

Frühchen früh erkennen mithilfe einer neuen Sonde

Frühgeburt – ja oder nein? Diese Frage lässt sich bislang nur unzureichend beantworten. Mehrlingsschwangerschaften oder Alter der Frau sind zwar Indikatoren, doch etwa die Hälfte aller Frühgeburten passieren bei Frauen ohne spezielle Risikofaktoren. Dabei wäre es wichtig, zu verhindern, dass Kinder zu früh auf die Welt kommen. Denn selbst wenn die Frühchen überleben, besteht die Gefahr von Langzeiterkrankungen bei den Neugeborenen. Das ETH-Spin-off Pregnolia hat daher eine kleine Sonde entwickelt, mit der Geburtshelfer das Risiko einer spontanen Frühgeburt künftig früher und zuverlässiger bestimmen können.

.....
Sabrina Badir und Marlene Bissig

Fünf bis zehn Prozent der Kinder werden laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2016) in den Industrieländern zu früh geboren, also vor der 37. Schwangerschaftswoche. Frühgeburten sind weltweit eine der häufigsten Ursachen von Sterblichkeit und Langzeiterkrankungen bei Neugeborenen. Gemäss der US-Wohltätigkeitsorganisation March of Dimes werden in den USA die medizinischen und gesellschaftlichen Folgekosten für Gesundheitsprobleme und Entwicklungsdefizite bei zu früh geborenen Babys auf 25 Mia. US-Dollar im Jahr oder 50 000 US-Dollar pro Frühgeburt geschätzt.

Der Gebärmutterhals steht im Fokus

Die Risikoabschätzung bei Schwangeren ist bis heute nicht zufriedenstellend gelöst. Viel zu oft gibt es keine zuverlässige Aussage darüber, ob es zu einer Frühgeburt kommen kann oder nicht. Auch die Berücksichtigung von Risikofaktoren wie eine Frühgeburt in einer vorhergehenden Schwangerschaft, Alter, Mehrlingsschwangerschaft, frühere Eingriffe am Gebärmutterhals (Zervix)

oder eine kurze Zervix im Verlauf der Schwangerschaft haben bislang nicht dazu beigetragen, die Frühgeburtenrate zu senken. Ungefähr 50 % der Frühgeburten geschehen sogar bei Frauen ohne Risikofaktoren (Iams et al., 2001).

Von zentraler Bedeutung in der Frühgeburtsdiagnostik ist die Schwäche der Zervix. Traditionell nutzten Gynäkologen und Hebammen ihren Tastsinn, um die Beschaffenheit der Zervix zu prüfen. Auffälligkeiten wie eine Verkürzung oder weiches Gewebe können dabei Anzeichen für eine bevorstehende Frühgeburt sein (Reiter et al., 2012). Seit der Einführung des Ultraschallgeräts ist das Palpieren mit den Fingern in der Frühschwangerschaft in den Hintergrund getreten. Stattdessen ist heute das Messen der Zervixlänge per Ultraschall die geläufigste Methode, um das Risiko einer Frühgeburt zu erkennen. Jedoch ist die Zervixlänge zu wenig sensitiv für gute Diagnosen (Iams et al., 2001). Ungefähr 70 % aller Frauen mit einem Frühgeburtsrisiko können mit dieser Methode nicht erkannt werden.

Daher sind Wissenschaftler und Geburtshelfer seit geraumer Zeit auf der Suche nach neuen Messmethoden, die das Risiko einer Frühgeburt besser erfassen können. Zumal in den vergangenen Jahren vermehrt Therapien entwickelt wurden, die Frühgeburten verhindern können.

Von der Doktorarbeit zum Spin-off

Seit über zehn Jahren sind Forschende der ETH und des UniversitätsSpital Zürich bei einem interdisziplinären Projekt der Frage nachgegangen, wie Veränderungen in der Zervix früher und genauer bestimmt werden können, um so die Schwangerschaftsbetreuung zu verbessern. Für eine klinische Studie bei diesem Projekt wurde eine Sonde verwendet, mit der sich die mechanischen Eigenschaften des Gewebes in-vivo bestimmen lassen. Die Sonde misst dazu die Steifigkeit des Gebärmutterhalses. Der Begriff Steifigkeit beschreibt, wie fest das Gewebe ist, also wie stark es sich unter einer einwirkenden Kraft verformt. Die Technologie der Sonde, basierend auf einer Ansaugmethode, wurde bereits vor vielen Jahren an der ETH Zürich am Institut für mechanische Systeme für ganz unterschiedliche Anwendungen in der Medizin entwickelt (Hollenstein et al., 2011).

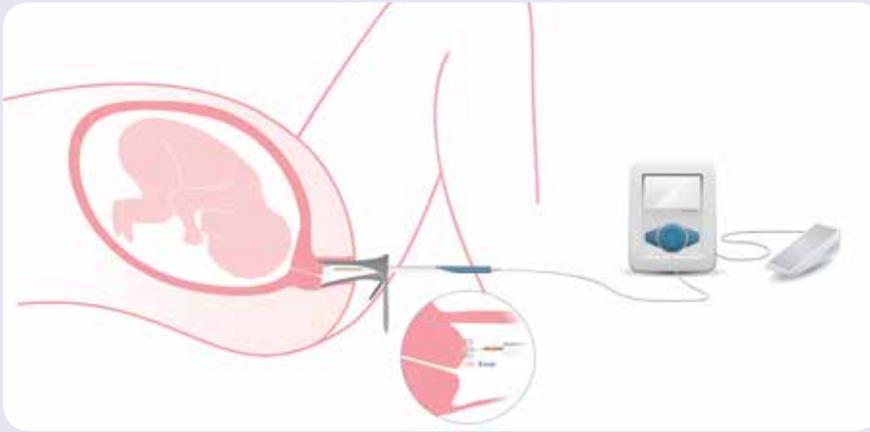
.....
Autorinnen



Sabrina Badir, Dr. sc. ETH, Gründerin des ETH-Spin-offs Pregnolia.
badir@pregnolia.com | www.pregnolia.com

Marlene Bissig, Hebamme MSc, Mitarbeiterin des ETH-Spin-offs Pregnolia.
bissig@pregnolia.com

Die Anwendung der Sonde



Die Sonde wird durch das Spekulum auf dem vorderen Muttermund bei 12 Uhr aufgesetzt. Das Gewebe wird um 4 Millimeter in die Sonde angehoben und der Unterdruck innerhalb weniger Sekunden in Millibar gemessen. Der notwendige Unterdruck ist proportional zur Steifigkeit des Gewebes und wird als nominalen Wert auf dem Display der Kontrolleinheit angegeben.

Beteiligt an diesem interdisziplinären Projekt war auch die Biomechanikerin Sabrina Badir, die für ihre Doktorarbeit die Methode zur Schwangerschaftsuntersuchung an der Zervix weiter anpasste (Badir, 2015). Nachdem die Ergebnisse des Projekts sehr vielversprechend waren, entschloss sich Sabrina Badir kurz vor Abschluss ihrer Dissertation, ihre Forschungen selbstständig fortzusetzen. Ihr Ziel: Schwangeren in Zukunft durch eine genauere Bestimmung des Frühgeburtsrisikos konkret zu helfen.

Was es zu klären galt

Durch ein Stipendium in Form einer Pioneer Fellowship der ETH Zürich erhielt sie 2015 die Anfangsmittel, um das Projekt fortzuführen und ein Team aufzubauen. Denn alleine, das wusste die Biomechanikerin, konnte sie die notwendige Entwicklungsarbeit nicht leisten. Als erstes Teammitglied stiess der Physiker Francisco Delgado dazu, den sie bei einem von der ETH Zürich organisierten Startup-Speed-Dating kennengelernt hatte. Er machte innerhalb von mehreren Monaten aus dem klobigen Forschungsinstrument ein handliches Messinstrument für Kliniken und Praxen. Mittlerweile besteht das Team aus fünf Personen: Neben der Biomechanikerin Sabrina Badir und dem Physiker Francisco Delgado gehören ein Maschinenbauer, eine Expertin für klinische Studien und eine erfahrene Hebamme dazu.

Trotz der guten Ausgangsbasis dauerte es dennoch weitere Monate und zahlreiche Tests, bis das Team von Pregnoia das Messinstrument für den Einsatz in der Klinik entwickelt hatte. Neben der technischen Fortentwicklung des Gerätes musste das Jungunternehmen zudem ein Geschäftsmodell erstellen und sich auch mit gesetzlichen und regulatorischen Fragen auseinandersetzen. Zu klären war z. B., wer an einem Gerät für Frühgeburtenerkennung interessiert sein könnte, wie Schwangere

Messung des Cervical Consistency Index und Vergleich mit der Pregnoia-Sonde

Die verwendete Methode in Parra-Saavedra et al. (2011) basiert auf der Kompression der Zervix mithilfe des transvaginalen Ultraschalls. Dabei wird die Dicke der Zervix im komprimierten und unkomprimierten Zustand gemessen und daraus ein Verhältnis gebildet, der sogenannte Cervical Consistency Index (CCI). Je höher der CCI, desto steifer ist das Gewebe.

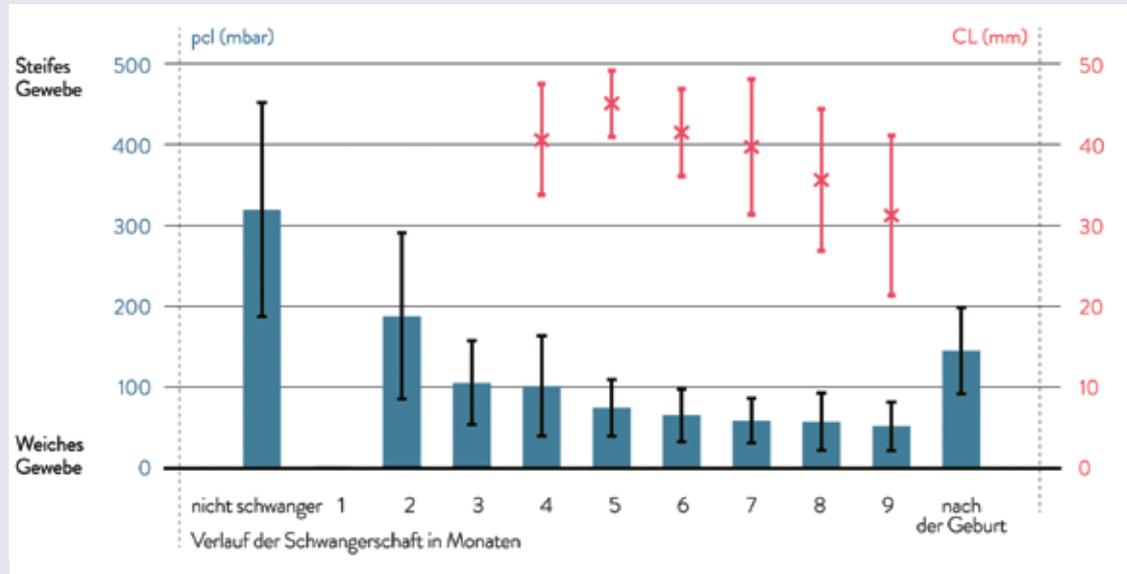
Die diagnostische Leistung der beiden Methoden (Parra-Saavedra et al., 2011):

- Zervixsteifigkeit: Sensitivität ~80 %, Spezifität ~95 %
- Zervixlänge: Sensitivität ~30 %, Spezifität ~96 %

Der Nachteil der Kompressionsmethode ist, dass die angewendete Kraft für die Zervixkompression nicht standardisiert ist und das Ausmessen der Ultraschallbilder manuell durchgeführt wird. Diese Problematik besteht bei der Ansaugmethode nicht, wie die Abbildung oben zeigt. Zudem wurden die Ansaugmethode und die Kompressionsmethode weiter untersucht, und dank einer mathematischen Betrachtungsweise konnte aufgezeigt werden, dass der Steifigkeitsverlauf der physiologischen Schwangerschaften in Grafik 1 (gemessen in mbar) und Grafik 2 (gemessen in %) übereinstimmt (Mazza et al., 2013). Dies ist eine interessante Beobachtung, denn die Ansaugmethode misst am äusseren Muttermund, wobei die Kompressionsmethode die Zervix als Ganzes deformiert. Basierend auf dieser Analyse gehen die Forscher davon aus, dass die Bestimmung der Zervixsteifigkeit mit der Ansaugmethode eine ähnliche Sensitivität und Spezifität für die spontane Frühgeburt aufzeigen kann.

Grafik 1

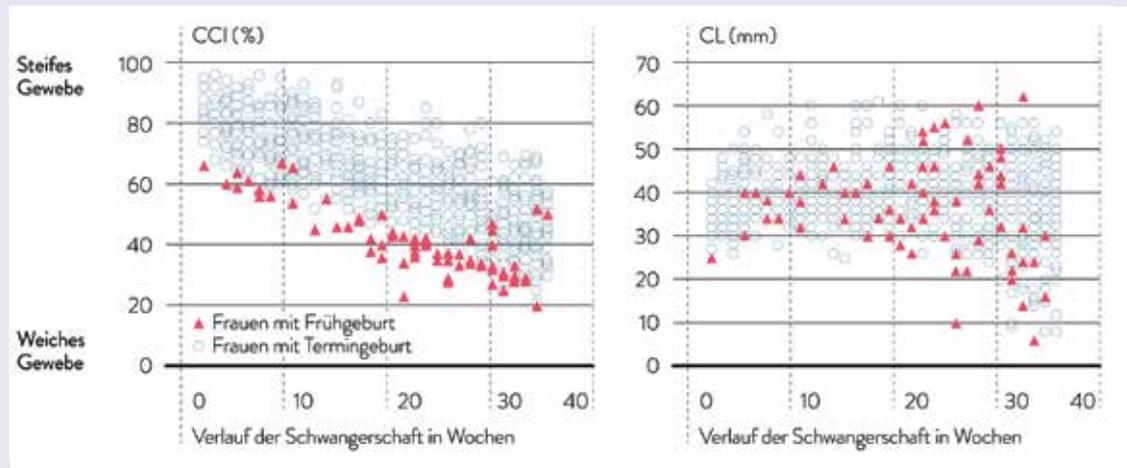
Die Zervix erweicht, bevor sie sich verkürzt



Zervixsteifigkeit gemessen als Unterdruck (pcl in mbar), um das Gewebe zu verformen bei Nicht-Schwangeren und Schwangeren. Der notwendige Unterdruck nimmt im Verlauf der Schwangerschaft ab – das Gewebe wird weicher. Die physiologische Zervixverkürzung (CL in mm) ist erst ab dem 3. Trimester sichtbar (Badir et al., 2013).

Grafik 2

Zervixsteifigkeit ist genauer in der Vorhersage einer spontanen Frühgeburt



Links: Zervixsteifigkeit gemessen als Cervical Consistency Index (CCI in %) im Verlauf der Schwangerschaft. Frauen mit spontanen Frühgeburten hatten eine weichere Zervix als Frauen mit einer Termingeburt. Rechts: Zervixlänge (CL in mm) gemessen via transvaginale Ultraschall. Die Zervixlänge zeigt keine klare Trennung zwischen Termin- und Frühgeburt auf (Parra-Saavedra et al., 2011).

nach dem Erkennen der drohenden Frühgeburten behandelt werden sollen oder wie diese neuartige Messung in das Taxpunktesystem der Schweizer Krankenkassen passt. Unterstützung und Motivation erhielt das Team durch zahlreiche Auszeichnungen, darunter dem «De Vigier»-Preis, sowie durch Fördermittel verschiedener Stiftungen.

So funktioniert das neue Gerät

Das Gerät von Pregnolia besteht aus einer Einwegsonde und einer Kontrolleinheit und erlaubt Gynäkologen, die Steifigkeit des Gebärmutterhalses quantitativ und objektiv zu messen. Das Messprinzip ist denkbar einfach: Durch ein schwaches Vakuum in der Sonde wird das Gewebe um vier Millimeter angehoben und der notwendige Unterdruck in Millibar gemessen. Je weicher das Gewebe, desto schwächer das Vakuum (Badir et al., 2013).

Die Sonde ist etwa so breit und lang wie ein Strohalm. Sie wird durch das Spekulum auf dem vorderen Muttermund bei 12 Uhr aufgesetzt. Um oberflächliche Blutungen zu vermeiden, wird die Sonde nicht auf einer Ektopie, sondern daneben platziert. Durch die Bedienung des Startknopfes, der mit dem Fuss betätigt werden kann, wird ein schwaches Vakuum in der Sonde aufgebaut. Innerhalb weniger Sekunden bestimmt das Gerät schmerzfrei die Steifigkeit des Gewebes (siehe Abbildung auf Seite 13).

Veränderung der Zervix zuverlässig messen

In einer Machbarkeitsstudie wurde das Gerät bereits an 50 Nicht-Schwangeren und 50 Schwangeren getestet, um die Steifigkeitsveränderung im Rahmen einer normalen Schwangerschaft zu erfassen. In dieser longitudinalen Studie konnte gezeigt werden, dass der notwendige Unterdruck, um das Gewebe zu verformen, im Verlauf der Schwangerschaft abnimmt – das Gewebe wird weicher (siehe Grafik 1). Zudem wurde in der Studie illustriert, dass die Veränderung der Zervix mit diesem Gerät früher erfasst wird als mit Ultraschall (Zervixlänge). Die Reproduzierbarkeit der Messung wurde an zehn Frauen untersucht. Die Variabilität liegt bei 15 % (Badir et al., 2013). Frühgeburten haben unterschiedliche Ursachen, doch die Studie von Parra-Saavedra et al. (2011) zeigt eindrücklich, dass die Erfassung der Zervixsteifigkeit mindestens doppelt so genau die Frauen mit einer drohenden Frühgeburt erfasst wie die Messung der Zervixlänge (siehe Grafik 2).

In einer aktuell laufenden multizentrischen klinischen Studie (SoftCervix) prüft ein Konsortium von Spitälern (UniversitätsSpital Zürich, Universitätsspital Basel, KU Leuven in Belgien, Stadtspital Triemli sowie die Kantonsspitäler Aarau, Baden, Frauenfeld und Luzern) den Zusammenhang zwischen Zervixsteifigkeit und Geburtszeitpunkt. In der Studie werden Zervixlänge und -steifigkeit ein einziges Mal zwischen der 18. und 22. Schwangerschaftswoche gemessen und mit dem Zeitpunkt der Geburt verglichen.

Bald Standard bei der Frühgeburtserkennung?

Erste klinische Daten bestätigen, dass die Steifigkeit der Zervix tatsächlich eine höhere Aussagekraft hat als deren Länge. Sobald die laufende Studie Ende 2018 beendet sein wird, möchte Pregnolia die Sonde daher regulatorisch für die Schwangerschaftsuntersuchung zulassen und zusammen mit einem starken Netzwerk von Geburtshelfern in die Kliniken und Praxen bringen. Ob die Messung danach in allen Schwangerschaften oder nur in Risikoschwangerschaften angewendet wird, um Frühgeburten früher zu erkennen, hängt von den klinischen Resultaten ab.

Das Ziel von Pregnolia ist es, mehr Frauen mit einem Risiko mit ihrem Gerät korrekt zu identifizieren. Deutet die Untersuchung mit der Sonde auf eine drohende Frühgeburt hin, lässt sich die Gefahr dann bspw. durch die Gabe von Progesteron verringern (Fonseca et al., 2007). Diese Behandlungsmethode hat sich bereits bei Frauen mit einer kurzen Zervix bewährt, bei denen so die Frühgeburtenrate um zirka 50 % gesenkt werden konnte (Fonseca et al., 2007; Hassan et al., 2011). Es wird angenommen, dass das Hormon die Zervixsteifigkeit positiv beeinflusst (Gonzalez et al., 2011) und sich daher optimal als Therapie bei Frauen mit einer zu weichen Zervix eignet. Die Gründerin von Pregnolia hofft, dass so künftig mithilfe der neuen Sonde die Vision einer zuverlässigen Frühgeburtserkennung Realität wird.

Literatur

- Badir, S. (2015) Towards a diagnostic device – mechanical characterization of the uterine cervix in pregnancy. PhD Thesis.
- Badir, S. et al. (2013) Cervical softening occurs early in pregnancy: characterization of cervical stiffness in 100 healthy women using the aspiration technique. «Prenat Diagn»; 33(8), 737–741.
- Fonseca, E. et al. (2007) Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. «N Engl J Med»; 357, 462–469.
- Hassan, S. S. et al. (2011) Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double blinded, placebo-controlled trial. «Ultrasound Obstet Gynecol»; 38, 18–31.
- Hollenstein, M. et al. (2011) Measuring the in vivo behavior of soft tissue and organs using the aspiration device. Hrsg: Payan, Y., Soft Tissue Biomechanical Modeling for Computer Assisted Surgery (CAS), Springer.
- Iams, J. D. et al. (2001) The Preterm Prediction Study: Can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? «Am J Obstet Gynecol»; 184(4), 652–5.
- March of Dimes: www.marchofdimes.org › Our cause › Fighting premature birth › The impact of premature birth on society
- Mazza, E. et al. (2014) In vivo assessment of the biomechanical properties of the uterine cervix in pregnancy. «Prenat Diagn»; 34(1), 33–41.
- Parra-Saavedra, M. et al. (2011) Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. «Ultrasound Obstet Gynecol»; 38(1), 44–51.
- Reiter, E. et al. (2012) Digital examination and transvaginal scan – competing or complementary for predicting preterm birth? «Acta Obstet Gynecol Scand»; 91: doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01341.x.
- WHO (2016) Preterm birth. www.who.int › Media centre › All news releases, statements, notes for media › Fact sheets › Preterm birth