

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Michael Tchirikov)

**Multimodale ultraschallgestützte Untersuchungen des unteren
Uterinsegments bei Zustand nach Sectio caesarea**

Habilitationsschrift
zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)
für das Fachgebiet Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Gregor Seliger
geboren am 13. Juli 1973 in Calbe (Saale)

Gutachter: Prof. Dr. med. Sven Kehl
Erlangen

Prof. Dr. med. Ralf Lothar Schild
Hannover

16.10.2018
19.02.2019

Referat

Deutschlandweit wurde im Jahr 2016 in 69.222 Fällen eine Re-Sectio caesarea durchgeführt. Der ‚Zustand nach Kaiserschnitt‘ ist inzwischen die häufigste Indikation für einen Kaiserschnitt überhaupt (2016: 30,7%). **Ziele** der Habilitationsarbeit waren:

1. Standardisierung der ultraschallgestützten Vermessung des unteren Uterinsegments bei Zustand nach Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt
2. Experimentelle Untersuchungen biomechanischer Eigenschaften des unteren Uterinsegments (LUS) sowie Detektion derselben mittels quantitativer Sonografie
3. Vorstellung und Bewertung einer ultraschallgestützten, chirurgischen Intervention, welche die Integrität des LUS im Zustand nach Re-Sectio caesarea optimiert.

Methodisch stand die Anwendung der Ultraschalltechnik im Vordergrund: Sonografie von abdominal inklusive Verwendung von hochauflösenden Linearsonden, endovaginaler Ultraschall, intraoperative Sonografie unter sterilen Kautelen, quantitativer Ultraschall unter Verwendung unterschiedlicher Elastografie-Techniken in/ex-vivo, Sonografie im experimentellen Laborsetting während biomechanischer Experimente sowie Ultraschallanwendung am Phantommodell. Analysiert wurde zudem die ultraschallgestützte Resektion der dünnsten Region des unteren Uterinsegments (Intervention) während der Re-Sectio caesarea. Zahlreiche statistische Methoden kamen zum Einsatz, u.a. Bland-Altman Plots und ANOVA.

Im **Ergebnis** der Studien werden valide Empfehlungen zur standardisierten ultraschallgestützten Vermessung des unteren Uterinsegments bei Z.n. Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt gegeben. Die intraoperative ultraschallgestützte Vermessung des LUS vor Uterotomie als Empfehlung für eine Goldstandard-Vergleichs-Messung wird eingeführt. Die Elastografie liefert (in-) ex-vivo Informationen zu biomechanischen Eigenschaften und zur Resilienz des Gewebes im Bereich des unteren Uterinsegments im Z.n. Sectio. Die ultraschallgestützte Resektion der dünnsten Region des unteren Uterinsegments im Rahmen der Re-Sectio caesarea reduziert die Doppelnarbenrate und führt zu größerer Myometrium-Schichtdicke in der Narbenregion - detektiert 6-9 Monate p.o.

Fazit: Die vorgestellten Projekte an der Schnittstelle zwischen experimenteller und klinischer Forschungsarbeit schaffen notwendige Voraussetzungen, um zentrale Fragestellungen, den Themenkomplex Risiken während Schwangerschaft und Geburt im Zustand nach Sectio sowie die Re-Sectio caesarea betreffend, anhand von klinischen Endpunkten im Rahmen von multizentrischen Studien zu beantworten.

Bibliographischen Angaben: Seliger, Gregor: Multimodale ultraschallgestützte Untersuchungen des unteren Uterinsegments bei Zustand nach Sectio caesarea, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Habil., 88 Seiten, 2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Integrative Darstellung - Einleitung	1
1.1 Sectio caesarea - geschichtliche und kulturhistorische Aspekte	1
1.2 Sectio caesarea - Bedeutung im Fachgebiet und in der Forschung	3
1.3 Entwicklung der Kaiserschnittrate	3
1.4 Zustand nach Sectio caesarea, Risiko Uterusruptur, Re-Sectio caesarea	5
1.5 Aktuelle Fragestellungen und Ziele im Forschungsgebiet	7
2 Technik der sonographischen Vermessung des unteren Uterussegments bei Frauen im Z.n. Sectio caesarea: eine ultraschallgestützte, prospektive, prä/intraoperative Vergleichsstudie	8
2.1 Hypothesengenerierung	8
2.1.1 Intraoperative LUS-US-Vermessung	8
2.1.2 Vergleich Linear versus Curved Array US-Sonde	9
2.1.3 Einfluss der Druckverhältnisse am LUS auf das Messergebnis der pränatalen LUS-US-Vermessung	9
2.1.4 Exploration und Vergleich von Messmethode und Zeitpunkt der pränatalen LUS-US-Vermessung	11
2.2 Methodische Betrachtungen zum Projektteil: SALUTARY-Trial	11
2.2.1 Studiendesign	11
2.2.2 Sonografie des unteren Uterinsegments im 3. Trimester zur Geburtsplanung: Qualität von US-Untersuchungen, -Bildern und –Messwerten	12
2.2.3 Intraoperativer Ultraschall am LUS – Erstbeschreibung	15
2.3 Ergebnisse	15
3 Intra- und Inter-Observer-Variation und Präzision verschiedener Methoden der Scherwellen-Elastografie bei der Untersuchung zirkumskripter Objekte - eine Studie am Phantommodell	16

3.1	Hypothesengenerierung - Validität, Reliabilität und Objektivität der Methode Elastografie bei der Untersuchung kleiner, scharf abgegrenzter Objekte	16
3.2	Methodische Betrachtungen zur Elastografie-Phantomstudie	19
3.2.1	Studiendesign	19
3.2.2	Messtechnik und Procedere	19
3.3	Ergebnisse	20
4	Ultraschall-Elastografie des unteren Uterussegments bei Frauen im Zustand nach Sectio caesarea: Vergleich von In / Ex-Vivo Elastografie versus Zug-Spannungs-Dehnungs-Ruptur-Analyse	21
4.1	Hypothesengenerierung - quantitative Sonografie (Elastografie) in/ex-vivo und Charakterisierung der biomechanischen Eigenschaften des unteren Uterinsegments bei Z.n. Sectio caesarea im Zugversuch ex-vivo	21
4.2	Methodische Betrachtungen zum QUANTUSLUS-Trial	22
4.2.1	Studiendesign	22
4.2.2	Biophysikalische Grundlagen, Messtechnik und Procedere	23
4.3	Ergebnisse	25
5	Kann die ultraschallgestützte Intervention im Rahmen der Re-Sectio caesarea das Gefüge der Narbe verbessern und damit die Anzahl der Narben reduzieren? Eine prospektive, kontrollierte, klinische Interventionsstudie	27
5.1	Hypothesengenerierung – von geopolitischen Entwicklungen über britische Guidelines zu offenen Fragen im Rahmen einer Standard-Operation im Kreißaal-OP	27
5.2	Methodische Betrachtungen - Darstellung der Intervention	28
5.2.1	Studiendesign	28
5.2.2	Messtechnik und Procedere	28
5.3	Ergebnisse	31
6	Diskussion und Perspektiven	32
6.1	Standardisierung der Ultraschalluntersuchung des unteren Uterinsegments bei Zustand nach Sectio caesarea	32
6.2	Biomechanische Eigenschaften des LUS nach Kaiserschnitt und quantitative Ultraschalldiagnostik	36
6.3	Ultraschallgestützte Resektion der dünnsten Region des LUS im Rahmen der Re-Sectio caesarea	39

6.4	Fazit	41
7	Literaturverzeichnis	42
8	Thesen	49
9	Anlagen	
9.1	Originalarbeit 1	51
	Technique of sonographic assessment of lower uterine segment in women with previous cesarean delivery: a prospective, pre/intraoperative comparative ultrasound study	
9.2	Originalarbeit 2	61
	Intra- and inter-observer variation and accuracy using different shear wave elastography methods to assess circumscribed objects - a phantom study.	
9.3	Originalarbeit 3	70
	Ultrasound elastography of the lower uterine segment in women with a previous cesarean section: Comparison of in-/ex-vivo elastography versus tensile-stress-strain-rupture analysis	
9.4	Originalarbeit 4	79
	Does ultrasound-guided intervention during repeat cesarean sections improve uterine scar architecture and reduce the number of scars? A prospective controlled clinical intervention trial	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
BP	break point
CI	Konfidenzintervall
CS	cesarean section (Sectio caesarea, Kaiserschnitt-Operation)
et al.	et alii, et aliae (und andere)
E	Elastizitätsmodul
ggf.	gegebenenfalls
G	Scher-/Gleit-Modul
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
i. R.	im Rahmen
LUS	lower uterine segment (unteres Uterinsegments)
(m)m	(Milli-)Meter
N	Newton
OP	Operation
OP-STAR	Optimization of the healing Process of the uterine Scar Tissue After Re-cesarean section
p	Materialdichte
Pa	Pascal
QUANTUSLUS	QUANTitative UltraSound of Lower Uterine Segment
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
ROI	Region-Of-Interest
sog.	sogenannt
SALUTARY	preoperative and intraoperative Sonographic Assessment of Lower Uterine segment Thickness At term in women with the previous cesarean deliveRY - a ultrasound method comparison study
US	Ultraschall
V_{sw}	Scherwellengeschwindigkeit
WHO	World Health Organization
YP	yield point
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

1 Integrierte Darstellung - Einleitung

1.1 Sectio caesarea – geschichtliche und kulturhistorische Aspekte

Die Deutungen des Begriffs „Sectio caesarea“ sind mannigfaltig, eine frühe nüchterne Definition liefert Johann Ehrenfried Thebesius in seinem Buch *Hebammenkunst* von 1756 (Thebesius 1767). Im Anhang zum dritten Teil schreibt er: ‚Wenn durch den aufgeschnittenen Bauch und durch die aufgeschnittene Mutter der Gebährenden das Kind herausgezogen wird, solches wird der Kayserschnitt genent.‘

Bereits in der griechischen Mythologie wird dieser Geburtsweg von Hesiod im 7. vorchristlichen Jahrhundert für Asklepios beschrieben. Danach tötet der Gott Apoll seine sterbliche, schwangere, aber untreue Geliebte Coronis. Als er zu spät die Eifersuchtstat bereut, rettet er mit Hilfe des Hermes das ungeborene Kind, indem es aus dem Leib der toten Mutter herausgeschnitten wird (Abbildung 1). Der so Entbundene wird in seinem Leben dann zur unvergleichlichen göttlichen Personifizierung der Heilkunst.

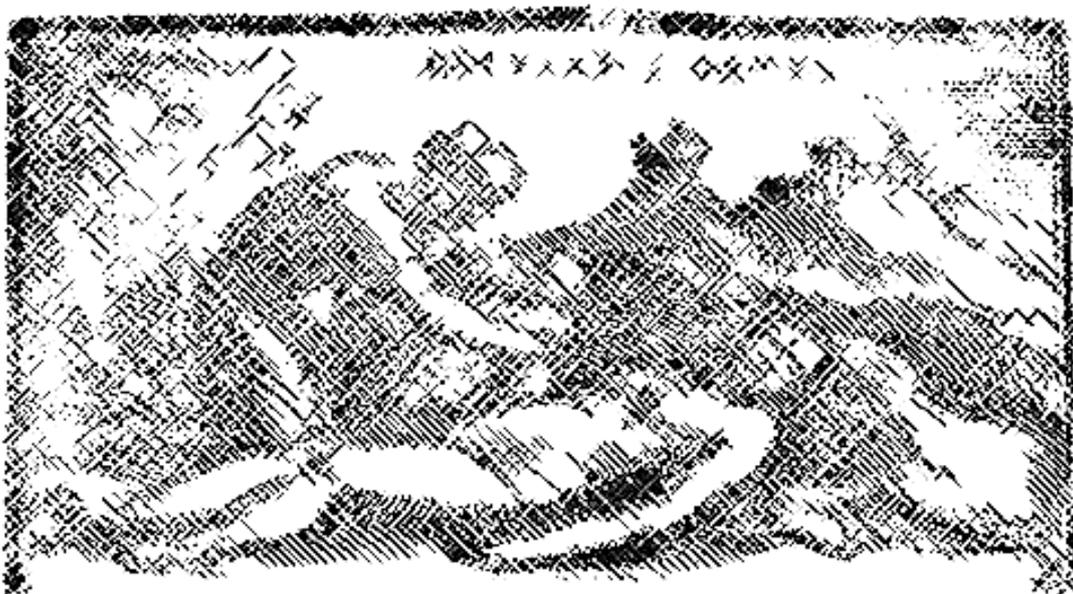


Abb. 1: A. Benedetti ‚De Re Medica‘ (1549): Holzschnitt Die Geburt des Asklepios aus (Hughes und Pierson 2013, dort Bild im Original)

Nicht nur der europäische, chinesische oder hinduistische Kulturkreis bezeugt die Sectio in verschiedenen Formen und Zusammenhängen. Hinweise auf die Kenntnis der Schnittentbindung liefern offenbar auch Fundstücke aus präkolumbianischer Zeit im süd-mexikanischen Monte Alban (Bundesstaat Oaxaca). Diese Zapoteken-Stätte

erlebte ihre Blütezeit zwischen dem 3. und 8. Jahrhundert nach Christus. Zahlreiche Steinreliefs und Funde lassen den Schluss zu, dass hier nicht nur ein riesiges religiöses und urbanes Zentrum mit bis zu 25.000 Einwohnern existierte. Großformatige detaillierte Menschendarstellungen lassen auf hochentwickelte anatomische und medizinische Kenntnisse schließen. Bei den Ausgrabungen wurden Schädel mit Trepanationen gefunden. In Steinplatten auf dem Monte Alban sind detailreiche Darstellungen des inneren weiblichen Genitals geritzt (Abbildung 2). Die zahlreichen Grabkammern von Monte Alban enthielten mannigfaltige Beigaben. Eine der dort gefundenen Tonfiguren lässt sich möglicherweise als per Sectionem Entbundene deuten (Abbildung 3 und (Calvino 2013)).



Abbildung 2

Abb. 2: Steinzeichnung Monte Alban (Mexiko)



Abbildung 3

Abb. 3: Tonfigur Frau mit Kind, Museo de las Culturas, Oaxaca (Mexiko)

(Fotos: Ewald Seliger privat)

Eine grundlegende Wandlung hat im Lauf der Jahrhunderte indessen die Indikationsstellung für diesen Eingriff erfahren. Bis in das späte Mittelalter war die Sectio in mortua die in der Regel durchgeführte Operation. Motivation war es nicht, das Leben oder die Gesundheit von Schwangerer und Ungeborenem zu retten bzw. zu bewahren, sondern das ewige Seelenheil des Kindes zu sichern. Das noch lebende Kind einer Toten zu taufen, ohne dabei seine weitere Lebenserwartung im Auge zu haben, war entsprechend eines Konzilsbeschlusses aus dem Jahre 1245

die Pflicht eines jeden Priesters mit der Konsequenz, notfalls selbst die Sectio durchführen zu können (Lehmann 2006).

Den ersten Kaiserschnitt bei einer Lebenden in Deutschland, der exakt ärztlich dokumentiert wurde, führte im Jahr 1610 der Barbierchirurg Jeremias Trautmann in Wittenberg in Anwesenheit mehrerer Medizinprofessoren der *Universität Wittenberg Leucorea* durch (Böhmer 1983).

Erst innerhalb der letzten Jahrzehnte des 19. Jahrhunderts hatten Mutter und Kind im Rahmen der Kaiserschnitt-Operation eine reelle Überlebenschance. Ausschlaggebend waren dabei sowohl die Einführung der Asepsis, vor allem aber grundlegende Fortschritte in der Operationstechnik (siehe Punkt 5.1 und bei (Möbius 1979)).

1.2 Sectio caesarea - Bedeutung im Fachgebiet und in der Forschung

Recherchiert man in der Literaturlatenbank der *US National Library of Medicine / des National Institutes of Health* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) und sucht Reviews zum Thema ‚cesarean section‘, werden 4560 Arbeiten angezeigt. Zum Vergleich: Die Suche nach Reviews zur gesamten Tumorentität ‚endometrial carcinoma‘ ergibt 4597 Treffer. Warum gibt es weltweit ein so großes Forschungsinteresse zum Thema Sectio caesarea?

Eine Erklärungsmöglichkeit: Der Kaiserschnitt (Sectio caesarea, cesarean section, CS) ist u.a. in Deutschland die mit Abstand am häufigsten praktizierte Operation am weiblichen Genitale im Fach Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Während man im Jahr 2012 ca. 133.000 Hysterektomien durchführte, wurden im gleichen Zeitraum ca. 208.000 Frauen per Kaiserschnitt von ihren Kindern entbunden (Robert Koch-Institut 2014; Juliane Gude 2017). Ist die Häufigkeit der Kaiserschnitt-Operation, die sog. Sectiorate, ein relevantes Forschungsthema?

1.3 Entwicklung der Kaiserschnitttrate

Die Kaiserschnitt-Rate ist sowohl in der industrialisierten Welt, als auch in Entwicklungsländern in den letzten 30 Jahren stark angestiegen - in Großbritannien beispielweise von 12% auf 29% (1990-2008) (Betrán et al. 2007). 1991 wurden im gerade wiedervereinten Deutschland 126.297 Frauen per Kaiserschnitt von ihren Kindern entbunden (Rate: 15,3%) (Bölt und Graf 2012). Die Kaiserschnitttrate stieg kontinuierlich auf 32,2% (2011) an und stagniert seit dem auf einem Niveau von

über 30% (2014: 31,8%) (Juliane Gude 2017). Entgegen dem Trend zu bundesweit leicht niedrigeren Kaiserschnittraten (2016: 30,5%) nahm der Anteil der Kaiserschnittentbindungen in Sachsen-Anhalt gegenüber 2015 zu (2016: 31,1%; +1,0%) (Statistisches Bundesamt 04.10.2017).

Es gilt in der Medizin der Grundsatz: ‚primum non nocere‘. Ein medizinischer Eingriff in den natürlichen bzw. schicksalhaften Verlauf sollte nur auf Grund einer Indikation erfolgen. Diese Indikation ergibt sich im Regelfall daraus, dass die Abwägung von individuellem Nutzen und den Risiken eines Eingriffs für dessen Durchführung spricht. Ein medizinisch gerechtfertigter Kaiserschnitt kann die maternale und perinatale Mortalität und Morbidität wirksam senken (Ye et al. 2014). Es liegen jedoch keine Beweise für Vorteile des Kaiserschnitts bei Frauen oder Kindern vor, bei welchen das Verfahren medizinisch nicht indiziert ist. Wie bei jeder Operation sind auch Kaiserschnitt-Operationen mit einem kurz- und langfristigen Risiko verbunden, das viele Jahre über die aktuelle Geburt hinaus reicht und die Gesundheit der Frau, ihres Kindes und die Intaktheit zukünftiger Schwangerschaften beeinträchtigen kann. Laut *World Health Organization* (WHO) liegt die medizinisch zu rechtfertigende Sectio caesarea - Rate bei 10-15% (World Health Organization 2015).

In Deutschland reicht das Indikationsspektrum für diesen Eingriff in der Realität von absoluter Notwendigkeit über eine relative Nutzen-Risiko-Abwägung bis hin zum reinen Wunsch. Der Anstieg der Kaiserschnitttrate ist in erster Linie auf die relative Zunahme der letzteren Aspekte im Indikationsspektrum zurückzuführen (OECD 2017). In Deutschland spielt zwar nicht überwiegend der forensische Druck als solcher eine übergeordnete Rolle (Schwenzer 2018). Das in der Rechtsprechung bestätigte Selbstbestimmungsrecht der aufgeklärten Schwangeren - das Entbindungsprocedere frei zu wählen - führt aber dazu, dass Schwangere, die mit einem seltenen Risiko für den Feten konfrontiert werden, eher ein aktives, operatives Management der Entbindung und damit häufig den Kaiserschnitt einfordern. Zunehmend eingeschränkte manuelle Fähigkeiten der Geburtshelfer tragen das Ihrige zur voreingenommenen ärztlichen Risikoaufklärung in Situationen bei vorliegender sog. weicher Sectioindikation bei (Schwenzer 2018).

Mit anhaltend hohen Kaiserschnittraten steigt jedoch die Anzahl der Frauen, welche sich konsekutiv bei Zustand nach Kaiserschnitt in einer Folgeschwangerschaft zur Geburtsplanung vorstellen, kontinuierlich an. In Sachsen-Anhalt waren das im Jahr

2016 mit 2147 Frauen 14,2% aller Schwangeren (Ärztammer Sachsen-Anhalt PGS QS 2017). Drei alternative Entbindungs-Szenarien sind in dieser Situation möglich; frei wählen kann die Patientin allerdings nur zwischen zwei Möglichkeiten, dem primären nochmaligen Kaiserschnitt (sog. Re-Sectio caesarea) und dem Versuch einer Spontangeburt. Während erstere Möglichkeit - eine primäre Sectio caesarea - mit relativ großer Sicherheit wie geplant umgesetzt werden kann, gelingt der Versuch einer Spontangeburt z.B. in Sachsen-Anhalt nur in etwa der Hälfte aller geplanten Fälle. Die übrigen Patientinnen planen zwar eine Spontangeburt, werden jedoch letztendlich per sekundärer Sectio caesarea von ihrem Kind entbunden, was das dritte mögliche Entbindungs-Szenario darstellt.

So bekamen 2016 in Sachsen-Anhalt nur 35,1% der Patientinnen (754 Frauen) bei Zustand nach Kaiserschnitt letztendlich ihr Kind auf dem „natürlichen“, vaginalen Weg einer Spontangeburt (Ärztammer Sachsen-Anhalt PGS QS 2017). Circa zwei Drittel der Patientinnen (64,9% \pm 1393 Frauen) bei Zustand nach Kaiserschnitt wurden dagegen erneut per Kaiserschnitt von ihrem Kind entbunden (Ärztammer Sachsen-Anhalt PGS QS 2017). Bundesweit wurde 2016 eine Re-Sectio caesarea in 69.222 Fällen durchgeführt (IQTIG 2017). Konsekutiv ist der Zustand nach Kaiserschnitt deutschlandweit inzwischen die häufigste Begründung/Indikation für einen Kaiserschnitt überhaupt (2016: 30,7%, Mehrfachnennungen möglich (IQTIG 2017)). In 61% dieser Fälle ist die dokumentierte Indikation für eine Re-Sectio caesarea sogar alleinig der Zustand nach Kaiserschnitt und somit offenbar vorwiegend die Befürchtung einer Narbenruptur (IQTIG 2017).

1.4 Zustand nach Sectio caesarea, Risiko Uterusruptur, Re-Sectio caesarea

Eine Uterus-Narben-Ruptur / -Dehiszenz (Zerreißen der kompletten Uteruswand inklusive Myometrium und Peritoneum / Auseinandergleiten der myometranen Muskelzellen bei noch intaktem Peritoneum der Gebärmutterwand im Bereich der Uterotomie-Narbe) trifft statistisch ca. jede 100. Frau (1,4%), welche bei Zustand nach Kaiserschnitt versucht, ihr Kind auf normalen Weg via Spontangeburt auf die Welt zu bringen (Landon et al. 2004). Eine Narbenruptur wiederum ist in ca. jedem 10. Fall mit einem perinatalen Todesfall bzw. einer Hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie beim Neugeborenen verbunden (Landon et al. 2004).

Die Verunsicherung der Patientin, die im Rahmen der Geburtsplanung über die möglichen Komplikationen einer Spontangeburt bei Zustand nach Kaiserschnitt

aufgeklärt wurde, zieht - sehr oft auf ausdrücklichen Wunsch der Schwangeren - die Entscheidung für eine primäre Re-*Sectio caesarea* nach sich. Es ist unzweifelhaft die Pflicht jedes Frauenarztes über die sehr seltenen, jedoch ggf. folgenschweren Komplikationen im Rahmen der versuchten Spontangeburt bei Zustand nach *Sectio caesarea*, wie mütterliche bzw. kindliche Todesfälle, aufzuklären. Auf der anderen Seite dürfen auch die Risiken eines primären Kaiserschnittes wie Blutung, Infektion und Verletzung von Nachbarorganen keinesfalls vernachlässigt werden. Die Sicherheit einer normalen, vaginalen Spontangeburt bei Zustand nach Kaiserschnitt sollte im Rahmen der Geburtsplanung anhand von Pro- und Kontra-Argumenten thematisiert werden (Young et al. 2018). Es fehlen den aufklärenden Ärzten valide Studiendaten, die anhand von objektiven Befunden eine an das individuelle Risiko adaptierte Beratung ermöglichen. Überwiegend bleibt der aufklärende Arzt somit der Patientin die Antwort auf die drängende Frage: ‚Wie hoch ist für mich konkret das Risiko einer Gebärmutter-Narben-Ruptur?‘ schuldig.

In der Bundesrepublik Deutschland wurden konsekutiv im Jahr 2016 ca. 70.000 Re-*Sectiones*, u.a. um das Risiko einer Uterus-Narben-Ruptur zu minimieren, durchgeführt (IQTIG 2017). Dies entspricht im Kollektiv der Frauen bei Z.n. *Sectio* einer *Secciorate* von 66%. Dennoch registrierte das IQTIG im gleichen Jahr mindestens 248 Not-*Sectiones* in Deutschland wegen (drohender) Uterusruptur – IQTIG Hauptindikation Schlüssel alleinig 69/85 (IQTIG 2017).

Warum gelingt den für die Geburtsplanung verantwortlichen Ärztinnen und Ärzten keine suffiziente Selektion? Laut Michael Varner ist insbesondere die Einschätzung des Rupturrisikos der Uterusnarbe anhand von Ultraschallbefunden insuffizient (Varner 2012). Er steht weltweit mit dieser Einschätzung stellvertretend für die Meinung der Mehrheit der ärztlichen Kollegen. Im Jahr 2016 veröffentlichten sechs maßgeblich meinungsführende Kollegen ein *Editorial*, in dem sie den Zusammenhang zwischen sonografischer Dicke des unteren Uterinsegments und dem Risiko einer Uterus-Narben-Dehiszenz/Ruptur während des Versuchs der Spontangeburt bei Z.n. Kaiserschnitt-Operation - negative Korrelation anhand von Metaanalysen (Kok et al. 2013) - grundsätzlich bestätigen (Jastrow et al. 2016a). Gleichzeitig machen sie darauf aufmerksam, dass weitere Studien notwendig sind, bevor die ultraschallgestützte Vermessung des unteren Uterinsegments (LUS) bei Z.n. *Sectio* im Rahmen der Geburtsplanung in der klinischen Routine eingesetzt wird (Jastrow et al. 2016a).

1.5 Aktuelle Fragestellungen und Ziele im Forschungsgebiet

Der vorangehend skizzierte Erkenntnisstand belegt die Notwendigkeit von weiteren Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet und erklärt zudem die unter Punkt 1.2 benannte hohe Anzahl von Publikationen zum Thema Sectio caesarea.

Es kristallisieren sich unter anderen nachfolgende Herausforderungen, respektive Forschungsaufgaben heraus, um fundierte und suffiziente Antworten auf aktuell ungelöste Fragen geben zu können:

Die britische Leitlinie des RCOG (Gupta et al. 2017) empfiehlt **prospektive Studien zur standardisierten Ultraschalluntersuchung des unteren Uterinsegments bei Z.n. Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt**. Nur derart standardisierte Ultraschall(US)-Messtechniken ermöglichen, dass die Vermessung des LUS zukünftig erfolgreich im klinischen Alltag eingesetzt werden könnte (Valentin 2013).

Die Autoren der Leitlinie regen zudem an, weitere Parameter - zusätzlich zur ultraschallgestützten Dickenmessung des LUS - zu kombinieren, um das Rupturrisiko exakter eingrenzen zu können (Gupta et al. 2017). In diesem Zusammenhang weisen zahlreiche weitere Autoren darauf hin, dass Studien benötigt werden, welche die **biomechanischen Eigenschaften des LUS nach Kaiserschnitt untersuchen und deren Bedeutung im Zusammenhang mit dem Uterus-Ruptur-Risiko** evaluieren (Cheung 2014; Lofrumento et al. 2017; Pollio et al. 2006; Buhimschi et al. 2010).

Laut dem Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Green-top Guideline No. 45) kann auch der Schwangeren nach Re-Sectio caesarea der Versuch einer Spontangeburt unter strengen Kautelen ermöglicht werden (Gupta et al. 2017). Es wird in den einschlägigen Analysen und Studien kontrovers diskutiert, ob sich die Uterus-Ruptur-Rate bzw. die maternale Komplikationsrate insgesamt beim Versuch einer Spontangeburt bei Z.n. Re-Sectio versus Z.n. Sectio caesarea relevant erhöhen.

Extrapoliert man die vorliegenden Daten, so muss insbesondere für Frauen im Z.n. Re-Sectio caesarea ohne eine Spontangeburt in der Anamnese angenommen werden, dass die o.g. Komplikationsraten beim Versuch der Spontangeburt im Z.n. Re-Sectio gegenüber dem Z.n. 1x Sectio ansteigen (Landon et al. 2006; Tahseen und Griffiths 2010; Gupta et al. 2017).

Es sollten daher Erkenntnisse zum Zustand des LUS nach Re-Sectio caesarea gewonnen werden (Osser et al. 2009; Pomorski et al. 2014; Vikhareva Osser und Valentin 2011) und darüber hinaus prospektiv, **ultraschallgestützte chirurgische Methoden entwickelt werden, die das Ziel haben, die LUS- Integrität im Z.n. Re-Sectio caesarea zu optimieren.**

Im Folgenden werden einzelne Projektteile bzw. Studien zur im Rahmen dieser Habilitationsarbeit bearbeiteten Gesamtthematik dargestellt. Zehn Hypothesen, welche dabei aus der Beschäftigung mit den oben genannten Fragestellungen entwickelt wurden, sind unabhängig von der Gliederung der vorgestellten Teilprojekte durchgehend mit römischen Ziffern nummeriert und im Text hervorgehoben.

2 Technik der sonographischen Vermessung des unteren Uterussegments bei Frauen im Z.n. Sectio caesarea: eine ultraschallgestützte, prospektive, prä/intraoperative Vergleichsstudie

SALUTARY-Trial (preoperative and intraoperative Sonographic Assessment of Lower Uterine segment Thickness At term in women with the previous cesarean delivery - a ultrasound method comparison study)

ClinicalTrials.gov ID: NCT02827604

2.1 Hypothesengenerierung

2.1.1 Intraoperative LUS-US-Vermessung

Voraussetzung für die Standardisierung von Ultraschall-Messverfahren ist die Bewertung von Validität, Reliabilität und Objektivität innerhalb von klinischen Studien. Um die Güte US-gestützter Messverfahren am unteren Uterinsegment (LUS) zu bewerten, wurden die pränatal/präoperativ erhobenen US-Befunde bisher ausschließlich:

a) mit dem ‚visuellen Eindruck‘ eines dünn ausgezogenen LUS während der Re-Sectio caesarea (Re-CS) (Uharček et al. 2015; Sanlorenzo et al. 2013) bzw.

b) mit den Dicke-Messwerten verglichen - erhoben intraoperativ nach Uterotomie mittels eines Messschiebers (ophthalmologisches Instrument) (Fukuda et al. 2016; Kok et al. 2013).

Beide Verfahren wurden aufgrund ihrer methodischen Schwächen nicht in Studien zur systematischen Evaluation von Testgütekriterien eingesetzt.

Die intraoperative US-gestützte Vermessung der Dicke des LUS bei Z.n. Sectio caesarea sollte daher als Alternativ-Methode im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit erstmals eingesetzt und publiziert werden.

I. Hypothese: Die intraoperative, ultraschallgestützte Vermessung der Dicke des unteren Uterinsegments bei Z.n. Sectio caesarea ist eine praktikabel und sicher durchführbare Ultraschall-Methode. Sie wäre konsekutiv die einzige Methode, die zu einem Zeitpunkt vor der Uterotomie und Kindsentwicklung (ergo vor Kontraktionsvorgängen am Myometrium) eine qualitativ-technisch hochwertige und quantifizierte Messung der Dicke des LUS erlaubt.

2.1.2 Vergleich Linear versus Curved Array US-Sonde

Gonser et al. konnten im Rahmen einer Pilotstudie für die US-gestützte Vermessung des LUS zeigen, dass bei Nutzung einer hochfrequenten Linear-US-Sonde (12-5 MHz) eine relevante Messabweichung gegenüber den Messwerten, erhoben mit einer Convex-US-Sonde (5-2 MHz), auftrat (Gonser et al. 2016; Schmeil et al. 2014a).

II. Hypothese: Die Messung der Stärke des unteren Uterinsegments mit Hilfe einer Linear-US-Sonde (12-5 MHz) ergibt signifikant abweichende („dickere“) Messergebnisse versus der Messung mittels einer Convex-US-Sonde (9-2 MHz).

2.1.3 Einfluss der Druckverhältnisse am LUS auf das Messergebnis der pränatalen LUS-US-Vermessung

Eigene präliminäre Erfahrungen während der ultraschallgestützten Vermessung des unteren Uterinsegments im Rahmen der Geburtsplanungssprechstunde zeigten,

dass der Druck, welcher durch den Kopf des Feten auf das LUS ausgeübt wird, die Messung der Dicke erheblich beeinflusst (Abbildungen 4, 5, 6 und 7).

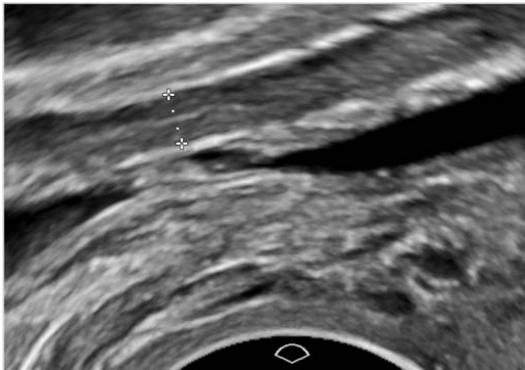


Abb. 4 Myometrium 3,2 mm
Messung ohne Kontraktion



Abb. 5 Myometrium 2,2 mm
Messung während einer Kontraktion

Zeitintervall zwischen den Messungen < 1 Minute, US von vaginal
(Philips Healthcare , EPIQ 7G, 3–10 MHz Endovaginal-US-Sonde, C10-3v)

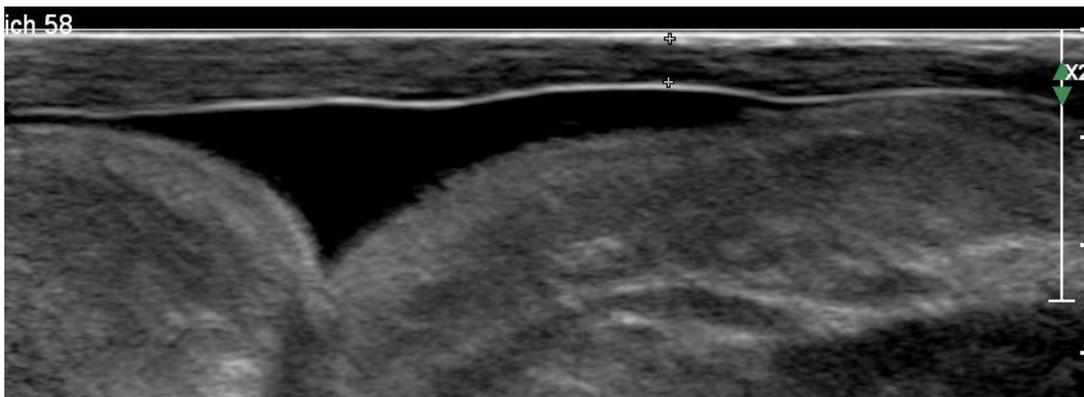


Abb. 6 Myometrium 2,0 mm



Abb. 7 Myometrium 1,7 mm (Kopf des Feten leicht gedreht)
Zeitintervall zwischen den Messungen < 1 Minute, US intraoperativ
(Philips Healthcare , EPIQ 7G, 5–12 MHz Linear-US-Sonde, L12-5)

III. Hypothese: Im Rahmen der pränatalen LUS-US-Vermessung führt der Druck, der durch den Kopf oder das Becken des Feten auf das LUS ausgeübt wird, zu signifikant und klinisch relevant veränderten (‚dünnere(n)‘) Messwerten - gegenüber den Messwerten ohne Druck.

2.1.4 Exploration und Vergleich von Messmethode und Zeitpunkt der pränatalen LUS-US-Vermessung

Jastrow und Kollegen vertreten die Auffassung, dass der kombinierte Einsatz der transabdominalen und transvaginalen Sonografie und die ausschließliche Berücksichtigung des ‚dünnsten‘ LUS-US-Messwertes zur aussagekräftigsten Bewertung der Dicke des unteren Uterinsegments führen (Jastrow et al. 2016a; Jastrow et al. 2016b).

IV. Hypothese: Die Vermessung des unteren Uterinsegments mittels kombiniert transabdominal/-vaginal, präoperativer Sonografie und die ausschließliche Berücksichtigung des ‚dünnsten‘ LUS-US-Messwertes zeigt die stärkste Korrelation zum intraoperativ erhobenen LUS-US-Messwert.

2.2 Methodische Betrachtungen zum Projektteil: SALUTARY-Trial

2.2.1 Studiendesign

Es wurde eine prospektive, klinische, monozentrische Beobachtungsstudie am Perinatalzentrum des Universitätsklinikums Halle der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg konzipiert, die von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bewertet wurde. Die Projektregistrierung erfolgte unter www.clinicaltrials.gov [ID: NCT02827604].

Die Fallzahlschätzung basierte auf Daten von Schmeil et al. (Schmeil et al. 2014b) und eigenen Daten der Pilotstudie. Um Unterschiede bezüglich der primären Outcome-Parameter zu detektieren (Unterschied LUS-Myometriumdicke, gemessen mit Druck durch fetalen Kopf bzw. Becken versus ohne Druck durch fetalen Kopf bzw. Becken auf LUS während der Messung) wurde eine Fallzahl von 20 auswertbaren Teilnehmerinnen berechnet - bei einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer statistischen Power von 80% in einem 2-seitigen t-Test, basierend auf einer erwarteten Differenz von 0,4 mm ($\sigma = 0,45$). Aufgrund der zu erwartenden

hohen Drop-out-Rate von bis zu 40% (Der weitere Verlauf ab Geburtsplanungsphase ist überwiegend schwierig vorhersehbar.) war es erklärtes Ziel, 33 Frauen zu rekrutieren. Diese sollten sich zwischen 34+0/7 und 36+6/7 Schwangerschaftswochen (SSW) zur Geburtsplanung in der rekrutierenden Klinik vorstellen (siehe *Study flow diagram* in Seliger et al. 2018b). Die Indikation für den geplanten Kaiserschnitt war studienunabhängig vor Rekrutierung bereits gestellt worden.

Die Ein-/Ausschlusskriterien für diese Studie sind ebenfalls der Originalarbeit zu entnehmen (Seite 52 und 53, Originalarbeit 1, Seliger et al. 2018b)).

2.2.2 Sonografie des unteren Uterinsegments im 3. Trimester zur Geburtsplanung: Qualität von US-Untersuchungen, -Bildern und -Messwerten

Die gute Darstellung des LUS und die sichere Ableitung von Messwerten, welche dann als Beratungsgrundlage im Rahmen der wichtigen Entscheidungsfindung pro oder contra Spontangeburt bei Z.n. Kaiserschnitt dienen können, sind wichtige Voraussetzungen für ein gutes Outcome von Mutter und Kind. Die tägliche klinische Erfahrung, aber auch das Studium der Literatur lehren uns, dass die Qualität der US-Untersuchung und konsekutiv die Qualität der Abbildungen und erhobenen Messdaten stark schwankt. Ein ganz aktuelles Beispiel für eine deutlich eingeschränkte Qualität der US-Abbildung findet sich bei Barzilay und Kollegen 2018 auf Seite 2, Figure 1 (Barzilay et al. 2018). Es sind daher für den Prozess der Ultraschalluntersuchung Mindestanforderungen zu definieren und Mindestkriterien für die Qualität der US-Abbildungen zu fordern. Die Untersuchungsmethode sollte somit insgesamt einem Standard genügen, der ähnlich wie bei der Nackentransparenzmessung während der Ersttrimester-Screening-Sonografie vordefiniert und ggf. kontrolliert werden kann (Santorum et al. 2017).

Die Kautelen der US-Untersuchung im Rahmen des SALUTARY-Trials wurden im oben erläuterten Sinne definiert:

- Ziel ist die Vermessung der ‚dünnsten‘ Stelle, ausschließlich der Myometriumschicht
- Harnblase mäßig gefüllt: US von abdominal zeigte die Harnblase mit einer Gesamtausdehnung (vertikal) von 4-8 cm

- Darstellung von abdominal:
 - Convex-US-Sonde (9-2 MHz)
 - Linear-US-Sonde (12-5 MHz)
- Darstellung von vaginal:
 - Endovaginal-US-Sonde (10-3 MHz)
- Fokuszone wird im Bereich der dünnsten Stelle des LUS platziert
- es wird die ‚dünnste‘ Stelle des LUS aufgesucht (longitudinale und transversale Schallkopfführung)
- die erste Übersichtsdarstellung des LUS sollte möglichst das gesamte LUS inklusive der ‚dünnsten‘ Stelle zeigen (siehe Pfeil in Abbildung 8 und 9)
- die folgende Detaildarstellung sollte die ‚dünnste‘ Stelle nahezu bildfüllend aufzeigen (siehe Seite 53, Originalarbeit 1, Figure 2)
- die Messkreuze zur Vermessung der ‚dünnsten‘ Stelle sollten so gesetzt werden, dass die innere Kante des Messkreuzes mit:
 - a) der Grenzlinie: Myometrium ⇔ Chorioamniotische Membran mit dezidualisiertem Endometrium
 - b) der Grenzlinie: Myometrium ⇔ utero-vesikales Peritoneum/Muskularis und Mukosa der Harnblase ODER Perimetrium (je nachdem, ob die ‚dünnste‘ Stelle cranial oder caudal der Blasenumschlagsfalte detektiert wird)

verschmilzt (Uharček et al. 2015).
- bei Auftreten einer Kontraktion sollte die Untersuchung unterbrochen werden
- Achtung - das sichere Auffinden der ‚dünnsten‘ Stelle - ggf. auch cranial der Blasenumschlagsfalte - ist notwendig, da es selten Fälle gibt, die bei Z.n. primärem Kaiserschnitt (vor dem Auftreten von Kontraktionen) das Defektareal am LUS bis zu 11cm oberhalb des inneren Muttermundes aufweisen (Laflamme et al. 2011).

In der vorgestellten Studie gehörte zum Procedere zudem die Vermessung sowohl bei anliegendem Kindsteil, respektive Druckeinwirkung auf das Myometrium, als auch ohne anliegendem Kindsteil (siehe Seite 53, Originalarbeit 1).



Abb. 8 Darstellung unteres Uterinsegment bei Z. n. Sectio caesarea in der späten Austreibungsphase von abdominal (Pfeil = dünnste Stelle) (Philips Healthcare , EPIQ 7G, 2–9 MHz Convex-US-Sonde, C9-2)

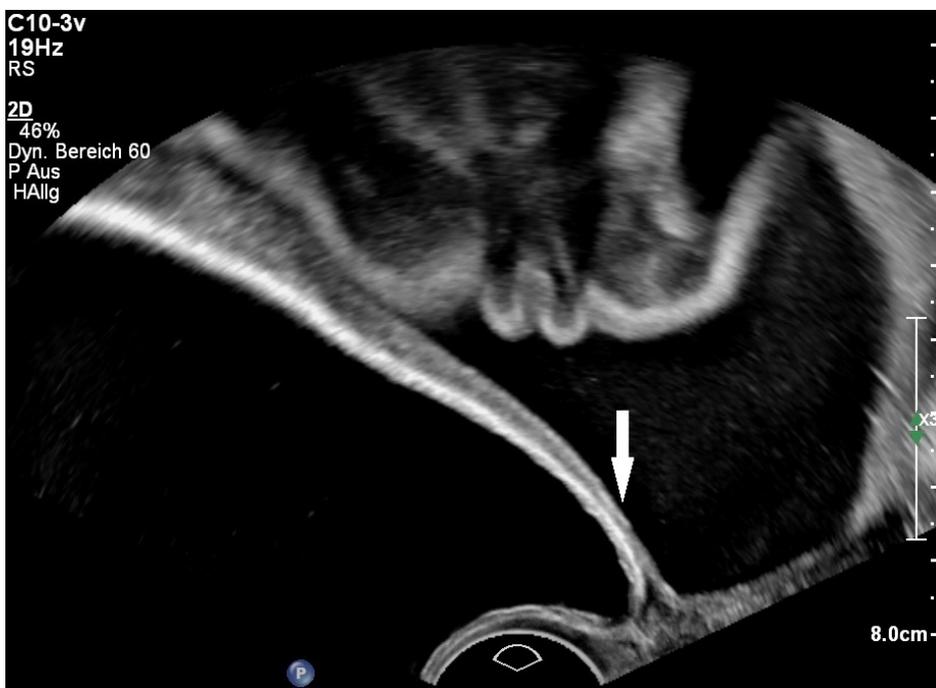


Abb. 9 Darstellung unteres Uterinsegment bei Z. n. Sectio caesarea in der späten Austreibungsphase von vaginal (Pfeil = dünnste Stelle) (Philips Healthcare , EPIQ 7G, 10-3 MHz Endovaginal-US-Sonde, C10-3v)

2.2.3 Intraoperativer Ultraschall am LUS - Erstbeschreibung

Bezüglich der Kautelen, die Beschreibung der intraoperativen Vermessung des unteren Uterinsegments in Wort und Bild betreffend, wird auf die Originalarbeit 1 Seite 54 verwiesen.

2.3 Ergebnisse

Die **intraoperative Vermessung** des unteren Uterinsegments konnte erfolgreich etabliert und durchgeführt werden. Sowohl die Praktikabilität während der OP-Phase zwischen Hautschnitt und Kindsentwicklung (durchschnittliche Dauer der Untersuchung < 30 Sekunden) als auch der sichere Umgang mit der Ultraschallsonde im sterilen Setting und die Qualität der US-Bilder zeugen vom wissenschaftlichen und klinischen Potential der Methode (Seliger et al. 2018b). Die durchschnittliche Myometriumdicke unter ausschließlicher Berücksichtigung der ‚dünnsten‘ Stelle betrug 2,83 mm zum Zeitpunkt der Geburtsplanung (Range 1,0-4,4 mm; $\odot 35+2/7$ SSW) und 2,30 mm präoperativ (Range 0,7-4,4 mm; $\odot 38+3/7$ SSW; $p=0,01$, $n_{\text{Messungen}}=58$).

Beim Vergleich der Messwerte, erhoben mittels Linear-US-Sonde (12-5 MHz) versus Convex-US-Sonde (9-2 MHz) zeigte sich keine systematische Abweichung (siehe Bland-Altman Plot in Abbildung 10, Abb. in Originalarbeit nicht enthalten).

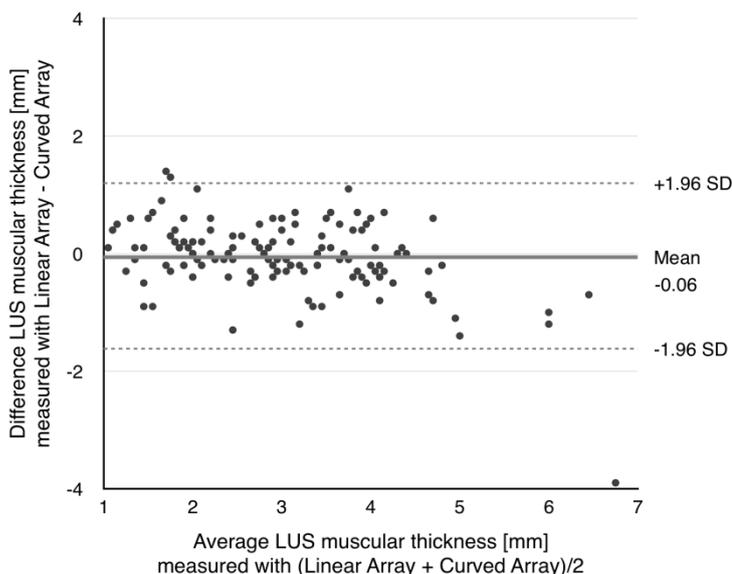


Abbildung 10 Bland Altman Plot: Dicke des Myometriums (LUS) gemessen mittels Linearer- versus Convex-US-Sonde ($n_m=133$, $p=0,24$)

Der Vergleich der Ergebnisse der LUS-Myometrium-Dicken-Messung mit Druck, der durch den Kopf bzw. das Becken des Feten auf das LUS ausgeübt wird, versus ohne Druck zeigte eine Differenz: $-0,37$ mm ($p < 0,001$; $n_{\text{Messungen}}=243$; siehe Seite 56, Originalarbeit 1, Figure 4).

Verfährt man nach der von Jastrow und Kollegen vorgeschlagenen Kombinationsmethode (Einsatz der transabdominalen und transvaginalen Sonografie und ausschließliche Berücksichtigung des ‚dünnsten‘ LUS-US-Messwertes, (Jastrow et al. 2016b)) und verwendet ausschließlich die Werte, welche ohne Druck auf das LUS gemessen wurden, lassen sich die höchsten Korrelationswerte zwischen dem präoperativen Ultraschall und dem intraoperativen Ultraschall detektieren (Pearson Korrelation-Koeffizient: $0,86$; p-Wert: $6,18 \cdot 10^{-8}$; Konfidenzintervall: $[0,70; 0,94]$). Wendet man das gleiche Procedere zur Geburtsplanung ($\text{O}35 + 2/7$ SSW) an und vergleicht mit den intraoperativen Werten ($\text{O}38 + 3/7$ SSW), so zeigt sich ein Pearson Korrelation-Koeffizient: $0,47$; p-Wert: $0,09$; Konfidenzintervall: $[-0,08; 0,80]$ (Seite 59, Originalarbeit 1, Figure 5).

3 Intra- und Inter-Observer-Variation und Präzision verschiedener Methoden der Scherwellen-Elastografie bei der Untersuchung zirkumskripter Objekte - eine Studie am Phantommodell

3.1 Hypothesengenerierung - Validität, Reliabilität und Objektivität der Methode Elastografie bei der Untersuchung kleiner, scharf abgegrenzter Objekte

Der quantitative Ultraschall (Elastografie) ist eine Methode, die - ähnlich dem menschlichen Tastsinn - Objekte auf deren Konsistenz prüfen kann. Die US-Elastografie dringt so in Organregionen vor, die der Hand des Arztes verborgen bleiben (Friedrich-Rust et al. 2016a; Friedrich-Rust et al. 2016b; Liu et al. 2016). Seit seiner Einführung vor rund 25 Jahren ist auf diese Weise mittels Elastografie nicht-invasiv die Beurteilung biomechanischer Eigenschaften (Steifigkeit / Elastizität) von Geweben oder Organanteilen möglich (Gennisson et al. 2013).

Elastizität ist eine biomechanische Gewebeeigenschaft, welche beschreibt, dass ein Körper bzw. ein Gewebe unter Krafteinwirkung seine Form verändert und nach Wegfall der einwirkenden Kraft in seine Ursprungsform zurückkehrt. Der quantitative Ultraschall respektive die Elastografie bedient sich einer existierenden Methode - der konventionellen Ultraschalltechnik. Gemeinsam ist allen Elastografie-Verfahren, dass sie ‚Ultraschall‘ nutzen, um die innerhalb von Geweben stattfindende Deformation, welche als Reaktion auf eine Krafteinwirkung stattfindet, zu detektieren. Die ultraschallgestützten Messungen werden hierbei in speziellen Bildgebungs-Modi durchgeführt.

Die in den hier vorgestellten Projekten verwendeten Verfahren sind den Scherwellen-Elastografie-Methoden zuzuordnen. Durch einen US-induzierten, fokussierten Impuls („Push-Puls“) entsteht in der Tiefe des Gewebes eine mechanische Krafteinwirkung, welche Scherwellen auslöst. Scherwellen sind Transversalwellen, d.h. die Schwingung erfolgt senkrecht zur Ausbreitungsrichtung. Das Gegenteil - eine Longitudinalwelle - ist beispielsweise bei der Ausbreitung von Schall zu finden. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Scherwellen hängt maßgeblich von der Gewebesteifigkeit ab. Steifigkeit beschreibt den Widerstand eines Gewebes gegen elastische Verformung. Das heißt, letztlich erlaubt die Messung der Scherwellen-Geschwindigkeit Rückschlüsse auf die Steifigkeit und die Elastizität des Gewebes.

Drückt man die Zusammenhänge in physikalischen Gleichungen aus, stellen sie sich wie folgt dar:

$$\text{Scherwellengeschwindigkeit}(V_{sw}) = \sqrt{(\text{Scher-/Gleit-Modul}(G) / \text{Materialdichte}(\rho))}$$

$$\text{Elastizitätsmodul}(E) \approx 3 \times G$$

$$\Rightarrow E \approx 3 \times \rho \times V_{sw}^2 \text{ [Pa = N/m}^2\text{]}$$

Der Elastizitätsmodul (= E, Dehnungs-Modul oder ‚Young’s Modul‘) ist umso größer (höher), je mehr Widerstand ein Gewebe seiner elastischen Verformung entgegengesetzt. Ein Gewebe mit einem hohen Elastizitätsmodul ist ‚steifer‘ als ein Gewebe mit niedrigem E-Wert (Sigrist et al. 2017).

Aus dem Ultraschall-Bildsignal bzw. den Pixelverschiebungen können die Gewebetexturverschiebungen - vermittelt durch Scherwellen - abgelesen werden

und lassen so einen Rückschluss auf die Geschwindigkeit der Scherwellen, respektive die Steifigkeit und die Elastizität im entsprechenden Gewebe zu (Bamber et al. 2013).

Bei der sog. Point-Scherwellenelastografie wird im Gewebe an einem Punkt ein 'Push-Puls' gesetzt ('point shear wave elastography' (pSWE) = 'acoustic radiation force impulse (ARFI)-quantification') und die quantitative Messung durchgeführt. Bei der zweidimensionalen Scherwellenelastografie ('two dimensional shear wave elastography' (2D-SWE)) wird der 'Push-Puls' in verschiedenen Tiefen im Gewebe gesetzt und es kann ein 2D-Bild der elastografischen Eigenschaften des Gewebes reproduziert werden (Dietrich et al. 2017).

Hauptanwendungsgebiet der Elastografie ist derzeit die Leberelastografie. Die Untersuchung kleinerer, scharf umgrenzter Objekte rückt jedoch zunehmend in den Fokus aktueller Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der quantitativen Sonografie. So überprüften Martin et al. Sehnen bei Zustand nach Naht, im Stadium der Wundheilung auf ihre biomechanischen Eigenschaften: Elastizität/Steifigkeit und Rissfestigkeit. (Martin et al. 2015). Als problematisch stellt sich insbesondere der Einfluss des Umgebungsgewebes auf die erhobenen Messwerte bei zirkumskripten Objekten dar (Martin et al. 2015; Arda et al. 2011; Chernak et al. 2013). Die Auswahl der Elastografie-Methode, der Ultraschall-Sonde, die Einstellungen der 'Default settings' und die Anpassung der Region-Of-Interest (ROI) stellen technische Voraussetzungen dar, die zunächst am Phantommodell systematisch untersucht und erst nach wissenschaftlich fundierter Beurteilung in zukünftigen, klinischen Studien an zirkumskripten Objekten - wie dem unteren Uterinsegment - angewendet werden sollten.

Den geplanten in/ex-vivo Studien am unteren Uterinsegment, die u.a. der wissenschaftlichen Evaluation der Elastografie-Methode (angewandt i.R. der Geburtsplanungs-Ultraschall-Untersuchung) dienen sollte, wurde daher eine Studie am Phantommodell voran gestellt.

V. Hypothese: Bei der Anwendung der 'Point Scherwellen-Elastografie' (pSWE) und der '2D-Scherwellen-Elastografie' (2D-SWE) treten keine Unterschiede bzgl. der Messgütekriterien (Inter-Observer-Variation, Intra-Observer-Variation) bei der Vermessung zirkumskripten Objekte auf.

VI. Hypothese: Die US-Elastografie-Methode 2D-SWE inklusive Anwendung der variablen ROI liefert exaktere Ergebnisse (geringere relative Messfehler), als die pSWE-Methode inklusive Verwendung einer fixierten ROI bei der Bestimmung der biomechanischen Eigenschaft ‚Steifigkeit‘ zirkumskriptor Objekte.

VII. Hypothese: Mit Anpassung der ROI genau an die Grenzen zirkumskriptor Objekte ergeben sich die exaktesten Ergebnisse (kleinster relativer Messfehler) gegenüber einer zu klein bzw. zu groß gewählten ROI.

3.2 Methodische Betrachtungen zur Elastografie-Phantomstudie

3.2.1 Studiendesign

Es wurde eine Ultraschallstudie am Elastografie-Phantommodell konzipiert, die 8 Zielobjekte, vier Untersucher, 3 Ultraschall-Systeme und 4 verschiedene US-Sonden einschloss. Die US-Untersuchungen fanden an Tag 1 und Tag 8 der Studie statt.

3.2.2 Messtechnik und Procedere

Bezüglich der technischen Grundlagen und Details zu den verschiedenen, verwendeten US-Elastografie-Methoden wird auf die sehr ausführliche Beschreibung in der Originalarbeit 2 verwiesen (Seite 61 bis Seite 64 (Seliger et al. 2017)). Die wichtigsten Fakten aus Table 1 auf Seite 63 aus der Originalarbeit 2 werden an dieser Stelle kondensiert dargestellt, da sie für die Bewertung der fünf untersuchten Methoden im Folgenden zwingend notwendig sind:

Methode 1	pSWE	Linear-Sonde/4,0-9,0 MHz	Acuson S3000
Methode 2	pSWE	Convex-Sonde/1,0-4,5 MHz	Acuson S3000
Methode 3	pSWE	Convex-Sonde/1,0-5,0 MHz	Epiq 7
Methode 4	2D-SWE	Convex-Sonde/1,0-6,0 MHz	Aplio 500
Methode 5	2D-SWE	Convex-Sonde/1,0-6,0 MHz	Aplio 500

Auf ein grundsätzliches und entscheidendes Detail wird in Bezug auf Methode 5 (2D-Scherwellen-Elastografie; 357BT Convexprobe, 1-6 MHz; Aplio 500 V 6.0, Canon Medical Systems Corporation, Japan) verwiesen: Ausschließlich die Methode 5 lässt die variable Anpassung der ROI an das zu untersuchende Objekt zu („best fitted“). Ein informatives Bild bietet die Originalarbeit 2 (Figure 3) Seite 64.

Während im ersten Studienteil die fünf verschiedenen Methoden speziell im Hinblick auf die Messgütekriterien Inter-Observer Variation und Intra-Observer-Variation bei der elastografischen Vermessung zirkumskripter Objekte untersucht wurden, steht im zweiten Studienteil die Optimierung der Messbedingungen mittels variabler ROI im Fokus der Bemühungen.

Das Zielobjekt im Elastografie-Phantommodell, welches im zweiten Studienteil untersucht wurde, besitzt einen Durchmesser von 20mm (Typ 1-4 B in Figure 2 der Originalarbeit 2, Seite 63). Die quantitative Elastografie-Ultraschall-Messung der Steifigkeit/der Elastizität der 4 Objekte wurde je 5x mit einem ROI-Durchmesser von 40, je 5x mit ROI 38, je 5x mit ROI 36, ... usw. bis zu einem ROI-Durchmesser von 2 mm ausgeführt – siehe Originalarbeit 2, Figure 3 auf Seite 64.

3.3 Ergebnisse

3.604 quantitative Ultraschall-Elastografie-Messungen unter standardisierten Bedingungen am Phantommodell konnten durchgeführt werden.

Die Intra-Observer-Variation der Messung des Elastizitätsmoduls [kPa] wurde über alle Methoden mit einem Intraclass Correlation Coefficient (ICC) von 0,93 (95% CI [0,897; 0,951]) bewertet. Die Inter-Observer-Variation resultierte in einem ICC von 0,98 (95% CI [0,970; 0,987] siehe auch Figure 4 und 5 in Originalarbeit 2, Seite 65).

Die Exaktheit der Methoden 1-3 (pSWE) zum einen und der Methoden 4 und 5 (2D-SWE) zum anderen unterschied sich signifikant (Mann-Whitney-Test U Test: $p < 0,001$, $n = 224$). Der kleinere relative Messfehler trat bei den 2D-SWE-Methoden auf. Die Genauigkeit der Elastografie-Methode 2D-SWE inklusive variabler ROI-Anpassung an das Ziel-Objekt wurde geprüft. Der kleinste relative Messfehler trat auf, wenn die ROI nicht auf den Grenzen des Objekts sondern 3mm innerhalb des Ziel-Objekts platziert wurde (siehe Figure 10 in der Originalarbeit 2, Seite 67).

4 Ultraschall-Elastografie des unteren Uterussegments bei Frauen im Zustand nach Sectio caesarea: Vergleich von In / Ex-Vivo Elastografie versus Zug-Spannungs-Dehnungs-Ruptur-Analyse

QUANTUSLUS-Trial (QUANTitative UltraSound of Lower Uterine Segment)

ClinicalTrials.gov ID: NCT02827591

4.1 Hypothesengenerierung - quantitative Sonografie (Elastografie) in/ex-vivo und Charakterisierung der biomechanischen Eigenschaften des unteren Uterinsegments bei Z.n. Sectio caesarea im Zugversuch ex-vivo

Pollio konnte bereits 2006 nachweisen, dass das untere Uterinsegment bei Narbendehiszenz einen höheren Kollagengehalt aufweist (Pollio et al. 2006). Wu und Kollegen gelang es im Jahr 2017, die verminderte Dichte von glatten Muskelzellen im LUS-Gewebe bei Z.n. Sectio gegenüber Kontrollen aufzuzeigen (Wu et al. 2018). Der Nachweis, dass ein höherer Kollagengehalt (Typ IV) den Elastizitätsgrad - detektiert mittels quantitativer Sonografie - in anderen Organen (Leber) modifiziert, wurde von einer japanischen Arbeitsgruppe erbracht (Kudo et al. 2013).

Aktuelle Studien zeigen, dass die Methode der quantitativen Sonografie (Elastografie) das Potenzial besitzt, biomechanische Eigenschaften von Sehnen (z.B. Elastizität/Steifigkeit und ‚Reißfestigkeit‘ sowie ‚Rupturmoment‘) in vitro und in vivo zu beurteilen (Cortes et al. 2015; Martin et al. 2015).

Das Hauptziel der QUANTUSLUS-Studie war es daher zu beurteilen, ob die biomechanischen Eigenschaften des LUS durch quantitativen Ultraschall (Elastografie) bestimmt werden können.

Um die biomechanischen Eigenschaften des unteren Uterinsegments bei Z.n. Sectio caesarea zu untersuchen, sollte ein Experimentalaufbau realisiert werden, der die biomechanische Charakterisierung des Gewebes erlaubt. Ferner sollte die zeitgleiche Möglichkeit ultraschallgestützter Messungen am LUS-Gewebepräparat implementiert werden.

Erster Schritt war es, einen ex-vivo Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuch und eine Reißfestigkeits-Ruptur-Analyse einschließlich der Möglichkeit von simultaner Anwendung der quantitativen Sonografie (Elastografie) zu etablieren. Der zweite Schritt war die Prüfung auf Korrelation zwischen Messwerten der LUS-Elastizität/Steifigkeit unter Verwendung der Elastografie in-/ex-vivo und den Ergebnissen der Zug-Spannungs-Dehnungs-Reißfestigkeits-Analyse. Der Vergleich verschiedener Ultraschall-Elastografie-Methoden in-/ex-vivo war zudem geplant.

VIII. Hypothese: Die Quantifizierung der biomechanischen Eigenschaft ‚Elastizität/Steifigkeit‘ des unteren Uterinsegments ermöglicht Rückschlüsse auf dessen ‚Reißfestigkeit‘ und den ‚Rupturmoment‘.

IX. Hypothese: Die Methode der quantitativen Sonografie (Elastografie) detektiert biomechanische Eigenschaften des unteren Uterinsegments bei Z.n. Sectio caesarea (Steifigkeit/Elastizität): Die in/ex-vivo ultraschallgestützt erhobenen Messwerte (Elastizitätsmodul) korrelieren mit den Messgrößen (komplexer/dynamischer Elastizitätsmodul), welche im ex-vivo Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuch (‚Goldstandardversuch‘) erhoben werden.

4.2 Methodische Betrachtungen zum QUANTUSLUS-Trial

4.2.1 Studiendesign

Der QUANTUSLUS-Trial (QUANTitative UltraSound of Lower Uterine Segment) ist eine explorative klinisch/experimentell ausgerichtete Ultraschall-Studie, die am Perinatalzentrum des Universitätsklinikum Halle durchgeführt und nach positivem Ethik-Kommissionsvotum unter www.clinicaltrials.gov registriert wurde: ID NCT02827591.

4.2.2 Biophysikalische Grundlagen, Messtechnik und Procedere

Unter Punkt 3.1 sind die physikalischen Zusammenhänge zwischen Scherwellengeschwindigkeit (V_{sw}), Scher-/Gleit-Modul (G) und Elastizitätsmodul (E) erläutert worden.

$$E \approx 3 \times \rho \times V_{sw}^2 \text{ [Pa = N/m}^2\text{]}$$

Ein Gewebe, welches einen hohen Elastizitätsmodul aufweist, begegnet dem Versuch seiner elastischen Verformung mit einem höheren Widerstand, es ist ‚steifer‘.

Der Elastizitätsmodul (E) ist ein Gewebe(Material)-Kennwert, ein metrisches Maß, welches im ideal linearelastischen Bereich den Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung bei Verformung eines Körpers beschreibt. E ist im **Hookeschen Gesetz** die Proportionalitätskonstante. Im Zug-Spannungs-Dehnungs-Diagramm gilt für die gemessene Kraft (F) am Objekt bzw. den Ausgangsdurchmesser (A_0) des Untersuchungsobjektes sowie die Längenänderung (ΔL) und die Ausgangslänge des Objektes (L_0):

$$\begin{aligned} \Rightarrow E &= \text{Spannung/Dehnung} \\ &= (F / A_0) / (\Delta L / L_0) \end{aligned}$$

Zur Verdeutlichung wird hier ein typisches Zug-Spannungs-Dehnungs-Diagramm für das untere Uterinsegment gezeigt (Abbildung 11 - siehe nächste Seite). Die Spannungs-Dehnungs-Kurve enthält einen linear ansteigenden Teil (‚Hooksche Gerade‘), der die Berechnung des komplexen/dynamischen Elastizitätsmodul (Proportionalitäts-konstante) erlaubt. Nachdem im Bereich der ‚Hookschen Gerade‘ die Spannungs-Dehnungs-Kurve linear verläuft, erreicht sie anschließend die Streckgrenze (‚yield point‘ = YP, = Fließgrenze). Ab diesem Punkt beginnt sich das LUS - zumindest anteilig - irreversibel zu deformieren. In der Spannungs-Dehnungs-Kurve des unteren Uterinsegments (‚Narbenregion‘) ist die Streckgrenze mit der ‚Reißfestigkeit‘ gleich zu setzen. Die Dehnung setzt sich nun im vornehmlich plastischen Dehnungsanteil fort und erreicht am Ende den ‚Bruchpunkt‘ (‚break point‘ (BP) = strength, ‚Beanspruchbarkeit‘ = ‚Bruchkraftpunkt‘ = ‚Rupturmoment‘), an dem das LUS vollständig in zwei Teile zerreißt (Buhimschi et al. 2006).

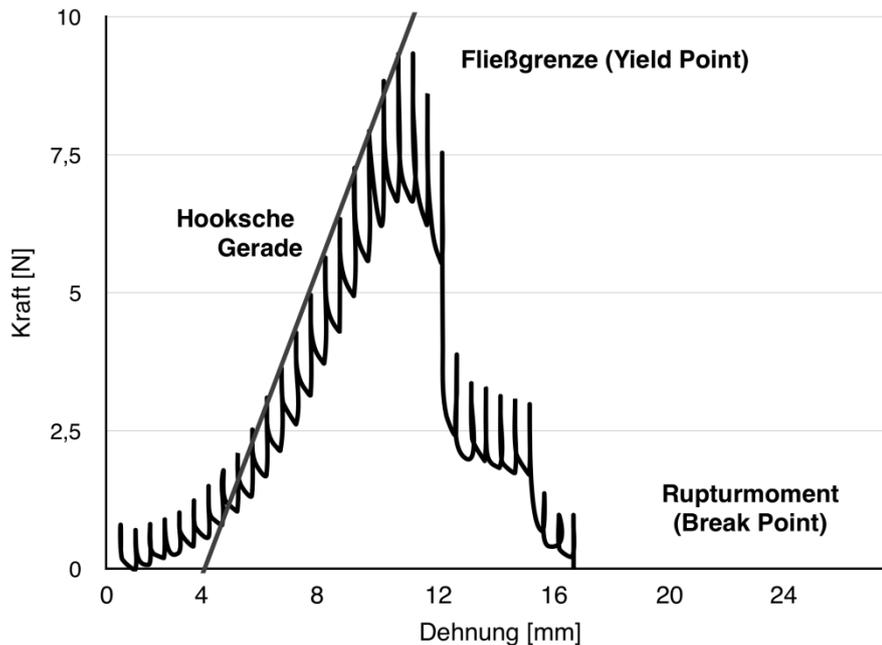


Abbildung 11 Zug-Spannungs-Dehnungs-Diagramm für das untere Uterinsegment

Anders als Sehnen, die eine völlig abweichende Grundausstattung von Collagenfasertypen besitzen und bei denen die Steifigkeit eine der wichtigsten biophysikalischen Eigenschaften ist (Martin et al. 2015; Cortes et al. 2015), steht beim unteren Uterinsegment mit der Elastizität eine biophysikalische Eigenschaft im Vordergrund, die durch Heilungsvorgänge („Narbenbildung“ und damit höherer Gesamt-Collagenanteil) negativ beeinträchtigt wird (Pollio et al. 2006; Buhimschi et al. 2006).

Konsekutiv wird in den wenigen bisher vorliegenden Arbeiten und im Gegensatz zur Einschätzung bei Sehnen, die biophysikalische Eigenschaft ‚Steifigkeit‘ am LUS als Ursache für pathologische Verläufe gesehen. Buhimschi und Kollegen postulieren: Im Kollektiv der Frauen mit sekundärer Sectioindikation hat die in ihrer Studie nachgewiesene höhere Steifigkeit des LUS dazu geführt, dass non-compliantes Gewebe die ausreichende Dilatation des LUS verhindert (Buhimschi et al. 2006).

Das hier vorgestellte ex-vivo Experiment beruht in seiner Methodik auf vorangegangenen Versuchen von Downing und Sherwood (Downing und Sherwood 1985) sowie Buhimschi und Kollegen (Buhimschi et al. 2006) und simuliert die Belastung des LUS während der Kontraktionen. Die Gewebepreparate aus dem dünnsten Bereich des LUS („Narbenregion“) werden jeweils 0,5 mm im 1-minütigen Intervall auseinandergezogen (Zug): Dehnungsphase 1 Sekunde und Äquilibrium-Phase 59 Sekunden (Abtaste: 20 Hz). Über einen Rechner

werden Längenmaße und Spannung (uniaxial) erfasst und in einem Spannungs-Dehnungs-Diagramm dargestellt (Seliger et al. 2018a). Nach jeder Dehnungsphase folgte in der Äquilibrierungs-Phase ein Abfall der Spannung auf ein Niveau, welches höher lag als vor der letzten Dehnungsphase. Es zeigt sich konsekutiv ein ‚Sägezahn-Muster‘ der Kurve. Da sich hieraus die biophysikalischen Eigenschaften des LUS als ein Körper mit viskoelastischen Eigenschaften in diesem Bereich ableiten lassen, entspricht der berechnete Modul (siehe oben) nicht dem Elastizitätsmodul, sondern ist ein Surrogat-Marker für den ‚komplex-/dynamischen Elastizitätsmodul‘ viskoelastischer Körper (Buhimschi et al. 2006).

4.3 Ergebnisse

Zweiundzwanzig ex-vivo Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuche einschließlich ihrer Auswertung mittels der Rupturmoment-Analyse konnten an LUS-Präparaten von Frauen im Z.n. Sectio caesarea durchgeführt werden (ad Hypothese VIII). Mit dem hier rekrutierten Kollektiv handelt es sich um die größte Versuchsreihe weltweit. Zudem wurden erstmalig durch Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuche (‚Goldstandard‘) ermittelte Werte zur Elastizität des LUS-Gewebes mit in-/ex-vivo mittels quantitativem Ultraschall (Elastografie) detektierten Elastizitätsmodul-Werten korreliert (ad Hypothese IX).

Mit den Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuchen gelang ex-vivo die Bestätigung der aus zahlreichen klinischen Studien postulierten Abhängigkeit zwischen LUS-Dicke und Rupturrate: Je dicker das LUS-Präparat, desto größere Dehnung ist erforderlich, um den Rupturmoment (‚Break Point‘) zu erreichen – siehe Originalarbeit 3, Figure 5 auf Seite 75 (ad Hypothese VIII).

Es konnte darüber hinaus erstmalig gezeigt werden, dass auch für das LUS-Gewebe im Z.n. Sectio caesarea der bei anderen Geweben, z.B. Sehnen bekannte Zusammenhang zwischen Steifigkeit und ‚Reißfestigkeit‘ gilt (Pearson Korrelationskoeffizient: 0,69; p-Wert: 0,001; Konfidenzintervall: [0,34; 0,88], n=19). Die ‚Reißfestigkeit‘ ist mit der Kraft gleichzusetzen, welche notwendig ist, um die Streckgrenze/Fließgrenze, den sog. ‚yield point‘ zu erreichen (ad Hypothese VIII).

Während aber für den Zusammenhang zwischen Steifigkeit und ‚Reißfestigkeit‘ keine Ausreißerwerte detektiert wurden, zeigt die Korrelation LUS-Dicke (A_0) versus Rupturmoment (‚Break Point‘: $\Delta L / L_0$) bereits im Streudiagramm zwei auffällige Werte (siehe Originalarbeit 3, Figure 5 auf Seite 75). Zwei LUS-Präparate entsprechen nicht der erwarteten Abhängigkeit zwischen Dicke und Rupturmoment. Ein Extremwert (auf der 5. Perzentile) und ein Ausreißerwert (deutlich unter der 5. Perzentile) werfen die Frage auf: Warum reißen in diesen beiden Fällen Gewebe-Präparate des unteren Uterinsegments bei deutlich geringerer Dehnung, als es aufgrund ihrer Dicke zu erwarten wäre?

Mit Blick auf die biomechanischen Eigenschaften dieser LUS-Präparate zeigt die Datenanalyse: Beide LUS-Präparate sind mit Abstand die zwei Gewebe mit dem höchsten Wert für den komplexen/dynamischen Elastizitätsmodul ($>2\text{MPa}$). Für das ‚Ausreißer-Präparat‘ wurden bereits in-vivo Elastizitätsmodul-Werte im obersten Quantil-Bereich mittels quantitativer Sonografie (Elastografie) gemessen (Acuson S3000 1.5 / Sonde 9L4: Quantil=1,00; Epiq7 1.5: Quantil=1,00; Aplio 500 V 6.0: Quantil=0,94).

Ad Hypothese IX: Insbesondere für die Methode, welche bereits in den Phantom-Studien-Messreihen (siehe Punkt 3) die höchste Messgenauigkeit bot (2D-SWE variable ROI, Aplio 500 V 6.0, 375BT Convex-US-Sonde, 1.0-6.0 MHz), fanden sich gute Korrelationswerte zwischen ex-vivo ultraschallgestützt erhobenen Messwerten (Elastizitätsmodul) mit den Messgrößen, welche im ex-vivo Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuch erhoben wurden (komplexer / dynamischer Elastizitätsmodul): Pearson Korrelation-Koeffizient: 0,78; Konfidenzintervall: [0,48; 0,92]; p-Wert: $<0,001$.

5 Kann die ultraschallgestützte Intervention im Rahmen der Re-Sectio caesarea das Gefüge der Narbe verbessern und damit die Anzahl der Narben reduzieren? Eine prospektive, kontrollierte, klinische Interventionsstudie

OP-STAR-Study (Optimization of the Healing Process of the Uterine Scar Tissue after Re-Cesarean Section)

ClinicalTrials.gov ID: NCT02703519

5.1 Hypothesengenerierung – von geopolitischen Entwicklungen über britische Guidelines zu offenen Fragen im Rahmen einer Standard-Operation im Kreißaal-OP

Vikhareva Osser und Kollegen berichteten bereits im Jahr 2009, dass die Prävalenz von ausgedehnten Narbendefekten (sog. ‚niches‘) mit der Anzahl der durchgeführten Kaiserschnittoperationen steigt (Osser et al. 2009; Ofili-Yebovi et al. 2008). Bei Frauen im Z.n. mehreren Kaiserschnitt-Operationen ist es z.T. unmöglich, für jede durchgeführte Uterotomie jeweils eine ‚Narbe‘ nachzuweisen. Ofili-Yebovi postulierte daher, dass einige Re-Uterotomien an genau der gleichen Stelle wie die vorherige durchgeführt werden (Ofili-Yebovi et al. 2008). Es lässt sich jedoch sonografisch bei Frauen im Z.n. Re-Sectio caesarea eine ‚Doppelnarbenbildung‘ zwischen 48% bis 63% nachweisen (Ofili-Yebovi et al. 2008; Osser et al. 2009).

In Krankenhäusern der Krisen- und Kriegsgebiete auf dem Territorium der *Arabischen Republik Syrien* werden Frauen teilweise ausschließlich per Kaiserschnitt entbunden, weil zeitliche und personelle Ressourcen fehlen, um Frauen unter der Spontangeburt sicher zu betreuen (persönliche Kommunikation mit einem ärztlichen Kollegen aus dieser Region). Die *Arabische Republik Syrien* gehört zu den Ländern, deren Bevölkerung eine gegenüber Deutschland signifikant höhere Geburtenrate und Gesamt-Fruchtbarkeitsrate aufweist (Central Intelligence Agency 2018; Erdmann und Fischer 2018). Befördert durch die perinatale Betreuung von Migrantinnen u.a. aus dem Gebiet der *Arabischen Republik Syrien* stellt sich den Ärztinnen und Ärzten in Deutschland zunehmend die Frage, ob im Rahmen einer Re-Sectio caesarea darauf hingearbeitet werden kann, dass das untere Uterinsegment (die ‚Narbenregion‘) durch modifizierte, operative Schritte

sekundärprophylaktisch vor Komplikationen in einer Folge-Schwangerschaft - bis hin zu Narbenschwangerschaften - geschützt werden kann?

Im besten Fall gelingt es, das dritte Kind im Zustand nach Re-Sectio caesarea auf natürlichem Weg per Spontangeburt zu gebären. Die Leitlinie der RCOG empfiehlt für diesen Fall besondere Vorsicht, rät aber keineswegs kategorisch vom Spontangeburtversuch - auch bei Z.n. Re-Sectio caesarea ohne Spontangeburtanamnese - ab (Gupta et al. 2017).

Im Jahr 1770 beschrieb Le Bas als erster die Naht der Uterotomie im Rahmen einer Kaiserschnitt-Operation (Bas 1770). Kehrer modifizierte die Technik der Uterotomie-Naht 1882 grundlegend und gilt daher als einer der Begründer der modernen Kaiserschnitt-OP-Technik (Kehrer 1882). Neben anderen Kollegen, modifizierte Michael Stark die Technik der Sectio caesarea mit dem Ziel lang- und kurzfristige Komplikationsraten zu reduzieren (Stark et al. 1995). In der hier vorgestellten Studie wird eine Modifikation des Procedere bei Re-Sectio caesarea erstmals vorgestellt und untersucht.

X. Hypothese: Die ultraschallgestützte Resektion der dünnsten Region des unteren Uterinsegments („Narbenregion“) bei Z.n. Kaiserschnitt im Rahmen der Re-Sectio caesarea verbessert das Gefüge der Narbe und reduziert die Anzahl der Narben.

5.2 Methodische Betrachtungen - Darstellung der Intervention

5.2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-randomisierte, kontrollierte, klinische Interventionsstudie. Das Schema zum Studienablauf ist der Originalarbeit 4, Seite 80, Figure 1) zu entnehmen.

5.2.2 Messtechnik und Procedere

In die Studie wurden Frauen a) vor der ersten geplanten Sectio caesarea bzw. b) im Zustand nach Sectio caesarea vor einer geplanten Re-Sectio caesarea eingeschlossen. Während die Frauen vor einer ersten Sectio die Kontrollgruppe I

bildeten, wurde aus dem Kollektiv mit geplanter Re-Sectio caesarea sowohl die Kontrollgruppe II als auch die Interventionsgruppe rekrutiert.

Für diese drei Gruppen wurde folgender Ablauf geplant:

- Kontrollgruppe I: Studieneinschluss nach Indikationsstellung für die erste Sectio caesarea
⇒ übliches Procedere, normale OP-Technik

- Kontrollgruppe II: Studieneinschluss vor einer geplanten Re-Sectio caesarea
⇒ übliches Procedere, normale OP-Technik

- Interventionsgruppe: Studieneinschluss vor einer geplanten Re-Sectio caesarea
⇒ i.R. der Re-Sectio caesarea: Ultraschallgestützte Resektion der ‚Narbenregion‘ am LUS

In die Kontrollgruppe II und die Interventionsgruppe wurde alternierend ‚Woche um Woche‘ eingeschlossen. Die Operationen fanden dann abhängig vom Routine-Operationsplan des Universitätsklinikum zufällig verteilt über die Woche statt. So war gewährleistet, dass zum einen der ‚Rekrutierungsbias‘ und zum anderen der systematische Fehler durch ‚gute und schlechte‘ Operations-Bedingungen minimiert wurde.

Die **Intervention** (siehe Abbildungen 12 und 13 auf Seite 30) bestand aus folgenden Schritten:

- intraoperativer US mittels Linear-Sonde (12-5 MHz) und Detektion der dünnsten Region am unteren Uterinsegment (= ‚Narbenregion‘, siehe Bereich gestrichelte Linie in Abbildung 12)
- Präparieren bzw. Abschieben der Harnblase wenn notwendig
- Uterotomie direkt am cranialen Übergang von normal konfiguriertem Myometrium zu dünner Region (siehe Pfeil, Abbildung 12)
- Entwicklung des Fetus nach üblichem Procedere
- Resektion von bis zu 5-7 x 2-3 cm des dünnsten Anteils am unteren Uterinsegment in der Region, welche zuvor US-gestützt vermessen wurde. Die Region wird in Abbildung 13 gezeigt. Der Pfeil zeigt auf die Uterotomie.

Pinzette zeigt auf ‚papierdünnen‘ Bereich, in welchem der Handschuh des Operateurs durchscheint. Achtung: Die Abbildung 13 zeigt den OP-Situs einer Patientin aus der Kontrollgruppe II - ohne Resektion der ‚Narbenregion‘ (Narbenregion= gestrichelte Linie).

- Verschluss der Uterotomie – möglichst von normal konfigurierem Myometrium cranial zu normal konfigurierem Myometrium caudal

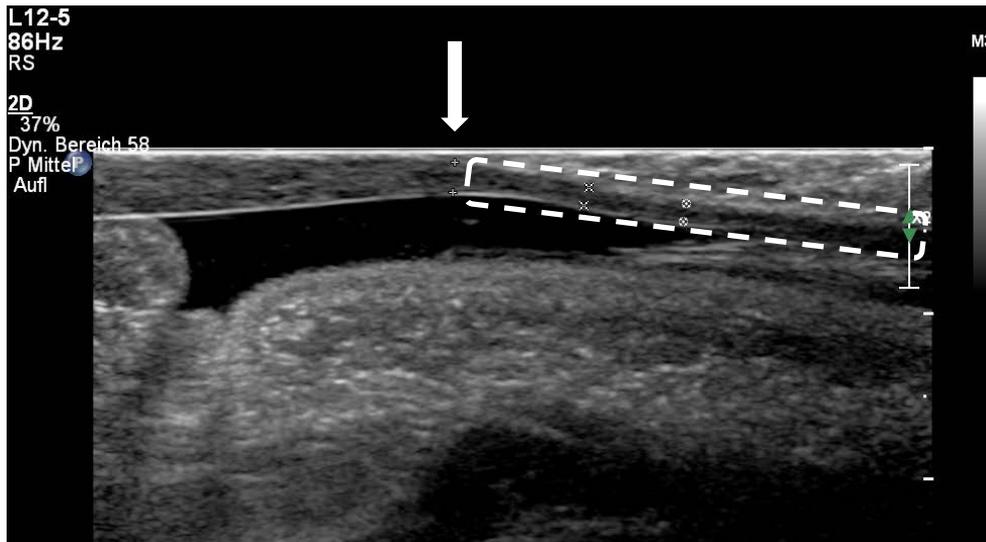


Abbildung 12 intraoperativer Ultraschall unteres Uterinsegment (längs)
(Philips Healthcare , EPIQ 7G, 5–12 MHz Linear-US-Sonde, L12-5)

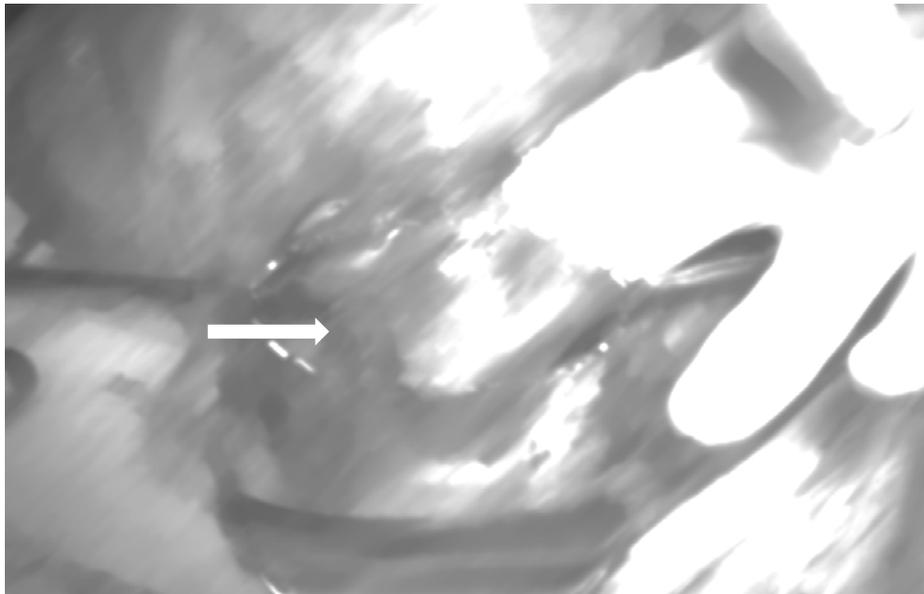


Abbildung 13 intraoperativer Situs einer Patientin der Kontrollgruppe II
Bild ist zu finden in Originalarbeit 4 (Figure 3, Seite 4 des Manuskripts)

Sämtliche Frauen wurden 6-9 Monate nach der Kaiserschnitt-Operation nachuntersucht und die Anzahl der Narben und das Gefüge der Narbe sonografisch beurteilt. Bezüglich US-Untersuchungstechnik wird auf die sehr detailliert dargelegten und dargestellten Untersuchungsabläufe unter ‚Materials and Methods‘ in der Originalpublikation verwiesen (siehe u.a. Figure 4, 5 und 6 in der Originalarbeit 4 auf den Seiten 82 und 83).

5.3 Ergebnisse

Es wurden 81 Frauen in die Kontrollgruppe I, 40 Frauen in die Kontrollgruppe II und 35 Frauen in die Interventionsgruppe rekrutiert. In keinem Fall trat eine Harnblasenläsion auf. Eine signifikante Differenz im Blutverlust zwischen den Gruppen trat nicht auf (Seliger et al. 2018c).

Primärer Endpunkt: Die Rate an Doppelnarben unterschied sich signifikant zwischen Kontrollgruppe II (Z.n. Re-Sectio ohne Intervention) und der Interventionsgruppe (Z.n. Re-Sectio inkl. Detektion und Resektion der ‚Narbenregion‘): 43% versus 7% ($p=0,002$).

Sekundärer Endpunkt: Die Resektion von Gewebe aus der dünnsten Region des unteren Uterinsegments (‚Narbenregion‘) im Rahmen der Re-Sectio caesarea beeinflusst das Gefüge der Narbenregion (‚Niche‘), wie bei den Ultraschalluntersuchungen 6 bis 9 Monate nach der Intervention detektiert. Es wurde eine signifikant größere Schichtdicke der verbleibenden Myometriumschicht nach Intervention i.R. der Re-Sectio detektiert als nach Re-Sectio ohne Intervention (Seliger et al. 2018c).

Figure 7 in der Originalarbeit 4 (Seite 86) zeigt die Differenz der sog. ‚Deficiency ratio‘ zwischen Kontrollgruppe II und der Interventionsgruppe.

6 Diskussion und Perspektiven:

Eingebettet in den übergeordneten Problemkontext Kaiserschnitt stehen drei Forschungsthemen im Mittelpunkt der hier vorgestellten Projekte, die sich aus offenen Fragestellungen international publizierter Reviews ergeben (Gupta et al. 2017; Varner 2012).

- Standardisierte, ultraschallgestützte Vermessung des unteren Uterin-Segments bei Z.n. Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt
- Untersuchungen zur Eignung von zusätzlichen Parametern (biomechanischen Eigenschaften) zur Charakterisierung des LUS nach Kaiserschnitt, um das Rupturrisiko exakter eingrenzen zu können
- Ultraschallgestützte, chirurgische Procedere, welche das Ziel haben, die Integrität des unteren Uterinsegments im Z.n. Re-Sectio caesarea zu optimieren

Die Fragestellungen und Hypothesen werden in den Abschnitten: 2.1.1. bis 2.1.4 (Hypothesen I-VI), 3.1 (Hypothesen V-VII), 4.1 (Hypothesen VIII und IX) und 5.1 (Hypothese X) dargelegt. Im Folgenden finden sich eine abschließende Diskussion und ein Fazit sowie **auf Seite 49 die Thesen der Habilitationsschrift.**

6.1 Standardisierung der Ultraschalluntersuchung des unteren Uterinsegments bei Zustand nach Sectio caesarea

Mit der vorgestellten Arbeit wurde die intraoperative ultraschallgestützte Vermessung des LUS vor Uterotomie eingeführt.

Warum besitzt die Methode das Potential, zu einer ‚Goldstandard-Vergleichsmethode‘ zu werden, wenn es um die Validierung von US-Methoden geht, welche das untere Uterinsegment im Z.n. Kaiserschnitt vor geplanter Spontangeburt beurteilen?

- Der direkte Zugang zum zu vermessenden Objekt - ohne beispielsweise störenden Einfluss durch Fettgewebe - ermöglicht eine sehr gute US-Bild-Qualität und konsekutiv sehr genaue Messungen.

- Die US-gestützte Vermessung bietet erhebliche Vorteile, insbesondere quantifizierbare Messergebnisse, gegenüber der maximal semiquantitativen Einschätzung der Integrität des LUS durch den Operateur.
- Druck auf das untere Uterinsegment, der die Ergebnisse der Messung entscheidend beeinflusst (Seliger et al. 2018b), kann - ebenso wie Kontraktionen - durch die Lagerung der Patientin und die 'liegende' Regionalanästhesie vermieden werden.
- Das Vermessen des LUS vor der Uterotomie und Kindsentwicklung garantiert die Beurteilung des LUS ohne artifiziellen Einfluss durch Kontraktionsvorgänge nach Kindsentwicklung und unterscheidet sich daher grundlegend von Methoden, welche nach Uterotomie mit einem Messschieber arbeiten.

Ob die intraoperative US-gestützte Vermessung des LUS vor Uterotomie tatsächlich den Status einer ‚Goldstandarduntersuchung‘ erlangen kann, wird die zukünftige Entwicklung nach Auswertung multizentrisch erhobener, größerer Datenmengen zeigen.

Im Gegensatz zu Studien anderer Autoren (Gonser et al. 2016) konnten wir keine systematische Abweichung zwischen gemessenen Werten mittels linearer US-Sonde versus Convex-US-Sonde feststellen. Dessen ungeachtet korrelierten die mittels linearer US-Sonde präoperativ gemessenen Werte in einem höheren Maße mit den intraoperativen Messungen als die mittels Convex-US-Sonde gemessenen (siehe Table 3 in der Originalarbeit 3, Seite 75). Eine mögliche Interpretation dieser Konstellation ist, dass nicht die systematische Messabweichung zwischen den Sonden das Hauptproblem darstellt, sondern die bessere Auflösung der Linearsonde (12-5 MHz) exaktere Messungen erlaubt.

Die Ergebnisse des SALUTARY-Trials geben wichtige Impulse für die Standardisierung der ultraschallgestützten Vermessung des unteren Uterinsegments im Rahmen der Geburtsplanung bei Z.n. Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt, welche in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten:

- a) Die Untersuchung sollte so spät wie möglich - vor dem Entbindungstermin - stattfinden.
- b) Die Vermessung sollte kombiniert von abdominal und vaginal (bei mäßig gefüllter Harnblase) durchgeführt werden.

- c) Für die Messung von abdominal sollte vorrangig eine Linearsonde eingesetzt werden.
- d) Das LUS sollte einmal longitudinal und einmal transversal durchmustert und je ein Wert an der dünnsten Stelle gemessen werden.
- e) Auf die genaue Position der Messkreuze ist zu achten - siehe Methodenteil.
- f) Es gilt, die Vermessung während einer Kontraktion zu vermeiden.
- g) Wenn möglich, sollte der vorangehende Kindsteil für den Moment der Messung vom LUS abgeschoben werden.
- h) In die Risikoevaluation sollte der kleinste, nach den vorangehend aufgeführten Kautelen erhobene Wert für die Dicke des LUS einbezogen werden. (=> abdominal-vaginal-kombinierte Methode)

Dem Dilemma, dass wir die Informationen zur Stärke des LUS zum Zeitpunkt der Geburtsplanung für die Risikoabwägung mit der Patientin benötigen, die Ergebnisse einer späteren Messung jedoch die exakteren Ergebnisse liefern, könnte man mit einer Wiederholungsmessung im Intervall und ggf. Neuausrichtung der Geburtsplanung begegnen.

Kok et al. haben in einer Meta-Analyse eindrucksvoll nachgewiesen, dass sich aus den vorliegenden Studien kein singulärer LUS-Cut-off (Grenz-) Wert heraus kristallisiert, der ausreichend valide Testgütekriterien bzgl. Uterus-Ruptur-Risiko bietet, um in der Klinikroutine zum Einsatz zu kommen (Kok et al. 2013). Aus den Erkenntnissen dieser Meta-Analyse, welche anhand von Cut-off-,Range'-Bereichen sog. ‚pooled‘ Sensitivitäts- und Spezifitäts-Angaben enthalten (siehe Figure 4 in (Kok et al. 2013)), ließen sich allenfalls Rule in- und Rule out-Grenzwerte entwickeln. Dies würde ähnlich wie in der prospektiven Studie von Jastrow (Jastrow et al. 2016b) bedeuten, dass man i.R. des Geburtsplanungsgespräches a) Frauen unterhalb eines bestimmten LUS-Dicke-Grenzwertes über das erhöhte Uterus-Ruptur-Risiko, b) Frauen oberhalb eines bestimmten LUS-Dicke-Grenzwertes über das - zumindest nicht erheblich - erhöhte Uterus-Ruptur-Risiko und c) Frauen mit einer LUS-Dicke ‚dazwischen‘ über ein ‚intermediäres‘ Rupturrisiko aufklärt.

In die Analysen von Kok wurden zahlreiche Studien eingeschlossen, die mit einer Sensitivität von 100% aufwarten können. Solche Art makellose Testgütekriterien wecken Zweifel an der Übertragbarkeit der Daten in die klinische Routine. Die Datengrundlage spricht daher nicht für die unkritische Einführung der ‚Rule in- / Rule

out-Grenzwert-Methode‘ in den Klinikalltag. Es ist vielmehr die Aufgabe von zukünftigen Studien, valide Cut-off-Werte zu erarbeiten

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie (SALUTARY-Trial) liefern aber - gemeinsam mit anderen Vorarbeiten - die Performance für eine prospektive, multizentrische, randomisierte klinische Studie. Eine solche Studie muss einen klinischen Endpunkt (Uterus-Ruptur/Dehiszenz), standardisierte Untersuchungs- und Messbedingungen, einen Kontroll-US-Termin in Terminnähe und - anders als die Studie von Jastrow 2016 - eine Kontroll-Gruppe ohne (oder mit verblindetem Einsatz) der US-gestützten Vermessung des LUS zur Geburtsplanung aufweisen.

Es ist unglücklich, dass die Vermessung des LUS i.R. der Geburtsplanung teilweise in klinische Routineabläufe implementiert wurde, ohne die oben genannten Punkte zu berücksichtigen, was unter Umständen die Motivation für eine Studie dieser Art limitiert. Auf einen Vorschlag, für aktuell empfehlenswerte LUS-Dicken-Grenzwerte im Rahmen der Geburtsplanung zur Einschätzung des Rupturrisikos wird an dieser Stelle daher bewusst verzichtet.

Welche Schicht sollte vermessen und zur Beurteilung der ‚Dicke‘ des unteren Uterinsegments heran gezogen werden:

- a) isoliert das Myometrium bzw.
- b) das sog. ‚gesamte LUS‘; beinhaltet zudem chorioamniotische Membran mit dezidualisiertem Endometrium und utero-vesikales Peritoneum / Muskularis und Mukosa der Harnblase ODER Perimetrium (je nachdem, ob die ‚dünnste‘ Stelle cranial oder caudal der Blasenumschlagsfalte detektiert wird) ?

Vor dem Hintergrund der aktuellen Empfehlungen der RCOG-Leitlinie (Gupta et al. 2017), welche die Vermessung isoliert des Myometriums mehrfach empfiehlt und auf der Grundlage der Daten von Kok (Kok et al. 2013), der keine signifikanten Differenzen bzgl. der Vermessung Variante a) versus b) in Bezug auf die Prädiktion einer Uterusruptur fand, sowie der eigenen Erfahrung, dass die sonografische Abgrenzbarkeit isoliert des Myometriums gegenüber den Umgebungsschichten deutlich besser gelingt, ist für zukünftige Studien die Vermessung ausschließlich des Myometriums zu empfehlen. Ein Zusatzargument ist darüber hinaus, dass die biomechanischen Eigenschaften des Myometriums die Rupturwahrscheinlichkeit dominieren dürften (Pollio et al. 2006).

6.2 Biomechanische Eigenschaften des LUS nach Kaiserschnitt und quantitative Ultraschalldiagnostik

In der Studie, welche zum Ziel hatte, verschiedene Scherwellen-Elastografie-Methoden im Hinblick auf die Untersuchung von zirkumskripten Objekten zu bewerten, wurden zwei wichtige Erkenntnisse am Phantom gewonnen, die konsekutiv in der klinisch-experimentellen Studie zu biophysikalischen Eigenschaften des LUS (QUANTUSLUS-Trial) angewendet werden konnten:

1. Die US-Elastografie-Methode 2D-SWE und die Verwendung der Funktion ‚variable ROI‘ liefert exaktere Ergebnisse, als die pSWE-Methode und Anwendung einer fixierten ROI bei der Messung der Scherwellengeschwindigkeit in zirkumskripten Objekten.
2. Das genaueste Ergebnis konnte detektiert werden, wenn die ROI nicht auf den Grenzen des zirkumskripten Objekts sondern 3mm innerhalb des Ziel-Objekts platziert wurde (20mm Gesamt-Objektdurchmesser). Übertragen auf die Situation am unteren Uterinsegment bedeutet dies: Wenn die variable ROI bei Anwendung der 2D-SWE zum Einsatz kommt, wurde die Grenze der ROI minimal innerhalb der äußeren LUS-Gewebegrenzen platziert.

Die experimentellen Ergebnisse des ex-vivo Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuchs zeigen, dass der Rupturmoment linear von der Dicke des LUS im Narbenbereich abhängt (Rupturmoment = Bruchkraftpunkt = ‚Break Point‘ = maximale Dehnung => an diesem Punkt zerreißt das LUS vollständig in zwei Teile). Der ‚Break Point‘ kann als ein Surrogatmarker für das Risiko einer Ruptur des LUS im Z.n. Kaiserschnitt betrachtet werden; das Ergebnis ist daher nicht überraschend und bestätigt die zahlreichen Aussagen klinischer Beobachtungs-Studien, die auf eine solche Abhängigkeit hindeuten (Jastrow et al. 2016b; Osser et al. 2009; Valentin 2013; Varner 2012).

Buhimschi und Kollegen präsentierten bereits 2006 Daten, die sie zum Anlass nahmen, zu postulieren, dass die nachgewiesene höhere Steifigkeit des LUS dazu führt, dass non-compliantes Gewebe die ausreichende Dilatation des LUS bei Z.n. Sectio verhindert und zu pathologischen Geburtsverläufen führt (Buhimschi et al. 2006) - siehe unter 4.2.2.

Ob die Wahrscheinlichkeit für eine Uterusruptur von der biomechanischen Eigenschaft ‚Steifigkeit‘ bzw. ‚Elastizität‘ maßgeblich beeinflusst wird und ob für die Ruptur überwiegend a) die Überschreitung eines Dehnungsmaximums (bei zeitgleich nahezu unbegrenzter Kraftereinwirkung durch die Uterusmuskulatur und das fetale Köpfchen) oder b) die Überschreitung eines Kraftmaximums (bei zeitgleich nahezu unbegrenztem Dehnungspotential des LUS) hauptverantwortlich ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht endgültig beantwortet werden.

Vergegenwärtigt man sich die Vorgänge laut Interpretation unter a) bzw. b) anhand der Figure 4 (Originalarbeit 3 auf Seite 73), so würde bei Rupturvariante a) das Gewebe-Präparat, welches dem Vektor in Richtung der X-Achse (Längsausdehnung) nicht mehr folgen kann, zuerst reißen.

Da die Kraftereinwirkung auf das LUS im Rahmen der Dehnung während des Geburtsvorganges durch die Uterusmuskulatur und das fetale Köpfchen induziert wird, ist von einer nahezu unbegrenzten Kraftereinwirkung und andererseits begrenzten Dehnungseigenschaften des LUS bei Z.n. Sectio caesarea und konsekutiv von der Rupturvariante a) auszugehen.

Darüber hinaus gibt es in der vorliegenden Arbeit Hinweise, die den Schluss nahelegen, dass die höhere Steifigkeit des LUS im Sinne der Alternative a) dazu führt, dass das non-compliant Gewebe pathologische Verläufe provoziert. Ob der gemessene Extremwert bzw. der Ausreißerwert, die beide nicht der erwarteten Abhängigkeit zwischen Dicke und Rupturmoment entsprechen, sondern bereits bei geringgradiger Dehnung reißen, tatsächlich einen Erklärungsansatz für unerwartete Uterus-Rupturfälle bei ‚normal dick‘ konfiguriertem unteren Uterinsegment bei Z.n. Sectio darstellen, müssen zukünftige Studien klären.

Buhimschi et al. konnten in ihrem Studienkollektiv von nur 17 Frauen im Z.n. Sectio caesarea keine Abhängigkeit des Rupturmoments von den Steifigkeitswerten respektive niedrigen Elastizitätswerten detektieren und führen dies auf die ‚underpowered‘ Situation zurück (Buhimschi et al. 2006). Es gilt das Argument von Buhimschi: Die Gewebegewinnung im vulnerablen Patientenkollektiv und die zwingende Notwendigkeit, ein gut ausgestattetes Labor für biophysikalische Experimente am Frischgewebe in unmittelbarer Nähe zum Kreißaal-OP vorhalten zu müssen (siehe Abbildung 14 auf Seite 38), erschweren Studien mit ausreichend statistischer Aussagekraft auf dem Themenfeld erheblich.



Abbildung 14 Versuchsanordnung im Labor

In der Arbeit von Buhimschi wurden zudem die LUS-Gewebeanteile für die ex-vivo Experimente vom oberen Wundrand der Uterotomie entnommen (Buhimschi et al. 2006). In Kenntnis der ‚in loco typico‘ vorgenommenen Uterotomie ohne vorhergehende Detektion der dünnsten Region am LUS, muss davon ausgegangen werden, dass zumindest anteilig auch Präparate, die überwiegend originäres Myometrium enthalten, biomechanisch vermessen wurden.

Ist die Elastografie vor dem Hintergrund der diskutierten Vielschichtigkeit der biophysikalischen Zusammenhänge in Zukunft eine ‚Bereicherung für die Diagnostik‘ im Zusammenhang mit der Beurteilung des unteren Uterinsegments bei Z.n. Sectio caesarea, wie in einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt bereits im Jahr 2015 für andere Gewebe prognostiziert (Spielberg 2015)?

Die Machbarkeit der Steifigkeits-Beurteilung des LUS ex-vivo mittels US-Elastografie (pSWE, Acuson S3000 9L4 und 2D-SWE, Aplio 500 375BT) konnte gezeigt werden. Die höchsten Korrelation-Werte erreichte die US-Elastografieuntersuchung mittels Aplio 500 (375BT Convex-Sonde).

Wenngleich die Korrelations-Koeffizienten für den Zusammenhang zwischen in-vivo US-gestützt erhobenen Messwerten (Elastizitätsmodul) mit den Messgrößen des Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuchs (komplexer/ dynamischer Elastizitätsmodul) noch bei weitem kein befriedigendes Niveau erreicht haben, wurden die ‚überhöhten‘ Werte des Ausreißer-Präparates bereits in-vivo mittels 3 von 4 Elastografie-Verfahren detektiert. Ob diese individuellen Ausreißerwerte hoher

Steifigkeit und konsekutiv eingeschränkte biomechanische Resilienz das Phänomen unklarer Uterus-Ruptur-Fälle bei versuchter Spontangeburt im Z.n. Kaiserschnitt erklären können (Bergeron et al. 2009), bleibt eine Frage, die zukünftige Studien analysieren müssen. Es sind prospektive Studien planbar (siehe auch unter 6.1), welche im Rahmen der konventionellen US-Untersuchung des LUS bei Z.n. Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt eine US-Elastografie-Vermessung mitführen, die keinen Einfluss auf das Procedere nimmt, aber deren Ergebnisse post-hoc in die Auswertung einbezogen werden. Nur so ist eine endgültige klinische Bewertung quantitativer US-Methoden im Rahmen der LUS-Vermessung möglich.

6.3 Ultraschallgestützte Resektion der dünnsten Region des LUS im Rahmen der Re-Sectio caesarea

In der OP-STAR-Studie wurde das Konzept der Resektion der Narbenregion bei Z.n. Kaiserschnitt im Rahmen der Re-Sectio caesarea untersucht, um die Integrität des unteren Uterinsegments im Zustand nach Re-Sectio caesarea zu optimieren und die Anzahl der Narben („Niches“) zu reduzieren.

Ziel war die Risiko-Reduktion der Komplikationsrate (z.B. Plazenta increta) insbesondere in der Folgeschwangerschaft.

Im Kollektiv der Frauen, welche von 2 Kindern bisher ausschließlich per Kaiserschnitt entbunden wurden und deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, war es zudem Ziel der Studie, das Risiko einer Narben-Dehiszenz/-Ruptur zu reduzieren.

Da der klinische Endpunkt Uterus-Dehiszenz/-Ruptur in einer konsekutiven Schwangerschaft mit 1,36% Rate ein seltenes Ereignis ist (Gupta et al. 2017), wurden Surrogat-Ultraschall-Marker verwendet, um den Erfolg der Maßnahme zu bewerten. Die verwendete US-Vermessung der Narbenregion 6-9 Monate nach Re-Sectio caesarea ist eine etablierte US-Methode (Osser et al. 2009; Ofili-Yebovi et al. 2008), welche vom Autor modifiziert wurde.

Die Ergebnisse belegen die Reduktion der Doppelnarbenrate und die Veränderung im Gefüge der Narbenregion - respektive die verbleibende Myometrium-Schichtdicke - durch die Intervention (detektiert 6-9 Monate nach Re-Sectio caesarea mittels Ultraschall).

Für den Vorteil einer höheren Myometrium-Schichtdicke bzgl. Komplikationsrate (Uterus-Ruptur-Rate) in der Folgeschwangerschaft sprechen die Ergebnisse mehrerer kleiner Studien (Pomorski et al. 2014; Vikhareva Osser und Valentin 2011). Zur Bedeutung der Doppelnarbenbildung liegen keine Erkenntnisse vor. Es gibt keine prospektiven Studien, die untersuchen, ob Doppelnarben eine instabilere Situation am LUS verursachen, als eine Einzelnarbe. Eine mögliche Hypothese wäre auch, dass die bewusste Anlage bzw. die Akzeptanz einer Doppelnarbe nach Re-Sectio caesarea zur besseren Dimensionierung jeder Narbe für sich führt und konsekutiv zur stabileren Situation als die ‚Anlage‘ einer einzelnen - aber deutlich instabileren - Einzelnarbe. Die Ergebnisse der OP-STAR-Studie unterstützen diese Hypothese nicht. In der Kontrollgruppe bei Z.n. Re-Sectio caesarea war die Narbendimensionierung in der Subgruppe der Frauen mit Doppelnarbe nicht günstiger, als in der Subgruppe der Frauen mit einer Einzelnarbe. Das heißt, die Daten sprechen für die Theorie, Doppelnarben möglichst zu vermeiden, da diese instabiler sind.

Tahseen und Griffiths berichten in Ihrer Meta-Analyse, dass der Versuch einer vaginalen Entbindung nach zwei Kaiserschnitt-OPs mit einer angemessenen Erfolgsrate assoziiert ist. Die ‚pooled‘ Uterus-Ruptur-Rate betrug 1,36% (Tahseen und Griffiths 2010). Inwieweit die hier vorgestellte Intervention diese Zusammenhänge beeinflusst, bleibt abzuwarten. Die Ergebnisse der OP-STAR-Studie ermöglichen und rechtfertigen aber die Planung einer prospektiven Studie. Diese Studie muss klären, ob die Intervention das Risiko von Komplikationen (u.a. für klinische Zielkriterien: Narben-Schwangerschaften, pathologische Implantation der Plazenta, Uterus-Dehiszenz und Uterusruptur) in einer nachfolgenden Schwangerschaft verringert.

6.4 Fazit

Auf dem Weg zur Standardisierung der ultraschallgestützten Vermessung des unteren Uterin-Segments bei Z.n. Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt wurde die intraoperative US-gestützte Vermessung des LUS vor Uterotomie als Empfehlung für eine Goldstandard-Vergleichs-Messung eingeführt. Die Ergebnisse des SALUTARY-Trials geben zudem standardisierte Untersuchungsschritte für die US-gestützte Vermessung des unteren Uterin-segments im Rahmen der Geburtsplanung bei Z.n. Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt vor, welche in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten.

Die experimentellen Ergebnisse des ex-vivo Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuchs im Rahmen der QUANTUSLUS-Studie zeigen, dass der Rupturmoment linear von der Dicke des LUS im Narbenbereich abhängt und dass darüber hinaus die biomechanischen LUS-Gewebe-Eigenschaften (Elastizität/Steifigkeit) zuverlässig berechnet werden können.

Unter standardisierten Messbedingungen (variable ROI) liefert die quantitative Ultraschall-Methode 2D-Scherwellenelastografie ex-vivo Informationen zur Elastizität/Steifigkeit des unteren Uterinsegments im Z.n. Sectio. Inwieweit Ausreißerwerte hoher Steifigkeit, die bereits mittels in-vivo US-Elastografie detektiert werden können und konsekutiv eingeschränkte biomechanische Gewebe-Resilienz dokumentieren, das Phänomen unklarer Uterus-Ruptur-Fälle bei versuchter Spontangeburt im Z.n. Sectio erklären können, bleibt eine Fragestellung, die zukünftige Multicenter-Studien analysieren müssen.

Die Ergebnisse der OP-STAR-Studie belegen die Reduktion der Doppelnarbenrate und die Veränderung im Gefüge der Narbenregion (größere verbleibende Myometrium-Schichtdicke) durch ultraschallgestützte Resektion der dünnsten Region des LUS im Rahmen der Re-Sectio caesarea, detektiert 6-9 Monate nach Re-Sectio caesarea mittels Ultraschall.

Die vorgestellten Projekte an der Schnittstelle zwischen experimenteller Forschung im Labor und klinischer Forschungsarbeit schaffen notwendige Voraussetzungen, um zentrale Fragestellungen, den Themenkomplex Risiken während Schwangerschaft und Geburt im Z.n. Sectio sowie die Re-Sectio caesarea betreffend, anhand von klinischen Endpunkten im Rahmen von multizentrischen Studien zu beantworten.

7 Literaturverzeichnis

Arda, Kemal; Ciledag, Nazan; Aktas, Elif; Aribas, Bilgin Kadri; Köse, Kenan (2011): Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. In: *AJR. American journal of roentgenology* 197 (3), S. 532–536. DOI: 10.2214/AJR.10.5449.

Ärztammer Sachsen-Anhalt PGS QS (2017): Jahresauswertung 2016 Geburtshilfe 16/1 Universitätsklinikum Halle und Sachsen-Anhalt Gesamt. Eine Auswertung des BQS-Instituts unter Verwendung von bundeseinheitlichen Rechenregeln des IQTIG, Berlin 2017 und des BQS-Instituts im Auftrag der Projektgeschäftsstelle Qualitätssicherung Ärztkammer Sachsen-Anhalt. Hg. v. Ärztkammer Sachsen-Anhalt. Magdeburg.

Bamber, J.; Cosgrove, D.; Dietrich, C. F.; Fromageau, J.; Bojunga, J.; Calliada, F. et al. (2013): EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1. Basic principles and technology. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 34 (2), S. 169–184. DOI: 10.1055/s-0033-1335205.

Barzilay, Eran; Shay, Amir; Lahav-Ezra, Hila; Shina, Avi; Perlman, Sharon; Achiron, Reuven; Gilboa, Yinon (2018): Sonographic assessment of the lower uterine segment during active labor in women with or without a uterine scar - a prospective study. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 31 (14), S. 1885–1888. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331428.

Bas, L. (1770): Sur une Operation Cesarienne par le meme: Observation. In: *J De Medecine* (34 Suppl), S. 170–177.

Bergeron, Marie-Eve; Jastrow, Nicole; Brassard, Normand; Paris, Gaétan; Bujold, Emmanuel (2009): Sonography of lower uterine segment thickness and prediction of uterine rupture. In: *Obstetrics and gynecology* 113 (2 Pt 2), S. 520–522. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818c15a7.

Betrán, Ana P.; Merialdi, Mario; Lauer, Jeremy A.; Bing-Shun, Wang; Thomas, Jane; van Look, Paul; Wagner, Marsden (2007): Rates of caesarean section. Analysis of global, regional and national estimates. In: *Paediatric and perinatal epidemiology* 21 (2), S. 98–113. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00786.x.

Böhmer, W. (1983): Der Wittenberger Kaiserschnitt von 1610. In: *Zentralblatt für Gynäkologie* 105 (19), S. 1265–1270.

Bölt, Ute; Graf, Thomas (2012): 20 Jahre Krankenhausstatistik. Hg. v. Statistisches Bundesamt / Wirtschaft und Statistik. Wiesbaden (Gesundheit). Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Publikationen/WirtschaftStatistik/Gesundheitswesen/20JahreKrankenhausstatistik.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 02.07.2018.

Buhimschi, Catalin S.; Buhimschi, Irina A.; Yu, Chunli; Wang, Hong; Sharer, Daniel J.; Diamond, Michael P. et al. (2006): The effect of dystocia and previous cesarean uterine scar on the tensile properties of the lower uterine segment. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 194 (3), S. 873–883. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.09.004.

Buhimschi, Catalin S.; Zhao, Guomao; Sora, Nicoleta; Madri, Joseph A.; Buhimschi, Irina A. (2010): Myometrial wound healing post-Cesarean delivery in the MRL/MpJ mouse model of uterine scarring. In: *The American journal of pathology* 177 (1), S. 197–207. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091209.

Calvino, Italo (2013): Italo Calvino. Princeton: Princeton University Press.

Central Intelligence Agency (2018): COUNTRY COMPARISON BIRTH RATE. The World Factbook. Hg. v. United States government. United States government. Washington, D.C. 20505. Online verfügbar unter <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2054rank.html>, zuletzt geprüft am 10.07.2018.

Chernak, L. A.; DeWall, R. J.; Lee, K. S.; Thelen, D. G. (2013): Length and activation dependent variations in muscle shear wave speed. In: *Physiological measurement* 34 (6), S. 713–721. DOI: 10.1088/0967-3334/34/6/713.

Cheung, Vincent Y.T. (2014): Sonoelastography of the Lower Uterine Segment and Cervix. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 36 (1), S. 7. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30675-7.

Cortes, Daniel H.; Suydam, Stephen M.; Silbernagel, Karin Grävare; Buchanan, Thomas S.; Elliott, Dawn M. (2015): Continuous Shear Wave Elastography. A New Method to Measure Viscoelastic Properties of Tendons in Vivo. In: *Ultrasound in medicine & biology* 41 (6), S. 1518–1529. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.02.001.

Dietrich, Christoph F.; Bamber, Jeffrey; Berzigotti, Annalisa; Bota, Simona; Cantisani, Vito; Castera, Laurent et al. (2017): EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017 (Langversion). In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 38 (4), e16–e47. DOI: 10.1055/s-0043-103952.

Downing, S. J.; Sherwood, O. D. (1985): The physiological role of relaxin in the pregnant rat. III. The influence of relaxin on cervical extensibility. In: *Endocrinology* 116 (3), S. 1215–1220. DOI: 10.1210/endo-116-3-1215.

Erdmann, Elena; Fischer, Linda (2018): Wieso kommen gerade so viele Babys zur Welt? Geburten in Deutschland. Hg. v. ZEIT ONLINE GmbH. Hamburg. Online verfügbar unter <https://www.zeit.de/wissen/2018-07/geburten-deutschland-anstieg-2018>, zuletzt aktualisiert am 06.07.2018Uhr, zuletzt geprüft am 10.07.2018.

Friedrich-Rust, M.; Vorlaender, C.; Dietrich, C. F.; Kratzer, W.; Blank, W.; Schuler, A. et al. (2016a): Evaluation der Strain Elastografie für die Differenzierung von Schilddrüsenknoten. Ergebnisse einer prospektiven DEGUM Multizenter-Studie. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 37 (3), S. 262–270. DOI: 10.1055/s-0042-104647.

- Friedrich-Rust, Mireen; Poynard, Thierry; Castera, Laurent (2016b): Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. In: *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 13 (7), S. 402–411. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.86.
- Fukuda, Misao; Fukuda, Kiyomi; Shimizu, Takashi; Bujold, Emmanuel (2016): Ultrasound Assessment of Lower Uterine Segment Thickness During Pregnancy, Labour, and the Postpartum Period. In: *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 38 (2), S. 134–140. DOI: 10.1016/j.jogc.2015.12.009.
- Gennisson, J-L; Deffieux, T.; Fink, M.; Tanter, M. (2013): Ultrasound elastography. Principles and techniques. In: *Diagnostic and interventional imaging* 94 (5), S. 487–495. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022.
- Gonser, M.; Schmeil, I.; Klee, A.; Zumdick, C. (2016): Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 48 (4), S. 537–538. DOI: 10.1002/uog.15999.
- Gupta, J. K.; Smith, G.C.S.; Chodankar, R. R. (2017): Birth after previous caesarean birth. RCOG Green-top Guideline No. 45. Hg. v. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London. Online verfügbar unter <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg45/>, zuletzt gepr. 03.07.2018.
- Hughes, Ed; Pierson, Roger (2013): The Birth of Asclepius. A Postmortem Caesarean Like No Other. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 35 (8), S. 768. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30867-7.
- IQTIG (2017): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Geburtshilfe. Hg. v. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Berlin. Online verfügbar unter https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSK_H_16n1-GEbH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf, zuletzt geprüft am 03.07.2018.
- Jastrow, N.; Vikhareva, O.; Gauthier, R. J.; Irion, O.; Boulvain, M.; Bujold, E. (2016a): Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 47 (4), S. 410–414. DOI: 10.1002/uog.15786.
- Jastrow, Nicole; Demers, Suzanne; Chaillet, Nils; Girard, Mario; Gauthier, Robert J.; Pasquier, Jean-Charles et al. (2016b): Lower uterine segment thickness to prevent uterine rupture and adverse perinatal outcomes. A multicenter prospective study. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 215 (5), 604.e1-604.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.018.
- Juliane Gude (2017): Statistisches Jahrbuch Deutschland 2017. 1. Auflage. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- Kehrer, F. A. (1882): Ueber ein modificirtes Verfahren beim Kaiserschnitte. In: *Arch Gynaek* 19 (2), S. 177–209.

- Kok, N.; Wiersma, I. C.; Opmeer, B. C.; Graaf, I. M. de; Mol, B. W.; Pajkrt, E. (2013): Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section. A meta-analysis. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 42 (2), S. 132–139. DOI: 10.1002/uog.12479.
- Kudo, Masatoshi; Shiina, Tsuyoshi; Moriyasu, Fuminori; Iijima, Hiroko; Tateishi, Ryosuke; Yada, Norihisa et al. (2013): JSUM ultrasound elastography practice guidelines. Liver. In: *Journal of Medical Ultrasonics* 40 (4), S. 325–357. DOI: 10.1007/s10396-013-0460-5.
- Laflamme, Sarah-Maude B.; Jastrow, Nicole; Girard, Mario; Paris, Gaétan; Bérubé, Laurie; Bujold, Emmanuel (2011): Pitfall in ultrasound evaluation of uterine scar from prior preterm cesarean section. In: *AJP reports* 1 (1), S. 65–68. DOI: 10.1055/s-0031-1284222.
- Landon, Mark B.; Hauth, John C.; Leveno, Kenneth J.; Spong, Catherine Y.; Leindecker, Sharon; Varner, Michael W. et al. (2004): Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. In: *The New England journal of medicine* 351 (25), S. 2581–2589. DOI: 10.1056/NEJMoa040405.
- Landon, Mark B.; Spong, Catherine Y.; Thom, Elizabeth; Hauth, John C.; Bloom, Steven L.; Varner, Michael W. et al. (2006): Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. In: *Obstetrics and gynecology* 108 (1), S. 12–20. DOI: 10.1097/01.AOG.0000224694.32531.f3.
- Lehmann, Volker (2006): Der Kayserliche Schnitt. 1. Aufl. s.l.: Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften (Gynäkologie, Urologie, Hebammen). Online verfügbar unter http://www.content-select.com/index.php?id=bib_view&ean=9783794580071.
- Liu, Baoxian; Zheng, Yanling; Huang, Guangliang; Lin, Manxia; Shan, Quanyuan; Lu, Ying et al. (2016): Breast Lesions. Quantitative Diagnosis Using Ultrasound Shear Wave Elastography-A Systematic Review and Meta--Analysis. In: *Ultrasound in medicine & biology* 42 (4), S. 835–847. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.024.
- Lofrumento, Dario D.; Di Nardo, Maria A.; Falco, Marianna de; Di Lieto, Andrea (2017): Uterine Wound Healing. A Complex Process Mediated by Proteins and Peptides. In: *Current protein & peptide science* 18 (2), S. 125–128. DOI: 10.2174/1389203717666160322145939.
- Martin, Jack A.; Biedrzycki, Adam H.; Lee, Kenneth S.; DeWall, Ryan J.; Brounts, Sabrina H.; Murphy, William L. et al. (2015): In Vivo Measures of Shear Wave Speed as a Predictor of Tendon Elasticity and Strength. In: *Ultrasound in medicine & biology* 41 (10), S. 2722–2730. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.008.
- Möbius, W. (1979): Die operative Geburtshilfe in Vergangenheit und Gegenwart. In: *Zentralblatt für Gynäkologie* 101 (4), S. 209–223.
- OECD (2017): Health at a Glance 2017. OECD Indicators. Hg. v. OECD Publishing. Paris. Online verfügbar unter <https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration->

health/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en#page4, zuletzt geprüft am 03.07.2018.

Ofili-Yebovi, D.; Ben-Nagi, J.; Sawyer, E.; Yazbek, J.; Lee, C.; Gonzalez, J.; Jurkovic, D. (2008): Deficient lower-segment Cesarean section scars. Prevalence and risk factors. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 31 (1), S. 72–77. DOI: 10.1002/uog.5200.

Osser, O. Vikhareva; Jokubkiene, L.; Valentin, L. (2009): High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 34 (1), S. 90–97. DOI: 10.1002/uog.6395.

Pollio, Fabrizio; Staibano, Stefania; Mascolo, Massimo; Salvatore, Gaetano; Persico, Francesco; Falco, Marianna de; Di Lieto, Andrea (2006): Uterine dehiscence in term pregnant patients with one previous cesarean delivery. Growth factor immunoexpression and collagen content in the scarred lower uterine segment. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 194 (2), S. 527–534. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.07.048.

Pomorski, Michal; Fuchs, Tomasz; Zimmer, Mariusz (2014): Prediction of uterine dehiscence using ultrasonographic parameters of cesarean section scar in the nonpregnant uterus. A prospective observational study. In: *BMC pregnancy and childbirth* 14, S. 365. DOI: 10.1186/s12884-014-0365-3.

Robert Koch-Institut (Hg.) (2014): Hysterektomie. Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Unter Mitarbeit von Prütz F, von der Lippe E (5). Online verfügbar unter www.rki.de/gbe-kompakt, zuletzt geprüft am 02.07.2018.

Sanlorenzo, O.; Farina, A.; Pula, G.; Zanello, M.; Pedrazzi, A.; Martina, T. et al. (2013): Sonographic evaluation of the lower uterine segment thickness in women with a single previous Cesarean section. In: *Minerva ginecologica* 65 (5), S. 551–555.

Santorum, M.; Wright, D.; Syngelaki, A.; Karagioti, N.; Nicolaides, K. H. (2017): Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 49 (6), S. 714–720. DOI: 10.1002/uog.17283.

Schmeil, I.; Klee, A.; Schmidt, C.; Zumdick, C.; Gonser, M. (2014a): Effect of transducer frequency on myometrium thickness measurements: a feasibility study to improve accuracy. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 44 (Suppl 1), S. 181. Online verfügbar unter <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/uog.14482>, zuletzt geprüft am 04.07.2018.

Schmeil, I.; Zumdick, C.; Klee, A.; Gonser, M. (2014b): Einfluss der Ultraschallfrequenz auf die sonographische Messung der Myometriumdicke. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74 (S 01). DOI: 10.1055/s-0034-1388109.

Schwenzer, Thomas (2018): Forensischer Druck als Sektioindikation – Gefühl oder Evidenz? In: *Der Gynäkologe* 51 (6), S. 493–502. DOI: 10.1007/s00129-018-4232-6.

Seliger, Gregor; Chaoui, Katharina; Kunze, Christian; Dridi, Yasmina; Jenderka, Klaus-Vitold; Wienke, Andreas; Tchirikov, Michael (2017): Intra- and inter-observer variation and accuracy using different shear wave elastography methods to assess circumscribed objects - a phantom study. In: *Medical ultrasonography* 19 (4), S. 357–365. DOI: 10.11152/mu-1080.

Seliger, Gregor; Chaoui, Katharina; Lautenschläger, Christine; Jenderka, Klaus-Vitold; Kunze, Christian; Hiller, Grit Gesine Ruth; Tchirikov, Michael (2018a): Ultrasound elastography of the lower uterine segment in women with a previous cesarean section. Comparison of in-/ex-vivo elastography versus tensile-stress-strain-rupture analysis. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 225, S. 172–180. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.013.

Seliger, Gregor; Chaoui, Katharina; Lautenschläger, Christine; Riemer, Marcus; Tchirikov, Michael (2018b): Technique of sonographic assessment of lower uterine segment in women with previous cesarean delivery. A prospective, pre/intraoperative comparative ultrasound study. In: *Arch Gynecol Obstet* 41 (3), S. 237. DOI: 10.1007/s00404-018-4805-6.

Seliger, Gregor; Muendane, Anne; Chaoui, Katharina; Hiller, Grit Gesine Ruth; Lautenschläger, Christine; Costa, Serban-Dan; Tchirikov, Michael (2018c): Does ultrasound-guided intervention during repeat cesarean sections improve uterine scar architecture and reduce the number of scars? A prospective controlled clinical intervention trial. In: *Journal of perinatal medicine*. DOI: 10.1515/jpm-2017-0394.

Sigrist, Rosa M. S.; Liao, Joy; Kaffas, Ahmed El; Chammas, Maria Cristina; Willmann, Juergen K. (2017): Ultrasound Elastography. Review of Techniques and Clinical Applications. In: *Theranostics* 7 (5), S. 1303–1329. DOI: 10.7150/thno.18650.

Spielberg, Petra (2015): Ultraschall-Elastographie auf der Medica 2015. Bereicherung für die Diagnostik. In: *Dtsch Arztebl International* 112 (44), A-1846-A-1846.

Stark, M.; Chavkin, Y.; Kupfersztain, C.; Guedj, P.; Finkel, A. R. (1995): Evaluation of combinations of procedures in cesarean section. In: *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 48 (3), S. 273–276.

Statistisches Bundesamt (04.10.2017): Mehr Krankenhausentbindungen 2016 bei niedrigerer Kaiserschnitttrate. Pressemitteilung Nr. 348. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/10/PD17_348_231.html, zuletzt geprüft am 02.07.2018.

Tahseen, S.; Griffiths, M. (2010): Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2)-a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. In: *BJOG : an*

international journal of obstetrics and gynaecology 117 (1), S. 5–19. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02351.x.

Thebesius, J. E. (1767): Johann Ehrenfried Thebesii ... Hebammenkunst. Mit Kupfern: Siegert. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=lm9-mgEACAAJ>.

Uharček, Peter; Brešťanský, Alexander; Ravinger, Jozef; Máňová, Andrea; Zajacová, Mária (2015): Sonographic assessment of lower uterine segment thickness at term in women with previous cesarean delivery. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 292 (3), S. 609–612. DOI: 10.1007/s00404-015-3687-0.

Valentin, Lil (2013): Prediction of scar integrity and vaginal birth after caesarean delivery. In: *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 27 (2), S. 285–295. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2012.09.003.

Varner, Michael (2012): Cesarean scar imaging and prediction of subsequent obstetric complications. In: *Clinical obstetrics and gynecology* 55 (4), S. 988–996. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318263c699.

Vikhareva Osser, Olga; Valentin, Lil (2011): Clinical importance of appearance of cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in nonpregnant women. In: *Obstetrics and gynecology* 117 (3), S. 525–532. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318209abf0.

World Health Organization (Hg.) (2015): WHO Statement on Caesarean Section Rates. Every effort should be made to provide caesarean sections to women in need, rather than striving to achieve a specific rate. Geneva 27, Switzerland. Online verfügbar unter http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/, zuletzt geprüft am 03.07.2018.

Wu, Cailin; Chen, Xin; Mei, Zhixiong; Zhou, Juan; Wu, Liangzhi; Chiu, Wei-Hsiu; Xiao, Xiaomin (2018): A preliminary study of uterine scar tissue following cesarean section. In: *Journal of perinatal medicine* 46 (4), S. 379–386. DOI: 10.1515/jpm-2016-0347.

Ye, Jiangfeng; Betrán, Ana Pilar; Guerrero Vela, Miguel; Souza, João Paulo; Zhang, Jun (2014): Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery. In: *Birth (Berkeley, Calif.)* 41 (3), S. 237–244. DOI: 10.1111/birt.12104.

Young, Carmen B.; Liu, Shiliang; Muraca, Giulia M.; Sabr, Yasser; Pressey, Tracy; Liston, Robert M.; Joseph, K. S. (2018): Mode of delivery after a previous cesarean birth, and associated maternal and neonatal morbidity. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 190 (18), E556-E564. DOI: 10.1503/cmaj.170371.

8 Thesen

1. Die ultraschallgestützte intraoperative Vermessung des unteren Uterinsegments (LUS) vor Uterotomie im Rahmen der Re-Sectio caesarea wurde eingeführt sowie erstmals publiziert und besitzt das Potential zur Goldstandard-Vergleichs-Messmethode im Rahmen der Messgütekriterien-Bewertung von Ultraschallmessverfahren, welche die Stärke des LUS präpartal bzw. präoperativ bestimmen.
2. Die Ergebnisse der Vergleichsstudie zur Technik der ultraschallgestützten Untersuchung des unteren Uterinsegments prä- und intraoperativ bei Frauen im Zustand nach Kaiserschnitt (SALUTARY-Trial) gibt wichtige Impulse für die Standardisierung der ultraschallgestützten Vermessung des LUS im Rahmen der Geburtsplanung bei Z.n. Sectio caesarea vor geplanter Spontangeburt, welche in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten.
3. Die Messgenauigkeit von fünf verschiedenen quantitativen Ultraschall-Verfahren (Elastografie-Methoden) wurde mittels Untersuchungen am Ultraschall-Phantommodell evaluiert. Der kleinste relative Messfehler ließ sich für die Methode 2D-Scherwellenelastografie inklusive variabler Region of Interest (ROI) nachweisen, wenn die ROI nicht auf den Grenzen des Objekts sondern knapp innerhalb des Ziel-Objekts platziert wurde.
4. Es konnte ein ex-vivo Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuch und eine Reißfestigkeits-Ruptur-Analyse für LUS-Gewebepräparate einschließlich der Möglichkeit simultaner Anwendung der quantitativen Sonografie (Elastografie) etabliert und erstmals publiziert werden.
5. Mit den Zug-Spannungs-Dehnungs-Versuchen gelang ex-vivo erstmals die Bestätigung der in zahlreichen klinischen Studien postulierten Abhängigkeit zwischen LUS-Dicke und Rupturrate: Je dicker das LUS-Präparat, desto größere Dehnung ist erforderlich, um den Rupturmoment (sog. Break Point) zu erreichen.

6. Ob Ausreißerwerte hoher Steifigkeit und konsekutiv eingeschränkte biomechanische Resilienz von LUS-Gewebe-Präparaten das Phänomen unklarer Uterus-Ruptur-Fälle bei versuchter Spontangeburt im Zustand nach Kaiserschnitt erklären können, ist eine Hypothese, die in einer zukünftigen Studie überprüft werden muss.
7. Die Ergebnisse der QUANTUSLUS-Studie belegen, dass biomechanische Eigenschaften (Elastizität/Steifigkeit) des unteren Uterinsegments durch ex-vivo Anwendung von 2D-Scherwellenelastografie-Ultraschallverfahren quantifiziert werden können.
8. Die Resultate der OP-STAR-Studie dokumentieren, dass durch ultraschallgestützte Resektion der dünnsten Region des LUS im Rahmen der Re-Sectio caesarea die Rate an Doppelnarben reduziert und die verbleibende Myometrium-Schichtdicke (detektiert 6-9 Monate postoperativ mittels Ultraschall) vergrößert werden kann.

9 Anlagen – Originalarbeiten

Auf den folgenden Seiten werden die Originalarbeiten, welche der Habilitationsschrift zugeordnet sind, in Kopie aufgeführt.



Technique of sonographic assessment of lower uterine segment in women with previous cesarean delivery: a prospective, pre/intraoperative comparative ultrasound study

Gregor Seliger¹ · Katharina Chaoui¹ · Christine Lautenschläger² · Marcus Riemer¹ · Michael Tchirikov¹

Received: 21 December 2017 / Accepted: 29 May 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Objective The purpose of this study was: (A) to establish the effects of different ultrasound measurement methods (linear versus curved array) and measuring conditions [impact of pressure by fetal head/pelvis on the lower uterine segment (LUS)] during LUS-muscular-thickness measurement, (B) to introduce the intraoperative ultrasound measurement of LUS-muscular thickness (reference measurement method), and (C) to evaluate the correlation between different combinations of LUS-muscular-thickness measurement ultrasound techniques at birth planning and preoperative versus intraoperative measurements.

Methods A prospective clinical observational study of women with the previous cesarean delivery was conducted. LUS-muscular thickness was measured: first at birth planning and second preoperatively using linear and curved probes (transabdominal) and an endocavitary probe (transvaginal), examined with and without pressure by fetal head/pelvis on LUS during measurement and third intraoperatively during repeat cesarean. Bland–Altman plots, paired *t* tests, Pearson's correlation coefficient, and scatter plots were used.

Results Thirty-three women were included in the study (ultrasound measurements: $n = 601$). There was no systematic difference between LUS-muscular-thickness measurements with linear versus curved array (mean difference = 0.06 mm; $p = 0.24$; $n_m = 133$) but between measurements with pressure by the fetus versus without (mean difference = -0.37 mm; $p < 0.001$; $n_m = 243$). The highest correlation coefficients were detected for the preoperative (at the day of cesarean section), transabdominal–vaginal approach combined ultrasound measurements versus the intraoperative ultrasound measurements of LUS-muscular thickness—as long as the measurements were made without pressure from the fetal head/pelvis on the LUS [0.86, $p < 0.001$, $n = 24$, 95% CI (0.70, 0.94)].

Conclusions The systematic application of predetermined measuring conditions, standardized setup criteria improves the performance of LUS thickness measurement by ultrasound near term.

ClinicalTrials.gov Identifier NCT02827604.

Keywords Lower uterine segment · Myometrial thickness · Ultrasound · Intraoperative measurement · TOLAC · VBAC

✉ Gregor Seliger
gregor.seliger@uk-halle.de

¹ University Clinic of Obstetrics and Prenatal Medicine, Center of Fetal Surgery, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany

² Institute of Medical Epidemiology, Biostatistics, and Informatics, Martin Luther University, Halle (Saale), Germany

Die Originalarbeit in voller Länge wurde in einem internationalem Journal publiziert.
Aufgrund von Urheberrechtsbeschränkungen ist das Manuskript online verfügbar
unter folgendem Link:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00404-018-4805-6.pdf>.

1. Ye J, Betran AP, Guerrero Vela M et al (2014) Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery. *Birth* 41(3):237–244. <https://doi.org/10.1111/birt.12104>
2. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ et al (2014) Births: preliminary data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 63(2):1–20
3. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ (2011) Births: preliminary data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 60(2):1–26
4. Betran AP, Merialdi M, Lauer JA et al (2007) Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 21(2):98–113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00786.x>
5. Boelt U (2009) 30 Prozent aller Entbindungen durch Kaiserschnitt: Pressemitteilung (24.11.2009). https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2009/PD09_047_p002.html. Accessed 28 Nov 2016
6. Konheiser S, Thomas T (2015) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014: 16/1—Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren. https://sqg.aqua-institut.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf. Accessed 28 Nov 2016
7. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al (2011) Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 60(1):1–70
8. Zhang J, Troendle J, Reddy UM et al (2010) Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):326.e1–326.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.058>
9. Thomas J, Paranjothy S (2001) RCOG clinical effectiveness support unit. National Sentinel Caesarean Section Audit Report. RCOG Press, Cambridge, pp 1–141
10. Varner M (2012) Cesarean scar imaging and prediction of subsequent obstetric complications. *Clin Obstet Gynecol* 55(4):988–996. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318263c699>
11. Chen Y, Han P, Wang Y-J et al (2017) Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet* 296(2):355–361. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4417-6>
12. Tekiner NB, Çetin BA, Türkgeldi LS et al (2018) Evaluation of cesarean scar after single- and double-layer hysterotomy closure: a prospective cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet* 297(5):1137–1143. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4702-z>
13. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ et al (2004) Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 351(25):2581–2589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040405>
14. Landon MB, Spong CY, Thom E et al (2006) Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108(1):12–20. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000224694.32531.f3>
15. Armbrust R, Hinkson L, Henrich W (2014) Die sonographische Myometriumdicke im Verlauf der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1388163>
16. Barzilay E, Shay A, Lahav-Ezra H et al (2017) Sonographic assessment of the lower uterine segment during active labor in women with or without a uterine scar—a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1331428>
17. Boutin A, Jastrow N, Roberge S et al (2012) Reliability of 3-dimensional transvaginal sonographic measurement of lower uterine segment thickness. *J Ultrasound Med* 31(6):933–939
18. Bujold E, Jastrow N, Simoneau J et al (2009) Prediction of complete uterine rupture by sonographic evaluation of the lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol* 201(3):320.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.014>
19. Jastrow N, Vikhareva O, Gauthier RJ et al (2016) Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? *Ultrasound Obstet Gynecol* 47(4):410–414. <https://doi.org/10.1002/uog.15786>
20. Jastrow N, Chaillet N, Roberge S et al (2010) Sonographic lower uterine segment thickness and risk of uterine scar defect: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 32(4):321–327

References

21. Jastrow N, Demers S, Chaillet N et al (2016) Lower uterine segment thickness to prevent uterine rupture and adverse perinatal outcomes: A multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 215(5):604.e1–604.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.018>
22. Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC et al (2013) Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous cesarean section: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(2):132–139. <https://doi.org/10.1002/uog.12479>
23. Kushtagi P, Garepalli S (2011) Sonographic assessment of lower uterine segment at term in women with previous cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 283(3):455–459
24. Laflamme S-MB, Jastrow N, Girard M et al (2011) Pitfall in ultrasound evaluation of uterine scar from prior preterm cesarean section. *AJP Rep* 1(1):65–68. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284222>
25. Landon MB (2010) Predicting uterine rupture in women undergoing trial of labor after prior cesarean delivery. *Semin Perinatol* 34(4):267–271. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2010.03.005>
26. Martins WP, Barra DA, Gallarreta FMP et al (2009) Lower uterine segment thickness measurement in pregnant women with previous cesarean section: reliability analysis using two- and three-dimensional transabdominal and transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(3):301–306. <https://doi.org/10.1002/uog.6224>
27. Naji O, Daemen A, Smith A et al (2012) Visibility and measurement of cesarean section scars in pregnancy: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(5):549–556. <https://doi.org/10.1002/uog.11132>
28. Rozenberg P, Goffinet F, Phillipe HJ et al (1996) Ultrasonographic measurement of lower uterine segment to assess risk of defects of scarred uterus. *Obstet Gynecol Surv* 51(7):400–402. <https://doi.org/10.1097/00006254-199607000-00008>
29. Sanlorenzo O, Farina A, Pula G et al (2013) Sonographic evaluation of the lower uterine segment thickness in women with a single previous Cesarean section. *Minerva Ginecol* 65(5):551–555
30. Uharček P, Brešfanský A, Ravinger J et al (2015) Sonographic assessment of lower uterine segment thickness at term in women with previous cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 292(3):609–612
31. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T et al (2016) Ultrasound assessment of lower uterine segment thickness during pregnancy, labour, and the postpartum period. *J Obstet Gynaecol Can* 38(2):134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2015.12.009>
32. Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate AJ et al (2012) Standardized approach for imaging and measuring cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(3):252–259. <https://doi.org/10.1002/uog.10077>
33. Spong CY, Queenan JT (2011) Uterine scar assessment: how should it be done before trial of labor after cesarean delivery? *Obstet Gynecol* 117(3):521–522
34. Gonsler M, Schmeil I, Klee A et al (2016) Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior cesarean section predict uterine rupture? *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(4):537–538. <https://doi.org/10.1002/uog.15999>
35. Gonsler M, Schmeil I, Klee A et al (2016) Effect of tissue harmonic imaging on measurement of myometrial thickness (EP: 18). *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(Suppl. 1):270–393
36. Schmeil I, Zumdick C, Klee A et al (2014) Einfluss der Ultraschallfrequenz auf die sonographische Messung der Myometriumdicke. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1388109>
37. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A et al (2013) The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg* 10(3):199–212. <https://doi.org/10.1007/s10397-013-0800-x>
38. Gotoh H, Masuzaki H, Yoshida A et al (2000) Predicting incomplete uterine rupture with vaginal sonography during the late second trimester in women with prior cesarean. *Obstet Gynecol* 95(4):596–600. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00620-1](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00620-1)
39. Seliger G, Muendane A, Chaoui K et al (2018) Does ultrasound-guided intervention during repeat cesarean sections improve uterine scar architecture and reduce the number of scars? A prospective controlled clinical intervention trial. *J Perinat Med*. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0394>
40. Friedman EA (1965) Effects of drugs on uterine contractility. *Anesthesiology* 26(4):409–422
41. Bland JM, Altman DG (2003) Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22:85–93. <https://doi.org/10.1002/uog.122>
42. Cohen J (1960) A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 20:37–46
43. Cheung VYT (2005) Sonographic measurement of the lower uterine segment thickness in women with previous caesarean section. *J Obstet Gynaecol Can* 27(7):674–681. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)30545-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)30545-X)
44. Hebisch G, Kirkinen P, Haldemann R et al (1994) Vergleichende Untersuchung am unteren Uterinsegment nach Sectio caesarea mittels Ultraschall und Magnetresonanztomographie (Comparative study of the lower uterine segment after Cesarean section using ultrasound and magnetic resonance tomography). *Ultraschall Med* 15(3):112–116. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1003943>
45. Singh N, Tripathi R, Mala YM et al (2013) Comparison of scar thickness measurements using trans-vaginal sonography and MRI in cases of pregnancy with previous caesarean section. Do they correlate with actual scar thickness? *J Obstet Gynaecol* 33(8):810–813. <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.823926>
46. Hoffmann J, Stumpp P, Exner M et al (2018) Magnetic resonance imaging can be useful for advanced diagnostic of the lower uterine segment in patients after previous cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1002/uog.19046>

Intra- and inter-observer variation and accuracy using different shear wave elastography methods to assess circumscribed objects – a phantom study.

Gregor Seliger¹, Katharina Chaoui¹, Christian Kunze², Yasmina Dridi¹, Klaus-Vitold Jenderka³, Andreas Wienke⁴, Michael Tchirikov¹

¹Maternity Clinic/Perinatal Treatment Center, Martin Luther University, Halle (Saale), ²Department of Radiology, University Hospital, Halle (Saale), ³Department of Engineering and Natural Sciences, University of Applied Sciences, Merseburg, ⁴Department of Medical Epidemiology, Biostatistics and computer science, Martin Luther University, Halle (Saale), Germany

Abstract

Aims: The elastic properties of circumscribed tissues (*e.g.*, tendons, lymph nodes, prostates, brain tumors) are of considerable clinical interest. The purpose of this study was thus to compare the Intra-/Inter-observer variation and accuracy in vitro of point shear wave elastography (pSWE) with that of 2D-SWE and to assess 2D-SWE's precision with variable ROI (vROI) in circumscribed objects. **Material and methods:** Round targets (*Elasticity QA Phantom Model 049*) were examined for varying degrees of stiffness (8, 14, 45, and 80 kPa) and diameters (20/10 mm). Three ultrasound systems and four probes were applied (pSWE: *Acuson/S3000 9L4/4C1* and *Epiq7 C51*, 2D-SWE: *Aplio/500 PVT375BT*). Three different ROIs were used, namely a) *fixed* ROI (fROI) and b)+c) *variable* ROI: b) *rectangular-best-fitted* ROI, and c) *round-best-fitted* ROI. Each measurement was performed twice by four observers. **Results:** A total of 3,604 measurements were conducted. The intra-observer variation of 2D-SWE measurements indicated better agreement (Intraclass Correlation Coefficient (ICC) = 0.971; 95% CI=[0.945; 0.985]), than for the pSWE measurements (ICC = 0.872; 95% CI=[0.794; 0.92]). With both methods, the shear wave elastography applied showed low inter-observer variation: ICC = 0.980; 95% CI=[0.970; 0.987]. However, a significant difference was observed between fROI (pSWE) and vROI (2D-SWE) on circumscribed objects in terms of accuracy. The lowest degree of observation error was detected in situations where the ROI was not "*best fitted*", but placed within the target of 3mm from the border (target diameter: 20mm; mean relative error = 0.15). **Conclusions:** When estimating the elastic properties of circumscribed tissues, the different measurement techniques performed by commercial shear wave elastography systems reveal a strong susceptibility for observational errors, depending upon the fixed *vs.* variable ROI of the pSWE *vs.* 2D-SWE technique.

Keywords: Elasticity Imaging Techniques; Acoustic Radiation Force Impulse Quantification; point shear wave Elastography; 2D shear wave Elastography; Region Of Interest

Received 15.01.2017 Accepted 22.05.2017

Med Ultrason

2017;0 Online first, 1-9

Corresponding author: Gregor Seliger

MD Maternity Clinic/Perinatal Treatment Center

University Hospital Halle /

Martin Luther University

06120 Halle (Saale), Germany

Phone: +49 345 557 3921

E-mail: gregor.seliger@uk-halle.de

Die Originalarbeit in voller Länge wurde in einem internationalem Journal publiziert. Aufgrund von Urheberrechtsbeschränkungen ist das Manuskript online verfügbar unter folgendem Link:

<https://medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/view/1080/1047>.

References

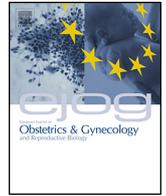
1. Friedrich-Rust M, Vorlaender C, Dietrich CF et al. Evaluation of Strain Elastography for Differentiation of Thyroid Nodules: Results of a Prospective DEGUM Multicenter Study. *Ultraschall Med* 2016;37:262-270.
2. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:402-411.
3. Liu B, Zheng Y, Huang G, et al. Breast Lesions: Quantitative Diagnosis Using Ultrasound Shear Wave Elastography – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:835-847
4. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34:238-253.

5. Zhang ZJ, Ng GY, Lee WC, Fu SN. Changes in morphological and elastic properties of patellar tendon in athletes with unilateral patellar tendinopathy and their relationships with pain and functional disability. *PLoS One* 2014;9:e108337.
6. Meng W, Xing P, Chen Q, Wu C. Initial experience of acoustic radiation force impulse ultrasound imaging of cervical lymph nodes. *Eur J Radiol* 2013;82:1788-1792.
7. Gennisson JL, Muller M, Gabor P, et al. Quantification of elasticity changes in the myometrium during labor using Supersonic Shear Imaging: a feasibility study. *Ultrasonics* 2015;56:183-188.
8. Schiffmann J, Grindei M, Tian Z, et al. Limitations of Elastography Based Prostate Biopsy. *J Urol* 2016;195:1731-1736.
9. Londero AP, Schmitz R, Bertozzi S, Driul L, Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med* 2016;44:167-178.
10. Schröder C, Lock G, Schmidt C, Löning T, Dieckmann KP. Real-Time Elastography and Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Evaluation of Testicular Masses: A Comparative Prospective Study. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:1807-1815.
11. Albuquerque A. Endoanal ultrasonography in fecal incontinence: Current and future perspectives. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:575-581.
12. Maksuti E, Widman E, Larsson D, Urban MW, Larsson M, Bjällmark A. Arterial Stiffness Estimation by Shear Wave Elastography: Validation in Phantoms with Mechanical Testing. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:308-321.
13. Cortez CD, Hermitte L, Ramain A, Mesmann C, Lefort T, Pialat JB. Ultrasound shear wave velocity in skeletal muscle: A reproducibility study. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:71-79.
14. Vergari C, Dubois G, Vialle R, et al. Lumbar annulus fibrosus biomechanical characterization in healthy children by ultrasound shear wave elastography. *Eur Radiol* 2016;26:1213-1217.
15. Zhang YF, Xu HX, He Y, et al. Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules. *PLoS One* 2012;7:e49094.
16. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169-184.
17. Chauvet D, Imbault M, Capelle L et al. In Vivo Measurement of Brain Tumor Elasticity Using Intraoperative Shear Wave Elastography. *Ultraschall Med* 2016;37:584-590.
18. Rouze NC, Wang MH, Palmeri ML, Nightingale KR. Parameters affecting the resolution and accuracy of 2-D quantitative shear wave images. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2012;59:1729-1740.
19. Dillman JR, Chen S, Davenport MS, et al. Superficial ultrasound shear wave speed measurements in soft and hard elasticity phantoms: repeatability and reproducibility using two ultrasound systems. *Pediatr Radiol* 2015;45:376-385.
20. Carlsen JF, Pedersen MR, Ewertsen C, et al. A comparative study of strain and shear-wave elastography in an elasticity phantom. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:W236-W242.
21. Pfeifer L, Goertz RS, Neurath MF, Strobel D, Wildner D. Comparison of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography Measurements with the 4C1 Transducer to the 6C1HD Transducer: A Phantom and Patient Study. *Ultraschall Med* 2016;37:477-481.
22. Shin HJ, Kim MJ, Kim HY, Roh YH, Lee MJ. Comparison of shear wave velocities on ultrasound elastography between different machines, transducers, and acquisition depths: a phantom study. *Eur Radiol* 2016;26:3361-3367.
23. He YP, Xu HX, Wang D, et al. First experience of comparisons between two different shear wave speed imaging systems in differentiating malignant from benign thyroid nodules. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017;65:349-361.
24. Bende F, Sporea I, Şirli R, et al. Performance of 2D-SWE. GE for predicting different stages of liver fibrosis, using Transient Elastography as the reference method. *Med Ultrason* 2017;19:143-149.
25. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med* 2016;37:1-5.
26. Zerhouni MB, Rachedine M, Inventors and Assignees. Ultrasonic calibration material and method. US patent 5,196,343. March 23, 1993.
27. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
28. Landers RN. Computing intraclass correlations (ICC) as estimates of interrater reliability in SPSS. *The Winnower* 2015;e143518.81744.
29. Mun HS, Choi SH, Kook SH, Choi Y, Jeong WK, Kim Y. Validation of intra- and interobserver reproducibility of shearwave elastography: Phantom study. *Ultrasonics* 2013;53:1039-1043.
30. Chang S, Kim MJ, Kim J, Lee MJ. Variability of shear wave velocity using different frequencies in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography: a phantom and normal liver study. *Ultraschall Med* 2013;34:260-265.
31. Tozaki M, Saito M, Joo C, et al. Ultrasonographic tissue quantification of the breast using acoustic radiation force impulse technology: phantom study and clinical application. *Jpn J Radiol* 2011;29:598-603.
32. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying Hepatic Shear Modulus In Vivo Using Acoustic Radiation Force. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:546-558.
33. Havre RF, Waage JR, Gilja OH, Odegaard S, Nesje LB. Real-Time Elastography: Strain Ratio Measurements Are Influenced by the Position of the Reference Area. *Ultraschall Med* 2011 Jun 10. doi:10.1055/s-0031-1273247.
34. Fukuhara T, Matsuda E, Fujiwara K, et al. Phantom experiment and clinical utility of quantitative shear wave elastography for differentiating thyroid nodules. *Endocr J* 2014;61:615-621.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

Full length article

Ultrasound elastography of the lower uterine segment in women with a previous cesarean section: Comparison of in-/ex-vivo elastography versus tensile-stress-strain-rupture analysis



Gregor Seliger^{a,*}, Katharina Chaoui^a, Christine Lautenschläger^b, Klaus-Vitold Jenderka^c, Christian Kunze^d, Grit Gesine Ruth Hiller^e, Michael Tchirikov^a

^a University Clinic of Obstetrics and Prenatal Medicine, Center of Fetal Surgery, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Saale, Germany

^b Institute of Medical Epidemiology, Biostatistics, and Informatics, Martin Luther University, Halle, Saale, Germany

^c Department of Engineering and Natural Sciences, University of Applied Sciences, Merseburg, Germany

^d Department of Radiology, University Hospital, Halle, Saale, Germany

^e Institute for Pathology, University Hospital Halle (Saale), Martin Luther University Halle-Wittenberg / Faculty of Medicine, Halle, Saale, ST, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 February 2018

Accepted 10 April 2018

Keywords:

Lower uterine segment

Ultrasound

Shear wave elastography

TOLAC

VBAC

Stiffness

Tensile stress-strain analysis

Rupture

Break point

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to assess, if the biomechanical properties of the lower uterine segment (LUS) in women with a previous cesarean section (CS) can be determined by ultrasound (US) elastography. The first aim was to establish an ex-vivo LUS tensile-stress-strain-rupture (break point) analysis with the possibility of simultaneously using US elastography. The second aim was to investigate the relationship between measurement results of LUS stiffness using US elastography in-/ex-vivo with results of tensile-stress-strain-rupture analysis, and to compare different US elastography LUS-stiffness-measurement methods ex-vivo.

Study design: An explorative experimental, in-/ex-vivo US study of women with previous CS was conducted. LUS elasticity was measured by point Shear Wave Elastography (pSWE) and bidimensional Shear-Wave-Elastography (2D-SWE) first in-vivo during preoperative examination within 24 h before repeat CS (including resection of the thinnest part of the LUS = uterine scar area during CS), second within 1 h after operation during the ex-vivo experiment, followed by tensile-stress-strain-rupture analysis. Pearson's correlation coefficient and scatter plots, Bland-Altman plots and paired T-tests, were used.

Results: Thirty three women were included in the study; elastography measurements $n = 1412$. The feasibility of ex-vivo assessment of LUS by quantitative US elastography using pSWE and 2D-SWE to detect stiffness of LUS was demonstrated. The strongest correlation with tensile-stress-strain analysis was found in the US elastography examination carried out with 2D-SWE (0.78, $p < 0.001$, 95%CI [0.48, 0.92]).

The laboratory experiment illustrated that, the break point – as a surrogate marker for the risk of rupture of the LUS after CS – is linearly dependent on the thickness of the LUS in the scar area (Coefficient of correlation: 0.79, $p < 0.001$, 95%CI [0.55, 0.91]). Two extremely stiff LUS-specimens (outlier or extreme values) rupture even at less stroke/strain than would be expected by their thickness.

Conclusion: This study confirms that US elastography can help in determining viscoelastic properties of the LUS in women with a previous CS. The data from our small series are promising. However whether individual extreme values of high stiffness and consecutive restricted biomechanical resilience can explain the phenomenon of rupture during TOLAC in cases of LUS with adequate thickness remains a question which prospective trials have to analyze before US elastography can be introduced into clinical practice.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author at: Maternity Clinic/Perinatal Treatment Center University Hospital Halle/Martin Luther University 06120 Halle, Saale, ST, Germany.
E-mail address: gregor.seliger@uk-halle.de (G. Seliger).

Die Originalarbeit in voller Länge wurde in einem internationalem Journal publiziert. Aufgrund von Urheberrechtsbeschränkungen ist das Manuskript online verfügbar unter folgendem Link:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211518301714?via%3Dihub>.

References

- [1] Konheiser S., Thomas T, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr. 16/1–Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren. [Internet] [updated Nov 28; cited 2016 Nov 28]. 2014 Available from: https://sqg.aqua-institut.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GBH_2014.pdf.
- [2] Boelt U. 30 Prozent aller Entbindungen durch Kaiserschnitt, Pressemitteilung (24.11.2009). https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2009/PD09_047_p002.html [28 November 2016]. [Internet]. Available from: www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2009/PD09_047_p002.htm.
- [3] Betrán AP, Merialdi M, Lauer JA, et al. Rates of caesarean section, Analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21(2):98–113.
- [4] Royal college of obstetricians and gynaecologists. birth after previous caesarean birth, green-top guideline No. 45. . p. 1–31.
- [5] Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108(1):12–20.
- [6] Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004;351(25):2581–9.
- [7] Martins WP, Barra DA, Gallarreta FMP, Natri CO, Filho FM. Lower uterine segment thickness measurement in pregnant women with previous Cesarean section, reliability analysis using two- and three-dimensional transabdominal and transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(3):301–6.
- [8] Naji O, Daemen A, Smith A, et al. Visibility and measurement of cesarean section scars in pregnancy, a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(5):549–56.
- [9] Laflamme S-MB, Jastrow N, Girard M, Paris G, Bérubé L, Bujold E. Pitfall in ultrasound evaluation of uterine scar from prior preterm cesarean section. *AJP Rep* 2011;1(1):65–8.
- [10] Landon MB. Predicting uterine rupture in women undergoing trial of labor after prior cesarean delivery. *Semin Perinatol* 2010;34(4):267–71.
- [11] Uharček P, Brešťanský A, Ravinger J, Máňová A, Zajacová M. Sonographic assessment of lower uterine segment thickness at term in women with previous cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(3):609–12.
- [12] Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Bujold E. Ultrasound assessment of lower uterine segment thickness during pregnancy, labour, and the postpartum period. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(2):134–40.
- [13] Rozenberg P, Goffinet F, Phillippe HJ, Nisand I. Ultrasonographic measurement of lower uterine segment to assess risk of defects of scarred uterus. *Lancet (London, England)* 1996;347(8997):281–4.
- [14] Sanlorenzo O, Farina A, Pula G, et al. Sonographic evaluation of the lower uterine segment thickness in women with a single previous Cesarean section. *Miner Ginecol* 2013;65(5):551–5.
- [15] Kushtagi P, Garepalli S. Sonographic assessment of lower uterine segment at term in women with previous cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(3):455–9.
- [16] Boutin A, Jastrow N, Roberge S, et al. Reliability of 3-dimensional transvaginal sonographic measurement of lower uterine segment thickness. *J Ultrasound Med* 2012;31(6):933–9.
- [17] Bujold E, Jastrow N, Simoneau J, Brunet S, Gauthier RJ. Prediction of complete uterine rupture by sonographic evaluation of the lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(3):320 e1–6.
- [18] Armbrust R, Hinkson L, Henrich W. Die sonographische Myometriumdicke im Verlauf der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilk* 2014;74:1.
- [19] Barzilay E, Shay A, Lahav-Ezra H, et al. Sonographic assessment of the lower uterine segment during active labor in women with or without a uterine scar – a prospective study. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2017;1–4.
- [20] Jastrow N, Demers S, Chaillet N, et al. Lower uterine segment thickness to prevent uterine rupture and adverse perinatal outcomes, a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):604 e1–604. e6.
- [21] Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, de Graaf IM, Mol BW, Pajkrt E. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section, a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(2):132–9.
- [22] Jastrow N, Vikhareva O, Gauthier RJ, Irion O, Boulvain M, Bujold E. Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(4):410–4.
- [23] Jastrow N, Chaillet N, Roberge S, Morency A-M, Lacasse Y, Bujold E. Sonographic lower uterine segment thickness and risk of uterine scar defect, a systematic review. *J Obstet Gynecol Can* 2010;32(4):321–7.
- [24] Cheung VYT. Sonoelastography of the lower uterine segment and cervix. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(1):7.
- [25] Lofrumento DD, Di Nardo MA, de Falco M, Di Lieto A. Uterine wound healing, a complex process mediated by proteins and peptides. *Curr Protein Peptide Sci* 2016;18(2):125–8.
- [26] Pollio F, Staibano S, Mascolo M, et al. Uterine dehiscence in term pregnant patients with one previous cesarean delivery. Growth factor immunoprecipitation and collagen content in the scarred lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):527–34.
- [27] Buhimschi CS, Zhao G, Sora N, Madri JA, Buhimschi IA. Myometrial wound healing post-Cesarean delivery in the MRL/MpJ mouse model of uterine scarring. *Am J Pathol* 2010;177(1):197–207.
- [28] Wu C, Chen X, Mei Z, et al. A preliminary study of uterine scar tissue following cesarean section. *J Perinatal Med* 2017.
- [29] Kudo M, Shiina T, Moriyasu F, et al. JSUM ultrasound elastography practice guidelines, liver. *J Medic Ultrason* (2001) 2013;40(4):325–57.
- [30] Fruscalzo A, Londero AP, Fröhlich C, Meyer-Wittkopf M, Schmitz R. Quantitative elastography of the cervix for predicting labor induction success. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany)* 1980) 2015;36(1):65–73.
- [31] Molina FS, Gómez LF, Florido J, Padilla MC, Nicolaidis KH. Quantification of cervical elastography, A reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(6):685–9.
- [32] Gennisson J-L, Muller M, Gabor P, et al. Quantification of elasticity changes in the myometrium during labor using supersonic shear imaging, a feasibility study. *Ultrasonics* 2015;56:183–8.
- [33] Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Brölmann HAM, Huirne JAF. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(2):218–26.
- [34] Furukawa S, Soeda S, Watanabe T, Nishiyama H, Fujimori K. The measurement of stiffness of uterine smooth muscle tumor by elastography. *SpringerPlus* 2014;3:294.

- [35] Xie M, Zhang X, Zhan J, Ren Y, Wang W. Potential role of strain elastography for detection of the extent of large-scar endometriosis. *J Ultrasound Med* 2013;32(9):1635–42.
- [36] Fawzy M, Amer T. Efficacy of transabdominal sonoelastography in the diagnosis of caesarean section scar endometrioma, A pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2015;35(8):832–4.
- [37] Martin JA, Biedrzycki AH, Lee KS, et al. In vivo measures of shear wave speed as a predictor of tendon elasticity and strength. *Ultrasound Med Biol* 2015;41(10):2722–30.
- [38] Cortes DH, Suydam SM, Silbernagel KG, Buchanan TS, Elliott DM. Continuous shear wave elastography, a new method to measure viscoelastic properties of tendons in vivo. *Ultrasound Med Biol* 2015;41(6):1518–29.
- [39] Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezo Sardo A, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg* 2013;10(3):199–212.
- [40] Seliger G, Chaoui K, Kunze C, et al. Intra- and inter-observer variation and accuracy using different shear wave elastography methods to assess circumscribed objects – a phantom study. *Med Ultrason* 2017;19(4):357–65.
- [41] Seliger G, Chaoui K, Kunze C, Jenderka KV, Tchirikov M. Beurteilung der Stabilität von unterem Uterinsegment und Uterusnarbengewebe bei Z.n. Sectio caesarea (SC) mittels quantitativer Sonografie. *Ultraschall Med* 201536 (A201).
- [42] Seliger G, Muendane A, Chaoui K, et al. Does ultrasound-guided intervention during repeat cesarean improve uterine scar architecture and reduce number of scars? A prospective controlled clinical intervention trial. *J Perinat Med* 2018 March 23;. doi:<http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2017-0394> pii: [/j/jpme.ahead-of-print/jpm-2017-0394/jpm-2017-0394.xml](http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2017-0394).
- [43] Grant CA, Brockwell DJ, Radford SE, Thomson NH. Tuning the elastic modulus of hydrated collagen fibrils. *Biophys J* 2009;97(11):2985–92.
- [44] DeWall RJ, Jiang J, Wilson JJ, Lee KS. Visualizing tendon elasticity in an ex vivo partial tear model. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(1):158–67.
- [45] Downing SJ, Sherwood OD. The physiological role of relaxin in the pregnant rat: III. the influence of relaxin on cervical extensibility. *Endocrinology* 1985;116:1215–20.
- [46] Buhimschi CS, Buhimschi IA, Yu C, et al. The effect of dystocia and previous cesarean uterine scar on the tensile properties of the lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):873–83.
- [47] Moraes C. Between a rock and a soft place, Recent progress in understanding matrix mechanics. *Integr Biol* 2015;7(7):736–9.
- [48] Heister C. Biomechanische Untersuchungen zum Einfluß der Hydrostatischen Hochdruck-Behandlung auf Zugfestigkeit und E-Modul von Sehnen des Schweins [Dissertation]. München: Technische Universität; 2007 81 p.
- [49] Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017 (Langversion) [EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version)]. *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980) 2017;38(4):e16–47.
- [50] Askeland DR, Phulé PP. The science and engineering of materials. 5th Toronto: Thomson; 2006 863 p.
- [51] Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics, Analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(1):85–93.
- [52] Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 2016;20(1):37–46.
- [53] Carlsen JF, Pedersen MR, Ewertsen C, et al. A comparative study of strain and shear-wave elastography in an elasticity phantom. *AJR. Am J Roentgenol* 2015;204(3):W236–42.
- [54] Paparo F, Corradi F, Cevasco L, et al. Real-time elastography in the assessment of liver fibrosis, a review of qualitative and semi-quantitative methods for elastogram analysis. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(9):1923–33.
- [55] Hollerieth K, Gafsmann B, Wagenpfeil S, et al. Preclinical evaluation of acoustic radiation force impulse measurements in regions of heterogeneous elasticity. *Ultrasonography* (Seoul, Korea) 2016;35(4):345–52.
- [56] Palmeri ML, Nightingale KR. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging Med* 2011;3(4):433–44.
- [57] Rouze NC, Wang MH, Palmeri ML, Nightingale KR. Parameters affecting the resolution and accuracy of 2-D quantitative shear wave images. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2012;59(8):1729–40.
- [58] Varner M. Cesarean scar imaging and prediction of subsequent obstetric complications. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):988–96.
- [59] Bergeron M-E, Jastrow N, Brassard N, Paris G, Bujold E. Sonography of lower uterine segment thickness and prediction of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt. 2):520–2.

Gregor Seliger*, Anne Muendane, Katharina Chaoui, Grit Gesine Ruth Hiller, Christine Lautenschläger, Serban-Dan Costa and Michael Tchirikov

Does ultrasound-guided intervention during repeat cesarean sections improve uterine scar architecture and reduce the number of scars? A prospective controlled clinical intervention trial

<https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0394>

Received December 18, 2017. Accepted February 6, 2018.

Abstract

Purpose: To evaluate whether intraoperative ultrasound-guided detection and resection of the uterine scar during repeat/second cesarean can reduce the number of scars and improve uterine scar architecture.

Materials and methods: A prospective controlled clinical intervention trial was performed with the following groups: control group 1 (*CS1-G*): first cesarean; control group 2 (*CS2-G*): second cesarean utilizing the usual procedure and intervention group (*Int-G*): repeat/second cesarean with intervention. Transvaginal ultrasound scans were performed 6–9 months after each cesarean. Both primary (double scarring rate) and secondary outcomes [deficiency ratio = $d/(b+d)$] were analyzed. The deficiency ratio describes the thinning of the remaining myometrium (d =residual myometrial thickness) over the “apparent” defect (b =scar depth).

Results: In total, 124 of the 156 recruited women were examined, eight were excluded from analysis. The double scarring rate decreased from 42.9% (12/28) in *CS2-G* to 7.1% (2/28) in the *Int-G* [difference: 35.8%; 95% confidence interval (CI) (13.2, 54.5); $P=0.002$]. Two-way analysis of variance

(ANOVA) revealed a significant difference between *CS2-G* and the *Int-G* in the deficiency ratio adjusted for elective/primary cesareans, with thicker remaining myometrium over the scar defect in the *Int-G* [difference: -0.24 ; 95% CI ($-0.34, -0.15$); $P<0.001$].

Conclusion: Ultrasound-guided resection of the uterine scar area during repeat cesareans reduces the scarring rate and improves thickness of the remaining myometrium as detected by ultrasonography 6–9 months postoperatively.

Keywords: Cesarean delivery; scar defect; surgical technique; ultrasound.

*Corresponding author: Gregor Seliger, MD, Maternity Clinic/Perinatal Treatment Center, Center of Fetal Surgery, University Hospital Halle, Martin Luther University Halle-Wittenberg/Faculty of Medicine, Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale), ST, Germany, Tel.: +49 345 557 3921, E-mail: gregor.seliger@uk-halle.de. <http://orcid.org/0000-0001-6201-9303>

Anne Muendane, Katharina Chaoui and Michael Tchirikov: Maternity Clinic/Perinatal Treatment Center, Center of Fetal Surgery, University Hospital Halle, Martin Luther University Halle-Wittenberg/Faculty of Medicine, Halle (Saale), ST, Germany

Grit Gesine Ruth Hiller: Institute for Pathology, University Hospital Halle, Martin Luther University Halle-Wittenberg/Faculty of Medicine, Halle (Saale), ST, Germany

Christine Lautenschläger: Institute for Medical Epidemiology, Biometrics and Computer Science, Martin Luther University Halle-Wittenberg/Faculty of Medicine, Halle (Saale), ST, Germany

Serban-Dan Costa: Women’s Clinic, University Hospital Magdeburg, Otto von Guericke University Magdeburg/Faculty of Medicine, Magdeburg, ST, Germany

Die Originalarbeit in voller Länge wurde in einem internationalem Journal publiziert.
Aufgrund von Urheberrechtsbeschränkungen ist das Manuskript online verfügbar
unter folgendem Link:

<https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2018.46.issue-8/jpm-2017-0394/jpm-2017-0394.xml>.

References

- [1] Ye J, Betran AP, Guerrero Vela M, Souza JP, Zhang J. Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery. *Birth*. 2014;41:237–44.
- [2] Betran AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, van Look P, et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:98–113.
- [3] Boelt U. 30 Prozent aller Entbindungen durch Kaiserschnitt: Pressemitteilung (24.11.2009) [cited 2016 Nov 28]. Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2009/PD09_047_p002.html.
- [4] Konheiser S, Thomas T. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014: 16/1 – Geburtshilfe [cited 2016 Nov 28]. Available from: https://sqg.aqua-institut.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf.
- [5] Thomas J, Paranjothy S. RCOG Clinical effectiveness support unit. National Sentinel Caesarean Section Audit Report. London: RCOG Press; 2001. p. 1–141.
- [6] Marshall NE, Fu R, Guise J-M. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:262.e1–8.
- [7] Yaman Tunc S, Agacayak E, Sak S, Basaranoglu S, Goruk NY, Turgut A, et al. Multiple repeat caesarean deliveries: do they increase maternal and neonatal morbidity? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:739–44.
- [8] Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2004;351:2581–9.
- [9] Landon MB, Spong CY, Thom E, Hauth JC, Bloom SL, Varner MW, et al. Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2006;108:12–20.
- [10] Gupta JK, Smith GCS, Chodankar RR. Birth after previous caesarean birth. RCOG Green-top Guideline No. 45. 2015:1–31.

- [11] Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J, et al. Deficient lower-segment cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:72–7.
- [12] Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:90–7.
- [13] Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate AJ, Smith A, Pexsters A, Stalder C, et al. Standardized approach for imaging and measuring cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:252–9.
- [14] Vervoort AJMW, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJK, Brolmann HAM, Mol BWJ, Huirne JAF. Why do niches develop in caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod.* 2015;30:2695–702.
- [15] Thurmond AS, Harvey WJ, Smith SA. Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding: diagnosis by sonohysterography. *J Ultrasound Med.* 1999;18:13–6.
- [16] Pomorski M, Fuchs T, Zimmer M. Prediction of uterine dehiscence using ultrasonographic parameters of cesarean section scar in the nonpregnant uterus: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:365.
- [17] Baranov A, Salvesen KA, Vikhareva O. Assessment of cesarean hysterotomy scar before pregnancy and at 11–14 weeks of gestation: a prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:105–9.
- [18] Vikhareva Osser O, Valentin L. Clinical importance of appearance of cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in nonpregnant women. *Obstet Gynecol.* 2011;117:525–32.
- [19] Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, de Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg.* 2013;10:199–212.
- [20] Berube L, Arial M, Gagnon G, Brassard N, Boutin A, Bujold E. Factors associated with lower uterine segment thickness near term in women with previous caesarean section. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:581–7.
- [21] Vikhareva Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117:1119–26.
- [22] Bas L. Sur une operation cesarienne par le meme: observation. *J De Medecine.* 1770;(34 Suppl):170–7.
- [23] Kehrer FA. Ueber ein modificirtes Verfahren beim Kaiserschnitte. *Arch Gynaek.* 1882;19:177–209.
- [24] Stark M, Chavkin Y, Kupfersztain C, Guedj P, Finkel AR. Evaluation of combinations of procedures in cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;48:273–6.
- [25] Zhang J, Troendle J, Reddy UM, Laughon SK, Branch DW, Burkman R, et al. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:326.e1–10.
- [26] Tahseen S, Griffiths M. Vaginal birth after two cesarean sections (VBAC-2)-a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. *BJOG.* 2010;117:5–19.
- [27] The CORONIS collaborative group, Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, El Sheikh M, Farrell B, et al. Caesarean section surgical techniques: 3 year follow-up of the CORONIS fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:62–72.
- [28] Roberge S, Demers S, Girard M, Vikhareva O, Markey S, Chaillet N, et al. Impact of uterine closure on residual myometrial thickness after cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:507.e1–6.
- [29] Bamberg C, Dudenhausen JW, Bujak V, Rodekamp E, Brauer M, Hinkson L, et al. A prospective randomized clinical trial of single vs. double layer closure of hysterotomy at the time of cesarean delivery: the effect on uterine scar thickness. *Ultraschall Med.* 2016 Sep 14. [Epub ahead of print].
- [30] Yazicioglu F, Gokdogan A, Kelekci S, Aygun M, Savan K. Incomplete healing of the uterine incision after caesarean section: is it preventable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;124:32–6.
- [31] Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:75–83.

Erklärung

Ich versichere, dass ich die Habilitationsleistung selbständig erbracht, die Habilitationsarbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Dr. med. Gregor Seliger

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Gregor Seliger, dass kein früheres Habilitationsverfahren oder abgelehntes Habilitationsgesuch an einer anderen Universität existiert.

Dr. med. Gregor Seliger

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Seliger
Vorname: Gregor
Anschrift: Fuchsbergstraße 47, 06120 Halle
Geburtsdatum: 13.07.1973
Geburtsort: Calbe (Saale)
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder



Schulbildung und Wehrersatzdienst:

1980 -1988 Grundschule in Halle (Saale)
1988 -1992 Georg-Cantor-Gymnasium (math.-naturwiss. Landesschule)
1992 -1993 orthopädischer OP der MLU Halle-Wittenberg

Studium, Promotion und wissenschaftlicher Werdegang:

1993-1999 Studium der Humanmedizin an der MLU Halle-Wittenberg
1997-2001 Promotionsarbeit am Institut für Anatomie und Zellbiologie der
MLU: Ah-Rezeptor im humanen Endometrium
Prof. Dr. Dr. B. Fischer
2010-2014 wiss. Zusammenarbeit mit der AG ‚Prenatal Monitoring of
Autonomic Maturation‘ der Universität Jena
Prof. Dr. U. Schneider
2014-2017 wissenschaftliche Arbeit am Habilitationsthema:
Multimodale ultraschallgestützte Untersuchungen des unteren
Uterinsegments bei Zustand nach Sectio caesarea
seit 2014 Projektleiter zahlreicher klinischer Studien

Berufliche Entwicklung und Qualifikationen:

2000 - 2002 Arzt (i.P.) an der Klinik für Gynäkologie der MLU Halle
2003 - 2007 Arzt an der Klinik für Geburtshilfe u. Reproduktionsmedizin UKH
2006 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
2007 – 2014 Ltd. Oberarzt Geburtshilfe u. Pränataldiagnostik der Klinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe am PNZ des St. Elisabeth KH
2008 DEGUM Stufe II Anerkennung
2008 SP-Anerkennung: Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin
2011 Ausbildungsberechtigter laut US-Vereinbarung der KVSA
2014 Ltd. Oberarzt Klinik für Geburtshilfe u. Pränatalmedizin am UKH
2017 Beginn der Weiterbildung im Schwerpunkt: Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am ZRA / UKH