

Diplomarbeit

Verlauf zervikaler intraepithelialer Neoplasien

(CIN)

in und nach der Schwangerschaft

eingereicht von
Franziska Durchschein
0433126

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitäts-Frauenklinik Graz

unter der Anleitung von
Univ. Prof. Dr. Olaf Reich

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Olaf Reich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung.

Ferner danke ich den Sekretärinnen der Universitäts - Frauenklinik Graz, die mich bei der Recherche in den Archiven unterstützt haben, sowie der Abteilung für Zytologie, die mir bezüglich meiner Arbeit neue Anregungen gaben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei den niedergelassenen Frauenärzten für ihre Mitarbeit und Überlassung der Befunde.

Zusammenfassung

Fragestellung:

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) unterliegen der Kontrolle des Immunsystems. Immunologisch stellt die Schwangerschaft eine besondere Situation dar. Beobachtete CIN-Regressionen nach vaginaler Geburt werden mit einer mechanischen Abschilferung des dysplastischen Epithels erklärt. Um den Einfluss einer Schwangerschaft und des Geburtsmodus auf die Prognose einer CIN fest zu stellen, verglichen wir die Pap-Befunde von Frauen während der Schwangerschaft mit den zytologischen Ergebnissen nach der Geburt in Abhängigkeit des Geburtsmodus und des Alters.

Methode:

Retrospektive Kohortenstudie an 218 schwangeren Frauen mit abnormalen Pap-Befunden zum Zeitpunkt der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung an der Universitätsfrauenklinik Graz zwischen 1997 und 2008. Auswertbare Daten waren für ein Studienkollektiv von 105 Frauen verfügbar: 48 Frauen mit Pap IIW, 5 Frauen mit Pap III, 40 Frauen mit Pap IIID und 12 Frauen mit Pap IV.

Ergebnisse:

Unter den 105 Frauen mit abnormalen Pap-Befund während der Schwangerschaft zeigten 81 post partum zytologisch eine Regression (77,1%), 16 persistierten (15,2%) und 8 Frauen zeigten progressive zytologische Veränderungen. Keine Läsion schritt während der Schwangerschaft zytologisch zu einem Pap V voran. Unter 50 Frauen mit Regression hatten 62% eine vaginale Entbindung und 38% Frauen eine Sectio. Das durchschnittliche Alter der Frauen mit Regression war 28,8 Jahre, mit Persistenz 28,6 Jahre und mit Progression 29,5 Jahre.

Schlussfolgerungen:

Abnormale Pap-Teste im Rahmen einer Schwangerschaft zeigen unabhängig vom Alter der Frauen im Verlauf hohe Regressionsraten. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Rückbildungstendenz und dem Geburtsmodus. Für die Regression sind immunologische Faktoren offensichtlich bedeutsamer als mechanische Ereignisse. Die Ergebnisse bestätigen das Konzept eines konservativen Managements von CIN in der Schwangerschaft, vorausgesetzt dass kolposkopisch keine Zeichen der Invasion vorliegen.

Abstract:

As pregnancy is an exceptional circumstance, we wanted to investigate which influence this special situation as well as the delivery has on cervical intraepithelial neoplasia. For that a retrospective analysis was performed on 218 pregnant women with abnormal Papanicolaou tests, who presented for prenatal care at the Landeskrankenhaus Graz Austria between 1999 and 2008. We compared the cytological results antepartum with the findings postpartum (on average 13,2 weeks after delivery). These materials were completely available for a study group of 105 women, consisting of 48 with Pap II W, 5 with Pap III, 40 with Pap IIID and 12 with Pap IV. Of 45 women the cytological results as well as the colposcopic findings could be detected and compared after delivery.

Of the 105 abnormal Pap smears **81** showed **regression (77, 1%)**, **16** had **persistent disease (15, 2%)** and **8** showed **progression (7, 6%)**.

Of the 48 women with a Pap II W during pregnancy 5 progressed to Pap III or Pap IIID, 1 persisted and 43 had Pap II as cytological statement after delivery. 5 women showed during pregnancy Pap III and each of them regressed after delivery. Pap IIID was found 40 times among the 105 women ante partum: 3 lesions progressed to Pap IV, 9 persisted and 28 regressed to Pap II or Pap IIW. From the 12 women with a Pap IV, 6 did not change, 1 had Pap III antepartum, 1 showed Pap IIID after delivery and 4 regressed to Pap II.

In order to evaluate the route of delivery we compared the progression and regression rates between 62 women who had vaginal deliveries (41) or underwent cesarean (21). Of the 62 women, from who we have completely data, 50 showed regression, 10 persisted disease and 2 progressed. Of the 50 women who developed regression 31 had a vaginal delivery (62%) and 19 (38%) underwent cesarean. In the group of progression both women had a vaginal delivery.

We also compared the mean age of the women who showed regression (28,8 a), persistence (28,6a) or progression (29,5a).

Results: We found a high post partum regression rate, which seemed to be higher than those of the general population. Especially the low and moderate lesions tend to degenerate after delivery, whereas most of the more serious lesions remain. Concerning the age of women, there was no difference detected between the 3 groups regression, persistence and progression. In our study there was also no difference in regression rate among the women who had vaginal deliveries or underwent cesarean.

Conclusion: The high regression rate of cervical intraepithelial neoplasia post partum leads us to recommend a conservative management during pregnancy and to do a cytological test and colposcopy several weeks post partum to evaluate the lesion again.

Inhaltsverzeichnis

1. Theoretischer Teil über Cervikale intraepitheliale Neoplasien - CIN	13
1.1. Einleitung:	13
1.2. Histologischer Aufbau des Cervixepithels:	13
1.3. Formale Genese der Entwicklung cervikaler Dysplasien	15
1.4. Terminologie und Klassifikation cervikaler Dysplasien	18
1.5. Epidemiologie/Ätiologie	19
1.6. Diagnostik cervikaler Dysplasien:	24
1.6.1. Zytologie	24
1.6.2. Kolposkopie:	27
1.6.3. Einsatz von Biomarker:	29
1.6.3.1 Nachweis der HPV-DNA:	29
1.6.3.2 Diagnose mit Hilfe des Biomarkers p16 INK4a	30
1.6.4. Histologische Abklärung	30
1.8. Ziele der Arbeit:	33
2. Material und Methoden:	34
2.1. Patientenkollektiv:	34
2.2. Methode:	35
3. Ergebnisse:	37
3.1. Altersverteilung:	37
3.2. Diagnostik:	37
3.2.1. Zytologische Befunde:	37
3.2.1.1. Primärer zytologischer Befund (s. Tbl. 9):	37
3.2.1.2. Postpartaler zytologischer Befund (s. Tbl. 10):	38
3.2.1.3. Vergleich zwischen primären und postpartalem zytologischen Befund (s. Tbl. 11):	38
3.2.1.4. Individueller Verlauf des zytologischen Befundes im Vergleich vor und nach der Schwangerschaft (s. Tbl. 12):	39
3.2.2. Kolposkopische Befunde:	42
3.2.2.1. primärer und postpartaler kolposkopischer Befund (s. Tbl. 18) :	42
3.2.2.2. Individueller Verlauf des kolposkopischen Befundes postpartal (s. Tbl. 19):	42
3.3. Korrelation der Befunde:	43
3.3.1. Korrelation zwischen primären zytologischen und primär kolposkopischen Befund (s. Tbl. 20):	43

3.3.2 Korrelation zwischen postpartalem zytologischen und postpartalem kolposkopischen Befunden (s. Tbl. 21):	44
3.4 Vergleich der Regressionsraten bei vaginaler Geburt und Sectio:	44
3.5 Verhalten der cervikalen Intraepithelialen Neoplasien bei Abortus:	45
4. Diskussion:.....	46
4.1. Vergleich dieser Studie mit bisher veröffentlichten Studienergebnissen :.....	46
4.2. Vergleich CIN-Verlauf von Schwangeren mit Nicht-Schwangeren:	51
4.3. Erklärungsversuche für die hohen Regressionsraten post partum:.....	52
4.3.1. Die Trauma-Theorie:.....	52
4.3.2 Einfluss der Schwangerschaft und der Geburt auf die HPV-Infektion	55
4.3.2.1 Hormonellen Einfluss der Schwangerschaft auf das HPV und CIN:	55
4.3.2.2 Einfluss der Hormone auf die HPV-Replikation:	56
4.3.2.3 Einfluss von hormonellen Schwankungen auf CIN-Läsionen:.....	56
4.3.3. Einfluss des Immunsystems auf die post partum-Regression:.....	58
4.3.3.1 Vergleich CIN-Verlauf bei HIV-positiven und HIV-negativen Schwangeren:	58
4.3.3.2 Veränderungen des Immunsystems während der Schwangerschaft:	58
4.3.3.3 Zelluläre Immunantwort als Hauptantagonist von CIN und HPV:	62
4.3.4 HPV-Prävalenz in der Schwangerschaft:	63
4.3.5 Verlauf der HPV-Infektion während der Schwangerschaft sowie post partum:	64
4.4 Konkordanzen der zytologischen und kolposkopischen Befunde:	67
4.5 Therapieempfehlung zur Behandlung einer CIN während der Schwangerschaft:	69
4.5.1 Historische Entwicklung der CIN-Therapie während der Schwangerschaft:.....	69
4.5.2 Derzeitige Therapieempfehlunge bei Low- und High- grade Läsionen:.....	70
5.Ausblick:.....	73
6. Zusammenfassung:	76
7. Schlussfolgerung:	79
8. Literaturverzeichnis:	81
9.Anhang:	85
9.1. Beispiele für Befundanforderung und Antwort der Fachärzte zur Datenevaluierung :	85
9.2. Poster für den AGO-Kongress „Krebs bei der Frau“ in Salzburg vom 22.04-24.04.09.....	89
10. Lebenslauf	90

Glossar und Abkürzungen

AIN	anale intraepitheliale Neoplasie
allg. gynäkolog.	allgemein-gynäkologisch
ASCUS	atypical squamous intraepithelial lesions of undetermined significance
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CMI	zelluläre Immunantwort
DNA	desoxyribonucleid acid
HGSIL	high grade squamous intraepithelial lesions
Histo	Histologie
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	humanes Leukozyten-antigen
HPV	Humanes Papilloma Virus
HSV	Herpes simplex virus
i.m.	intramuskulär
IDO	Indoleamine diogenase
IL	Interleukin
Kolpo	Kolposkopie
LCR	long control region
LGSIL	low grade squamous intraepithelial lesions
LLETZ	large loop excision der Transformationszone
MHC	major histocompatibility complex
NK	Natürliche Killerzellen
Pap	Papanicolaou-Gruppe
PCR	polymerase-chain-reaction
s. Abb.	Siehe Abbildung
SIL	atypical squamous intraepithelial lesions
STD	Sexual transmitted disease
s. Tbl.	Siehe Tabelle
TH-Zelle	T-Helfer-Zelle
Treg	T-regulierende Zellen
VAIN	vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
Zyto	Zytologie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema eines mehrschichtigen unverhornten Plattenepithels (Freudenberg N., Zytopathologie -Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag S. 83).....	14
Abbildung 2: Schema eines einschichtigen Zylinderepithels (Freudenberg N., Zytopathologie-Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York:F.K. Schattauer Verlag; S. 83).....	14
Abbildung 3: Grenzzone der Cervix Stauber (M., Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe, 3.aktualisierte Auflage 2007. Stuttgart: Georg Thieme Verlag;S.232).....	14
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Epithelarchitektur (Jenny J.,Alan B.P.,Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der gynäkologischen Praxis (1993); Bern.Göttingen.Toronto.Seattle:Hans Huber Verlag;S.121).....	16
Abbildung 5 a: Multiple Absprossung von beginnend invasiven Zapfen aus einer CIN3 (Wulf KH., Schmidt-Matthiesen H., Bender HG., Spezielle gynäkologische Onkologie 1 (2001); 4.Auflage. München: Urban&Fischer; S.113).....	15
Abbildung 5b: Mikrokarzinom der Cervix uteri 1a1mit peritumorale Rundzellinfiltration (Wulf KH., Schmidt-Matthiesen H., Bender HG., Spezielle gynäkologische Onkologie 1 (2001); 4.Auflage. München: Urban&Fischer; S.114).....	15
Abbildung 6a: Altersverteilung der HPV-Infektion (Cervavix - cervical cancer protection designed to last. (2008). Product Monograph).....	18
Abbildung 6b: Aufbau des HPV-Genoms (Cervavix - cervical cancer protection designed to last. (2008). Product Monograph).....	18
Abbildung 7: Portioabstrich: Superficialzellen, Intermediärzellen und typische, teils zweikernige Koilozyten mit perinukleärem Hof und zytoplasmatischem Randwall (Jenny J., Alan B.P., Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der gynäkologischen Praxis (1993); Bern.Göttingen.Toronto.Seattle: Hans Huber Verlag; S.89).....	21
Abbildung 8: Zellbild bei leichter Dysplasie (Freudenberg N., Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag; S.95).....	25
Abbildung 9: Zellbild einer schweren Dysplasie der Cervix PapIVa (Freudenberg N., Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag; S.95).....	26
Abbildung 10: Zellbild einer CIS (PapIVb) (Freudenberg N., Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag; S.95).....	26
Abbildung 11: Zellbild bei nichtverhorntem Plattenepithelkarzinom (Freudenberg N., Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag; S.97).....	26
Abbildung 12: Atypisches Epithel Punktierung und groben Mosaik (Freudenberg N., Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag; S.29).....	27
Abbildung 13: Sog. Mosaik auf der vorderen Muttermundlippe (Freudenberg N., Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag; S.29).....	27

Abbildung 14: Leukoplakie (Freudenberg N., Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag; S.29).....	28
Abbildung 15: Wirkungsbereich und Treffsicherheit der verschiedenen Methoden zur Abklärung verdächtiger Zytologieabstrich (Freudenberg N., Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag; S.32).....	31
Abbildung 16: Altersverteilung des Patientinnenkollektivs	37
Abbildung 17: Verteilung von Regression, Persistenz und Progression unter den 105 Frauen	39
Abbildung 18: Prozentualer Anteil von Regression, Persistenz und Progression	39
Abbildung 19: Verteilung Regression, Persistenz und Progression unter den kolposkopischen Befunden	43
Abbildung 19: Vergleich CIN-Verlauf bei vaginaler Geburt und Sectio.....	45
Abbildung 21: Arias Stella Phänomen des Endometriums (Jenny J., Alan B.P., Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der gynäkologischen Praxis (1993); Bern.Göttingen.Toronto.Seattle: Hans Huber Verlag; S.90).....	49
Abbildung 22: Therapieschema bei auffälligem Pap-Befund während der Schwangerschaft.....	72

Tabellenverzeichnis

Table 1: biologisches Verhalten der CIN (Wulf KH., Schmidt-Matthiesen H., Bender HG., Spezielle gynäkologische Onkologie 1 (2001); 4.Auflage. München: Urban&Fischer; S.104)	17
Table 2: Vergleich der Begriffe in WHO-/CIS- und Bethesda-Nomenklatur und Progressionsrate zum invasiven Karzinom (Jenny J., Alan B.P., Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der gynäkologischen Praxis (1993); Bern.Göttingen.Toronto.Seattle:Hans Huber Verlag; S.119).....	18
Table 3: Vergleich zytologischer (Münchner,Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklatur (AWMF online: Prävention, D. u.-I. (Juni 2008). AWMF online-Leitlinien Gynäkologie/HPV-Infektion des weiblichen Genitals. Abgerufen am 8. August 2008 von http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/015-027.htm ; S.15).....	19
Table 5: Korrelation histologischer Befunde mit der vorausgegangenen Zytologie (FreudenbergN.,Zytopathologie -Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag S. 27).....	27
Table 6: Europäischer Nomenklaturvorschlag (FreudenbergN.,Zytopathologie -Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980). Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag S. 31)	28
Table 7: Therapieschema bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN) (Wulf KH., Schmidt-Matthiesen H., Bender HG., Spezielle gynäkologische Onkologie 1 (2001); 4.Auflage. München: Urban&Fischer; S.111).....	32
Table 8: Nachsorge von Patienten mit CIN (Wulf KH., Schmidt-Matthiesen H., Bender HG., Spezielle gynäkologische Onkologie 1 (2001); 4.Auflage. München: Urban&Fischer; S.111)	32
Table 9: Primärer zytologischer Befund.....	37
Table 10: postpartaler zytologischer Befund	38
Table 11: Vergleich primärer und postpartaler zytologischer Befund.....	38
Table 12: Individuell Verlauf des zytologischen Befundes	39
Table 13: Verlauf der antepartum PapIIW-Befunde.....	40
Table 14: Verlauf der antepartum PapIII-Befunde	40
Table 15: Verlauf der antepartum PapIIID-Befunde.....	40
Table 16: Verlauf der antepartum PapIV-Befunde.....	41
Table 17: Individueller Verlauf des Pap-Befundes in der Schwangerschaft.....	41
Table 18: Vergleich primärer und postpartaler kolposkopischer Befunde	42
Table 19: Individueller Verlauf des kolposkopischen Befundes	43
Table 20: Korrelation primärer zytologischer und kolposkopischer Befund	43
Table 21: Korrelation zwischen postpartalen zytologischen und kolposkopischen Befund	44
Table 22: Vergleich der Verläufe bei vaginaler Geburt und Sectio	45
Table 23: Individueller zytologischer Verlauf bei 9 Frauen mit Abortus	45
Table 24: Studienergebnisse von Kiguchi	47
Table 25: Übersicht über CIN-Verläufe aus den oben genannten Studien.....	49
Table 26: Vergleich CIN-Verlauf mit und ohne Schwangerschaft.....	51

Tabelle 27: Studienergebnisse von AdhooT bei Vergleich Sectio und vaginale Geburt 53
Tabelle 28: Screeningalter und -intervall in Ländern der Europäischen Union 74

1.Theoretischer Teil über Cervikale intraepitheliale Neoplasien -

CIN

1.1. Einleitung:

Das Zervixkarzinom bleibt international einer der Haupttodesursachen in der weiblichen Bevölkerung (ca. 500.000 Neuerkrankungen/ Jahr weltweit, wovon ca. 350.000 Frauen sterben)⁷. Während die Rate an Todesfällen in den Entwicklungsländern besonders hoch ist, sinkt die Inzidenz des Cervixkarzinoms in den Industrieländern durch Screening-Programme. Vorstufen des invasiven Karzinoms, sogenannte „cervikale intraepitheliale Neoplasien“ (CIN), werden durch Vorsorgeuntersuchungen zunehmend erkannt.⁵⁰

In den letzten Jahrzehnten ist es zu einem Anstieg präinvasiver cervikaler Neoplasien auch bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter gekommen. Gleichzeitig hat sich das Schwangerschaftsalter auf das Ende der 3. bzw. auf den Anfang der 4. Lebensdekade verschoben. Folglich sind zunehmend auch schwangere Frauen von dieser Erkrankung betroffen, was eine besondere diagnostische und therapeutische Problematik darstellt. Aktuellen Daten zur Folge haben 2-7% aller Schwangeren eine auffällige Zytologie und in 1% aller Schwangerschaften wird die Diagnose einer CIN gestellt²⁰. Ein invasives Carcinom während der Schwangerschaft tritt in 0,01-0,05 % der Fälle auf, womit das Cervixcarcinom neben dem Mammacarcinom zu den häufigsten Neoplasien in der Gravidität zählt.⁴² Folglich soll die folgende Arbeit den CIN-Verlauf während der Schwangerschaft untersuchen, mögliche Gründe für beobachtete CIN-Entwicklung liefern und Fragen bezüglich einer Therapie während der Schwangerschaft klären.

1.2. Histologischer Aufbau des Cervixepithels:

Die Cervix uteri ist besonders charakterisiert durch den Prozess der Zelltransformationen, da hier zwei Epithelarten aufeinander treffen. Zum einen befindet sich hier das mehrschichtige unverhornten Plattenepithel der Ektocervix, dessen Zellen eine typische Schichtung aufweisen: Basalschicht, Parabasalschicht, Intermediärschicht und Superficialschicht (s. Abb. 1). Andererseits grenzt an dieses das einschichtige drüsenhaltige Zylinderepithel des Zervikalkanals (s. Abb. 2).

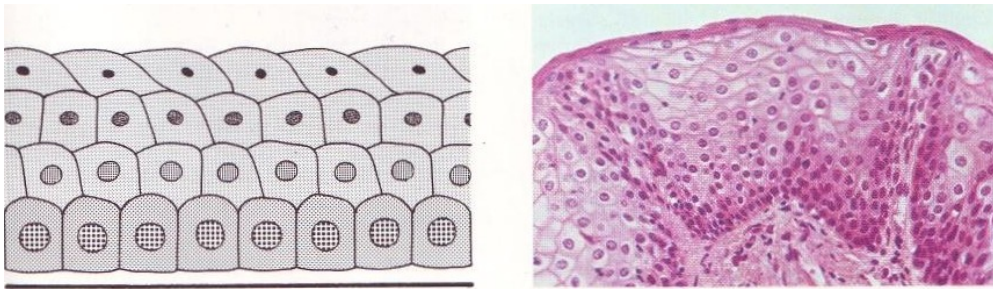


Abbildung 1: Schema eines mehrschichtigen unverhornten Plattenepithels

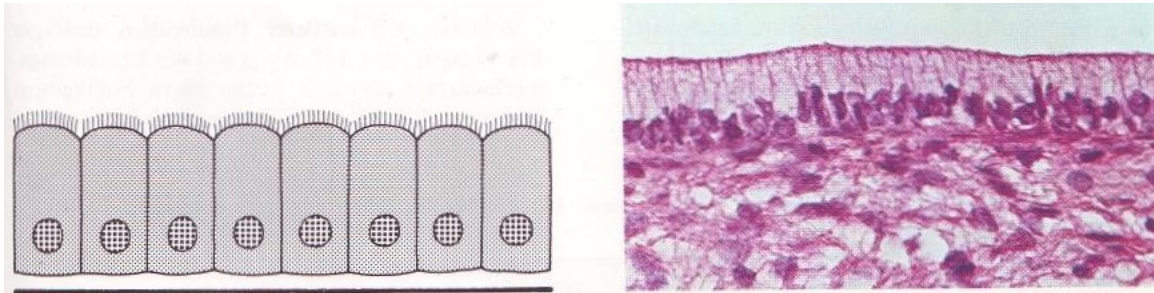


Abbildung 2: Schema eines einschichtigen Zylinderepithels

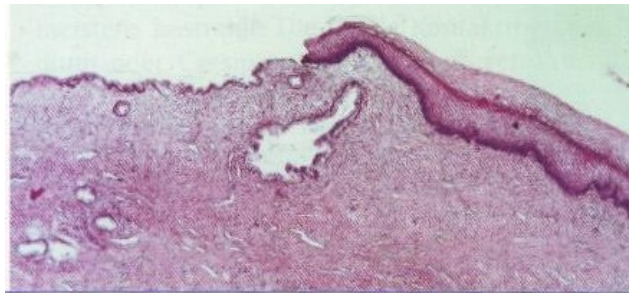


Abbildung 3: Grenzzone zwischen cervikalem Platten- und Zylinderepithel

Dieser Übergang wird als Transformationszone bezeichnet (s. Abb. 3). Sie liegt bei gebärfähigen Frauen mit hohem Östrogenspiegel außerhalb und bei Kindern sowie postmenopausalen Frauen innerhalb des Cervikalkanals.⁴⁷ Das auf der Portiooberfläche sichtbare Zylinderepithel wird als Ektopie bezeichnet und ist auf Grund hormoneller Einflüsse, mechanischen Reizungen, ablaufenden Entzündungen sowie dem sauren pH-Wert der Vagina Ort ständiger Umbauprozesse. Als Folge der stärkeren Beanspruchung außerhalb des Cervikalkanals wandelt sich das ektopische Zylinderepithel durch indirekte Metaplasie in Plattenepithel um⁴⁷. Die stärksten metaplastischen Veränderungen der Transformationszone sind während der Pubertät sowie der ersten Schwangerschaft zu finden und nehmen nach der Menopause ab.⁹ Durch die erhöhte zelluläre Aktivität in der Transformationszone ist diese Hauptentstehungsort des

Cervixkarzinoms und seiner Vorstufen – den cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN).⁴⁷

1.3. Formale Genese der Entwicklung cervikaler Dysplasien

Unter dem Begriff CIN versteht man eine nicht-invasive, präkanzeröse Epithelveränderung, die mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht. Diese können sich entweder aus dem originären Plattenepithel der Ektocervix, dem metaplastischen Epithel der Umwandlungszone oder aus dem Zylinderepithel der Endocervix entwickeln.²¹

Es werden 3 Arten von Dysplasien unterschieden: die verhornende, nicht verhornende und die metaplastische Dysplasie. Am seltensten tritt die „verhornende Dysplasie“ auf, die sich aus originärem Plattenepithel außerhalb der Transformationszone entwickelt und dessen Zellen eine Keratinisierung aufweisen. Die „metaplastische Dysplasie“ geht aus einer Reservezellhyperplasie ausschließlich im Drüsenfeld der Endocervix hervor.²¹ Die häufigste Form ist allerdings die „nicht verhornende Dysplasie“, die aus metaplastischen Plattenepithel der Umwandlungszone entsteht. Folglich handelt es sich bei malignen entartete Zellen in 86% der Fälle um Plattenepithelzellen und nur in 14% um Drüsenzellen (Adenocarcinome) oder Mischformen.⁷ Adenokarzinome entwickeln sich über die Form des Adenocarcinoma in situ (Ais).

Ausgangspunkt der Präkanzerosen ist die primitive, proliferationsfähige Reserve- bzw. Basalzelle, meist im Bereich der Transformationszone. Reservezellhyperplasie und indirekte Plattenepithelmetaplasie sind die entscheidenden histogenetischen Mechanismen, wodurch aus einer kleiner Gruppe Reserve- oder Basalzellen, ein zunächst nur auf das Epithel begrenztes geschlossenes Areal mit CIN entsteht.⁵⁰ Die Basal- bzw. Parabasalschicht nimmt auf Kosten der oberflächlichen Zellschichten zu. Besondere Merkmale dieser hyperplastischen Veränderungen sind Störungen der Epitheldifferenzierung (zelluläre Atypien) und der Epithelarchitektur (histologische Atypien), wobei die Basalmembran intakt bleibt. Die zelluläre Einheitlichkeit und normale Epithelreifung des Plattenepithels ist bei den Vorstufen nicht mehr vorhanden und breitet sich von der Basis bis in die oberen Zellschichten aus.

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Parabasalschichthöhe, zellulärer Atypien, Mitoseanzahl und Entdifferenzierungsvorgängen werden die Dysplasien in

unterschiedliche Schweregrade eingeteilt.⁴³ Abbildung 4 zeigt die Epithelveränderungen der verschiedenen CIN-Grade:

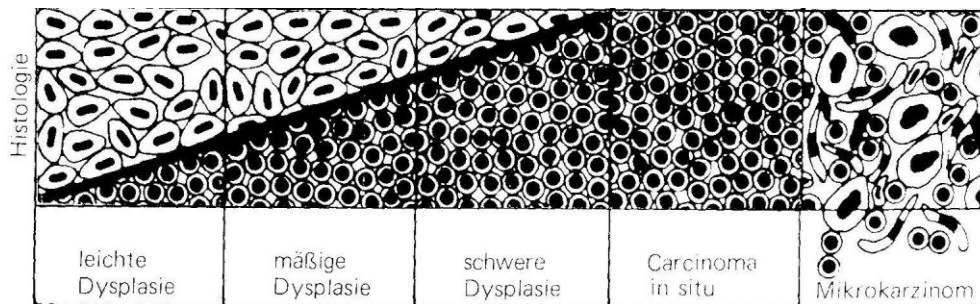


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Epithelarchitektur

Die mildeste Stufe ist die „ leichte Dysplasie“ (CIN 1), die durch eine basale Hyperaktivität gekennzeichnet ist. Durch eine verstärkte Proliferation der Basalzellen, sind diese zwei- bis drei- schichtig angeordnet und nur in den unteren Zellschichten können zelluläre Atypien gefunden werden .Die oberflächlichen Schichten bestehen aus atypischen ausgereiften Plattenepithelzellen mit Dyskaryose.⁷ Bei der mittelschweren Dyplasie (CIN 2) nimmt die deutlich verbreiterte Basalzellschicht bis zu 2/3 der gesamten Epitheldicke ein. Die schwere Dysplasie (CIN 3) ist durch Atypien im gesamten Epithel gekennzeichnet, wobei jedoch eine gewisse Schichtung noch andeutungsweise erkennbar ist. Dies fehlt beim Carcinoma in situ (CIN 3), wobei das gesamte Epithel aus unreifen atypischen Zellen besteht, die die Basalmembran nicht durchbrechen.¹⁵

CIN unterschiedlicher Schweregrade können nebeneinander vorkommen und aus jeder CIN-Läsion kann ein invasives Wachstum entstehen, d.h. eine stufenweise Progression von geringgradiger über mittelgradiger zur schwergradiger CIN bis hin zum invasiven Karzinom ist theoretisch zwar möglich aber unwahrscheinlich ⁵⁰. Allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Progression mit zunehmendem Dysplasiegrad⁴, wobei die Latenzzeit von einer CIN bis zum invasiven Cervixkarzinom mit zehn Jahren und länger angenommen wird.⁵⁰ Im Gegensatz dazu tendieren niedriggradige Läsionen häufig zur spontanen Regression⁷ (s. Tbl. 1).

	Regression	Persistenz	Progression zur Invasion
■ CIN 1	57 %	32 %	1 %
■ CIN 2	43 %	35 %	5 %
■ CIN 3	32 %	<56 %	>12 %

Tabelle 1: biologisches Verhalten der CIN

Mit Durchbruch der Basalmembran entwickelt sich aus einer CIN nach einer sehr unterschiedlichen Latenzzeit schließlich ein Karzinom mit invasivem Wachstum.¹⁶ (s. Abb. 4). Es kommt zu typischen epithelialen Absprossungen aus dem in situ befindlichen malignen Mutterepithel, dessen Zellverbände meist höher differenziert sind als der übrige in situ Zellbestand (s. Abb. 5).

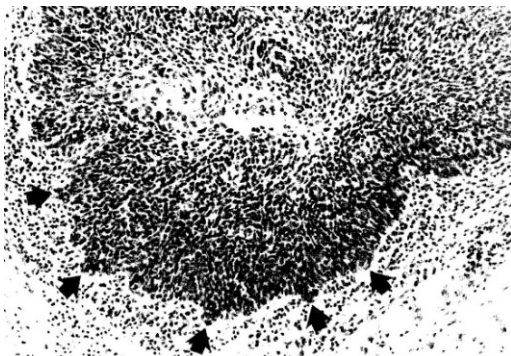


Abbildung 5a: Multiple Absprossung von beginnend invasiven Zapfen aus einer CIN3 (Pfeile)



Abbildung 5b: Mikrokarzinom der Cervix uteri 1a1 mit peritumoraler Rundzellinfiltration

Läsionen, die diese frühe Stromainfiltration aufzeigen werden als frühinvasives Karzinom Stadium 1a1 bezeichnet und umfassen Tumore mit einer Eindringtiefe von maximal 3mm und einer Länge von maximal 7 mm (s. Abb. 6). Das Stadium 1a2 beinhaltet Tumore mit einer Tiefenausdehnung von 3 bis 7mm und eine Oberflächenausdehnung von ebenfalls 7 mm, die den Namen Mikrokarzinome tragen.²² Beide Stadien gehören zu den präklinischen oder mikroinvasiven Karzinomen⁷, die nur histologisch erkannt werden können. Im Unterschied zu Stadium 1a1, bei dem nicht mit einem Lymphknotenbefall gerechnet wird (Wahrscheinlichkeit eines

Lymphknotenbefalls bei Invasionstiefe < 3mm liegt bei 0-0.3%), steigt bei Stadium 1a2 das Risiko bereits auf 2,5 – 10 %.¹⁶

Die Präkanzerosen sowie präklinischen Karzinome lösen keine eigenständigen Symptome aus.⁷

1.4 Terminologie und Klassifikation cervikaler Dysplasien

Derzeit gibt es 3 unterschiedliche Klassifikationseinteilungen (s. Tbl. 2,3) für die prämaligen Veränderungen an der Cervix. Da in den veröffentlichten Studien die verschiedenen Schemata verwendet worden sind, soll der folgende Abschnitt diese kurz beleuchten:

Die älteste 1961 eingeführte Dysplasie- Nomenklatur unterteilt die Vorstufen in drei unterschiedliche Schweregrade - leicht, mittelschwer, schwer - und definiert zusätzlich als höchsten Grad der Kanzerisierung das Carcinoma in situ. 1975 folgte die heute gebräuchliche Bezeichnung der Präkanzerosen als cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) die ebenfalls auf einer Dreiteilung nach Schweregrad basiert und das Carcinoma in situ sowie die schwere Dysplasie in der Gruppe der CIN 3 zusammenfasst. Vor allem im angloamerikanischen Raum wird die 1989 eingeführte Bethesda-Nomenklatur verwendet, die präkanzerösen Läsionen in Epithelveränderungen unklarer biologischer Bedeutung „atypical squamous intraepithelial lesion of undetermined significance“ (ASCUS, AGUS) und in „atypical squamous intraepithelial lesions (SIL) of low grade“ (LGSIL) und „high grade“ (HGSIL) einteilt. Zur Gruppe der LGSIL zählen CIN1- Läsionen und Portiokondylome, während die HGSIL alle CIN 2 – und CIN 3- Veränderungen beinhaltet.⁵⁰

Dysplasie / CIS	CIN	Bethesda	Progression zu Karzinom
leichte Dysplasie	I	low grade SIL	4,0%
mäßige Dysplasie	II	high grade SIL	12,8%
schwere Dysplasie	III	high grade SIL	22,9%
Carcinoma in situ	III	high grade SIL	60,3%

Tabelle 2: Vergleich der Begriffe in WHO-/CIS- und Bethesda-Nomenklatur und Progressionsrate zum invasiven Karzinom

Tabelle 3:Vergleich zytologischer (Münchener,Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklatur

Münchener Nomenklatur (Pap)		WHO- Nomenklatur; Zervikale intraepitheliale Neoplasie	Bethesda- System; Squamous intraepithelial lesion
I	normales Zellbild		
II	leichte entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen		
III	unklarer Befund: schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, auffällige Drüsenzellen; eine Dysplasie , ein Carcinoma in situ oder (in seltenen Fällen) ein Malignom können nicht ausgeschlossen werden		ASC-US: atypische plattenepitheliale Zellen unbestimmter Signifikanz ASC-H : atypische plattenepitheliale Zellen, HSIL nicht auszuschließen
IIID	Leichte bzw. mäßige Dysplasie	CIN1 geringgradige (leichte) Dysplasie	LSIL low-grade squamous intraepithelial lesion
		CIN2 mittelgradige (mäßige) Dysplasie	HSIL high-grade squamous intraepithelial lesion
IVa	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	CIN3 hochgradige (schwere) Dysplasie bzw. Carcinoma in situ	
IVb	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen		
V	invasives Karzinom		

1.5. Epidemiologie/Ätiologie

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die Entstehung cervikaler Neoplasien bis hin zum invasiven Karzinom mit einem sexuell übertragbaren Agens – **dem HPV-Virus** - in Verbindung steht.⁷ In CIN-Läsionen und Cervixkarzinomen lässt sich in bis zu 98% der HPV-Virus nachweisen, wohingegen die HPV-Prävalenz bei Frauen mit normalem Plattenepithel bei ca. 10% liegt.⁵⁰ Eine HPV-Infektion ist eine der häufigsten STD, an der 50-74 % aller sexuell aktiven Männer und Frauen mindestens einmal im Leben

erkranken. Etwa 5,5 Millionen Amerikaner erwerben jährlich eine Neuinfektion mit HPV.⁵² Neben Geschlechtsverkehr kann eine Übertragung auch durch Schmierinfektion oder während der Geburt erfolgen. Die HPV-Infektion verläuft stets lokal begrenzt ohne Virämie und überwiegend ohne klinische Symptomatik.³ Der Häufigkeitsgipfel für HPV-Infektionen liegt im Alter zwischen 20-25 Jahren (s. Abb. 7a).⁴⁵

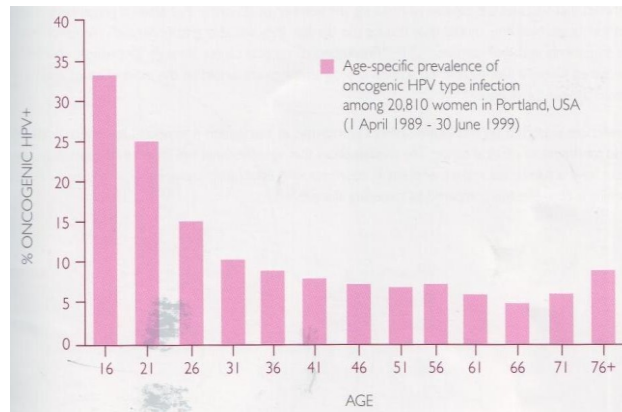


Abbildung 6a: Altersverteilung der HPV-Infektion

Von den über 100 HPV- Subtypen lösen ca. 30 im Anogenitalbereich benigne Epitheltumore (Kondylome) sowie Präkanzerosen unterschiedlichen Schweregrades aus. Sie sind neben der Entstehung des Zervixkarzinoms auch in über 50% für die Entwicklung maligner Penis-, Vulva-, Analkarzinome sowie für maligne Neoplasien im Hals- und Rachenbereich verantwortlich.³

Die Humanen Papillomaviren gehören zur Gruppe der Papovaviren und sind kleine doppelsträngige DNA-Viren, die überwiegend Epithelgewebe befallen (Epitheliotropismus). Das Genom des HPV-Virus besteht aus 3 Hauptregionen (s.Abb.7b): der early region (E), late region (L) und der long control region (LCR).

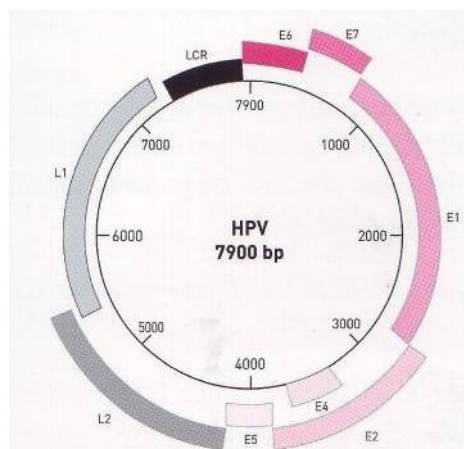


Abbildung 6b: Aufbau des HPV-Genoms

Die E-Region enthält Gene, welche früh („early“) im viralen Zyklus expremiert werden und verantwortlich sind für die virale Transkription, Replikation, Kontrolle des Zellzyklus und somit auch für die Transformation und Immortalisierung der Zelle. Die L-Region enthält Kapsidgene, die erst später im viralen Zyklus aktiviert werden und Gene der LCR codieren beispielsweise die Promotorregion, den „origin“ der Replikation.² HPV-Typen sind durch die Sequenz ihres L₁-Kapsid-Proteingens definiert und müssen sich in mindestens 10% ihrer L₁-DNA-Sequenz unterscheiden.⁹

Mittlerweile sind über 120 verschiedene Typen sequenziert worden², die in low-risk und high-risk-Typen unterteilt werden. Low-risk-Typen wie HPV- 6 und -11 lassen sich überwiegend in benignen Läsionen, wie dem Condylomata arcuminata, nachweisen. Wohingegen die high-risk Typen, wie 16, 18, 31,33 und 45, Hauptauslöser schwerer Dysplasien bis hin zum invasiven Karzinom sind.⁵⁰ Mit Abstand am häufigsten wurde unter ihnen HPV 16 gefunden.³ In Läsionen wie dem Carcinoma in situ und dem invasives Karzinom kann HPV 16 in 80% und HPV 18 in 5 % der Fälle nachgewiesen werden⁷. Zytologisch fallen die HPV-befallenen Zellen durch eine Differenzierungsstörung der ausreifenden Plattenepithelzellen auf. Virusinduziert kommt es zur Keratinisierung der Zelle (Dyskeratozytose) und zur Zytolplasmadegeneration mit der Bildung von Koilozyten – Zellen mit perinukleärem Hof²¹ (s. Abb. 8).

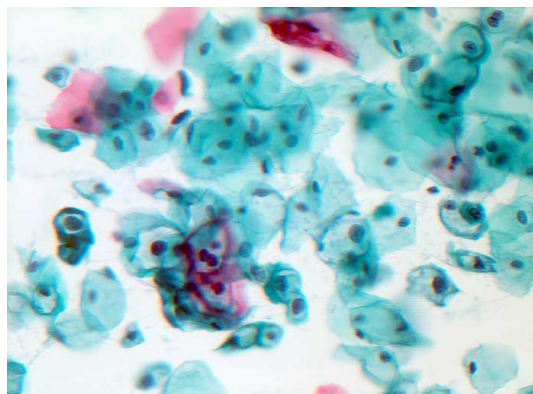


Abbildung 7: Portioabstrich: Superficialzellen, Intermediärzellen und typische, teils zweikernige Koilozyten mit perinukleärem Hof und zytoplasmatischem Randwall.

Allerdings löst der virale Befall allein noch nicht die Kanzerisierung aus. Die notwendige Voraussetzung für die Malignomentstehung ist eine persistierende high-risk-HPV-Infektion mit Integration des virale Genoms in den Genbestand der Wirtszelle sind.⁷

In normalen virusinfizierten Zellen sowie in niedriggradige Läsionen liegt das HPV-Genom episomal vor (ringförmig; nicht in die chromosomale DNA integriert). Die maligne Entartung entsteht erst durch den Einbau der viralen E6- bzw. E7-Onkogene in das Genom der Wirtszelle.¹² Auffallend ist, dass die Bruchstelle der viralen ringförmigen DNA stets innerhalb der viralen Gensequenz E1 –E2 verläuft, und niemals im E6 oder E7 Gen. Durch die Integration wird das E2-Gen, welches normalerweise die Expression von E6 und E7 hemmt, zerstört. Dieser Vorgang führt folglich zur erhöhten E6 und E7-Onkoproteinkonzentration in der Zelle.³⁹ Diese genetische Veränderungen haben zur Folge, dass Tumorsuppressorgene, wie das p 53 („der Wächter des Genoms“) oder das Retinoblastomagen (p105-RB), ausgeschaltet werden und ein normaler Zellzyklus sowie eine p53-induzierte Apoptose unmöglich werden. Es entstehen immortalisierte Zellen mit unkontrollierter Hyperproliferation, die durch weitere noch unbekannte Faktoren, wahrscheinlich genetisch bedingt, schließlich zur malignen Zellen werden. Allerdings sind der Hauptteil der HPV-Infektionen nur transient und bilden sich durch zelluläre Eliminationsmechanismen wieder zurück.⁵⁰ Bei 80% der Infizierten geht die Infektion spontan nach 1-2 Jahren in Regression.⁴⁵ Von den high-risk-HPV-positiven Frauen entwickeln 5-40% zytologische Auffälligkeiten.³ Nur 3-6 % der high-risk-HPV-Infektionen progredieren im Verlauf von durchschnittlich 15 Jahren zum Karzinom.⁴⁵ Im Unterschied zu den high-risk-Typen können die Onkogene der low-risk-Typen keinen verstärkten Abbau der Tumorsuppressorgene induzieren und somit die Zell-Replikation sowie die HPV-Replikation nicht aktivieren.²

Infektionszyklus:

Ähnlich wie andere Viren, benutzt auch das HPV den Replikationszyklus der Wirtszelle um seine eigene Replikation umzusetzen. Zielzellen der Infektion sind die Basal- oder Reservezellen des Plattenepithels, die durch ihre starke Aktivität, besonders in der Transformationszone, günstige Ausgangsfaktoren für die virale Replikation bieten. Durch kleine Gewebsdefekt gelangt der HPV-Virus in die basalen Zellschichten und führt dort zunächst zu einer latenten Infektion, bei der sich das virale Genom durch Aktivierung der E-Proteine parallel mit der Wirtszelle vermehrt (ca. 100 Kopien/Zelle).³⁹ Aufgabe der Basalzellen ist es durch eine starke Zellproliferation die Erneuerung der oberen Zellschichten zu ermöglichen. Dabei bleibt eine Tochterzelle als Basalzelle zur weiteren Zellteilung erhalten und die anderen Tochterzellen differenzieren sich weiter.

Die Vervielfältigung des Virus sowie die Expression viraler Onkogene ist allerdings nur in terminal differenzierten Epithelzellen möglich und nicht in der primitiven Basalzelle.² Deshalb durchläuft der Virus eine vertikale Epitheldifferenzierung, in der sich die infizierte Zelle zwar teilt aber keine weitere Steigerung der viralen Kopien statt findet⁹, und landet schließlich in der Superfizialschicht.⁵⁰ Erst wenn die Zelle in die Phase der terminalen Differenzierung eintritt, werden die Gene der late region aktiviert, Kapsid-Protein produziert und neue HPV-Virionen werden durch den Untergang epithelialer Zellen freigesetzt.² Die Zeitspanne zwischen Infektion und der ersten Virusfreisetzung beträgt ca. 3 Wochen, was der Dauer der Differenzierung und Desquamation der basale Keratinozyten entspricht.⁹

Ursprüngliche Aufgabe der Onkoproteine E6 und E7 ist es, die Virusreplikation in den ausdifferenzierten Superfizialzellen, in denen sonst keine DNA-Replikation mehr statt findet, zu ermöglichen. Durch die strake Virusvermehrung schwellen die Zellen an und es entstehen Hohlräume im Zytoplasma (Koilozyten) (s. Abb. 8). Durch noch unbekannte Mechanismen kommt es schließlich auch zur Expression der viralen Onkogene in der Basalschicht und Parabasalschicht. Da die Onkogene somit in aktiven Zellen expremiert werden, die noch ihr Genom replizieren, entsteht eine hohe chromosomale Instabilität in den epithelialen Stammzellen, was den ersten Schritt zur malignen Transformation bedeutet. Es entstehen zunächst dysplastische Zellen und im weiteren Verlauf hochgradig dysplastische Zellen bis hin zum invasiven Karzinom.³⁹

Eine Viruspersistenz wird durch die Fähigkeit des HPV das Immunsystem zu umgehen ermöglicht. Durch die Virusreplikation in den Zellen entsteht trotz Infektion kein Zeichen einer Virämie. Da die Virusvervielfältigung sowie Freisetzung nicht mit dem Tod der infizierten Zelle einhergeht, sondern der Virus die Zelle durch geregelte Apoptose oder Desquamation verlässt, fehlen alarmierende Entzündungsreaktionen. Desweiteren können onkogene HPV-Typen die lokale Immunantwort herunter regulieren. Trotz dieser Täuschungsmanöver findet in den meisten Fällen eine starke zelluläre Abwehr sowie Bildung neutralisierender Antikörper statt, wodurch eine HPV-Clearance sowie CIN-Regression erreicht werden kann. Somit ist ein Großteil der Infektionen wie bereits erwähnt nur transient und bildet sich spontan zurück. Da eine vergangene abgeheilte HPV-Infektion keinen ausreichenden immunologischen Schutz vor einer Neuinfektion bietet, besteht das Risiko einer persistierenden high-risk-Infektion lebenslang, und nimmt durch die abnehmende Immunantwort im Alter im Laufe des Lebens zu.⁹

Eine HPV-Infektion erhöht zwar das Risiko einer malignen Entartung ist allerdings alleine nicht ausreichend für eine Karzinomentstehung. Da nicht alle HPV-Infektionen mit einer Tumorentwicklung vergesellschaftet sind, müssen letztendlich noch andere exogene Co-Faktoren hinzukommen.²

Dazu zählen Risikofaktoren wie frühe sexuelle Aktivität, Promiskuität, niedriger sozialer Status, Nikotinabusus, lokale Infektionen (HSV, Chlamydien), frühe erste Gravidität, orale Kontrazeptiva, Multiparität, Immunsuppression, Mangelernährung und ungenügende Genitalhygiene.⁴

1.6 Diagnostik cervikaler Dysplasien:

Durch optimale regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen, die eine Abstrichzytologie, Kolposkopie sowie eventuell einen HPV-Nachweis beinhalten, lassen sich 80 – 90 % der Veränderung bereits im frühen Stadium mit optimaler Heilbarkeit erfassen.¹⁶

Die erste Vorsorgeuntersuchung sollte drei Jahre nach Aufnahme des vaginalen Geschlechtsverkehrs beginnen, spätestens jedoch mit dem 20. Lebensjahr erfolgen, und mit einer jährliche zytologische Testung fortgeführt werden.³

1.6.1. Zytologie

Grundlage der Krebsfrüherkennung ist der in den 50er Jahren von G. Papanicolaou entwickelte zytologische Abstrich (Pap-Abstrich), der sowohl Zellen aus der Ekto- sowie Endozervix erfasst¹⁶ und mittels eines bestimmten Protokolls angefärbt wird.³⁹ Mit einem angespitzten Holzspatel bzw. Cyto-Brush (Intrazervikalbürstchen) sollte ein zumindest 1 -2 cm tiefeichender Intrazervikalabstrich erreicht werden, da besonders bei älteren Frauen die gefährdete Transformationszone verdeckt im Zervikalkanal liegt.¹⁶ Desweiteren ist dies zur Detektion endocervikaler Adenocarcinome ausschlaggebend, bei deren Entstehung das HPV, besonders HPV 18, ebenfalls eine wichtige Rolle spielt.⁹

Die Bewertung des unter kolposkopische Sicht gewonnen Zellmaterials beruht auf der zytomorphologischen Beurteilung gemäß dem Schema von Papanicolaou nach der Münchner Nomenklatur (s. Tbl. 4). Durch die Pap-Färbung werden Veränderungen der Kernmorphologie, Kerngröße, Rundungen und Veränderungen der Chromatinstruktur sowie Zytoplasmaveränderungen sichtbar.³⁹

Gruppe I-II sind unverdächtige Befunde, die nur bei nicht normaler Kolposkopie überprüft werden müssen. Gruppe IIW ist nicht offiziell, und bezeichnet an sich unverdächtige Befunde, wobei der Zytologe allerdings sicherhalther einen Wiederholung wünscht. Gruppe III steht für einen unklaren Befund und umfasst schwere entzündliche, degenerative oder iatrogene Zellveränderungen, bei denen eine klare Differenzierung zwischen gut- und bösartig nicht möglich ist. Da sich hinter diesem Befund bis zu 20 % ein Karzinom versteckt, sollten ,abhängig vom Kolposkopiebefund, Kontrollen und eventuell eine histologische Abklärung erfolgen. Gruppe IIID (s. Abb. 9) steht für leichte bis mäßige Dysplasie, wobei allerdings eine CIN 3 nicht sicher auszuschließen ist (bis zu 35%). Proben der Gruppe IVa (s. Abb. 10) beinhalten Zellen einer schweren Dysplasie bzw. eines Carcinoma in situ. Die Gruppe IVb (s. Abb. 11) beschreibt ebenfalls Zellen eine CIN3 oder eines CIS, wobei allerdings ein invasives Karzinom nicht sicher auszuschließen ist (10-20%). Die Gruppe V (s. Abb. 12) enthält Zellen eines malignen Tumors, die in 60-70% der Fälle von einem Plattenepithelkarzinom stammen, aber auch von Adenokarzinomen endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprung sowie anderen malignen Läsionen ausgehen können.¹⁶

Tabelle 4: Klassifizierungssystem der zytologischen Gruppen nach Papanicolaou



Abbildung 8: Zellbild bei leichter Dysplasie (PapIIID)

Gruppe nach Pap.	Zytologischer Befund
I	Normales Zellbild
II	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen, Hyper- und Parakeratosezellen
III	Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen und/oder schlecht erhaltenes Zellmaterial; Dysplasie, Carcinoma in situ oder invasives Karzinom nicht auszuschließen; Drüsen- oder Stromazellen des Endometriums nach der Menopause (Abb. 156)
III _b	Zellen einer leichten bis mäßigen Dysplasie: Pseudodyskaryosen und/oder Dyskaryosen oberflächlicher Epithelschichten (Abb. 158)
IV _a	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ: Dyskaryosen mittlerer und tiefer Epithelschichten (Abb. 160)
IV _b	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht sicher auszuschließen: Dyskaryosen tiefer Epithelschichten und uniform (Abb.162), selten polymorph atypische Zellen
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder anderer maligner Tumoren: polymorph atypische Zellen (Abb. 155, 164 u. 165)



Abbildung 9: Zellbild einer schweren Dysplasie der Cervix (PapIVa)

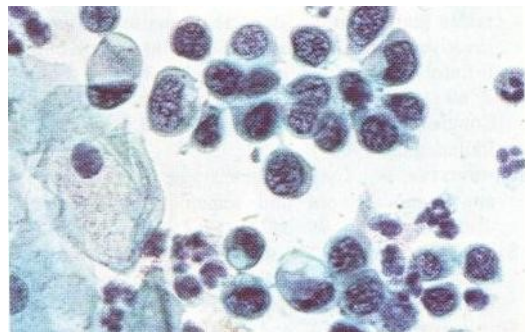


Abbildung 10: Zellbild einer CIS (PapIVb)

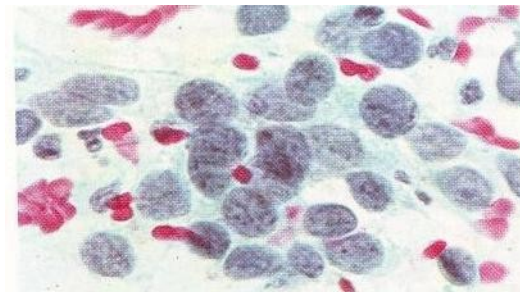


Abbildung 11: Zellbild bei nichtverhorntem Plattenepithelkarzinom

Tabelle 5 zeigt, dass die Zuordnung eines Zytologiebefundes zum histologischen Befund lediglich einer gewissen Wahrscheinlichkeit entspricht und eine Streubreite aufweist. Bei Screeningprogrammen sind etwa 4% der Abstriche auffällig und werden bei Verdacht auf geringgradige Veränderungen nach drei Monaten wiederholt. Liegt jedoch eine höhergradige Veränderung vor, muss diese durch Kolposkopie und Biopsie abgeklärt werden.³⁹

Pap/ Gruppe	CIN I-II	CIN III	Mikro- karzinom	Karzinom
III	28,1%	48,2%	3,1%	20,6% !
III D	63,6%	35,0%	1,2%	0,2%
IV a	16,9%	77,7%	1,2%	3,0%
IV b	7,5%	73,2%	5,2%	14,1%
V	1,3%	30,6%	5,5%	62,6%

Tabelle 5: Korrelation histologischer Befunde mit der vorausgegangenen Zytologie

1.6.2. Kolposkopie:

Um die Treffsicherheit der Diagnostik zu erhöhen ist die kolposkopische Untersuchung eine unverzichtbare Maßnahme. Durch die 10 bis 40-fache Lupenbetrachtung und Betupfen der Portio mit 3-5%iger Essigsäure oder Lugolscher Lösung können verschiedene pathologische Befunde erhoben werden (s. Tbl. 6). Bei den abnormen Kolposkopiebefunde handelt es sich in 45-50% um ein „essigweises Epithel“, in 12% um eine „Punktierung“ (s. Abb. 13) und in 25% der Fälle liegt ein „Mosaik“ vor (s. Abb. 14).¹⁶ Desweiteren zählt zu den atypischen Veränderungen die „Leukoplakie“ (s. Abb.15), in denen bis zu 40% eine CIN zu finden ist.



Abbildung 12: Atypisches Epithel mit Punktierung und grobem Mosaik



Abbildung 13: Sog. Mosaik auf der vorderen MM

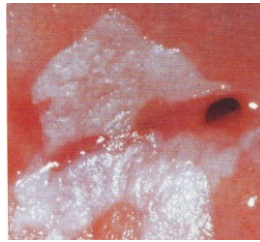


Abbildung 14: Leukoplakie

Diese Befunde sind hauptsächlich im Bereich der Transformationszone bei Ektropien zu finden. Veränderungen wie Niveaudifferenzen, grobe, ungleichförmige Mosaikvarianten, unregelmäßige Gefäßen und Punktierung ergeben in mehr als 60% der Fälle eine CIN3 und in ca. 5% auch Mikrokarzinome.¹⁶

Kolposkopische Klassifikation	Kolposkopische Befunde	Histologisches Korrelat
Normalbefunde	originäres Plattenepithel Ektopie normale Transformationszone	glykogenhaltiges Plattenepithel Zylinderepithel reife Metaplasie
Gruppe 0 (ungewöhnliche T-Zone, nicht verdächtig)	jodnegatives Areal ohne essigpositive Reaktion	nichtglykogenhaltiges, akanthotisches Epithel
Gruppe I (zweifelhaft)	flache Leukoplakie flaches, essigpositives Areal regelmäßige Punktierung regelmäßiges Mosaik keine Niveaudifferenz	nichtglykogenhaltiges, akanthotisches Epithel CIN I (CIN II, III) Para-/Hyperkeratose
Gruppe II (verdächtig)	erhabene Leukoplakie opakes, essigpositives Areal grobe, unregelmäßige Punktierung/Mosaik Niveaudifferenzen	CIN I, II, III mikroinvasives Karzinom Para-/Hyperkeratose
Verdacht auf Invasion	pathologische Gefäße	invasive Neoplasie
Invasives Karzinom	pathologische Gefäße	invasive Neoplasie
HPV-Läsionen	I exophytisches Kondylom II flaches Kondylom III essigpositive Punktierung	kondylomatöse oder virustypische Läsionen
Gruppe M (mixed) Sonstige Befunde	Polypen, Zervizitis, Adenose, Ovula Nabothi	
Gruppe U (unsatisfactory), nicht beurteilbare Befunde	Transformationszone nicht einsehbar	

Tabelle 6: Europäischer Nomenklaturvorschlag

Sowohl die zytologische als auch die kolposkopische Bewertung abnormer Befunde ist mit einer gewissen Subjektivität behaftet. Angaben zur Reproduzierbarkeit von Zytologie und Kolposkopie reichen von nur 40% bis zu 90%.¹⁶ Das Pap-Screening ist durch mangelnde Qualität des Abstrichmaterials, die große Anzahl der zu beurteilenden

Zellen sowie die Subjektivität der Beurteilung mit einigen Mängeln verbunden. Die Rate falsch-positiver Ergebnisse des Pap-Abstriches liegt zwischen 20 und 30%.³⁹

Der Wert beider oben beschriebener Screeningmethoden hängt stark von der Kompetenz des Untersuchers ab und ein Screeningoptimum ist nur durch den kompetenten Einsatz beider Methoden möglich bei dem die einzelnen Ergebnisse kritisch miteinander in Beziehung gesetzt werden.¹⁶

1.6.3. Einsatz von Biomarker:

Durch die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität der konventionellen Screening- und Diagnoseverfahren werden zunehmend Biomarker gesucht, die die Qualität der Verfahren verbessert. Man hat großes Interesse an Parameter, die nicht nur den Nachweis von dysplastischen Läsionen in zytologischen oder histologischen Proben ermöglichen, sondern auch Auskunft über das Progressionspotenzial von bereits identifizierten hochgradigen Läsionen geben können. Bisher kann zwischen persistierenden und progredierenden Läsionen mit den konventionellen Analyseverfahren nicht unterschieden werden. Durch die Verfügbarkeit solcher Biomarker, könnte die Anzahl chirurgischer Eingriffe (z.B. Konisationen) und die damit assoziierte Morbidität (z.B.: Cervixinsuffizienz) verringert werden.³⁹

1.6.3.1 Nachweis der HPV-DNA:

Der bisher bekannteste Biomarker um das Zervixkarzinomscreening zu verbessern, ist der Nachweis der high-risk-HPV-Infektion in Abstrichmaterialien. Besonders bei der Bewertung problematischer zytologischer oder kolposkopischer Befunde sowie bei Erkennen von Rezidiven nach Konisation kann der Nachweise einer high-risk-HPV-Infektion hilfreich sein. Die high-risk- HPV-DNA von ca. 20 Sub-Typen kann derzeit durch PCR oder durch das Hybrid-capture-System nachgewiesen werden. Diese Methode ist zwar sensitiver, aber weniger spezifisch als die zytologische Untersuchung⁸. Die hohe Durchseuchungsrate der Bevölkerung, die bis zu 20% beträgt, schränkt den klinischen Nutzen des Nachweises der Viren stark ein. Da der Großteil der Infektionen durch das Immunsystem erfolgreich eliminiert wird und sich nur bei einer kleinen Anzahl von Frauen tatsächlich eine Cervixdysplasie entwickelt, ist die Aussagekraft bei einem positiven high-risk-HPV-Tests sehr niedrig.³⁹. Da jedoch das HPV zu 90% die Voraussetzung für die Entstehung einer Präkanzerose und zu 98% eines Karzinoms

darstellt, kann bei negativem HPV-Befund ein Risiko mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Da der HPV-Nachweis allein eine zu geringe Spezifität aufweist und nur ein potentiell Risiko erfasst ¹⁶, eignet er sich nicht als primäre Screeningmethode sondern nur als Entscheidungshilfe bei suspekten Befunden. Wichtig ist auch zu sagen, dass die niedrigere Sensitivität der Zytologie im Vergleich zum HPV-Nachweis durch die regelmäßige Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen ausgeglichen und die Treffsicherheit erhöht werden kann.

1.6.3.2 Diagnose mit Hilfe des Biomarkers p16 INK4a

Ein neuer vielversprechender Ansatz zum Nachweis cervikaler dysplastischer Läsionen ist der Biomarker p16 ^{INK4a}. Der zylinabhängige Kinaseinhibitor ist ein Tumorsuppressorprotein, das die Zelltransformation durch den Einbau der viralen Onkoproteine E6 und E7 aufzeigt. P16 wird in normalen Zellen nur in geringen Mengen exprimiert und spielt eine Rolle beim vom Retinoblastomgen vermittelten G₁-S-Übergangs des Zellzyklus. Das Retinoblastomgen kontrolliert durch negative Rückkopplung die p16-Transkription. Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten, in denen p16 ausgeschaltet wird, kommt es bei zervikalen Dysplasien durch Inaktivierung des Retinoblastomgens (s. Abschnitt 1.5.) durch die viralen Onkoproteine zu einer Überexpression des Kinaseinhibitors. In Studien konnte eine hohe Sensitivität und Spezifität des Nachweises der Überexpression von p16 sowohl in plattenepithelialen als auch in glandulären dysplastischen Läsionen und Karzinomen der Cervix belegt werden. Ein weiterer Vorteil dieses Biomarkers ist, dass er unabhängig vom high-risk-HPV-Typ unmittelbar mit dem pathogenetischen Mechanismus der Krebsentstehung verbunden ist.³⁹

1.6.4 Histologische Abklärung

Bei suspekten kolposkopischen Befunden ist meist eine Gewebeentnahme unter kolposkopischer Sicht indiziert. Dabei wird mit Hilfe einer Knips-Biopsiezange am punktum maximum der Läsion Gewebematerial zur histologischen Aufbereitung entnommen. Auch die Hochfrequenzschlingenabtragung (Loop-Exzision) stellt eine Möglichkeit zur Materialgewinnung dar, ist allerdings schon der Übergang der Diagnostik zur Therapie. Des Weiteren steht die endozervikale Abrasio bei suspekten Intrazerviaklabstrichen und die Portioabschabung, die eher eine unsichere Methode

darstellt, zur Verfügung. Schließlich sollte noch die diagnostische Konisation, die entweder mit dem Skalpell oder mit der Hochfrequenzschlinge durchgeführt werden kann, genannt werden.⁵⁰ Die Methodenwahl hängt vom Schweregrad und Lokalisation der Läsion ab, sowie von ihrer Zugänglichkeit, Abgrenzbarkeit, Ausdehnung und Alter bzw. Kinderwunsch der Patientin.¹⁶ Abbildung 15 zeigt die Aussagegrenzen der verschiedenen Methoden.

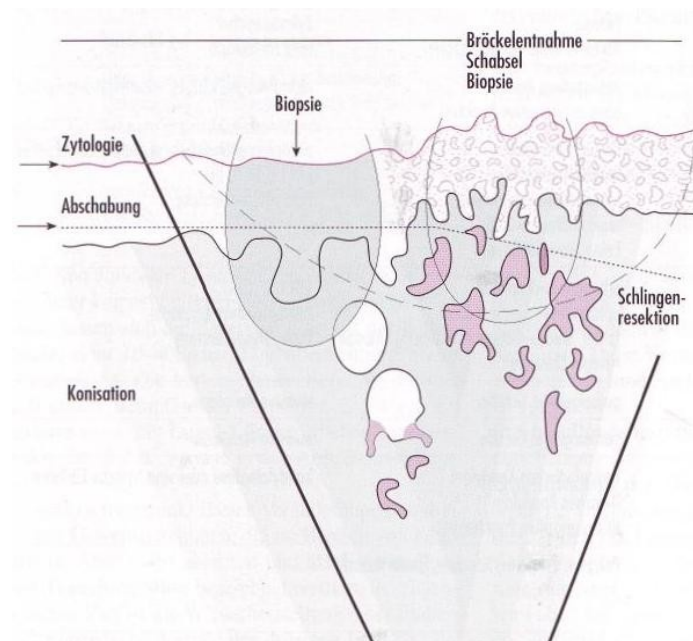


Abbildung 15: Wirkungsbereich und Treffsicherheit der verschiedenen Methoden zur Abklärung verdächtiger Zytologieabstrich

1.7. Therapie:

Wie bereits aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, können sich cervikale intraepitheliale Neoplasien je nach Schweregrad zurückbilden, persistieren oder fortschreiten. Da bei CIN1 eine Regression von über 50% und bei CIN 2 von über 40% zu erwarten ist, werden diese Läsionen nur alle sechs Monate sowohl zytologische als auch kolposkopisch kontrolliert und erst bei Persistenz von über zwei Jahren behandelt. Befunde vom Typ CIN3 neigen stark zur Persistenz und Progression und werden deshalb sofort operativ entfernt.⁵⁰ 10-40% der high-risk-HPV-Infektionen werden zu persistierenden Infektionen, von denen sich wiederum nach fünf bis zehn Jahren in 10-50% eine CIN3 entwickelt. Die Progressionsrate von einer CIN3 zum invasiven Karzinom beträgt über 12 %.³

CIN-Stufe	Behandlung
■ CIN 1	} → Persistenz > 24 Monate → Entfernung
■ CIN 2	
■ CIN 3	→ Entfernung
■ CIN 3 + Schwangerschaft	→ Entfernung nach Spontangeburt

Tabelle 7: Therapieschema bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN)

Bei den Behandlungsverfahren einer CIN unterscheidet man zwischen ablativen Verfahren und Exzisionsmethoden.

Ablative Methoden umfassen die Elektrokoagulation, Kryochirurgie sowie Laserablation, die auf eine vollständige Zerstörung des atypischen Gewebes zielen. Bei den Exzisionsmethoden wie der Messer- /Schlingen-/ oder Laserkonisation kann neben der Entfernung der Läsion auch ein Substrat zur histologischen Abklärung gewonnen werden, um die Richtigkeit der Diagnose und ein Befall der Schnittränder festzustellen.

Die Nachsorge von Patienten nach einer CIN-Behandlung richtet sich danach ob die Läsion vollständig oder unvollständig entfernt wurde und sollte gemäß Tabelle 8 erfolgen.⁵⁰

Läsion im Gesunden entfernt	nach 1–2 Jahren	nach > 3 Jahren
■ Anamnese, gynäkologische Untersuchung:	halbjährlich	jährlich
■ Kolposkopie, Zytologie:	halbjährlich	jährlich
Läsion nicht im Gesunden entfernt	nach 1–3 Jahren	nach 4–5 Jahren
■ Anamnese, gynäkologische Untersuchung:	alle 3 Monate	halbjährlich
■ Kolposkopie, Zytologie:	alle 3 Monate	halbjährlich

Tabelle 8: Nachsorge von Patienten mit CIN

1.8 Ziele der Arbeit:

Auf dem Boden der Eingangs geschilderten Problematik ist das Ziel dieser Arbeit, den Verlauf von intraepithelialer cervikaler Neoplasien (CIN) unterschiedlichen Schweregrades während der Schwangerschaft sowie post partum bzw. nach Schwangerschaftsende zu analysieren.

Die Hypothese lautet, dass im Verlauf der Gravidität keine wesentliche Progression der Läsion statt findet und post partum hohe Regressionsraten zu erwarten sind. Folglich kann eine konservative Therapie nach Ausschluss von Invasivität während der Schwangerschaft durch engmaschige Befundkontrollen erfolgen und eine natürliche vaginale Geburt ermöglicht werden.

Die retrospektive Kohortenstudie sollte folgende Fragen klären:

- 1.) Welchen Verlauf nimmt eine CIN während der Schwangerschaft und in der post partum Periode? Kommt es zu einer Regression, Persistenz oder Progression der Läsion?
- 2.) Gibt es Unterschiede bezüglich der Regressionsraten bei vaginaler Geburt und Sectio? Wie verhält sich die CIN bei Abortus?
- 3.) Gibt es Unterschiede im Verlauf einer CIN ohne vorausgegangene Schwangerschaft?
- 4.) Welche Erklärungsversuche gibt es in der Literatur für erhöhte Regressionsraten post partum?
- 5.) Welches ist die optimale Therapie bei der Behandlung einer CIN während der Schwangerschaft und post partum?

2. Material und Methoden:

2.1. Patientenkollektiv:

In der vorliegenden Kohortenstudie wurden retrospektiv klinische Daten von Patientinnen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung an der Universitäts - Frauenklinik Graz ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 1997 bis 2008. Aufnahme in die Studie fanden alle Frauen, bei denen in der Gravidität unabhängig von der Gestationsdauer pathologische zytologische Abstriche der Cervix uteri aufgetreten sind.

Von diesen Patientinnen wurden der Name und Anschrift, das Geburtsdatum, der Geburtsmodus, der zytologische Befunde vor sowie nach der Geburt sowie das zugehörige Datum dokumentiert. Falls vorhanden wurden sowohl kolposkopische als auch histologische Befunde vor und nach der Geburt sowie später vorgenommene operative Eingriffe mit dazugehörigen histologischen Ergebnissen den Daten beigelegt.

Insgesamt konnten 218 Frauen erhoben werden, die in den Jahren 1997 bis 2008 in der Schwangerschaft einen abnormalen zytologischen Abstrich aufwiesen. Da die Anamnesen der untersuchten 218 Patientinnen unvollständig waren, wurden zusätzlich die einweisenden oder betreuenden Gynäkologen befragt um vorhandene Lücken in den Daten zu vervollständigen. Insgesamt wurden 72 niedergelassene Gynäkologen hauptsächlich in Graz und Graz Umgebung telefonisch und per Fax kontaktiert, um die fehlenden Daten zu ergänzen (Beispiele der Faxanfragen s. Anhang). Leider wurden von den 72 Briefen nur 4 positiv beantwortet, da aus Datenschutzgründen einige Frauenärzte eine Auskunft verweigerten. Bei anderen Patientinnen hatte der Praxisinhaber gewechselt, und der neue Inhaber war in der Zwischenzeit nicht von der Patientin aufgesucht worden, so dass die Angaben nicht ergänzt werden konnten. Des Weiteren konnten aus Gründen der Verjährung bei einigen Patientinnen, deren alten Karteikarten aussortiert worden waren, eine weitere Erhebung der Daten nicht statt finden.

Nach Auswertung von Krankenakten, dem Gebährambulanzbuch der Universität - Frauenklinik Graz, zytologischen und histologische Befunden sowie Telefongesprächen und Faxen konnten von 218 Frauen mit abnormalen Pap-Befund in der Schwangerschaft

105 Patientinnen mit vollständige Daten evaluiert werden. Diese Daten enthielten ausschließlich den zytologischen Abstrichbefund vor und nach Schwangerschaftsende bzw. der Geburt um den Verlauf cervikaler intraepithelialer Neoplasien post partum zu bewerten.

Bei 48 Frauen konnten neben den zytologischen Befunden auch die kolposkopischen Ergebnisse vor und nach der Geburt vollständig erhoben werden. Desweiteren waren von 62 Frauen neben den zytologischen Befunden auch der Geburtsmodus (vaginale Geburt oder Sectio) erfassbar, um den Einfluss der Geburt auf den CIN-Verlauf feststellen zu können. Unter den 105 Frauen wurden auch 9 Frauen, die einen Abortus hatten, berücksichtigt.

Die Dauer der Betreuung und der Abstand der post partum Kontrolle von der Geburt waren zum Teil sehr unterschiedlich und betragen im Durchschnitt 13,2 Wochen (von 4 bis 44 Wochen). Dies erklärt sich zum einen durch fehlende Compliance der Patientinnen und zum anderen durch die Parallelbetreuung der Patientinnen durch niedergelassene Frauenärzte, wodurch ein Großteil der Nachkontrollen auswärts erfolgte.

2.2 Methode:

Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung wurde bei jeder Patientin ein zytologischer Abstrich von der Portiooberfläche und dem unteren Zervikalkanal entnommen. Dieses Zellmaterial wurde nach der Papanicolaou-Methode gefärbt und anschließend gemäß der in Österreich gültigen Nomenklatur bewertet. Allerdings wurde auch die nicht offizielle Gruppe Pap2W bei der Beurteilung verwendet, die an sich unverdächtige Befunde beschreibt, wobei der Zytologe sicherheitshalber eine Wiederholung wünscht.

Der zytologische Befund vor der Geburt (= der primär zytologische Befund) bezeichnet somit den ersten zytologischen Befund im Rahmen der Schwangerschaft und der postpartale Befund den ersten zytologischen Abstrich nach Schwangerschaftsende bzw. der Geburt. Der individuelle CIN-Verlauf – *Regression, Persistenz oder Progression* - ergab sich aus dem Vergleich dieser beiden Werte.

Neben der Zytologie wurde auch eine Kolposkopie durchgeführt und bei auffälligen Befunden erfolgte eine kolposkopisch gezielte Portiobiopsie, die histologisch untersucht wurde.

Bei der Auswertung der kolposkopischen Befunde wurden zwischen abnormalen und normalen Läsionen unterschieden. Zu den ersteren zählten essigweißes Epithel, Punktierung, Leukoplakie, jodnegative Bezirke, Condylome sowie Mosaik. Die Gruppe der physiologischen Veränderungen beinhaltete Ektopie, Umwandlungszone, Plattenepithel im Cervikalkanal sowie Ovula Nabothi. Zusätzlich wurde die Lokalisation der Läsion dokumentiert.

Eine endocervikale Cürettage wurde antepartal grundsätzlich nicht durchgeführt um die Schwangerschaft nicht zu gefährden.

Nach Ausschluss eines invasiven Karzinoms durch die oben genannten Methoden erfolgten je nach Schweregrad der Dysplasie zytologische als auch kolposkopische Kontrolluntersuchungen während der Schwangerschaft und post partum. Wie bereits oben erwähnt war die Zeitspanne zwischen Schwangerschaftsende/Geburt und der post partum Kontrolle sehr unterschiedlich. Gemäß Literaturangaben sollte eine Kontrolluntersuchung ca. 6-8 Wochen nach der Geburt erfolgen.

3. Ergebnisse:

3.1. Altersverteilung:

Die 105 Frauen waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zwischen 15 und 56 Jahre alt, so dass sich ein medianes Alter von 29 Jahren ergab. Die Mehrzahl der Patientinnen war zwischen 31 und 35 sowie 21 und 25 Jahre alt.

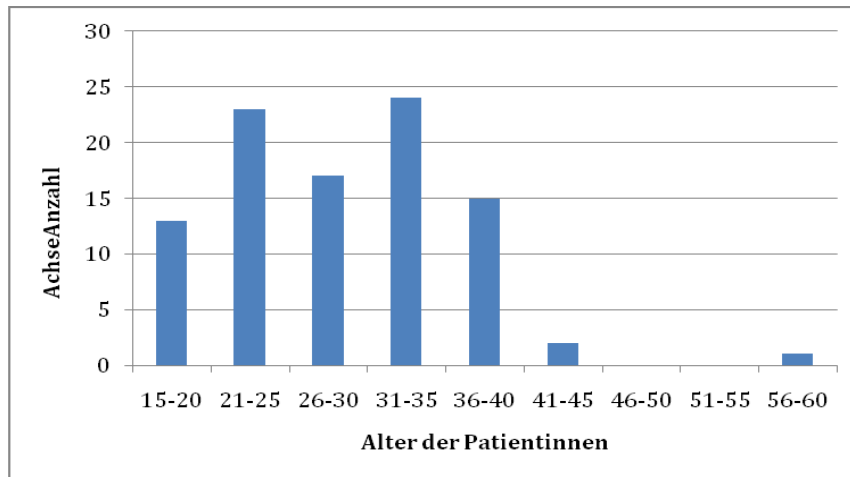


Abbildung 16: Altersverteilung des Patientinnenkollektivs

3.2. Diagnostik:

3.2.1.Zytologische Befunde:

3.2.1.1.Primärer zytologischer Befund (s. Tbl. 9):

Von den 105 Frauen hatten 48 (46%) Pap IIW als primären zytologischen Befund, 5 Pap III (5%), 40 Pap IIID (38%) und 12 Pap IV (11%).Keine der Patientinnen zeigte eine Dysplasie Pap V auf.

Tabelle 9:Primärer zytologischer Befund

Befunde während der Schwangerschaft	Anzahl der Patientinnen (n)	Anzahl der Patientinnen (%)
Pap IIW	48	46
Pap III	5	5
Pap IIID	40	38
Pap IV	12	11

3.2.1.2. Postpartaler zytologischer Befund (s. Tbl. 10):

Von den anfangs 218 Frauen konnte bei 105 Frauen sowohl die primären als auch die postpartalen zytologischen Befunde erhoben werden.

Bei 66 der Schwangeren (63%) konnte nach der Geburt ein unauffälliger Befund mit Pap II erhoben werden. Einen Abstrich mit Pap IIW erhielt man bei 14 der Frauen (13%) und 2 Frauen zeigten einen Pap III als Kontrollbefund post partum. 13% der Patientinnen hatten auch nach der Entbindung einen Pap IIID und einen Pap IV zeigten 9 (9%) der Frauen.

Tabelle 10: postpartaler zytologischer Befund

Zytologie Befund post partum	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Patientinnen in %
Pap II	66	63
Pap IIW	14	13
Pap III	2	2
Pap IIID	14	13
Pap IV	9	9

3.2.1.3. Vergleich zwischen primären und postpartalem zytologischen Befund (s. Tbl. 11):

Von den 105 Frauen hatte keine einen normalen Pap II Befund während der Schwangerschaft, wohingegen post partum bei 66 Frauen ein zytologisch unauffälliger Abstrich erhoben werden konnte. 48 Frauen bekamen während der Schwangerschaft die Diagnose Pap IIW, während post partum 14 Frauen einen solchen Pap-Befund aufzeigten. Pap III konnte während der Graviddität bei 5 und nach der Entbindung bei 2 Frauen festgestellt werden. 40 Patientinnen hatten antepartum einen Pap-Befund mit Pap IIID, wobei 14 Frauen nach der Geburt einen solchen Dysplasiegrad als Diagnose hatten. Einen zytologischen Befund mit Pap IV erhielten während der Schwangerschaft 12 und nach der Geburt 9 Frauen.

Tabelle 11: Vergleich primärer und postpartaler zytologischer Befund

	primärer zytologischer Befund	%	Postpartaler zytologischer Befund	%
Pap II	0	0	66	63
Pap IIW	48	46	14	13
Pap III	5	5	2	2
Pap IIID	40	38	14	13
Pap IV	12	11	9	9

3.2.1.4. Individueller Verlauf des zytologischen Befundes im Vergleich vor und nach der Schwangerschaft (s. Tbl. 12):

Insgesamt konnten post partum hohe Regressionsraten beobachtet werden.

Unter den 105 Frauen zeigten 81 (77% Frauen) einen Rückgang der Läsion nach der Geburt bzw. nach Schwangerschaftsende. Bei 16 der Frauen (15%) stimmte der zytologische Befund vor und nach der Entbindung überein und bei 8 (8%) schritt die Läsion zu einem höheren Dysplasiegrad voran.

Tabelle 12: Individuell Verlauf des zytologischen Befundes

Regression	Persistenz	Progression	Insgesamt
81	16	8	105
77,10%	15,20%	7,60%	100%

Abbildung 17: Verteilung von Regression, Persistenz und Progression unter den 105 Frauen

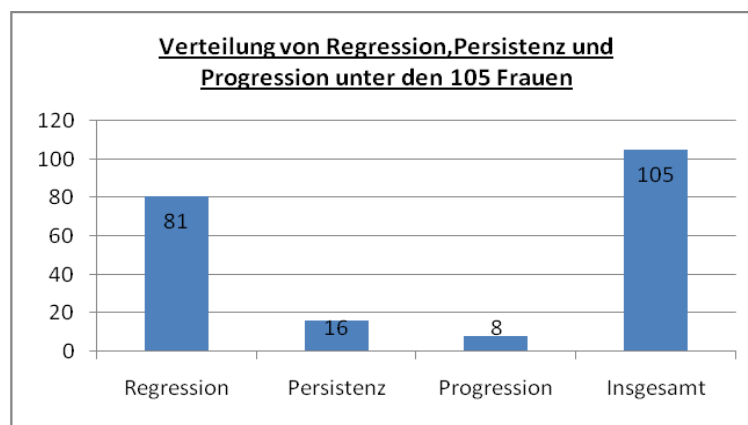
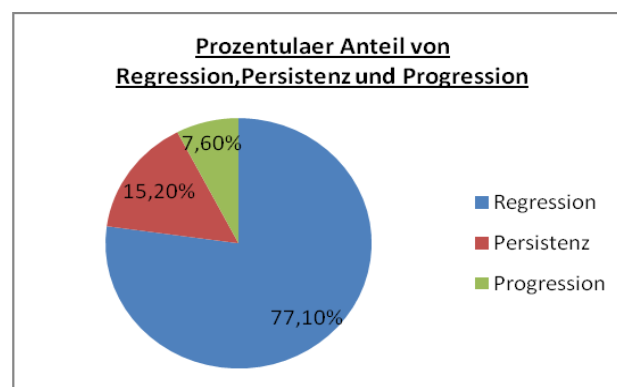


Abbildung 18: Prozentualer Anteil von Regression, Persistenz und Progression



Verlauf der antepartum **Pap IIW**-Befunde (s. Tbl. 13):

Unter den 48 Frauen, die während der Schwangerschaft einen zytologischen Befund mit Pap IIW hatten, zeigten 42 post partum eine Regression mit Pap II, eine Läsion persistierte und eine Frau schritt nach der Entbindung zu einem Pap IIID voran.

Tabelle 13

Befund des antepartum Pap2W nach der Entbindung	Pap II	Pap IIW	Pap III	PapIIID
48	42	1	1	4

Verlauf der antepartum **Pap III**-Befunde (s. Tbl. 14):

Bei allen 5 Frauen mit einem Pap III antepartum konnte eine Verbesserung des zytologischen Befundes post partum festgestellt werden. 4 Frauen hatten einen zytologisch unauffälligen Pap-Befund nach der Geburt und eine Frau hatte als Zytologieergebnis einen Pap IIW.

Tabelle 14

Verlauf des antepartum Pap III nach der Entbindung	Pap II	Pap IIW	PapIII	PapIIID
5	4	1	0	0

Verlauf der antepartum **Pap IIID**-Befunde (s. Tbl. 15):

Von den 105 Frauen hatten 40 während der Schwangerschaft einen primären Zytologiebefund mit Pap IIID. 28 Frauen zeigten eine Regression der Läsion, wobei 16 Frauen post partum einen Pap II und 12 Frauen einen Pap IIW entwickelten. Bei 9 Frauen stimmt der Zytologiebefund vor und nach der Entbindung überein und bei 3 Frauen schritt die Läsion zu einem Pap IV voran.

Tabelle 15

Verlauf des antepartum Pap3D nach der Entbindung	Pap II	Pap IIW	PapIIID	Pap IV
40	16	12	9	3

Verlauf der antepartum **PapIV**-Befunde (s. Tbl. 16):

Unter den 12 Frauen, die während der Schwangerschaft einen zytologisch Befund PapIV aufwiesen, persistierten 6 der Läsionen post partum, wohingegen sich die restlichen 6 zurückbildeten. 1 Frau hatte post partum noch einen PapIIID, eine Frau einen PapIII und 4 Frauen hatten nach der Geburt einen unauffälligen zytologischen Befund.

Tabelle 16

Verlauf des antepartum Pap4 nach der Entbindung	Pap II	Pap II	PapIIID	PapIV
12	4	1	1	6

Tabelle 17: Individueller Verlauf des Pap-Befundes in der Schwangerschaft

Verlauf Pap-Befund ante- und post partum	n	%	Verlauf
Pap IIW -> Pap II	42	40	Regression
Pap IIW -> Pap IIW	1	1	Persistenz
Pap IIW -> Pap III	1	1	Progression
Pap IIW -> Pap IIID	4	4	Progression
Pap IIW -> Pap IV	0	0	Progression
Pap III-> Pap II	4	4	Regression
Pap III -> Pap IIW	1	1	Regression
Pap III -> Pap III	0	0	Persistenz
Pap III -> Pap IIID	0	0	Persistenz
Pap III -> Pap IV	0	0	Progression
Pap IIID -> Pap II	16	15	Regression
Pap IIID-> Pap IIW	12	11	Regression
Pap IIID-> Pap III	0	0	Persistenz
Pap IIID-> Pap IIID	9	9	Persistenz
Pap IIID-> Pap IV	3	3	Progression
Pap IV-> Pap II	4	4	Regression
Pap IV-> Pap IIW	0	0	Regression
Pap IV-> Pap III	0	0	Regression
Pap IV-> Pap IIID	1	1	Regression
Pap IV-> Pap IV	6	6	Persistenz
Pap IV-> Pap V	0	0	Progression

3.2.2 Kolposkopische Befunde:

3.2.2.1 primärer und postpartaler kolposkopischer Befund (s. Tbl. 18) :

Unter den 105 Frauen, konnte bei 47 Frauen ein kolposkopischer Befund sowohl in der Schwangerschaft als auch postpartal evaluiert werden. Ein suspekter kolposkopischer Befund war bei 15 der 47 Frauen (32%) während der Schwangerschaft fest zu stellen. Zu den suspekten Läsionen zählten wie bereits oben erwähnt Punktierung, Mosaik, essigweißes Epithel, Leukoplakie, jodgelbe Zone und Condylome. Als physiologische wurden Ektopie, Umwandlungszone, Plattenepithel im Cervikalkanal sowie Ovula Nabothi bezeichnet und waren bei 33 der 47 Frauen (68%) während der Schwangerschaft auffindbar. Postpartal wiesen ebenfalls 15 Frauen einen kolposkopisch suspekten Befund auf.

Tabelle 18:

	Primär kolposkopischer Befund	%	postpartaler kolposkopischer Befund	%2
Suspekt	15	33	15	32
Nicht-suspekt	32	68	32	68
Summe	47	100	47	100

3.2.2.2 Individueller Verlauf des kolposkopischen Befundes postpartal (s. Tbl. 19):

33 der 47 Frauen (74%) wiesen eine Übereinstimmung des primären und postpartalen kolposkopischen Befundes auf. Bei 24 Frauen (51%) waren der primäre und postpartale kolposkopische Befund nicht suspekt. Bei 9 Frauen (19%) waren beide kolposkopischen Befunde suspekt.

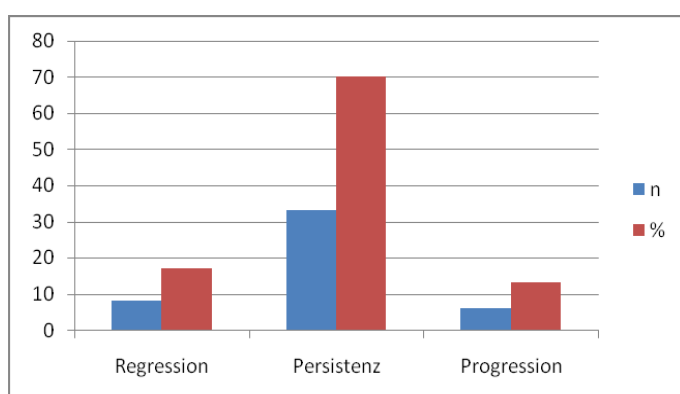
Eine Verbesserung des kolposkopischen Befundes trat bei 8 Patientinnen (17%) auf. Bei diesen Frauen wurde der primäre kolposkopische Befund als suspekt und der postpartale als nicht suspekt eingestuft.

Bei 6 Patientinnen (13%) verschlechterte sich der kolposkopischen Befundes nach der Geburt. Hier erfolgte ein Übergang von einem primär nicht suspekten zu einem suspekten kolposkopischen Befund.

Tabelle 19: Individueller Verlauf des kolposkopischen Befundes

	n	%
nicht suspekt-> nicht-suspekt	24	51
nicht suspekt-> suspekt	6	13
suspekt-> nicht suspekt	8	17
suspekt-> suspekt	9	19
Summe	47	100

Abbildung 19: Verteilung Regression, Persistenz und Progression unter den kolposkopischen Befunden



Konkordanz	n	%
Regression	8	17
Persistenz	33	70
Progression	6	13
Summe	47	100

3.3 Korrelation der Befunde:

3.3.1 Korrelation zwischen primären zytologischen und primär kolposkopischen Befund(s. Tbl. 20):

Bei 14 der 47 Frauen (30%) stimmte der zytologische Befund mit der kolposkopischen Diagnose nicht überein. Bei 12 Patientinnen zeigte der zytologische Abstrich einen auffälligen Befund wohingegen die kolposkopische Diagnose nicht suspekt lautete. Nur in zwei Fällen zeigte die Kolposkopie einen suspekten und die Zytologie einen unauffälligen Befund.

Tabelle 20: Korrelation primärer zytologischer und kolposkopischer Befund

primär zytologischer Befund	primär kolposkopischer Befund	
	suspekt	nicht suspekt
Pap IIW	2	20
Pap III	1	0
Pap IIID	7	11
Pap IV	5	1

3.3.2 Korrelation zwischen postpartalem zytologischen und postpartalem kolposkopischen Befunden (s. Tbl. 21):

Unter den postpartalen zytologischen und kolposkopischen Befunden stimmten bei 11 Frauen (23%) die Ergebnisse nicht überein. Bei 3 Frauen zeigte der zytologische Abstrich einen auffälligen Befund während die Kolposkopie einen unauffällige Portio beschrieb. Bei 8 Frauen zeigte die Kolposkopie, trotz unauffälligem Pap-Abstrich, einen suspekt Befund.

Tabelle 21: Korrelation zwischen postpartalen zytologischen und kolposkopischen Befund

postpartaler zytologischer Befund	postpartaler kolposkopischer Befund	
	suspekt	nicht suspekt
Pap II	3	24
Pap IIW	5	6
Pap III	0	0
Pap IIID	1	3
Pap IV	5	0

3.4 Vergleich der Regressionsraten bei vaginaler Geburt und Sectio:

Von 62 Frauen konnte neben den primären und postpartalen zytologischen Befunden auch der Geburtsmodus (vaginale Geburt oder Sectio) festgestellt werden. Von diesen 62 Frauen zeigten 50 eine Regression der Läsion, bei 10 Frauen persistierte die cervikale Veränderung und bei 2 Frauen schritt die Dysplasie während der Schwangerschaft voran.

Unter den 50 Frauen, die eine Verbesserung des zytologischen Befundes aufwiesen, entbanden 31 (62%) vaginal und 19 (38%) hatten eine Sectio.

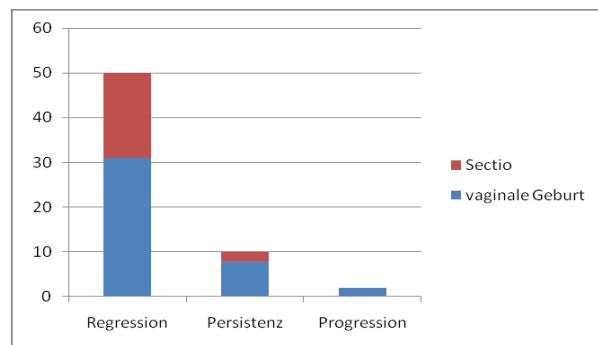
Von den 2 Frauen, bei denen die Läsion voranschritt, entbanden beide vaginal (100%).

Bei 10 Frauen stimmte der zytologische Befund vor mit dem nach der Entbindung überein , von denen 8 vaginal (80%) und 2 (20%) per Sectio entbanden.

Tabelle 22: Vergleich der Verläufe bei vaginaler Geburt und Sectio

	vaginale Geburt	%	Sectio	%	Summe
Regression	31	62	19	38	50
Persistenz	8	80	2	20	10
Progression	2	100	0	0	2

Abbildung 20: Vergleich CIN-Verlauf bei vaginaler Geburt und Sectio



Das durchschnittliche Alter der Frauen mit Regression war 28,8 Jahre, mit Persistenz 28,6 Jahre und mit Progression 29,5 Jahre.

3.5 Verhalten der cervikalen Intraepithelialen Neoplasien bei Abortus:

Unter den 105 Frauen mit primärer auffälliger Zytologie hatten 9 Patientinnen einen Abortus und somit keinen regelrechten Schwangerschaftsverlauf. Alle dieser 9 Frauen zeigten bei der Kontrolluntersuchung nach Schwangerschaftsende eine Regression der Läsion mit unauffälligem zytologischem Befund (s. Tbl. 23).

Tabelle 23: Individueller zytologischer Verlauf bei 9 Frauen mit Abortus

SS Zytologie	pp Zytologie
Pap IIID	Pap IIW
Pap IIW	Pap II
Pap IV	Pap II
Pap IIID	Pap IIW
Pap IIID	Pap II
Pap III	Pap IIW
Pap IIW	Pap II
Pap IIW	Pap II
Pap IIW	Pap II

Keine der Läsionen persistierte oder schritt während der Gestationsdauer voran. Auch die höhergradigen Läsionen zeigten nach Schwangerschaftsende ein normales zytologisches Zellbild.

4. Diskussion:

Es entspricht der klinischen Erfahrung, dass sich cervikale intraepitheliale Neoplasien, besonders Dysplasien niedrigeren Schweregrades, spontan zurück bilden können. In der Allgemeinbevölkerung gehen CIN 1 in 62%, CIN2 in 33% und CIN3 in 19% in Regression.¹⁷

Es ist allerdings bis heute nicht vollständig geklärt, welchen Einfluss eine Schwangerschaft mit ihrer besonderen Immunologie und das Geburtseignis auf den Verlauf prämaligene und maligne cervikale Epithelläsionen hat.^{51,37} Die bisher veröffentlichte Literatur ist sehr widersprüchlich und berichtet zum einen über erhöhte Rückbildungstendenzen post partum im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zum anderen über keine wesentlichen Unterschiede der Regressionsrate zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren.

Einige Studien, die versucht haben den Verlauf cervikaler intraepithelialer Läsionen während der Schwangerschaft auf zu decken, werden im folgenden Abschnitt beschrieben:

4.1. Vergleich dieser Studie mit bisher veröffentlichten Studienergebnissen :

Eine Studie, die von *Kazushige Kiguchi* im Jahre 1981 durchgeführt wurde, verfolgte den Verlauf von cervikaler intraepithelialer Dysplasien bei 525 Frauen während der Schwangerschaft sowie nach einer post partum-Periode von 6 Monaten. Dabei handelte es sich bei 50,7% um leichte, bei 33,9% um mittlere und 15,4 % um schwere Dysplasien, wobei die Diagnosen nur mit Hilfe zytologischer Abstriche erhoben wurden.

Die Auswertung der Studie zeigte bei der Kontrolluntersuchung 6 Monaten nach der Entbindung höhere Regressionsraten unter den Schwangeren als die Allgemeinbevölkerung in einem ähnlichen Zeitraum aufweist.

72,3% der Dysplasien zeigten eine Regression, 15,6% persistierten und 12,1 % schritten zu einer höhergradigen Läsion voran (s. Tbl. 24). Desweiteren betragen die Progressionsraten von einer Dysplasie zum invasiven Carcinom bei Schwangeren

nur 0,4%, was im Vergleich zu Nicht-Schwangeren mit einer Progressionsrate von bis zu 1% nicht einmal der Hälfte entspricht. Ähnlich wie bei Nicht-Schwangeren waren allerdings die Progressionsraten von Dysplasien zu einer Carcinoma in situ (CIS).²⁶

Tabelle 24: Studienergebnisse von Kiguchi

Table III Fate of Dysplasia Initially Diagnosed during Pregnancy and after Delivery (Total)

Initial diagnosis (no. of pt.)	Pt. followed up (423 cases)	Fate of dysplasia		
		Fate	No. of pt.	%
Mild dysplasia (367)	202	Regression	158	78.2
		Persistence	20	9.9
		Progression	24	11.9
Moderate dysplasia (234)	143	Regression	106	74.1
		Persistence	22	15.4
		Progression	15	10.5
Severe dysplasia (102)	78	Regression	42	53.8
		Persistence	24	30.8
		Progression	12	15.4
Total (703)	423	Regression	306	72.3
		Persistence	66	15.6
		Progression	51	12.1

Die gesteigerten Regressionraten cervikaler intraepithelialer Dysplasien post partum wurden auch in vielen weiteren Studien bestätigt:

Tatsuo Yamazaki untersuchte während der Schwangerschaft und nach der Entbindung 33 Patientinnen mit Pap IIIa (26) und PapIIIb (7) zytologisch, kolposkopisch und teilweise auch histologisch. Bei allen Patientinnen waren nach der Niederkunft keine Atypien mehr nachweisbar (allerdings wurden 2 Patientinnen während der Schwangerschaft behandelt).⁵¹

In einer anderen Studie von *Yoost et al.*⁵⁴ wurde die Regression bzw. Progression von bioptisch gesicherter CIN 2 (82) und CIN 3 (71) bei 153 Frauen 6 Wochen bzw. 3 Monate nach der Entbindung untersucht. Beide Dysplasietypen zeigten ähnliche Regressionsraten, die allerdings deutlich höher waren als bei Nicht-Schwangere: **CIN 2 bildeten sich in 68% und CIN3 in 70% der Fälle zurück.** 7 % schritten von CIN 2 zu CIN 3 fort, 25% der Patientinnen mit CIN2 und 33% bei CIN 3 persistierten und keine Läsion ging in ein invasives Carcinom über.

*Ahdoot et al.*¹ erfasste bei 138 Frauen den Pap- Befund vor und 12 Wochen nach der Entbindung. Die Einteilung der Pap-Befunde erfolgte gemäß der Bethesda-Nomenklatur,

wobei folgende Verteilung vorlag: ASCUS: 26, LGSIL:53 und HGSIL: 59. Insgesamt zeigten die Läsionen wie in den anderen Studien erhöhte Regressionsraten nach der Geburt: **ASCUS wiesen in 65%, LGSIL in 64% und HGSIL in 48% Regressionszeichen auf.**

In anderen Studien wiederum wurde berichtet, die Geburt hätte keinen Einfluss auf den CIN-Verlauf.

*Palle et al.*³⁷ führten ebenfalls eine retrospektive Studie bei 305 Schwangeren durch, um die Progressions- und Regressionsraten von CIN während der Schwangerschaft sowie 8 Wochen post partum zu bestimmen. Es wurde neben zytologische auch kolposkopische und histologische Befunde verwendet. 57% der Frauen wiesen niedergradige und 12,6% schwergradige zytologische Veränderung während der Schwangerschaft auf. 8 Wochen nach der Entbindung trat bei nur 25% der Frauen eine spontane Regression der Läsion ein, 47% der Dysplasien persistierten und 28% schritten voran. Im Vergleich zu anderen Studien s.o. wurden hier sehr niedrige Regressionsraten beobachtet.

*Coopla et al.*¹¹ untersuchte den Läsionsverlauf bei 25 schwangeren Frauen mit histologisch gesicherten Carcinoma in situ (CIS) während der Schwangerschaft und 24 Monate nach der Entbindung, ohne dass diese eine Behandlung erhielten. In dieser Studie zeigten nur 3 Patientinnen (12%) eine spontane Regression 24 Monate nach der Entbindung, bei 20 Patientinnen persistierte die Läsion (80%) und bei 2 (8%) entwickelte sich ein invasives Carcinom (Progression). Allerdings ist zu sagen, dass sowohl bei Schwangeren als auch bei nicht Schwangeren CIS weniger zur Regression neigen als die milderen Vorstufen.

Andere Studien wiederum bestätigten das Phänomen der erhöhten Regressionsraten post partum auch beim CIS. Bei *Lurain et al.*²⁸ zeigten 8 von 21 Patientinnen mit gesicherten CIS während der Schwangerschaft eine negative Histologie post partum.

Um die verschiedenen Studienergebnisse miteinander vergleichen zu können, ist es wesentlich neben dem Patientenkollektiv (Anzahl der Frauen; Schweregrad der Läsion) auch die Art der Befunderhebung zu berücksichtigen. Ein zytologischer Befund allein hat nicht dieselbe Aussagekraft wie eine kolposkopisch oder histologisch gesicherte

Diagnose. Demnach müssen die Studien bezüglich der diagnostischen Methoden und dem Schweregrad der Dysplasien bewertet werden, da niedergradige Läsionen höhere Regressionsraten aufweisen als schwere cervikale Veränderungen.

Tabelle 25: Übersicht über CIN-Verläufe aus den oben genannten Studien

Studie	Anzahl an Frauen	diagnostische Methode	Dysplasiegrad	Regressionsrate
Kiguchi	525	Zyto.	51% leichte Dysplasie	72,30%
Yamazaki	33	Zyto; Kolpo; Histo	Pap IIIa, Pap IIIb	100%
Yoost	153	Histo	CIN 2, CIN3	70%
Ahdoot	138	Zytologie	19% ASCUS;43% HGSIL	48-70%
Palle	305	Zyto;Kolpo;Histo	57% leichte Dysplasie	25%
unsere Studie	105	Zyto	93% leichte Dysplasie	77%

Zyto=Zytologie; Kolpo=Kolposkopie; Histo=Histologie

Die vorliegenden Studienergebnisse bestätigen im Wesentlichen die Untersuchungen von Kiguchi, Yamazaki, Yoost und Ahdoot. Die hohe Regressionsrate von 77% ergibt sich aus dem großen Anteil an Patientinnen mit leichter Dysplasie in unserem Untersuchungskollektiv. Im Vergleich zu den anderen Studien hatten 48 unserer Patientinnen die Diagnose Pap IIW als primären pathologischen Befund, der wie bereits erwähnt an sich nicht pathologisch ist und nur eine erneute Kontrolle erfordert. Auch die Tatsache, dass die 105 Frauen bezüglich ihrer Dysplasie ausschließlich anhand von zytologischen Befunden bewertet wurden, kann ein Grund für die hoch ausgefallene Rückbildungstendenz darstellen. Das Pap-Screening ist durch mangelnde Qualität des Abstrichmaterials, die große Anzahl der zu beurteilenden Zellen sowie die Subjektivität der Beurteilung mit einigen Mängeln verbunden. Die Rate falsch-positiver Ergebnisse des Pap-Abstrichs, die ohne Schwangerschaft zwischen 20 und 30% liegt, ist bei bestehender Gravidität noch höher anzusetzen.³⁹

Durch hormonelle Einflüsse finden im Cervixepithel während der Schwangerschaft starke physiologische Veränderungen statt um eine Reifung der Cervix zu erreichen. Es kommt zu einer Cervixvergrößerung sowie zu einer starken Ausstülpung der Transformationszone auf die Ektocervix, welche durch das saure vaginale Milieu metaplastischen Veränderungen unterliegt (s. Abschnitt 1.2.). Infolge des hohen Östrogenspiegels werden die Aktivität der Basalzellen und die Frequenz der Meta- und Hyperplasien in den drüsigen Zervixzellen gesteigert. Dies kann die Beurteilung des

Pap-Abtrichs während der Schwangerschaft stark erschweren und folglich können physiologische Zellveränderung mit dysplastische Läsionen verwechselt werden. Bereits ohne Schwangerschaft beträgt die Sensitivität des zytologischen Abstriches zur Entdeckung high-grade Läsionen nur 80%.²⁰ Die Sensitivität eines zytologischen Abstriches in der Schwangerschaft kumuliert erst mit einer Serie von 4 Abstrichen auf 93%.⁴²

Arias-Stella-Phänomen:

Das Arias-Stella-Phänomen (siehe Abb. 21), welches eine häufige schwangerschaftsbedingte Reaktion des Endometriums ist, kann eine Malignität im zytologischen Pap-Abstrich vortäuschen.

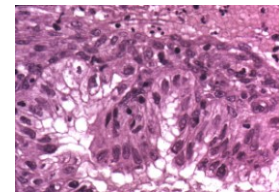


Abbildung 21: Arias Stella Phänomen des Endometriums

Dabei handelt es sich um eine gutartige proliferative Epithelveränderung, die bei einer Überstimulation mit Progesteron bzw. Östrogen auftritt. Dieser Zustand trifft nicht nur für eine normale uterine Gravidität zu, sondern die Zellveränderungen werden auch bei Extrauterin gravidität, Erkrankungen des Trophoblasten sowie bei Hormontherapien beobachtet. Die Zellveränderungen, die besonders den Zellkern betreffen, finden hauptsächlich in den Drüsen des Endometriums statt. Jedoch treten diese auch in den oberflächlichen Epithelien des Uterus, in ektopen Endometriumsinseln, im Epithel des Eileiters sowie in der Endocervix auf.

Zelluläre Charakteristika des Arias-Stella-Phänomens sind neben einer Zellvergrößerung mit Hyperchromasie und Kernhypertrophie, ein vergrößerter Nukleolus, reichlich schaumartiges Cytoplasma mit der Bildung von Vakuolen, auch ein Verlust der Zellverbindung, was eine intraluminare Zellanhäufung zur Folge hat. Desweiteren kommen auch typische sowie atypische Mitosen vor, die eine Differenzierung zwischen benigner und maligner Läsion zusätzlich erschweren können.³²

Folglich können die hohen post partum Regressionsraten auch durch eine Überbewertung physiologischer schwangerschaftsbedingter Zellveränderungen entstehen, welche eine sichere zytologische Beurteilung oftmals behindern.

4.2. Vergleich CIN-Verlauf von Schwangeren mit Nicht-Schwangeren:

Auch ohne Gravidität neigen low-grade-Läsionen zu einer spontanen Rückbildung, während high-grade Läsionen eher persistieren oder voranschreiten (s. Tbl. 1).

Veröffentlichte Studien und Metaanalysen berichten über hohe spontane Regressionsraten und niedrige Progressionsraten in der Durchschnittsbevölkerung besonders von CIN1-Läsionen. Der Literatur zur Folge liegt ihre Rückbildungstendenz bei 47-78% wohingegen in 5-16% der Fälle dieser Läsionsgrad zu einem CIN2 oder CIN3 voranschreitet.⁵³ Die Progressionsrate einer CIN1 zu einem invasiven Carcinom liegt etwa bei 0,3%.^{36,29}

Mittelschwere Dysplasie (CIN2), schwere Dysplasien sowie CIS weisen deutlich niedrigere Rückbildungstendenzen auf. Publierte Daten berichten über eine CIN2-Regression in 36-54%, während 22-30% zu einem CIS oder invasiven Cervixcarcinom voranschreiten.³⁰ Im Vergleich dazu bilden sich 32% aller CIN3 Läsionen zurück, 56% persistieren und 14% schreiten voran.⁴⁹

Tabelle 26: Vergleich CIN-Verlauf mit und ohne Schwangerschaft

	<u>Nicht-Schwangere</u>		<u>Schwangere</u>	
	Regression	Progression	Regression	Progression
CIN 1	47-78%	5-16%	78%	12%
CIN2	36-54%	22-30%	68-74%	7-11%
CIN3	32%	14%	70%	12%

Beim Vergleich der Zahlen fällt, auf dass Schwangere insgesamt höhere Regressionsraten besitzen als die Allgemeinbevölkerung. Dieser Unterschied ist besonders bei höhergradigen Läsionen wie CIN2 oder CIN3 zu sehen. Allerdings ähneln sich die Zahlen bezüglich niedriggradige Läsionen (CIN1). Dieser Dysplasiegrad ist sowohl in der Gruppe der Schwangeren als auch in der Gruppe ohne Schwangerschaft durch eine starke Rückbildungstendenz geprägt.

Bezüglich des CIN-Verlaufs mit und ohne Gravidität ist zu sagen, dass während der Schwangerschaft eine geringere Chance der CIN-Regression besteht als in der Allgemeinbevölkerung. Dies wird allerdings durch einen starken Anstieg post partum ausgeglichen. Erklärungsversuche für dieses Phänomen liefert Abschnitt 4.3..

Eine Studie von Yokoyama et al.⁵³ untersuchte mögliche Einflussfaktoren auf den CIN-Verlauf bei nicht Schwangeren. In seiner Studie zeigten CIN1 Läsionen in 64% eine Regression während 8 % voran schritten. CIN 2 Dysplasien bildeten sich in 39,4% zurück und 11% zeigten eine Progression. Insgesamt kam er zum Ergebnis, dass der Verlauf der CIN-Entwicklung überwiegend von einer Infektion mit HPV abhängt. Patientinnen, die positiv für HPV 16 waren, neigten eher zur Progression, als Frauen mit low-risk HPV- Infektion oder HPV-Negativität. Allerdings hat die Prognose bei HPV-Negativität bislang widersprüchliche Ergebnisse geliefert. Einige Studien berichten über höchste Regressionsraten bei HPV- Negativität ^{27,24}. Andererseits konnten wie bei Yokoyama et al. die höchsten Progressionsraten cervikaler Dysplasien ohne bestehende HPV-Infektion beobachtet werden.

Desweiteren konnte ein Zusammenhang zwischen hohen Regressionsraten mit einer niedrigen Anzahl von vergangenen Schwangerschaften sowie mit dem CMV aufgedeckt werden. Den Studienergebnissen zur Folge geht eine CMV-Infektion mit hohen CMV-IgG-Titer mit einer Persistenz oder sogar einer Progression cervikaler Dysplasien einher.⁵³

4.3. Erklärungsversuche für die hohen Regressionsraten post partum:

Die in 4.1 beschriebenen unterschiedlichen Studienergebnisse machen die derzeitige Unklarheit über den Einfluss der Schwangerschaft und Entbindung auf den CIN-verlauf deutlich.

Dementsprechend gibt es auch unterschiedliche Ansätze, die versuchen eine höhere Regressionsrate post partum zu erklären:

1. „Trauma-Theorie“
2. Einfluss der Schwangerschaft und der Geburt auf die HPV-Infektion
3. Wiedererwerb der vollständigen Immunabwehr nach der Entbindung

4.3.1. Die Trauma-Theorie:

Eine der meist bekanntesten Erklärungsversuche für die hohe Regressionsrate cervikaler Dysplasien nach der Entbindung, ist die „**Trauma-Theorie**“.

Man nimmt an, dass die Reifung der Cervix während der Schwangerschaft sowie die cervikale Dilatation bei der Geburt zu einer Desquamation der dysplastischen Zellen

führen.³⁸ Die Abschuppung der Läsion durch die erhöhte mechanische Beanspruchung hat zudem eine verstärkte lokale Immunantwort mit anschließender Reparatur des Epithels zur Folge, wodurch eine Regression der Läsion noch weiter gefördert wird. Um die beobachtete erhöhte Regression post partum trotz Sectio zu erklären, wird diskutiert, dass das cervikale Trauma bei alleiniger Wehentätigkeit und Uteruskontraktion ohne eigentliche vaginale Entbindung ausreicht um eine Desquamation des dysplastischen Epithels zu erreichen.⁵⁴

Diese Thesen wurden in einigen Studien untersucht, indem Regressionsraten bei vaginaler Geburt mit der Rückbildungstendenz bei Sectio-Geburt miteinander verglichen wurden. Jedoch kamen die Studien auch hier zu unterschiedlichen Ergebnissen:

Die Studie von *Adhoot et al.*¹, die erhöhte Regressionsraten post partum beobachtete, verglich die Rückbildungstendenz bei vaginaler Geburt versus Sectio (s. Tbl. 27). Wichtig ist zu sagen, dass keine der Frauen mit Sectio das zweite oder dritte Wehenstadium, bei dem eine cervikale Desquamation auftreten kann, erreicht hat.

Es bestand kein Unterschied der Regressionshäufigkeit bezüglich des Geburtsmodus bei ASCUS und LGSIL. Nur in der Gruppe der HGSIL, die in 48% der Fälle zurück gingen, konnte eine deutliche Diskrepanz festgestellt werden. Die bekannten Regressionsraten von HGSIL reichen in anderen Studien bei Nicht-Schwangeren von 6-31% und bei Schwangeren 30-54%. Auffallend war, dass alle Frauen bei denen eine Regression der HGSIL festgestellt wurde, eine vaginale Geburt hinter sich hatten. Im Gegensatz dazu bildeten sich bei einer Kaiserschnittentbindung keine der 59 HGSIL zurück.

Nach Adhoot hat das Geburtstrauma folglich Einfluss auf den CIN-Verlauf. Er erklärt sein Ergebnis damit, dass die allgemein hohe Regressionstendenz von ASCUS und LGSIL, die auch bei Nicht-Schwangeren 62% beträgt, den Effekt des Geburtstraumas auf milde Dysplasien maskieren

Tabelle 27: Studienergebnisse von Adhoot bei Vergleich Sectio und vaginale Geburt

	Regression insgesamt	Vaginale Geburt	Sectio
ASCUS	65%	70%	50%
LGSIL	64%	64%	64%
HGSIL	48%	60%	0

Zum Ergebnis, dass das Geburtstrauma ausschlaggebend für den Rückgang der cervikalen Dysplasien ist, kam auch die Studie von *Paraskevaidis et al.*³⁸ Bei Vergleich

der Regessionsraten gingen die Läsionen bei vaginaler Geburt häufiger zurück als bei einer Sectio. Von den 39 Frauen, die eine Rückbildung aufzeigten, gebaren 33 (84,6%) vaginal und 6 (13,4 %) per Sectio. Die restlichen 52 Frauen mit Persistenz oder Progression hatte in 32,7% eine Sectio und in 67,3 % eine vaginale Geburt.

In der Studie von *Bliss et al.*²⁵, in der kein wesentlicher Unterschied der Regression bei Schwangeren und Nicht-Schwangeren bestand, wurde der CIN-Verlauf ebenfalls hinsichtlich vaginaler Geburt, Sectio mit Wehentätigkeit und Sectio ohne Wehentätigkeit untersucht. Es wurde keine unterschiedliche Regression zwischen „Trauma-Gruppe“ (vaginale Geburt, Sectio mit Wehentätigkeit) und Sectio ohne Wehentätigkeit beobachtet. Bei vaginaler Entbindung gingen 63,8 % der ASCUS, 56,7% der LGSIL und 53% der HGSIL zurück (totale Regression: 60,9%), in der Sectio-gruppe mit Wehentätigkeit 85,7%, 33,3%, und 0% (61,5%) und in der Sectio-gruppe ohne Wehentätigkeit 70%,43% und 40% (60.9%).Im Gegensatz zu Ahdoot (s.o.) wurde in dieser Studie nicht nur die Zytologie, sondern auch kolposkopische und histologische Befunde verwendet.

Auch die Studie von *Coopla et al.*¹¹, die den Krankheitsverlauf bei 25 schwangere Frauen mit histologisch gesicherten Carcinoma in situ verfolgte, konnte keinen Unterschied in der Regression zwischen vaginaler Geburt und Sectio belegen. 22 der 25 Frauen gebaren vaginal und zeigten Persistenzraten von 88 %.

In unserer Studie konnten die Regessionsraten bei vaginaler Geburt und Sectio von 62 Frauen miteinander verglichen werden. Von den 50 Frauen, die eine zytologische Verbesserung der Läsion post partum aufwiesen, entbanden 31 (62%) vaginal und 19 (38%) per Kaiserschnitt. Beide Frauen deren Läsion während der Schwangerschaft voran schritt, entbanden vaginal. Und auch in der Gruppe mit gleichbleibenden Läsionen post partum entbanden 80% vaginal und 20% durch Sectio. Folglich zeigten sich auch in unserer Studie keine wesentlichen Unterschiede der Regression bezüglich des Geburtsmodus. Zu hoch fielen die Persistenz- und Progressionsraten bei vaginaler Geburt aus, um das Geburtstrauma als alleinige Ursache für den Rückgang cervikaler Dysplasien verantwortlich zu machen. Allerdings ist zu sagen, dass wir in der Sectiogruppe nicht zwischen Frauen ohne Wehentätigkeit und Frauen mit Wehentätigkeit unterschieden.

4.3.2 Einfluss der Schwangerschaft und der Geburt auf die HPV-Infektion

Da einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer cervikalen intraepithelialen Dysplasie das Humane Papillomavirus ist und sich dieses Virus in CIN-Läsionen sowie Cervixkarzinomen in bis zu 98% nachweisen lässt, könnte der CIN-Verlauf während einer Schwangerschaft auch mit dem Effekt der Gravidität auf die Virusinfektion zusammenhängen.

Eine Schwangerschaft bedeutet für das HPV durch hormonelle, immunologische und mechanische Einflüsse veränderte Bedingungen zur Virusreplikation und Proliferation. Folgende Hypothesen werden in den nächsten Abschnitten beschrieben, um die Bedeutung einer Gravidität auf das HPV zu verdeutlichen:

- Studien konnten zeigen, dass erhöhte Östrogen- und Progesteronspiegel zu einer Steigerung der HPV- Expression führen. Da auch während der Schwangerschaft diese Hormone erhöht sind, könnte in dieser Zeit im Cervixepithel eine gesteigerte Virusproliferation statt finden.
- Da das Immunsystem während der Schwangerschaft mit einer Suppression der zellulären Immunantwort und Dominanz der humoralen Abwehr einher geht, könnte es während der Schwangerschaft zu einer erhöhten Anfälligkeit für HPV- Infektion sowie Replikation kommen.
- Auch könnte der Wiedererwerb der vollen Abwehr post partum sowie die verstärkte lokale Immunantwort im Cervixepithel, ausgelöst durch die mechanische Dilatation und Desquamation cerviakler Zellen bei der Geburt, zur erhöhten Regression von HPV-Infektionen sowie cervikale Dysplasie beitragen.

4.3.2.1 Hormonellen Einfluss der Schwangerschaft auf das HPV und CIN:

Die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms ist ein multifaktorieller stufenweise Entstehungsprozess ¹², der neben Umweltfaktoren, genetischen und immunologischen Einflüssen auch durch hormonelle Gegebenheiten beeinflusst wird. Da während der Schwangerschaft im Körper für kurze Zeit erhöhte Progesteron- und Östrogenwerte

vorliegen, wurden zahlreiche Studien unternommen um die hormonelle Wirkung auf HPV sowie auf CIN-Läsionen zu erforschen.

Ergebnis dieser Studien war, dass Östrogen/Progesteron nicht nur auf HPV-Infektionen eine fördernde Wirkung besitzen, sondern CIN-Entstehung, Persistenz und Progression begünstigen.

4.3.2.2 Einfluss der Hormone auf die HPV-Replikation:

Der genetische Effekt der in den high-risk-HPV-Typen 16 und 18, die wie bereits oben erwähnt sensitiver auf die schwangerschaftsbedingten Veränderungen sind, durch Östrogene und Progesteron entsteht wurde in einer Studie von Yen-Hui Chen et al.¹⁰ untersucht. Es wurden Plasmide hergestellt, die die DNA mit der LCR (=long control region) der high-risk-HPV-Typen 16 und 18 enthielten und anschließend in Hela-Zellen (Zellen eines Zervixcarcinoms) eingebaut. Danach wurden die Zellen 72 h mit Progesteron, Östrogene und anderen Steroiden stimuliert und die Expression der Onkoproteine gemessen. Es stellte sich heraus, dass die Genabschnitte des HPV-Virus, die von Progesteron und Östrogene abhängig sind, wie vermutet in der LCR lokalisiert sind. Durch Bindung der Hormone an nukleäre Rezeptoren werden bestimmte Gene aktiviert, was eine erhöhte Expression der Onkoproteine E6 und E7 zur Folge hat.

Außerdem konnte beobachtet werden, dass sich in HPV-16- infizierten Zellen die Expression bei Stimulation mit Steroiden um das 2-3 fache erhöht, wohingegen in HPV-18 infizierten Zellen kaum eine Steigerung festzustellen war. Allerdings zeigen HPV-18 infizierte Zellen ohne Stimulation bereits eine stärker Expression der Onkoproteine als bei HPV16-Infektionen (18:16 = 3:1), was den Einfluss der Hormone auf das HPV 18 maskieren könnte. Schlussfolgerung dieser Untersuchung ist somit, dass die Hormone Progesteron und Östrogene, welche in der Schwangerschaft erhöht sind, eine Virusaktivierung und HPV-Persistenz fördern, was auch in den Studien bezüglich HPV-Prävalenz in der Schwangerschaft siehe 4.3.4 bestätigt wird.

4.3.2.3 Einfluss von hormonellen Schwankungen auf CIN-Läsionen:

In einer weiteren Studie von Brake und Lambert aus dem Jahr 2004, wurden Mäuse die Onkogene E6 und E7 des high-risk HPV 16 eingebaut und für unterschiedliche Zeiträume mit Östrogen stimuliert. Insgesamt wurden drei Mäusegruppen unterschieden: die erste Gruppe erhielt neun Monate durchgehend Östrogen, die zweite

Gruppe erhielt das Präparat nur sechs Monate lang und hatte danach eine drei-monatige Erholungsphase mit „Östrogenentzug“. Die dritte Gruppe bekam ebenfalls sechs Monate lang Östrogen verabreicht und wurde allerdings anschließend sofort analysiert. Parallel bekamen auch Mäuse ohne Gentransfer die gleichen Hormondosen in denselben Zeiträumen um später zusätzlich noch einen Vergleich zu normalen Mäusen zu haben.

Auffallend bei den Ergebnissen ist, dass unter den Mäusen mit Gentransfer die 9 Monate lang Hormone erhielten alle ein Carcinom entwickelten. In der Vergleichsgruppe ohne HPV, die ebenfalls für 9 Monate Östrogen bekamen, entwickelten nur 6, 7% ein Carcinom. Insgesamt zeigte die Untersuchung, dass je kürzer die Mäuse mit Östrogen behandelt wurden, desto weniger Tumore traten auf, desto kleiner und weniger aggressiv waren die malignen Geschwülste. Auch hier sieht man den aktivierenden Effekt der Hormone auf das HPV.

Im Vergleich der 6 Monatsgruppe, die sofort analysiert wurde, mit der Gruppe von Mäusen, die nach 6 monatiger Östrogengabe für 3 Monate eine Entzugsphase ohne Östrogen durchliefen, fiel ein deutlicher Rückgang sowohl der Tumoranzahl, Tumoraggressivität als auch der Tumorgröße auf. Folglich führt der Östrogenentzug nicht nur zu einem Ende der Progression sondern auch zu einer partiellen Regression.

Durch diesen Versuch konnte gezeigt werden, dass Östrogen neben der HPV-Infektion ein wichtiger Cofaktor in der Tumorgenese sind, der nicht nur die Entstehung, sondern auch die Persistenz und Progression fördert. Weitere Studien belegten dies und zeigten, dass Situationen in denen erhöhte Östrogenwerte vorherrschen beispielsweise eine erhöhte Anzahl von Schwangerschaften oder eine langjährige Östrogeneinnahme, das Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms steigern.

Die partielle Regression nach Östrogenentzug lässt darauf schließen, dass konstant erhöhte Östrogenwerte die Progression fördern, wohingegen Östrogenschwankungen ungünstigere Bedingungen für einen malignen Vorgang darstellen und schließlich zur Regression führen. Diese Beobachtung könnte man auf die Situation in der Schwangerschaft übertragen, bei der für kurze Zeit ebenfalls erhöhte Östrogenwerte vorliegen, jedoch nach der Entbindung ein Hormonabfall zu beobachten ist. Dieser Hormonverlauf könnte die niedrigen Regressionsraten während der Schwangerschaft sowie die gesteigerte Rückbildung der CIN-Läsionen und HPV-Clearance post partum mit erklären, da die schwankenden Östrogenwerte eine ungünstigere Umgebung für Dysplasien darstellen und der hormonelle Stimulus für die Virusreplikation wegfällt.

4.3.3. Einfluss des Immunsystems auf die post partum-Regression:

Eine weitere These zur Erklärung der erhöhten Regressionsraten nach der Entbindung lautet, dass cervikale Dysplasien bei mindestens 1/3 aller Patientinnen nicht nur durch das Geburtstrauma sondern auch durch den **Wiedererwerb der vollständigen Immunabwehr nach der Entbindung** in Regression gehen.¹¹ Die Tatsache, dass high-grade cervikale Läsionen bei Immunsupprimierten (z.B. Aidspatienten) häufiger vorkommen, bestätigt die Annahme, dass immunologische Faktoren einen Einfluss auf Zellveränderungen der Cervix, besonders auf die HPV-induzierten Dysplasien, haben. Da eine Schwangerschaft ebenfalls mit einer gewissen Immunsuppression einhergeht, wird die Aktivierung von HPV-Infektion und folglich auch die Entstehung sowie Persistenz von cervikalen Dysplasien durch immunologische aber auch hormonelle Prozesse gefördert.³⁵

4.3.3.1 Vergleich CIN-Verlauf bei HIV-positiven und HIV-negativen Schwangeren:

Um den Einfluss des Immunsystems auf den CIN-Verlauf bei Schwangeren festzustellen, wurden 48 HIV-positive Schwangere und 38 HIV-negative Schwangere zytologisch sowie kolposkopisch (teilweise auch histologisch) jedes Trimenon sowie 8-12 Wochen post partum miteinander verglichen.

Zu Beginn der Schwangerschaft hatten 27,1% der HIV-positiven und 7,9% der HIV-negativen Frauen eine bioptisch nachgewiesene CIN. CIN3 wurde bei 20,8% der HIV-positiven und bei 5,3% unter den HIV negativen Schwangeren festgestellt.

Insgesamt zeigten HIV positive Frauen häufiger und zugleich höhergradige Dysplasien. Folglich stellt eine HIV-Infektion ein Risiko für die Entstehung einer CIN sowie einer HPV-Infektion während der Schwangerschaft dar. Der Schweregrad der CIN korreliert mit dem Stadium der Immunsuppression. Folglich kann man davon ausgehen, dass die Immunsuppression während der Schwangerschaft ebenfalls Einfluss auf die HPV-Infektion sowie den CIN-Verlauf hat.⁴⁶

4.3.3.2 Veränderungen des Immunsystems während der Schwangerschaft:

Während der Schwangerschaft unterliegt das mütterliche Immunsystem zahlreichen Veränderungen, die als „*immunological paradox of pregnancy*“⁴⁸ bezeichnet werden. Diese Besonderheit des mütterlichen Immunsystems während der Schwangerschaft, das sowohl einen Schutz der Mutter vor Infektionen als auch eine Akzeptanz des fetalen

Fremdgewebe bietet, wurde erstmals 1953 von Peter Medawar beschrieben, der 3 Hypothesen zur Klärung des Phänomens postulierte: Zum einen ging er von einer undurchdringlichen Barriere zwischen Mutter und Kind für maternale Zellen aus. Desweiteren beschrieb er die Unreife der fetalen Antigene, die keine Histokompatibilitätantigene tragen würden und somit durch das mütterliche Immunsystem nicht als fremd erkannt werden könnten. Außerdem ging er von einer weitgehenden Immunsuppression des maternalen Immunsystems aus, wodurch eine Akzeptanz von Fremdgewebe möglich wäre. Die derzeitige Forschung widerlegt allerdings all diese Thesen. Es ist bereits bewiesen, dass Trophoblastenzellen in direkten Kontakt mit den Zellen des mütterlichen Immunsystems treten und somit eine anatomische Grenze, wie oben beschrieben, nicht besteht. Auch tragen beispielsweise fetale dendritische Zellen der Haut Histokompatibilitätsantigene mit väterlichen Eigenschaften, wodurch auch eine Unreife der fetalen Antigene als Erklärungsversuch für die Akzeptanz des Kindes nicht ausreicht. Da in der Schwangerschaft keine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen besteht, stimmt die Behauptung einer generalisierten Immunsuppression nicht. Vielmehr werden die fetalen Zellen vom maternalen Immunsystem erkannt und durch komplizierte Mechanismen aktiv toleriert.⁵⁵

Um den Fetus als Semiallograft nicht abzustoßen, muss während der Schwangerschaft ein Teil des Immunsystems unterdrückt werden. Allerdings handelt es sich dabei nicht um eine generalisierte, sondern eher lokale Immunsuppression. Hormone, Plazentazellen sowie Plazentaprodukte beeinflusst das Immunsystem, vor allem die Funktion der T-Helfer -Zellen.

Es werden 2 Arten von T-Helfer-Zellen unterschieden: Typ1-T-Helfer-Zellen treiben die zelluläre Immunantwort (CMI) voran und produzieren Cytokine wie Interferon γ , Interleukin-2 und TNF- α . Die CMI richtet sich in erster Linie gegen intrazelluläre Mikroorganismen (Viren) und aberrante endogene Zellen (z.B. Krebszellen). Nachdem das Antigen den T1-Helfer-Zellen präsentiert wurde, teilen sich diese vermehrt und setzen Cytokine frei um Makrophagen und NK-Zellen, sowie die Akute-Phase-Reaktion zu aktivieren.

Die Typ-1-Cytokine sind, wie zahlreiche Studien gezeigt haben, schädlich für die Schwangerschaft, da sie das fetale Wachstum sowie die fetale Entwicklung behindern. Es konnte eine verstärkte Abortusneigung bei Schwangeren mit erhöhten Typ-1-Cytokinproduktion festgestellt werden.⁴⁸ Desweiteren ist eine erhöhte TH1-Aktivität

mit dem Auftreten von Präeklampsie assoziiert. Untersuchungen zeigten auch, dass für die Abstoßungsreaktion väterlicher Antigene hauptsächlich TH1-Zellen verantwortlich sind.⁵⁵

Typ2-T-Helfer-Zellen induzieren die humorale Immunantwort durch die Produktion von Cytokinen wie IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 und IL-13. Diese begünstigen die Differenzierung der B-Zellen und somit auch der Antikörperbildung und führen durch Down-Regulierung der Typ1-Zellen zur Hemmung der CMI. Hinsichtlich der Schwangerschaft begünstigen die Typ-2-Cytokine die Eizellimplantation und Trophoblasteninvasion im Gegensatz zu den Typ-1-Cytokinen. Beispielsweise fördert das Th2-Cytokin Il-10 das fetale Wachstum.

Daher erfolgt während der Schwangerschaft ein starker Abfall der Typ1-/Typ-2 Ratio zugunsten der Typ-2-T-Helfer-Zellen. Typ-1-TH-Zellen und somit die zelluläre Immunantwort werden unterdrückt, wohingegen die humorale Antwort dominiert und das angeborene Immunsystem aktiviert wird. Das angeborene Immunsystem ist zwar wichtig für die Bekämpfung von extrazellulären Infektionen beispielsweise ausgelöst durch Bakterien, jedoch weniger wirksam als das spezifische Immunsystem bei intrazellulären Pathogenen wie Virusinfektionen.

Wichtig für eine erfolgreiche Schwangerschaft sind außerdem regulierende T-Zellen (Treg), die Autoimmunität sowie Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen verhindern. Studien zeigten, dass eine normale Schwangerschaft mit einer erhöhten Anzahl von Treg-Zellen einher geht, wohingegen eine verminderte Anzahl mit Fehlgeburten verbunden ist. Man geht davon aus, dass aktivierte Treg-Zellen bereits vor der Einnistung aktiviert werden um eine „tolerierende Umgebung“ für die befruchtete Eizelle zu schaffen. Es wird vermutet, dass Treg-Zellen bereits in der Vagina mit väterlichen Antigenen in Kontakt kommen und somit bereits in der Frühschwangerschaft angeregt werden. Diese wandern anschließend zu den regionalen Lymphknoten und später zu feto-maternalen Grenzzone um eine Toleranz des Fetus durch Il-10, TGF- β sowie IDO (= Indoleamine diogenase ; s.u.) zu erzielen.

Die Veränderungen des Immunsystems werden hauptsächlich durch hormonellen Einfluss sowie dem Einfluss der Plazenta induziert:

Durch die erhöhten Progesteron- und Östrogenspiegel in der Schwangerschaft werden die Monozyten (angeborene Immunsystem) aktiviert, Lymphozyten (spezifische Immunsystem) blockiert und die Typ-2-Dominanz gefördert. Lymphozyten und

Deziduazellen besitzen Progesteronrezeptoren. Die Hormonbindung an diese Zellen verursacht während der Schwangerschaft die Produktion des PIBF (= progesterone induced blocking factor). Dieser Faktor führt zu den oben beschriebenen Abfall der Typ-1-Cytokine sowie dem Anstieg der Typ-2 Cytokine, welche für eine erfolgreiche Schwangerschaft wesentlich sind. Zudem unterdrückt er die Aktivität der NK-Zellen und B-Zellen reagieren auf ihn mit der Bildung von asymmetrischen Antikörpern. Diese können während der Schwangerschaft in der Plazenta sowie im maternalen Serum gefunden werden und tragen wesentlich zur Vermeidung einer klassischen Abstoßungsreaktion des Fetus bei. Durch Komplementbindung, Phagozytose mit anschließender Antigenbeseitigung können sie väterliche Antigene blockieren („blocking Ak“) ohne eine Immunreaktion auszulösen.

Neben den Hormonen trägt auch die Plazenta zur Immunsystemveränderungen bei: Plazentaprodukte beeinflussen die körpereigene Abwehr indem sie ebenfalls Monozyten aktivieren und zytotoxische T-Zellen behindern. Zudem produziert der villöse Syncytiotrophoblast das EnzymIDO (= Indoleamine diogenase).Dieses verursacht einen Mangel der Aminosäure Tryptophan, wodurch ebenfalls eine T-Zell-Suppression induziert wird.

Außerdem kann während der Schwangerschaft ein Abfall sowohl der NK-Zellzahl als auch deren Produktion von Interferon - γ (T1-Cytokkin) beobachtet werden. Auch diese Veränderung bestätigt die Verlagerung von der zellulären zur humoralen Immunantwort.

Grundsätzlich sind somit die wichtigsten Veränderungen des Immunsystems für eine erfolgreiche Schwangerschaft der Abfall der Typ-1-/Typ-2 Ratio zugunsten der Typ-2-T-Helfer-Zellen sowie der Abfall der NK-Zellen, was eine Dominanz der humoralen Immunantwort zur Folge hat, und die Aktivierung des angeborenen Immunsystems.

Wichtig für die frühe Abwehr von Virusinfektion, wie beispielsweise des HPV, sind die Sekretion von Typ-1 Cytokine sowie die Aktivierung von NK-Zellen (CMI). Die humorale Immunantwort mit Bildung antiviraler Antikörper hat fast ausschließlich extrazelluläre Abwehrfunktion, um in der späteren Phase der Virämie Erreger zu neutralisieren, opsonieren und Neuinfektionen zu verhindern.

Wie bei der Virusinfektion, spielt auch in der Bekämpfung von transformierten Zellen (Tumorzellen) die CMI eine wichtige Rolle. Zytotoxischen CD8+-Zellen wie auch NK-Zellen werden durch die Typ-1-Cytokine aktiviert. Folglich sind zur Abwehr sowohl

viraler Infektionen als auch maligner Zellen besonders das zelluläre Immunsystem gefragt.

Da in der Schwangerschaft, das CMI und die Funktion der Typ-1-T-Zellen supprimiert sind, ist in dieser Phase das mütterliche cervikale Epithel eventuell anfälliger für Infektionen oder Entwicklung zellulärer Auffälligkeiten.⁴⁸ Desweiteren konnten Studien belegen, dass eine verminderte Anzahl von T-Helferzellen mit einer Persistenz cervikaler Dysplasie vergesellschaftet ist.¹

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für eine erfolgreiche Bekämpfung von HPV-Infektionen sowie cervikaler Dysplasien besonders das zelluläre Immunsystem verantwortlich ist. Durch die Immunsuppression in der Schwangerschaft wird eine HPV-Aktivierung mit Replikationssteigerung sowie Dysplasie-Persistenz begünstigt. Allerdings fällt diese Unterdrückung post partum durch den Hormonabfall sowie dem Ausfall der Plazentafunktion weg und cervikale Läsionen werden durch die wiedererworbene Immunabwehr, welche zusätzlich noch durch die lokale Immunantwort des Geburtstrauma verstärkt wird, bekämpft. Auch diese immunologischen Faktoren könnten die hohen Regressionsraten nach der Entbindung erklären.

4.3.3.3 Zelluläre Immunantwort als Hauptantagonist von CIN und HPV:

Die oben beschriebene Wichtigkeit des zellulären Immunsystems bei der Bekämpfung cervikaler Dysplasien konnte in einer Studie von Kadish et al.²² gezeigt werden. Ziel war es herauszufinden, welchen Einfluss speziell die zelluläre Immunantwort auf die Onkoproteine E6 und E7 des high-risk-HPV-typ 16 hat.

Frühere Untersuchungen bewiesen bereits, dass die Onkoproteine E6 und E7 protektive T-Zell-reaktive Epitope besitzen und Frauen mit einer Immunantwort gegen diese Peptide höhere Raten einer HPV-Clearance sowie hohe Verlustraten der abnormalen Zytologie aufweisen.

Für ein Jahr lang wurden anlässlich der Studie 136 Frauen mit histologisch gesicherter CIN 1 (98) oder CIN2 (38) alle 3 Monate zytologisch sowie kolposkopisch untersucht, Blut zur Analyse der zellulären Immunantwort abgenommen und am Ende der Studie nochmals eine Biopsie durchgeführt. Von den 136 Frauen waren zu Beginn der Studie 65% HPV-positiv.

Insgesamt zeigten nach einem Jahr 50% der Frauen eine spontane Regression, 47% eine Persistenz und 3% entwickelten ein CIN3. CIN 1 und CIN2 zeigten ähnliche Regressions- und Progressionsraten. Höchste Regressionsraten zeigten diejenigen Frauen, die sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Studie HPV-negativ waren.

Bezüglich des Immunsystems wurden höhere CIN-Regressionsraten sowie HPV-Clearanceraten bei denjenigen Frauen gefunden, die eine hohe lymphoproliferative Immunantwort (zellulär) gegen E7 zeigten unabhängig vom HPV-Typus (speziell E7 Peptid 105). Bei vorliegender Immunantwort gingen 68,3% in Regression, bei Non-Responder nur 41%. Die Identifikation und Abbildung dieser protektiven Epitope in den Onkoproteinen E6 und E7 könnte in der Zukunft zur Entwicklung einer Immuntherapie gegen prä-maligne und maligne cervikale Läsionen führen.

4.3.4 HPV-Prävalenz in der Schwangerschaft:

Durch die oben beschriebenen hormonellen sowie immunologischen Veränderungen während der Gravidität, die eine günstige Umgebung für den Virus darstellen, müsste während der Schwangerschaft ein Anstieg der HPV-Prävalenz zu beobachten sein.

Dies konnte in einer Studie von *Fife et al.*¹⁵ bestätigt werden. Dabei wurden durch Hybrid capture assay die HPV-Prävalenz in drei unterschiedlichen Patientengruppen bestimmt: bei Schwangeren im 1. Trimenon (245), bei Frauen mit sexuell-transmitted diseases (248) und Patientinnen der allgemeinen gynäkologischen Klinik (246). Insgesamt waren Schwangere häufiger positiv für HPV als die beiden anderen Gruppen. 31% der Schwangeren hatten eine HPV-Infektion, in der Gruppe der STD waren dagegen 17,7% und in der allgemein-gynäkologischen Gruppen 18,7% positiv auf HPV. Andere Studie konnten ähnliche HPV-Prävalenzen in Schwangeren feststellen: *Fife et al.* 36% und *Kemp et al.* 42%.³⁵

Der Nachweis von low-risk-HPV-Typen war in allen drei Gruppen ähnlich und reichte von 8,9 bis 12,7%. Allerdings konnte eine deutlich höhere Prävalenz von high-risk HPV bei Schwangeren festgestellt werden (24,9%) als in den anderen beiden Gruppen (STD: 13,3% und allg. gynäkolog. Patientinnen: 11,4%). Von den insgesamt 706 Patientinnen hatten 16,3% (115) einen abnormalen Pap-Befund. 67% der Frauen mit leichter oder schwerer Dysplasie waren positiv für HPV. Bei 1/6 aller Frauen, die positiv für High-risk HPV waren, konnte HPV 16 nachgewiesen werden.¹⁵

Auch *Morrison et al.*³¹ versuchten herauszufinden, ob eine Schwangerschaft ein Risikofaktor für eine HPV-Infektion darstellt. Insgesamt wurden 189 Frauen, davon waren 114 schwanger, durch Abnahme einer cervikovaginale Lavage und Durchführung eines Southern Blot Hybridisierung auf Nachweis von HPV-DNA getestet. Es konnte ebenfalls eine höhere HPV-Prävalenz bei Schwangeren (34,2%) als bei Nichtschwangeren (18,9%) beobachtet werden. Desweiteren wurden höhere Infektionsraten bei fortgeschrittener Schwangerschaft festgestellt.

Die HPV-Prävalenz unter den Nicht-Schwangeren betrug 18,9%, die der Frauen vor Abschluss der 12. Schwangerschaftswoche 27,3% und nach der 12. Schwangerschaftswoche konnte die HPV-DNA in 39,7% der Fälle nachgewiesen werden. Diese Beobachtung war deckungsgleich mit vielen weiteren Studien. In einer Studie von *Hildesheim et al.*¹⁹ konnte sogar eine Differenz der Prävalenz von HPV in Schwangeren und Nicht-Schwangeren von 27,7% aufgezeigt werden.

Ursache für die höhere Prävalenz von HPV während der Schwangerschaft ist weniger eine erhöhte Exposition der Schwangeren für HPV, da schwangere Frauen weniger Sexualpartner als Nicht-Schwangere haben und somit ein niedrigeres Risiko einer HPV-Neuinfektion besteht. Allerdings begünstigen die hormonellen und immunologischen Veränderungen während der Schwangerschaft eine Virusaktivierung, eine HPV-Replikation, v.a. die Expression des Onkoproteins E 6,³⁵ und somit kann die HPV-DNA in Schwangeren eher nachgewiesen werden als bei nicht-Schwangeren. Da high-risk-HPV-Typen sensitiver für die schwangerschaftsbedingten Veränderungen sind, tauchen diese im Gegensatz zu den low-risk-Typen vermehrt im Cervixepithel auf.¹⁵ Somit geht eine Schwangerschaft mit einer höheren HPV-Prävalenz einher. Dadurch ist während der Gravidität seltener mit einer HPV-Clearance zu rechnen als bei nicht-Schwangeren. Dies wird allerdings wie unten beschrieben durch einen Anstieg post partum ausgeglichen. Nach der Entbindung werden Frauen schneller negativ für HPV als Nicht-Schwangere.³⁵ Dies könnte unter anderem auch eine Erklärung für die erhöhte CIN -Regression post partum sein.

4.3.5 Verlauf der HPV-Infektion während der Schwangerschaft sowie post partum:

Welchen Einfluss die Schwangerschaft auf eine Infektion mit HPV hat ist bis heute nicht eindeutig geklärt.³⁵ Zum einen ergaben Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse

und zum anderen erschweren unterschiedliche Nachweismethoden, Abnahmetechniken und Patientenkollektive den Vergleich der einzelnen Studienergebnisse untereinander.⁴⁰

*Fife et al.*¹⁴ verfolgte den Verlauf cervikalen HPV-Infektionen bei 232 Schwangeren, indem er im 1., im 3. Trimenon sowie abschließend 4-12 Wochen nach der Entbindung eine cerviko-vaginale Lavage durchführte und mit Hilfe des Hybrid-capture-assay-Tests die HPV-DNA nachwies. Er unterschied außerdem zwischen high- und low-risk-HPV-Typen. Da Genitalwarzen während der Schwangerschaft voranschreiten, nahm er eine schwangerschaftsbedingte vorübergehende Virusaktivierung an. Insgesamt kam er zum Ergebnis, dass die HPV-Prävalenz während der Schwangerschaft ansteigt, diese jedoch in der post partum-Periode wieder abfällt.

Bei Vergleich der HPV-Prävalenz im 1. und 3. Trimenon, waren die Studienergebnisse sehr ähnlich: im 1. Trimenon waren 31% der Frauen und im 3. Trimenon 35,6% positiv für HPV. Jedoch konnte nach der Entbindung ein deutlicher Rückgang der HPV-Infektionen gezeigt werden, sowohl in der low- als auch in der high-risk-Gruppe. Bei Vergleich der Testergebnisse des 1. Trimenon mit der post partum-Kontrolle, was bei 83 Patientinnen möglich war, wurde ein Rückgang der HPV-Prävalenz von 39,8% auf 26,5% festgestellt. Auch der Vergleich der Ergebnisse im 3. Trimenon mit denen nach der Entbindung (Daten waren für 74 Patientinnen verfügbar), zeigte eine Abnahme der HPV-Positivität von 35,1 % auf 25,7%. Folglich bestätigt auch dieses Ergebnis die Annahme, dass die hormonellen und immunologischen Veränderungen während der Schwangerschaft zunächst zu einer Virusaktivierung und nach der Entbindung zu einer HPV-Suppression führen.

In einer ähnlichen Studie von *Nobbenhuis et al.*³⁴ oder *Rosen et al.*⁴¹ wurde ebenfalls der Einfluss der Schwangerschaft auf die high-risk-HPV-Typen untersucht und das Auftreten einer HPV-Clearance post partum mit den Zahlen von nicht-Schwangeren verglichen.

Es wurden 91 Schwangere und 179 Nicht-Schwangere mit abnormalen Pap-Befund alle 3 bis 4 Monate zytologisch sowie kolposkopisch untersucht und auf high-risk-HPV getestet. Ziel der Studie war es, festzustellen ob sich die HPV-Infektionsrate während der Schwangerschaft sowie nach der Geburt ändert und ob sich die HPV-Clearance zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren unterscheidet.

Ergebnis war, dass sich während der Schwangerschaft die HPV-Prävalenz nicht wesentlich verschiebt. Jedoch beginnend im 3. Trimenon und post partum konnte eine verstärkte HPV-Clearance beobachtet werden.

Die high-risk HPV-Rate zu Beginn der Studie, im 1. 2. 3. Trimenon sowie post partum waren 63%, 50%, 44%, 45% und 31%. Nicht-Schwangeren zeigten bei den jeweiligen Kontrollen geringere HPV-Positivitätsraten (68%, 64%, 57%, 53% und 50%).

Jedoch zeigten die Ergebnisse während der Schwangerschaft höhere HPV-Prävalenzraten als nach der Entbindung. Die Patientinnen zeigten im Verlauf der Schwangerschaft eine HPV-Positivität von 45-50% und im Gegensatz dazu waren nach der Entbindung nur mehr 31 % positiv für HPV. Der Vergleich der Ergebnisse des 1. Trimenon mit der post partum Kontrolle, zeigte ein Abfall der HPV-Positivität von 51% auf 33% (gepaarte Daten waren von 45 Frauen verfügbar). Auch der Vergleich des 2. Trimenon mit dem post partum Ergebnis (möglich bei 53 Frauen) zeigte einen Abfall von 45% auf 32% und zwischen dem 3. Trimenon und der post partum Kontrolle bestand ebenfalls ein starker Unterschied der HPV-Prävalenz: Es wurde ein Abfall der HPV-Positivität von 48% auf 25% festgestellt (Daten waren von 40 Patientinnen verfügbar).

Bei Vergleich der HPV-Clearance-Raten zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren wurde festgestellt, dass Frauen in der post partum-Periode eine 4,6-fach höhere Rate einer HPV-Clearance haben als Nicht-Schwangere. In den ersten beiden Trimestern kam es, wie auch in den anderen Studien, seltener zu einer HPV-Clearance als ohne Schwangerschaft, was allerdings durch eine erhöhte Clearance post partum ausgeglichen wurde.

Durch die erhöhte HPV-Clearance post partum kommt es folglich auch zu einer erhöhten CIN-Regression nach der Entbindung. In einer weiteren Studie konnte Nobbenhuis et al. beobachten, dass die HPV-Clearance im Durchschnitt 3 Monate vor einer Regression von Läsionen statt findet. Folglich wird in dieser Studie vorgeschlagen, bei abnormalen Smear und HPV-Positivität ein „wait-and-see-Intervall“ einzuführen, in dem eine HPV-Clearance mit anschließender Regression stattfinden kann.

Bei weiterer Beobachtung der Frauen für 6 Monate, glichen sich die kumulativen Insidenzraten einer HPV-Clearance zwischen Schwangeren und nicht-Schwangeren allerdings wieder an.

Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, dass für Schwangere, die positiv auf high-risk HPV sind, trotz der vorübergehenden Virusaktivierung kein höheres Risiko einer CIN- Progression besteht als für Nicht-Schwangere. Vielmehr besteht im Vergleich zur Normalbevölkerung eine höhere Chance einer CIN-Regression post partum.³⁵ Allerdings konnte ein hoher Anteil an pathologischen Pap-Befunden bei Frauen nachgewiesen werden, die sowohl während der Schwangerschaft als auch in der post partum-Periode positiv für HPV waren.

4.4 Konkordanzen der zytologischen und kolposkopischen Befunde:

Um cervikale Dysplasien sicher feststellen zu können, ist es wesentlich die Zuverlässigkeit der eingesetzten Verfahren zu überprüfen. Wie im ersten Abschnitt beschrieben, werden als Standarduntersuchungen zur Detektion einer CIN die Zytologie, Kolposkopie und Histologie verwendet. Um die Aussagekraft der einzelnen Methoden zu detektieren, können die Ergebnisse der unterschiedliche Diagnosemethoden miteinander verglichen werden und die sogenannte „Konkordanzrate“ bestimmt werden. Diese sagt aus in wie weit zytologische, kolposkopische und histologische Befunde übereinstimmen.

In vielen Studien wurde bereits die Konkordanz von Zytologie und Histologie miteinander verglichen. Auch hier liefert die Literatur widersprüchliche Ergebnisse. In Untersuchungen von Bertini-Oliveira et al. (1992) stimmten die zytologischen und histologischen Ergebnisse in 91%, bei Flower et al. (1980) in 82% und bei Ueki et al. (1995) in 76% der Fälle überein. Im Gegensatz dazu zeigten andere Untersuchungen starke Diskrepanzen zwischen den Befunden. In der Studie von Coppola et al. (1997) wurden von den 43 Schwangeren mit histologisch gesicherten CIS 46% nur als CIN1 oder CIN 2 eingestuft. Bei Syrjänen et al. (1992) war der zytologische Befund in 4,5% der low-grade und in 8,2% der high-grade Läsionen (CIN2-CIN3) falsch negativ (Pap2). Diesen Studienergebnissen zu Folge ist eine zuverlässige Beurteilung durch einen einzelnen zytologischen Abstrich nicht möglich. Allerdings sind die veröffentlichten Konkordanzraten nur schwer miteinander vergleichbar. Gründe dafür sind die Verwendung unterschiedlicher zytologischer sowie histologischer Kriterien und Nomenklaturen und eine fehlende klare Definition der Konkordanzrate (Übereinstimmung innerhalb eines Dysplasiegrades). Insgesamt liegt die Anzahl falsch

negativ zytologischer Befunde im Literaturvergleich meist unter 11% (Richart 1963, Bertini-Oliveira et al. (1982), Ueki et al. (1995), Bénédict et al. (1987)). Mögliche Ursachen für die fehlerhafte Bewertung des Abstriches könnte eine inadäquate Entnahme, eine schlechte Abstrichqualität sowie eine Fehleinschätzung von dysplastischer Zellen als Metaplasie- oder Deziduazellen.

Bezüglich der Übereinstimmung von Kolposkopie und Histologie liegen nach Literaturangaben die Konkordanzraten dieser Methoden zwischen 70-80% (Baldauf et al. 1996, Richart 1963, Kohan et al. 1980). Bei Economos et al. 1993 und Hunter et al. waren die Ergebnisse sogar in über 95% gleich. Allerdings ist zu sagen, dass mit zunehmenden Schweregrad der Läsion, die Treffsicherheit des kolposkopischen Befundes steigt. Andere Untersuchungen widerlegten jedoch diese große Übereinstimmung. In der Studie von Coopola et al. (1997) mit histologisch nachgewiesenen CIS unterschätzen 35% der kolposkopischen Befunde die Läsion. In Untersuchungen von Massad et al. 1996 stellten sich in bis zu 55% aller kolposkopisch diagnostizierten CIN 1 Läsionen nach histologischer Untersuchung des Loop-Excisionspräparats als CIN2 oder CIN3 heraus. Folglich ist nach Ansicht vieler eine exakte Einteilung der Cervixläsion durch alleinige Kolposkopie sehr fragwürdig. Beispielsweise kommen leukoplaktische Veränderungen sowie eine warzige Beschaffenheit der Portio sowohl bei low-grade als auch bei high-grade Läsionen vor.

Wesentlich über die Aussagekraft eines kolposkopischen Befundes ist die volle Einsehbarkeit der Transformationszone um eine befriedigende Untersuchung zu ermöglichen. Dies ist einerseits durch die schwangerschaftsbedingte Verlagerung der Transformationszone nach peripher stark begünstigt. Andererseits schränken die hormonell bedingte Auflockerung und Zerklüftung des Portiogewebes die diagnostische Auswertbarkeit ein. Literaturangaben zur Folge stellen selbst erfahrene Kolposkopiker nur in 83% die richtige Diagnose.⁴² Die unterschiedlichen Studienergebnisse ergeben sich wie bereits oben erwähnt auch durch unterschiedliche Nomenklaturen sowie verschiedene Schweregraden der Läsionen.

In unserer Studie war nur der Vergleich zwischen kolposkopische und zytologischen Befunden von 47 Frauen möglich.

Während der Schwangerschaft stimmten von 30% die zytologischen und kolposkopischen Befunde nicht überein. Bei 12 Patientinnen zeigte der zytologische Abstrich einen auffälligen Befund wohingegen die Kolposkopie die Läsion unterschätzte.

Nur in zwei Fällen zeigte die Kolposkopie einen suspekten und die Zytologie einen unauffälligen Befund. Nach der Entbindung stimmten bei 23% der Frauen die Ergebnisse nicht überein. In der Literatur werden im Gegensatz dazu sehr hohe Konkordanzraten von über 90% beschrieben (Economos et al. (1993), Ueki 1995, Guerra et al. 1998). Grund für die hoch ausgefallene Diskrepanz in unserer Studie könnte der hohe Anteil an niedrig-gradigen Läsionen sein, die in der Kolposkopie meist schwerer zu entdecken sind bzw. ein großer Teil der Dysplasien endocervikal lokalisiert waren. Insgesamt können jedoch durch die Kombination dieser beiden diagnostischen Methoden falsch-negative Befunde reduziert werden. In unserer Studie fielen 10 Frauen mit zytologisch unauffälligem Pap-Abstrich als kolposkopisch suspekt auf. Allerdings kann durch das Fehlen eines histologischen Befundes eine genaue Aussage bezüglich der Effektivität nicht getroffen werden. Eine maximale Detektion von cervikaler Dysplasien lässt sich nur mit Hilfe der Tripletdiagnostik bestehend aus Zytologie, Kolposkopie und Histologie erreichen.

4.5 Therapieempfehlung zur Behandlung einer CIN während der Schwangerschaft:

Da eine Therapie während der Schwangerschaft nicht nur zum Schutz der Mutter dient sondern auch die Gesundheit des Kindes gewährleisten soll, nimmt die Behandlung cervikaler Dysplasien während der Gravidität eine Sonderstellung ein.

4.5.1 Historische Entwicklung der CIN-Therapie während der Schwangerschaft:

In den 50-er und 60-er Jahren des vorigen Jahrhunderts war die Behandlung einer cervikalen Dysplasie sehr aggressiv. Sie beinhaltete eine diagnostische Konisation bei jedem zytologischen Befund von PapIII oder PapIV (d.h. bei jedem CIN-Grad) um durch histologische Untersuchungen eine Invasivität sicher ausschließen zu können. Diese Art der Therapie ging nicht nur mit einer hohen Komplikationsrate für die Mutter einher, sondern auch für das noch ungeborene Kind. Beispielsweise betrug nach durchgeführter Konisation das Blutungsrisiko während der Schwangerschaft 14%. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten fetaler Komplikationen, wie Amnioninfektion, Abortus oder fetalen Tod, trat in 2 bis 18% aller Fälle auf.

In der nachfolgende Dekade stellte die kolposkopisch gezielte Biopsie aller Schwangeren mit abnormalen Pap-Befund die geeignete Therapiestrategie dar. Komplikationen wie Blutung oder Infektionen traten im Vergleich zur Konisation extrem selten auf. Eine endocervikale Kürretage während der Schwangerschaft war und ist bis heute in der Regel nicht Teil der Diagnostik einer CIN in der Schwangerschaft. Zum einen kann durch das Schwangerschaftsektopium meist die gesamte Transformationszone beurteilt werden und zum anderen ist eine Curettage mit einem hohen fetalen Risiko verbunden.

Aktuell wird ein konservatives Management der CIN-Läsionen während der Schwangerschaft postuliert.

Gründe für diese Trend sind zahlreiche Studienergebnisse, die beispielsweise zeigen, dass den auftretenden Pap-Befunde in der Schwangerschaft zu 86% nur low-grade Läsionen zu Grunde liegen, die meist mit einer HPV-Infektion assoziiert sind. Da der Großteil aller HPV- Infektionen, besonders bei jungen Patientinnen, nur transient ist und hohe Regressionsraten post partum beobachtet werden, sind invasive Maßnahmen in den meisten Fällen nicht notwendig. Auch die Tatsache, dass die Wahrscheinlichkeit einer Progression zum invasiven Karzinom allgemein in der Schwangerschaft bei <1 % liegt, befürwortet ein konservatives Vorgehen.⁴⁶

4.5.2 Derzeitige Therapieempfehlunge bei Low- und High- grade Läsionen:

Im Allgemeinen sollte ein endgültiger Therapieentscheid zur Behandlung von CIN-Läsionen nach Ausschluss von Invasivität erst durch die Kontrolluntersuchung post partum getroffen werden, da wie im 2. Teil beschrieben, eine hohe Chance der CIN-Regression nach der Geburt besteht. Wichtig ist dabei auch eine Zeitspanne von 6-8 Wochen zwischen Geburt und Befunderhebung einzuhalten, damit eine HPV-Clearance sowie CIN-Regression statt finden kann. Desweiteren klingt auch die Entzündungsreaktion bedingt durch die Entbindung ab, wodurch eine bessere Beurteilung des zytologischen Abstriches erfolgen kann und weniger falsch-positive Ergebnisse auftreten.²⁰

Die Therapie von *low-grade-Läsionen* wie ASCUS, LSIL (CIN 1) beinhaltet ein follow-up ohne Behandlung nach der Geburt mit Zytologie und Kolposkopie. Eine regelmäßige Kontrolluntersuchung während der Schwangerschaft ist bei diesen Läsionen nicht notwendig.²⁰ Bei Patientinnen, die älter als 20 Jahre sind und einen Zytologiebefund

ASCUS besitzen, kann zusätzlich noch ein HPV-Nachweis durchgeführt werden. Ist dieser negativ reicht eine zytologische Kontrolle post partum aus.

Cervikale Läsionen des Schweregrades CIN2 oder CIN3 benötigen auch während der Schwangerschaft regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Zunächst sollte eine Abstrich- sowie eine Kolposkopiekontrolle nach 6-8 Wochen erfolgen. Bei Befundpersistenz sind regelmäßige Kontrollen in 2-3 monatigen Abständen durchzuführen sowie eine Untersuchung mit histologischer Abklärung 6-8 Wochen nach der Geburt.

Bei zytologisch und kolposkopisch gesicherten *high-risk-Läsionen* (CIN3) ist eine kolposkopisch-gezielte Biopsie notwendig um eine Invasivität sicher ausschließen zu können.

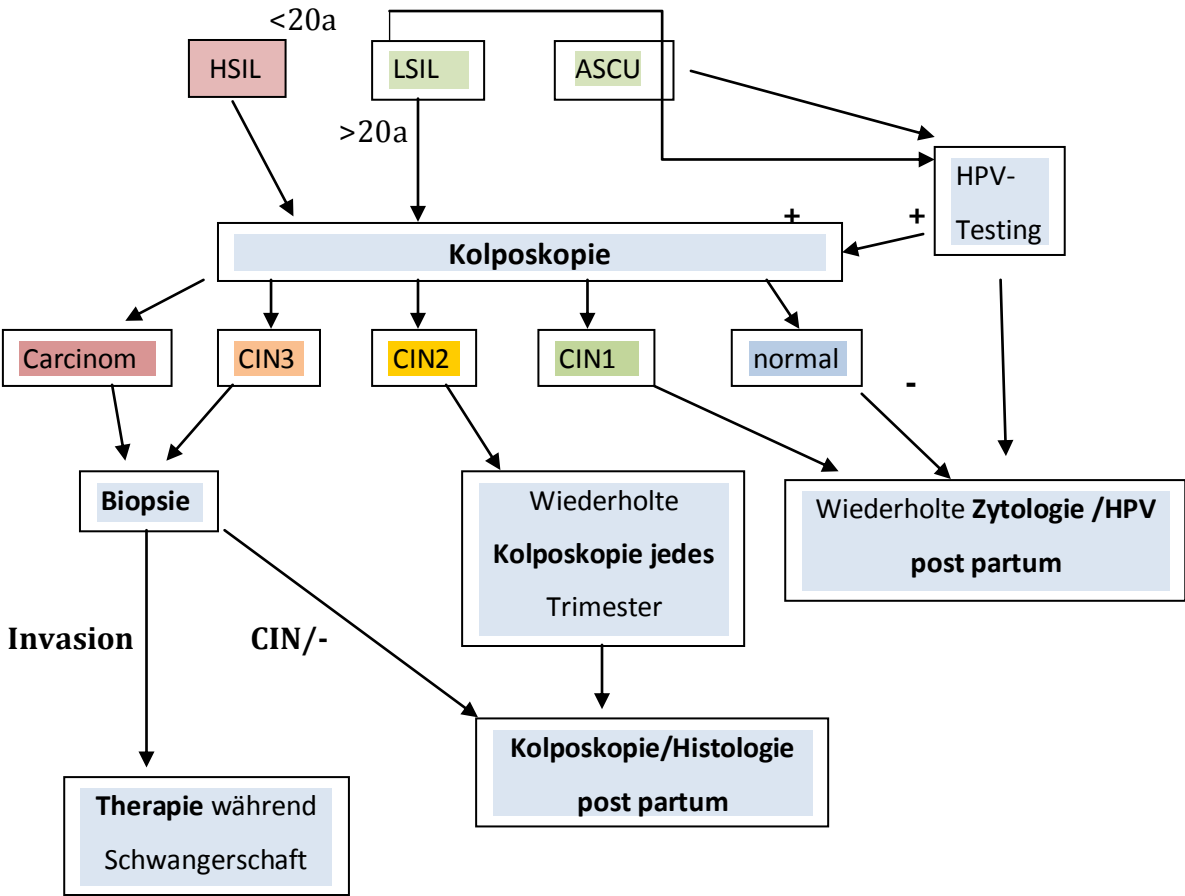
Bei fehlender Invasivität sollte die high-grade Läsion alle 8-10 Wochen zytologisch als auch kolposkopisch untersucht werden um gegebenenfalls eine Progression aufzudecken. Nach der Entbindung sollte neben einer Zytologie und einer Kolposkopie erneut eine Biopsie sowie eine endocervikale Kürettage erfolgen, um eine definitive Therapieentscheidung treffen zu können.⁴²

Nur bei starkem Verdacht bzw. nachgewiesener Invasivität ist eine Excision während der Schwangerschaft indiziert. Gründe dafür sind neben möglichen fetalen Komplikationen, die hohe Rate an unvollständiger Entfernung der Läsion während der Gravidität und folglich erhöhten Rezidivraten. Hierbei stellt die „Large loop excision of the transformation zone“ (LLETZ) eine geeignete Möglichkeit dar.²⁰ Zudem müssen bei biopsisch gesicherter Mikroinvasivität auch Faktoren wie Tumorausdehnung und Größe, Einbruch ins lymphatische System, Schwangerschaftsdauer und Patientenwunsch berücksichtigt werden. Die Entscheidung bezüglich der Geburtsart sollte eher durch geburtshilfliche Faktoren bestimmt werden und weniger auf Grund der Invasivität. Wesentlich ist zudem eine engmaschige und konsequente Katamnese der Patientin für die nächsten 2 Jahre. Das kumulative Risiko eines Rezidivs oder Persistenz einer behandelten CIN-Läsion reicht von 1-21%.⁴⁹

Nach erfolgter Behandlung hat sich neben Zytologie und Kolposkopie auch der HPV-Nachweis als eine gute Möglichkeit zur Kontrolluntersuchung bewährt. Studien zeigten, dass keine der Frauen, die nach der Behandlung HPV negativ waren, ein Rezidiv oder eine persistierende Läsion hatten. Somit kann eine HPV-Negativität 6 Monate nach erfolgter Therapie mit einer erfolgreichen Behandlung verbunden werden.⁴⁹

Bei Diagnose eines klinisch invasiven Carcinoms bedarf es meist einer Sectio mit anschließender radikaler Operation. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einem Cervixcarcinom FIGO Stadium 1 (a oder b) die gleiche Chance einer Genesung besitzen, wenn die Therapie bis zur fetalen Reife hinausgezögert wird, als bei einer unverzüglichen Therapie.¹⁸

Abbildung 23:Therapieschema bei auffälligem Pap-Befund während der Schwangerschaft



5.Ausblick:

Um in der Zukunft das Auftreten cervikaler Dysplasien nicht nur während der Schwangerschaft, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung weiter zu senken, ist eine Verbesserung der Präventionsmaßnahmen notwendig.

Hochrechnungen zeigen, dass ohne geeignete Prävention die jährliche Anzahl von Neuerkrankungen des Cervixcarcinomen im Jahr 2050 über 1 Million betragen wird.⁹

Prävention kann auf zwei Arten geschehen. Zum einen kann durch Bekämpfung der Ursache - eine persistierende HPV-Infektion - ein Rückgang der Krankheit erreicht werden. Zum anderen können Screeningprogramme helfen, die Krankheit in einem frühen und somit gut behandelbaren Stadium zu entdecken.

Seit 2007 sind die Impfstoffe Cervavix® und Gardasil® zur Prävention des Zervixkarzioms eingeführt worden. Die vielversprechenden Studienergebnisse berichten bislang über gute Immunität, hohe Sicherheit und Wirksamkeit gegen HPV-Infektionen, persistierende Infektionen, Entwicklung auffälliger Pap-Abstriche sowie cervikaler Dysplasien oder eines invasiven Cervixcarcinoms. Allerdings sind genaue Zahlen bezüglich Prävention durch laufende Studien noch nicht bekannt. In der bisher größten durchgeführten Studie mit dem Totimpfstoff Cervavix®, konnte in einem Patientenkollektiv von über 18.000 im Alter von 15 bis 25 Jahren, ein hundertprozentiger Schutz vor CINII Läsionen beobachtet werden, die durch die HPV 16 und 18 ausgelöst werden, falls die Probanden zum Zeitpunkt der Impfung negativ für HPV waren. Durch eine genetische Ähnlichkeit der HPV Typen untereinander kann mit der Impfung gegen HPV 16 und 18 auch eine gewisse Kreuzprotektion gegen andere Subtypen wie HPV 31 oder 45 erzielt werden. Desweiteren wird auch mit einer Wirksamkeit der Impfstoffe gegen andere HPV-assoziierte Krebserkrankungen wie vulväre, vaginale oder anale intraepiteliale Neoplasien (VIN, VAIN, AIN) gerechnet. Aus immunologischer Sicht ist der optimale Impfzeitpunkt im Alter von 12 Jahre gegeben, da in Studien Mädchen von 10-14 Jahren einen doppelt so hohen IgG-Titer aufwiesen als 15-25-jährige und durch den fehlenden ersten Geschlechtsverkehr von einer HPV-Negativität ausgegangen werden kann. ⁹ Bei Cervavix® wird nach den insgesamt drei Teilimpfungen ein Impfschutz von 5,5 Jahren postuliert. Dadurch kann ein Langzeitschutz gegen das HPV erreicht werden und somit auch gegen CIN oder Carcinome. Da sich 80% aller HPV-Infektionen nach 12 Monaten spontan zurückbilden

und man folglich von einer Heilung sprechen kann, ist eine wirksame Impfung auch bei älteren Frauen in dieser HPV-negativen Phase als Schutz vor einer Reinfektion nützlich. Nur falls die HPV-DNA bereits intrazellulär liegt, sind die neutralisierenden Antikörper, die durch die Impfung induziert werden, wirkungslos. Daher kann zukünftig mit Hilfe der Impfung das Problem „CIN in der Schwangerschaft“ weitgehend vermieden werden. Da der Impfstoff nicht gegen alle onkogenen HPV-Typen immunisiert, besteht eine wirksame Prävention nur aus Kombination einer Impfung mit den konventionellen Screeningprogrammen. Allerdings ist die bisherige Krebsvorsorgeuntersuchung kein organisiertes Screeningprogramm, sondern abhängig von der Eigeninitiative der Frauen. Es gibt derzeit weder eine zentrale Organisation mit Einladung der Anspruchsberechtigten noch eine systemische Dokumentation oder Auswertung der Daten. In Deutschland betrug 1997 die jährliche Teilnahme lediglich 36%, wobei die höchste Teilnahme bei den 30- bis 50-jährigen und bei höherer Schichtzugehörigkeit zu finden war.⁸ Im europäischen Vergleich sind Deutschland sowie Österreich einer der wenigen Ländern, in denen eine jährliche Abnahme des Abstriches erfolgt. In den meisten anderen europäischen Ländern, wie Tabelle 28 zeigt, wird nur alle 3 bis 5 Jahre gescreent.

Tabelle 28: Screeningalter und -intervall in Ländern der Europäischen Union.

Land	Altersbereich [Jahre]	Screeningintervall [Jahre]
Belgien	25-64	3
Dänemark	23-59	3
Deutschland	>20	1
England	20-65	3 oder 5
Finnland	30-60	5
Frankreich	25-65	3
Griechenland (Ormylia)	25-64	3
Irland	25-60	5
Italien	25-64	3
Niederlande	30-60	5
Portugal (mittlere Region)	20-65	3
Spanien (Leon)	25-63	3
Schweden	20-59	3

Um eine wirksame Prävention gegen das Cervixcarcinom zu erreichen, ist neben der Schutzimpfung auch eine Verbesserung der Screeningprogramme bezüglich Organisation, Dokumentation, Qualitätskontrolle und einem Einladungsmodell nötig.⁸

Da ein signifikanter Effekt der prophylaktischen Vakzine erst in 30 Jahren zu erwarten ist, besteht eine weitere Präventionsmöglichkeit in der Entwicklung neuer diagnostischer sowie therapeutischer Methoden.

In Zukunft werden neue diagnostische Verfahren die Detektion cervikaler Dysplasien deutlich erleichtern. Bisher konnten Erneuerungen wie die Dünnschichtzytologie oder der HPV-DNA-Nachweis die herkömmliche zytologische Untersuchung erfolgreich ergänzen. Auch andere Biomarker, wie der in 1.6.3.2 beschriebene p16^{INK4a}, werden in Zukunft zur Aufdeckung cervikaler Dysplasien beitragen.

Ein Meilenstein in der Therapie cervikaler Dysplasien könnte die Entwicklung therapeutischer Vakzine zur Immuntherapie sein.⁴⁴ Studien konnten in den Onkoproteine E6 und E7 von HPV 16 und 18 protektive T-Zell-reaktive Epitope feststellen(s. Abschnitt 4.3.3.3). Derzeit laufen bereits Studien, die die Wirksamkeit von therapeutischen Vakzinen, wie das HPV-E6/E7-positive Vacciniavirus, testen. Die Immunisierung erfolgt durch Fusion zwischen einem frühen HPV-Protein, E7 oder E6 und E7, und einem Peptid, dem L2-Protein, wodurch eine gute zelluläre Immunantwort ausgelöst werden kann. Ob die HPV-spezifische Immuntherapie einen Nutzen bringt, wird erst nach Abschluss der größeren Studien gesehen werden können.⁴⁴

Weltweit stirbt alle zwei Minuten eine Frau an einem Cervixcarcinom.⁹ Diese Tatsache trifft weniger auf die Industriestaaten zu, sondern auf die Lage in den Entwicklungsländern. Daher sollten auch für diese Länder geeignete Präventionsmaßnahmen eingeführt werden. Beispielsweise könnte dort statt eines kostspieligen zytologischen Screeningprogrammes, der HPV-Test an einem selbst abgenommenen vaginalen Abstrich durchgeführt werden. Um den Gebrauch von Nadeln in Entwicklungsländern aufgrund der hohen Infektionsgefahr zu vermeiden, könnte eine Immunisierung nicht durch i.m.-Injektion eines Vakzins, sondern über die Schleimhäute (z.B. intranasal) erfolgen.⁴⁴

6. Zusammenfassung:

Da das Cervixcarcinom der zweithäufigste Tumor in der Schwangerschaft ist, treten auch seine Vorstufen, die cervikalen Dysplasien, während dieser besonderen Zeitperiode auf.

Ziel dieser Studie war es, den Verlauf cervikaler intraepithelialer Neoplasien während der Schwangerschaft sowie post partum zu evaluieren, ihn mit der Entwicklung ohne Schwangerschaft zu vergleichen und mögliche Gründe für beobachtete Unterschiede zu finden. Desweiteren wurde versucht, aus den Studienergebnissen die Frage einer optimalen Therapie einer CIN während der Gravidität zu klären.

Es handelte sich bei dieser Studie um eine retrospektive Analyse der ante- und postpartalen zytologischen Befunde von 105 schwangeren Frauen, die aufgrund eines auffälligen Pap-Befundes in den Jahren von 1997 bis 2008 an der Universitäts-Frauenklinik Graz betreut wurden.

Bezüglich der in Kapitel 1.7 gestellten Fragen, erbrachte die Studie folgende Ergebnisse:

- 1.) Welchen Verlauf nimmt eine CIN während der Schwangerschaft und der post partum Periode? Kommt es zu einer Regression, Persistenz oder Progression der Läsion?*

Bei 105 Frauen konnte eine Verlaufsbeobachtung bis zum Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden, wobei keine in dieser Zeitspanne eine Therapie erhielt. Beim Vergleich der primären und postpartalen zytologischen Befunde konnte in 77% der Fälle eine Regression, in 15% eine Persistenz der Läsion festgestellt werden und in 8% schritt die Dysplasie voran. In keinem der Fälle entwickelte sich während der Schwangerschaft ein invasives Carcinom. Als Verlaufsparemeter dienten bei 47 Frauen neben den zytologischen auch die kolposkopischen Befunde. Dabei unterschieden sich die Ergebnisse der beiden diagnostischen Methoden in 30% der Fälle, wobei die Kolposkopie die meisten Läsionen unterschätzte. Insgesamt kann die Kombination beider Methoden zur Detektion von Dysplasien während der Gravidität als gute Methode gewertet werden. Eine definitiv sichere Diagnose lässt sich letztendlich jedoch nur mit Hilfe der Histologie treffen.

Wie auch in anderen Studien festgestellt, konnten somit nach Ende der Schwangerschaft im eigenen Untersuchungsgut im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Regressionsraten der CIN gefunden werden.

2.) Gibt es Unterschiede bezüglich der Regressionsraten bei vaginaler Geburt und Sectio? Wie verläuft eine CIN bei Abortus?

Auf die Frage, ob der Geburtsmodus Einfluss auf den CIN-Verlauf hat, liefert die Literatur bisher sehr widersprüchliche Ergebnisse. In unserer Studie konnte bei 62 Frauen neben den primären und postpartalen zytologischen Befunden auch der Geburtsmodus festgestellt werden. Unter den 50 Frauen mit Rückbildung der Läsion post partum entbanden 62% vaginal und 38% per Sectio. Beide Frauen, die eine Progression bei der Kontrolluntersuchung nach der Geburt aufwiesen, entbanden vaginal. Folglich konnten wir keinen Unterschied der Rückbildungstendenz bei vaginaler Geburt und Sectio feststellen. Da in unserem Patientinnenkollektiv von den 105 Frauen auch 7 einen Abortus hatten, verfolgten wir auch bei diesen den CIN-Verlauf. Bei allen Frauen hatte sich die Dysplasie nach Ende der Schwangerschaft zurückgebildet.

3.) Gibt es Unterschiede im Verlauf einer CIN ohne vorausgegangene Schwangerschaft?

Insgesamt verhalten sich die cervikalen Läsionen mit und ohne Schwangerschaft vergleichsweise ähnlich: Niedriggradige Läsionen tendieren eher zur Regression als höhergradige Dysplasien.

CIN1 Läsionen bilden sich sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Schwangeren in bis zu 78% zurück. Bei höhergradigen Läsionen lässt sich jedoch unter den Schwangeren eine höhere Regressionsrate beobachten als ohne Gravidität. CIN2 bilden sich bei Schwangeren in bis zu 74% zurück, wohingegen bei nicht Schwangeren mit einer maximalen Rückbildungsrate von nur 54% zu rechnen ist. Ein ähnlicher Unterschied wiesen auch CIN3-Grade auf, die sich bei Schwangeren in bis 70% und in der Allgemeinbevölkerung in bis zu 30% zurück bilden. Zum genauen Verlauf lässt sich sagen, dass während der Schwangerschaft kaum mit einem Rückgang der Läsion zu rechnen ist, sondern die hohen Regressionsraten erst postpartal nach Ende der Schwangerschaft auftreten.

4.) Welche Erklärungsversuche gibt es in der Literatur für erhöhte Regressionsraten post partum?

Die Literatur liefert auf die Frage, weshalb post partum erhöhte Regressionsraten zu verzeichnen sind, unterschiedliche Erklärungsmodelle.

Zum einen wird postuliert, dass es durch das Geburtstrauma und der dabei auftretenden massiven Cervixdilatation zu einer Desquamation der dysplastischen Zellen kommt. Die Abschuppung der Läsion durch die erhöhte mechanische Beanspruchung hat zudem eine verstärkte lokale Immunantwort mit anschließender Reparatur des Epithels zur Folge, wodurch eine Regression der Läsion noch weiter gefördert wird. Um die erhöhten Regressionsraten trotz Sectio zu erklären, geht man davon aus, dass die bloße Wehentätigkeit und Uteruskontraktion bereits zu dem oben beschriebenen Effekt führt.

Eine weitere Erklärung für den beobachteten CIN-Verlauf liefert die Betrachtung der HPV-Infektion während der Schwangerschaft. Hormonelle sowie immunologische Veränderungen während der Schwangerschaft begünstigen die virale Replikation und führen zu erhöhter HPV-Prävalenz während der Gravidität. Dies könnte die geringe Rückbildungstendenz antepartal erklären. Allerdings fallen postpartal diese für den Virus günstigen Bedingungen weg, womit eine verstärkte HPV-Clearance und folglich auch eine hohe CIN-Regression geklärt werden kann.

Da es während der Schwangerschaft zu einer Verschiebung der zellulären hin zur humoralen Abwehr kommt („*immunological paradox of pregnancy*“) und diese besonders bei der Bekämpfung viraler Erreger und auch maligner Zellen benötigt wird, ist die Wahrscheinlich einer Regression während der Schwangerschaft gering. Da nach der Geburt wieder eine volle Immunität erreicht wird, welche zusätzlich noch durch die lokale Immunantwort des Geburtstraumas verstärkt wird, können auch immunologischen Faktoren zur Klärung der hohen Regression nach der Entbindung beitragen.

Ein weiterer Grund für den beobachteten CIN-Verlauf nach Ende der Schwangerschaft könnte die erschwerte Beurteilbarkeit des zytologischen Zellbilds während der Gravidität sein. Durch erhöhte Hormonspiegel findet im Cervixepithels erhöhte Aktivität mit Hyperplasie und Metaplasie statt, die fälschlicherweise als auffällig eingestuft

werden könnten. Dabei stellt das Arias-Stella –Phänomen eine besonders schwierige Differentialdiagnose dar, da diese physiologische Zellveränderung relativ leicht mit atypischen oder dysplastischen Zellen verwechselt werden kann. Somit könnte die hohe Regressionsrate post partum auch durch eine erhöhte Anzahl falsch positiver Pap- Ergebnisse während der Schwangerschaft verursacht werden.

5.) Welches ist die optimale Therapie bei der Behandlung einer CIN während der Schwangerschaft und post partum?

Aufgrund der hohen Regressionsraten post partum und der geringen Progressionswahrscheinlichkeit zu einem invasiven Carcinom während der Schwangerschaft, sollte in der Gravidität nach Ausschluss von Invasivität ein konservatives Management der cervikalen Dysplasien erfolgen. Je nach Schweregrad der Läsion, beinhaltet das „Follow up“ zytologische sowie kolposkopische Untersuchungen im Verlauf der Schwangerschaft und eine Kontrolluntersuchung postpartum. Somit erfolgt eine definitive Therapieentscheidung erst nach Abschluss der Schwangerschaft. Dabei sollte eine Zeitspanne zwischen Geburt und Kontrolluntersuchung von 6-8 Wochen eingehalten werden, damit einerseits eine HPV-Clearance sowie CIN-Regression ablaufen kann. Andererseits bildet sich in diesem Zeitraum die durch die Entbindung lokal bedingte Entzündungsreaktion zurück, wodurch die zytologische Befundung erleichtert wird. Ausschließlich bei starkem Verdacht oder nachgewiesener Invasivität ist ein invasiver Eingriff während der Schwangerschaft gerechtfertigt. CIN 3 Läsionen machen eine cervikale Biopsie erforderlich um eine Invasion sicher ausschließen zu können. Bei bereits invasiven Läsionen ist die Indikation zur Exzision, meist in Form einer „Large loop excision of the transformation zone (LLETZ)“, gegeben.

7. Schlussfolgerung:

Während der Schwangerschaft ist die Wahrscheinlichkeit einer CIN-Regression sowie CIN-Progression zu einem invasiven Carcinom als gering einzustufen, während postpartal erhöhte Regressionsraten den CIN-Verlauf charakterisieren. Daher sollte nach Ausschluss von Invasivität, während der Schwangerschaft eine konservative

Therapie erfolgen und ein definitiver Therapieentscheid erst nach der Kontrolluntersuchung post partum getroffen werden.

8. Literaturverzeichnis:

1. Ahdoot D., Van Nostrand KM., Nguyen NJ., The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* (1998);178: 1116-20.
2. Arsov C., Epitope des Humanen Papilloma Virsu (HPV) Typ 16 als Zielstruktur einer T-Zell-Immunantwort gegen Plattenepithelkarinome des Oropharynx (2006);*Dissertation*.Düsseldorf.
3. AWMF online: Prävention, D. u.-I. (Juni 2008). AWMF online-Leitlinien Gynäkologie/HPV-Infektion des weiblichen Genitals. Abgerufen am 8. August 2008 von <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/015-027.htm>.
4. Baltzer J., Friese K., Graf M., Wolff F., *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe* , 1. Auflage (2004); Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
5. Bandyopadhyay S., Chatterjee R., HPV Viral Load Determination during pregnancy as a possible cervical cancer risk. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* (2006);25: 29-38.
6. Brake T., Lambert PF., Estrogen contributes to the onset, persitence, and malignant Progression of cervical cancer in a human papillomavirus- transgenic mouse model. *pnas* (2005);102:2490-95.
7. Breckwoldt M., Kaufmann M., Pfliderei A., *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 5., aktualisierte und Überarbeitete Auflage. Stuttgart . New York: Georg Thieme Verlag.
8. Becker N. , Brenner H. ,Klug S. et al., Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung. *Onkologe*(2006);12: 1136-45.
9. Cervavix - cervical cancer protection designed to last. (2008). *Product Monograph*.
10. Chen Yh., Huang HG., Chen TM et al., Differential Effects of Progestins and Estrogens on Long Control Regions of Human Papillomavirus typ 16 1nd 18. *Biochemical and biophysical Research Communications* (1996);224: 651-59.
11. Coppola A., Sorosky J., Casper R., The Clinical Course of Cervical carcinmoa in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecologic Oncology* (1997); 67: 162-65.
12. Diedrich K., Holzgreve W., Jonat W., *Gynäkologie und Geburtshilfe* (2000);. Berlin Heidelberg: Springer.
13. Druckmann R., Druckmann MA., Progesterone and the immunology of pregnancy. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* (2005); 97 :389-96.
14. Fife Kenneth H., Katz BP., Brizendine EJ., Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists troughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* (1999);180: 1110-14.
15. Fife Kenneth H., Katz BP., Roush J. et al., Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet & Gynecol* (1996);174:1487-93.

16. Freudenberg N., *Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch (1980)*. Stuttgart New York: F.K. Schattauer Verlag.
17. Hall JE, Walton L., Dysplasia of the cervix: a prospective study of 206 cases. *Am J Obstet Gynecol (1968);100(5):662-71*.
18. Harper DM., Roach MS., Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Journal of Family Practice (1996);42:79-83*.
19. Hildesheim A., Schiffman MH., Gravitt P. et al., Persistence of type specific human papillomavirus infection among cytologically normal woman. *J Infect Dis (1994);169: 235-49*.
20. Hunter M., Monk B., Tewari K., Neoplasia in pregnancy.Part1: screening and management of preinvasive disease. *American Journal of Obstetric & Gynecology (2008);199: 3-9*.
21. Jenny J., Alan B.P., *Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der gynäkologischen Praxis (1993)*; Bern.Göttingen.Toronto.Seattle: Hans Huber Verlag.
22. Kadish AS., Timmins P., Wang Y. et al., Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Loss of Human Papillomavirus (HPV) Infection is associated with Cell-mediated Immune Responses to an HPV Type 16 E7 Peptide. *Cancer Epidemiology,Biomarkers & Prevention (2002);11 :483-88*.
23. Kaplan KJ., Dainty LA., Dolinsky B., Prognosis and Recurrence Risk for Patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer (2004);102:228-32*.
24. Kataja V., Syrjänen S., Prognostic factors in cervical human papillomavirus infections.; *Sexually transmitted diseases (1992);9:154-60*.
25. Kaneshiro B., Acoba J., J. Holzman J. et al., Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005);192:1452-54*.
26. Kiguchi K., Bibbo M., Hasegawa T., Dysplasia during pregnancy - a Cytologic Follow-up-Study. *J Reprod Med. (1981);26:66-72*.
27. Konno R., Parz C., Sato S., HPV, histological grade and age. Risk factors of the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med (1998);43: 561-66*.
28. Lurain J., Gallup D., Management of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy; *American Journal of Obstetrics & Gynecology (1979);53:484-88*.
29. Melnikow J., Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol (1998);92:727-35*.
30. Mitchell MF, Hittelman WN, Hong WK, Lotan R, Schottenfeld D., The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (1994);3:619-26*.
31. Morrison EAB, Gammon MD, Goldberg GL. et al., Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *International Journal of Gynecology & Obstetrics (1996);54: 125-130*.

32. Neerja D., Singh PR., Arias-Stella reaction in upper genital tract in pregnant and non-pregnant women: a study of 120 randomly selected cases. *Arch Gynecol Obstet* (2006);276:47-52.
33. Nikker JA, S. M. (1983). Stage 1B cervical carcinoma and pregnancy; report of 49 cases. *Am J Obstet* 145, S. 203-206.
34. Nobbenhuis MA., Helmerhorst TJ., Van de Brule AJ. et al., Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *The Lancet* (2001);358:1782-83.
35. Nobbenhuis MA., Helmerhorst TJ., Van de Brule AJ. et al., High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch up postpartum. *British Journal of Cancer* (2002);87: 75-80.
36. Ostor A.G., Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* (1993)12: 186-92.
37. Palle C., Bangsboll S., Andersson B., Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* (2000);79: 306-10.
38. Paraskevaidis E., Koliopoulos G., Kalantaridou S. et al., Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology* (2002);104: 67-69.
39. Ridder R., Wentzensen N., Von Knebel Doeberitz M., Biomarker in der Differenzialdiagnostik von HPV-assoziierten Läsionen. *Gynäkologe* (2003);36:323-30.
40. Rosen AC., Klein M., Reckendorfer H., Dynamic of HPV-associated cervical infection during pregnancy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* (2000);60: 30-34.
41. Rosen U.p. (2001). Gesundheitsinformationsnetz. Abgerufen am 6. Juli 2008 von Schwangerschaft und HPV: <http://gin.uibk.ac.at/thema/schwangerschaft/hpv.html>.
42. Roth G., Vahrson H., Lang U., Zervixcarcinom in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* (2004);37:507-13.
43. Schmidt-Matthiesen, H., *Gynäkologische Onkologie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genitaltumore und des Mammakarzinoms* (2000, 6. Auflage). Frankfurt am Main, Heidelberg und Tübingen: Schattauer.
44. Schneider A., Gissmann L., Prävention des Zervixcarcinoms - Screening und Impfung. *Onkologie* (2002); 8:1053-63.
45. Schneider A., Schneugraber C., Hoyer H. et al., Früherkennung des Cervixkarzinoms: Zytologie oder HPV-Test?. *Der Gynäkolog* (2002); 35: 181-91.
46. Spinillo A., Tenti P., Baltaro F. et al., Cervical intraepithelial neoplasia in pregnant intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus type 1. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*(1996);68: 175-78.
47. Stauber M., *Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. aktualisierte Auflage 2007*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

48. Veenstra van Nieuwenhoven AL., Heineman MJ., Faas MM., The immunology of successful pregnancy. *Human Reproduction Update* (2003);94: 347-57.
49. Wright TC., Cox T., Stewart Massad L. et al., Consensus Guidelines for the Management of Women with cervical intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* (2003);287:295-304.
50. Wulf KH., Schmidt-Matthiesen H., Bender HG., *Spezielle gynäkologische Onkologie 1* (2001); 4.Auflage. München: Urban&Fischer.
51. Yamazaki T., Inaba F., Takeda, N. et al., A study of abnormal cervical cytology in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* (2006);273:274-77.
52. Yardley K., Understanding cervical dysplasia: a holistic Treatment protocol. *British Journal of Phytotherapy* (2001);5.
53. Yokoyama M., Iwasaka T., Nagata C., Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Letters* (2003);192:171-79.
54. Yost NP., Santoso JT., Donald D., Postpartum Regression Rates of Antepartum Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 and 3 Lesions. *Obstetrics & Gynecology* (1999);93:359-62.
55. Zenclussen AC., Schumacher A., Zenclussem ML. Et al., Immunology of pregnancy:cellular mechanismen allowing fetal survival within the maternal uterus. *Expert Reviews in Molecular Medicine* (2007);9:1-14

9. Anhang:

9.1. Beispiele für Befundanforderung und Antwort der Fachärzte zur Datenevaluierung:

9.1.1 Briefwechsel mit LKH Hartberg:

An

LKH Hartberg
Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Krankenhausplatz 1
8230 Hartberg

Sehr geehrte Damen und Herren,
Anlässlich einer retrospektiven Studie zum Thema „CIN-Regression in der Schwangerschaft“ am LKH Graz würden wir ein paar Daten ihrer Patientinnen benötigen.
Bei einer Gruppe von ca. 200 Patientinnen mit auffälligen Befunden in der Schwangerschaft, wird der Zytologie- und Kolposkopiefund vor und nach der Entbindung verglichen und ausgewertet. Da einige Daten allerdings unvollständig sind, sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen und würden uns über eine positive Antwort freuen.
Mit freundlichen Grüßen
Franziska Durchschein

Folgende Patientendaten werden benötigt:

Nachname Vorname Geburtsdatum fehlende Daten

Koller	Viktoria	24.06.1983	-Zytologie- und Kolposkopiefund ab Jän 2007 -genauer Geburtstermin im Jahr 2007 -vaginale Geburt oder Sectio im Jän 2007
Schneider	Sonja	08.07.1973	-Kolposkopiefund vom 19.12.2003 (bei Zytologie: Pap3D) -Geburtsmodus 16.06.2004 - Zytologie- und Kolposkopiefund ab Juni 2004 (Kontrolle nach Entbindung)
Efos	Stella	10.06.1967	Kolposkopiefund vom 02.04.2004 (bei Zytologie: Pap2W)

Falls Sie die Daten nicht haben, könnten Sie mir bitte die Anschriften der derzeitigen Gynäkologen der Patientinnen schicken?

Bitte faxen Sie vorhandene Befunde an folgende Adresse:
Franziska Durchschein
Fax: 0043 (316) 385-4695
Tele: 0650/8850007

Wir bedanken uns nochmals für Ihre Mithilfe!

Landeskrankenhaus Hartberg
Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Krankenhausplatz 1, 8230 Hartberg
Prim. Dr. Kurt Resetarits – Ärztlicher Direktor
Telefon: 03332-605-4404 Telefax: 03332-605-4408

Datum: 19.08.2008

Sendung ergeht an: Univ. Frauenklinik Graz, z.H. Fr. Durchschein

Fax-Nr.: 0316/385-4856

Mitteilung:

Sehr geehrte Frau Durchschein!

Anbei die angeforderten Unterlagen zu Ihrem Fax vom 18.08.2008. Folgendes ist dabei noch anzumerken:

- 209 * Koller Viktoria, geb. 24.06.1983 209 *im Jahr 2007 post partum
Körper-Befund, Zyto-Befund*
Befunde die im Krankenhaus aufliegen beiliegend.
Sollten Sie noch weitere Unterlagen benötigen wäre der Frauenarzt der Patientin
Prim. Dr. K. Resetarits, Ordination in Güssing. *geburt Jän 2007 → Feb/MAR pp*
- 159 * Schneider Sonja, geb. 08.07.1973
Befunde die im Krankenhaus aufliegen beiliegend.
Sollten Sie noch weitere Unterlagen benötigen wäre der Frauenarzt der Patientin
Hr. Dr. Kalsulkar, Pinggau. *Körper von 19.12.2005: Pap 3D
geburt 2004 06.04 Zyto/Körper Juli/Aug. 04*
- 179 * Efos Stella, mittlerweile verheiratet Adam, geb. 10.06.1967
Keine Befunde zu diesem Zeitpunkt in unserem Krankenhaus aufliegend.
Die Patientin hat bei uns auch keinen Frauenarzt angegeben. Der Hausarzt der
Patientin wäre Hr. Dr. Doppelhofer, Neudau.

Ich hoffe, dass ich Ihnen damit behilflich sein konnte und verbleibe

mit freundlichen Grüßen


Katrin Pichler

Übermittelte Seiten (einschließlich Deckblatt): 11

I:\Diverse Vorlagen\Telefax-Deckblatt - Anforderung UFK Graz.doc

9.1.2. Briefwechsel mit niedergelassenen Gynäkologen Dr. Wolfgang Motter:

An
Herrn
Dr. Wolfgang Motter
Ressavarstr. 23
8230 Hartberg

*Sehr geehrte Damen und Herren,
Anlässlich einer retrospektiven Studie zum Thema „CIN-Regression in der Schwangerschaft“ am LKH Graz würden wir ein paar Daten ihrer Patientinnen benötigen.
Bei einer Gruppe von ca. 200 Patientinnen mit auffälligen Befunden in der Schwangerschaft, wird der Zytologie- und Kolposkopiefund vor und nach der Entbindung verglichen und ausgewertet. Da einige Daten allerdings unvollständig sind, sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen und würden uns über eine positive Antwort freuen.
Mit freundlichen Grüßen
Franziska Durchschein*

Folgende Patientendaten werden benötigt:

<u>Nachname</u>	<u>Vorname</u>	<u>Geburtsdatum</u>	<u>fehlende Daten</u>
Kalkan	Maria	24.06.1959	Sectio oder vaginale Geburt am 15.09.1998 -Zytologie- und Kolposkopiefund ab März 2007 (Kontrolle nach Entbindung)
Koller	Viktoria	24.06.1983	-Vaginale Geburt oder Sectio im Jän 2007 (genauer Geburtstermin 2007)

*Bitte faxen Sie vorhandene Befunde an folgende Adresse:
Franziska Durchschein
Fax: 0043 (316) 385-4695
Tele: 0650/8850007*

Wir bedanken uns nochmals für Ihre Mithilfe!

DR. HENRIETTE MOTTER

Ärztin für Allgemeinmedizin

DR. WOLFGANG MOTTER

Arzt für Frauenheilkunde u. Geburtsmedizin

A-8230 **HARTBERG**

Ressavarstr. 23

T 03332 / 64554

F 03332 / 61294

E dr.henriette.motter@aon.at

E dr.wolfgang.motter@aon.at

Frau
Franziska Durchschein
UFK Graz
Auenbruggerplatz 14
8036 Graz

4.9.2008

Betrifft: **Studie: CIN-Regression in der Schwangerschaft**

Sehr geehrte Frau Durchschein !

Ich wurde gebeten, über 2 Patientinnen Auskunft zu geben:

Maria Kalkan, geb. am 24.06.1959: Die Patientin war im Nov 2003 das letzte Mal in meiner Ordination vorstellig. 7/2000 Pap II, 12/2002 Pap II, 11/2003 Pap II

Viktoria Koller, geb. am 24.06.1983: Frau Koller wurde nur im Rahmen ihrer Schwangerschaft von mir betreut (Partus am 31.12.2006 an der Frauenabteilung Hartberg), seither war sie aber nicht mehr in meiner Ordination vorstellig.

Mit besten Grüßen


Dr. Wolfgang Motter

CIN-Verlauf in der Schwangerschaft und post partum: Follow-up von 105 schwangeren Frauen mit abnormalem Pap-Befund



Medizinische Universität Graz

Durchschein F, Reich O, Winter R

Klinische Abteilung für Gynäkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

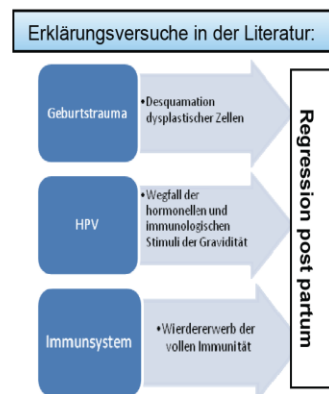
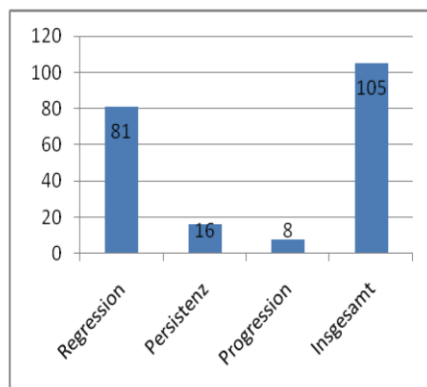
Fragestellung:

Um den Einfluss einer Schwangerschaft und des Geburtsmodus auf die Prognose einer CIN fest zu stellen, verglichen wir die Pap-Befunde von Frauen während der Schwangerschaft mit den zytologischen Ergebnissen nach der Geburt in Abhängigkeit des Geburtsmodus und des Alters.

Auswertbare Daten waren für ein Studienkollektiv von 105 Frauen, die an der Universitätsfrauenklinik Graz zwischen 1997 und 2008 vorstellig waren, verfügbar: 48 Frauen mit Pap IIV, 5 Frauen mit Pap III, 40 Frauen mit Pap IIID und 12 Frauen mit Pap IV.

Ergebnisse:

Unter den 105 Frauen mit abnormalem Pap-Befund zeigten 81 post partum zytologisch eine Regression (77,1%), 16 persistierten (15,2%) und 8 Frauen zeigten progressive zytologische Veränderungen. Keine Läsion schritt während der Schwangerschaft zytologisch zu einem Pap V voran. Unter 50 Frauen mit Regression hatten 62% eine vaginale Entbindung und 38% Frauen eine Sectio. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Rückbildungstendenz und dem Geburtsmodus. Das durchschnittliche Alter der Frauen mit Regression war 28,8 Jahre, mit Persistenz 28,6 Jahre und mit Progression 29,5 Jahre.



References

- [1] Kazushige Kiguchi, M. & Mariuce Bibbo, M. T. (Februar 1981). Dysplasia during pregnancy - a Cytologic Follow-up Study. *the Journal of Reproductive Medicine*, S. 66-72.
- [2] Yamazaki, T., Inaba, F., & Takeda, N. (2006). A study of abnormal cervical cytology in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 273, S. 274-277.
- [3] Nicole P. Yost, M. T. (Mrch 1999). Postpartum Regression Rates of Antepartum Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 and 3 Lesions. *Obstetrics & Gynecology Vol 93*, S. 359-362.
- [4] David Abdo, M. M. (1996:176). The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*, S. 1116-20.
- [5] Yen-Hui Chen, L.-H. H.-M. (1996). Differential Effects of Progestins and Estrogens on Long Control Regions of Human Papillomavirus typ 16 1nd 18. *Biochemical and biophysical Research Communications*, 224, S. 651-659.
- [6] Ana Claudia Zenlussen, Anne Schumacher, Maria Laura Zenlussen, Paul Wafula, Hans-Dieter Volk: Immunology of pregnancy: cellular mechanisms allowing fetal survival within the maternal uterus

E-mail: franziska.durchschein@stud.medunigraz.at

Schlussfolgerungen:

Abnormale Pap-Teste im Rahmen einer Schwangerschaft zeigen unabhängig vom Alter der Frauen im Verlauf hohe Regressionsraten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Kiguchi et al.1, Yamazaki et al.2 und Yoost et al.3 (Regressionsraten bis zu 72%). Die Ergebnisse bestätigen das Konzept eines konservativen Managements von CIN in der Schwangerschaft, vorausgesetzt dass kolposkopisch keine Zeichen der Invasion vorliegen.

10. Lebenslauf

Franziska Durchschein • Eichenweg 6 • 8042 Graz
Tel.: 0650/8850007 • franziska.durchschein@hotmail.com

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 08.01.1985

Geburtsort: Graz

Staatsangehörigkeit: österreichisch

Familienstand: ledig

Vater: Dr. Werner Durchschein

Mutter: Annemarie Durchschein

Geschwister: Katharina Durchschein (25), Christin Durchschein (19)

Schulbildung

1991 – 1995 Grundschule in Weißenhorn

1995 – 2004 Nikolaus-Kopernikus-Gymnasium Weißenhorn; Abitur 2004

Hochschulausbildung

seit 10/2004 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Universität Graz

Zusatzqualifikationen

Fremdsprachen: Englisch, Französisch

Bisherige praktische Aktivitäten

Februar 2006:	Famulatur an der Unfallchirurgie Tamsweg
Juli 2006:	Famulatur an der Abteilung für Gynäkologie in Tamsweg
August 2006:	Famulatur an der Abteilung für Onkologie in Catania (Sizilien) Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin in der Stiftungsklinik Weißenhorn
Februar 2007:	Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin bei den Barmherzigen Brüdern in Graz
Juli 2007:	Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin in der Stiftungsklinik Weißenhorn
September 2008 :	Weißenhorn