

Berichte der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin (GGGB, gegr. 1844)

Proceedings of the Berlin Society of Obstetrics and Gynecology (founded 1844)

Sitzungsperiode Januar – Mai 2011 / Session Period January – May 2011

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. h.c. Andreas D. Ebert, Vorsitzender der GGGB

Institution: Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin (GGGB), Kaiserin Friedrich-Haus, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin-Mitte (www.ggg-b.de, info@ggg-b.de)

Sitzung vom 19. Januar 2011

Vorsitzender: A. D. Ebert (Vivantes Humboldt-Klinikum)
Schatzmeisterin: Heike Rosendahl (Krankenhaus Waldfriede)

Kurzer Bericht des Vorsitzenden und Entlastung der Schatzmeisterin

Ebert AD¹, Rosendahl H²

¹Berlin-Reinickendorf; ²Berlin-Zehlendorf

An den sieben wissenschaftlichen Sitzungen der GGGB im Jahre 2010 nahmen durchschnittlich 110 KollegInnen teil. Ein Höhepunkt des Jahres war die Übereignung des Helmut-Kraatz-Preises von der Charité an die GGGB. Der Preis wurde 1982 von Helmut Kraatz für junge FrauenärztInnen gestiftet, sieben Mal vergeben und dann seit 1990 für 21 Jahren von der Charité nicht ausgeschrieben. 2010 kam es zur Einigung mit dem Charité-Vorstand (Prof. Einhäupl) und der Dekanin (Prof. Grüters-Kieslich). Die folgenden Schritte in 2011 werden sein: die Übereignung des Kapitals an die GGGB, die Erarbeitung der Statuten mit Erben, die Besetzung des Stiftungsvorstandes und die Ausschreibung. Weitere Aufgaben der GGGB sind die Überarbeitung der Statuten von 2005 und die Umwandlung der GGGB bis 2012 in einen „eingetragenen Verein“. Die entsprechenden Vorarbeiten haben begonnen. Die GGGB ist aufgrund guter PR-Arbeit, erfolgreicher Kongresse, der Mitgliederbeiträge und des Sponsoring finanziell gesund. Die Schatzmeisterin wird von der ordentlichen Mitgliederversammlung entlastet.

Ist die intraoperative Strahlentherapie (IORT) reif für die Praxis? Vorstellung aktueller Daten

Blohmer JU

St. Gertrauden-Krankenhaus, Berlin

Im internationalen TARGIT A-trial („Targeted Intraoperative radioTherapy“, einer prospektiven randomisierten, auf Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zur perkutanen Ganzbrustbestrahlung ausgerichteten Phase III-Studie, wurde bei 2232 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinomen an 31 Zentren in 9 Ländern die intraoperative Radiotherapie als definitive Intraoperative Strahlentherapie (IORT) mit einer 50 kV-Röntgenstrahlung (Intrabeam) verglichen mit einer perkutanen Ganzbrustbestrahlung (GBB). 854 der Patientinnen wurden für den IORT-Arm, 1025 für den GBB-Arm ausgewertet; 142 erhielten die Kombination beider Verfahren.

Das Brustzentrum-City des Sankt Gertrauden-Krankenhauses in Berlin war mit 47 in die Studie eingebrachten Patientinnen unter den 10 besten Studienteilnehmern weltweit und wurde deshalb auch in die Lance-Publikation (1) aufgenommen und erwähnt. Die als IORT im TARGIT A-trial applizierten 50 kV-Röntgenstrahlung wurde durch einen sphärischen Applikator so aufgestreut, dass die Resektionshöhle unmittelbar nach

der Tumorentfernung kugelförmig nach allen Richtungen gleichmäßig „ausgestrahlt“ wird. Je nach Größe der Resektionshöhlen werden verschiedene Applikatorgrößen verwendet. Die Dosisverschreibung erfolgte mit 20 Gy an der Applikatoroberfläche. Nach Herskind et al. sollen niederenergetische Röntgenstrahlen eine hohe biologische Wirkung haben, die bis doppelt so hohe Werte erreicht wie die üblicherweise verwendete Therapiestrahlung eines Linearbeschleunigers. Außerdem wird die gesamte Dosis dieser Bestrahlung einmalig und damit ohne Pause, das heißt ohne „Erholungszeit“ für Tumorzellen, appliziert. Die Ergebnisse der TARGIT A-Studie mit Nachbeobachtungszeiten von maximal 10 Jahren wurden auf dem ASCO 2010 vorgestellt und zeitgleich von Vaidya et al. publiziert. Die Lokalrezidivraten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,6 Monaten bzw. nach 3 bzw. 4 Jahren (n = 1514 bzw. n = 862 Patientinnen) waren bei der IORT-Gruppe mit 1,20% und der GBB-Gruppe mit 0,95% nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,41). Somit erwies sich das hier eingesetzte intraoperative IORT-Verfahren gegenüber dem Standard der GBB als nicht unterlegen. Andere Parameter wie die Komplikationsfrequenz oder größere Toxizitäten waren in beiden Gruppen ebenfalls gleich; die Rate radiogene Toxizitäten war bei der IORT-Gruppe etwas geringer (p = 0,002).

Mit dem Konzept der Teilbrustbestrahlung, hier im TARGIT A-trial als alleiniger einzeliger IORT, wird versucht, eine Subgruppe zu identifizieren, die mit dieser a IORT allein ausreichend behandelt ist (und der somit eine mehrwöchige RT erspart werden kann). Neben den damit verbundenen Vorteilen des Verfahrens für Patientinnen (z. B. Zeitersparnis) werden (radio-)biologische Vorteile einer intraoperativen RT des Tumorbetts durch die unmittelbar nach der Tumorentfernung erfolgende Applikation gesehen. Außerdem ist eine bessere Schonung von benachbarten Gewebsstrukturen möglich, da diese nicht auf dem Weg zum Tumorbett mitbestrahlt werden müssen.

Bei der IORT als alleinigem radioonkologischen Therapieverfahren ist auf folgende Aspekte kritisch hinzuweisen:

a) Zum Zeitpunkt des Einsatzes der IORT sind der endgültige Resektionsrand (und damit das Ausmaß eventueller assoziierter DCIS-Anteile und das Erfordernis eventueller Nachresektionen) nicht bekannt; b) Die Patientinnen in dieser Studie stellen eine besondere Subgruppe dar (Alter < 45 Jahre bei 2%, < 54 Jahre bei 12 – 19%, Tumorgroße > 2 cm lediglich bei 14 – 15%, G3 bei 15%, pN0 bei 82 – 84%, ER-Positivität bei 90 – 93%; adjuvante Chemotherapie 10 – 13%). Die Ergebnisse bei diesen Patientinnen können nicht ohne Weiteres auf alle anderen übertragen werden; c) Die GBB hat den Vorteil der sehr langen Erfahrung mit einer ausgereiften Technologie und geringen Toxizität. Sie sollte nicht vorschnell aufgegeben werden. Zusammenfassend sollten deshalb Frauen nur unter Studienbedingungen eine alleinige IORT erhalten. Die perkutane Ganzbrustbestrahlung, gegebenenfalls kombiniert mit einer IORT als Boost-Bestrahlung, bleibt der Therapiestandard.

Literaturempfehlung

– Baum M, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Safety and efficacy of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) for early breast cancer: First

- report of a randomized controlled trial at 10-years maximum follow-up. JCO 2010; 28:7 s (suppl, abstr LBA517)
- Herskind C, Steil V, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F: Radiobiological aspects of intraoperative radiotherapy (IORT) with isotropic low-energy X rays for early-stage breast cancer. Radiat Res 2005; 163: 208 – 15.
 - Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 2010; 376:91 – 102
 - www.thelancet.com/protocol-reviews/99PRT-47

Östrogen, östrogenhaltige Kontrazeptiva und Psyche

Ludwig M
Hamburg

Es ist unumstritten, dass Östrogene auf die Psyche und die psychische Entwicklung eines Menschen wirken. Kognitive Störungen oder eine Demenz sind häufiger, wenn frühzeitig die Ovarien entfernt werden und damit eine suffiziente Östrogenisierung sistiert. Um die Frage zu beantworten wird auf 3 Situationen eingegangen: a) Daten zu psychischen Störungen, Demen und Libido nach Ovariectomie; b) Daten zur *quality of life*, Demenz und Morbus Alzheimer unter einer Hormontherapie perimenopausal und c) Kombinierte Kontrazeptiva und ihr Einfluss auf psychische Komponenten.

Bei frühzeitiger Entfernung der Ovarien kommt es zu einer gestörten mentalen Gesundheit. Dieses Risiko wird durch die Einnahme von Östrogenen auf das Risiko von Kontrollpersonen reduziert. Depressive Symptome und Angststörungen sind bei frühzeitiger Ovariectomie häufiger – sprechen aber nicht gut auf eine Östrogentherapie an. Auch Libidostörungen sind nach beidseitiger Ovariectomie häufiger als bei Kontrollpersonen. Unklar ist, ob dies alleine auf die Ovariectomie zurückzuführen ist oder den operativen Eingriff an sich. Die Daten zu einem positiven Effekt einer Östrogentherapie sind widersprüchlich. Wenn die Libido vor dem operativen Eingriff in der Gesamtbeurteilung berücksichtigt wurde findet sich keine Änderung. Insofern scheint es sich bei der Libido um einen multifaktoriellen Prozess zu handeln, der nicht ausschließlich auf die Östrogenisierung zurückzuführen ist.

Daten zur perimenopausalen Östrogenisierung haben mittlerweile sehr deutlich gezeigt, dass die *Lebensqualität* bei ansonsten beschwerdefreien Frauen (keine Hitzewallungen etc.) nicht positiv beeinflusst wird, wenn Östrogene eingenommen werden. Bekannt ist allerdings, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit eines Morbus Alzheimer steigt. Eine Altersdemenz ist bei Frauen häufiger als bei Männern – in der sog. *Cache County Study* konnte demonstriert werden, dass die Wahrscheinlichkeit bei Frauen sich auf das Maß bei Männern reduzieren lässt, je länger östrogenhaltige Hormonpräparate peri- und postmenopausal eingenommen worden waren. Allerdings, das zeigen andere Daten, darf die Östrogenisierung nicht zu spät einsetzen und auf Gefäße treffen, die bereits vorgeschädigt sind. In dem Fall nimmt die vaskuläre Demenz zu, analog dem Schlaganfall-Risiko.

Zieht man ausschließlich prospektive, randomisierte placebokontrollierte Studien heran, so muss man zu dem Schluss kommen, dass insgesamt gesehen kombinierte Kontrazeptiva keinen relevanten Einfluss auf psychische Bereiche haben. Diejenigen Fälle, in denen trotzdem psychische Auffälligkeiten nach Beginn der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva beobachtet werden scheinen Einzelfälle zu sein. Zusammenfassend kann man festhalten: a) Ein Östrogeneffekt auf die Psyche ist unbestritten, b) bei frühzeitigem Östrogenentzug (Ovariectomie) sollte auch für die psychische Gesundheit unbedingt eine Östrogenisierung empfohlen werden und c) die Bedeutung von Östrogenen in der Hormontherapie oder kombinierten Kontrazeptiva auf psychische Komponenten ist unklar und wird wahrscheinlich meist überschätzt.

Literaturempfehlungen

- Flanagan-Cato LM: Sex differences in the neural circuit that mediates female sexual receptivity. Front Neuroendocrinol 2011; 32:124 – 36.
- Galea LA, Uban KA, Epp JR, Brummelte S, Bartha CK, Wilson WL, Lieblich SE, Pawlowski JL: Endocrine regulation of cognition and neuroplasticity: our pursuit to unveil the complex interaction between hormones, the brain, and behaviour. Can J Exp Psychol 2008; 62: 247 – 260.
- Maki PM, Dumas J: Mechanisms of action of estrogen in the brain: insights from human neuroimaging and psychopharmacologic studies. Semin Reprod Med 2009; 27: 250 – 259.

- Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, Schmidt PJ, Scott NF, Shively CA, Soares CN: Summary of the NIA-sponsored Conference on Depressive Symptoms and Cognitive Complaints in the Menopausal Transition. Menopause.2010; 17: 815 – 822.
- Sundermann EE, Maki PM, Bishop JR: A Review of Estrogen Receptor a Gene (ESR1) Polymorphisms, Mood, and Cognition. Menopause.2010, 17: 874 – 886.

Adipositas – persönlichkeitsabhängig oder molekular determiniert?

Görtzen A¹, Veh RW²

¹Klinik für Neurologie, Oberhausen; ²Institut für Anatomie der Charité-Berlin

Der Hypothalamus ist das höchste neuronale Zentrum für die Regulation von Homöostase-Mechanismen. Er kontrolliert sämtliche lebenswichtigen Homöostasesysteme wie circadiane Rhythmik, Schlaf, Wasserhaushalt, Temperaturregulation, Sexualverhalten und nicht zuletzt die Nahrungsaufnahme. Der Hypothalamus ist im Vergleich zum gesamten Gehirn winzig (4 g von 1300 g) und macht nur etwa 0,3% des Gesamtvolumens aus. Er gehört zum Diencephalon, erstreckt sich von der Hirnbasis nach oben bis zum Sulcus hypothalamicus und bildet so den unteren Bereich der Seitenwand des 3. Ventrikels. Rostrocaudal reicht er vom Chiasma opticum bis zu den Corpora mammillaria, die er mit einschließt. Über das Infundibulum ist er mit der Hypophyse verbunden. Der wichtigste hypothalamische Kern für die Regulation der Nahrungsaufnahme ist der Nkl. arcuatus (beim Menschen infundibularis), der basal direkt über dem Infundibulum liegt. Dort liegen die beiden Gruppen von Nervenzellen, die über Ja und Nein der Nahrungsaufnahme entscheiden. Die eine Gruppe exprimiert das Neuropeptid NPY, ein starker Auslöser der Nahrungsaufnahme im Gehirn. Die andere Gruppe enthält das Proopiomelanocortin (POMC), das die Nahrungsaufnahme hemmt. Beide Neurone inhibieren sich gegenseitig. Bei normalem Glukose-Spiegel wird das POMC Neuron über KATP-Kanäle stärker erregt, sodass seine Aktivität die des NPY-Neurons überwiegt. Bei normalem Blutzucker ist daher die Nahrungsaufnahme gehemmt. Sinkt der Glukose-Spiegel im Blut, dann überwiegt das NPY-Neuron, und es entsteht ein Drang zur Nahrungsaufnahme. Dazu ist die Aktivierung des Orexin-Neurons erforderlich, das dann über den Nkl. solitarius und den N. vagus die Magen-Darm-Aktivität anregt.

Dieses zentrale System wird über periphere Neuropeptide rückgekoppelt. Am bekanntesten ist dabei das Leptin, ein Hormon das von Fettzellen gebildet wird und im Gehirn das NPY-System hemmt. Dieser Effekt wirkt langfristig, für Wochen und Monate. Er sorgt dafür, dass wir nach Wochen mühsamen Fastens anschließend wieder sehr schnell unser Ausgangsgewicht wieder erreicht haben. Synergistisch wirkt Insulin, allerdings kurzfristig, von Mahlzeit zu Mahlzeit. Ebenfalls kurzfristig, aber sehr dominant ist der Effekt des Ghrelins. Dieses Neuropeptid wird in der erschlafenen Magenwand gebildet und löst im Gehirn ein starkes Hungergefühl aus. Bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom liegt der Ghrelin-Spiegel ständig etwa 30-mal über dem von Gesunden. Dadurch leiden diese Kinder ständig an unbezähmbarem Hunger, stopfen sich alles Essbare aus Hundenäpfen oder Papierkörben in den Mund und sind dementsprechend adipös. Die bei Hunger durch Ghrelin ausgelöste Nahrungsaufnahme wird, wenn der Nahrungsbrei nach der Mahlzeit im Dünndarm angekommen ist, durch die Freisetzung von Cholezystokin (CCK) über die Aktivierung von Vagusfasern beendet.

Weitere Spieler in diesen Systemen sind peripher das Neuropeptid PYY3 – 36 und das Lipid Oleyethanolamid, die beide die Sättigungsphase verlängern. Zentral sind das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), das Melanin-Concentrating-Hormon (MCH) von Bedeutung. Zusätzlich beteiligt ist eine ganze Reihe weiterer Mediatoren (steigernd: Agouti-related Protein (AGRP), Galanin, Prolaktin, FMRF-amid, Anandamid, Cortisol; hemmend: Cocain/Amphetamin-regulated Transkript (CART), Peptid YY, Bombesin, Neurotensin, Amylin, CNTF etc), deren genaue Wirkmechanismen im Augenblick noch unklar sind. Bei einigen dieser Regulatoren und Mediatoren sind Gendefekte bekannt, die jedoch nicht immer mit Adipositas einhergehen. Bedeutsamer jedoch scheinen Polymorphismen zu sein. Von einem Polymorphismus spricht man, wenn ein Allel eines Gens in der Bevölkerung in verschiedenen Variationen vorkommt. Das kann der Austausch einer einzigen Base (single-nucleotide-polymorphism, SNP) mit oder ohne Veränderung der dazugehörigen Aminosäuresequenz sein. Ein singuläres SNP ist an Einzelpersonen häufig ohne auffälligen Effekt. Kombination mehrerer SNPs bei einer einzelnen Person kann aber die „Veranlagung“ zur Adipositas mit sich

bringen, die sich dann durch soziale oder Umwelt-Einflüsse manifestiert.

Die Aufnahme von Nahrung in der Hunger-Situation ist mit einem ausgeprägten hedonischen Gefühl (Lustgefühl) verbunden, das über eine erhöhte Dopamin-Konzentration im Nkl. accumbens hervorgerufen wird. Dazu wird dieser durch die perifornikalen MCH/Orexin Neurone über die Nahrungsaufnahme informiert. Tatsächlich isst man nur, um dieses Lustgefühl zu bekommen, die Stillung des Hungers ist der beabsichtigte biologische Effekt. Ein Ausfall des Reward-Systems führt bei genetisch veränderten Tieren zum Tod durch Verhungern begründet durch das Desinteresse an der Nahrungsaufnahme.

Diese Prinzipien sind dann noch von psychologischen Effekten überlagert. Ratten, die im Hungerzustand appetitliches Futter in Kombination mit einem akustischen Reiz erhalten, fressen auch dann noch, wenn sie satt sind, das Futter aber in Kombination mit dem bekannten Reiz (Appetit-Konditionierung) angeboten wird. Auf den Menschen übertragen bedeutet das, dass Hamburger bei großem Hunger toll schmecken, man aber auch im gesättigten Zustand durch eine plakative Werbung angeregt wird noch mehr zu essen. In der Zusammenfassung steht das Staunen über ein unglaublich komplexes System der geregelten Nahrungsaufnahme im Vordergrund. Selbstverständlich ist so ein kompliziertes System fehleranfällig, und die meisten dieser Fehler führen zur gesteigerten Nahrungsaufnahme. Ist die Adipositas daher molekular determiniert? Oder ist sogar die Persönlichkeit molekular determiniert? Die Auseinandersetzung mit diesen an der Grenze zur Philosophie liegenden Fragen bleibe dem Leser überlassen.

Literaturempfehlung

- Baatar D, Patel K, Taub DD: The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 44 – 58.
- Choquet H, Meyre D: Genomic insights into early-onset obesity. *Genome Med* 2010; 2: 36 – 48.
- Görtzen A, Veh RW: Adipositas – Eine Einführung in molekulare Mechanismen. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A1166 – 1171.
- Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC: Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology* 2011; 94:21 – 38.
- Garaulet M, Ordoñas JM, Madrid JA: The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:1667 – 1683.
- Jousse C, Parry L, Lambert-Langlais S, Maurin AC, Averous J, Bruhat A, Carraro V, Tost J, Letteron P, Chen P, Jockers R, Launay JM, Mallet J, Fafournoux P: Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. *FASEB J* 2011. [Epub ahead of print].

Das metabolische Syndrom – eine (neue) Frauenkrankheit?

Diederich S
Berlin-Mitte

Ein metabolisches Syndrom liegt per definitionem der *International Diabetes Federation* (2005) vor, wenn bei einem Bauchumfang über 80 cm (♀) bzw. von über 94 cm (♂) außerdem mindestens zwei der folgenden Faktoren vorliegen: 1. *Triglyzeride* (nüchtern): > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/L) oder Behandlung einer Triglyceridämie; 2. *HDL-Cholesterin*: ♀ < 50 mg/dl (< 1,29 mmol/L) oder ♂ < 40 mg/dl (< 1,04 mmol/L) oder Behandlung einer Cholesterinstoffwechselstörung; 3. *Blutdruck*: > 130 mm Hg systolisch und/oder > 85 mm Hg diastolisch oder antihypertensive Behandlung; 4. *Nüchternblutglukose*: > 100 mg/dl (> 5,6 mmol/L) oder Typ- 2-Diabetes. Eine essentielle, bisher unterschätzte Rolle spielt das intraabdominale Fett, dass in der Mitte zwischen unterer Rippe und oberem Anteil des Beckenkammes gemessen werden muss. Dabei bleibt festzuhalten, dass viele Personen einen guten Body-Maas-Index (BMI) haben, aber völlig pathologische Hüftwerte (intraabdominales Bauchfett!). Konsequenzen: a) Abdominale Adipositas – wichtiger ursächlicher Faktor für den Herzinfarkt; b) eine abdominale Adipositas erhöht signifikant das Risiko für einen Typ-2-Diabetes; c) vermehrtes Auftreten einer Insulinresistenz – Insulinresistenzsyndrom gilt als Vorläufer des Typ 2 Diabetes sowie d) Insulinresistenzsyndrom als Hauptursache des PCO-Syndroms. Essentiell ist der Diabetes mellitus (Definition): a) Diabetes-typische Symptome und Gelegenheits-Blutzucker ³ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder Nüchtern-Blutzucker ³ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder; b) 2-Std-Blutzucker ³ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) oder HbA1c ³ 6,5%. *Diabetes-typische Symptome* sind Polyurie, Polydipsie oder unklare Gewichtsabnahme; der *Gelegenheits-Blutzucker* kann unabhängig von Tageszeit und Zeit der letzten Mahlzeit geprüft werden; unter *Blutzucker* versteht man die Glukose-Konzentration im Plasma; beim *nüchtern-Blutzucker* (BZ) liegt die letzte Mahlzeit

mindestens 8 Std vor BZ-Bestimmung; der oGTT wird immer nach WHO-Kriterien durchgeführt.

Es hat sich gezeigt, dass eine Intensive Lifestyle-Intervention (Schulung, Ernährungs- theapie, Bewegungstherapie, Metformin) in der Wirksamkeit jedes Medikament schlägt:

- a) die Verbesserung der Insulinresistenz hat positiven Einfluss auf alle Faktoren des Metabolischen Syndroms;
- b) die Verbesserung der Insulinresistenz hat positiven Einfluss auf „Insulinreserve“ und verzögert Diabetes-Manifestation

Zur Anwendung kommen ausserdem *orale Antidiabetika* die *Biguanide*, z. B. Metformin (Glucophage®, Siofor®, Diabetea®), die die Glukoseproduktion der Leber hemmen und zu einer erhöhten Glukoseaufnahme in die Muskeln führen, wobei die Insulinresistenz zurückgeht. Folgende Wirksamkungen werden beobachtet: HbA1c 1,2% ↓; Nüchtern Blutglukose 30 – 80 mg/dl ↓, postprandiale Blutglukose 60 – 130 mg/dl ↓; Triglyzeride 0 – 30% ↓ sowie HDL 0 – 17%↑. Zu den Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Appetitlosigkeit und Durchfälle, jedoch keine Hypoglykämien. Relative Kontraindikationen sind „Situationen mit Ischämien, Azidosen“, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, COPD und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Abgesetzt werden sollte Metformin perioperativ, vor Kontrastmittelgabe oder bei Diäten unter 800 kcal/Tag. Die Dosierung beträgt zu Therapiebeginn 1 x 500 mg; das Ziel sind 2 x 1000 mg (Höchstdosis 3000 mg/Tag morgens und abends vor oder nach dem Essen). Die Vorteile des Metformins sind Gewichtsabnahme, keine Hypoglykämie, niedrige Kosten, Abnahme des Bauchfettes und günstige Lipidparameter. Als Nachteile könnten die gastrointestinalen Nebenwirkungen gelten.

Zu den oralen Antidiabetika zählen weiterhin die *PγPAR-γ-Agonisten* Thiazolidindione (Glitazone), Actosä (Pioglitazon) oder Avandia® (Rosiglitazon), deren Wirkung auf der Steigerung der Insulinempfindlichkeit der Leber, des Fettgewebes und der Muskulatur beruht und die als Insulinsensitizer angesehen werden können. Diese Präparate bewirken einen Abfall des HbA1c-Wertes um 0,8 bis – 1,3% und einen Abfall der Nüchtern-Blutglukose um 20 – 40 mg/dl. Allerdings steigt das HDL-Cholesterin um bis zu 10%. Die Triglyzeride fallen zwischen 5 – 26% ab. Die Präparate eignen sich zur Diabetesprävention. Glitazone sollte bei Patientinnen mit gynäkologisch-onkologischen Erkrankungen kritisch diskutiert werden, speziell wenn sie Aromatase-Inhibitoren oder andere Präparate mit hohem Osteoporoserisiko nehmen, da dieses verstärkt werden kann. Für PPAR γ Agonisten (Thiazolidindione) gelten heute folgende Vorteile: es handelt sich um eine pathophysiologisch orientierte Therapie ohne Hypoglykämie mit Diabetesprävention und Reduktion des Bauchfettes. Zu den Nachteilen zählen die Gewichtszunahme, der enge Indikationsbereich, das Frakturrisikosteigerung sowie die kardiovaskulären Risiken (Rosiglitazon). Zu den Nebenwirkungen der PPAR γ Agonisten Thiazolidindione (Glitazone) und Actosä (Pioglitazon) sind Gewichtszunahme; Ödeme, Transaminasenerhöhung sowie Steigerung des Frakturrisikos. Hinzu kommen die Kontraindikationen Leberfunktionsstörung und Herzinsuffizienz (NYHA I bis IV). Die Dosierung von Actosä liegt bei 1 x 15 mg bzw. 1 x 30 mg (max. 45 mg) morgens vor oder nach dem Frühstück, wobei mit dem vollen Wirkungseintritt nach 4 bis 6 Monaten zu rechnen ist. Der Gemeinsame Bundesausschuß (Gemba) hat am 17.6.2010 für Glitazone und Glinide den Ausschluss der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV festgelegt.

Eine weitere hochinteressante Substanzgruppe sind die *GLP1-Analoga* (Inkretinminetika), die als subkutane Antidiabetika bezeichnet werden. Die GLP1-Analoga (Exenatid oder Liraglutid) werden im Gastrointestinaltrakt nach Nahrungsaufnahme freigesetzt. Aus den β-Zellen im Pankreas wird glukoseabhängig vermehrt Insulin freigesetzt, während die α-Zellen des Pankreas glukoseabhängig die Glukagonbildung reduzieren. Das Insulin bewirkt die erhöhte Glukoseaufnahme. Das reduzierte Glukagon bewirkt mit dem erhöhten Insulin eine verminderte hepatische Glukoseproduktion, womit es zu einer physiologischen Glukosesteuerung kommt.

Sowohl Liraglutid als auch Exenatid vermindern das Körpergewicht bei Patienten mit Metformintherapie. Zu den GLP1-Analoga zählen heute Byetta® (Exenatid) und Victoza® (Liraglutid). Sie bewirken die Steigerung der Insulinsekretion sowie die Suppression der Glucagonsekretion, ausserdem bewirken sie eine Sättigung. Der HbA1c fällt um 1,0 – 1,6%. Zu den bekannten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Symptome, wobei auch selten eine Pankreatitis beobachtet wurde. Kontraindikationen sind Diabetes mellitus Typ 1 und schwere Lebererkrankung, wie eine abgelaufene Pankreatitis. Dosierte wird s. c. Byetta 2 x 5 µg/Tag, dann 2 x 10 µg/Tag s. c., während Victoza 1 x 0,6 mg/Tag s. c., dann 1,2 – 1,8 mg/Tag s. c. appliziert wird. Als Vorteile werden angesehen: die gute Verträglichkeit, die Gewichtsreduktion, die fehlende Hypoglykämie sowie die positiven Effekte auf β-Zellfunktion und die β-Zellmasse des Pankre-

as. Zu den Nachteilen zählen die fehlenden Langzeitdaten, die fehlenden Endpunktstudien und der subkutane Applikationsmodus.

Das es sich beim metabolischen Syndrom um ein multifaktorielles Krankheitsbild handelt, in dem der Hypertonus eine wichtige Rolle spielt gilt heute die Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga (2010): „Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage scheint es vernünftig zu sein, eine Blutdrucksenkung auf 130 – 139/80 – 85 mm Hg bei allen Hypertonikern (also auch bei Patienten mit Diabetes und KHK) zu empfehlen.“

Dies kann bekanntermassen durch Lifestyle-Änderung erreicht werden, die den systolischen Blutdruck (syst. RR) senken. Eine Gewichtsreduktion mit dem Ziel-BMI zwischen 18,5 – 24,9 führt zu einer Reduktion des systolischen RR um 5 – 20 mm Hg/10 kg, wobei mediterrane Kost zu einer Reduktion um 8 – 14 mm Hg (DASH-Diät = Dietary Approaches to Stop Hypertension) führt. Eine Salzreduktion < 6 g Kochsalz (= 100 mmol Na+) reduziert den systolischen RR um 2 – 8 mm Hg, während körperliche Aktivität zu einer Reduktion um 6 – 9 mm Hg. Allein die Mäßigung des Alkoholkonsums verringert den systolischen RR um 2 – 4 mm Hg.

Literaturempfehlungen

- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375:181 – 183.
- Guinhouya BC, Samouda H, Zitouni D, Vilhelm C, Hubert H: Evidence of the influence of physical activity on the metabolic syndrome and/or on insulin resistance in pediatric populations: a systematic review. *Int J Pediatr Obes* 2011 [Epub ahead of print].
- Kaidar-Person O, Bar-Sela G, Person B: The Two Major Epidemics of the Twenty-First Century: Obesity and Cancer. *Obes Surg* 2011 [Epub ahead of print].
- Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, Ramachandran A, Tajima N, Brajkovich Mirchov I, Ben-Nakhi A, Reaven G, Hama Sambo B, Mendis S, Roglic G: The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53:600 – 605.
- Tamashiro KL, Sakai RR, Shively CA, Karatsoreos IN, Reagan LP: Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress* 2011; 14: 468 – 474.
- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J: The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295 – 300.

Das Syndrom polyzystischer Ovarien (PCO-Syndrom, PCOS) – neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie

Bartley J
Berlin-Mitte

Das PCOS ist ein sehr heterogenes Syndrom. Nach der als „Rotterdam-Kriterien“ bekannten Definition müssen zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein: a) die Oligomenorrhoe oder eine Amenorrhoe; b) Vorliegen einer biologischen und/oder biochemischen Hyperandrogenämie oder/und c) PCO-Bild im Ultraschall (> 12 Follikel von 2 – 9 mm Größe, Volumen > 10 cm³). Das metabolische Syndrom ist in der vierten Lebensdekade bei 40% der Frauen mit PCOS nachzuweisen; es ist aber kein Kriterium für die Diagnose des PCOS.

Endokrinologisch finden wir Veränderung auf allen Ebenen der hypothalamischen-hypophysären-ovariellen Achse. Der hypothalamische Pulsgenerator ist beschleunigt. Dies führt zu einer vermehrten Ausschüttung von LH und damit zu einer Erhöhung der LH/FSH Ratio. LH stimuliert im Ovar in den Thekazellen Enzyme der Androgensynthese, so dass vermehrt Androstendion und Testosteron gebildet werden. Durch den relativen FSH-Mangel werden verhältnismäßig wenig Androgene in Estrogene aromatisiert, was das Überwiegen der Androgene nochmals verstärkt. Eine ausreichende Versorgung mit Estrogenen ist beim PCOS aber immer gewährleistet.

Welche Hormonbestimmungen machen in der Praxis zur Diagnose des PCOS Sinn?

Eine routinemäßige Bestimmung von LH/FSH nicht sinnvoll. Durch die pulsatile Ausschüttung lässt sich in nur etwa 50% der Frauen mit PCOS eine erhöhte Ratio nachweisen lässt und nur etwa 40% der Frauen mit einem hohen LH haben ein PCOS.

Missst man alle vier Androgene Androstendion, Testosteron, freies Testosteron und DHEAS, wird man in 10% aller Testpersonen eine Hyperandrogenämie feststellen und dies führt zu einer „Überdiagnostik“. Daher ist derzeit Konsens sich auf eine Bestimmung des Testosterons, wenn möglich in der frühen Follikelphase, zu beschränken. Wegen der pulsativen Ausschüttung des Testosterons sollten idealer Weise drei Pro-

ben im Abstand von jeweils 20 Minuten abgenommen und gemischt werden. Dies ist in der täglichen Praxis aber nicht immer umsetzbar.

Es gibt zwei wichtige „Verstärker“ der Hyperandrogenämie beim PCOS: SHBG und Insulin. SHBG bindet das freie Testosteron und macht es biologisch inaktiv. SHBG ist infolge der Hyperandrogenämie und Übergewichtigkeit beim PCOS oft erniedrigt. Dadurch erhöht sich der Anteil an freiem und damit biologisch wirksamem Testosteron.

Durch die enge Assoziation des PCOS mit dem metabolischen Syndrom findet man häufig eine Insulinerhöhung: Insulin stimuliert synergistisch mit LH die Thekazellen und erniedrigt- wie oben erwähnt – das SHBG. Wegen des hohen Risikos eine Glukoseintoleranz zu entwickeln, sollte man einmal jährlich eine nüchtern Glukose/Insulin Bestimmung, ggf. auch einen OGTT durchführen. Das PCOS ist immer eine „Ausschlussdiagnose“. Durch die Bestimmung von 17-Hydroxyprogesteron, Prolaktin und TSH können die häufigsten weiteren Ursachen der Hyperandrogenämie bzw. Oligomenorrhoe abgeklärt werden, nämlich das Adrenogenitale Syndrom, die Hyperprolaktinämie und Schilddrüsenfunktionsstörung.

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) ist bei Frauen mit PCOS um das 2 – 3fache erhöht. AMH wird in den Granulosazellen der kleinen Antralfollikel < 10 mm gebildet und hemmt die Wirkung des FSH. Dies verhindert ein „unkontrolliertes“ Follikelwachstum und zufrühe Erschöpfung der Eizellreserve. Die AMH-Erhöhung beim PCOS hat man zunächst mit der größeren Anzahl der Antralfollikel erklärt, heute nimmt man aber an, dass sie Folge einer stark erhöhten AMH-Produktion in den einzelnen Granulosazellen ist und besonders ausgeprägt ist dies bei Frauen mit einem anovulatorischen PCOS.

Verschiedene Ursachen für die Entstehung des PCOS werden diskutiert. Es gibt eine familiäre Häufung und es sind eine Reihe genetischer Defekte bekannt, die mit der Ausbildung eines PCOS assoziiert sind, z.B. Defekte in der Steroidbiosynthese. Aber es gibt bisher keinen genetischen Defekt, der zwingend zu einem PCOS führt. Auch die intrauterine Androgenexposition wird als Ursache diskutiert, die möglicherweise durch eine epigenetische Modifikation der DNA zur Ausbildung des PCOS führt.

Man kann aber davon ausgehen, dass Frauen mit einem PCOS vor dem zivilisatorischen Zeitalter wenigstens zwei Selektionsvorteile hatte: sie konnten „Vorräte ansetzen“ und Hungerszeiten besser durchstehen. Die Oligoovulation war ein „Schutz“ vor Schwangerschaft und Geburt, die – ohne moderne Medizin – lebensbedrohlich für die Frauen waren. Klinische Folgen des PCOS können in reproduktive Folgen und metabolische Folgen eingeteilt werden. Die Bedeutung und Therapie des metabolischen Syndroms sind heute abend Thema eines anderen Vortrags, so dass sich die weiteren Ausführungen auf die reproduktiven Folgen beschränken werden: Schon in der Adoleszenz kann das PCOS zu schweren Störungen führen, wie der frühen Pubarche oder primären Amenorrhoe. Diese Mädchen sollten durch Spezialisten betreut werden. Häufige Probleme des PCOS sind dagegen Akne, Hirsutismus, Oligomenorrhoe und die Neigung zur Gewichtszunahme. Dies Folgen treffen junge Mädchen schwer: ein „teenager“ möchte bestimmt keine Pickel und Bartwuchs haben und das dickste Mädchen der Klasse sein. Dies alles beeinträchtigt das „Selbstvertrauen“ junger Mädchen und sollte daher konsequent behandelt werden. Die Akne kann durch vier Substanzgruppen, der antiandrogenen hormonellen Therapie, Antibiotika, topischen und systemischen Retinoiden meist sehr erfolgreich behandelt werden. Manchmal ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit mit Dermatologen notwendig.

Für die antiandrogene Therapie der Akne stehen uns drei Präparate zur Verfügung: die kombinierte Pille, Cyproteronacetat in der Pille oder Monotherapie und Spironolacton.

Die *kombinierte Pille* führt über die Hemmung der ovariellen Steroidbiosynthese auch zu einer Hemmung der Androgensynthese. Das Ethinylestradiol führt zu einem deutlichen Anstieg des SHBG und damit einer Reduktion des freien Testosterons.

Pillenpräparate die Gestagene mit antiandrogener Partialwirkung enthalten, also Cyproteronacetat (CPA) oder Drospirenon (DRS) sind besser wirksam als andere Gestagene. Pillen mit CPA können zusätzlich mit weiterem CPA (5 – 10 mg D 1 – 15 der Packung) kombiniert werden. Sind Estrogene kontraindiziert kann man auch eine Monotherapie mit CPA mit 50 – 100 g vom 1 – 10 Zyklustag erfolgen. Mit diesem Schema habe Frauen weiterhin eine regelmäßige Blutung, denn rezidivierende Durchbruchblutungen unter CPA sind relativ häufig und führen oft zum Abbruch der Therapie. *Spironolacton* ist in Deutschland ein „vergessenes“ Antiandrogen. Es bewirkt eine Blockade des Androgenrezeptors und Reduktion der Androgensynthese. In niedrigen Dosen von nur 25 – 100 mg hat es eine ähnlich gute Wirkung wie die Pille. Nebenwirkungen sind in diesen Dosen sehr selten und Spironolacton ist eine gute Alternative, wenn die Pille nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. Es kann

aber bei schwerer Akne auch gut mit der Pille kombiniert werden und beide Substanzen wirken dann auf die Akne synergistisch. Der *Hirsutismus* und die *Alopezie* werden ebenfalls die kombinierten Pillen mit CPA oder Drospirenon oder Spironolacton eingesetzt. Die Haare lassen sich aber in der Regel schwerer behandeln als die Haut. Die Körperbehaarung an den Beinen oder Armen ist durch eine Antiandrogene Therapie meistens gar nicht zu verringern und der Behandlungserfolg bei der Alopezie ist wiederum schlechter als beim Hirsutismus. Die antiandrogenen Wirkung zeigt sich an den Haaren auch erst nach etwa 6–9 Monaten, erste Erfolge frühestens nach 3 Monaten und die üblichen therapeutischen Dosen von CPA und Spironolacton sind zur Behandlung des Hirsutismus und der Alopezie höher als bei der Akne. Zwei topische Therapeutika stehen uns nun zur Behandlung von Haarprobleme zur Verfügung: Vaniqa® (Eflornithin) zur Behandlung von Hirsutismus und Minoxidil zur Behandlung des Haarausfall. Vaniqa® kann aber nur auf kleine Areale aufgetragen werden und wird daher meist nur zur Behandlung im Gesicht verwendet.

Die *Oligo- oder Anovulation* ist bei Frauen mit aktuellem Kinderwunsch meistens gut zu behandeln. Die kumulative Schwangerschaftsrate mit den üblichen Stimulationprotokollen liegt bei 78%, wenn zusätzlich IVF angeboten wird bei 83%. An erster Stelle sollte immer eine Gewichtsreduktion stehen, denn schon eine Gewichtsreduktion um 5–10% des Körpergewichts führt in mehr als 55% zu einer Wiederherstellung regelmäßiger ovulatorischer Zyklen. Große Hoffnung wurde in das Antidiabetikum Metformin auch zur Behandlung der Anovulation gesetzt. Die Ergebnisse sind leider ernüchternd: unter Metformin kommt es nur zu einer zusätzlichen Ovulation in 5 Monaten. Aber die Kombination von Metformin mit Clomifen kann sinnvoll sein und die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten verbessern und das Risiko eines Überstimulationssyndroms (OHSS) verringern. Zur Ovulationsinduktion beim PCOS wird Clomifen von vielen Fachgesellschaften weiterhin als Mittel der ersten Wahl genannt. Wegen der Gefahr des OHSS sollte mit einer „low dose“ von 50 mg ab dem 2.-5. Zyklustag begonnen werden, die dann schrittweise auf bis zu 150 mg erhöht werden kann. Etwa 20% der Pat. sind Clomifenresistent. Ein Nachteil des Clomifens ist die antiöstrogene Wirkung auf den Cervixschleim und das Endometrium, ein Problem, das bei Aromatasehemmern und Gonadotropinen nicht besteht. Der Aromatasehemmer Letrozol (2,5–5 mg ab dem 2–5. CT) kommt zu vergleichbar guten Ergebnissen wie Clomifen, aber mit einer deutlich niedrigeren Rate von Mehrlingsschwangerschaften. Letrozol führt auch bei vielen Frauen mit Clomifen-Resistenz noch zu einer Ovulation. Werden Gonadotropine zur Ovulationsstimulation eingesetzt sollte wegen der Gefahr des OHSS das low-dose step-up Protokoll bewährt. Eine gute Überwachung ist bei jeder Ovulationsstimulation zur Diagnose eines OHSS und des Risikos auf Mehrlingsschwangerschaften unbedingt notwendig. Sollte eine Pat. mit den üblichen Stimulationprotokollen nicht schwanger werden ist dies eine mögliche Indikation für IVF.

Eine zu oft vergessene Methode ist das „ovarian drilling“. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen mit Resistenz auf übliche Stimulationprotokolle kann dadurch eine Schwangerschaft erreicht werden. Es sollten nicht mehr als 4–5 Punktionen pro Ovar mit einer monopolaren Nadel erfolgen. Von mehr Punktionen oder einem wiederholten „ovarian drilling“ wird wegen der Gefahr des Klimax praecox abgeraten. Eine weitere wichtige gynäkologische Verantwortung ist die Prävention des Endometriumkarzinoms bei Frauen mit PCOS. Alle bekannten Risikofaktoren des Korpuskarzinoms – der „Gestagenmangel“ infolge der selteneren Ovulationen, Hypertonus, Übergewicht und Diabetes – sind diesen Frauen häufig. Nach wie vor gibt es keinen Konsens, wie viele Ovulationen pro Jahr einen ausreichenden Gestagenschutz für das Endometrium bieten. Wenn weniger als sechs Blutungen pro Jahr stattfinden, dann sollten sicherlich großzügig Gestagene verabreicht werden. Alle Gestagenhaltigen Kontrazeptiva haben eine protektive Wirkung auf das Endometrium, ein Effekt, der auch noch viele Jahre nach Absetzen des Gestagens nachweisbar ist. Der Ultraschall, Papillebiopsien aber auch die ambulante Hysteroskopie sind mittlerweile wenig invasive Methoden, die uns zur Überwachung zur Verfügung stehen und hier großzügig eingesetzt werden sollten.

Literaturempfehlung

- Bhatena RK: Insulin resistance and the long-term consequences of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31:105–110.
- Bruce KD, Cagampang FR: Epigenetic priming of the metabolic syndrome. *Toxicol Mech Methods* 2011; 21: 353–361.
- Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223–1236.
- Flyckt RL, Goldberg JM: Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2011; 29:138–46.

- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R: Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 219–231.
- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ: Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7): CD007506.
- Pehlivanov BK, Orbetzova MM: Anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)*.2011;53: 5–10.
- Wilson JF: In the clinic. The polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med*. 2011; 154:ITC2–2-ITC2–15.

Sitzung vom 16. Februar 2011

Vorsitzender: A. D. Ebert (Vivantes Humboldt-Klinikum)
Stellvertreterin: Anke Kleine-Tebbe (DRK-Klinikum Köpenick)

Schwere nekrotisierende Fasziiitis eines Beines durch A-Streptokokken unter der Geburt

Kunzelmann K, Spree E, Roloff M
Berlin-Friedrichshain

Die nekrotisierende Fasziiitis ist eine schwere und lebensbedrohliche Weichteilinfektion, die durch sich foudroyant ausbreitende Nekrosen der betroffenen Faszien und der darüberliegenden Haut gekennzeichnet ist und durch Mischinfektionen oder seltener durch Streptococcus pyogenes (Gruppe A-Streptokokken) verursacht wird.

Falldarstellung: Vorstellung einer anamnestisch bisher gesunden 22-jährigen IV-gravida, II-para in der rechnerisch 39+0 SSW am Abend des 18.07.09 mit starken Schmerzen, Schwellung und Rötung des rechten Unterschenkels nach Insektenstich am Vortag auf dem Fußrücken. In der chirurgischen Rettungsstelle zeigten sich nur leicht erhöhte Entzündungswerte und erhöhte Temperatur (37,5 °C). Bei V.a. allergische Reaktion Gabe von 50 mg Decortin®, 1 Amp. Fenistil® i.v. und wegen der starken Schmerzen auch 7,5 mg Dipidolor® s.c. Nach Übernahme in den Kreißaal mit persistierenden Schmerzen und steigenden Temperaturen (38,6 °C) sowie eingeschränkt-tachykardem CTG mit beginnender Wehentätigkeit bei unreifem Muttermund Gabe von 1,5 g Cefuroxim® i.v. sowie symptomatische Therapie mit Cidegol®-Umschlägen und 1 g Peralgan® i.v.; Schon zwei Stunden später Geburt eines lebensfrischen Mädchens (19.07.09, 03:26 Uhr). Intrapartal jedoch zunehmende Schwellung und diffuse Rötung und stärkste Beschwerden des rechten Beines. Am Morgen erneute chirurgische Vorstellung und dopplersonografischer Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose. Der Lokalbefund hatte sich auf den Oberschenkel ausgedehnt. Außerdem jetzt demarkierende Hautnekrosen und beginnende Spannungsblasen. An der Stelle des Insektenstiches über dem Mittelfuß rechts entleerte sich auf Druck Pus. So wurde wenige Stunden post partum bei V.a. nekrotisierende Fasziiitis die Indikation zur operativen Exploration gestellt. Hier bestätigte sich der Verdacht einer fulminanten nekrotisierenden Fasziiitis und es folgte ein erstes Wunddebridement mit partieller Fasziensektion und Faszienspaltung. Postoperativ floride Symptomatik mit Leukozytenanstieg, Fieber und Tachykardie. Am Folgetag erneut Debridement. Hierbei wegen massiver Schwellung auch Eröffnung der Faszie im Bereich des Oberschenkels. Intensivstation für 3 Tage. Beginn einer seriellen Behandlung in der Sauerstoff-Druckkammer unseres Klinikums bis zum 22.7.09. Die mikrobiologischen intraoperativen Abstriche ergaben S. pyogenes. Erneute chirurgische Evaluierung mit Verschluss der Inzision am Oberschenkel. Am Fußrücken und distalen Unterschenkel ab dem 24.07.09 neu aufgetretene Nekrosen, die großzügig entfernt wurden. Dann Anlage eines Vakuumverbandes. Die antibiotische Therapie wurde parenteral mit Penicillin und Gentamycin durchgeführt. Streptococcus pyogenes als ursächlicher Keim bei nekrotisierender Fasziiitis lässt sich seltener (15%) als polymikrobielle Infektionen finden, jedoch relativ häufiger bei Extremitätenbefall. Etwa 150 verschiedene Typen von Oberflächenantigenen sind für die große Vielfalt der Erkrankungen verantwortlich, die bis zur Sepsis und dem „streptococcal toxic shock syndrome“ (Letalitätsrate von 30–44%) reichen. Wachsende Raten und Schwere der nekrotisierenden Fasziiitis korrelieren mit steigenden Anteilen toxinproduzierender Stämme von S. pyogenes. Die Koinzidenz zur Geburt wird in einer deutschen epidemiologischen Studie mit nur 4,2% angegeben, wobei hier 6 von 9 Fällen mit Puerperalsepsis eingegangen sind. Die nekrotisierende Fasziiitis, hervorgerufen durch A-Streptokokken, stellt keine typische Erkrankung in der Geburtshilfe dar. Unsere Patientin entwickelte aus völliger Gesundheit nach minimalem Trauma eine lebensgefährliche Erkrankung und konnte erst nach knapp zwei Monaten, 19 Debridements, Vakuumversiegelungen und finaler Mesh-Graft-Hauttransplantation das Krankenhaus verlassen. Die

schnelle Entbindung kann hierbei im Sinne der Patientin gesehen werden. Der Fall zeigt, wie notwendig schnelles Handeln und adäquate chirurgische sowie medikamentöse Therapie sind. Ebenso zeigt sich, dass nicht zwingend bekannte Ko-Morbiditäten und typische ätiologische Faktoren zu diesem Verlauf führen. Man lernt daraus, dass den oben beschriebenen klinischen Zeichen höchste Aufmerksamkeit geschenkt werden muss, damit schnell gehandelt werden kann.

Literaturempfehlung

- Espandar R, Sibdari SY, Rafiee E, Yazdani S: Necrotizing fasciitis of the extremities: a prospective study. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 2011 [epub ahead of print].
- Huang KF, Hung MH, Lin YS, Lu CL, Liu C, Chen CC, Lee YH: Independent predictors of mortality for necrotizing fasciitis: a retrospective analysis in a single institution. *J Trauma* 2011; 71: 467 – 473.
- Hunter J, Quarterman C, Waseem M, Wills A: Diagnosis and management of necrotizing fasciitis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011; 72: 391 – 395.
- Lee KY, Sim JA, Lee SW, Kim TB, Yoon SJ, Park KS, Kim KH: Necrotizing fasciitis following transobturator tape procedure: a case report and literature review. *Can Urol Assoc J* 2011; 5: E65 – 68.
- Pour SM: Use of negative pressure wound therapy with silver base dressing for necrotizing fasciitis. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2011; 38: 449 – 52.

Geschlechtsunterschiede und der Einfluss von Steroidhormonen auf das sich entwickelnde menschliche Gehirn

Konrad K
Aachen

Adoleszenz ist eine Entwicklungsperiode, in der zahlreiche körperliche, psychologische, kognitive und soziale Transformationen stattfinden und Geschlechterunterschiede sich manifestieren. Diese Veränderungen auf der Verhaltensebene sind eng mit reifungsbedingten Veränderungen des Gehirns assoziiert. Während es eine Reihe von vergleichbaren Entwicklungsprozessen zwischen Jungen und Mädchen gibt, unterscheidet sich die Gehirnentwicklung von Jungen und Mädchen insbesondere hinsichtlich des regionalen Volumens der grauen Substanz sowie hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Maturationsprozesse. Veränderungen während der Pubertät sind im Wesentlichen durch Wachstum, die sekundäre Geschlechtsmerkmale, die Reifung der Sexualorgane, die charakteristische Verteilung von Muskel- und Fettgewebe sowie durch die Reifung der Atmungs- und Herz-Kreislaufsysteme charakterisiert. Folgende Geschlechtsunterschiede zeigen sich im Bezug auf das Gehirn: a) 10% größeres Gesamtvolumen bei Jungen, wobei dieser Geschlechtsunterschied schon neonatal vorhanden (kann nicht durch Größenunterschiede erklärt werden); b) früher Einfluss von Sexualsteroidexposition in utero und c) ein männlicher Zwillingsbruder bewirkt eine Vergrößerung des Hirnvolumens beim Zwilling (aber nur vorübergehender Effekt bei Kindern). Die Reifung des Präfrontalkortex spielt eine wichtige Rolle. Während der Hirnentwicklung in der Adoleszenz wird im Frontallappen durch die Myelinisierung das Verhältnis zwischen grauer und weißer Substanz definiert. Die Entwicklung der strukturellen Konnektivität in der Adoleszenz ist durch die Zunahme der fronto-striatalen Konnektivität während der Adoleszenz charakterisiert, was wiederum mit der Verbesserung der Impulskontrolle assoziiert ist.

Welche Veränderungen in der Hirnentwicklung sind abhängig von hormonellen Veränderungen während der Pubertät? Welche Rolle spielen die Gonadenhormone für die Gehirnentwicklung. Organisierende Effekte finden bereits „in utero“ statt: während der sensiblen Phasen in der Pränatalentwicklung werden große Mengen an Androgenen (primär Testosteron) im Körper des Fetus ausgeschüttet, die die cerebrale Entwicklung dauerhaft beeinflussen. Dies geht einher mit einer dauerhaften Reorganisation, die die neuronalen Netze für aktivierende Hormoneffekte sensitiviert. Aktivierende Effekte finden sich besonders während der „Pubertät“: Letztlich handelt es sich wohl um akute Effekte gonadaler Hormone auf das ausgereifte Nervensystem, die mit typischem geschlechtsspezifischem Verhalten assoziiert sind. Es gibt allerdings auch hormonunabhängige Mechanismen, so weisen männliche Ratten eine Überproduktion von striatalen DA-Rezeptoren während der Adoleszenz auf, die im erwachsenen Gehirn wieder eliminiert werden. Dabei finden sich keine Veränderungen der geschlechtsspezifischen Muster, d.h. der Anstieg der gonadalen Hormone während der Pubertät ist nicht für Überproduktion der DA-Rezeptoren verantwortlich.

Welche Geschlechtsunterschiede in der Hirnentwicklung gibt es? Jungen haben im Vergleich zu Mädchen ein größeres Volumen der Amygdala links. Mädchen haben im Vergleich zu Jungen ein größeres Striatum

(N. caudatus, globus Pallidus & Putamen sowie einen größeren Hippokampus (bilateral). Diese Befunde sind interessant bezüglich Geschlechtsabhängigkeit von einigen neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Turett-Syndrom und ADHS (Knabenlastigkeit) oder Depression/Angst (Mädchenlastigkeit nach der Pubertät). Weiter zu untersuchen sind a) die Steroideffekte in der Amygdala, wobei kürzlich gezeigt wurde, dass die Steroidkonzentrationen mit dem Amygdalavolumen, aber nicht mit Volumen der Basalganglien korrelieren; b) die Steroideffekte auf die Funktionalität des Hippokampus sowie c) die Effekte von Pubertät und Steroidhormonen auf die Entwicklung der grauen Substanz. **Fazit:** Signifikante Assoziationen zwischen gonadalen Steroidhormonen und regionalen Volumenunterschieden in der grauen Substanz in der Amygdala und im Hippokampus, jedoch nicht im Striatum. Organisierende Effekte von Steroidhormonen nicht nur in der Pränatalzeit. Möglicherweise beeinflussen Pubertätshormone die Ausbildung dauerhafter Geschlechtsunterschiede im Amygdala-Hippokampus-Komplex am Ende der Adoleszenz, die dann mit einer weiteren Sensitivierung neuronaler Netzwerke für die aktivierende Wirkung von Steroidhormonen einhergehen.

Literaturempfehlungen

- Giedd JN, Clasen LS, Lenroot R, Greenstein D, Wallace GL, Ordaz S, Molloy EA, Blumenthal JD, Tossell JW, Stayer C, Samango-Sprouse CA, Shen D, Davatzikos C, Merke D, Chrousos GP: Puberty-related influences on brain development. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254 – 255:154 – 162.
- Kuhn C, Johnson M, Thomae A, Luo B, Simon SA, Zhou G, Walker QD: The emergence of gonadal hormone influences on dopaminergic function during puberty. *Horm Behav* 2010; 58: 122 – 137.
- Lenroot RK, Giedd JN: Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn* 2010; 72: 46 – 55.
- Neufang S, Specht K, Hausmann M, Güntürkün O, Herpertz-Dahlmann B, Fink GR, Konrad K: Sex Differences and the Impact of Steroid Hormones on the Developing Human Brain. *Cerebral Cortex* 2009; 19: 464 – 473.
- Peper JS, Brouwer RM, Schnack HG, van Baal GC, van Leeuwen M, van den Berg SM, Delemarre-Van de Waal HA, Boomsma DI, Kahn RS, Hulshoff Pol HE: Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:332 – 342.
- Schmithorst VJ, Yuan W: White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain Cogn* 2010; 72: 16 – 25.
- Sisk CL, Foster DL: The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 2004; 7:1040 – 1047.

Progesteron und Psyche

Huber JC
Wien

Aus der Beobachtung, dass bei Frauen in der zweiten Lebenshälfte doppelt so viel Psychopharmaka verschrieben werden als bei Männern, schloss man schon seit Langem, dass Geschlechtshormone in die Sexualsteroid eingreifen. Genazzani war einer der ersten, der darauf hinwies, dass das Progesteron bzw. die Progesteronmetabolite den GABA-Rezeptor – der in völlig unterschiedlicher Konformation vorkommen kann – besetzt und damit wie ein SSRI wirkt. Dies würde auch die prämenstruelle Verstimmung, sowie die postpartale Depression erklären, vor allem aber die Stimmungsschwankungen, die in der Peri- und Postmenopause auftreten. In allen drei Lebenssituationen fällt das Progesteron ab. Allerdings wird das oral eingenommene Progesteron unterschiedlich metabolisiert, sodass der psychogene Effekt bei der oralen Verabreichung nicht immer gegeben ist; auch synthetische Gestagene sind nicht immer in Lage, den GABA-Rezeptor zu besetzen und damit psychotrop zu wirken. Das ist auch eine Erklärung für das Phänomen, dass die Gestagenbehandlung in der Vergangenheit nicht immer mit einem Erfolg gekrönt war. Für die Frauengesundheit ist dieses Forschungsfeld allerdings wichtig und sollte weiter ausgebaut werden.

Literaturempfehlungen

- Gerschpacher M, Getoff N, Hartmann J, Schnittl H, Danielova I, Ying S, Huber JC, Quint RM: Electron emission and product analysis of estrone: progesterone interactions studied by experiments in vitro. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 496 – 503.
- Mannella P, Sanchez AM, Giretti MS, Genazzani AR, Simoncini T: Oestrogen and progestins differently prevent glutamate toxicity in cortical neurons depending on prior hormonal exposure via the induction of neutral nitric oxide synthase. *Steroids* 2009; 74: 650 – 656.

- Pluchino N, Bucci F, Cela V, Cubeddu A, Genazzani AR: Menopause and mental well-being: timing of symptoms and timing of hormone treatment. *Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7: 71 – 80.
- Pluchino N, Cubeddu A, Giannini A, Merlini S, Cela V, Angioni S, Genazzani AR: Progestogens and brain: an update. *Maturitas* 2009; 62: 349 – 355.
- Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, Giannini A, Cubeddu A, Casarosa E, Begliuomini S, Luisi M, Cela V, Genazzani AR: Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception* 2009; 80:53 – 62.
- Simoncini T, Mannella P, Pluchino N, Genazzani AR: Comparative effects of dydrogesterone and medroxyprogesterone acetate in critical areas: the brain and the vessels. *Gynecol Endocrinol* 2007;1: 9 – 16.

Forensische Gynäko(path)ologie

Tsokos M
Berlin

Die moderne Rechtsmedizin besteht inhaltlich in ihren Schwerpunkten aus der Forensischen Pathologie, der Forensischen Toxikologie, der Forensischen Psychiatrie, der Forensischen Odontologie und Anthropologie, aus der klinischen Rechtsmedizin und der Forensischen Genetik. Alle Fachgebiete haben spezifische Verzweigungen.

Speziell bei Sexualdelikten muss die akribische *Dokumentation* von Verletzungen (Größe, Farbe, Lokalisation, Photodokumentation mit Maßstab!), die Spuren- und Asservierung (Ejakulatabstriche aus Vagina, After, Mund; Lufttrocknung und Ausstriche auf Objektträger), das Abtupfen von Sperma- und Speichelspuren auf Haut mit (befeuchtetem) Wattetupfer erfolgen. Kleidungsstücke sollten als Ganzes asserviert werden. Blut- und Urinproben sind essentiell, die HIV-Diagnostik wichtig. Für den mikroskopischen *Spermanachweis* gilt, dass die Spermien aus dem vaginalen Abstrich mindestens 48 h, aus dem Analabstrich bis ca. 24 h und aus dem Oralabstrich bis ca. 12 Stunden alt sein können.

Es wird der Fall einer 35-jährigen Frau vorgestellt, die sieben (7) Tage nach Entbindung starb. Anamnese (soweit zum Zeitpunkt der Obduktion bekannt): 11.10. – Geburt eines gesunden Jungen; 13.10. – Entlassung aus Krankenhaus; seit 14.10. – Fieber und Diarrhoe; 16.10. – telefonische Konsultation eines Wochenendbereitschafts-Arzt und telefonische „Verschreibung“ von *Perenterol*; 18.10. – plötzlicher Tod zu Hause. Am 20.10. erfolgte die Obduktion. Bei der Obduktion wurden folgende Befunde beschrieben: a) Peritonitis, punctum maximum im kleinen Becken/Douglasraum; b) 300 ml eitrig Ergussflüssigkeit in der freien Bauchhöhle; c) Ovar links vereitert, nekrotisch zerfallen; d) Zeichen einer Sepsis: Speckhautgerinnsel, zerfließliche Milzpulpa, Lungenödem, Hirnödem; d) keine vorbestehenden (i.S. von chronischen) inneren Erkrankungen, keine Hinweise auf Intoxikation sowie keine Hinweise für äußere Gewalteinwirkungen. Als Todesursache wurde ein septisches Multiorganversagen angegeben. Allerdings ergaben sich aus dem Sektionsgutachten auch offene Fragen: a) hätte die Patientin nach Geburten am 13.10. entlassen werden dürfen? b) war eine telefonische Konsultation eines Wochenendbereitschaftsarztes mit der Konsequenz der telefonischen „Verschreibung“ von *Perenterol* ausreichend? Die Erstellung des Sektionsgutachten führte zur Anregung der Durchführung von zusätzlichen Untersuchungen: a) gynäkopathologische Untersuchung, b) histopathologische Untersuchungen, c) postmortale mikrobiologische Untersuchungen, d) biochemische Sepsisdiagnostik: Procalcitonin (PCT); e) Einsichtnahme in sämtliche Krankenunterlagen sowie weitere Ermittlungsergebnisse (u.a. Vernehmung des Lebensgefährten und des betreffenden Arztes im Wochenendbereitschaftsdienst). Das Anschlussgutachten ergab bei der gynäkopathologischen Untersuchung eine ausgedehnte, nicht ganz frische Entzündung, deren Ausgangsort sehr wahrscheinlich das linke Ovar war. Es handelte sich um einen subakuten Entzündungsprozess, dessen Alter nicht exakt festzulegen war. Der Prozess lag allerdings mit großer Wahrscheinlichkeit am 16.10. bereits vor, möglicherweise auch schon am 13.10.; Die histopathologische Untersuchung ergab ein Hirnödem, eine Schocknieren sowie eine mikrovesikuläre Leberzellverfettung. Ausserdem erfolgte die postmortale mikrobiologische Untersuchung, bei der sich Fäkalflora nachweisen liess, was als postmortale Kontamination interpretiert werden konnte. Die biochemische Sepsisdiagnostik ergab einen PCT-Wert von 14,6 µg/l (Referenzbereich: < 0,3 µg/l), was für eine Sepsis sprach. Die Einsichtnahme in Krankenunterlagen belegte eine komplikationslose vaginale Entbindung und einen unauffälligen postpartalen klinischen Verlauf. Dokumentiert wurden Leukozyten 9,3 am 11.10., Leukozyten 18,1 am 12.10.; die Patientin hatte während des stationären Aufenthaltes kein Fieber sowie keine sonstigen Krankheitserscheinungen. Allerdings ergab sich im Rahmen

der Erstellung des Anschlussgutachtens, dass laut Aussage des Lebensgefährten das Fieber bereits ca. 2 Tage nach Entlassung aufgetreten sei. Ausserdem wurde seit dem 14.10. über Diarrhoe berichtet. Die Patientin lehnte einen Arztbesuch ab. Am 16.10. erfolgte die telefonische Beratung durch den Bereitschaftsarzt und die Gabe von „Perenterol“ zur symptomatischen Behandlung der Diarrhoe. Ein Hausbesuch durch einen Hausarzt wurde für den 18.10. vereinbart – jedoch kam es wenige Stunden vorher zum Exitus.

Der im Rahmen des Anschlussgutachtens berichtete der betroffene Arzt vom Wochenendbereitschaftsdienst, dass ihm lediglich die Angabe der Patientin vorlag, dass sie an Durchfall leide. Sie fragte nach einem Medikament, das auch mit gleichzeitigem Stillen eines Säuglings vereinbar sei. Fieber wurde nicht erwähnt. Laut abschließender gutachterlicher Würdigung war die Todesursache eine Sepsis, deren Fokus im Ovar links lag. Retrospektiv wurde die Diarrhoe als Reaktion auf Entzündung der inneren weiblichen Geschlechtsorgane gewertet. Die Leukozytenerhöhung am 12.10. beweist nicht zwingend, dass zu diesem Zeitpunkt bereits eine generalisierte Infektion bestand (kein vorwerfbares Verhalten der KH Ärzte). Der Entzündungsprozess bestand mit großer Wahrscheinlichkeit bereits am 16.10.; Für den Arzt vom Wochenendbereitschaftsdienst war die Lebensbedrohlichkeit des Krankheitsbildes zu keinem Zeitpunkt erkennbar. Aus medizinischer Sicht kein vorwerfbares Verhalten bzgl. diagnostischer oder therapeutischer Versäumnisse

Literaturempfehlungen

- d'Aloja E, Müller M, Paribello F, Demontis R, Faa A: Neonatal asphyxia and forensic medicine. *J Matern Fetal Neonatol Med* 2009; 22: Suppl 3: 54 – 56.
- Dolan SM, Saraiya DS, Donkervoort S, Rogel K, Lieber C, Sozer A: The emerging role of genetics professionals in forensic kinship DNA identification after a mass fatality: lessons learned from Hurricane Katrina volunteers. *Genet Med* 2009; 11: 414 – 417.
- Faikoglu R, Yükseloglu H, Ozcan S, Petridis G, Tari I, Kalfoglou EA: The gynaecologist as an expert witness in cases of sexual abuse. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: Suppl 1: 41 – 42.
- Hagemann CT, Stene LE, Myhre AK, Ormstad K, Schei B: Impact of medico-legal findings on charge filing in cases of rape in adult women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1011; doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01246.x.
- Tsokos M: Postmortem diagnosis of sepsis. *Forensic Sci Int* 2007; 165:155 – 164.

Sitzung vom 16. März 2011

Vorsitzender: A. D. Ebert (Vivantes Humboldt-Klinikum)
Stellvertreterin: Anke Kleine-Tebbe (DRK-Klinikum Köpenick)

Geminigravidität bei Uterusanomalie

Pustkowski N, Kreidel D, Johannsmeyer KD, Keil E
Berlin-Pankow

Präsentiert wird der Fall einer 32-jährigen Patientin (III G, I P), die sich in der 8+0 SSW mit Abruptiowunsch vorstellte. Aus der Eigenanamnese waren ein Spontanpartus sowie eine Abruptio bekannt. In der Praxis konnten zwei Embryonalanlagen sonografisch dargestellt werden. Es wurde der Verdacht auf eine Gravidität bei Uterus bicornis unicollicis gestellt. Die Differenzialdiagnose lautete „simultane intra- und extrauterine Graviditäten“. Die Speculumuntersuchung ergab eine unauffällige Vulva, eine reguläre Vagina ohne Septum sowie eine unauffällige singuläre Portio. Bei der Palpation erwies sich der Uterus als normalgroß, derb und mobil. Die Adnexe, der Douglasraum die Parametrien waren frei. Es bestanden keine Abwehrspannungen und keine Schmerzen. Im Ultraschall zeigte sich, dass die Zervix uteri regulär angelegt angelegt war. Die intrauterine Sschwangerschaftsanlage wurde mit einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 12 mm = 7+3 SSW beschrieben (HA positiv), während die zweite SS- Anlage SSL 9 mm = 7+0 SSW mass (HA positiv). Es lag intraabdominal keine freie Flüssigkeit vor. Nach ausführlicher, gesetzeskonformer Beratung und Aufklärung erfolgte die Abruptio mit diagnostischer Laparoskopie. Es handelte sich um eine Geminigravidität bei Uterus unicornis mit rudimentärem Horn und kanalartiger Verbindung. Intraoperativ erfolgte die Indikation zur laparoskopischen Resektion des rudimentären graviden Uterushorns, was präoperativ bereits mit der Patientin besprochen wurde. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. *Zusammenfassung:* Der Uterus entsteht in der Embryonalentwicklung, beginnend ab der 10. bis zur 20. Entwicklungswoche durch Ausbildung und Fusion der Müllergänge. Dabei gibt es eine Vielzahl von Variationen. So entsteht z.B. ein Uterus unicornis, wenn einer der beiden Müllergänge sich nicht ausformt. In 65% der Fälle existiert

tiert ein rudimentäres Horn, welches selten – wie in unserem Fall – mit dem gesunden Horn kommuniziert. Es besteht ein erhöhtes Risiko für einen Abort (29%), eine Frühgeburt (10–44%), eine Ruptur des graviden Uterushorns (90%) sowie für Nierenfehlbildungen (40%). Es empfiehlt sich immer das gesamte kleine Becken in den Ultraschall bei sonografischer Erstdiagnose einer Schwangerschaft einzubeziehen! Bei habituellen Aborten sollte man an Uterusanomalien denken (Ursache für ca. 10–25% aller rezidivierenden Aborte). Im Zweifelsfall ist ein MRT zur Diagnostik rudimentärer Anlagen nützlich. Zusätzlich sollte die Diagnostik bezüglich renaler Fehlbildungen erfolgen.

Literaturempfehlungen

- Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K: Treatment of congenital malformations. *Semin Reprod Med* 2011; 28: 101–112.
- Giacomucci E, Bellavia E, Sandri F, Farina A, Scagliarini G: Term delivery rate after hysteroscopic metroplasty in patients with recurrent spontaneous abortion and T-shaped, arcuate and septate uterus. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 71: 183–188.
- Letterie GS: Management of congenital uterine abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 40–52.
- Liang F, Hu W: Pregnancy complications and obstetric outcomes among women with congenital uterine malformations. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109:159–160.
- Römer Th: Uterusfehlbildungen. DeGruyter 2011.

Schwangerschaftsassozierte Osteoporose (SAOP) und transiente Osteoporose (TOP) der Hüfte in der Schwangerschaft

Cabrera L, Schreier J
Berlin-Köpenick

Per definitionem handelt es sich bei der Osteoporose um eine „...systemische Skeletterkrankung mit erniedrigter Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und gesteigertem Frakturrisiko...“ Als Sonderform tritt die schwangerschaftsassozierte Osteoporose (SAOP) mit einer Inzidenz von 0,4 auf 100 000 Frauen/Jahr sowie einer hohen Dunkelziffer auf. Insgesamt wurden bisher ca. 100 Fälle publiziert. Die SAOP manifestiert sich meist im letzten Trimenon oder der frühen Postpartalphase. Häufig sind Primigravida im 25.-30. Lebensjahr betroffen, die unter Rückenbeschwerden mit Bewegungseinschränkung und – seltener – Hüft- und Sprunggelenksbeschwerden leiden. Bei den meist vertebraalen Frakturen stehen auch die Abnahme der Körpergröße, das „Tannenbaumphänomen“, die Brustkyphose sowie eine Lendenlordose im Mittelpunkt. Pathogenetisch wird eine Veränderung des Knochenmetabolismus in Schwangerschaft (SS) und Stillzeit durch einen erhöhten Kalziumbedarf diskutiert. Bekanntermaßen kommt es zu einem Transfer von 30 g Kalzium von Mutter zu Kind in derSS, wovon 80% im 3. Trimester übergehen; Weiterhin werden ca. 40 g in der Stillzeit von der Mutter zum Kind transferiert. Die Kalzium-Quellen sind das mütterliche Skelett bei gleichzeitig gesteigerter intestinaler Resorption. Liegen zusätzliche Faktoren vor, so erhöht sich das Risiko für eine SAOP. Dazu zählen u.a.: a) primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Störungen des Vit. D-Stoffwechsels, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Osteomalazie; b) Glukokortikoide, Heparin, Phenytoin; c) Immobilisation und d) eine genetische Disposition. Zur Diagnostik einer SAOP werden die Magnetresonanztomografie (Frakturen, Keilwirbel, Sinterungsfrakturen), die quantitative Ultrasonometrie (Messung der Ultraschall-Leitungsgeschwindigkeit im Os Calcaneus sowie die quantitative Computertomografie (Osteoporose bei WHO T-Score < -2,5) empfohlen. Therapeutisch stehen im Mittelpunkt: a) die körperliche Schonung (Gehstützen, Orthesen, Analgesie); b) die orale Gabe von 1–2 g Kalzium + 800 IE Vit D pro Tag; c) bei manifester Osteoporose (Frakturen) a) die Applikation von Medikamenten (des Osteoanabolikums Teriparatid (Parathormonfragment, rhPTH 1–34), von Bisphosphonaten); b) die Vertebroplastik, Kyphoplastik; c) bei fortgeschrittenem Gestationsalter ggf. Schwangerschaftsterminierung oder d) Empfehlung des primären Abstillens

Die transiente Osteoporose (TOP) der Hüfte entspricht einem transienten Knochenmarködem in der Schwangerschaft. Die TOP tritt wie die SAOP üblicherweise im 3. Trimenon bei Erstgebärenden auf. Typisch sind akut einsetzende belastungsabhängige Schmerzen im Bereich der Hüfte, schmerzbedingtes Hinken, eingeschränkte Hüftbeweglichkeit, aber auch Ruheschmerz. Die Ätiologie ist derzeit ungeklärt. Störung der arteriellen Zufuhr oder des venösen Abflusses sollen eine Rolle spielen, ebenso wie die Verlegung oder Kompression intraossärer Kapillaren. Hormonelle Einflüsse, Nervenkompression und eine erhöhte Belastung werden diskutiert. Diagnostisch ist das MRT die Methode der Wahl, das das Kno-

chenmarködem im Schenkelhals (T1-Gewichtung: Signalminderung, T2/STIR: Signalerhöhung) zeigt. Der Verlauf ist selbstlimitierend. Eine Restitutio ad integrum wird in der Regel nach 6–8 Monaten beobachtet. Zur Therapie gehören: a) Entlastung der betreffenden Gelenke (Frakturgefährdung!); b) Analgesie; c) Physiotherapie; d) Zufuhr von Kalzium und Vitamin D; e) vereinzelte werden Calcitonin und Bisphosphat empfohlen; f) bei postpartal weiterhin bestehenden starken Schmerzen ist optional Anbohrung des Schenkelhalses zu diskutieren. Es folgt die Vorstellung einer 31-jährigen (I. Gravida/0-Para) in 26. SSW mit SAOP, die bis dahin über einen unauffälligen SS-Verlauf berichtete. Seit 5 Wochen kam es dann zu progredienten Schmerzen in Hüftgelenken beidseits sowie im Kreuzbein, die belastungsabhängig waren und mit progredienten schmerzbedingten Bewegungseinschränkung einhergingen. In der Eigenanamnese war eine Colitis ulcerosa (therapiert bei Bedarf mit Salofalk supp.) bekannt. Auch Mutter und Großmutter waren postpartum mehrere Monate immobil. Die neurologische Untersuchung ergab die schmerzhafte Hüftgelenksadduktion und – innenrotation sowie schmerzbedingte Kraftminderung in den Beinen. Sensible Ausfälle, Blasen- oder Mastdarmstörung wurden nicht beobachtet. Die Muskeigenreflexe waren normal, eine Abnahme der Körpergröße in der SS lag nicht vor. Die internistische Untersuchung ergab den Ausschluss einer Hyperthyreose sowie eines Hyperparathyreoidismus (TSH, fT3, fT4, PTH in Norm; Sonografie der Schilddrüse: Epithelkörperchen unauffällig). Bei aktiver Colitis ulcerosa erfolgte der Ausschluss einer extraintestinalen Manifestation als Ursache der Beschwerden. Im MRT ergab sich kein Anhalt für Sakroiliitis oder eine Arthritis. Die Therapie mit Salofalk supp. 500 mg 3 x 1/d sollte fortgeführt werden. Die Laborwerte CRP, Leukozyten, Calcium, Phosphat, Alkalische Phosphatase waren im Normbereich, während die BSG erhöht und das Vitamin D3 erniedrigt war. Im MRT zeigte sich deutlich die pathologische Knochenmarködembildung der proximalen Femura beidseits, besonders im Collum ossis femoris, wo auch die Demineralisation der proximalen Femura nachweisbar war. Die Therapie bestand in der Entlastung der betroffenen Gelenke (Rollator), der Analgesie, einer angepassten Physiotherapie sowie der Gabe von Vitamin D 800 IE/d und Calcium 1000 mg/d.

Fallvorstellung einer transienten Osteoporose der Hüfte in der Schwangerschaft (TOH):

Die betroffene Patientin berichtete ab der 32. SSW über progrediente Schmerzen von Hüftgelenken bis in den Schenkel ziehend, über progressive Bewegungseinschränkung zur Schmerzvermeidung sowie über eine zervixwirksame vorzeitige Wehentätigkeit. Sie erhielt eine Tokolyse mit Atosiban i. v., eine Lungenreifeinduktion mit Celestan i. m., Bettruhe sowie eine Thromboseprophylaxe mit Clexane s. c. 20 mg/d. In der 37. SSW traten zusätzlich Rücken- und Flankenschmerzen sowie ein Harnstau II° beidseits auf. Die Mobilisation war nur noch auf dem Rollator sitzend möglich. Es erfolgte im Konsens die primäre Sectio caesarea in der 38+2 SSW bei Beckenendlage (BEL) und TOH, wobei ein lebensfrischer Junge (Apgar 9/10/10, pH 7,43, 3570 g, 51 cm, KU 36 cm) geboren wurde. Im postpartal Verlauf erfolgte eine Röntgen-Beckenübersichtsaufnahme, die die Rarefizierung der Knochenstruktur im gesamten Becken belegte, aber keinen Frakturachweis erbrachte. Die Osteodensitometrie mittels quantitativer CT zeigte einen verminderten T-Score (-2,28) sowie einen positiven Ca-Hydroxylapatit-Wert (96,5 mg/dl). Bei kontrollbedürftiger Osteopenie wurde keine erhöhte Frakturgefährdung beschrieben. Im Wochenbett war die Schmerzsymptomatik schnell und deutlich rückläufig. Es ergab sich jedoch eine sekundäre Muskelschwäche, die das typische Trendelenburg-Gangbild zur Folge hatte. Die Patientin stillte, die Vitamingabe wurde ambulant nach 2 Wochen abgesetzt. Im MRT 2 Monate postpartal (p.p.) war kein Knochenmarködem der proximalen Femura mehr nachweisbar. Der weitere Verlauf war folgendermaßen charakterisiert: a) sukzessive Mobilisierung und Gewinnung an Kraft durch Physiotherapie; b) Patientin konnte ihren Sohn wieder selbstständig tragen und versorgen; c) 6 Monate p.p. ist die junge Mutter wieder vollständig beschwerdefrei und hat ihre vorherige Kraft wiedererlangt. Zusammenfassung: Insgesamt ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen sowie von einer vermutlich häufigen Verknennung. Meist erfolgt keine adäquate Diagnosestellung und Behandlung. Es gilt konsequenterweise darn zu denken, speziell wenn persistierende Rückenschmerzen in Schwangerschaft und Postpartalphase als Leitsymptom auftreten. Die starken körperlichen Einschränkungen führen zu psychischen und partnerschaftlichen Konflikten. Die Mutter ist nicht in der Lage ihr Kind ausreichend zu versorgen, was therapeutische und sozialmedizinische Konsequenzen haben muss. Ansprechpartner sind zu finden unter: Deutsches Referenzzentrum für schwangerschaftsassozierte Osteoporose; Klinikum der Philipps-Universität Marburg (Tel.: 06421–58–64455)

Literaturempfehlung

- Heim U, Clauss M, Bürki N, Lutz T, Ilchmann T: [Pregnancy-associated osteoporosis. Differenzial diagnosis of „common“ musculoskeletal pain during pregnancy and lactation]. *Orthopäde* 2010; 39:1051 – 1056.
- Lidder S, Lang KJ, Lee HJ, Masterson S, Kankate RK: Bilateral hip fractures associated with transient osteoporosis of pregnancy. *J R Army Med Corps* 2011; 157:176 – 178.
- Michalakis K, Peitsidis P, Ilias I: Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis: a narrative mini-review. *Endocr Regul* 2011; 45: 43 – 47.
- Smith R, Philips AJ: Osteoporosis during pregnancy and its management. *Scand J Rheumatol* 1998; 107: S66-S67.
- Vujasinovic-Stupar N, Pejnovic N, Markovic L, Zlatanovic M: Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome. *Rheumatol Int* 2011 [Epub ahead of print].

Ein Fall von Uterussacculatio

Tucher E von, Siedentopf JP, Schoenborn I, Gartenschlaeger S, Dudenhausen JW, Henrich W
Berlin-Wedding

Vorgestellt wird der Fall einer 16-jährigen I Gravida 0 Para, die sich in der 24. SSW mit intermittierenden ausgeprägten bilateralen Flankenschmerzen vorstellte, wobei keine gynäkologischen Vorerkrankungen (keine Endometriose, keine PID [pelvic inflammatory diseases]) angegeben wurden. Seit der 20. SSW litt die junge Frau unter den intermittierenden Unterbauchbeschwerden unklarer Genese. Aus der Eigenanamnese waren bekannt: eine Retroflexio uteri, eine atopische Dermatitis, ein Nikotinabusus, ein allergisches Asthma bronchiale sowie Allergien (Nickel, Quecksilber). Aus der Familienanamnese wurde eine Retroflexio uteri bei der Mutter mit spontane Aufrichtung zwischen 12–16 SSW sowie ein vaginaler Entbindungsmodus berichtet. Im weiteren Verlauf wurde die junge Schwangere in der 32+3 SSW erneut stationär bei Verdacht auf einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus (SIH) aufgenommen. Die Indikation zur primären Sectio erfolgte in 35+2 SSW bei zunehmenden Unterbauchbeschwerden. Intraoperativ war das untere Uterinsegment dünn ausgezogen und durchscheinend. Es erfolgte die Identifikation der Blasenumschlagsfalte und die Uterotomie im oberen Drittel. Es wurde ein lebensfrischer Knabe (1880 g, 46 cm, APGAR 7/9/10, art. pH: 7,30) entwickelt. Die Uterotomie befand sich im Bereich des unteren Uterinsegmentes. Es lagen keine parametranen Verwachsungen vor, der Uterus war mobil und konnte komplikationslos aufgerichtet werden. Im weiteren Verlauf erlebte die Patientin 2009 eine missed abortion in der 8. SSW inklusive Kuretage unter sonografischer Kontrolle. 2010 folgte die nächste Gravität bei Retroflexio uteri. Die Aufrichtung des Uterus in Narkose erfolgte in der 18. SSW. Der Uterus blieb im weiteren Schwangerschaftsverlauf anteflektiert, so dass die komplikationslose Re-Sectio mit 35 SSW erfolgen konnte (Knabe; 2590 g, Länge 43 cm, KU 32,5 cm, APGAR 10/10/10, Naph: 7,29). Man geht davon aus, dass 15% aller Frauen haben eine Retroflexio uteri haben, wobei die spontane Aufrichtung bis ca. 14. SSW erfolgt. Bei der seltenen fehlenden Aufrichtung verbleibt der Uterus im kleinen Becken (Gefahr der Inkarzeration) mit Sakkulation des Uterus bei weiterem Fetalwachstum. Die Häufigkeit beträgt 1:3000. Die Erstbeschreibung erfolgte im 18. Jahrhundert. Bereits 1894 beschrieb Gottschalk 67 maternale Todesfälle aufgrund von Urämie, Sepsis, Peritonitis, Pyämie, Blasenruptur bei uteriner Inkarzeration und Sakkulation. Als prädisponierende Faktoren gelten heute: a) Adhäsionen; b) vorausgegangene Chirurgie; c) Endometriose; d) Tumoren im kleinen Becken; e) uterine Malformationen und f) Anomalien des kleinen Beckens. Die Symptome (insbesondere zwischen 12–20 SSW) sind Bauchschmerzen, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation), Flankenschmerzen, bilaterale Hydro-nephrose, akuter Harnverhalt und die Überlaufblase. Seltener wird über Blaseninfektionen, Blasenischämie, Blasenruptur oder Blasenatonie (Katheterisierung) berichtet. Typische Differenzialdiagnosen sind Appendizitis, Gallensteine, Nierensteine, Beschwerden des muskuloskeletalen Systems sowie „Uterustorsion“. Die Therapie im I. und frühes II. Trimester sollte in der manuellen Reposition gefolgt von der Anlage eines Arabin-Hodge Pessar (ca. 16. SSW) bestehen. Im II. und III. Trimester wird die Überwachung ohne operatives Aufrichten empfohlen. Kontraktionen führen nicht zur Muttermunderweiterung, aber das Risiko der Uterusruptur muss berücksichtigt werden. Die primäre Sectio caesarea sollte mit ca. 36 SSW per Längslaparotomie sowie mit hoher Uterotomie erfolgen. **Zusammenfassung:** essentiell sind Anamnese und vaginale Untersuchung. Aufmerksam muss man werden bei dislozierter oder nicht

palpabler Zervix. Auch in der Sonografie ist die Zervix disloziert und elongiert und man hat den Eindruck einer Pseudo-Plazenta praevia. Ein MRT ist in diesen Fällen hilfreich, die OP-Planung obligat. Es besteht ein Wiederholungsrisiko.

Literaturempfehlungen

- Barton-Smith P, Kent A: Asymptomatic incarcerated retroverted uterus with anterior sacculatio at term. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 96: 128.
- DeLee JB: Displacements of the uterus. In: *The Principles and Practice of Obstetrics.* W.B. Saunders Company, 1933; pp.438 – 455.
- Dierickx I, Mesens T, Van Holsbeke C, Meylaerts L, Voets W, Gyselaers W: Recurrent incarceration and/or sacculatio of the gravid uterus: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 776 – 780.
- Gottschalk EM, Siedentopf JP, Schoenborn I, Gartenschlaeger S, Dudenhausen JW, Henrich W: Prenatal sonographic and MRI findings in a pregnancy complicated by uterine sacculatio: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 582 – 586.
- Inaba F, Kawatu T, Masaoka K, Fukasawa I, Watanabe H, Inaba N: Incarceration of the retroverted gravid uterus: the key to successful treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 273: 55 – 57.

Evidenz in der Mutterschaftsvorsorge – bei unauffälliger Schwangerschaft

Schild RL
Hannover

Was ist heute bei unauffälliger Schwangerschaft tatsächlich evidenzbasiert? Für die *Gewichtsbestimmung* (initial Bestimmung von Größe, Gewicht und BMI) wurde gezeigt, dass keine Evidenz für wiederholte Messungen bei unauffälligem Verlauf gegeben ist. Wiederholte Messungen können aber zu vermehrter mütterlicher Ängstlichkeit führen. Die *rutinemäßige vaginale Untersuchung* (Multicenterstudie mit N=5600 Schwangeren) für zu keinem Unterschied in der Frühgeburtsrate. Untersucht wird in Deutschland, Belgien, Frankreich und Italien. Nicht untersucht wird in Dänemark, den Niederlanden, in Irland und Großbritannien. Ein *antepartales CTG* liefert keine Evidenz bei fehlenden Risiken und unauffälligem Verlauf der Gravität. Ein Oxytocin-Belastungs-Test (OBT) ist ohne Evidenz, da u.a. bis zu 15% der CTG-Ableitungen nicht eindeutig beurteilbar sind. Die *Amnioskopie* entdeckt nicht die Mehrzahl der Mekoniumbeimengungen. Ein auffälliger Befund korreliert nicht mit einer kindlichen Gefahrensituation sub partu. Die Evidenz fehlt. Die *Therapie der Hypotonie* ist nicht indiziert, da niedriger Blutdruck ein häufiges Symptom und – von Ausnahmen abgesehen – keine Therapie nötig ist. Evidenzbasierte Daten zur Behandlung fehlen.

Das Screening auf eine bakterielle Vaginose ist im Sinne eines Früh-screening auf Infektionen wissenschaftlich zu hinterfragen. Bei einer normalen Flora muss mit einem Risiko für eine Frühgeburt um 75% gerechnet werden. Bewirken fehlende Laktobazillen, partielle bakterielle Vaginosen, *Mycoplasma hominis* die Steigerung des Risikos einer Frühgeburt? Die Abnahme der *CMV-Serologie* erfolgt um die häufigste kongenital erworbene Infektion auszuschließen bzw. zu detektieren. Die *CMV-Infektion* geht mit den Risiken der mentalen Retardierung und sensorischer Defekte einher. Demgegenüber stehen die Kosten und aktuellen Behandlungsoptionen. Wichtig ist die Durchsetzung hygienischer Maßnahmen. Die Abnahme der *Toxoplasmose-Serologie* ist nicht abschließend wissenschaftlich hinterfragt. Ein Screening gibt es in Frankreich und Österreich, während es kein Screening in Deutschland und dem restlichen Europa gibt. Die Datenlage ist unzureichende. Wenn ein Screening durchgeführt werden sollte, dann alle 8–12 Wochen bei Seronegativität. Hinsichtliches des Nachweises der *Streptokokken der Gruppe B* wird ein universelles Screening mit rectovaginalen Kulturen auf GBS zwischen 35. und 37. Schwangerschaftswoche empfohlen.

Die Lebensführung vor und in der Schwangerschaft stellt Fragen, so nach der Vitamine – und Folsäureeinnahme. Für die *Folsäureeinnahme* gilt: a) 400–800 µg/Tag (so wird das Risiko NTD um 70% reduziert); b) Steigerung der Einnahme auf 5 mg/Tag bei belastete Vorgeschichte, bei antiepileptische Medikation und Diabetes; c) Empfehlung von Metafolin® (L-5-Methyltetrahydrofolat) wegen der geringeren Maskierung eines B12-Mangels und den geringeren Interaktionen mit anderen Medikamenten; d) die präkonzeptionelle Einnahme von Folsäure ist mit einer Senkung der frühen Frühgeburtsrate von 50–70% assoziiert; e) je länger die Dauer der präkonzeptionelle Folsäureeinnahme war, desto niedriger die Frühgeburtsrate. Der *Mangel an Vitamin D* kann zu Rachitis und Krämpfen bei Neugeborenen führen. Wichtig ist auch die Supplementierung bei dunkelhäutigen Patientinnen mit geringer Sonnenexposition. Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren bewirkt keinen Schaden für die

Kinder, scheint aber Entwicklungsvorteile eher bei frühgeborenen Kindern zu verzeichnen

Sport in der Schwangerschaft ist günstig: In einer Studie mit N = 11759 Probandinnen konnte gezeigt werden, dass Sport keine schädlicher Effekt bewirkt. Fehlender Sport bewirkt hingegen ein niedrigeres Geburtsgewicht. Sport führt zu guten analgetischen Effekten, wohlwegen der höheren Endorphinwerte post partu. Es wird die ausschließlich aerobe Belastung mit einer maximalen Herzfrequenz $\leq 140 - 150$ /Minute empfohlen, wobei diese Grenze kontrovers diskutiert wird.

Empfehlungen für einen Marathon mit Gemini: Es ist möglich! Die gelauene Bestzeit beträgt 2 h 36 min. Das Trainingspensum vor Schwangerschaft betrug 155 km/Woche, das Trainingspensum während der SS betrug 107 km/Woche. Der Trainingsstopp dauerte 3 Tage vor Sectio (37+ SSWo.) und die Trainingswiederaufnahme erfolgte 8 Tage nach Sectio!

Hinweise für weitere Sportarten: a) Schnorcheln ist kein Problem; b) Sport mit Sturzgefahr beinhaltet Risiken und bedarf einer individuellen Lösung; c) Bergsteigerinnen empfiehlt sich eine Höhe bis 2500 m; d) Saunagänge sind möglich, wobei maximal 10–20 Minutensitzungen bei 90–100 °C sinnvoll sind. Sprünge ins kalte Wasser sind ungünstig. **Hinweise für Reisen:** a) Thromboserisiko in allen Trimestern gleich hoch; b) eine Auslandskrankenversicherung ist empfehlenswert, ebenso wie c) Impfungen (z.B. Malarienschutz); d) Schutz vor starker Sonneneinstrahlung; e) wichtiges Präparat in der Schwangerschaft: Indometacin® im Handgepäck.

Literaturempfehlung

- Bailey DM, Davies B, Budgett R, Sanderson DC, Griffin D: Endurance training during a twin pregnancy in a marathon runner. *Lancet* 1998; 351: 1182.
- Benitz WE, Gould JB, Druzin ML: Risk factors for early-onset group B Streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999; 103: e77.
- Both MI, Overvest MA, Wildhagen MF, Golding J, Wildschut HI: The association of daily physical activity and birth outcome: a population-based cohort study. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 421–429.
- Buekens P, Alexander S, Boutsens M, Blondel B, Kaminski M, Reid M: Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening. *Lancet* 1994; 344: 841–844.
- Crowley P: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000065.
- Figueras F, Martinez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA: Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 250–255.
- Harris JL, Brownell KD, Barth JA: The Food Marketing Defense Model: Integrating Psychological Research to Protect Youth and Inform Public Policy. *Soc Issues Policy Rev* 2009; 3: 211–271.
- Kiss H, Pichler E, Petricevic L, Husslein P: Cost effectiveness of a screen-and-treat program for asymptomatic vaginal infections in pregnancy: towards a significant reduction in the costs of prematurity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 198–203.
- Lagrew DC Jr: The contraction stress test. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:11–25.
- Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, Rechnitzer C, Larsen SO, Nørgaard-Pedersen B, Petersen E: Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999; 353: 1834–1837.
- Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group: Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 2003; 110: 572–577.
- Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J: Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1008–1012.
- Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P: Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001684.
- Smaill F: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000490.
- Smaill F: Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000115.

Hormonersatztherapie und Psyche

Wiegratz I

Frankfurt a.M.

Was ist die Psyche? Das Wort bedeutet altgriechisch soviel wie „Atem“ oder „Hauch“, beschreibt aber auch Seele, Geist, Gemüt, Gefühlsleben, Lebendigkeit, Lebenskraft, Denkvermögen, Verstand und Klugheit. Zu den psychischen Störungen zählen Depressionen, Ängste, Zwänge, Schlafstörungen, Unruhe und Nervosität. Der Einfluss endogener Sexualhormone auf die Psyche ist bekannt. Dazu zählen zyklusabhängige Stimmungsschwankungen, perimenstruelle Exazerbationen von Psychosen, das PMS und die PMDD, aber auch die postpartale Depression und die Depression (Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer). Die frühe iatrogene Menopause ist unbehandelt mit höherem Demenzrisiko verbunden. Frauen haben zwischen der Menarche und der Menopause einen relativen Schutz vor Schizophrenie, wobei auffällt, dass Frauen mit Schizophrenie einen niedrigeren Estrogenspiegel als Frauen ohne Schizophrenie haben.

Estrogene können im Gehirn gebildet werden. So wird gonadales Testosteron im Gehirn zu Estradiol aromatisiert, was besonders in den Hypothalamuskernen, der Amygdala, der Großhirnrinde, dem Hippokampus und dem Kleinhirn beschrieben wurde. Die Steroidsynthese aus Cholesterin ist im ZNS möglich. So entstehen dort Neurosteroiden, wie z.B. Pregnenolon, Pregnanolon oder DHEA.

Die genomische Effekte werden über nukleäre Östrogenrezeptoren realisiert, wobei dieser Effekte durch einen langsamen Wirkeintritt charakterisiert sind und lange anhaltend (Stunden bis Tage), während nicht-genomische Effekte schnelle Wirkung zeigen (Sekunden/Minuten), aber von kurzer Dauer sind (Minuten/Stunden).

Die Wirkungsweise der Sexualsteroiden beeinflusst die Hirnfunktionen. So konnte gezeigt werden, dass Estrogene neuro- und psychoprotektive Effekte im Gehirn haben. Beschreiben wurden die Verbesserung des zerebralen Blutflusses, des Glukosemetabolismus des Gehirns, des neuronalen Wachstums und der Myelinisierung.

Sexualsteroiden modulieren die Synthese, die Freisetzung, die Rezeptorbindung, die Wiederaufnahme und den Metabolismus von Neurotransmittern. Die Östrogene steigern die Dichte der Serotoninrezeptoren in einigen Hirnregionen (z.B. Hypothalamus, Amygdala). Im Allgemeinen haben Östrogene einen aktivierenden und Gestagene einen inhibierenden, dämpfenden Effekt. An Explantaten von neugeborenen Mäusen in der Organkultur konnte das Wachstum von Neuriten unter Estrogeneinfluss demonstriert werden.

Ein Hormonmangel bewirkt ein erhöhtes Risiko für Kognitionseinschränkung oder Demenz. Dies konnte im Rahmen einer Kohortenstudie bei ovariectomierten Frauen (813 Frauen mit unilateraler Ovariectomie, 676 Frauen mit bilateraler Ovariectomie) vor der natürlichen Menopause gezeigt werden. Die frühe Hormontherapie bis zum Alter von 50 Jahren hatte einen protektiven Effekt auf die Kognition.

Zudem wurde in einer Kohortenstudie (666 Frauen mit bilateraler Ovariectomie vor natürlicher Menopause und 673 Kontrollen) die Langzeitriskiken für Depression und Ängstlichkeit durch bilaterale Ovariectomie aufgezeigt. Die muss besonders bei einer spontanen oder induzierten Menopause berücksichtigt werden, da hier Langzeitriskiken schwer zu beurteilen sind

In der Women's Health Initiative Memory Study wurde den Fragestellungen „Depression“ und „Kognition“ bei älteren Frauen nachgegangen, wobei es sich hier um eine Kohortenstudie mit einem Follow-up von 5,4 Jahre handelte. 8% der Frauen hatten zu Beginn depressive Symptome. 6.376 postmenopausale Frauen (65–79 Jahre) ohne Kognitionseinschränkung wurden untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass depressive Symptome Risikofaktoren für spätere Kognitionseinschränkung sind (HR 2,01 [95% KI 1,44–2,80]). Die Problematik des Einflusses der Hormonersatztherapie auf die Gehirnfunktion im Alter gewinnt an Aktualität. In einer Observations- und Longitudinalstudie konnten protektive Effekte der HRT gezeigt werden, speziell positive Effekte auf das verbale und räumliche Gedächtnis bei älteren postmenopausalen Frauen. Bei Patientinnen mit Ovariectomie in Prämenopause fielt ein signifikant höheres Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung oder gar eine Demenz nach 27 Jahren (median) auf.

In einer randomisierten kontrollierten Studien liess sich jedoch kein positiver Effekt der Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy) HRT nachweisen, wobei die folgende Ursachen für die Diskrepanz diskutiert werden: Östradiol oder CEE? Applikation – transdermal, oral, i.m.? Unterschiedliche psychometrische Tests? Variierende Zeiten zwischen Menopause und Therapie?

In Tierversuchen wurde an kastrierte Ratten, 3 bzw. 10 Monate nach Kastration eine HRT, erhielten, dass die räumliche Gedächtnisleistung besser bei den Ratten war, die früh substituiert wurden. Klinische Daten

zeigen eine Reduktion der Alzheimer Demenz bei „früher“ Hormontherapiebeginn (Cache County Study), wobei 2–3 Jahre HRT in der Perimenopause einen günstigen Effekt auf Kognition bis zu 15 Jahre später hatten. Der Beginn der Hormontherapie nach dem 60. Lebensjahr bringt keinen kognitiven Nutzen (WHIMS und WHISCA-Studie). Ausserdem wird ein Einfluss einer HRT auf die Alzheimer Demenz vermutet, wobei zunächst die Reduktion des Risikos für die Alzheimer-Demenz durch Östrogene diskutiert wurde. Der günstige Effekt auf die Entwicklung einer Alzheimer Demenz ist biologisch plausibel, denn Östradiol

- reduziert die Bildung von β -Amyloid und Hyperphosphorylierung der Tau-Proteine
- verbessert die Vaskularisierung
- fördert das neuronale Wachstum und die Synapsenbildung.
- verhindert die intrazelluläre Peroxidakkumulation.
- vermindert die Degeneration hippocampaler Neuronen.
- wirkt neuroprotektiv bei Ischämie und oxidativem Stress

Allerdings konnten randomisierte Studien bisher keinen günstigen Effekt der Östrogene nachweisen. Die Women's Health Initiative Memory Study (Interventionsstudie) zeigte, dass die Hormontherapie das Risiko für Demenz bei Frauen 65–79 Jahre erhöhte (CEE+MPA = Verdopplung des Risikos; CEE-mono: Zunahme um 50%). Diese Ergebnisse sind nicht auf peri- und „früh“postmenopausale Frauen übertragbar! Frauen, die vor Beginn der WHIMS-Studie mit Hormonen behandelt worden waren, hatten ein niedrigeres Risiko für Demenz als Frauen, die nie Hormone eingenommen haben.

Wichtig ist auch die Frage nach dem Beginn, dem „Timing“ der Hormontherapie und der Beeinflussung des Demenz-Risikos. Der Einfluss der Hormontherapie (HT) auf den regionalen Hirnmetabolismus wurde bei 53 postmenopausalen Frauen (50–65 Jahre) mit erhöhtem Risiko für Alzheimer-Demenz untersucht. Die prospektive, randomisierte Studie lief über 1 Jahr. Die Zeitdauer der endogene Estrogenexposition korrelierte signifikant mit Metabolismus im rechten Frontalhirn. Östradiol verbesserte signifikant das verbale Gedächtnis gegenüber CEE. Regionale, spezifische neuroprotektive Östrogeneffekte wurden beobachtet.

Für die Demenz gibt es präventive Ansätze, die in den S3-Leitlinie Demenzen der DGPPN (2009) herausgearbeitet wurden. Zu den Risikofaktoren zählen Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Nikotinabusus. Konsequenterweise werden folgende Ansätze empfohlen: a) aktiver Lebensstil mit körperlicher Bewegung, aktives geistiges und soziales Leben; b) ausgewogene Ernährung (mediterrane Diät, Konsum von Fisch); c) kein übermäßiger Alkoholgenuß; d) Nikotinverzicht; e) Behandlung von Begleiterkrankungen: Hypertonus, Dyslipidämie, Übergewicht, Diabetes; f) eine Hormontherapie wird zur Prävention der Demenz nicht empfohlen. Der Einfluss der HRT auf die Stimmung ist in der Praxis bekannt. Die Wechseljahre sind ein „*window of vulnerability*“. Das Risiko für depressive Verstimmungen in den Wechseljahren ist im Vergleich zur Prämenopause etwa 30% erhöht und ist bei Frauen mit Depression in der Anamnese etwa 5-fach höher.

In einer randomisierten Studie über den Einfluss von Estradiol auf die Depression bei perimenopausalen Frauen (40–55 J.) wurde an 50 Frauen mit Depression verschiedener Schweregrade (DSM IV) unter einer 12-Wochen-Therapie mit 100 μ g Estradiol transdermal versus Placebo eine Besserung der Depression bei 68% der Frauen unter ERT, aber auch bei 20% der Frauen unter Placebo gezeigt. Die signifikante Besserung der Depression durch Estradiol war in ihrem Benefit noch bis 4 Wochen nach Absetzen signifikant. Eine weitere randomisierte Studie untersuchte den Einfluss einer HRT auf Depression bei Frauen in der späten Postmenopause (17 Jahre nach Menopause) und belegte in beiden Gruppen eine signifikante Besserung unter Therapie versus Baseline. Es gab allerdings keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen der Östradiolgabe und Placebo. Die Responderrate (> 50% Besserung) lag bei Östradiolgabe bei 40% und bei Placebo 44%. MPA hatte keinen Einfluss. Interessante Daten ergab auch der Estrogenentzug auf die Stimmung postmenopausaler Frauen. Untersucht wurden asymptomatische postmenopausale Frauen mit und ohne Depressions-Symptome in der Perimenopause. Nur Frauen, die bereits in der Perimenopause depressive Symptome hatten, zeigten bei Estrogenentzug eine signifikante Zunahme depressiver Symptome. Man vermutet eine „Prädisposition“ bei einigen Frauen.

Zusammenfassung: a) endogene und exogene Sexualhormone haben einen starken Einfluss auf das ZNS; b) die Ergebnisse vieler basiswissenschaftlicher Untersuchungen (Zellkultur, Tierversuche) zeigen neuroprotektive Effekte der Östrogene; c) eine Ovariectomie vor der natürlichen Menopause steigert das Risiko für eine spätere mentale Beeinträchtigung; d) klinische Untersuchungen ergaben widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Kognition: Observationsstudien versus RCT: „*window of opportunity*“? Nutzt die Hormontherapie zur Primärprophylaxe des Kognitionsverlustes? A) vor dem 60. (65.) Lebensjahr wahrscheinlich ja;

b) nach dem 60. (65.) Lebensjahr eher nein. Nutzt eine Hormontherapie zur Sekundärprophylaxe des Kognitionsverlustes? Nein. Fasst man die Wirkung der Hormontherapie (HT) auf Kognition und Demenz zusammen, so bleibt festzuhalten: a) eine HT hat keine positive Wirkung auf die Kognition bei älteren postmenopausalen Frauen; b) eine HT soll nicht zur Verringerung kognitiver Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden; c) eine HT zeigt keinen Nutzen in Bezug auf Demenzsymptome bei Frauen mit Alzheimer-Erkrankung; d) eine HT *erhöht* das Risiko einer Demenz für Frauen im Alter über 65 Jahre; e) eine HT soll zur Verringerung des Risikos einer Demenz nicht empfohlen werden.

Literaturempfehlung

- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C; PERF Study Group: Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12: 12–17.
- Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM: Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001; 38: 137–146.
- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J; Women's Health initiative Memory Study: Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959–2968.
- Goveas JS, Espeland MA, Woods NF, Wassertheil-Smoller S, Kotchen JM: Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:57–66.
- Henderson VW: Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:1077–1083.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA: Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1): CD003799.
- Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M: Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406–412.
- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ: Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Co operative Study.* *JAMA* 2000; 283:1007–1015.
- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, Granek IA, Hogan P, Ockene JK, Shumaker SA; Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1802–1810.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd: Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69:1074–1083.
- Schmidt PJ, Rubinow DR: Sex hormones and mood in the perimenopause. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 70–85.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Filit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–2958.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–2662.
- Silverman DH, Geist CL, Kenna HA, Williams K, Wroolie T, Powers B, Brooks J, Rasgon NL: Differences in regional brain metabolism associated with specific formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for AD. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 502–513.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS: Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 529–534.
- Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K: Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011; 69:163–169.

Stammzellen (SZ) und Regeneration des Endometriums – was wissen wir wirklich?

Götte M
Münster

Zellen, die im undifferenzierten Zustand unbegrenzt teilungsfähig sind, und die das Potential haben, sich zu spezialisierten Zellen zu differenzieren. Stammzellen zeigen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und ein asymmetrisches Teilungsverhalten. Dabei gibt es eine gewisse Hierarchie von Stammzellen: *Embryonale Stammzellen* sind pluripotent [totipotent]. Eine Differenzierung in Zellen aller 3 Keimblätter (Endoderm, Ectoderm, Mesoderm) [und der extraembryonalen Gewebe (Trophoblast, Placenta)] ist möglich. Nachteile der Verwendung für wissenschaftliche Zwecke liegen in der ethischen Kontroverse, aber auch in der Teratombildung *in vivo*. *Adulte Stammzellen* (z. B. neurale SZ, mesenchymale SZ, hämatopoietische SZ) sind multipotent (Differenzierung zu unterschiedlichen Zelltypen einer ‚Lineage‘) oder unipotent (Differenzierung zu einem Zelltyp). Nachteil: sie haben ein eingeschränktes Differenzierungspotential; *iPS sind* induzierte pluripotente Stammzellen, also somatische Zellen oder adulte Stammzellen, die z. B. durch Manipulation (Expression von OCT4, SOX2, c-Myc und Klf4) in pluripotente Zellen mit embryonalen Stammzeleigenschaften umgewandelt werden.

Während der reproduktiven Phase der Frau unterliegt das Endometrium ständigen Zyklen von Wachstum, Differenzierung, Desquamation und Regeneration. Neueste Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine Stammzellaktivität die Grundlage dieser enormen regenerativen Kapazität darstellen könnte. So zeigen ungefähr 2% der Zellen des menschlichen Endometriums den ‚side population‘-Phänotyp, der auf der Expression von *Multidrug-Resistance*-Proteinen beruht, und einen Surrogatmarker der Stammzellaktivität darstellt. Weitere Hinweise auf eine endometriale Stammzellaktivität liefert der Expressionsnachweis Stammzelltypischer Gene, wie der pluripotenzassoziierten Transkriptionsfaktoren OCT-4, SOX2, NANOG und KLF4, mesenchymaler Stammzellmarker (CD 73, CD 90, CD 105, CD 146), sowie charakteristischer Marker endothelialer Progenitorzellen (CD 31, CD 34, CD 144). Isolierte endometriale Stammzellen konnten hierbei *in vitro* und in Zelltypen unterschiedlicher ‚lineages‘ (osteogen, adipogen, chondrogen, myogen) differenziert werden. In Xenograft-Studien warten diese Zellen in der Lage, Endometriumgewebe aufzubauen. Transplantationsexperimente haben gezeigt, dass zumindest ein Teil der endometrialen Stammzellen ihren Ursprung im Knochenmark hat. Obwohl der vermutete Hauptsitz endometrialer Stammzellen das *Stratum basale* ist, können endometriale Stammzellen auch wenig invasiv aus oberflächlichen Endometriumschichten im Rahmen routinediagnostischer Methoden sowie aus Menstruationsblut isoliert werden, was neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet. Die nachgewiesene Fehlregulation der Stammzellaktivität bei proliferativen Erkrankungen des Endometriums wie der Endometriose und dem Endometriumkarzinom legen die induzierte Differenzierung dieser Zellen als therapeutischen Ansatz, sowie die Nutzung von Stammzellmarkern als prognostische oder diagnostische Marker nahe. Die hohe Expression von Pluripotenzfaktoren im Endometrium ermöglicht hierbei eine effiziente Umwandlung endometrialer Stromazellen in induzierte pluripotente Stammzellen. Diese Untersuchungen bilden die Grundlage weiterer therapeutischer Ansätze, wie die gezielte *in vitro* Differenzierung endometrialer Stammzellen zu dopaminergen Neuronen oder Insulinproduzierenden Zellen, welche in Tiermodellen der Parkinson-Krankheit und des Diabetes bereits viel versprechende Erfolge zeigen konnten.

Wesentliche Untersuchungen widmen sich der Herkunft endometrialer Stammzellen aus dem Knochenmark. Es konnte gezeigt werden, dass: a) Knochenmarktransplantationen zwischen humanen Spendern und Empfängern unterschiedlicher HLA-Signatur die Fähigkeit von Knochenmarkstammzellen, Endometriumgewebe *in vivo* zu regenerieren, zeigen; b) Knochenmarktransplantate männlicher Spender erzeugten im Endometrium weiblicher Rezipienten Drüsenzellen, die Y-Chromosomen enthielten; c) Zigarettenrauch hemmt die Rekrutierung von Knochenmarkstammzellen zum Endometrium im Mausmodell. In aktuellen Untersuchungen wurde Musashi-1 als ein Markerkandidat endometrialer SZ charakterisiert. Es wird von neuronalen SZ und epithelialen Progenitorzellen in Darm, Magen, Brustdrüse, Epidermis und Haarfollikeln exprimiert. Der Verlust von Musashi-1 führt zur Differenzierung von SZ der Keimbahn.

Neuere Untersuchung der Expression des Pluripotenzassoziierten Transkriptionsfaktors Sox-2 im Endometrium zeigten: a) Sox-2 (sex determining region Y)-Box2) ist für die Erhaltung des Selbsterneuerungspotentials in undifferenzierten embryonalen Stammzellen essentiell; b) Sox-2 reguliert zusammen mit anderen Transkriptionsfaktoren (OCT-4, nanog) Zelldetermination, Differenzierung und Proliferation,

und c) somatische Zellen oder adulte SZ werden können durch Manipulation der Expression von Sox-2, OCT-4, c-Myc und Klf4 in pluripotente Zellen mit embryonalen SZ-Eigenschaften umgewandelt werden – es handelt sich um induzierte pluripotente SZ (iPS). Als Quelle von SZ wurde auch Menstruationsblut untersucht, wobei belegt werden konnte: a) durch den hormonell regulierten Vorgang der Menstruation gelangen endometriale SZ ins Menstruationsblut, d. h. es liegt eine nichtinvasiv-gewinnbare Quelle adulter SZ vor; b) Nachweis von SZ-Markerexpression (CD 29, CD 73, CD 90, CD 105, OCT4, SSEA-4, c-Kit, TERT) und c) Kultivierung für > 68 Populationsverdoppelungen ohne Chromosomenaberrationen ist möglich. Dadurch rücken zwei wesentliche Erkrankungen in den Blickpunkt – die Endometriose und das Endometriumkarzinom. Die Rationale für die Erforschung des möglichen Zusammenhangs von SZ und Endometriose liegt in: a) dem monoklonalen Ursprung einiger Endometrioseläsionen; b) dem Fakt, dass sich aus Endometrioseläsionen isolierte Zellklone *in vitro* in Langzeitkultur halten lassen; c) dass Progenitorzellen mit hohem Differenzierungspotential aus Menstruationsblut isoliert (retrograde Menstruation!) wurden; d) dass die erhöhte Expression der SZ-Marker Msi-1, Oct-4 und c-kit in Endometriosegewebe beschrieben wurde; e) dass ektope endometriale MSCs invasives Verhalten *in vitro* und *in vivo* (Nackmausmodell) zeigen. Beim Endometriumkarzinom ist bekannt: a) das Konzept der „Cancer stem cell“, denn ebenso wie Stammzellen zeigen Tumorzellen ein hohes proliferatives Potential und ein hohes Maß an Plastizität; b) in adulten Stammzellen aktive Signaltransduktionswege (Wnt/ β -Catenin, PTEN) sind häufig beim Endometriumkarzinom fehlreguliert; c) erhöhte Telomeraseexpression und -aktivität beim Endometriumkarzinom; d) klonogene Zellen aus humanen Endometriumkarzinomen exprimieren Stammzellmarker (SOX2, nanog, BMI-1) und erzeugen Tumore in Nacktmäusen; e) aus humanen Endometriumkarzinomzellen isolierte SP-Zellen generieren in Nacktmäusen aggressivere, schneller wachsende Tumore als nicht-SP-Zellen; e) CD 133+ ist ein unabhängiger prognostischer Faktor beim Endometriumkarzinom und korreliert mit einem schlechteren Gesamtüberleben. Im Hinblick auf ein mögliches therapeutisches Potential wurde gezeigt, dass endometriale SZ zur Erzeugung von iPS besser geeignet sind als neonatale Hautfibroblasten. Die Verwendung aus Menstruationsblut isolierter Stammzellen scheint möglich, da die Differenzierung von MeSZ zu spontan kontraktile Cardiomyozyten gezeigt wurde. Weitere zukunftsweisende therapeutische Ansätze sind in der *in vitro* Generierung von Neuronen aus endometrialen SZ zur experimentellen Parkinson-Therapie zu sehen. Mesenchymale Stammzellen des Endometriums (CD 146+, CD 90+, PDGFR+) wurden *in vitro* zu dopaminergen Neuronen differenziert. Die differenzierten Zellen zeigten neuronale Morphologie (pyramidale Zellkörper, Axone, Dendriten) und exprimierten neurale Marker (u. a. Nestin). Ausserdem wurde in einem Parkinson-Tiermodell gezeigt, dass die Zellen zum Ort der Läsion migrierten, anwuchsen, differenzierten und die Dopamin-Konzentration erhöhten.

Ähnliche Befunde liefert aktuell die *in vitro* Generierung *Insulinproduzierender Zellen* aus endometrialen SZ zur experimentellen Diabetes-Therapie. Stammzellen des Endometriums (OCT4+, Nanog+, Nestin+) wurden *in vitro* zu Glucoseresponsiven Insulinproduzierenden Zellen differenziert. Entsprechende Genexpressionsanalysen zeigten die Ähnlichkeit der differenzierten Zellen zu Inselzellen des Pankreas. In einem (Streptozotocin-) Diabetes-Tiermodell wuchsen die Zellen an, und erhöhten die Insulin-Konzentration im Blut auf Kontrollwerte. Zusammenfassung und Ausblick: Im Endometrium lassen sich adulte Stammzellen nachweisen, die typische Marker mesenchymaler und möglicherweise endothelialer Progenitorzellen aufweisen. Das Knochenmark ist eine mögliche Quelle dieser Stammzellen. Adulte Stammzellen mit den Kennzeichen mesenchymaler Stammzellen können aus Endometriumbiopsien im Rahmen einer Routinediagnostik, und aus Menstruationsblut gewonnen werden. Aufgrund der erhöhten Expression von Pluripotenzmarkern eignen sich endometriale Zellen besonders gut zur Generation von iPS und für therapeutische Anwendungen (bislang nur im Tiermodell). Die Expression von Stammzellmarkern (Msi1, SOX2, CD 133) ist bei Endometriose und/oder Endometriumkarzinom erhöht. SZ-Marker können das diagnostische Repertoire erweitern. Die induzierte Differenzierung endometrialer SZ stellt eine neue therapeutische Strategie dar.

Literaturempfehlungen

- Du H, Taylor HS: Stem cells and female reproduction. *Reprod Sci* 2009; 16:126 – 139.
- Hida N, Nishiyama N, Miyoshi S, Kira S, Segawa K, Uyama T, Mori T, Miyado K, Ikegami Y, Cui C, Kiyono T, Kyo S, Shimizu T, Okano T, Sakamoto M, Ogawa S, Umezawa A: Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells. *Stem Cells* 2008; 26:1695 – 1704.

- Hubbard SA, Friel AM, Kumar B, Zhang L, Rueda BR, Gargett CE: Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 8241 – 8248.
- Kao AP, Wang KH, Chang CC, Lee JN, Long CY, Chen HS, Tsai CF, Hsieh TH, Tsai EM: Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotric invasion model. *Fertil Steril* 2011; 95: 1308 – 1315.
- Park JH, Daheron L, Kantarci S, Lee BS, Teixeira JM: Human endometrial cells express elevated levels of pluripotent factors and are more amenable to reprogramming into induced pluripotent stem cells. *Endocrinology* 2011; 152:1080 – 1089.
- Wolff EF, Gao XB, Yao KV, Andrews ZB, Du H, Elsworth JD, Taylor HS: Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 747 – 755.
- Zhou C, Bae-Jump VL, Whang YE, Gehrig PA, Boggess JF: The PTEN tumor suppressor inhibits telomerase activity in endometrial cancer cells by decreasing hTERT mRNA levels. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 305 – 310.

Sitzung vom 20. April 2011

Vorsitzender: A. D. Ebert (Vivantes Humboldt-Klinikum)
Schatzmeisterin: Heike Rosendahl (Krankenhaus Waldfriede)

„Traditionspflege kann revolutionär sein“ Zum
50. Todestag von Walter Stoeckel (1871 – 1961)

David M
Berlin-Wedding

In seiner Autobiografie „Erinnerungen eines Frauenarztes“ schrieb Stoeckel: „Am 3. Januar 1925 starb Bumm. In den 21 gynäkologischen Königreichen Deutschlands saßen die Ordinarien hellwach auf ihren Thronen und blickten gespannt nach Berlin in die Artilleriestraße, die heute Tucholskystraße heißt, wo das bedeutendste aller Königreiche lag, sagen wir ruhig: das Kaiserreich unter den deutschen Universitätsfrauenkliniken. Der 'Kaiser' war tot – wer würde sein Nachfolger? Es sprach sich bald herum, dass sich von den 21 Königen höchstens vier Hoffnungen machen durften, in die engere Wahl zu kommen. Es waren Franz (Berliner Charité), Sellheim (Halle), Schröder (Kiel) und ich.“ Am 20. April 1925 erhielt Stoeckel die ersehnte Berufung. Er schrieb: „Ich war 'Kaiser' geworden“. 10 Monate später, nach zähen Verhandlungen mit der preußischen Ministerialbürokratie, trat er die Stelle an, führte die Klinik nahezu 25 Jahre und wohnte bis zu seinem Tod am 12. Februar 1961 auf dem Klinikgelände.

Walter Stoeckel wurde am 14. März 1871 in Stobingen/Ostpreußen geboren. Er besuchte das Gymnasium in Insterburg und studierte dann Medizin in Leipzig, München, Jena, Berlin und Königsberg, wo er 1895 das Staatsexamen bestand und ein Jahr später promovierte. Nach einer Fahrt als Schiffsarzt beim Norddeutschen Lloyd ging er 1898 an das Pathologische Institut und an die Urologische Klinik in Breslau. Im gleichen Jahr begann er seine eigentliche gynäkologische Ausbildung. Stoeckel war von 1898 bis 1903 Volontärarzt, Assistent und schließlich Oberarzt in Bonn an der Universitätsfrauenklinik unter dem Direktorat von Heinrich Fritsch, seinem späteren Schwiegervater. 1903 habilitierte er sich in Erlangen. Von 1903 bis 1904 blieb er dort Oberarzt und leitete schließlich die Klinik kommissarisch. 1904 ging er nach Berlin an die II. Universitätsfrauenklinik zu Bumm und wurde bereits ein Jahr später zum Professor ernannt. 1907 erhielt er fast zeitgleich Rufe an die Universitätskliniken in Greifswald, Marburg und Tübingen. Stoeckel folgte dem Ruf nach Marburg. 1910 bis 1922 war er Direktor der Kieler Universitäts-Frauenklinik, von 1922 bis 1926 der Leipziger Universitäts-Frauenklinik bis er schließlich im April 1926 das Ordinariat der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin antrat. Im Jahr 1950 wurde er emeritiert. In einer Ansprache anlässlich seines 80. Geburtstages (1951) sagte Stoeckel: „...Traditionspflege kann revolutionär sein. So paradox es klingt, so leicht ist es zu begründen. Wir leben heute in einer traditionsabgewandten, wenn nicht traditionsfeindlichen Zeit, und es ist durchaus richtig, dass Tradition Hemmung (...) und Stillstand bedeuten kann (...) und Traditionspflege sentimentales Getue... Ebenso richtig aber ist es, dass traditionsgebundene Arbeit verpflichtendes Schaffen bedeuten kann, ... das zeitlos Wertvolle...“ Als Walter Stoeckel sein Amt an seinen langjährigen Oberarzt Helmut Kraatz übergeben konnte, war er fast 80 Jahre alt und hatte bis zum letzten Tag operiert.

Die Herausgeberschaft seiner Lehrbücher der Gynäkologie und der Geburtshilfe, die jeweils über 13 Auflagen erlebten, übergab er an andere. Nur zwei Zeitschriften betreute er noch weiter als verantwortlicher He-

rausgeber. Beim „Zentralblatt“ wurden es schließlich 48 Jahre, ehe seine Schüler Döderlein und Kraatz 1959 die Redaktion übernahmen. Helmut Kraatz schrieb im Nachruf auf Stoeckel 1961: „...Die historische Bedeutung Stoeckels für das Fach der Frauenheilkunde liegt nicht in ... singulären Erkenntnissen und ihrer Auswirkung auf seine Entwicklung, sondern in einer universellen Beeinflussung unserer Disziplin, die nur aus der Struktur seiner Gesamtpersönlichkeit heraus verstanden werden kann...“. Stoeckel machte sich sehr wohl über seine Nachwirkung Gedanken, die sein bekannte Schüler, der damalige Direktor der Charlottenburger Universitäts-Frauenklinik Felix von Mikulicz-Radecki, in seinem Vortrag auf der Gedenksitzung der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft für Stoeckel am 16. Februar 1962 nachzeichnete: „...Was bleibt von diesem Lebenswerk, von dieser Persönlichkeit, die während unserer Zusammenarbeit uns gewaltig... erschienen ist? Stoeckel war nicht originell, aber sein Handeln hatte eine ungeheure Durchschlagskraft... Darauf beruhte das Geheimnis für die breite Ebene seines Wirkens. Letzten Endes aber kommt es bei einem 'Gelebten Leben' auf den Nachklang ... in der Seele ... der Mitmenschen an ...“; „Gelebte Leben“ – so nannte Stoeckel seine unpublizierte Autobiografie, in der er sein Leben bis zum ersten Halbjahr 1953 beschreibt und vor der nur noch wenige Exemplare als Privatdruck existieren. Offenbar hat Stoeckel unmittelbar nach seiner Emeritierung mit der Abfassung dieser Schrift begonnen. In den nächsten Jahren vervollständigte Stoeckel nicht nur eine „Geschichte des Hauses Stoeckel“ (20 bebildete Bände!) – es wurde auch eine separate Bildbeigabe zum „Gelebten Leben“ mit zahlreichen Fotos erstellt und der tagebuchartige „Nachtrag“ zu den Memoiren, bis zum Jahreswechsel 1960/61 reichend, geschrieben. Ausgestattet mit einer eigenen Sekretärin, einer Köchin, einem Fahrer und einer leitenden OP-Schwester, die in ihrer freien Zeit die Bücher per Hand illustrierte und auch das Binden übernahm, war Stoeckel in der Lage, dieses umfangreiches autobiographische Werk in den frühen 1950er Jahren zu produzieren. Was hat ihn beschäftigt? Was war ihm wichtig? 1953 hielt Stoeckel angesichts der Gerüchte über die bevorstehende Spaltung der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft in der bereits geteilten Stadt Berlin einen Vortrag zur „Zukunft der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft“: „...Das eine aber weiß ich sicher, dass in dem letzten Jahr die Gynäkologen von Westberlin, abgesehen von den führenden Männern und Direktoren der Krankenhäuser, zu unseren Sitzungen (in Ostens Berlins) nicht mehr kommen, und dass sie behaupten, sie könnten und sie dürften es nicht, ... es wird ihnen in ihrem Fortkommen übel angerechnet, und es wird ihnen sogar manchmal von ihrer Behörde verboten... Ich meine, Wissenschaftler sollten sich politisch nicht gegeneinander hetzen lassen, sondern die nötige Zivilcourage besitzen, um politisch nebeneinander zu bleiben und wissenschaftlich miteinander zu arbeiten. ... Wir sind eine völlig unpolitische, richtiger überpolitische Gesellschaft, in der weder politisch gedacht, noch gesprochen wird, und in der noch niemals ein politisches Wort gefallen ist...“ Im selben Jahr machte er nicht nur sehr kritische Anmerkungen zum Arbeiteraufstand am 17. Juni in der DDR, sondern auch zur Situation in den Krankenhäusern, die sehr heutig klingen und zeigen, dass Stoeckel durch die vielen Besuche, die er machte und empfing, gut informiert war: „...In diesen Krankenhäusern soll der Betrieb so billig wie möglich gestaltet... der Etat durch wissenschaftliche Betätigung und kostspielige Apparaturen nicht belastet werden... Erschwerend kommt hinzu, dass die zuständigen Bearbeiter in den entscheidenden Instanzen von den klinischen und ärztlichen Belangen oft wenig, nicht selten sehr wenig und manchmal gar nichts verstehen und sich oft allein nach politischen, konfessionellen und bürokratischen Gesichtspunkten ihr Urteil bilden...“

Auch über das Altwerden reflektierte er, hier im Zusammenhang mit der Herausgeberschaft der „Zentralblattes“: „...Ich habe als mein Alters-Endziel mein rechtzeitiges Ausscheiden aus dem öffentlichen Wirken betrachtet. Ich will...ausscheiden, wenn ich auch für noch leistungsfähig gehalten werden würde, und wenn man es bedauern würde, dass ich 'schon' ginge (...) Nun möchte ich sehr wünschen, dass es mir beim Niederlegen der Redaktionsgeschäfte auch gelingt. Wenn ich am 14.03.56 – 85 Jahre alt werde...“ Dieser 85. Geburtstag fand wieder im Hörsaal in der Tucholskystraße statt. Die für Stoeckel wichtigsten Gäste waren, so drückte er es jedenfalls aus, seine akademischen Schüler, die ihm der Krieg gelassen hatte, nämlich die Ordinarien Helmut Kraatz, Felix von Mikulicz-Radecki, Gustav Döderlein und Ernst Philipp. Philipp bezeichnete er in seinen Dankesworten als den „...immer klarer sich abzeichnenden wissenschaftlichen Führer der deutschen Gynäkologen...“. 1955, so lesen wir dann einige Seiten weiter, hatte Stoeckel Ernst Philipp für den Nobelpreis vorgeschlagen, nachdem er vom Nobelkomitee um eine Nominierung gebeten worden war. Er begründet dies u.a. damit, dass Philipp bereits im Jahr 1928 als erster experimentell nachweisen konnte, dass die Zellen der menschlichen Plazenta Hormone nicht speichern, sondern produzieren: „...Ich glaube nicht, dass Philipp Erfolg haben wird ... aber mir lag daran, ihn als würdig hinzustellen, darauf hinzuweisen, dass er unter

den deutschen Gynäkologen der einzige ist, der eine geburtshilflich-bedeutungsvolle Entdeckung gemacht hat und damit darauf hinzuweisen, dass er in die Reihe der zu berücksichtigenden Kandidaten gehört..."

Zwar war Stoeckel auch vom legendären Fackelzug von 250 Studenten am Vorabend seines 85. Geburtstags beeindruckt, am meisten rührte ihn aber, dass "...der Platz, der jetzt vor dem klinischen Haupteingang im Entstehen begriffen ist, ... den Namen 'Walter-Stoeckel-Platz' bekommen (soll). In ihm wird meine Büste stehen, an ihm wird – wie ich hoffe – auch postalisch die Frauenklinik liegen und so im Adressbuch verzeichnet sein. Ich werde dann nicht allzu schnell nach meinem Tode vergessen werden...". Aber bis 1960 wurde davon nichts Realität, so dass Stoeckel etwas resigniert anlässlich seines 89. Geburtstags schrieb: "...Kraatz hat sich eine besonders hübsche Überraschung für mich ausgedacht. Seit längerer Zeit stand in meiner Bibliothek der Bronzeabguss meiner Klimt'schen Büste, die mir zum 85. Geburtstag geschenkt worden war, und die einmal auf dem Walter-Stoeckel-Platz" aufgestellt werden soll. Da aber die richtige Anlegung ... noch in ziemlich weiter Ferne liegt, ... hat Kraatz einen sehr hübschen Platz für die Enthüllung und Aufstellung der Büste im Garten (der Klinik) gewählt..." Stoeckel hat in der Dekade nach seiner Emeritierung nicht nur seine Memoiren überarbeitet, sich mit Historischem und Hippologischem beschäftigt sowie zahlreiche Reisen unternommen, er hat, wie bereits erwähnt, auch bis 1959 zwei gynäkologische Fachzeitschriften verantwortlich herausgegeben. 1960 ehrte ihn die Deutsche Ärzteschaft mit ihrer höchsten Auszeichnung, der Paracelsus-Medaille, als, wie es im Urkundentext heißt, Nestor der Geburtshilfe und Gynäkologie. Seine Persönlichkeit, seine über Jahrzehnte reichenden klinischen und publizistischen Leistungen, seine rednerische und organisatorische Begabung hatten Stoeckel Mitte des vorigen Jahrhunderts diesen Ehrentitel in Deutschland eingetragen.

Literaturempfehlung

- David M, Ebert AD: Geschichte der Berliner Universitäts-Frauenkliniken. DeGruyter Verlag, Berlin-New York 2010
- Kraatz H: Laudatio für Walter Stoeckel. Zentralbl Gynäkol 1961; 83: 493 – 502.
- Mikulicz-Radecki Fv: Leben und Wirken von Walter Stoeckel. Vortrag auf der Gedenksitzung der Berliner Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie am 16. Februar 1962. Z Geburtsh Gynäkol 1962; 159: 113 – 142.
- Stoeckel W Ansprache am 14. März 1951, dem 80. Geburtstag, bei dem von der Medizinischen Fakultät gegebenen Essen. In: Ansprachen. Thieme-Verlag Stuttgart 1952.
- Stoeckel W. Nachtrag zum „Gelebten Leben“ (1956). Institut für Geschichte der Medizin/Charité; Archiv IGM Sign.-Nr. S 813 (1960).
- Stoeckel W. Erinnerungen eines Frauenarztes. S. Hirzel-Verlag, Leipzig 1979.

Aktueller Stellenwert der PET-CT-Diagnostik bei Genitalmalignomen

Mohnike W
Berlin

Der Einsatz des PET/CT in der Frauenheilkunde liegt mit seinem Schwerpunkt auf der Diagnostik des Mammakarzinoms. Im Rahmen des Tumor- und Lymphknotenstaging erfolgt die Beurteilung des Tumorstadiums im Ganzkörper-Scan unter besonderer Berücksichtigung von Fernmetastasen und Beurteilung des Lymphknotenstadiums. In Abhängigkeit von der Metastasierung erfolgt die Entscheidung über die einzuleitende Therapie. Gleichzeitig wird durch eine therapiebegleitende PET/CT die Effektivität des gewählten Therapieregimes überprüft und ggf. verändert. Ziel ist die Vermeidung von Unter- bzw. Übertherapien im Sinne eines individuellen Therapieansatzes. Skelettszintigrafie, Sonografie und CT Abdomen entfallen. Weitere wichtige gynäkologische Tumore sind das Ovarialkarzinom, die Trophoblasttumore, die Keimzelltumore, das Endometriumkarzinom, das Zervixkarzinom, das Vulvakarzinom, das Karzinom der Bartholinischen Drüse. Diese Tumoren sind jedoch nicht durch Verträge über die integrierte Versorgung (IV) mit den Krankenkassen vereinbart, daher sind jeweils Einzelfallentscheidungen notwendig. Es erfolgen *Fallberichte*, in denen die Wertigkeit der PET-CT-Diagnostik dargestellt und kritisch hinterfragt wird.

Mammakarzinom: 45-jährige Patientin mit palpatorisch selbsterfasstem Knoten in der linken Mamma; Sonographisch/mammographisch gesichertes NPL vor 1 Woche; Bisher keine Therapie. **Befund:** Malignomtypischer Glukosemetabolismus multifokal in der linken Mamma im Sinn eines multilokulären Mammakarzinoms. Nachweis einer ausgedehnten links- axillären Lymphknotenmetastasierung sowie einer kleineren Lymphknotenmetastase subpektoral links sowie in der Mammaria-interna-Gruppe links

Zustand nach Ovarialkarzinom mit peritonealer Aussaat: 40-jährige Patientin mit ED eines Ovarialkarzinoms bds. vor 15 Monaten; ein Zyklus Chemotherapie, anschließend OP sowie postoperativ 6 Zyklen Chemotherapie (Carboplatin/Taxol); Nachuntersuchung vor 4 Monaten ohne pathologischen Befund; nun seit 2 Monaten Anstieg der Tumormarker, keine subjektiven Beschwerden; **Befund:** multilokuläre peritoneale Absiedlungen im Becken sowie multiple Lymphknotenmetastasen im Bereich der Iliakalgefäße, die nach kranial bis in Höhe der rechten Nierenarterie reichen; im Rahmen einer Peritonealkarzinose Infiltration des rechten Leberlappens (keine hämatogenen Metastasen) und bekannte Pleurakarzinose rechts mit malignem Pleuraerguss.

Trophoblasttumor: 39-jährige Patientin mit mehreren Sectiones caesareae in der Anamnese; vor 1 Jahr fraglicher Abort: Histologie ohne Graviddität; erhöhte Beta-HCG-Werte (passager Erhöhung bis über 600), abfallende Beta-HCG-Werte unter Chemotherapie mit MTX und Actinomycin-D; in der CT des Thorax im Vergleich zu einem Vorbefund progrediente Herdläsion in der linken Spitze; **Befund:** malignomtypischer Glukosemetabolismus im Bereich mediastinaler Lymphome und eines pulmonalen Herdes als Metastasen eines Trophoblasttumors.

Metastasen eines Melanoms in das linke Ovar: 33-jährige Patientin mit abdomineller Beschwerdesymptomatik seit 3 Monaten; sonografie: Befund einer zystischen Ovarialläsion. Daraufhin Hormonbehandlung ohne Befundänderung; vor 4 Wochen operative Entfernung des Ovarialtumors; Histologie: Anteile eines Keimzelltumors sowie eines Melanoms; CT des Abdomens und der unteren Lungenanteile ohne Befund; **Befund:** Malignomtypischer Glukosemetabolismus im Bereich von mindestens 2 peritonealen Herden sowie im Bereich einer multilokulären pulmonalen Filialisierung im Sinn einer Peritonealkarzinose sowie einer Lungenmetastasierung. Zur Absicherung der Histologie wurde im Nachgang der PET/CT eine Lungenmetastase operativ entfernt und histologisch aufgearbeitet. Sie ergab Absiedlungen des Melanoms.

Lokalrezidiv eines Endometriumkarzinoms mit Lymphknotenmetastasen: 81-jährige Patientin mit Z.n. abdominaler Hysterektomie mit Adnexektomie bds. vor 4 Monaten wegen eines Endometriumkarzinoms mit Peritonealkarzinose; in der PET/CT-Voruntersuchung vor 3 Monaten Lymphknotenmetastase links paraaortal in Höhe LWK 3 ohne Hinweis auf weitere Organ- oder Lymphknotenmetastasen in der Ganzkörperuntersuchung; **Befund:** Nachweis einer progredienten retroperitonealen Lymphknotenmetastasierung links paraaortal und rechts iliakal sowie eines neu aufgetretenen Lokalrezidivs im kleinen Becken kranial der Harnblase; Feststellen einer in Ausbildung begriffenen hepatischen Metastasierung ohne signifikantes CT-Korrelat

Hepatisch metastasiertes Zervixkarzinom: 71-jährige Patientin mit Zustand nach Zervixkarzinom, das vor 7 Monaten erstmals diagnostiziert wurde; bis vor 2 Monaten Radiatio wobei dann Seeds implantiert wurden. Die Chemotherapie musste wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden; **Befund:** Nachweis einer ausgedehnten multilokulären osären Metastasierung, einer hepatischen und Lymphknotenmetastasierung

Karzinom der Bartholinischen Drüse mit Lymphknotenmetastasen: 43-jährige Patientin vor drei Monaten Schwellung im Bereich der rechten Leistengegend; Sonografie und MRT ohne eindeutige Klärung; vor 2 Monaten laparoskopisch transabdominale präperitoneale Netzplastik rechts bei einer lateralen Inguinalhernie; vor einem Monat Sonografie: weitere Größenzunahme eines Lymphknotens rechts inguinal, Vd. a. Lymphknotenabszess rechts inguinal; daraufhin Exzision offen chirurgisch; **Histologie:** Metastase eines mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinoms, möglicherweise aus der Cervix uteri oder aus dem Analkanal. Die bisherige Primärtumorsuche verlief bei unauffälligem Analkanal (rektale Sonografie) negativ. **Befund:** Malignomsuspekt erhöhter Glukosemetabolismus im Bereich der rechten Vulva, DD Bartholinitis; kein Nachweis eines Primärtumors im Bereich der Cervix uteri bzw. im Analkanal; die Histologie des OP-Resektats ergab ein Karzinom der Bartholinischen Drüse.

Verträge zur integrierten Versorgung existieren für: Lungenkarzinom (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Lungenrundherd), malignes Lymphom (Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom), das kolorektale Karzinom, Prostatakarzinom und Mammakarzinom

Literaturempfehlung

- Basu S, Li G, Alavi A: PET and PET-CT imaging of gynaecological malignancies: present role and future promise. Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9: 75 – 96.
- Kurdziel KA, Kalen JD, Hirsch JI, Wilson JD, Bear HD, Logan J, McCumisky J, Moorman-Sykes K, Adler S, Choyke PL: Human Dosimetry and Preliminary Tumor Distribution of 18F-Fluoropaclitaxel in Healthy Volunteers and Newly Diagnosed Breast Cancer Patients Using PET/CT. J Nucl Med 2011 [Epub ahead of print].

- Lee HJ, Ahn BC, Hong CM, Song BI, Kim HW, Kang S, Jeong SY, Lee SW, Lee J: Preoperative risk stratification using 18F-FDG PET/CT in women with endometrial cancer. *Nuklearmedizin* 2011; 50 – 55.
- Park SH, Moon WK, Cho N, Chang JM, Im SA, Park IA, Kang KW, Han W, Noh DY: Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2011 [Epub ahead of print].
- Peng NJ, Liou WS, Liu RS, Hu C, Tsay DG, Liu CB: Early detection of recurrent ovarian cancer in patients with low-level increases in serum CA-125 levels by 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography. *Cancer Biother Radiopharm* 2011; 26:175 – 181.
- Sari O, Kaya B, Ozcan Kara P, Kara Gedik G, Celik C, Ozbek O, Serdengecti M: The Role of FDG-PET/CT in Ovarian Cancer Patients with High Tumor Markers or Suspicious Lesion on Contrast-Enhanced CT in Evaluation of Recurrence and/or in Determination of Intraabdominal Metastases. *Rev Exp Med Nucl* 2011 [Epub ahead of print].
- Signorelli M, Guerra L, Montanelli L, Crivellaro C, Buda A, Dell'anna T, Picchio M, Milani R, Fruscio R, Messa C: Preoperative staging of cervical cancer: Is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease? *Gynecol Oncol* 2011 [Epub ahead of print].

Testosteron und Psyche – aus gynäkologischer Sicht mit Blick auf die Andrologie

Cöretzlehner G
Rostock

Genderunterschiede: Mathematische Problemlösung, Wortschatz, Leseverständnis, Sprachentwicklung, räumliche Vorstellungskraft, Verständnis von Gesichtsausdrücken, Empfindungsstärke von Emotionen, Gefühle für Mitmenschen (Empathie), Aggression, schulische Leistungen, sportliche Leistungen, Muskelmasse, Lebenserwartung, Gehirngröße und Körperlänge. Hinzu kommen folgende Effekte: a) Leber (Proteinsynthesehemmung, bes. SHBG); b) Niere (Erythropetin-Stimulation- Erythropoese); c) Fettverteilung (android); d) Fettstoffwechsel (Abfall von HDL; Anstieg von LDL); e) Muskulatur (Zunahme der Muskelmasse); f) Haut (Fibroblastenstimulation; Umwandlung von Lanugohaaren in Terminalhaare; Seborrhoe, Akne, Hirsutismus); g) Skelett (Stimulation der Knochenmarkstammzellen und Osteoblasten); h) Mamma (Atrophie); i) Uterus-Endometrium (Atrophie); j) Psyche (Libidosteigerung, Beeinflussung des Neurotransmitterstoffwechsels).

Androgene sind unter anderem für die unterschiedlichen mentale und psychische Konstellation bei Frau und Mann verantwortlich. Sie beeinflussen: Stimmung, Wohlbefinden, Energie, Sexualität, Antriebszunahme, Abnahme der Ermüdbarkeit, Depressions- und Kopfschmerzverminderung, Beeinflussung der Gehirnfunktionen (Hypothalamus, Hippokampus, Hirnstamm, Großhirnrinde). *Sexualsteroid beeinflussen die Gehirnfunktion:* a) global: Veränderung der Hirndurchblutung und Glukoseaufnahme; b) spezifisch: Beeinflussung der Aktivität von Neuronen mit Neurotransmittern; c) spezifisch: Bindung an Rezeptoren AR, ER, PR, Membran-Rezeptoren. Östrogene führen zur Neubildung von Synapsen, zur neuronalen Proliferation, verlängern die Überlebenszeit von Gliazellen, verbessern die Plastizität durch Stimulation von Dendriten und Synapsen (auch im ausdifferenzierten Nervengewebe). Androgene werden durch Aromatisierung zu Östrogenen und wirken per se sowie vergleichbar den Östrogenen auf neuronale Umbauvorgänge und Aktivitäten. Alles ist relativ: auf das Verhältnis der Hormone kommt es an. Als *androgene Referenzpotenz* kann angenommen werden: a) Testosteron 100, b) Dihydrotestosteron 300, c) Androstendion 10, d) Dehydroepiandrosteron 5 und e) Dehydroepiandrosteronsulfat 5. Testosteron wirkt nie allein, sondern stets gemeinsam mit seinen natürlichen Metaboliten Estradiol und 5 α -Dihydrotestosteron. Das bioverfügbare Testosteron ist nicht an SHBG gebunden. Testosteron wird pulsatil sezerniert, ohne dass Unterschiede für die Pulsaktivität in den einzelnen Zyklusphasen bestehen. Die bekannte Tagesrhythmik zeigt, dass abends ein Tief und am Morgen ein Hoch vorliegt. Testosteron wird im Ovar, der Nebennierenrinde (NNR) und in der Peripherie prä- und postmenopausal unterschiedlich produziert. Der Testosteronspiegel reduziert sich vom 20. – 40. Lebensjahr um 50%. Kein Testosteron-Spiegel reflektiert klar ein klinisches Syndrom einer Hypo-Androgenämie oder einer Androgen-Insuffizienz. Die Testosteron-Werte variieren von Labor zu Labor. Mit Flüssigkeits-Chromatografie und Massenspektrometrie werden niedrigere Werte für T, DHT, E₂ und E₁ bestimmt.

In letzter Zeit wird die *weibliche Androgen-Insuffizienz* als Krankheitsbild diskutiert, wobei es sich um junge Frauen mit ovarieller, adrener oder zentraler Dysfunktion handelt. Die Androgen-Insuffizienz ist nicht auto-

matisch Folge der natürlichen Menopause. Zu den entscheidenden Kriterien zählen: 1. Klinische Symptome: *Vermindert es Wohlbefinden, Ermüdung, Sexualfunktionsstörungen, Abnahme der Libido*, vasomotorische Instabilität, Abnahme der Lubrikation bei ausreichend östrogenisierten Frauen. Muskel- und Knochenschwund, *Nachlassen der kognitiven Leistung- und des Erinnerungsvermögens*. Die meisten Symptome sind unspezifische Symptome; 2. östrogenisierte Frauen: prämenopausale Frauen mit Zyklus, Pillenanwenderinnen oder postmenopausale Frauen unter HAT. *Ätiologisch* kommen in Frage: Hypopituitarismus (Anorexia nervosa), primäre und sekundäre NNR-Insuffizienz, Adrenalectomie, Ovarialinsuffizienz (vor der Menopause, vorzeitige Menopause, Turner Syndrom, Röntgenmenolyse, Chemotherapie, Oophorektomie bei prämenopausalen Frauen), Pharmaka (Kortikosteroide, Antiandrogene, OC, orale HAT), idiopathische Prozesse. Die *aktuelle Therapie* besteht in der Applikation von Testosteron und DHEA, wobei eine Nutzen-Risiko-Analyse (Sicherheit und Wirksamkeit) erfolgen sollte. Androgene sind immer in Kombination mit Östrogenen (außer CEE) zu geben, um die Risiken niedrig zu halten. Bei Nebenwirkungen Dosis reduzieren bzw. T bzw. DHEA absetzen. Transdermale Pflaster sind Gels oder Cremes bzw. der oralen Therapie vorzuziehen, um den first-pass Lebereffekt (SHBG, Lipide-Anstieg) zu vermeiden. Intramuskulär applizierbare Präparate (Gynodian-Depot) induzieren eine „Langzeittherapie“. Es empfiehlt sich immer die niedrigste Testosteron-Dosis für die kürzeste Therapiezeit. Vor Therapiebeginn sollten die Basiswerte für Lipide und Leber-Enzyme bestimmt werden. Die Testosteron-Therapie sollte nach Möglichkeit transdermal erfolgen. Dazu eignet sich das Pflaster mit Matrix: 150 μ g oder 300 μ g (INTRINSA); 2 x wöchentlich 1 Pflaster (entsprechen etwa 50% oder 100% der T-Produktionsrate prämenopausaler Frauen. Physiologischere Spiegel für T + DHT als nach Gel-Anwendung, vernachlässigbare E₂ Veränderungen bei Frauen; keine Alteration von SHBG; Therapiedauer 3 – 6 Monate in Kombination mit E₂.

Testosteron beeinflusst die Depression: Untersucht wurden 9 Frauen (25 – 59 Jahre) mit schweren, therapieresistenten Depressionsepisoden. Die Therapie erfolgte Intrinsic (300 μ g Testosteron) 2 x wöchentlich für 8 Wochen. Zum Einsatz kam der MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS). Es zeigte sich anfänglich ein MADRS 25,9 \pm 4,6 (Ausgang), der signifikante nach 2 Wochen abnahm (14,7 \pm 8,4, P = 0,002), was bis zur 8. Woche (15,2 \pm 10,9) nachweisbar war. Die Ermüdbarkeit (Fatigue) nahm ebenfalls signifikant ab. In einer randomisierten Studie mit 200 postmenopausalen Frauen wurden diese für 4 Wochen mit 40 mg Testosteronundecanat (T) oder 2 mg Estradiol (E₂) oder Placebo (P) behandelt. T oder E₂ üben bei Kurzzeitbehandlung über vier Wochen keinen Einfluss auf den Wortfluss, die Worterinnerung oder die Fähigkeit des räumlichen Denkens bei gesunden postmenopausalen Frauen aus.

Androgene führen früher oder später zur Androgenisierung (Defeminisierung), wobei es keine Schwellendosis gibt – bereits die erste Applikation erzeugt Stigmata der Androgenisierung – *Stimmveränderungen!* Hierzu zählen: a) Heiserkeit; b) schwerfällige, raue, brüchige Stimme; c) herabgesetzte Stimmkraft, rasche stimmliche Ermüdbarkeit; d) Absinken der Stimmgrenze (obere und untere Grenze); e) Absinken des Stimmumfangs (obere und untere Grenze); f) Absinken der Sprechstimmlage; g) Missempfindungen im Kehlkopfbereich bei Phonation; h) männliches Timbre; i) Schwierigkeiten beim Tontreffen und Tonhalten. Unter *Defeminisierung* versteht man: Sterilität, dysfunktionelle Blutungen, Amenorrhoe, Atrophie Mammæ u. Uterus, *Abnahme der weiblichen Fettverteilung*, Maskulinisierung, Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Alopezie, Absinken der Singstimme, Virilisierung, progredienter Hirsutismus, Klitoris- und Muskelhypertrophie, männliche Klangfarbe Sprech- und Singstimme, Glatzenbildung, männliche Gesichtszüge, männlicher Habitus

Literaturempfehlung

- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A; Princeton: Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660 – 665.
- Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L: Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 257 – 275.
- Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, Longcope C, McKinlay JB: Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 385 – 390.
- Glaser R, York AE, Dimitrakakis C: Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). *Maturitas* 2011; 68: 355 – 361.

- Hall JE: Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 344 – 351.
- Kocoska-Maras L, Zethraeus N, Rådestad AF, Ellingsen T, von Schoultz B, Johannesson M, Hirschberg AL: A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2011; 95:152 – 157.
- Miller KK, Perlis RH, Papakostas GI, Mischoulon D, Losifescu DV, Brick DJ, Fava M: Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women. *CNS Spectr* 2009; 14: 688 – 694.
- Shifren JL, Schiff I: The aging ovary. *J Womens Health Gend Based Med* 2009; 9 Suppl 1: S3 – 7.

Testosteron und Psyche – aus andrologischer Sicht mit Blick auf die Gynäkologie

Harth W

Berlin-Spandau

Schwerpunkte der klinischen Andrologie sind: die Infertilität, der Hypogonadismus, die Erektile Dysfunktion, die Senenz und die Kontrazeption. Die „Männermedizin“ basiert auf einer interdisziplinären Struktur, die von Internisten, Endokrinologen, Urologen, Sportmedizinern, Gynäkologen, Dermatologen, Allergologen, Onkologen, Phlebologen, Psychologen und Venerologen ausgefüllt wird. Ein Schwerpunkt der Klinik und Forschung besteht in der Untersuchung der männlichen Wechseljahre (Aging male) mit dem Syndrom Formenkreis des Libidoverlustes. Zur Spezifik der Symptomatik zählen: Abnahme der Libido, Mangel an sexuellem Verlangen, Erektions- und Orgasmusstörung, Nachlassen der Potenz sowie Abnahme der Anzahl morgendlicher Erektionen.

Androgene können differenziell zur Behandlung des „alternder Mannes“ eingesetzt werden. Zu den gängigen Präparaten zählen: Mesterolone (Vistimon®), Testosteron-Depot, Testosteron Scrotal-Pflaster (Testoderm®), Testosteron Haut-Pflaster (Androderm®), transdermales Testosteron-Gel (Testogel® 2003 Jenapharm), Nebido® (4x Jährlich). Berücksichtigt werden müssen Langzeitfolgen (Neoplasie, Haarverlust), die noch nicht ausreichend untersucht sind. Für die Testosteronsubstitution gilt die klare Indikation, dass ab einem T unter 8 nmol/l (231 ng/dl) therapiert werden kann. Ebenso eindeutige Kontraindikationen sind das Prostatakarzinom, die Polyzythämie und der Kinderwunsch. Vor einer Therapie muss eine DRU, eine Blutbilduntersuchung und ein PSA-Test durchgeführt werden, die dann alle 3 Monate wiederholt werden sollten. Was sind die Kriterien des „alternder Mannes“: 1. Verschlechterung des allgemeinen Wohlbefindens; 2. Gelenk- und Muskelbeschwerden; 3. starkes Schwitzen; 4. Schlafstörungen; 5. erhöhtes Schlafbedürfnis, häufige müde; 6. Reizbarkeit; 7. Nervosität; 8. Ängstlichkeit; 9. Körperliche Erschöpfung/Nachlassen der Tatkraft; 10. Abnahme der Muskelkraft; 11. Depressive Verstimmung; 12. Gefühl, das der Höhepunkt des Lebens überschritten sei; 13. Entmutigt fühlen, Totpunkt erreicht; 14. Verminderter Bartwuchs; 15. Nachlassen der Potenz; 16. Abnahme der Anzahl morgendlicher Erektionen; 17. Abnahme der Libido. Hinzu kommt das *Dorian Gray Syndrom*: 1. Starker Wunsch, jung zu bleiben, nicht zu altern Verleugnung der Reifungsprozesse; 2. Eingebildete und minimale Fehler mit Scham und sozialem Rückzug (narzisstische Regression); 3. körperdysmorphe Störung sowie 4. Einnahme von Lifestyle-Medikamenten. Hier besteht die Gefahr über die Lifestyle-Medizin über Anabolika zu versuchen Minderwertigkeitsgefühle selbst zu therapieren.

Ein wesentlicher mit dem Testosteronassoziertes Gebiet ist die Psycho-dermatologie Liaison Consultation Service), die von Frauen in 71,1% – hingegen von Männern nur in 28,9% in Ansurh genommen wird. Es ist bekannt, dass endokrinabhängige Hautkrankheiten wesentlichen Einfluss auf das Sozialleben der Betroffenen haben. So betrifft die *Hypertrichose* jedes Alter und beide Geschlechter, wobei nichtandrogenabhängige Körperstellen sowie Terminal oder Vellus-Haare betroffen sind. Der *Hirsutismus* zeigt Terminal-Haar-Verteilungen mit männlichem Muster nach der Pubertät im Zusammenhang mit Androgen-Metabolismus. Die Auffälligkeiten liegen an androgenabhängigen Körperstellen. *Androgenunabhängig* Haarwachstumsmuster betreffen Vellus- und Lanugo-Haare und finden sich überall am Körper außer Handflächen und Fußsohlen. Zu den *androgensensitiven* Behaarungen zählen die Scham- und Achselhaare beider Geschlechter ab der Pubertät. *Androgenabhängig* sind der Bart, der Rücken und die Brust; Physiologisch ist dies nur bei Männern (Beginn in Pubertät/Adoleszenz).

Der *Hirsutismus* bei Frauen ist charakterisiert durch: a) terminales Haarwachstum, androgenabhängig, in Arealen mit männlichem Verteilungsmuster einschließlich Gesicht (Oberlippe und Bartregion); Brust (Brustwarzen und Mitte); Abdomen (Linea alba); Innenseiten der Oberschen-

kel; b) kongenital, erworben, iatrogen oder idiopathisch. Essentiell ist die *Anamnese*: Beginn und zeitlicher Verlauf, Familienanamnese, Menstruationszyklus, ethnische Herkunft, Effekte von Medikamenten, Galaktorrhoe. Die *klinischen Symptome zeigen sich im Gesicht* und in der Körperverteilung der Haare, im Haarverlust (der Alopecie), in dermatologischen Symptomen und der Veränderung des BMI. Ein *ACTH/Dexamethasonstest kann bei Hirsutismus wegweisend sein*: Dexamethason 0,5 mg viermal täglich für 5 Tage. Am 6. Tag sollte zwischen 8 – 9 Uhr die Blutentnahme nüchtern erfolgen. Betroffene vermeiden taktilen Kontakt. Die Gefühle des Ausgeschlossenseins und der sozialen Zurückweisung sowie der Beeinträchtigung der Lebensqualität dominieren zunehmend. Die am häufigsten vermiedenen Situationen sind: Sonnenbäder, Sport, öffentliche Umkleiden, Situationen mit engem Körperkontakt. Hinzukommen die Vermeidung von Intimität und die konsekutiven Partnerschaftsprobleme.

Literaturempfehlung

- Bao AM, Swaab DF: Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol* 2011; 32: 214 – 226.
- Brosig B, Kupfer J, Niemeier V, Gieler U: The „Dorian Gray Syndrome“: psychodynamic need for hair growth restorers and other „fountains of youth“. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 279 – 283.
- Garcia-Falgueras A, Swaab DF: Sexual hormones and the brain: an essential alliance for sexual identity and sexual orientation. *Endocr Dev* 2010; 17: 22 – 35.
- Henderson VW: Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7: 81 – 93.
- Mitchell ES, Woods NF: Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. *Climacteric* 2011; 14: 252 – 261.
- Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ: Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 203 – 212.
- van Honk J, Schutter DJ, Bos PA, Kruijt AW, Lentjes EG, Baron-Cohen S: Testosterone administration impairs cognitive empathy in women depending on second-to-fourth digit ratio. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3448 – 3452.

Sitzung vom 18. Mai 2011

Vorsitzender: A. D. Ebert (Vivantes Humboldt-Klinikum)

Schriftführer: J. Sehouli (Charité – Campus Virchow-Klinikum)

Hanns-Werner Boschann – ein Berliner Lebenslauf im Zeichen der zytologischen Krebsfrüherkennung

Ebert AD

Berlin-Reinickendorf

Am 22.5.1921 wurde Hanns-Werner Boschann in Berlin als Sohn des Johannes Boschann und seiner Ehefrau Elsbeth, geb. Grey, geboren. Der am 21. Juni 1888 als Sohn des Lehrers Friedrich Boschann geborene Vater stammte aus Großlessen in Schlesien. Johannes Boschann wurde „infolge Mangels an Mitteln“ auch Lehrer, nahm am ersten Weltkrieg teil, wurde 1918 Mittelschullehrer in Berlin-Neukölln, absolvierte noch das Gymnasium und studierte nach der Reifeprüfung in Berlin und Würzburg. Johannes Boschann promovierte an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit der Arbeit „Die Spontanitätsidee bei J.J. Rousseau“ zum Doktor der Philosophie. Von 1931 bis 1939 besuchte Hanns-Werner das Staatliche Kaiser-Wilhelms-Reformgymnasium in Berlin-Neukölln und legte dort am 4.3.1939 die Reifeprüfung ab. An der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin studierte er mit Unterbrechungen durch den Wehrdienst Medizin und bestand am 2. Februar 1945 die ärztliche Prüfung. Zu seinen Lehrern gehörte die damalige Elite der deutschen Medizin: Sauerbruch, von Eicken, Trendelenburg, Lohmann, Stieve, Georg A. Wagner, Walter Stoeckel, Carl Kaufmann, Friebes, aber auch die Vertreter der neuen NS-Zeit: de Crinis, Lenz und Zeiss. Am 7. Februar 1945 promovierte Boschann dann unter der Leitung von Professor Paul Caffier an der Universitäts-Frauenklinik Berlin (Direktor: Geheimrat Stoeckel) über das Thema *Genitalsarkome*, wobei er retrospektiv ca. 39 Jahrgänge von Patientinnenakten auswertete. Caffier sagte damals zu ihm: „...Ich hoffe, Herr Boschann, wir sehen uns in besseren Zeiten wieder...“ Bald darauf wurden Caffier und Prof. W. Breipohl von russischen Soldaten im Bunker der Frauenklinik erschossen. Boschann selbst wurde zuvor in die Studentenkompanie der Luftwaffe in Spandau eingezogen, wo man mit dem bekannten Erfolg versuchte, die alliierten Luftangriffe abzuwehren. Das Kriegsende gestaltete sich für den jungen

Soldaten turbulent. Zunächst nach Halle kommandiert, rief man ihn nach Berlin zurück, um ihn dann als Unterarzt mit ca. 20 anderen Leidensgenossen in die Nähe von Prag zu einem letzten Lehrgang zu entsenden. *Oben an der Tafel lernten wir Strategie und Taktik – und unter dem Tisch büffelten wir englische Vokabeln*, erinnerte sich Boschann. Seine Einheit lag inzwischen in der Nähe von Wien. Mit einem gültigen Marschbefehl eines Generalarztes der Luftwaffe gelang es ihm sich dorthin durchzuschlagen, so dass er schließlich unverletzt in britische Kriegsgefangenschaft kam. Als Boschann erfuhr, wo seine Frau war, floh er aus dem Lager und machte sich als *Pfleger Boschmann* auf den Weg nach Berlin. Diese „Tarnung“ war deshalb wichtig, weil es hieß, dass Akademiker und Ärzte an der Sektorengrenze sofort verhaftet wurden. In Berlin angekommen, wurden die Boschanns in einer Schiesserei von *displaced persons* auf dem Bahnhof fast noch getötet. Doch von nun an ging es im Rahmen der damaligen Möglichkeiten voran. Die chirurgische und internistische Assistentenzeit hatte Boschann bei Prof. Erwin Gohrbandt (Chirurgie) und Prof. Alexander Sturm (Innere Medizin) absolviert. Da Boschann ja Internist werden wollte ging er zum Direktor der I. Innere Klinik in der Charité, Theodor Brugsch, einem der Granden der Berliner Universitätsmedizin. Dieser beriet den jungen Arzt dahingehend, dass die Hälfte seiner zukünftigen Patientin Frauen sein werden, weshalb es Sinn mache, wenn er zunächst in der Frauenklinik etwas lerne – und sich später in der Inneren Klinik melden würde. Die traditionsreiche Charité-Frauenklinik stand damals unter dem kommissarischen Direktorat von Prof. Friedrich Schopohl. Der letzte Ordinarius der Charité-Frauenheilkunde, der Wertheim-Schüler Georg August Wagner, war während der letzten Kriegsmonate nicht mehr aus Garmisch-Partenkirchen, der kleinen Olympiastadt von 1936, an die Charité zurückgekehrt. Ihn vertrat zunächst Prof. Carl Kaufmann, der aber 1945 einem Ruf an die UFK Marburg folgte. An der Klinik arbeiteten heute noch bekannte Assistenten bzw. Oberärzte, so z.B. Heinz Pockrandt (später Direktor der Frauenklinik im Klinikum Berlin-Buch) und Hans Igel (später Nachfolger von Helmut Kraatz auf dem Lehrstuhl der Berliner Universitäts-Frauenklinik). Als Boschann Prof. Schopohl in der Klinik am Alexanderufer kennenlernte, fielen ihm zunächst die Hühner auf, die in einem Schrank im Chefsekretariat lebten und mit frischen Plazenten gut ernährt wurden. Friedrich Schopohl, mit zahlreichen Kindern gesegnet, hatte so immer frische Eier und machte in der Nachkriegshungerzeit so gut es ebend ging aus der Not eine Tugend... Das Verhältnis zu seinem neuen Chef gestaltete sich erfreulich. Arbeit gab es genug. Während an der UFK Artilleriestrasse „wetteroperiert“ wurde, feuerte Schopohl den jungen Boschann mit den Wort „*Boschann, nun nehmen Sie doch mal ein Kilogramm Strychnin, damit's schneller geht...*“ beim Operieren an. Operiert wurde grundsätzlich „nach Wertheim“, wobei dem Urterer große Sorgfalt gewidmet wurde. Insgesamt war H.-W. Boschann vom 1. Oktober 1946 bis 30. September 1951 wissenschaftlicher Assistent (u. a. auch langjähriger Vorlesungsassistent) und zuletzt diensttuender Oberarzt an der Universitäts-Frauenklinik der Charité. Er erhielt 1950 und 1951 einen Lehrauftrag für „*Geburtshilfliche Propädeutik*“. Ein neuer Ordinarius für Frauenheilkunde und Geburtshilfe wurde nicht berufen. Schopohl verließ die Charité und übernahm die Leitung einer Frauenklinik in Westberlin. Nach Auflösung der Charité-Frauenklinik und ihrer offiziellen Umwandlung in eine interdisziplinäre Geschwulstklinik arbeitete Boschann noch eine Zeit lang als wissenschaftlicher Assistent und Abteilungsarzt der gynäkologischen Station unter dem Direktorat von Prof. Dr. Fritz Gietzelt. Dann ging auch er mit besten Referenzen, denn in der Position eines beigeordneten Gynäkologen in der Geschwulstklinik war es ihm nicht möglich sich fachlich weiterzuentwickeln. Der alte Geheimrat Stoelck empfahl Boschann schriftlich, doch mal bei Helmut Kraatz anzufragen, ob dieser als neuer Ordinarius der UFK Berlin nicht Verwendung für ihn habe. Doch Boschann stand bereits in Kontakt zu Erich Bracht, der in Neukölln die große, wenn auch stark zerstörte Frauenklinik und ehemalige Berlin-Brandenburgische Hebammenlehranstalt leitete, nachdem Prof. Benno Ottow nach Schweden emigrierte und dort seine zweite Karriere als Zoologe begann. Bracht, ein ehemaliger Oberarzt und kommissarischer Leiter der Charité-Frauenklinik, wollte Boschann als Mitarbeiter haben, aber die Bracht'schen Assistenten wollten keinen „*Mann aus dem Osten*“. Bracht setzte sich nicht durch, obwohl Boschann Neuköllner war...und keinesfalls aus dem „Osten“, was ja bis dato sowieso keine Rolle spielte. Nach siebenmonatiger Tätigkeit als Hygienearzt am Gesundheitsamt und als Betriebsarzt bei der GASAG wurde Boschann am 11. August 1952 Oberarzt an der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Wenckebach-Krankenhauses Berlin-Tempelhof, die damals unter der Leitung des Dirigierenden Arztes Dr. Haack stand. In der Zeit als Hygiene- und Betriebsarzt hatte Boschann weiterhin regelmäßig Prof. Schopohl in dessen neuem Domizil bei Operationen aller Art *kostenlos* assistiert. Am 1. Februar 1953 wurde Boschann städtischer Oberarzt an der Frauenklinik der Freien Universität Berlin im

Städtischen Krankenhaus Moabit unter dem Direktorat von Professor Dr. E. v. Schubert. Wissenschaftlicher Oberarzt der Klinik wurde Dr. George L. Wied. Beide Jungoberärzte trafen sich umgehend nach ihrer Bestellung und schlossen nicht nur einen „*Nichtangriffspakt*“, sondern einen Freundschaftspakt, der ein Leben lang hielt. Gemeinsam bauten sie unter Wieds Leitung in Berlin ein bedeutendes Zytologie-Labor auf. Als Wied seine Berufung an die University of Chicago bekannt gab, tobte Professor von Schubert, wobei „*Verrat*“ und „*Vertrauensbruch*“ noch die mildesten Vorwürfe waren. Nach dem Weggang von Wied nach Chicago, wo er sich zum „*Papanicolaou der Neuzeit*“ entwickelte, kam Herbert Lax von der Ostberliner Universitätsklinik in der Artilleriestrasse an die UFK Moabit, wo er bis zu seiner Berufung als Ordinarius in der Frauenklinik Berlin-Charlottenburg (Nachfolge Felix v. Mikulicz-Radecki) arbeitete. In all den schwierigen Jahren hatte Boschann dank der Unterstützung Schopohls, der Nichtbehinderung durch von Schubert, der Förderung durch Lax und vor allem dank der Kooperation mit Wied wissenschaftlich weitergearbeitet. Am 21. Mai 1957 erhielt er an der Freien Universität Berlin die *venia legendi* für das Fach „*Geburtshilfe und Gynäkologie*“, nachdem seine Habilitationsschrift „*Erweiterung der histologischen und zytologischen Diagnostik am normalen und pathologisch veränderten Portioepithels durch Anwendung topochemischer Methoden*“ eingereicht und seine Probevorlesung „*Zur Problematik der pränatalen Geschlechtsdiagnose*“ vor der Fakultät gehalten hatte. Heute schmunzelnd, aber damals keineswegs erfreut, musste Boschann feststellen, dass man trotz wissenschaftlicher Leistungen immer als „*Stellvertreter seines Chefs*“ wahrgenommen wurde – und Professor E. v. Schubert, Sohn eines preußischen Militärs, war ein sehr komplexer Chef, der es regelmäßig schaffte, sich mit Kollegen aus nah und fern zu überwerfen. Die „*Freude*“ in der damaligen Fakultät der FU Berlin über eine Habilitation aus der von Schubert'schen Klinik hielten sich dementsprechend in Grenzen. Schon zum 1. Dezember 1958 wurde Boschann zum Chefarzt der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin-Wedding als Nachfolger von Prof. Dr. G. von Wolff (1954 – 1958, zuvor Ordinarius in Peking) gewählt. Zu seinen Vorgängern an dieser 1906 gegründeten Klinik zählten Prof. Dr. K. Nordmeyer (1950 – 1954), Prof. Dr. Max Stickl (1922 – 1950) sowie der Gründungsdirektor Prof. Dr. A. Koblanck. Sieben Jahre nach der Habilitation wurde Dr. Hanns-Werner Boschann zum außerplanmäßigen Professor für Geburtshilfe und Gynäkologie an der Freien Universität Berlin ernannt. Im Virchow-Klinikum arbeitete Prof. Boschann bis zu seiner Amtsniederlegung am 30.3.1983. Diese Jahre waren durch Kampf und Erfolge, aber auch durch Niederlagen charakterisiert, wobei im Mittelpunkt für Boschann immer die erkrankte Frau stand, der die Klinik und die Wissenschaft zu dienen hatten. Nach dem Neubau hatte das Virchow-Klinikum, durch Architekten Prof. Pölzig entworfen, eine vorbildliche Frauenklinik, die einige neue strukturelle und inhaltliche Neuerungen aufwies: 1. ein *zytologischen Labor* mit Planstellen für medizinisch-technische Assistentinnen; 2. *Einführung der Intubationsnarkose*: Assistenten wurden nach „*Westdeutschland*“ zum Lernen geschickt, da eine selbständige Anästhesie-Abteilung im Virchow-Klinikum erst ab 1.2.1968 gegründet wurde. Bis dahin wurde die Narkose durch die eigenen Assistenzärzte durchgeführt; 3. *Einführung der abdominalen Radikaloperation nach Wertheim* statt der vaginalen Operation nach Schauta-Stöckel; 4. *Einführung der Vakuumextraktion in Berlin*; 5. *Rooming-in* mit erforderlicher Änderung der Zimmer; 6. *Einführung neuer perinatalogische Methoden* (u.a. besondere Sprechstunden für Risikoschwangerschaften, deren stationäre Behandlung sowie monatliche Informationsvorträge für werdende Mütter und Väter); 7. *Einführung der obligaten Anwesenheit von Kinderärzten bei den Geburten* (in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Wiesner, Kinderklinik Charlottenburg); 8. *Schaffung einer neuen Planstelle für einen geburtshilflichen Oberarzt*; 9. *Etablierung von fünf Stationen* im damals neuen Bettenhaus sowie Renovierung der Poliklinik, des Kreissaals und des OP-Traktes. Während Boschanns Klinikleitung vom 1. Dezember 1958 bis zum 31. März 1983 fanden über 32.000 Geburten statt. Ausserdem hielt H.-W. Boschann als Hochschullehrer der Freien Universität Berlin Vorlesungen und hielt Kurse im Rudolf-Virchow-Krankenhaus ab. Das „*Virchow*“ wurde bald akademisches Lehrkrankenhaus der FU Berlin. Damals wurden ständig 8 Studenten auf den Stationen und im Zytolabor mit monatlicher Rotation betreut und ausgebildet. In der Kaiser-Friedrich-Stiftung für die ärztliche Fortbildung beteiligte sich Prof. Boschann jährlich an den Kursen zur Wiedereingliederung praktischer Ärzte & Ärztinnen, die heute noch gehalten werden. Wichtige klinisch-wissenschaftliche Kooperationen gab es mit dem Lazarett der französischen Besatzungsmacht in West-Berlin, was sehr wichtig war, da das Virchow-Krankenhaus im *französischen* Sektor Berlins lag. So erfolgten Kaiserschnittgeburten durch Boschann unter Mitnahme eigener Instrumente und der Operationsschwester bei Tag und Nacht. Und natürlich gab es Vorträge für die Kollegen über die Papani-

colaou-Zytologie-Technik im US-Militär-Hospital in Berlin-Dahlem. Hanns-Werner Boschanns wissenschaftliches Wirken blieb auch außerhalb Deutschlands nicht unbemerkt. Zahlreiche seiner wissenschaftlichen Arbeiten, sind noch heute lesenswert. Er erhielt die hohen und die höchsten Auszeichnungen auf dem Gebiet der Zytologie: 1964 Maurice Goldblatt Cytology Award (U.S.A.), 1968 Fellow International Academy of Cytology (U.S.A.), 1984 Honorary Fellow of the International Academy of Cytology (U.S.A.), 1978 International Board of Cytopathology (U.S.A.) und 1975 – 1979 die Präsidentschaft der Deutschen Gesellschaft für Zytologie. Hanns-Werner Boschann war 1970 – 1973 Vorsitzender der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin (GGGB). 1983 wurde Professor Dr. med. Hanns-Werner Boschann „Für Verdienste um die Einführung der Zytodiagnostik in Berlin“ zum Ehrenmitglied der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin (GGGB) ernannt. Ein Jahr später zog Boschann mit seiner Frau nach Garmisch-Partenkirchen, wo er sich schon zu Zeiten Christows und der berühmt-berühmten Kuba-Krise eine kleine Wohnung als „Ausweichquartier“ gekauft hatte. In Garmisch-Partenkirchen feierte H.-W. Boschann seinen 85. Geburtstag, zum dem ihm die GGGB herzlich gratuliert.

Literaturempfehlung

- Boschann H-W: Klinisch-zytologische Forschung und Praxis in Berlin. In: Naujoks H (Hrsg.): Klinische Zytologie in Deutschland. Frankfurter Beiträge zur Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Olms Weidmann Verlag, Hildesheim 1986, S. 79 – 103.
- Boschann H-W: Praktische Zytologie. De Gruyter Verlag Berlin-New York 1960.
- Boschann H-W: Gynäkologische Zytodiagnostik für Klinik und Praxis. De Gruyter Verlag Berlin-New York 1973.
- Brandt M: Prof. Dr. med. Erich von Schubert †. Berliner Medizin 1963; 14: 295 – 296.
- Lamm D: Hans Igel (+1918) – Wendepunkte. In: David M, Ebert AD (Hrsg.): Geschichte der Berliner Universitäts-Frauenkliniken. De Gruyter Verlag, Berlin-New York 2010, S. 300 – 304.
- Scholtes G, Hardt W, Ebert AD: „Man nehme sich ja nicht (zu) ernst.. – Erinnerungen an Herbert Lax (1909 – 1987). In: David M, Ebert AD (Hrsg.): Geschichte der Berliner Universitäts-Frauenkliniken. De Gruyter Verlag, Berlin-New York 2010, S. 283 – 299.

Die sFlt-1/PIGF Ratio – neue Serummarker für die Prognose und Prädiktion der Präeklampsie – „from bench to bedside“ in 7 Jahren

Verlohren S¹, Pape J¹, Engels T¹, Dudenhausen JW¹, Beinder E¹, Stepan H²
¹Berlin-Wedding; ²Leipzig

Die Präeklampsie ist eine Herausforderung der modernen Geburtsmedizin. Mit Mittelpunkt des Vortrages stehen mit Flt-1 und PlGF zwei klinisch relevante Angiogenesefaktoren, deren automatisierte Messung bereits publiziert wurde. Eine wesentliche Rolle in der Präeklampsiediagnostik spielt der sFlt-1/PIGF Quotient, wobei die Sensitivität mit 82% und die Spezifität mit 95% angegeben wird. Nimmt man weitere Faktoren hinzu, wie Anamnese, Blutdruck, Doppler & PAPP-A/PIGF – frühe Präeklampsie: 77,8 bzw. 86,7%. Interessant ist die Kombination des sFlt-1/PIGF Quotienten mit uterinem Doppler im zweiten Trimenon. Die Doppler-Sonografie allein liefert eine Sensitivität: 67% und eine Spezifität: 76%. Verwendet man hingegen die Kombination aus Doppler + sFlt-1/PIGF Quotient so wurde eine Sensitivität von 89,5% und eine Spezifität von 95% beschrieben. Möglichkeiten und Nutzen des sFlt-1/PIGF Quotienten könnten wir in der klinischen Praxis nutzen: a) Kopplung an das First-Trimester-Screening; b) Kombination mit uterinem Doppler oder anderen Serummarkern (PAPP-A) und ggf. Einleitung einer ASS-Prophylaxe. Im zweiten Trimester wäre eine Risikostratifizierung bei High-Risk-Patientinnen möglich, deren Risiko durch die Anamnese, durch pathologische uterine Dopplerbefunde oder durch zusätzliche Grunderkrankungen definiert ist und als Konsequenz eine angepasste Überwachung für die Patientinnen mit hohem Risiko nach sich zieht. Im dritten Trimester hilft der Quotient bei der Klärung klinisch unklarer Situationen, ermöglicht die Ausschlussdiagnostik bei „Verdacht auf Präeklampsie“ und erleichtert das Monitoring der klinischen Situation bei diagnostizierter Präeklampsie. Das Ziel sollte die Kurzzeitprädiktion sein: a) sFlt-1/PIGF Quotient < 85 verlässliche Vorhersage, dass KEINE PE innerhalb einer Woche eintritt; b) sFlt-1/PIGF Quotient > 85 verlässliche Vorhersage, dass PE innerhalb von vier Wochen eintritt.

Literaturempfehlung

- Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH: Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal

factors, biophysical and biochemical markers at 11 – 13 weeks. Prenat Diagn 2011; 31: 66 – 74.

- Karumanchi SA, Lindheimer MD: Advances in the understanding of eclampsia. Curr Hypertens Rep 2008; 10: 305 – 312.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 2004; 350: 672 – 683.
- Maynard LH, Galuska DA, Blanck HM, Serdula MK: Maternal perceptions of weight status of children. Pediatrics 2003; 111: 1226 – 1231.
- Stepan H, Schaarschmidt W, Jank A, Verlohren S, Kratzsch J: [Use of angiogenic factors (sFlt-1/PIGF ratio) to confirm the diagnosis of preeclampsia in clinical routine: first experience]. Z Geburtshilfe Neonatol 2010; 214: 234 – 238.
- Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H: An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 161.e1 – 161.e11.

Schwangerschaft nach Lymphadenektomie, neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Trachelektomie bei einer Patientin mit FIGO IB1 Zervixkarzinom

Tucher E von, Mangler M, Köhler C, Schneider A, Lanowska M
 Berlin-Mitte, Berlin-Steglitz

Berichtet wird über eine 27-jährige Patientin (0 Gravida) (12/2005), die sich mit einem mit einem 4 cm messenden Tumor der Zervix vorstellte. Die extern erfolgte Biopsie ergab ein niedrig differenziertes adenosquamoses Zervixkarzinom. Die folgende Diagnostik (bimanuelle Untersuchung, Kolposkopie, MRT Abdomen/Becken) ergab einen Tumor von 3,6 cm Durchmesser, was einem FIGO Stadium IB1 entsprach. Ein Anhalt für parametran oder vaginale Infiltration ergab sich nicht.

Entsprechend der aktuellen Leitlinie wird bei den Stadien FIGO IA2, IB, IIA, IIB* das operative Staging empfohlen, d.h. eine Staging-Laparotomie/-Laparoskopie sowie die Lymphonodektomie pelvin und paraaortal (ab Stadium IB1 größer 2 cm bzw. mit Risikofaktoren). Alternativ kann die radikale Hysterektomie mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II oder Piver III) oder die radikale Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie bei Kinderwunsch (Platten-/Adenokarzinom, L0/1, V0, Tumor < 2 cm) Anwendung finden. Die Patientin mit imperativem Kinderwunsch und bestand auf einem fertilitätserhaltenden Procedure. Nach ausführlicher Aufklärung erfolgte die laparoskopische pelvine und paraaortale LNE, gefolgt von einer experimentellen neoadjuvanten Chemotherapie. Nach der Verlaufskontrolle wurde die radikale Trachelektomie durchgeführt. Bei der laparoskopischen pelvinalen und paraaortalen LNE (01/2006) konnten 19 Lymphknoten entfernt (10 paraaortale Lymphknoten sowie 9 pelvine Lymphknoten) werden. Die Tumorformel wurde mit FIGO IB1 G3 L0 V0 pN0 (0/19) festgelegt. Als experimentelle neoadjuvante Chemotherapie wurde Paclitaxel 175 mg/m², Cisplatin 75 mg/m² und Goserelin (Zoladex) zur passageren Suppression der Geschlechtshormone eingesetzt. Der 2. Zyklus erfolgte nach drei Wochen, wobei eine Cisplatinreduktion auf 50 mg/m² aufgrund steigender Kreatininwerte erfolgen musste. Das Kontroll-MRT nach drei Wochen zeigte eine Tumorreduktion auf 8 mm, so dass die radikale Trachelektomie (04/2006) erfolgen konnte, die histologisch eine Tumorgroße 2 mm mit CIN III-Komponente belegte. Der postoperative Verlauf war unauffällig. 6 Wochen postoperativ kam es erneut zur Menstruation. Eine zytologische und kolposkopische Kontrolle erfolgte alle 3 Monate. Im Januar 2009 trat eine erneute Schwangerschaft ein. Es gab weder vorzeitigen Wehen, noch eine vorzeitige Zervixreifung oder vaginale Blutungen. Im 2. Trimester war die Zervix 25 mm lang. Verkompliziert wurde die Schwangerschaft durch einen insulinpflichtigen Gestationsdiabetes, so dass die primäre Sectio caesarea in der 38. SSW durchgeführt wurde (Junge, 3500 g, 52 cm Länge APGAR 5/8/10, 24 h Überwachung aufgrund Anpassungsstörung). Das Kind zeigte bisher eine unauffällige Entwicklung. Ebenso war das 5-Jahres Follow-up der Mutter unauffällig.

Zusammenfassung: 25% der erkrankten Patientinnen < 40 J. Eine Zunahme der Nulliparae ist zu beobachten. Die Diagnosestellung erfolgt in frühen Tumorstadien. Die radikale Hysterektomie und Radiochemotherapie führen zu einer hohen rezidivfreien Überlebensrate. Parallel nimmt der Wunsch nach fertilitätserhaltender Therapie zu. Bei Zervixkarzinomen < 2 cm ist die vaginale radikale Trachelektomie (VRT) bzw. die abdominale radikale trachelektomie (ART) mit Lymphadenektomie

(LNE) mittlerweile etabliert. Das 5-Jahre-rezidivfreies Überleben beträgt 97%, das Gesamtüberleben 95%. Die geburtshilfliche Ergebnisse (N=618) Patientinnen mit VRT (Literatur) zeigen: a) 23% Frühaborte/EUG/indizierte Aborte; b) 10% Spätaborte; c) 62% vollendete Schwangerschaften; d) bei Zervixkarzinomen >2 cm erfolgt ein Downstaging durch neoadjuvante Chemotherapie im experimentellen Stadium mit dem Ziel der Fertilitäts-erhaltung; d) ausführliche Patientinnenaufklärung (Ansprechen der Chemotherapie, Rezidivrisiko, Erhalt der Ovarialfunktion)

Literaturempfehlung

- Gottschalk E, Mangler M, Schneider A, Koehler C, Lanowska M: Pregnancy after lymphadenectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril* 2011; 95: 2431.e5 – 7.
- Hertel H, Köhler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Schneider A; German Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 506 – 511.
- Kobayashi Y, Akiyama F, Hasumi K: A case of successful pregnancy after treatment of invasive cervical cancer with systemic chemotherapy and conization. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 213 – 215.
- Liu H, Peng ZL, Lou JY, Ping W: Pregnancy after neoadjuvant chemotherapy followed by pelvic lymphadenectomy and radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: a case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 517 – 518.
- Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C: Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 438 – 443.
- Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, Robova H: A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: S116-S120.
- Rob L, Skapa P, Robova H: Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12:192 – 200.
- Robova H, Pluta M, Hrehorcak M, Skapa P, Rob L: High-dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: full-term pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1367 – 1371.

Primär-vaginale anteriore Rektumresektion mit laparoskopischer Anastomose bei endometriose-bedingter symptomatischer Rektumstenose (1. März 2011) – Vorstellung einer neuen NOTES Technik

Ebert AD
Berlin-Reinickendorf

Die symptomatische tief-infiltrierende Endometriose (TIE) gehört zu den Herausforderungen der operativen Gynäkologie. Zu den typischen Symptomen zählen: Dysmenorrhoe, Unterbauchschmerzen, Dyspareunie, Blutungsstörungen, Dyschezie, gastrointestinale Symptome, Kinderlosigkeit, chronisches Schmerzsyndrom, Fatigue-Syndrom, depressive Verstimmungen, aber auch Dysurie, Hämaturie, gehäufte „Blasenentzündungen“, Miktionsschmerzen, Nierenschmerzen, Polyurie, Pollakisurie und Nykturie sowie perimenstruelle Inkontinenz. Anhand eines Case Reports wird eine neue Operationstechnik vorgestellt. Die 46-jährige Patientin (0 gravida) litt seit Jahren an gastrointestinale Beschwerden (Stuhlwechsel), an primärer Dysmenorrhoe, an Hypermenorrhoe sowie an Dyspareunie mit konsekutivem Libidoverlust. Bei der rektovaginalen Untersuchung tastete man einen Endometrioseknoten von ca. 3,5 cm Durchmesser, der bei 11 cm ab ano zu einer Rektumstenose geführt hatte. Die vorgeschlagene Operationstechnik besteht aus zwei wesentlichen Schritten:

Schritt 1 (vaginal): die rektovaginale Untersuchung, die Präparation des rektovaginalen Septums, die Öffnung des Douglas und der bilateralen Pararektalräume, die Mobilisierung des Endometrioseknotens und des Rectums, die kaudale (aboral) Rektumresektion mit dem Endo-GIA, die kraniale (oral) Herdresektion und die Präparation des Stablerkopfes sowie der finale Vaginalverschluss und die Umlagerung zur Laparoskopie. Der **Schritt 2 (laparoskopisch)** besteht aus: der Entfernung zusätzlicher Endometrioseläsionen & Adhäsionsektomie, der finale Mobilisierung des Rektums (wenn nötig: linke Colonflexur), der laparoskopisch-assistierte transanale Stapleranastomose, der „unter-Wasser-Rektoskopie“, der eventuellen Übernähung der Anastomose sowie der Adhäsionsprophylaxe und der Drainage.

Literaturempfehlung

- Brouwer R, Woods RJ: Rectal endometriosis: results of radical excision and review of published work. *ANZ J Surg* 2007; 77: 562 – 571.
- Daraï E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G: Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 308 – 313.
- Daraï E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M: Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg* 2010; 251:1018 – 1023.
- Dousset B, Leconte M, Borghese B, Millischer AE, Roseau G, Arkwright S, Chapron C: Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. *Ann Surg* 2010; 251: 887 – 895.
- Ebert AD: Endometriose. Ein Wegweiser für die Praxis. De Gyuter Verlag, Berlin-New York 2011.
- Ebert AD, Burkhardt T, Parlayan S, Riediger H, Papadopoulos T: Transvaginal-laparoscopic anterior rectum resection in a hysterectomized woman with deep-infiltrating endometriosis: Description of a gynecologic natural orifice transendoluminal surgery approach. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:231 – 235.
- Halis G, Mechsner S, Ebert AD: The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 446 – 455.
- Maytham GD, Dowson HM, Levy B, Kent A, Rockall TA: Laparoscopic excision of rectovaginal endometriosis: report of a prospective study and review of the literature. *Colorectal Dis* 2010; 12:1105 – 1112.

Die neue Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zur operativen Therapie der Axilla bei Mammakarzinom

Untch M
Berlin-Buch

Kritisch diskutiert wird die aktuelle Studie Z011 und deren möglichen Konsequenzen. Die Z011-Einschlusskriterien waren: c T1 – 2, c N0; H&E Färbung detektierte LK- Metastasen; BET plus tangentielle Radiotherapie; adjuvante Systemtherapie. Zu den Ausschlusskriterien zählten folgende Faktoren: >3 positive Lymphknoten, Mastektomie, Radiotherapie der Lymphabflussgebiete oder Teilbrustbestrahlung sowie verbackene Lymphknotenkonglomerate. Wichtige Kritikpunkte der Studie aus Sicht des Referenten: 1. Power: Axilläre Rezidive sind selten; 2. Power: Studie ist nicht voll rekrutiert (46,9% der geplanten Rekrutierung); 3. Power: Lost TO Follow-up 92 von 445 Pat im ALND -Arm (20,7%), 74 von 446 im SLND-Arm (16,6%); 4. Imbalance: 287 Pat (A) registriert vor OP (d.h. ohne Kenntnis des pNsn-Status, 604 Pat. (B) nach OP, d.h. mit Kenntnis des pNsn-Status). Könnte hier die unterschiedliche Selektion der Patientinnen in den beiden Gruppen eine Rolle spielen? Vorstellbar wäre z.B.: großzügiger Patientinnen-Einschluss (auch frgl N0) in der Gruppe B, da bei diesen eine Registrierung und Randomisierung ohnehin nur bei Nachweis pN1sn erfolgen würde, bei Arm A vielleicht restriktiver, da bei der Registrierung cN0 sicher sein sollte??; 5. Das axilläre Kollektiv ist schlechter a) 37,5% Mikrometastasen bei SNLD (allein), 44,8% bei ALND und b) 199 Patientinnen nur ein positiven Lymphknoten im ALND-Arm, 295 Pat. mit einem positiven Lymphknoten im SLND Arm und c) 77,8% ≤2 positive Lymphknoten ALND; 89,4% ≤2 Lymphknoten bei SLND; 6. in die multivariate Analyse sind alle diese genannten Faktoren nicht eingegangen, sondern nur solche die nicht mit einem bias („schief“) verteilt sind: Tumorgroße, ER, Grading, Tumortyp. **Schlussfolgerungen:** Die Radikalität der axillären Lymphonodektomie hat keinen Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms. Beim negativen SNL zeigt sich kein Nachteil im Gesamtüberleben, dem rezidivfreien Überleben und der lokalen Rezidivrate wenn auf eine ALND verzichtet wird (NSABP B-32, 2010). Bei Tumoren Ct1/2 c N0 < 3 SNL bei BET und tangentialer Bestrahlung, sowie bei Mikrometastasen im SNL kann nach Aufklärung der Patientin auf die ALND verzichtet werden. Der Lymphknotenstatus (SNL) bleibt im individuellen Risikoprofil ein bislang unverzichtbarer Faktor.

Literaturempfehlungen

- Bauerfeind I, Jackisch C, Untch M, Scharl A, Souchon R, Blohmer JU: Verzicht auf die axilläre Lymphonodektomie bei befallenen Sentinel und einzeitige intraoperative Strahlentherapie statt postoperativer perkutaner Radiotherapie? Müssen wir die Therapie wegen neuer Studienergebnisse ändern? *Forum* 2010; 25:18 – 24.
- Engel J, Lebeau A, Sauer H, Hölzel D: Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast* 2006; 15: 452 – 455.

- Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, Morrow M, Leitch AM, Hunt KK, McCall LM, Abati A, Cote R: Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011; 306: 385 – 393.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M: Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569 – 575.
- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 426 – 432.
- Giuliano AE, Chung AP: Long-term follow-up confirms the oncologic safety of sentinel node biopsy without axillary dissection in node-negative breast cancer patients. *Ann Surg* 2010; 251:601 – 603.
- Shapiro-Wright HM, Julian TB: Sentinel lymph node biopsy and management of the axilla in ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010:145 – 149.
- Wernicke AG, Goodman RL, Turner BC, Komarnicky LT, Curran WJ, Christos PJ, Khan I, Vandris K, Parashar B, Nori D, Chao KS: A 10-year follow-up of treatment outcomes in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes treated with tangential breast irradiation following sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 893 – 902.
- www.ago-online.de/Leitlinien/Mammakarzinom.

Namenverzeichnis

B

Bartley J 988
 Beinder E 1002
 Blohmer JU 985

C

Cabrera L 992

D

David M 997
 Diederich S 987
 Dudenhausen JW 993, 1002

E

Ebert AD 985, 1000, 1003
 Engels T 1002

G

Gartenschlaeger S 993
 Göretzlehner G 999
 Görtzen A 986
 Götte M 996

H

Harth W 1000
 Henrich W 993
 Huber JC 990

J

Johannsmeyer KD 991

K

Keil E 991
 Köhler C 1002
 Konrad K 990
 Kreidel D 991
 Kunzelmann K 989

L

Lanowska M 1002
 Ludwig M 986

M

Mangler M 1002
 Mohnike W 998

P

Pape J 1002
 Pustkowski N 991

R

Roloff M 989
 Rosendahl H 985

S

Schild RL 993
 Schneider A 1002
 Schoenborn I 993
 Schreier J 992
 Siedentopf JP 993
 Spree E 989
 Stepan H 1002

T

Tsokos M 991
 Tucher E von 993, 1002

U

Untch M 1003

V

Veh RW 986
 Verlohren S 1002

W

Wiegratz I 994