denken.	1	28 (53,8)	20 (45,5)	p = 0,054
	2	8 (15,4)	8 (18,2)	
	3	6 (11,5)	6 (13,6)	
	4	4 (7,7)	10 (22,7)	
7. Es kam mir so vor, als ob es gar nicht geschehen wäre oder irgendwie unwirklich war.	1	28 (53,8)	27 (61,4)	p = 0,113
	2	5 (9,6)	5 (11,4)	
	3	7 (13,5)	8 (18,2)	
	4	4 (7,7)	4 (9,11)	
8. Ich versuchte, Erinnerungen daran aus dem Weg zu gehen.	1	29 (55,8)	25 (56,8)	p = 0,187
	2	3 (5,8)	5 (11,4)	
	3	10 (19,2)	10 (22,7)	
	4	4 (7,7)	4 (9,1)	

9. Bilder, die mit dem Ereignis zu tun hatten, kamen mir plötzlich in den Sinn.	1	31 (59,6)	24 (54,5)	p = 0,005
	2	6 (11,5)	3 (6,8)	
	3	7 (13,5)	8 (18,2)	
	4	1 (1,9)	9 (20,5)	
10. Ich war leicht reizbar und schreckhaft.	1	34 (65,4)	32 (72,7)	p = 0,228
	2	6 (11,5)	5 (11,4)	
	3	4 (7,7)	5 (11,4)	
	4	2 (3,8)	2 (4,5)	
11. Ich versuchte, nicht daran zu denken.	1	28 (53,8)	20 (45,5)	p = 0,003
	2	11 (21,2)	6 (13,6)	
	3	1 (1,9)	6 (13,6)	
	4	5 (9,6)	12 (27,3)	
12. Ich merkte zwar, dass meine Gefühle durch das Ereignis noch sehr aufgewühlt waren, aber ich beschäftigte mich nicht mit ihnen.	1	29 (55,8)	22 (50,0)	p = 0,089
	2	9 (17,3)	8 (18,2)	
	3	6 (11,5)	10 (22,7)	
	4	2 (3,8)	4 (9,1)	
13. Die Gefühle, die das Ereignis in mir auslöste, waren ein bisschen wie abgestumpft.	1	32 (61,5)	25 (56,8)	p = 0,121
	2	6 (11,5)	8 (18,2)	
	3	5 (9,6)	7 (15,9)	
	4	1 (1,9)	3 (6,8)	
14. Ich stellte fest, dass ich handelte oder fühlte, als ob ich in die Zeit (des Ereignisses) zurückversetzt sei.	1	35 (67,3)	28 (63,6)	p = 0,024
	2	7 (13,5)	6 (13,6)	
	3	1 (1,9)	5 (11,4)	
	4	2 (3,8)	5 (11,4)	
15. Ich konnte nicht einschlafen.	1	34 (65,4)	29 (65,9)	p = 0,567
	2	5 (9,6)	4 (9,1)	
	3	3 (5,8)	4 (9,1)	
	4	2 (3,8)	4 (9,1)	
16. Es kam vor, dass die Gefühle, die mit dem Ereignis zusammenhingen, plötzlich für kurze Zeit viel heftiger wurden.	1	35 (67,3)	26 (59,1)	p = 0,057
	2	3 (5,8)	4 (9,1)	
	3	6 (11,5)	8 (18,2)	
	4	2 (3,8)	6 (13,6)	
17. Ich versuchte, es (das Ereignis) aus meiner Erinnerung zu streichen.	1	33 (63,5)	29 (65,9)	p = 0,087
	2	5 (9,6)	4 (9,1)	
	3	5 (9,6)	6 (13,6)	

	4	2 (3,8)	5 (11,4)	
18. Es fiel mir schwer, mich zu konzentrieren.	1	38 (73,1)	31 (70,5)	p = 0,083
	2	3 (5,8)	4 (9,1)	
	3	3 (5,8)	3 (6,8)	
	4	2 (3,8)	6 (13,6)	
19. Die Erinnerungen daran lösten bei mir körperliche Reaktionen aus, wie Schwitzen, Atemnot, Schwindel oder Herzklopfen.	1	43 (82,7)	34 (77,3)	p = 0,017
	2	0 (0,0)	2 (4,5)	
	3	2 (3,8)	2 (4,5)	
	4	1 (2,1)	6 (13,6)	
20. Ich träumte davon.	1	42 (80,8)	34 (77,3)	p = 0,009
	2	0 (0,0)	5 (11,4)	
	3	4 (7,7)	3 (6,8)	
	4	0 (0,0)	2 (4,5)	
21. Ich empfand mich selber als sehr vorsichtig, aufmerksam oder hellhörig.	1	32 (61,5)	22 (50)	p = 0,019
	2	7 (13,5)	7 (15,9)	
	3	4 (7,7)	4 (9,1)	
	4	3 (5,8)	11 (25)	
22. Ich versuchte, nicht darüber zu sprechen.	1	35 (67,3)	27 (61,4)	p = 0,038
	2	7 (13,5)	7 (15,9)	
	3	3 (5,8)	4 (9,1)	
	4	1 (1,9)	6 (13,6)	

Auswertung des IES-R Fragebogens mit den vier Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“ (1), „selten“ (2), „manchmal“ (3) und „oft“ (4). Oftmals wurden Fragen von Patientinnen ausgelassen und nicht beantwortet. Dies äußert sich darin, dass die Häufigkeiten zu den einzelnen Fragen sich nicht immer zu 100% aufaddieren.

24 Frauen (14 Fälle, 10 Kontrollen) strichen den Fragebogen durch und nannten folgende Ereignisse, ab wann sie sich nicht mehr belastet fühlten:

- „Ab dem ersten unauffälligen Abstrich“: Fünf Fälle (35,7%) und drei Kontrollen (30%)
- „Es hat mich nie belastet“: Ein Fall (7,1%) und eine Kontrolle (10%)
- „Ab der Konisation“: Ein Fall (7,1%) und keine der Kontrollen
- Sieben Fälle (50%) und sechs Kontrollen (60%) machten keine Angabe

4.3.1.1 Posttraumatischer Belastungswert

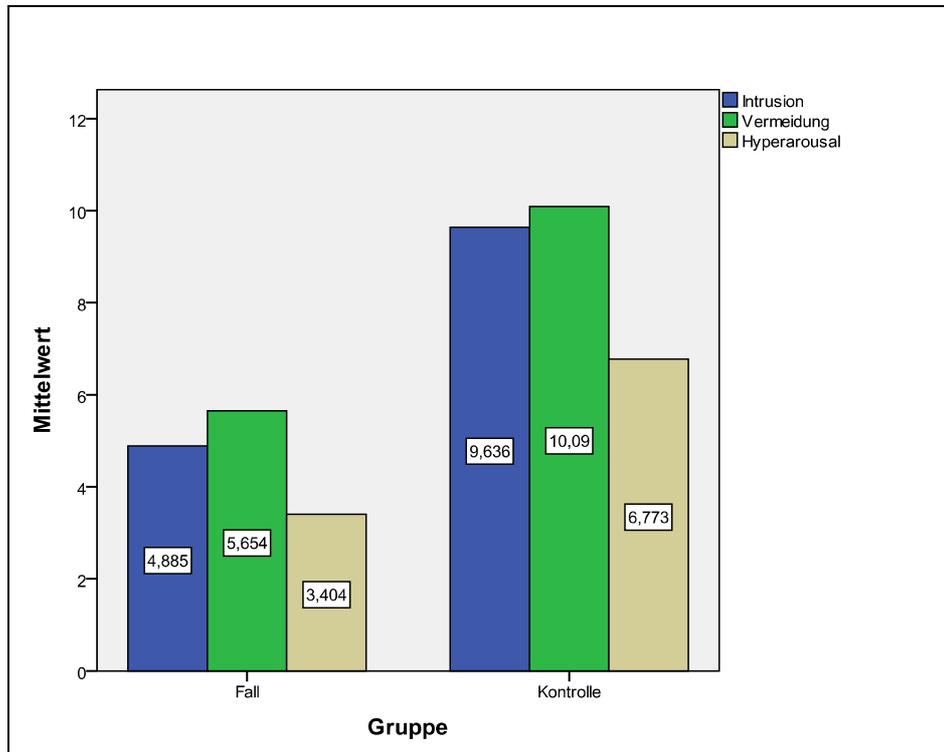
Zur Bestimmung des posttraumatischen Belastungswertes wurden die Subskalen „Intrusion“, „Vermeidung“ und „Hyperarousal“ berechnet. (Vgl. Kap. 3.4.2)

Die Intrusion ergibt über beide Gruppen einen Mittelwert von $7,1 \pm 9,0$ und einen Median von 3,5 (0,0; 11,75). In der Fallgruppe liegt der Median bei 1,0 (0,0; 7,75), in der Kontrollgruppe berechnet sich ein Median von 6,5 (0,0; 17,0). Der Mann-Whitney-U Test ergibt mit $p=0,016$ einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Intrusionswerte über die beiden Gruppen. Die Werte der Kontrollgruppe sind signifikant höher.

In der Subskala „Vermeidung“ liegt der allgemeine Mittelwert bei $7,7 \pm 8,8$ und der Median bei 5,5 (0,0; 12,0). Der Median der Fallgruppe beträgt 3,0 (0,0; 10,0). In der Kontrollgruppe liegt dieser bei 6,5 (0,0; 20,0). Die Verteilung der Werte der „Vermeidung“ ist über die Kategorien der Gruppen signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-U Test: $p=0,047$), es zeigen sich für die Kontrollgruppe signifikant höhere Werte.

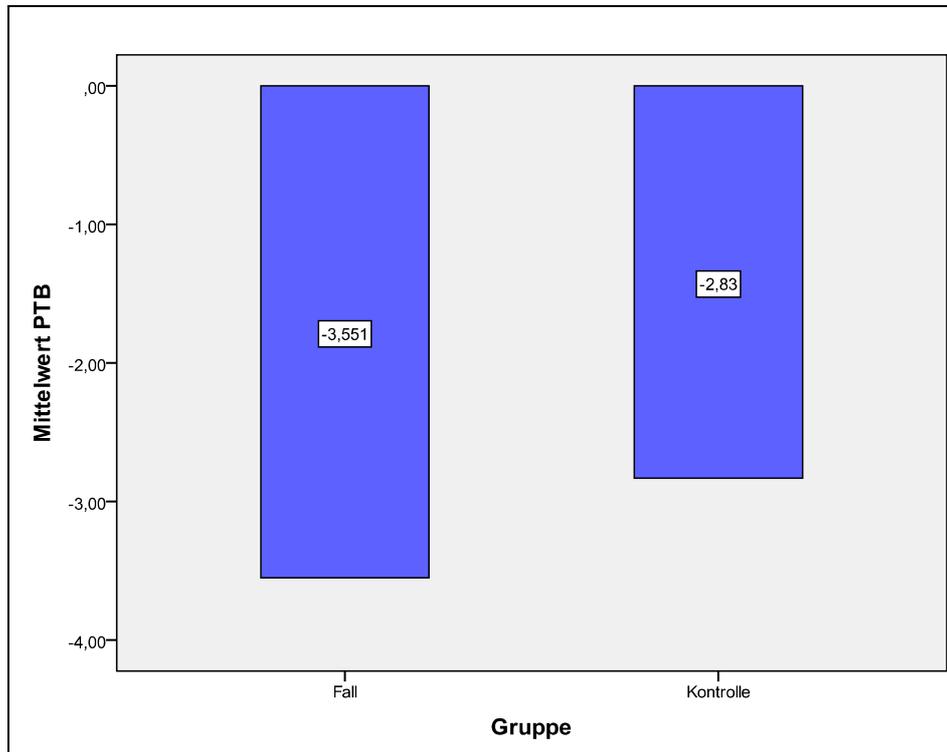
Bei der Berechnung der „Hyperarousal“-Werte ergibt sich insgesamt einen Mittelwert von $5,0 \pm 7,5$ und ein Median von 0,5 (0,0; 7,75). Die Fallgruppe weist in dieser Subskala einen Median von 0,00 (0,0; 5,0) auf. Der Median der Kontrollgruppe beträgt 3,0 (0,0; 13,0). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Werteverteilung der beiden Gruppen (Mann-Whitney-U Test: $p=0,039$).

Abbildung 16: Auswertung des IES-R Fragebogens – Mittelwerte der Subskalen



Die Berechnung des posttraumatischen Belastungswertes ergibt insgesamt einen Mittelwert von $-3,2 \pm 1,5$ und einen Median von $-3,9$ ($-4,4$; $-2,4$) für beide Gruppen. Für die Patientinnen der Fallgruppe errechnet sich ein mittlerer PTB-Wert von $-3,6 \pm 1,2$ und ein Median von $-4,1$ ($-4,4$; $-3,1$). Die Kontrollen haben einen Mittelwert von $-2,8 \pm 1,7$ und einen Median von $-3,4$ ($-4,4$; $-1,7$). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der Gruppen (Mann-Whitney-U Test: $p=0,037$).

Abbildung 17: Mittelwerte des posttraumatischen Belastungswertes (PTB-Wert) der Gruppen



Insgesamt hatten sechs Patientinnen einen posttraumatischen Belastungswert >0 , wovon fünf Patientinnen der Kontrollgruppe angehören und eine Patientin der Fallgruppe. Die auffälligen Werte liegen zwischen 0,10 und 0,72. Von diesen fünf Frauen der Kontrollgruppe kam es bei einer Frau nicht zu einer Heilung der Dysplasie. Die belastete Frau der Fallgruppe wurde von der hochgradigen Dysplasie geheilt. (Tab. 11)

Tabelle 11: Patientennummern mit erhöhtem PTB Wert und Dysplasieverlauf

Patientennummer	Gruppenzugehörigkeit (Fall/Kontrolle)	PTB-Wert	Zeit seit Erstdiagnose in Jahren (gerundet)	Heilung (Ja/Nein)
Nr. 25	Kontrolle	0,27	4	Ja
Nr. 26	Fall	0,10	4	Ja
Nr. 40	Kontrolle	0,72	2	Ja
Nr. 73	Kontrolle	0,18	3	Ja
Nr. 101	Kontrolle	0,53	8	Ja
Nr. 117	Kontrolle	0,60	3	Nein

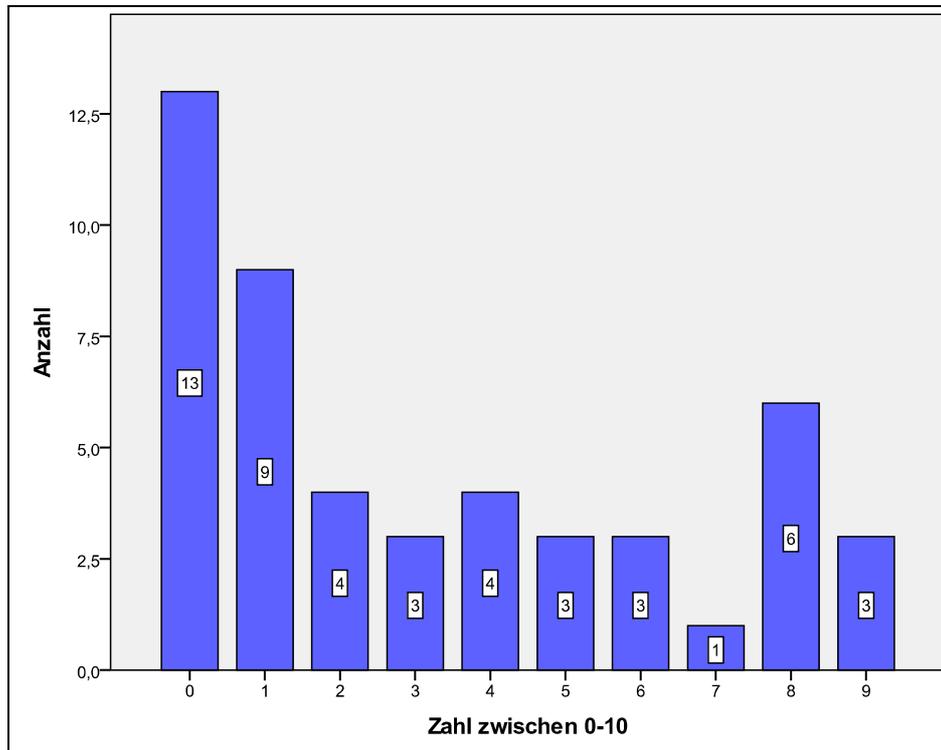
4.3.2 Auswertung des Belastungsthermometers

Das Belastungsthermometer wurde ausschließlich an die Frauen der Fallgruppe versandt. Es umfasst neben zehn Fragen zur Belastungssituation durch die zervikale Dysplasie ein abgebildetes Belastungsthermometer, welches an der jeweiligen Zahl markiert werden sollte, die am besten beschreibt, wie belastet sich die Patientin fühlt (0=keine Belastung, 10= maximale Belastung). (Vgl. Kap. 3.4.3)

Von 49 vorhandenen vollständigen Fragebögen ergab sich ein mittlerer angekreuzter Wert von $3,2 \pm 3,1$ auf dem Belastungsthermometer, der Median liegt bei 2,0 (0,0; 6,0). Die Mehrzahl der Patientinnen fühlten sich gar nicht belastet und kreuzten die Zahl 0 an (26,53%).

Im Verhältnis zu der Zeit seit der Erstdiagnose ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von -0,155 (Korrelation nach Spearman). Es besteht also eine sehr schwache negative Korrelation zwischen dem Zeitraum seit der Erstdiagnose und dem Wert auf dem Belastungsthermometer.

Abbildung 18: Belastungsgrad der Fallgruppe auf dem Belastungsthermometer



Am häufigsten wurden die Zahlen 0,1 und 8 auf dem Belastungsthermometer angekreuzt.

Bestimmt man eine Grenze von ≥ 5 als Belastung, so fühlen sich 63,5% (n=33) der Patientinnen der Fallgruppe aktuell nicht belastet. 30,7% (n=16) gaben einen Belastungsskalenwert von ≥ 5 an und fallen somit in die Gruppe der aktuell belasteten Patientinnen.

Tabelle 12: Auswertung des Belastungsthermometers

		Häufigkeit	%
Angekrenzter Wert	<5	33	63,5
	≥5	16	30,7
	Gesamt	49	94,2
Fehlend		3	5,8
Gesamt		52	100,0

Stellt man den Wert auf dem Belastungsthermometer dem berechneten posttraumatischen Belastungswert gegenüber, zeigt sich bei all jenen, die einen Wert ≥ 5 ankreuzten im IES-R Fragebogen keine Belastung, d.h. ein Wert ≤ 0 . Die Frau, die in der Fallgruppe in der Auswertung des IES-R Fragebogens einen Wert > 0 hatte (posttraumatischer Belastungswert = 0,10), kreuzte das Belastungsthermometer bei der Zahl 3 an.

Wie aus Tabelle 14 zu entnehmen, wurden zwei Fragen durch die Mehrzahl mit „ja“ beantwortet, nämlich ob aktuell Angst bestehe, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken und ob die Patientin Angst hätte, eine erneute Schwangerschaft zu verlieren. Außerdem wurde die Frage „Ich habe Angst, dass die Dysplasie Auswirkungen auf das Kind gehabt haben könnte“ von 41,2% positiv beantwortet. Bei allen weiteren Fragen überwog die Antwort „nein“. Familiäre Probleme wurden so gut wie gar nicht angegeben.

Tabelle 13: Belastungsthermometer – Auswertung der Fragen

Fragen	Antwort	Anzahl n (%)
Ich habe Angst...		
1. ...an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken	Ja	34 (66,7)
	Nein	16 (31,4)
2. ...die Gebärmutter zu verlieren	Ja	14 (27,5)
	Nein	36 (70,6)
3. ...eine erneute Schwangerschaft zu verlieren	Ja	26 (51,0)
	Nein	20 (39,2)
4. ...dass die Dysplasie Auswirkungen auf das Kind gehabt haben könnte	Ja	21 (41,2)
	Nein	26 (51,0)
5. ...keine weiteren Kinder bekommen zu können	Ja	15 (29,4)
	Nein	35 (68,6)
6. Aus Angst vor der Dysplasie habe ich keine weiteren Kinder bekommen	Ja	4 (7,8)
	Nein	44 (86,3)
7. ...vor den Dysplasiekontrollen in der Schwangerschaft	Ja	19 (37,3)
	Nein	29 (56,9)
8. ...vor den Dysplasiekontrollen nach der Schwangerschaft	Ja	20 (39,2)
	Nein	30 (58,8)
Familiäre Probleme...		
9. ...im Umgang mit dem Partner	Ja	1(2,0)
	Nein	47 (92,2)
10. ...im Umgang mit den Kindern	Ja	3 (5,9)
	Nein	46 (90,2)

Oftmals wurden Fragen von Patientinnen ausgelassen und nicht beantwortet. Dies äußert sich darin, dass die Häufigkeiten zu den einzelnen Fragen sich nicht zu 100% aufaddieren.

5 Diskussion

5.1 Studienteilnahme

Von insgesamt 113 Patientinnen mit CIN 3 in graviditate erklärten sich 52 Frauen bereit, an der Studie teilzunehmen. Von den daraufhin 104 angeschriebenen gepaarten Kontrollen sagten 44 Patientinnen zu, an der Studie mitzuwirken. Im Vergleich zu internationalen Studien bewegen sich die Patientenzahlen in einer ähnlichen Bandbreite (n=26-76).[3, 26, 113, 139, 141] Diese Studien untersuchten den Verlauf einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie während der Schwangerschaft jedoch meist retrospektiv ohne prospektive Komponente und waren somit nicht auf das Einverständnis der Patientinnen angewiesen. Des Weiteren wurden häufig in Anlehnung an die Bethesda-Klassifikation CIN 2 und CIN 3 als hochgradige Dysplasie zusammengefasst.

Einige Frauen äußerten einen spezifischen Grund für die Nicht-Teilnahme. In den meisten Fällen stellte sich die Tatsache, dass die Frauen nur per Post kontaktiert werden konnten, als größtes Hindernis heraus. Aktuelle Telefonnummern waren aufgrund der langen Zeitspanne häufig nicht vorhanden, die jungen Familien zogen oftmals um, sodass es schwer war, eine aktuelle Adresse ausfindig zu machen. Nur etwa 50% der Patientinnen erklärten sich bereit, für einen aktuellen zytologischen Abstrich und HPV-Test in die Klinik zu kommen. Häufig wurde der Termin abgelehnt aufgrund einer zu langen Anfahrt oder mütterlicher Verpflichtungen und Zeitmangel. Da der HPV-Test nicht Teil des allgemeinen Krebsvorsorgeprogrammes ist [46], war bei vielen Frauen dementsprechend kein aktueller HPV-Befund vorhanden und die Zahl der vergleichbaren Frauen ist somit in diesem Aspekt verringert. Auch in anderen internationalen Studien verringerte sich die Studienpopulation essenziell, da die Patientinnen der Nachbeobachtung verloren gingen.[38, 94, 139, 141] In einer ähnlich aufgebauten Studie zu dieser von Serati et al. [113] zählte die Fallgruppe nur 36 Patientinnen mit CIN 2-3 während der Schwangerschaft.

5.2 Risikofaktoren für die Entstehung einer zervikalen Dysplasie

Der Nikotinabusus der Studienteilnehmerinnen ist in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt als in der Fallgruppe (61,4% vs. 45,1%). Collins et. al. demonstrierten in ihrer Studie, dass gegenwärtige Raucherinnen ein doppelt so hohes Risiko haben, eine CIN zu entwickeln als Nichtraucherinnen. Im Gegensatz dazu konnte jedoch keine Assoziation zwischen ehemaligem Nikotinkonsum und erhöhtem Dysplasierisiko gefunden werden.[24] Fader et al. [40] wiesen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Regression einer dysplastischen Läsion am Gebärmutterhals von Patientinnen auf, die nie geraucht haben. Hier wurde jedoch auch eine Verbesserung des kolposkopischen Befundes als Regression gewertet, eine histologische Sicherung war in der Studie keine Voraussetzung.[40]

Ebenfalls als Risikofaktor anerkannt ist die Gravidität und Parität der Frauen. In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei beiden erfragten Variablen.

Die Zahlen zu den Risikofaktoren dieser Studie unterscheiden sich nicht von anderen Studienergebnissen.[40, 113]

5.3 Der Verlauf der Dysplasie

Durch unsere Darstellung des gesamten Verlaufs einer hochgradigen zervikalen Dysplasie während der Schwangerschaft, zeigen wir auf, dass diese Diagnose einen für die Patientin sicheren Verlauf nimmt. Zahlreiche internationale Studien befassten sich bereits mit dem Thema der Sicherheit eines exspektativen Vorgehens während der Schwangerschaft. Economos et al. [38] zeigten 1993, dass die Entnahme von Probebiopsien am Gebärmutterhals von Schwangeren keinesfalls mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht und in graviditate sicher und zuverlässig ist. Fader et al. [40] hingegen empfehlen eine Knipsbiopsie nur im Falle des Verdachts auf ein invasives Karzinom. Durch die

Veränderungen am Gebärmutterhals schwangerer Patientinnen und damit einhergehenden erschwerten Bedingungen bei der Kolposkopie [42, 59, 68, 77], ist eine histologische Sicherung des Befundes in graviditate jedoch gerechtfertigt. Economos [38] Daten verdeutlichen, dass ein kolposkopischer Befund vor allem in der Schwangerschaft unterschätzt werden kann, denn 54% der als normal eingestuften kolposkopischen Befunde ergaben histologisch eine CIN 1 oder 2. Es wurde in jener Studie von Economos et al. als auch in dieser Studie kein Karzinom übersehen.[38] Im Gegensatz dazu steht eine Untersuchung durch Benedet et al. [11], in der pathologische zytologische Abstriche während der Schwangerschaft rein kolposkopisch kontrolliert wurden ohne eine Probabiopsie zu entnehmen. Hier wurden fünf Karzinomfälle übersehen.[11] Paraskevaidis et al. [94] übersahen durch dasselbe Vorgehen eine Mikroinvasion.

Daraus lässt sich schließen, dass regelmäßige kolposkopische und histologische Kontrollen während der Schwangerschaft das Risiko der Unterschätzung eines Befundes minimieren und somit eine Progression frühzeitig erkannt wird. Therapeutische Konisationen in graviditate mit ihren Risiken kommen so nur in den absolut notwendigen Situationen zur Anwendung.

Des Weiteren führt ein exspektatives Vorgehen während der Schwangerschaft zu einer nicht unerheblichen Rate an Regressionen. Unsere Studie zeigte eine Regressionsrate von 26,9% in der Gruppe der schwangeren Patientinnen mit CIN 3. Insbesondere die Regressionsbefunde sind interessant: insgesamt zeigten sieben Patientinnen der Fallgruppe eine Regression hin zu einem benignen histologischen Befund, wovon sogar bei vier Frauen keine Konisation postpartal durchgeführt wurde. Bei vier Frauen wurde zwar aufgrund einer unauffälligen Kolposkopie keine Knipsbiopsie postpartal entnommen, sie zeigten jedoch einen zytologischen Befund der Gruppe II. Eine Frau zeigte eine Regression hin zu einer CIN 2, zwei Frauen eine Regression hin zu einer CIN 1. Als kausale Basis der Regression einer CIN 3 während der Schwangerschaft wird diskutiert, ob durch wiederholte Knipsbiopsien dysplastischen Zellen vollkommen exzidiert werden können. Wie oben bereits erwähnt, geht man außerdem davon aus, dass das Immunsystem der Mutter während der Schwangerschaft supprimiert ist, eine bereits bestehende Infektion also aufflammen kann.[90, 112, 114] Auch ein Zusammenhang zwischen Östrogenen und dem positiven

Effekt auf die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms bei Infektion mit dem humanen Papillomavirus wird diskutiert.[88] Delvenne et. al. [29] suggerieren etwa, dass eine Überexpression von Sexualhormonen bei bestehender HPV-Infektion die zervikale Kanzerogenese unterstützt, indem es zu einer Modifikation der lokalen Immunabwehr kommt. Dies bestärkt die Hypothese, dass eine Schwangerschaft der Auslöser für eine Dysplasie am Gebärmutterhals von HPV-positiven Frauen sein kann.

In der Kontrollgruppe, bei der die Diagnose einer CIN 3 die sofortige Konisation nach sich zog, konnte in nur einem Fall (2,2%) eine Regression des Befundes festgestellt werden, nämlich zu einem benignen Konisat. Der Grund für die ungleichen Regressionsraten liegt wie zu erwarten an der enormen Diskrepanz der beiden Gruppen in Bezug auf die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und der Therapie; in der Fallgruppe liegt diese nämlich bei einem Median von 14,5 Monaten, in der Kontrollgruppe bei 2 Monaten. Des Weiteren variiert aufgrund des zuwartenden Verhaltens und den wiederholten Kontrollen während der Schwangerschaft die Anzahl der Probeexzisionen, die bei jeder Entnahme hochgradig dysplastische Zellen entfernen. Aufgrund der hohen Progressionsraten ist eine beobachtende Herangehensweise einer CIN 3 außerhalb der Schwangerschaft nicht zu verantworten.[55]

Die ermittelten Regressionsraten sind im Vergleich zur Fachliteratur eher niedrig. Ackermann et al. [3] untersuchten eine Gruppe von 76 schwangeren Patientinnen mit Carcinoma in situ. Die spontane Regressionsrate der Dysplasie lag bei 34,2%. Es zeigte sich unter anderem auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer vaginalen Geburt und einer Schnittentbindung ($p=0,69$). Die spontane Regressionsrate einer Studie von Coppola et al [26], die den Verlauf von 26 Schwangeren mit ebenfalls einem Carcinoma in situ untersuchte, lag hingegen bei nur 12%. Ähnlich dieser Studie analysierten Yost et al. [141] 71 Patientinnen mit einer hochgradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN 3) während der Schwangerschaft und ermittelten eine sehr hohe Regressionsrate von 70%. Die Frauen wurden 6 und 12 Wochen postpartal untersucht. Es wurden also im Gegensatz zu den deutschen Leitlinien, die eine postpartale Kontrolle nach acht Wochen mit eventueller sofortiger Therapie empfehlen, weitere 4 Wochen abgewartet.[141]

Die Haltung, dass ein abwartendes Verhalten während der Schwangerschaft legitim ist,

konnte durch weitere Studien wie von Vlahos et al. [132] und Fader et al [40] belegt werden. In beiden Studien wurden die Befunde CIN 2 und CIN 3 zu einer Gruppe zusammengefasst und zeigten eine spontane Regressionsrate von 61,5% bzw. 68%. Solch hohe Raten lassen sich am ehesten durch die Anzahl an CIN 2 Patientinnen erklären, deren Wahrscheinlichkeit einer Regression von Natur aus höher ist als die einer CIN 3.[55] Auch Serati et al. [113] untersuchten 36 Frauen mit einer CIN 2/3 während der Schwangerschaft und zeigten bei 19,5% eine Regression zu CIN 1 und in 27,8% der Fälle eine komplette Regression des CIN 3 Befundes hin zu einem benignen Befund.

Insgesamt ist zu sagen, dass ein exspektatives Vorgehen während der Schwangerschaft legitim ist und von unseren Daten unterstützt wird.

Außerhalb der Schwangerschaft schließt sich bei Diagnose einer hochgradigen dysplastischen Veränderung am Gebärmutterhals eine Gewebskegelentnahme an.[33] Aufgrund der divergenten Behandlungsansätze während und außerhalb der Schwangerschaft zeigte sich bei der Konisationsrate der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (Chi²-Test: $p=0,001$): in der Fallgruppe wurden 78,8% der Frauen aufgrund der Persistenz der CIN 3 postpartal konisiert. In der Kontrollgruppe hingegen wurden alle Patientinnen konisiert. Im Vergleich zu anderen Studien liegt die Persistenzrate in der Fallgruppe recht hoch. In der Literatur liegt die Rate an persistierenden CIN 3 postpartal zwischen 30 und 56,4%. [94, 113, 139, 141]

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfehlen (Vgl. Kapitel 1.7) bei hochgradigen zervikalen Dysplasien den Spontanpartus und bei invasiven Karzinomen die Sectio caesaria. Der Geburtsmodus hängt im Normalfall von fetalen und maternalen Faktoren ab. Besteht eine CIN 3 während der Schwangerschaft, könnte das im Rahmen der vaginalen Geburt entstehende zervikale Trauma und die sekundär aufkommende inflammatorische Reaktion des Gewebes tatsächlich zu einer Regression der Läsion führen.[4, 123] In einer Studie von Siristatidis et al. [116] wurde ein Vergleich von Regressionsraten bei vaginaler Geburt und Sectio caesaria gezogen. Hierbei fanden sich höhere spontane Regressionsraten einer CIN 3 bei vaginalen Geburten (67%) im Gegensatz

zu Sectiones (13%). Eine Studie von Ueda et al. [130] kam zu einem ähnlichen Ergebnis: bei 67% der Frauen, die vaginal gebären, kam es zu einer Regression im Gegensatz zu 33% in der Gruppe der Entbindungen per Sectio caesaria.[130] Ähnliche Daten fanden sich in der Studie von Ahdoot et al.[4] Yost et al. [141] erhob bei beiden Geburtsmodi ähnliche Regressionsraten von etwa 70%. In unserer Studie gebar die Mehrzahl der Patientinnen, bei denen es ohne Konisation zur Regression kam, spontan (62,5%), 37,5% per Sectio caesaria. Die Daten ergeben jedoch in Abhängigkeit des Geburtsmodus umgekehrte Regressionsraten: 27,6% der Spontanentbindungen und 31,3% der Schnittentbindungen zeigten eine Regression der CIN 3. Die erhöhte Rate an Regressionen in der Gruppe der Schnittentbindungen könnte daran liegen, dass kein Unterschied zwischen primären und sekundären Sectiones gezogen wurde. Demnach befinden sich also Frauen, die sich bereits in der Eröffnungs- oder Austreibungsperiode befanden und in deren Fall sekundär die Indikation zur Sectio caesaria gestellt wurde, in der Gruppe der Schnittentbindungen. Es könnte also ein zervikales Trauma bereits stattgefunden haben, welches zur Regression beigetragen haben könnte.

Aufgrund der genannten Literatur wird die vaginale Geburt bei hochgradigen zervikalen Läsionen empfohlen. Erst bei Diagnose eines Karzinoms besteht die Empfehlung zur Sectio caesaria, um das Risiko der Blutung während der Geburt zu verringern.[49]

Neben der Regressionsrate ist es auch essenziell, ob die Frauen nach einer hochgradigen zervikalen Dysplasie heute noch geheilt sind. Dieser Aspekt wurde in dieser Konstellation nach bestem Wissen in der internationalen Literatur noch nicht untersucht.

Insgesamt gesehen sind mehr als 88% der Frauen, unabhängig davon welcher Gruppe sie angehören, heute von der Dysplasie geheilt. Der Großteil der Frauen, die als nicht geheilt gelten, wies aktuell einen zytologischen Befund der Gruppe IIw auf oder befand sich acht Wochen postpartal und zeigte eine Persistenz der hochgradigen Dysplasie; eine operative Sanierung war noch nicht erfolgt.

In Bezug auf die Persistenz von humanen Papillomaviren nach einer Gewebskegelentnahme am Gebärmutterhals belaufen sich die Zahlen in der internationalen Literatur zwischen 50

und 94%. [13, 36, 71] In der vorliegenden Studie war die Durchseuchungsrate mit humanen Papillomaviren vom high-risk Typ während der Dysplasie in beiden Gruppen mit über 95% sehr hoch. Kucera et al. [71] wies eine Durchseuchungsrate von 84% auf, untersuchte jedoch Patientinnen mit CIN 1, 2 oder 3. Im Verlauf konnte leider nicht von allen Frauen ein aktueller HPV-Befund ermittelt werden, da dieser auf der einen Seite nicht durch die Krebsvorsorgerichtlinien vorgesehen ist und dementsprechend nicht von der Krankenkasse bezahlt wird. Auf der anderen Seite waren nur wenige Patientinnen dieser Studie bereit, einen solchen Abstrich im Rahmen der Studie im Klinikum Großhadern durchführen zu lassen. Bei Betrachtung der Gegenüberstellung der HPV-Befunde während der Dysplasie und derer heute, fällt auf, dass die Fallgruppe einen höheren Prozentsatz an Frauen aufweist, die den HP-Virus eliminieren konnte (89% versus 82%). Außerdem zeigt sich in der Kontrollgruppe eine doppelt so hohe Persistenzrate der HPV-Infektion als in der Gruppe der Schwangeren (15,2% versus 7,4%).

5.4 Ergebnisse der Belastungsfragebögen

Unterschiedliche Erwartungshaltungen in Bezug auf den Grad der Belastung durch eine hochgradige zervikale Dysplasie, besonders während der Schwangerschaft, führen zu einer Diskrepanz in der Beurteilung der Ergebnisse. Auf der einen Seite könnte argumentiert werden, dass eine CIN 3 während der Schwangerschaft die Patientin ganz besonders belastet, da sie sich in einer hoch emotionalen Phase ihres Lebens befindet und nicht nur für sich selbst sondern auch für das Kind, das in ihr heranwächst, verantwortlich ist. Wiederholte Kontrollen sowie risikobehaftete Untersuchungen können demnach zu einer erhöhten Belastung führen. Auf der anderen Seite kann diese Situation auch von dem Gesichtspunkt betrachtet werden, dass die Frauen aufgrund ihrer Schwangerschaft und den damit einhergehenden Glücksgefühlen von einem solchen Ereignis wie einer hochgradigen zervikalen Dysplasie weniger belastet sind als Frauen, die diese „Ablenkung“ nicht haben.

Die obigen Ergebnisse verdeutlichen, dass Frauen, die während der Schwangerschaft eine CIN 3 aufweisen, sich im Nachhinein nicht belasteter fühlen als die Kontrollgruppe. Man könnte den Ergebnissen nach zu urteilen sogar so weit gehen und sagen, dass sie sich weniger belastet fühlen als Frauen, die nicht schwanger sind. Diese Aussage müsste jedoch durch eine prospektive Studie weiter belegt werden, bei der die Patientinnen während des Ereignisses den Fragebogen ausfüllen. Es ist jedoch durchaus legitim zu sagen, dass Nicht-Schwangere mit einer CIN 3 genauso viel psychologische Betreuung benötigen wie schwangere Patientinnen.

Während der Termine mit den teilnehmenden Frauen, die einbestellt wurden, um einen aktuellen zytologischen Abstrich sowie einen HPV-Test durchzuführen, fiel besonders die Ängstlichkeit einiger Patientinnen in Bezug auf den HPV-Test auf: hier mangelte es in beiden Gruppen an Aufklärung über die Infektiosität des Virus. Häufig schien es, als ob die Frauen das HP-Virus mit dem HI-Virus verwechselten oder mit ähnlich schwerwiegenden Folgen rechneten. Dieser Aspekt wird auch in einer Studie von Karasz et. al bestätigt.[65] Einige der Frauen verzichteten sogar seit der Diagnose des HPV high-risk komplett auf Geschlechtsverkehr mit dem Hintergedanken, den Partner nicht anstecken zu wollen. Eine

solche Diagnose kann bei den Frauen also eine merkliche Auswirkung auf die Lebensqualität haben. Ganz deutlich demonstriert dies die elementare Bedeutsamkeit, die auf einer guten Aufklärung lastet.

In der internationalen Literatur gibt es bisher keine Veröffentlichungen zu diesem speziellen Thema. Jedoch wurde bereits in einigen Studien der psychologische Einfluss eines pathologischen zytologischen Abstriches vom Gebärmutterhals dokumentiert. Es wurde selten ein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dysplasiegraden gemacht. Die Studien verdeutlichen jedoch, dass die Frauen bei einem abnormalen Pap Abstrich eine gewisse Angst vor weiteren Untersuchungen und einer Minderung ihrer Fertilität hatten.[12] Wie oben bereits beschrieben konnten wir in dieser Studie nachweisen, dass ein Großteil der Frauen, die eine hochgradige Dysplasie während der Schwangerschaft verarbeiten mussten, auch heute noch Angst hat, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken (66,7%). Mitchell et al. [82] beschreiben, dass Frauen bei Mitteilung der Diagnose eines pathologischen zervikalen Abstrichs in eine Phase der Intrusion übergehen: sie beschrieben ein Gefühl, „etwas sei in ihr Leben eingedrungen und hätte alles verlangsamt“ (Women's initial experience of abnormal papanicolaou smear, Mitchell et al., 2009, S. 97 [82]). Zwar berechnete sich bei der Auswertung der einzelnen Subskalen der höchste Mittelwert in beiden Gruppen bei der „Vermeidung“, doch zeigte sich im Bereich der Intrusion die größte Diskrepanz zwischen den Gruppen. Besonders die Patientinnen der Kontrollgruppe fühlen sich durch die ungewollt wiederkehrende Erinnerung belastet. Andere Dinge erinnerten Sie an das Ereignis (IES-R Fragebogen, Frage 3) oder sie träumten davon (IES-R Fragebogen, Frage 20).

Auch eine gewisse Verwirrung in Bezug auf die Terminologie, insbesondere hinsichtlich der humanen Papillomaviren, ist als psychologische Auswirkung zu nennen.[65] Die Infektion mit humanen Papillomaviren als Grundlage für die Entwicklung eines pathologischen zervikalen Abstrichs stellt in vielerlei Hinsicht ein Problem für die Frauen dar: sie fühlen sich peinlich berührt eine sexuell übertragbare Erkrankung zu haben und entwickeln einen gewissen Zorn und Sorge was ihr soziales Ansehen betrifft.[12] Maissi et al. [74] demonstrierten, dass der Stress aufgrund eines pathologischen Abstrichs mit zusätzlichem Wissen über einen positiven HPV-Test wächst. Sie wiesen in der Gruppe der HPV high-risk

positiven Frauen einen signifikanten Unterschied bezüglich der Angst ($p=0,002$), der Betrübnis ($p=0,001$) und der Sorge ($p>0,001$) auf. In einem Follow-up nach 6 Monaten konnte diese Signifikanz nicht mehr nachgewiesen werden.[73] Auch in der vorliegenden Studie fühlen sich die Patientinnen heute, teilweise viele Jahre nach der Diagnose, nicht mehr belastet. Über 60% der Schwangeren kreuzten einen Wert auf dem Belastungsthermometer <5 an. Die Frauen, die einen Wert ≥ 5 ankreuzten, zeigten in der Auswertung des PTB-Wertes keine posttraumatische Belastungsstörung. Nur eine Patientin der Fallgruppe hatte einen auffälligen PTB-Wert von 0,10, diese kreuzte auf dem Belastungsthermometer den Wert 3 an. Dieser niedrige Wert geht mit dem sehr niedrigen „auffälligen“ PTB-Wert einher. Man kann davon ausgehen, dass diese Patientin sich nur leicht belastet fühlt. Alle restlichen Patientinnen, bei denen sich zwar auf dem Belastungsthermometer ein auffälliges Ergebnis fand (Zahl ≥ 5 , $n=16$), zeigten bei genauerer Befragung mittels des standardisierten IES-R Fragebogens keine Auffälligkeiten (PTB-Wert ≤ 0). Die Fragen des Belastungsthermometers wurden weitgehend mit „nein“ beantwortet.

Außerdem fällt die Entscheidung schwer, ob sie den Grund ihrer Erkrankung, nämlich die Infektion mit humanen Papillomaviren, ihrem Partner darlegen sollen.[12] Denn der Aspekt ihrer Sexualität spielt in dieser Hinsicht eine sehr große Rolle. Partner könnten sie aufgrund ihrer Infektion verstoßen. Unsere Daten unterstützen diesen Aspekt nicht, denn nur eine Patientin gab Probleme mit dem Partner an. Jedoch äußerten einige der Frauen im persönlichen Gespräch die Angst den Partner anzustecken und „versuchten, nicht daran zu denken“ (IES-R Fragebogen, Frage 11) oder „nicht darüber zu sprechen“ (IES-R Fragebogen, Frage 22). Sie versuchten das Erlebte zu verdrängen. Eine Studie von Idestrom et al. [60] besagt, dass 8% der Frauen mit CIN 1 sich nach 5 Jahren nach dem Ereignis eines auffälligen zervixzytologischen Abstrichs noch immer in ihrer Sexualität eingeschränkt fühlen.

Letztlich bedarf es einer prospektiven Befragung der Schwangeren und Nicht-Schwangeren, um einen Unterschied bezüglich der akuten Belastung während des Ereignisses feststellen zu können.

5.5 Evaluierung der Arbeit und Schlussfolgerung

Die Grundlage dieser Arbeit, nämlich die unterschiedlichen therapeutischen Herangehensweisen an eine CIN 3 während und außerhalb der Schwangerschaft, werden durch die herangezogenen Daten gerechtfertigt und unterstützt. Da nur Patientinnen mit CIN 3 oder einem zervixzytologischen Abstrich der Gruppe $\geq IVa$ in die Auswertung einbezogen wurden und diese Studie monozentrisch ist, gab es keine Unterschiede in der Herangehensweise und der Therapie der Frauen. So können gute Vergleich gezogen werden. Trotz des kleinen Patientinnenkollektivs und der geringen Teilnahmebereitschaft der Frauen, werden internationale Veröffentlichungen bestätigt und die Patientenzahl steht diesen in nichts nach. Auf der Basis der vorliegenden Daten kann davon ausgegangen werden, dass die teilnehmenden Frauen repräsentativ für die Patientinnen sind, die während der Schwangerschaft an einer CIN 3 leiden. Man kann kritisieren, dass der Grad der Heilung nicht vollständig erfasst wurde, da von vielen Frauen ein aktueller HPV-Befund fehlte. Wären die zeitlichen Abstände zwischen dem Auftreten der Dysplasie und der Erfassung der Daten zum Teil nicht so groß gewesen, wären die Frauen zum einen eventuell geographisch näher gewesen und zum anderen wäre das Bewusstsein für dieses Thema stärker gewesen. Durch den langen Beobachtungszeitraum lässt sich jedoch eine fundierte Aussage über die aktuelle Heilungsrate treffen.

Auch durch den retrospektiven Ansatz bestehen große Unterschiede in Bezug auf die zeitlichen Intervalle zwischen Ereignis und Ausfüllen der Fragebögen. Besonders im Hinblick auf die Belastung kann es aufgrund dessen zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommen. Dennoch ist dies die erste Studie, die sich mit diesem Thema befasst.

Als Ansatzpunkt für weitere Studien wäre es von Interesse, eine prospektive Studie durchzuführen und den Belastungsgrad schwangerer und nicht schwangerer Patientinnen anhand von Fragebögen direkt nach Diagnosestellung, nach Therapie und beispielsweise 5 Jahre nach dem Ereignis zu erfragen.

Schlussfolgernd können wir anhand der obigen Daten sagen, dass ein abwartendes Verhalten

während der Schwangerschaft völlig gerechtfertigt ist, da es zu keiner Progression der CIN 3 kam, sich in ¼ der Fälle eine Regression der hochgradigen Dysplasie zeigte und es während der Schwangerschaft nicht zu einer erhöhten Belastung kam.

Des Weiteren war eine Konisation bei Auftreten einer CIN 3 während der Schwangerschaft aufgrund der Regressionsraten nicht immer erforderlich.

Insgesamt ist die Belastung der Frauen überraschend gering. Schwangere brauchen aus diesem Grund nicht unbedingt mehr psychologische Betreuung als Nicht-Schwangere.

6 Zusammenfassung

Aufgrund der pränatalen Routinevorsorge ist das Zervixkarzinom die am häufigsten in der Schwangerschaft diagnostizierte Malignität.[77, 85] Die Vorstufe des Zervixkarzinoms, die hochgradige zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN 3), tritt vor allem im reproduktiven Alter zwischen 20 und 30 Jahren auf, weshalb sie auch eine bedeutende Rolle während der Schwangerschaft einnimmt.[52, 85]

In der Entstehung einer zervikalen Dysplasie oder gar eines Zervixkarzinoms ist das Vorhandensein einer Infektion mit humanen Papillomaviren vom high-risk Typ unabdingbar.[31-32, 134] Im Falle einer Persistenz der humanen Papillomaviren vom high-risk Typ ist das Risiko für zervikale Dysplasien signifikant erhöht. Es dauert mindestens 10 Jahre von der Infektion bis zum Karzinom.[31, 121] Außerhalb der Schwangerschaft ist das therapeutische Vorgehen die sofortige Konisation; während der Schwangerschaft wird ein beobachtendes Verhalten an den Tag gelegt, um dann acht Wochen postpartal je nach Befund die nötige Therapie einzuleiten.

Die obige Studie untersucht den Unterschied zwischen schwangeren und nicht-schwangeren Patientinnen mit einer CIN 3 bzw. einem zervixzytologischen Befund der Gruppe \geq IVa. Aufgrund des unterschiedlichen Therapiekonzeptes werden die endgültigen Verläufe, insbesondere Regressions-, Progressions- und Heilungsraten, dieser zwei Gruppen verglichen sowie die Belastungssituation Jahre nach dem Ereignis analysiert. Die posttraumatische Belastung wurde mittels des standardisierten IES-R Fragebogens und in der Gruppe der Schwangeren mittels einer modifizierten Belastungsthermometers untersucht. Die Regressionsraten der beiden Gruppen ergaben einen signifikanten Unterschied (exakter Test nach Fisher: $p=0,01$) mit 26,9% in der Fallgruppe und 2,2% in der Kontrollgruppe. 17,3% der Schwangeren mit Regression benötigten keine Konisation. 88,2% der Fälle und 88,3% der Kontrollen mit einer hochgradigen Dysplasie konnten auf Dauer bis zum Endpunkt unserer Studie von der Dysplasie geheilt werden. Es kam in keinem der untersuchten Fälle zu einer Progression der CIN 3.

Im Zuge der Berechnung des posttraumatischen Belastungswertes (PTB-Wert), der einen Anhalt für eine posttraumatische Belastungsstörung gibt, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U Test: $p= 0,037$): der Mittelwert der Fallgruppe ergab einen Wert von -3,5513 und der mittlere PTB-Wert der Kontrollgruppe liegt bei -2,8305. Erst ein Wert >0 wird als Hinweis gewertet, dass eine posttraumatische Belastungsstörung vorliegen könnte. In diesem Sinne zeigte sich bei einem Fall und fünf Kontrollen ein Wert >0 , die Werte liegen zwischen 0,10 und 0,72. Von diesen fünf Frauen der Kontrollgruppe kam es bei einer Frau nicht zu einer Heilung der Dysplasie, die Patientin der Fallgruppe wurde von der CIN 3 geheilt. Ein spezifischer Grund, weshalb es in der Kontrollgruppe zu mehr Verdachtsfällen einer posttraumatischen Belastungsstörung kam, ist daher nicht ersichtlich.

Trotz einer bestehenden Schwangerschaft und dem abwartenden Verhalten bezüglich der Therapie verlangt eine hochgradige zervikale Dysplasie während der Schwangerschaft nicht automatisch eine verstärkte psychologische Betreuung. Diese kann wenn nötig in individuellen Fällen angeboten werden, unabhängig davon ob eine Schwangerschaft vorliegt oder nicht.

Die obige Studie zeigt von zwei unterschiedlichen Gesichtspunkten, nämlich dem Verlauf der Dysplasie mitsamt Regressions-, Progressions- und Heilungsraten sowie aus Sicht der psychischen Belastung, dass ein exspektatives Vorgehen bei einer hochgradigen zervikalen Dysplasie während der Schwangerschaft durchaus legitim ist. Um genauere Angaben zur Belastungssituation machen zu können, wäre es durchaus sinnvoll, ähnliche Studien prospektiv anzusetzen und die Frauen in der akuten Krankheitssituation nach ihrer aktuellen Belastung zu fragen.

Literaturverzeichnis

1. *Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität*, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. .
2. Acharya, G., et al., *Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia*. Arch Gynecol Obstet, 2005. **272**(2): p. 109-12.
3. Ackermann, S., et al., *Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. **85**(9): p. 1134-7.
4. Ahdoot, D., et al., *The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **178**(6): p. 1116-20.
5. Alani, R.M. and K. Munger, *Human papillomaviruses and associated malignancies*. J Clin Oncol, 1998. **16**(1): p. 330-7.
6. Albrechtsen, S., et al., *Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study*. BMJ, 2008. **337**: p. a1343.
7. Apgar, B.S., L. Zoschnick, and T.C. Wright, Jr., *The 2001 Bethesda System terminology*. Am Fam Physician, 2003. **68**(10): p. 1992-8.
8. Appleby, P., et al., *Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies*. Int J Cancer, 2006. **118**(6): p. 1481-95.
9. Averette, H.E., et al., *Cervical conization in pregnancy. Analysis of 180 operations*. Am J Obstet Gynecol, 1970. **106**(4): p. 543-9.
10. AWMF, *S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien*. 2013, AWMF online. p. 100.
11. Benedet, J.L., P.A. Selke, and K.G. Nickerson, *Colposcopic evaluation of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **157**(4 Pt 1): p. 932-7.
12. Bertram, C.C. and L. Magnussen, *Informational needs and the experiences of women with abnormal Papanicolaou smears*. J Am Acad Nurse Pract, 2008. **20**(9): p. 455-62.
13. Bollen, L.J., et al., *Human papillomavirus DNA after treatment of cervical dysplasia: low prevalence in normal cytologic smears*. Cancer, 1996. **77**(12): p. 2538-43.
14. Bosch F.X., Q.Y.-L., Castellsague X., *CHAPTER 2 The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer*. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2006. **94** (Supplement 1): p. S8-S21.
15. Bosch, F.X., et al., *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*. J Clin Pathol, 2002. **55**(4): p. 244-65.
16. Bosch, F.X., et al., *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(11): p. 796-802.
17. Bosch, X. and D. Harper, *Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(1): p. 21-4.
18. Bouvard, V., et al., *A review of human carcinogens--Part B: biological agents*. Lancet

-
- Oncol, 2009. **10**(4): p. 321-2.
19. Brenna, S.M.F.S., Kari Juhani, *Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV)- associated cervical carcinogenesis*. Sao Paulo Medical Journal, 2003. **121**(3): p. 128 - 132.
 20. Brown, D.R., et al., *The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years*. J Infect Dis, 2009. **199**(7): p. 926-35.
 21. Castle, P.E., et al., *Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study*. Lancet Oncol, 2011. **12**(9): p. 880-90.
 22. Castro Martin, T., *Delayed childbearing in contemporary Spain: trends and differentials*. Eur J Popul, 1992. **8**(3): p. 217-46.
 23. Clifford, G., et al., *Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases*. Vaccine, 2006. **24 Suppl 3**: p. S3/26-34.
 24. Collins, S., et al., *Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study*. Eur J Cancer, 2010. **46**(2): p. 405-11.
 25. Connor, J.P., *Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1998. **25**(2): p. 331-42.
 26. Coppola, A., et al., *The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy*. Gynecol Oncol, 1997. **67**(2): p. 162-5.
 27. Crum, C.P., D.W. Abbott, and B.J. Quade, *Cervical cancer screening: from the Papanicolaou smear to the vaccine era*. J Clin Oncol, 2003. **21**(10 Suppl): p. 224s-230s.
 28. de Villiers, E.M., et al., *Classification of papillomaviruses*. Virology, 2004. **324**(1): p. 17-27.
 29. Delvenne, P., et al., *Role of hormone cofactors in the human papillomavirus-induced carcinogenesis of the uterine cervix*. Mol Cell Endocrinol, 2007. **264**(1-2): p. 1-5.
 30. Demeter, A., et al., *Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy*. Eur J Gynaecol Oncol, 2002. **23**(3): p. 207-10.
 31. Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V., D. *Infektionprophylaxe gegen das humane Papillomavirus (HPV) - Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.* 2007; Available from: http://www.dgpi.de/pdf/IK_SN HPV Impfung 220107.pdf.
 32. DGGG, *Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, in Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale*. 2008, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.: Deutschland.
 33. DGGG, *Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, in Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. 2008, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.: Deutschland.
 34. DGGG, *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom*. 2014, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. : Deutschland.
 35. DGGG, *S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien*. 2013, Deutsche

-
- Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. : Deutschland. p. 100.
36. Distefano, A.L., et al., *Persistence of human papillomavirus DNA in cervical lesions after treatment with diathermic large loop excision*. Infect Dis Obstet Gynecol, 1998. **6**(5): p. 214-9.
 37. Dyson, N., et al., *The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product*. Science, 1989. **243**(4893): p. 934-7.
 38. Economos, K., et al., *Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience*. Obstet Gynecol, 1993. **81**(6): p. 915-8.
 39. Ermisch, J. and N. Ogawa, *Age at motherhood in Japan*. Journal of population economics, 1994. **7**(4): p. 393-420.
 40. Fader, A.N., et al., *Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(2): p. 113 e1-6.
 41. Fife, K.H., et al., *Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(5): p. 1110-4.
 42. Flannelly, G., *The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2010. **24**(1): p. 51-60.
 43. Friese, K., Rath, W., ed. *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Gut- und bösartige gynäkologische Erkrankungen in der Schwangerschaft, ed. J. Baltzer. 2005, Georg-Thieme Verlag: Stuttgart.
 44. GBE. *Abort*. 2014; Available from: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9271::schwangerschaftswoche.
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Teilbericht Früherkennung des Zervixkarzinoms*. 2007: Siegburg.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Tragende Gründe zum Beschluss zu den Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms*. 2006.
 47. Giuliano, A.R., et al., *Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study*. J Infect Dis, 2002. **186**(4): p. 462-9.
 48. Goncalves, C.V., et al., *Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy*. Sao Paulo Med J, 2009. **127**(6): p. 359-65.
 49. Govindappagari, S., M.B. Schiavone, and J.D. Wright, *Cervical neoplasia*. Clin Obstet Gynecol, 2011. **54**(4): p. 528-36.
 50. Harper, D.M., et al., *Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. Lancet, 2006. **367**(9518): p. 1247-55.
 51. Henning, U., Hinrichs, F., Witting, C., Lellé, R., *Der verdächtige Abstrich in der Schwangerschaft - Ein Konzept für ein weiteres Vorgehen*. Deutsches Ärzteblatt, 2002. **99**(30): p. A 2047 - 2051.
 52. Herbert, A. and J.A. Smith, *Cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) and invasive cervical carcinoma: the yawning gap revisited and the treatment of risk*. Cytopathology, 1999. **10**(3): p. 161-70.
 53. Hillemanns, P., Höß, C., Kürzl, R., ed. *Zervixkarzinom - Empfehlungen zur Diagnostik*,

-
- Therapie und Nachsorge*. Manuale Tumorzentrum München. 2004, W. Zuckschwerdt: Germering. 96.
54. Hillemanns, P., Mehlhorn, G., Rinnau, F., Soergel, P., Beckmann, M.W., *HPV-Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie*, in *GebFra-Refresher*. 2007, Thieme: Stuttgart. p. R1-R28.
 55. Hillemanns, P., C. Thaler, and R. Kimmig, [*Epidemiology and diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia--is the present concept of screening and diagnosis still current?*]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 1997. **37**(4): p. 179-90.
 56. Hillemanns, P., Thaler, C.J., Höß, C., Kürzl, R., *Der verdächtige Abstrich in der Schwangerschaft - Kritikpunkte*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2003. **100**(4): p. A 200 - 201.
 57. Ho, G.Y., et al., *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(7): p. 423-8.
 58. Ho, G.Y., et al., *Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia*. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(18): p. 1365-71.
 59. Hunter, M.I., B.J. Monk, and K.S. Tewari, *Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease*. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. **199**(1): p. 3-9.
 60. Idestrom, M., I. Milsom, and A. Andersson-Ellstrom, *Women's experience of coping with a positive Pap smear: A register-based study of women with two consecutive Pap smears reported as CIN 1*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. **82**(8): p. 756-61.
 61. Jacobs, M.V., et al., *Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types*. *Int J Cancer*, 2000. **87**(2): p. 221-7.
 62. Jakobsson, M., et al., *Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth*. *Obstet Gynecol*, 2009. **114**(3): p. 504-10.
 63. Janni, W., Rack, B., Friese, K., ed. *Facharzt Gynäkologie. Bösartige neoplastische Veränderungen des Uterus - Zervixkarzinom*, ed. C. Dannecker. Vol. 1. 2008, Elsevier GmbH München. 469-487.
 64. Joura, E.A., et al., *Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data*. *BMJ*, 2012. **344**: p. e1401.
 65. Karasz, A., M.D. McKee, and K. Roybal, *Women's experiences of abnormal cervical cytology: illness representations, care processes, and outcomes*. *Ann Fam Med*, 2003. **1**(4): p. 196-202.
 66. Kjaer, S.K., et al., *High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse)*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. **10**(2): p. 101-6.
 67. Klug, S.J., et al., *Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany*. *J Med Virol*, 2007. **79**(5): p. 616-25.
 68. Kohan, S., et al., *The role of colposcopy in the management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum*. *J Reprod Med*, 1980. **25**(5): p. 279-84.
 69. Koutsky, L.A., et al., *A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(21): p. 1645-51.
 70. Krankenkassen, B.d.Ä.u., *Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)*, G.

-
- Bundesausschuss, Editor. 2012, Gemeinsamer Bundesausschuss: Berlin.
71. Kucera, E., et al., *Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. **100**(1): p. 72-6.
 72. Maercker, A., Schützwohl, M., *Erfassung von psychischen Belastungsfolgen: Die Impact of Event Skala-revidierte Version (IES-R)*. Diagnostica, 1998. **44**(3): p. 130-141.
 73. Maissi, E., et al., *The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up*. Br J Cancer, 2005. **92**(6): p. 990-4.
 74. Maissi, E., et al., *Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study*. BMJ, 2004. **328**(7451): p. 1293.
 75. Malagon, T., et al., *Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2012. **12**(10): p. 781-9.
 76. Massad, L.S., et al., *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(4): p. 829-46.
 77. McIntyre-Seltman, K. and J.L. Lesnock, *Cervical cancer screening in pregnancy*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2008. **35**(4): p. 645-58; x.
 78. Mehnert, A., Müller, D., Lehmann, C., Koch, U., *Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers - Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten*. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 2006. **54**(3): p. 213-223.
 79. Mehta, V., V. Vasanth, and C. Balachandran, *Pap smear*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2009. **75**(2): p. 214-6.
 80. Meisels, A., *Are two smears better than one?* Acta Cytol, 1990. **34**(3): p. 459-60.
 81. Mikolajczyk, R.T., et al., *Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study*. Sex Transm Dis, 2013. **40**(1): p. 28-31.
 82. Mitchell, S. and V.P. Hall, *Women's initial experience of abnormal papanicolaou smear*. J Holist Nurs, 2009. **27**(2): p. 93-102.
 83. Moreno, V., et al., *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study*. Lancet, 2002. **359**(9312): p. 1085-92.
 84. Morrison, E.A., et al., *Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses*. Int J Gynaecol Obstet, 1996. **54**(2): p. 125-30.
 85. Mosna-Firlejczyk, K., Dannecker, C., Obermann, E.C., Zimmermann, F.B., Groß, M.W., *Der aktuelle Stand beim Zervixkarzinom: Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik*. InfFolOnkologie, 2009. **12**(6): p. 52.
 86. Munoz, N., et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(6): p. 518-27.
 87. Munoz, N., et al., *The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain*. Int J Cancer, 1992. **52**(5): p. 743-9.
 88. Nair, H.B., et al., *Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of*

-
- endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation*. Cancer Res, 2005. **65**(23): p. 11164-73.
89. Naud, P., Roteli-Martins, C.M., De Carvalho, N., Teixeira, J., Borba, P., Sanchez, N. et al., *HPV-16/18 vaccine: sustained immunogenicity and efficacy up to 9.4 years.*, in *27th International papillomavirus conference and clinical workshop*. 2011: Berlin.
90. Nobbenhuis, M.A., et al., *High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum*. Br J Cancer, 2002. **87**(1): p. 75-80.
91. Ortoft, G., et al., *After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy*. BJOG, 2010. **117**(3): p. 258-67.
92. Paavonen, J., et al., *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. Lancet, 2009. **374**(9686): p. 301-14.
93. Palle, C., S. Bangsboll, and B. Andreasson, *Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(4): p. 306-10.
94. Paraskevaidis, E., et al., *Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002. **104**(1): p. 67-9.
95. Parkin, D.M. and C.S. Muir, *Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data*. IARC Sci Publ, 1992(120): p. 45-173.
96. Petry, K.U., et al., *Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women*. Gynecol Oncol, 1996. **60**(1): p. 30-4.
97. Pfaendler, K.S., Mwanahamuntu, M.H., Hicks, M.L., Parham, G.P. (2008) *Microinvasive Carcinoma of the Cervix*. DOI: 10.3843/GLOWM.10229.
98. Poethko-Müller, C., Buttman-Schweiger, N., KiGGS Study Group, *Impfstatus und Determinanten der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) bei Mädchen in Deutschland - Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1)*. Bundesgesundheitsblatt, 2014. **57**: p. 869–877.
99. Pschyrembel, W., *Pschyrembel klinisches Wörterbuch 2014*, ed. W.d.G. Co. 2014, Berlin: Boston : De Gruyter.
100. Rando, R.F., et al., *Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **161**(1): p. 50-5.
101. Robert-Koch-Institut (2014) *Epidemiologisches Bulletin*. **34**.
102. Robert-Koch-Institut, *Epidemiology and Early Diagnosis of Common Cancers in Germany*. GBE Kompakt, 2012. **3**(4/2012): p. 11.
103. Robert-Koch-Institut, *Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO*. Epidemiologisches Bulletin, 2009. **32**: p. 319-328.
104. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends*, G.d.e.K.i.D.e.V. Robert-Koch-Institut, Editor. 2010: Berlin. p. 60-63.
105. Robinson, W.R., et al., *Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision*. Gynecol Oncol, 1997. **64**(1): p. 153-5.
106. Sadler, L., et al., *Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm*

-
- delivery. JAMA, 2004. **291**(17): p. 2100-6.
107. Schiffman, M., et al., *Human papillomavirus and cervical cancer*. Lancet, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
108. Schiffman, M.H., et al., *Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(12): p. 958-64.
109. Schiller, J.T., Castellsagué, X., Villa, L.L., Hildesheim, A., *Eine Aktualisierung der Ergebnisse aus den klinischen Studien zum prophylaktischen LI-VLP Impfstoff gegen humane Papillomviren*. Vaccine, 2008. **26**(10): p. K53-K61.
110. Schmidt-Matthiesen, H., Wallwiener, D., ed. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Vol. 10. 2005, Schattauer GmbH: Stuttgart.
111. Schneider, A., Ackermann, S., Petry, K.U., *Der verdächtige Abstrich in der Schwangerschaft - Ergänzungen*. Deutsches Ärzteblatt, 2003. **100**(4): p. A 201 - 202.
112. Schneider, A., M. Hotz, and L. Gissmann, *Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women*. Int J Cancer, 1987. **40**(2): p. 198-201.
113. Serati, M., et al., *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(12): p. 1296-300.
114. Sethi, S., et al., *Serologic response to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **178**(2): p. 360-4.
115. Silverman, M.H., et al., *Clinical trials in cervical intraepithelial neoplasia: balancing the need for efficacy data with patient safety*. J Low Genit Tract Dis, 2002. **6**(4): p. 206-11.
116. Siristatidis, C., et al., *The role of the mode of delivery in the alteration of intrapartum pathological cervical cytologic findings during the postpartum period*. Eur J Gynaecol Oncol, 2002. **23**(4): p. 358-60.
117. Skinner, S.R., et al., *Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26?* Med J Aust, 2008. **188**(4): p. 238-42.
118. Smith, J.S., et al., *Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update*. Int J Cancer, 2007. **121**(3): p. 621-32.
119. Smith, L.H., et al., *Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(7): p. 1504-12; discussion 1512-3.
120. Smith, L.H., et al., *Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(4): p. 1128-35.
121. Soergel, P., Hillemanns, P., *HPV-Infektion und Zervixkarzinomentstehung - Signifikante Stärkung der primären Prävention erforderlich*. gyne, 2011. **32**(4): p. 4-7.
122. Soost, H.J., ed. *Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau*. 1987, Deutscher Ärzte-Verlag: Köln.
123. Strinic, T., et al., *The effect of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings*. Coll Antropol, 2002. **26**(2): p. 577-82.
124. Sun, C.A., et al., *The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2001. **83**(1): p. 95-9.

-
125. Sun, X.W., et al., *Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus*. N Engl J Med, 1997. **337**(19): p. 1343-9.
 126. Surbone, A., F. Peccatori, and N. Pavlidis, *Why is the topic of cancer and pregnancy so important? Why and how to read this book*. Recent Results Cancer Res, 2008. **178**: p. 1-2.
 127. Surbone, A., Peccatori, F., Pavlidis, N., ed. *Cancer and Pregnancy*. Cervical and Endometrial Cancer During Pregnancy, ed. S. Kehoe. Vol. 178. 2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 69-74.
 128. Szarewski, A., *HPV vaccine: Cervarix*. Expert Opin Biol Ther, 2010. **10**(3): p. 477-87.
 129. Tseng, J.Y., E. Bastu, and F. Gungor-Ugurlucan, *Management of precancerous lesions prior to conception and during pregnancy: a narrative review of the literature*. Eur J Cancer Care (Engl), 2012. **21**(6): p. 703-11.
 130. Ueda, Y., et al., *Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery*. Reprod Sci, 2009. **16**(11): p. 1034-9.
 131. van de Vijver, A., et al., *Pregnancy outcome after cervical conisation: a retrospective cohort study in the Leuven University Hospital*. BJOG, 2010. **117**(3): p. 268-73.
 132. Vlahos, G., et al., *Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2-3)) in pregnant women*. Gynecol Obstet Invest, 2002. **54**(2): p. 78-81.
 133. Wagner, D., *Qualitätssicherung in der Zytologie: Ergebnisse gynäkologisch-zytologischer Zertifikatprüfungen*. Frauenarzt, 1990. **31**: p. 23 - 26.
 134. Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J Pathol, 1999. **189**(1): p. 12-9.
 135. Weiss, D.S., Marmar, C.R., *The Impact of Event Scale: Revised Assessing Psychological Trauma and PTSD*, J.P. Wilson and T.M. Keane, Editors. 1997, Springer US: New York: Guilford. p. 399-411.
 136. Werness, B.A., A.J. Levine, and P.M. Howley, *Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53*. Science, 1990. **248**(4951): p. 76-9.
 137. Winer, R.L., et al., *Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection*. J Infect Dis, 2005. **191**(5): p. 731-8.
 138. Woodman, C.B., et al., *Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study*. Lancet, 2001. **357**(9271): p. 1831-6.
 139. Woodrow, N., et al., *Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1998. **38**(2): p. 161-5.
 140. Wu, Y.M., et al., *Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(5): p. 1071-7.
 141. Yost, N.P., et al., *Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions*. Obstet Gynecol, 1999. **93**(3): p. 359-62.
 142. zur Hausen, H., *Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(9): p. 690-8.
 143. Zytologie, D.G.f. (2014) *Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014*.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Chi ² Test	Chi-Quadrat-Pearson Test
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie (Cervical intraepithelial neoplasia)
Cis	Carcinoma in situ
DNA	Deoxyribonucleic acid
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
ED	Erstdiagnose
ER	Early region
HC II Test	Hybrid-Capture-II Test
HPV	Humane Papillomaviren
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
IES-R	Impact of Event Scale - Revised
KI	Konfidenzintervall
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LR	Late region
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
Max.	Maximum
Min.	Minimum
OC	Orale Kontrazeptiva
OR	Odds Ratio
Pap	Papanicolaou
PE	Probeexzision
PTB	Posttraumatische Belastung
RNA	Ribonucleic acid
SIL	Squamous intraepithelial lesion

STD	Sexually transmitted disease
Tab.	Tabelle
TZ	Transformationszone
Vgl.	Vergleiche
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zervikale Transformationszone (TZ)	19
Abbildung 2: Vorgehen bei auffälligem zytologischen Zervikalabstrich in der Schwangerschaft	28
Abbildung 3: Teilnahme an der Studie	44
Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose beider Gruppen	45
Abbildung 5: Alter bei Erstdiagnose der einzelnen Gruppen	46
Abbildung 6: Nachuntersuchungszeitraum seit der Erstdiagnose einer dysplastischen Veränderung am Gebärmutterhals (Follow-up in Monaten).....	47
Abbildung 7: Nachuntersuchungszeitraum seit der Erstdiagnose einer CIN 3 / eines zervixzytologischen Abstrichs der Gruppe \geq IVa (Follow-up in Monaten)	48
Abbildung 8: Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Fallgruppe	51
Abbildung 9: Trimester bei Erstdiagnose	52
Abbildung 10: Zervixzytologischer Abstrichbefund bei Erstdiagnose.....	54
Abbildung 11: Geburtsmodus der Fallgruppe	57
Abbildung 12: Anzahl der Fälle mit Regression in beiden Gruppen.....	58
Abbildung 13: Anzahl der Konisationen der beiden Gruppen	63
Abbildung 14: Heilung: aktueller zytologischer Abstrichbefund der beiden Gruppen	65
Abbildung 15: Aktueller HPV high-risk Befund der beiden Gruppen	66
Abbildung 16: Auswertung des IES-R Fragebogens – Mittelwerte der Subskalen.....	75
Abbildung 17: Mittelwerte des posttraumatischen Belastungswertes (PTB-Wert) der Gruppen	76
Abbildung 18: Belastungsgrad der Fallgruppe auf dem Belastungsthermometer	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Natürlicher Verlauf der CIN ohne therapeutische Intervention.....	15
Tabelle 2: Münchener Nomenklatur II für gynäkologische Zytodiagnostik (1997).....	20
Tabelle 3: Bethesda-Klassifikation (2001)	21
Tabelle 4: Nomenklaturen der Zervixdysplasien.....	22
Tabelle 5: Klassifikation der CIN mit seinen histologischen Merkmalen nach der WHO.....	23
Tabelle 6: Gegenüberstellung von zytologischer Gruppe und histologischem Befund bei Erstdiagnose.....	55
Tabelle 7: Regressionsraten und postpartale Befunde	60
Tabelle 8: Fallnummer der Patientinnen mit Regression der CIN 3.....	61
Tabelle 9: Gegenüberstellung aktueller HPV high-risk Befund und Befund während der Dysplasie	67
Tabelle 10: Auswertung des IES-R Fragebogens	71
Tabelle 11: Patientennummern mit erhöhtem PTB Wert und Dysplasieverlauf.....	77
Tabelle 12: Auswertung des Belastungsthermometers	79
Tabelle 13: Belastungsthermometer – Auswertung der Fragen	80

Einverständniserklärung



CAMPUS GROSSHADERN

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN · KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE · GROSSHADERN · MARCHIONINISTR. 15 · 81377 MÜNCHEN

TELEFON +49 (0)89 7095 - 7572
TELEFAX +49 (0)89 7095 - 7573

Studienleiterin:

Frau Dr. S. Rückert

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Campus Grosshadern

Marchioninstr. 15

81377 München

Tel.: 089 7095 7572

Sandra.rueckert@med.uni-muenchen.de

WWW.KLINIKUMUNI-MUENCHEN.DE
WWW.MUTTER-KIND-ZENTRUM-GROSSHADERN.DE

POSTANSCHRIFT:
MARCHIONINISTR. 15
D-81377 MÜNCHEN

Patienteninformation und Einverständniserklärung über die Studie Zervixdysplasie und Schwangerschaft

mit diesem Schreiben informieren wir Sie über die Studie Zervixdysplasie und Schwangerschaft. Bevor Sie sich zur Teilnahme entscheiden, sollten Sie unbedingt die Gründe für die Durchführung der Studie verstanden haben. Bitte lesen Sie diese Information gründlich durch und stellen Sie uns Fragen, wenn etwas unklar geblieben sein sollte oder Sie

weitergehende Informationen wünschen.

1. Titel der Studie

Zervixdysplasie und Schwangerschaft, monozentrische Studie an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Grosshadern, LMU

2. Ziel der Studie und warum ich ausgewählt wurde

Die Teilnahme an der Studie wird Ihnen vorgeschlagen, weil Sie innerhalb der letzten 10 Jahre in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik Großhadern wegen einer Veränderung am Gebärmutterhals behandelt wurden (z.B. CIN 1, 2, 3 oder Pap IIw, III, IIID, IVa, IVb, V). Meist fiel im Vorfeld beim Frauenarzt ein kontrollbedürftiger Krebsabstrich auf.

Die chronische HPV-Infektion (humanes Papillomavirus) mit Hochrisikotypen ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung der Veränderungen am Gebärmutterhals. Meist bilden sich diese Veränderungen am Gebärmutterhals von selber wieder zurück. Um sicher zu sein, dass sich aus den Vorstufen kein Gebärmutterhalskrebs entwickelt, wird man engmaschig kontrolliert. Bei einer *höhergradigen Veränderung*, einer CIN 3, muss eine Gewebskegelentnahme, eine sogenannte Konisation, am Gebärmutterhals durchgeführt werden.

Die Studie richtet sich insbesondere an Frauen, bei denen *eine Veränderung am Gebärmutterhals*, eine sogenannte Zervixdysplasie, in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. Über dieses Patientinnenkollektiv gibt es fast keine Studiendaten.

Die Studie untersucht, ob es Unterschiede im Verlauf von schwangeren und nicht schwangeren Dysplasiepatientinnen gibt.

Dazu werden die Daten von allen schwangeren Dysplasiepatientinnen, die über die letzten 10 Jahre in der Frauenklinik behandelt wurden, ausgewertet. Ausgewählt nach Alter und Zervixdysplasieart werden sogenannte Kontrollgruppen, Frauen die auch mit *Gewebeveränderungen am Gebärmutterhals behandelt wurden, aber nicht schwanger waren, gebildet.*

Bei manchen Frauen wurde in der Sprechstunde eine Gewebeprobe vom Gebärmutterhals entnommen oder sie hatten eine Konisation, *eine Gewebskegelentnahme am*

Gebärmutterhals, erhalten. An diesen Gewebeproben sollen Untersuchungen durchgeführt werden, die zeigen, ob bestimmte HPV-Typen und andere Dysplasiemarker überwiegend bei Schwangeren oder eher bei nicht schwangeren Dysplasiepatientinnen vorkommen.

Die Diagnose einer Zervixdysplasie stellt für einige Frauen eine große Belastung dar. Ein weiteres Ziel dieser Studie soll es sein, anhand eines Fragebogens zu untersuchen, wie hoch die Belastung dieser Diagnose für die Patientinnen ist.

Diese Studie wird durchgeführt, um herauszufinden wie sich Dysplasieverläufe bei schwangeren Patientinnen von nicht schwangeren Patientinnen unterscheiden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in zukünftige Beratungsgespräche eingebracht werden.

3. Muss ich teilnehmen?

Über die Teilnahme an der Studie entscheiden Sie selbst. Wenn Sie teilnehmen, können Sie später jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zurückziehen. *Das Ablehnen der Studienteilnahme oder das Zurücknehmen des Einverständnisses hat keinerlei Nachteile für Sie.*

4. Was geschieht bei einer Teilnahme?

Um die Daten der schwangeren mit den nicht schwangeren Dysplasiepatientinnen vergleichen zu können, benötigen wir einen möglichst kompletten Verlauf der Veränderung am Gebärmutterhals, der Zervixdysplasien. Einen Teil der Daten haben wir bei den Besuchen in der Dysplasiesprechstunde in Grosshadern bereits erhoben. Diese bereits vorhandenen Daten fließen in die Studie ein. Einige Frauen wurden nach einem Besuch in der Dysplasiesprechstunde des Klinikums Grosshadern weiter von ihrem Frauenarzt betreut oder sahen diesen im Wechsel. Um die Daten zu komplettieren, brauchen wir Angaben zu den Dysplasiebefunden, die nicht in Grosshadern erhoben wurden. Ziel soll es sein einen möglichst kompletten Verlauf zu erhalten, bis zu dem Zeitpunkt, bis sich entweder die Veränderung am Gebärmutterhals wieder komplett zurückgebildet hat oder eine Gewebskegelentnahme, eine Konisation, mit zwei unauffälligen Nachkontrollen durchgeführt wurde.

Weiterhin interessiert, ob die Dysplasie einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf hatte. Zu diesem Zweck benötigen wir Informationen die Schwangerschaft betreffend. *Sollten diese Daten nicht bei dem Besuch in Grosshadern erhoben worden sein, würden wir die Daten ergänzen.* Bei einer Teilnahme an der Studie werden Sie telefonisch kontaktiert und wir versuchen gemeinsam die fehlenden Daten *bezogen auf die Veränderung am Gebärmutterhals und die Schwangerschaft* zu ergänzen. Hilfreich kann es sein, wenn Sie uns erlauben von Ihrem behandelnden Frauenarzt die fehlenden Daten zu bekommen. Nachdem wir Ihre schriftliche Einwilligung erhalten haben, setzen wir uns mit Ihrem behandelnden Frauenarzt in Verbindung. Der Frauenarzt wird gebeten die fehlenden Daten schriftlich zu ergänzen. Alternativ könnten Sie sich mit Ihrem Frauenarzt in Verbindung setzen und Ihre Daten an uns weiterleiten.

Wie erwähnt kann die Diagnose einer Zervixdysplasie eine große Belastung darstellen. Anhand zweier Fragebögen soll versucht werden den Grad der Belastung für jeden einzelnen zu quantifizieren. Der eine Fragebogen mit Stressthermometer ist speziell auf die Dysplasie während der Schwangerschaft zu geschnitten, der andere setzt sich allgemeiner mit dem Thema Belastung auseinander. Bitte füllen Sie die Bögen aus, und schicken Sie sie in beiliegendem frankierten Rückumschlag an uns zurück. Fühlen Sie sich überhaupt nicht mehr belastet, streichen Sie die Fragebögen bitte durch oder kennzeichnen Sie diese mit „nein“, und nennen Sie uns doch den Zeitpunkt ab dem es Sie nicht mehr belastet hat (z.B. *„ab 2009, nach der Geburt.“* Oder *„ab dem ersten unauffälligen Krebsabstrich, 2010.“*)

Sind Sie ausgewählt worden, ohne dass Sie eine Dysplasie in der Schwangerschaft hatten, sind Sie unsere sogenannte Kontrollgruppe. Um die Verläufe mit den schwangeren Frauen vergleichen zu können, brauchen wir von Ihnen möglichst komplette Dysplasieverläufe. Manche Daten können wir nach Ihrer Einwilligung von Ihrem behandelnden Frauenarzt erhalten.

Um in beiden Gruppen einen aktuellen Verlauf erheben zu können, möchten wir Sie bitten zu einem vereinbarten Termin in die Frauenklinik nach Grosshadern zu kommen. *An diesem Termin wird kostenlos ein aktueller HPV-Test und ein aktueller Krebsabstrich entnommen.* Der Zeitaufwand beträgt nicht mehr als 10 Minuten. Sollten die Ergebnisse auffällig sein,

würden wir Sie bitten Ihren Frauenarzt zu kontaktieren. Auf Ihren Wunsch hin, können wir auch gerne einen Termin in unserer Dysplasiesprechstunde vereinbaren.

Im Rahmen der Dysplasiesprechstunde wurde bei einigen Frauen Proben vom Gebärmutterhals entnommen, einige Frauen hatten auch im Verlauf eine Konisation. An diesen *bereits vorhandenen* Gewebeproben sollen Untersuchungen bezogen auf HPV-Typen und anderen Dysplasiemarker durchgeführt werden, um zu sehen, ob es Unterschiede zwischen schwangeren und nicht schwangeren Patientinnen gibt. Die Gewebeproben werden im Pathologischen Institut des Klinikums Grosshadern aufbewahrt. Für diese Untersuchungen bitten wir Sie um Ihre Einwilligung. Sollte die Konisation an einem anderen Krankenhaus durchgeführt worden sein, würden wir nach Ihrer Einwilligung die dortige Pathologie schriftlich bitten, uns Schnitte aus den Gewebeproben zur Verfügung zu stellen.

5. Vertraulichkeit - Wer erfährt von meiner Teilnahme an der Studie? und Wie werden die Daten aus dieser Studie genutzt

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. Ch. Dannecker, Dr. S. Rückert, Frau K. Oestreich. Die Unterlagen werden im Studiensekretariat der Frauenklinik, Campus Grosshadern, für 5 Jahre aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Sollten Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden die bis dahin erhobenen Daten und

Fragebögen vernichtet. Ausgenommen davon sind die Daten der Patientenakte.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Ablehnung der Studienteilnahme hat für Sie keinerlei Nachteile.

6. Kontaktdaten für weitere Information

Bei Rückfragen zu dieser Studie erreichen Sie uns unter folgender Telefonnummer:

Katrina Oestreich: Tel.: 0176-21745769 Email: katrina.oestreich@campus.lmu.de

Frau Dr. Rückert/Frau Jähmig: Tel.: 7095-7572 Fax: 7095-7573

Herr PD Dr. Dannecker: Tel.: 7095-0



Einwilligungserklärung

„Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden“.

Ja

Nein

Über die datenschutzrechtlichen Vorgehensweisen wurde ich informiert und erteile hierzu explizit meine Einwilligung.

Ort, Datum, Unterschrift Patientin

Ich bin damit einverstanden, dass mein behandelnder Frauenarzt kontaktiert werden darf, um fehlende Daten zu ergänzen. Alle Angaben werden ohne meine persönlichen Daten nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form gespeichert.

Ja

Nein

Ich möchte gerne einen Termin zur Entnahme eines kostenlosen aktuellen HPV-Abstrichs und

eines aktuellen Krebsabstrich vereinbaren. Alle Ergebnisse werden ohne meine persönlichen Daten nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form gespeichert.

Ja

Nein

Ich bin damit einverstanden, dass mein Gewebe auf HPV-Typen und andere Dysplasiemarker untersucht wird. Alle Schnitte werden ohne meine persönlichen Daten nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form gespeichert.

Ja

Nein

Wenn Sie Auskunft über die entstandene Belastung durch die Diagnose Dysplasie in der Schwangerschaft geben wollen, füllen Sie bitte die zugeschickten Fragebögen aus und schicken Sie diese in dem frankierten Rückumschlag an uns zurück.

Personenbezogene Daten und Forschungsdaten werden gesondert gespeichert und dürfen nur durch autorisierte Personen, Frau Dr. S. Rückert und Frau Oestreich zusammengeführt werden.

Sie haben jederzeit ein Anrecht, über den aktuellen Stand der Forschungsergebnisse informiert zu werden. Wenden Sie sich diesbezüglich bitte an Frau Dr. S. Rückert.

Diese Einwilligungserklärung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen mit Wirkung für die Zukunft widerrufen. Meine Daten werden vollständig anonymisiert.

Falls Sie der Teilnahme an der Studie zustimmen, bestätigen Sie dies bitte mit Ihrer Unterschrift.

Bitte in Blockschrift ausfüllen:

Name, Vorname _____

Geburtsdatum _____

Strasse _____

PLZ/Wohnort_____

Tel.-Nr.:_____

Email-Adr.:_____

Ort/Datum

Unterschrift Patientin

Ort/Datum

Unterschrift Studienleitung

Im Fall der **Ablehnung** einzelner Teile (Ankreuzen der Nein-Kästchen) werden die entsprechenden Daten von Ihnen nicht gespeichert bzw. es erfolgt keine Untersuchung des Gewebes.

Ich lehne die Speicherung meiner verschlüsselten Daten ab:

Ort/Datum

Unterschrift Patientin

Ich lehne die Weitergabe der Daten bezogen auf die Dysplasie durch meinen Frauenarzt ab:

Ort/Datum

Unterschrift Patientin

Ich lehne die Untersuchung des Gewebes ab:

Ort/Datum

Unterschrift Patientin

Ich möchte keinen aktuellen HPV-Test und zytologischen Abstrich:

Ort/Datum

Unterschrift Patientin

Fragebogen Teil 1 - Risikofaktoren



Fragebogen – Seite 1

„Ich bin Raucherin.“

Ja Nein

Wenn ja: „Ich rauche _____ Zigaretten pro Tag seit _____ Jahren“

Wenn nein: „Ich habe mal geraucht.“ Ja Nein

„Ich habe _____ Zigaretten pro Tag über _____ Jahre geraucht“

„Ich leide an einer Immunschwäche.“

Ja Nein

Welche? _____

„Ich nehme/habe Immunsuppressiva ein/ingenommen.“

Ja Nein

Welche? _____ über _____ Jahre

„Ich nehme/habe ein orales Kontrazeptivum („Pille“) ein/ingenommen.“

Ja Nein

Welches? _____ über _____ Jahre

Fragebogen Teil 2 – Fallgruppe

Fragebogen – Seite 2

Bei mir wurde eine Konisation („Gewebskegelnahme am Gebärmutterhals“) durchgeführt:

Vor der Schwangerschaft: ja nein

Während der Schwangerschaft: ja nein

Nach der Schwangerschaft: ja nein

Wo? _____ **Wann?** _____

Weitere gynäkologische Operationen (Eingriff / Jahr):

Geburt: (der Schwangerschaft, in der die Dysplasie festgestellt wurde)

am: _____ Schwangerschaftswoche: _____

Letzte Periode: _____ Errechneter Termin: _____

Spontan Sectio (Kaiserschnitt) Zangen-/ Vakuumentbindung

Geburtsgewicht: _____ Gramm

Komplikationen: _____

Schwangerschaften und Geburten:

Zahl der Schwangerschaften insgesamt: _____ Zahl der Geburten insgesamt: _____

„Ich hatte während einer der Schwangerschaften eine Zervixinsuffizienz (Muttermundsschwäche)“:

Ja Nein

Während welcher Schwangerschaft? _____

Ab welcher Schwangerschaftswoche? _____

Fragebogen Teil 2 – Kontrollgruppe

Fragebogen Seite 2

Bei mir wurde eine Konisation („Gewebskegelentnahme am Gebärmutterhals“) durchgeführt:

ja _____ nein _____
Wann? _____ Wo? _____
Weshalb? _____ Wie häufig? _____

Weitere gynäkologische Operationen (Eingriff / Jahr / Weshalb?):

Schwangerschaften und Geburten:

Zahl der Schwangerschaften: _____ Zahl der Geburten: _____

„Ich hatte während einer der Schwangerschaften eine Zervixinsuffizienz (Muttermundsschwäche)“:

Ja Nein

Während welcher Schwangerschaft?

IES-R Fragebogen

IES-R

Denken Sie bitte an den Vorfall: _____ (bitte eintragen).

Geben Sie im Folgenden an, wie Sie in der vergangenen Woche zu diesem Ereignis gestanden haben, indem Sie für jede der folgenden Reaktionen ankreuzen, wie häufig diese bei Ihnen aufgetreten ist.

- | | überhaupt
nicht | selten | manchmal | oft |
|---|--------------------|--------|----------|-----|
| 1. Immer, wenn ich an das Ereignis erinnert wurde, kehrten die Gefühle wieder. | | | | |
| 2. Ich hatte Schwierigkeiten, nachts durchzuschlafen. | | | | |
| 3. Andere Dinge erinnerten mich immer wieder daran. | | | | |
| 4. Ich fühlte mich reizbar und ärgerlich. | | | | |
| 5. Ich versuchte, mich nicht aufzuregen, wenn ich daran dachte oder daran erinnert wurde. | | | | |
| 6. Auch ohne es zu beabsichtigen, mußte ich daran denken. | | | | |
| 7. Es kam mir so vor, als ob es gar nicht geschehen wäre oder irgendwie unwirklich war. | | | | |
| 8. Ich versuchte, Erinnerungen daran aus dem Weg zu gehen. | | | | |
| 9. Bilder, die mit dem Ereignis zu tun hatten, kamen mir plötzlich in den Sinn. | | | | |
| 10. Ich war leicht reizbar und schreckhaft. | | | | |
| 11. Ich versuchte, nicht daran zu denken. | | | | |
| 12. Ich merkte zwar, daß meine Gefühle durch das Ereignis noch sehr aufgewühlt waren, aber ich beschäftigte mich nicht mit ihnen. | | | | |
| 13. Die Gefühle, die das Ereignis in mir auslöste, waren ein bißchen wie abgestumpft. | | | | |
| 14. Ich stellte fest, daß ich handelte oder fühlte, als ob ich in die Zeit (des Ereignisses) zurückversetzt sei. | | | | |
| 15. Ich konnte nicht einschlafen. | | | | |
| 16. Es kam vor, daß die Gefühle, die mit dem Ereignis zusammenhingen, plötzlich für kurze Zeit viel heftiger wurden. | | | | |
| 17. Ich versuchte, es (das Ereignis) aus meiner Erinnerung zu streichen. | | | | |
| 18. Es fiel mir schwer, mich zu konzentrieren. | | | | |
| 19. Die Erinnerungen daran lösten bei mir körperliche Reaktionen aus, wie Schwitzen, Atemnot, Schwindel oder Herzklopfen. | | | | |
| 20. Ich träumte davon. | | | | |
| 21. Ich empfand mich selber als sehr vorsichtig, aufmerksam oder hellhörig. | | | | |
| 22. Ich versuchte, nicht darüber zu sprechen. | | | | |

Testbeschreibung: IES-R

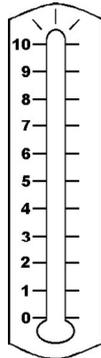
Belastungsthermometer

BELASTUNGSTHERMOMETER ANLEITUNG

ERSTENS: Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich heute bezüglich der Diagnose der Dysplasie in der Schwangerschaft fühlen.

ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie bestimmte Punkte besonders belasten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

Extrem belastet



Gar nicht belastet

JA NEIN

Angst

- JA NEIN an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken
- JA NEIN die Gebärmutter zu verlieren
- JA NEIN Eine erneute Schwangerschaft zu verlieren
- JA NEIN dass die Dysplasie Auswirkungen auf das Kind gehabt haben könnte
- JA NEIN keine weiteren Kinder bekommen zu können
- JA NEIN Aus Angst vor der Dysplasie habe ich keine weiteren Kinder bekommen
- JA NEIN vor den Dysplasiekontrollen in der Schwangerschaft
- JA NEIN vor den Dysplasiekontrollen nach der Schwangerschaft

JA NEIN

Familiäre Probleme

- JA NEIN Im Umgang mit dem Partner
- JA NEIN Im Umgang mit den Kindern

Sonstige Probleme:

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. C. Dannecker für die Überlassung dieses hochinteressanten Themas danken. Ich verdanke ihm darüber hinaus eine sehr sachkundige Betreuung und die Möglichkeit der Veröffentlichung dieser Studie.

Ganz besonderer Dank gilt hierbei meiner Betreuerin Frau Dr. Sandra Rückert, die mir immer für Fragen und Hilfe zur Seite stand und mich von dieser Arbeit überzeugte. Jederzeit half sie mir bei der Planung und Durchführung mit ihrem wertvollen und sachkundigen Rat.

Für die professionelle Bearbeitung zytologischer Abstriche danke ich von ganzem Herzen Frau Orend aus dem Zytologielabor des Klinikums Großhadern. Frau Marietta Rottenkolber danke ich für die kompetente Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

Ich möchte mich außerdem bei allen bedanken, die mir diese Arbeit und intensive Zeit ermöglichten:

Ohne meine lieben Eltern und meinen Freund Marvin Dellner wäre diese Arbeit nicht das, was sie jetzt ist. Sie ermöglichten mir dieses Studium und gaben mir speziell in schwierigen Phasen die notwendige Liebe und Motivation weiter zu machen.

Außerdem möchte ich meiner Freundin Kristine Gohde danken, die mich immer wieder während der Entstehung dieser Arbeit motivierte, mit mir lachte und weinte, und mir mit ihrem ehrlichen und kritischen Rat zur Seite stand.

All meinen restlichen Freunden danke ich für ihre Geduld und Ruhe, mit der sie mich in dieser langen Phase stets unterstützen.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Zervixdysplasie und Schwangerschaft – eine Fall-Kontroll-Studie

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

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

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand