

## In dieser Ausgabe:

### Thema

Polyzystisches Ovarsyndrom  
Suszeptibilität individuell durch  
den (CAG)n-Polymorphismus  
im Androgenrezeptor-Gen  
beeinflusst?

Verbindung zwischen  
Androgenrezeptor-Gen  
(CAG)n-Polymorphismus und  
polyzystischem Ovarsyndrom  
(PCOS)?

### Fachliteratur

Risikofaktoren für das  
Auftreten klimakterischer  
Symptome

Hormonelle Basis für  
Blutungsanomalien beim  
menopausalen Übergang?

Wie hoch ist der  
Serotoninspiegel bei  
postmenopausalen Frauen?

Hat der HPV-Status beim  
Zervix-Adenokarzinomen  
prognostische Bedeutung?



auch im Internet: [www.topgyn.info](http://www.topgyn.info)



**Thema: PCOS/Genetik**

- 84\_ Polyzystisches Ovarsyndrom  
Suszeptibilität individuell durch  
den (CAG)n-Polymorphismus im  
Androgenrezeptor-Gen beeinflusst?
- 87\_ Verbindung zwischen  
Androgenrezeptor-Gen (CAG)n-  
Polymorphismus und polyzystischem  
Ovarsyndrom (PCOS)?

**Fachliteratur**

- 88\_ Risikofaktoren für das Auftreten  
klimakterischer Symptome
- 89\_ Hormonelle Basis für  
Blutungsanomalien beim  
menopausalen Übergang?
- 89\_ Wie hoch ist der Serotoninspiegel  
bei postmenopausalen Frauen?
- 90\_ Fetale Makrosomie: Ursachen und  
perinatale Konsequenzen
- 90\_ Höhere Intelligenz durch  
Muttermilch?
- 91\_ Koffein und Fehlgeburtsrisiko:  
Kein Ende der Diskussion in Sicht?
- 92\_ Nitroglyzerin sublingual bei  
Plazentaretention
- 93\_ Atriales natriuretisches Peptid im  
menschlichen Uterus
- 93\_ Hat der HPV-Status beim Zervix-  
Adenokarzinomen prognostische  
Bedeutung?
- 94\_ Lassen sich Endometriom-  
Rezidive postoperativ durch orale  
Kontrazeptiva verhindern?
- 95\_ Wird das Brustkrebsrisiko von  
der Hygiene in frühester Jugend  
bestimmt?

- 100\_ Mit reichlich Folat mehr euploide  
Spermien

**Kongresse/Berichte**

- 96\_ Dickmacher: Zu kurzer und  
zu schlechter Schlaf
- 96\_ Rasieren gefährdet Kondom
- 97\_ Aktionen gegen die „Generation  
kinderlos“
- 97\_ Europa-Register zeigt Schwachstellen  
auf: Zwillinge bei IVF/ICSI doppelt so  
häufig wie bei Inseminationen
- 98\_ Assistierte Reproduktion: Anteil über  
35-Jähriger steigt unaufhaltsam
- 98\_ „Kryo“-Kinder etwas schwerer und  
seltener früh geboren als „Frischlinge“
- 98\_ Eltern-Kind-Beziehung auch bei  
Donation normal
- 99\_ Ältere Männer – schlechtere Erfolge bei  
Insemination
- 99\_ Normale Entwicklung bei PID-Kindern
- 99\_ GnRH-Schutz vor Chemotherapie: Erste  
randomisierte Studie

**Pharmaforum**

- 101\_ Metafolin® zur Optimierung der  
Folatversorgung  
Prophylaxe von Neuralrohrdefekten  
und Schwangerschaftskomplikationen
- 102\_ Bisphosphonate patientengerecht  
einsetzen
- 102\_ Metastasiertes Mammakarzinom: Ein  
Jahr Angiogenese-Hemmer Avastin

- 103\_ **Impressum**



88\_ Risikofaktoren für  
das Auftreten klimakte-  
rischer Symptome



96\_ Schlechter Schlaf  
und erhöhtes Diabe-  
tes-Risiko



97\_ Kongressberichte

## Polyzystisches Ovarsyndrom

# Suszeptibilität individuell durch den (CAG)n-Polymorphismus im Androgenrezeptor-Gen beeinflusst?



Androgenüberschuss spielt bei der Entwicklung eines polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) – je nach Definition des PCOS – eine essenzielle Rolle. Liegt die Ursache hierfür peripher begründet, kann ein Hyperandrogenismus auch dann vorliegen, wenn sich der Androgenüberschuss labordiagnostisch nicht als Hyperandrogenämie nachweisen lässt. Als mögliche Ursache für eine erhöhte Sensitivität von Geweben gegenüber Testosteron bzw. Dihydrotestosteron wird der (CAG)n-Polymorphismus im Androgenrezeptor (AR)-Gen angesehen. Die androgene Aktivität des AR ist bei einer niedrigen Anzahl von (CAG)-Wiederholungen (kleineres n) größer als bei einer höheren Anzahl von (CAG)-Wiederholungen (größeres n) im AR-Gen.

Der Androgenrezeptor (AR) wird im Organismus nahezu ubiquitär exprimiert – in reproduktiven und nicht reproduktiven Geweben, bei Männern und bei Frauen. Als Transkriptionsfaktor vermittelt der aktivierte AR intrazellulär die Effekte des Testosterons bzw. des Dihydrotestosterons (DHT) auf die Expression Androgen-respenser Gene. Die Intensität dieser Effekte wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Einer dieser Faktoren ist die variable Struktur des AR, die durch Polymorphismen wie die der (CAG)-Wiederholungen im AR-Gen festgelegt ist. Die Anzahl der (CAG)-Wiederholungen im AR-Gen steht im umgekehrten Verhältnis zur Transaktivierungskapazität des AR-Proteins (siehe Kasten rechte Seite).

Da sich das AR-Gen auf dem X-Chromosom befindet, verfügen Frauen in jeder Zelle über ein paternales und ein maternales Allel, von denen

eines bereits embryonal inaktiviert wurde. Beide Allele können eine unterschiedliche (CAG)-Länge im AR-Gen aufweisen. Häufig findet sich eine verschobene (skewed) Verteilung des X-Chromosom-Inaktivierungsmusters, so dass vorwiegend das kürzere oder längere Allel des AR-Gens aktiv ist (siehe S. 87).

### *Diskrepante Befunde zu einer Verbindung zwischen (CAG)n-Polymorphismus und PCOS-Suszeptibilität*

In einer Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 203 vorwiegend chinesischen Teilnehmerinnen (92 Patientinnen mit anovulatorischer Infertilität in Verbindung mit polyzystischen Ovarien und 112 gesunden Kontrollen) fanden Mifsud et al. (2000) keinen signifikanten Unterschied im biallelischen Mittel und bei den Einzelallelen der (CAG)-Wiederholungen im AR-

Gen zwischen Patientinnen und Kontrollen. Interessant ist indes eine Subanalyse mit den PCOS-Patientinnen, deren Serum-Testosteronspiegel normal waren. Bei diesen anovulatorischen Patientinnen mit Testosteron  $<1,73$  nmol/l lag das biallelische Mittel der (CAG)-Wiederholungen im Trend niedriger als bei PCOS-Patientinnen mit Testosteron  $>1,73$  nmol/l. Deutlich ausgeprägt war der Unterschied, wenn jeweils nur das kürzere Allel in die Analyse einbezogen wurde ( $p=0,004$ ). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der (CAG)n-Polymorphismus bei PCOS zumindest dann eine Rolle spielen könnte, wenn von einem Hyperandrogenismus aufgrund erhöhter peripherer Androgensensitivität auszugehen ist [1].

Bei infertilen australischen PCOS-Patientinnen kaukasischer Rasse ermittelten Hickey et al. (2002) signifikant häufiger längere biallelische Mittel ( $>22$  Wiederholungen) des



## Hintergrund

## Trinukleotid-Polymorphismen im Androgenrezeptor-Gen

**Trinukleotid-Polymorphismen im Androgenrezeptor-Gen beeinflussen die Transaktivierungsdomäne im Rezeptorprotein**

Das Gen, das für den Androgenrezeptor (AR) kodiert, befindet sich auf dem X-Chromosom, so dass Frauen über zwei, Männer aber nur über eine Kopie des Gens verfügen. Es enthält acht unterschiedlich lange Exons, in denen sich insbesondere Bereiche, die für die Ligandenbindungsdomäne des AR kodieren, im Laufe der Evolution kaum verändert haben.

Weniger konservativ sind hingegen die Gen-Abschnitte für die aminoterminal Transaktivierungsdomäne. Das ist ein Bereich im AR, der für die Funktionstüchtigkeit, d.h. für die Transaktivierungskapazität unentbehrlich ist.

Im AR-Gen variiert die Anzahl der Basenpaare aufgrund polymorpher Sequenzen aus monotonen Trinukleotid-Wiederholungen (Mikrosatelliten). Im Exon 1 befinden sich zwei variabel lange Abschnitte, von denen der eine aus CAG-Wiederholungen, (CAG)<sub>n</sub>, und der andere aus GGN-Wiederholungen, (GGN)<sub>n</sub>, besteht. Diese polymorphen Sequenzen werden bei der

Übersetzung ins AR-Protein als Polyglutamin (PolyQ)- bzw. Polyglyzin (PolyG)-Abschnitt exprimiert. Beide polymorphen Sequenzen liegen in dem Teil des Gens, der für die Transaktivierungsdomäne kodiert (Abb.).

**Der (CAG)<sub>n</sub>-Polymorphismus weist ein ethnisch determiniertes Verteilungsmuster auf**

Normalerweise finden sich in der Bevölkerung Allele des AR-Gens deren CAG-Wiederholungen zwischen 9 und 37 liegen mit 22 als häufigstem Wert bei der kaukasischen Rasse. Afroamerikaner haben hingegen eine Verteilung, bei der 19 CAG-Wiederholungen am häufigsten vertreten sind. Durchschnittlich längere Mikrosatelliten haben hingegen Asiaten und insbesondere Amerikaner mexikanischer Abstammung mit einem medianen (CAG)<sub>n</sub> von 23 bzw. 25 [1]. Allele mit weniger als 16 und mehr als 29 Glutamin-Resten machen bei den einzelnen ethnischen Gruppen allenfalls 1 bis 9 % aus.

Die strukturelle Variabilität des AR hat funktionelle Auswirkungen. Insbesondere die in ihrer Zahl erheblich variierenden (CAG)<sub>n</sub>-Wiederholungen

stehen im Zusammenhang mit Krankheiten und der Ausprägung des maskulinen Phänotyps.

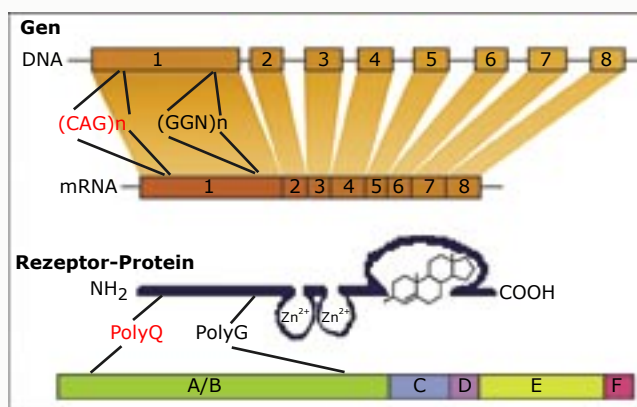
**Die Länge des PolyQ-Abschnitts im Androgenrezeptor steht im umgekehrten Verhältnis zur Transaktivierungskapazität**

Wirkungen des Testosterons bzw. des Dihydrotestosterons (DHT) kommen über die Aktivierung von AR in den Erfolgszellen zustande. Die aktivierten AR fungieren hierbei als Transkriptionsfaktoren, indem sie die Expressionsrate Androgen-responsiver Gene beeinflussen.

Messen lässt sich der Wirkungsgrad dieser hormonellen Reaktion anhand der bei einer bestimmten Testosteronkonzentration exprimierten mRNA bzw. auch anhand des translatierten Proteinprodukts. Als experimentelles System für derartige Untersuchungen eignen sich transfizierte Zellen, die in Kultur ein leicht quantifizierbares Proteinprodukt eines Androgen-responsiven Reporter-Gens – z.B. autolumineszierende Luciferase – produzieren. Hierbei erfolgt der Anstieg der Transaktivierungskapazität in einem physiologisch relevanten Bereich linear mit der Testosteronkonzentration. Die Fähigkeit des AR, die Transkription Testosteron-regulierter Gene zu erhöhen, erwies sich in vitro als umgekehrt proportional zur Länge des (CAG)-Abschnitts im AR-Gen.

Aus den Ergebnissen sehr viel aufwendigerer In-vivo-Untersuchungen lässt sich keine uneingeschränkt von Person zu Person übertragbare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Testosteron und seinen biologischen Reaktionen erkennen. Vielmehr ergeben sich Hinweise darauf, dass die Ansprechbarkeit auf androgene Stimuli interindividuell variiert. Offenbar hat der (CAG)<sub>n</sub>-Polymorphismus im AR-Gen hierauf einen mehr oder minder starken Einfluss.

jfs ◀



Schematische Darstellung des Androgenrezeptor-Gens, der mRNA und des Rezeptorproteins: Das Gen enthält acht Exons unterschiedlicher Größe. Das Androgenrezeptor-Protein besteht aus über 900 Aminosäuren. Es lässt sich aus funktioneller Sicht in sechs Domänen (A-F) unterteilen. Der (CAG)<sub>n</sub>-Sequenz im Exon 1 entspricht ein Polyglutamin (PolyQ)-Abschnitt im Rezeptorprotein.

(CAG)-Abschnitts im AR-Gen als bei gesunden fertilen Kontrollprobandinnen [2]. Dieses Ergebnis fällt insofern aus dem Rahmen, als es aufgrund der bei längeren (CAG)-Abschnitten anzunehmenden geringeren Androgenität schwer fällt, eine Verbindung zum PCOS herzustellen. Als mögliche Erklärung bietet sich die in diesem Kollektiv ermittelte positive Korrelation des Serum-Testosteronspiegels mit der (CAG)-Länge an. Verschiedene andere Untersucher fanden allerdings entweder keinen Zusammenhang zwischen der Serum-Testosteronkonzentration und dem (CAG)n-Polymorphismus, oder sogar eine negative Korrelation.

Ibáñez et al. (2003) unternahmen Gentypisierungen des (CAG)n-Polymorphismus bei 181 Mädchen mit prämaturer Pubarche sowie bei 124 entsprechenden Kontrollen. Sie ermittelten bei kurzen (CAG)-Längen ein erhöhtes Risiko für präma-

bei. Sie räumen allerdings ein, dass der genetische Faktor bei einigen Patientinnen dennoch ein signifikanter Modulator der Androgen-abhängigen Krankheit sein könnte [4].

Kim et al. (2008) ermittelten, dass der (CAG)n Polymorphismus im AR-Gen Auswirkungen auf die Konzentration des freien Testosterons im Serum von PCOS-Patientinnen hat. Eine höhere Konzentration an freiem Testosteron im Serum war mit relativ langen (CAG)-Wiederholungen (geringere androgene Aktivität) verbunden. Die Frage nach einer möglichen Rolle des (CAG)n-Polymorphismus bei der Entstehung eines PCOS konnte indes nicht beantwortet werden [5].

In einer weiteren aktuellen Studie in China fanden Lin et al. (2008) keine Indizien für eine genetische PCOS-Suszeptibilität im Zusammenhang mit dem (CAG)n-Polymorphismus im AR-Gen. Andererseits ergab sich eine negative Korrelation zwischen der Länge des (CAG)-Abschnitts und dem Gesamtcholesterin sowie dem Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin [6].

#### *Zusammenhang zwischen Testosteron und Insulinresistenz durch (CAG)n-Polymorphismus moduliert*

Ein hoher Anteil der PCOS-Patientinnen ist insulinresistent. Ferner ist bekannt, dass Insulinresistenz mit Hyperandrogenismus in Verbindung steht. Bei derartigen Zusammenhängen stellt sich immer die Frage nach Ursache und Wirkung bzw. nach Henne oder Ei: Bewirkt Hyperandrogenismus bei PCOS-Patientinnen die Ausbildung von Insulinresistenz oder vice versa. Für beide Richtungen einer möglichen Abhängigkeit gibt es Anhaltspunkte.

Möhlhig et al. (2006) untersuchten die potentielle Abhängigkeit des Zusammenhangs zwischen Testosteron und Insulinresistenz vom (CAG)n-Polymorphismus bei 61 PCOS-Patientinnen mit Hirsutismus oder Oligo-/Amenorrhoe. Bei nach WHO-Krite-

rien normaler Glukosetoleranz der Teilnehmerinnen reichte die Insulinsensitivität von sehr sensitiv bis hochgradig resistent. Es bestand keine Korrelation zwischen der Konzentration an freiem Testosteron im Serum und der Länge der (CAG)-Abschnitte in AR-Gen. Die Insulinsensitivität korrelierte mit Testosteron, nicht aber mit dem biallelischen Mittel der (CAG)-Wiederholungen. Letzteres erwies sich in linearen Regressionsanalysen jedoch als signifikanter Modifikator des Testosteron-Effektes auf die Insulinresistenz: Bei kurzen (CAG)-Abschnitten verschlechtert sich die Insulinsensitivität mit der wachsenden Höhe des Testosteronspiegels. Der Effekt wurde mit zunehmenden (CAG)-Längen schwächer und kehrte sich bei einem höheren biallelischen Mittel als 23 ins Gegenteil [7].

#### Literatur

- [1] Mifsud A, Ramirez S, Yong EL, 2000. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3484-3488.
- [2] Hickey T, Chandy A, Norman RJ, 2002. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:161-165.
- [3] Ibáñez L, Ong KK, Mongan N, et al. 2003. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3333-3338.
- [4] Jääskeläinen J, Korhonen S, Voutilainen R, et al. 2005. Androgen-receptor gene CAG length polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 83:1724-1728.
- [5] Kim JJ, Choong SH, Choi YM, et al. (2008). Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.030
- [6] Liu Q, Hong J, Cui B, et al. 2008. Androgen receptor gene CAG(n) trinucleotide repeats polymorphism in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 33:165-170.
- [7] Möhlhig M, Jürgens A, Spranger J, et al. 2006. The androgen receptor CAG repeat modifies the impact of testosterone on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 155:127-130.

#### **Eine Reihe von Studien liefert Indizien für eine Rolle des (CAG)n-Polymorphismus im Androgenrezeptor-Gen bei der Entwicklung von Hyperandrogenismus auf zellulärer Ebene infolge erhöhter Androgensensitivität.**

ture Pubarche. Bei solchen Mädchen entwickelt sich im weiteren Leben mit hoher Wahrscheinlichkeit ein PCOS [3].

Jääskeläinen et al. (2005) unternahmen eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit 106 PCOS-Patientinnen und 112 nicht hirsuten, fertilen Kontrollen. Die Verteilung der (CAG)-Wiederholungen im AR-Gen in beiden Gruppen war ähnlich. Auffallend war jedoch, dass alle fünf Fälle mit (CAG)-Wiederholungen  $\leq 15$  in die Patientinnen-Gruppe fielen. Die Autoren messen dem (CAG)n-Polymorphismus im AR-Gen keine bestimmende Rolle in der Ätiologie des PCOS

## Verbindung zwischen Androgenrezeptor-Gen (CAG)n-Polymorphismus und polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS)?

*In vitro* lässt sich die Verbindung von Androgenempfindlichkeit und dem (CAG)n-Polymorphismus im Androgenrezeptor (AR)-Gen nachweisen. Bei kleinen „n“ ist die Transaktivierungskapazität (Androgenizität) des AR stärker ausgeprägt. Diese genetisch determinierte Androgensensitivität sollte die Entwicklung eines PCOS beeinflussen. Da hierüber diskrepante Ergebnisse vorliegen, wurde die Zahl der (CAG)-Wiederholungen in einer großen Kohorte von Frauen mit PCOS und Hirsutismus mit der bei entsprechenden Kontrollen verglichen. Zugleich wurde die Hypothese überprüft, wonach bei PCOS-Patientinnen bevorzugt kürzere Allele des Androgenrezeptor-Gens aktiv sind (Shah NA, et al. 2008):

Bei insgesamt 619 Frauen (77 % weißer, 23 % schwarzer Hautfarbe) wurde eine Genotypisierung der CAG-Wiederholungen im AR-Gen vorgenommen. Ferner wurden X-Inaktivierungsanalysen durchgeführt. Die Kohorte bestand aus 330 PCOS-Patientinnen und 289 Kontrollen.

### Zusammenhang zwischen Anzahl der (CAG)-Wiederholungen und PCOS

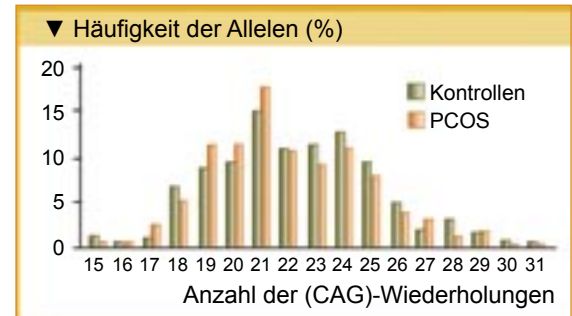
Die Anzahl der (CAG)-Wiederholungen bei weißen PCOS-Patientinnen reichte von 8 bis 31 (Mittel 21) und bei den Kontrollen von 10 bis 31 (Mittel 22) [Abb.]. Bei den schwarzen Frauen mit PCOS reichte die Verteilung der (CAG)-Wiederholungen von 12 bis 28 (Mittel 20); Kontrollen: 10 bis 31 (Mittel 20). Der Unterschied zwischen weißen und schwarzen Frauen war hochsignifikant.

Bei den weißen Frauen stand das bialellische Mittel der Anzahl an (CAG)-Wiederholungen im AR-Gen im Zusammenhang mit der Häufigkeit von PCOS. Bei Zunahme des bialellischen Mittels um eine Einheit erniedrigte sich die Wahrscheinlichkeit für ein PCOS um jeweils 11 %. Bei einer mittleren Anzahl an (CAG)-Wiederholungen <22 war die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCOS erhöht (Odds Ratio 1,73).

Bei schwarzen Frauen bestand der Trend einer Assoziation zwischen bialellischem Mittel und PCOS-Risiko.

### Bei PCOS bevorzugt kürzeres Allel des AR-Gens aktiv?

Die Analyse der X-Chromosomeninaktivierung ergab einen statistisch nicht signifikanten Trend zu einer vermehrten nicht zufälligen (ein Allel >60 % aktiviert) X-Inaktivierung bei



Verteilung der (CAG)-Allelen in der weißen weiblichen Bevölkerung. Jede Frau trug zwei Allele zum Histogramm bei. Der Anteil an Allelen mit 8 bis 14 (CAG)-Wiederholungen ist sehr gering und nicht dargestellt (nach Shah NA, et al. 2008).

den Kontrollprobandinnen gegenüber den PCOS-Patientinnen (64,4 % versus 57,6 %;  $p=0,068$ ). Eine verschobene (skewed, mehr als 80 % eines Allels aktiviert) X-Inaktivierung fand sich in beiden Gruppen gleich häufig (beide 12,6 %).

Bei den Frauen mit PCOS und nicht zufälliger X-Inaktivierung war die kürzere Allele in 54,3 % der Fälle aktiv (Kontrollen 46,2 %;  $p=0,036$ ).

**FAZIT:** Bei Patientinnen mit PCOS fanden sich vermehrt kürzere Allele des Androgenrezeptor-Gens, die zudem bevorzugt aktiv waren.

→ Ein Androgenüberschuss bei PCOS muss sich nicht durch Hyperandrogenämie bemerkbar machen, sondern kann offenbar auch auf einer erhöhten Sensitivität gegenüber Androgenen beruhen. *rm* ◀

**Shah NA, Antoine HJ, Pall M, et al. 2008.** Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1039-1945.

### Hintergrund

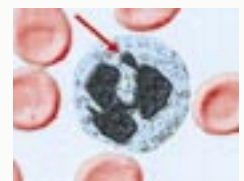
#### X-Chromosomeninaktivierung

Im Blastozystenstadium wird bei weiblichen Individuen nach dem Zufallsprinzip (= random) in jeder Zelle eines der beiden X-Chromosomen mit Ausnahme weniger Abschnitte inaktiviert (Lyon-Hypothese). Diese Festlegung bleibt über alle folgenden Teilungen der jeweiligen Zelllinie bestehen. Es resultiert ein Mosaik von Zellen, in denen annähernd gleich verteilt einmal das paternale

und einmal das maternale X-Chromosom inaktiviert ist. In bestimmten Fällen ist die X-Inaktivierung jedoch zugunsten des paternalen oder des maternalen X-Chromosoms verschoben (= nonrandom, oder bei starkem Übergewicht = skewed).

In histologischen Präparaten lässt sich das inaktivierte X-Chromosom als so genanntes Barr-Körperchen nachweisen (Abb.).

Für die Untersuchung der X-Chromosomeninaktivierungsmuster müssen paternales und maternales X-Chromosom



Barr-Körperchen

unterscheidbar sei. Zum anderen erfolgt eine Unterscheidung zwischen aktivem und inaktivem X-Chromosom zumeist aufgrund des unterschiedlichen Methylierungsgrades. ◀



## Risikofaktoren für das Auftreten klimakterischer Symptome



In den westlichen Ländern müssen Frauen, die die Menopause erreichen, überwiegend mit menopausalen Symptomen rechnen. Inwieweit das Auftreten klimakterischer Beschwerden mit reproduktiven und hormonellen Faktoren, chronischen Krankheiten sowie Ernährungsgewohnheiten in Verbindung steht, wurde innerhalb einer großen Kohortenstudie untersucht (Sabia S, et al. 2008):

Die Analysen wurden mit Daten der französischen E3N (Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale)-Kohortenstudie durchgeführt. Hieran waren 28 118 Frauen beteiligt, die zwischen 1990 und 2000 die Menopause erreicht hatten. In 24-monatigen Abständen wurden die Frauen gebeten Fragebögen zu Lebensstil-Merkmalen, anthropomorphen Daten, reproduktiven Faktoren, anamnetischen Angaben zu hormonellen und anderen Therapien sowie zu chronischen Krankheiten auszufüllen. Zudem wurden die Konsumgewohnheiten (qualitativ und quantitativ) von 208 Lebensmitteln und Getränken abgefragt.

### Allgemeine Patientinnen-Merkmale mit Einfluss auf die Entwicklung klimakterischer Beschwerden

Ein reduziertes Risiko für klimakterische Beschwerden war mit einem höherem Bildungsgrad (Ausbildungsdauer >15 Jahre, Hazard Ratio [HR] 0,95), mit Adipositas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>; HR 0,87) wie auch mit Untergewicht (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>; HR 0,84) verbunden. Auswirkungen des Körpergewichts beschränkten sich allerdings auf den postmenopausalen Lebensabschnitt.

Hingegen hatten Raucherinnen, insbesondere diejenigen, die zugleich orale Kontrazeptiva (OC) anwendeten, im Vergleich zu Frauen, die nie geraucht haben, ein leicht erhöhtes Risiko, klimakterische Beschwerden zu entwickeln (HR 1,05).

Das Ausmaß körperlicher Freizeitaktivitäten hatte wider Erwarten kei-

nen Einfluss auf das Risiko für klimakterische Beschwerden.

### Reproduktive Faktoren mit Einfluss auf die Entwicklung klimakterischer Beschwerden

Mehrfache Mütter waren mit einem verringerten Risiko für klimakterische Beschwerden behaftet. Bei drei oder mehr Kindern war die Risikoreduktion signifikant (HR 0,92).

Die übliche Zykluslänge bei einer Frau wirkte sich auf das Risiko für klimakterische Beschwerden aus: Als signifikant Risiko-reduzierend wurden verlängerte Zyklen ≥32 Tage wie auch unregelmäßige Zykluslängen ermittelt (HR 0,92 bzw. 0,91).

OC-Anwenderinnen hatten gegenüber Frauen, die niemals OC angewandt haben, ein signifikant geringeres Risiko für klimakterische Beschwerden.

Kein Einfluss des Menarchenalters sowie von Infertilitätsbehandlungen auf das Risiko von klimakterischen Beschwerden war erkennbar.

### Erhöhte Risiken für klimakterische Beschwerden bei Vorliegen chronischer Krankheiten

Vermehrt von klimakterischen Beschwerden waren Frauen betroffen, die unter Depressionen oder Migräne litten (HR 1,16 bzw. 1,11). Das traf auch auf Patientinnen mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen und Atopien wie Asthma, Heuschnupfen, andere Allergien oder Ekzemen zu (HR 1,07 bzw. 1,08). Eine Signifikanz ergab sich für Diabetes mellitus hingegen nicht (HR 1,04).

### Besteht ein Zusammenhang zwischen klimakterischen Beschwerden und Ernährungsgewohnheiten?

Der Verzehr von Gemüse, Früchten, Fetten, Getreideprodukten, Fleisch, Fisch, Meeresfrüchten, Eiern, nicht alkoholischen Getränken und Phytoestrogen-haltigen Nahrungsstoffen hatte keinen Einfluss auf klimakterische Beschwerden. Hingegen wirkten sich alkoholische Getränke, Süßigkeiten, Schokolade und „Snacks“ deutlich aus.

**FAZIT:** Verschiedene reproduktive, hormonelle und Lebensstil-Faktoren beeinflussen das Risiko für klimakterische Beschwerden.

→ Die Ergebnisse dieser bislang größten Untersuchung zu Risikofaktoren für klimakterische Beschwerden bestätigen im Wesentlichen frühere Befunde. Das trifft uneingeschränkt auf Daten zum Ausbildungsstand und das Rauchen zu. Zu den Einflüssen des Körpergewichts lagen bislang diskrepante Ergebnisse vor. So wurde für adipöse wie auch für untergewichtige Frauen in einigen Studien auch ein erhöhtes Risiko für klimakterische Beschwerden ermittelt.

Interessanterweise ergaben sich in der aktuellen Studie aber keine Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und menopausalen Symptomen.

Aus den Ergebnissen der aktuellen Studie lässt sich erkennen, dass insbesondere schnell absorbierbare Zucker, wie sie zumeist ausserhalb der regelmäßigen Mahlzeiten „genascht“ werden, das Risiko für klimakterische Beschwerden negativ beeinflussen können. Neben Naschwerk gehören auch Rauchen und der Konsum alkoholischer Getränke zu den Einflussfaktoren, über die Frauen durch Einschränkung bzw. Verzicht ihr Risiko für klimakterische Beschwerden bewusst steuern können. jfs ◀

**Sabia S, Fournier A, Mesrine S, et al. 2008.** Risk factors for onset of menopausal symptoms. Results from a large cohort study. *Maturitas* 60:108-121.



## Hormonelle Basis für Blutungsanomalien beim menopausalen Übergang?

Über Mechanismen, die üblicherweise in der Zeit des menopausalen Übergangs zu zeitlichen und/oder stärkermäßigen Veränderungen der Menstruationsblutungen führen, liegen bislang nur unzureichende Kenntnisse vor. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit sich Beziehungen zwischen dem Blutungsmuster und dem Tagesprofil der reproduktiven Hormone im Urin bei prämenopausalen Frauen nachweisen lassen (Van Voortis BJ, et al. 2008):

In der Daily Hormone Study sammelten Frauen (Durchschnittsalter 47 Jahre) einmal jährlich in drei aufeinander folgenden Jahren einen Zyklus lang bzw. für maximal 50 Tage ihren ersten Morgenurin. Darin wurden FSH, LH sowie Estrogen- und Progesteronmetabolite bestimmt und Kreatinin-bezogen normiert.

In die Analysen gingen die Daten von 804 Frauen ein, die überwiegend erst kurz zuvor Unregelmäßigkeiten in ihrer Zykluslänge registriert hatten, und sich daher wohl in der frühen Perimenopause befanden.

In den Beobachtungsintervallen aller drei Jahre waren Zykluslängen

von 21 bis 35 Tage und Blutungsdauern von 4 bis 7 Tagen ohne einen Tag mit starker Blutung am häufigsten. Etwa 20 % aller Zyklen waren gemessen am ausgebliebenen signifikanten Anstieg der Progesteronausscheidung anovulatorisch. Sie traten sowohl bei Frauen mit einer Zykluslänge <21 Tage (44 %) als auch bei Frauen mit einer Zykluslänge >35 Tage (63 %) deutlich gehäuft auf.

Frauen mit kurzen Zyklen hatten weniger FSH und mehr Estrogenmetaboliten im Urin. In langen Zyklen fanden sich vermehrt eine erhöhte FSH- und erniedrigte Progesteronproduktion.

In anovulatorischen Zyklen war die Wahrscheinlichkeit starker Blutungen wesentlich geringer als in ovulatorischen Zyklen.

Starke Blutungen standen nicht im Zusammenhang mit der Konzentration an Steroidhormonen. Ihr Auftreten korrelierte hingegen mit Adipositas und mit Leiomyomen.

**FAZIT:** In der frühen Phase des menopausalen Übergangs stehen anormale Zykluslängen und Blutungsdauern im Zusammenhang mit Veränderungen im Hormonhaushalt und sind charakteristisch für Anovulation.

→ Bei Frauen in einer frühen Phase des menopausalen Übergangs mit anormal kurzen oder langen Zyklen oder anormal langer oder kurzer Blutungsdauer ist nach diesen Befunden in erster Linie an Anovulation als Ursache zu denken.

jfs ◀

Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, et al. 2008. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. *Obstet Gynecol* 112: 101-108.

## Wie hoch ist der Serotoninspiegel bei postmenopausalen Frauen?

Serotoninerge Systeme werden im Rahmen der hypothalamischen Temperaturregulierung mit der Entstehung menopausaler Symptome in Verbindung gebracht. Aktuell sollte untersucht werden, wie sich ovarielle Hormone, Altern und Art der Menopause auf den Plasma-Serotoninspiegel auswirken (Haliloglu B, et al. 2008):

An der Studie waren 40 prämenopausale, 40 natürlich in die Menopause und 38 chirurgisch in die Menopause gekommene Frauen beteiligt. Neben Serotonin wurden Estradiol, FSH, LH, DHEA-S und Kortisol im Plasma bestimmt, sowie anthropomorphe und anamnestiche Daten erhoben.

Frauen nach chirurgischer Menopause hatten signifikant niedrigere Spiegel an Estradiol, niedrigere Spiegel an DHEA-S und signifikant höhere Spiegel an FSH und Kortisol als Frauen nach natürlicher Menopause.

Die Plasma-Serotoninkonzentration war in der Gruppe von Frauen mit natürlicher Menopause deutlich höher als bei prämenopausalen und Frauen mit chirurgischer Menopause (Abb.).

Der Serotoninspiegel war positiv mit Estradiol sowie DHEA-S und negativ mit FSH wie auch Kortisol korreliert. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und den Jahren seit der Menopause und dem Serotoninspiegel.

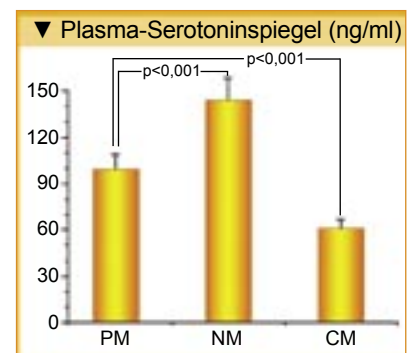
**FAZIT:** Frauen nach natürlicher Menopause hatten höhere und Frauen nach

chirurgischer Menopause niedrigere Plasma-Serotoninspiegel als prämenopausale Frauen.

→ Höhere Plasma-Serotoninspiegel bei Frauen mit natürlicher Menopause werden von den Autoren als möglicher Kompensationsmechanismus für gesunkene Estradiolspiegel diskutiert, durch die die Expression von 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren vorübergehend herunterreguliert ist. Bei natürlicher Menopause adaptiert sich das serotoninerge System zumeist innerhalb weniger Jahre.

jfs ◀

Haliloglu B, Aksungar FB, Ilter E, et al. 2008. Serotonin dilemma in postmenopausal women: Is it low or high? *Maturitas* 60:148-152.



Plasma-Serotoninspiegel bei prämenopausalen (PM) Frauen und Frauen, die normal bzw. chirurgisch in die Menopause (NM bzw. CM) gekommen sind (nach Haliloglu B, et al. 2008).

## Fetale Makrosomie: Ursachen und perinatale Konsequenzen

Der Trend zu höherem Geburtsgewicht ist seit den frühen 1980er Jahren zu beobachten. Noch nicht geklärt ist indes, ab welchem Geburtsgewicht sich die Risiken für perinatalen Tod, Säuglingssterblichkeit und Sectio erhöhen. Auch die Ursachen für diese Risiken und der Zeitpunkt zu dem sie sich auswirken – pränatal, frühneonatal (0-6 Tage), spätneonatal (7-27 Tage) oder postneonatal (28-364 Tage) – bedürfen der Klärung (Zhang X, et al. 2008):

Von den frühen 80er bis in die späten 90er Jahre zeigten europäische und nordamerikanische Statistiken einen deutlichen Anstieg des durchschnittlichen Geburtsgewichts, was auf die Zunahme der durchschnittlichen Körpergröße der Mütter, steigende BMIs und häufigeren Diabetes zurückgeführt wird, sowie auf vermehrten Rauchverzicht der Schwangeren. Seit Ende der 90er Jahre nimmt der Anteil der makrosomen Neugeborenen wieder ab. Der Begriff fetale Makrosomie wird von manchen Autoren ab einem Geburtsgewicht von  $\geq 4\,000$  g verwendet. Das American College of Obstetricians and Gynecologists definiert ihn als ein Geburtsgewicht von  $\geq 4\,500$  g. Auf Seiten der Mutter erhöht fetale Makrosomie das Risiko von prolongierten Geburten, Sectios, postpartalen Blutungen, Infektionen, Lazerationen 4. Grades und thromboembolischen Ereignissen. Zugleich steht sie im Zusammenhang mit erhöhter perinataler Mortalität und neonataler Morbidität.

Einer großangelegten Kohortenstudie wurden die Statistiken über Tod-, Lebendgeburten und Säuglingssterblichkeit des National Center for Health Statistics der USA zugrunde gelegt. Verglichen wurden die Daten von Einlingen mit einem Geburtsgewicht  $\geq 2\,500$  g, geboren von weißen, nicht hispanischen Müttern in der 37-44 Schwangerschaftswoche ( $n=5\,983\,409$ ). Besonderes Augenmerk galt dem Zeitpunkt und den Ursachen von prä- und postnatalen Todesfällen und deren Beziehung zu Geburtsgewicht und maternalen Risikofaktoren.

### Optimale Entbindungsmethode für makrosome Kinder umstritten

Makrosome Kinder wurden vermehrt von Müttern über 35 Jahren zur Welt gebracht. Unter den Müttern von Kindern mit Geburtsgewichten von  $4\,500$ – $4\,999$  g (1,8 % der Gesamtkohorte) war der Anteil von Diabetikerinnen in etwa verdoppelt, bei  $\geq 5\,000$  (0,2 %) vervierfacht. In beiden Gruppen wa-

ren ca. 70 % der Neugeborenen männlich. Die makrosomen Kinder wurden signifikant häufiger durch Sectio entbunden. Dabei bleibt die optimale Entbindungsmethode umstritten: Während bei Kindern über  $5\,000$  g die neonatale Sterberate durch Sectio statistisch leicht sinkt, liegt sie bei Kindern zwischen  $4\,000$  g und  $4\,999$  g über dem Durchschnitt. Da weder Ultraschall noch klinische Vorhersagen bisher ausreichend präzise sind, kann aus ihnen keine eindeutige Handlungsanweisung abgeleitet werden.

**FAZIT:** Bei einem Geburtsgewicht über  $4\,500$  g und insbesondere über  $5\,000$  g ist das Risiko für perinatale Morbidität und Mortalität signifikant erhöht.

→ Ein Geburtsgewicht von  $4\,000$ – $4\,499$  g bedeutet gegenüber einem Geburtsgewicht von  $3\,500$ – $3\,999$  g kein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. Bei  $4\,500$ – $4\,999$  g dagegen führen zu einem signifikant erhöhten Risiko von Todegeburten, traumatischer Geburtsverletzung, Sectio, Mekoniumaspirationssyndrom und früher neonataler Mortalität, vor allem durch Asphyxie. Bei einem Geburtsgewicht von  $5\,000$  g und mehr waren diese Risiken sogar massiv erhöht. In dieser Gruppe traten auch doppelt so viele Fälle von SIDS auf wie bei normosomen Kindern. *el* ◀

Zhang X, Decker A, Platt RW, et al. 2008. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. Am J Obstet Gynecol 198:517.e1-517.e6.

## Höhere Intelligenz durch Muttermilch?

Bislang war unklar, ob spezifische Verhaltensweisen von Müttern, die sich bewusst für längeres und ausschließliches Stillen entscheiden, dazu führen, dass ihre Kinder bei Intelligenz-Tests im Durchschnitt besser abschneiden als nicht gestillte Kinder, oder ob der Intelligenzunterschied auf das gestillt werden an sich zurückzuführen ist. Um das zu klären, wurde eine spezielle randomisierte, kontrollierte Untersuchungsstrategie entwickelt (Kramer MM, et al. 2008):

An der Studie beteiligten sich 31 Geburtskliniken in Weißrussland, die randomisiert entwe-

der ein von der WHO und UNICEF ins Leben gerufenes Programm zur Förderung des Stillens einführen

oder ihre bislang gepflegte Praxis beibehielten. Insgesamt gingen die Daten von 13 889 Kindern in die Analysen ein. Ihre Mütter hatten sich bereits alle vor der Geburt für das Stillen entschieden. Es wurde erwartet, dass Frauen ihre Kinder in Kliniken mit Förderprogramm (Interventionsgruppe) länger und ausschließlicher Stillen würden als Frauen in den Kliniken ohne Förderprogramm (Kontrollgruppe). Die Kinder wurden 6,5 Jahre lang verfolgt in denen Intelligenz-Tests vor-

genommen und Schulnoten verglichen wurden.

### **Vorteile insbesondere bei verbalen Fähigkeiten**

Durch die Intervention mit Hilfe des Förderprogramms erhöhte sich die Rate der stillenden Mütter. Zwischen Kliniken mit und ohne Förderprogramm war der Unterschied bei Müttern die ausschließlich stillten und jenen, die noch zufütterten, besonders groß: 43,3 % versus 6,4 % nach drei Monaten und 7,9 % versus 0,6 % nach sechs Monaten.

Die Kinder der Interventionsgruppe schnitten in allen Intelligenz-Tests signifikant besser ab als die Kinder der Kontrollgruppe. Von ihren Lehrern wurden die Kinder der Interventionsgruppe in ihren Leistungen im Lesen, Schreiben, Rechnen und anderen Fächern im Mittel höher eingestuft als die Kinder in der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede ergaben sich insbesondere im verbalen Bereich.

**FAZIT:** Kinder, die über einen längeren Zeitraum ausschließlich gestillt wurden, profitierten hinsichtlich ihrer kognitiven Entwicklung.

→ Die Daten der bislang größten randomisierten Untersuchung über Auswirkungen der Laktation auf die geistige Entwicklung des Kindes lassen einen deutlichen, kausalen Zusammenhang erkennen. Nicht erkennbar ist indes, ob Stoffe in der Muttermilch, oder ob körperliche und soziale Wechselwirkungen zwischen Mutter und Kind beim Stillen die Intelligenzentwicklung begünstigen. *jfs* ◀

**Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al. for the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group, 2008.** Breastfeeding and child cognitive development. Arch Gen Psychiatry 65:578-584.

## Koffein und Fehlgeburtsrisiko: Kein Ende der Diskussion in Sicht?

Koffeinhaltige Getränke in der Schwangerschaft stehen im Verdacht das Risiko für Fehlgeburten zu erhöhen. Eine Fülle von Untersuchungen zu diesem Problem haben allerdings sehr uneinheitliche Ergebnisse geliefert. Das wird allgemein auf methodologische Schwierigkeiten zurückgeführt. Neue Studien werden zumeist damit gerechtfertigt, die alten Fallstricke umgehen zu wollen. Im Jahr 2008 wurden bereits zwei diesbezügliche Studien veröffentlicht – wieder Mal mit diskrepanten Ergebnissen (Savitz DA, et al. 2008 und Weng X, et al. 2008):



In beiden Studien wurden die Teilnehmerinnen in Interviews nach ihrem Konsum koffeinhaltiger Getränke befragt. Als Fehlgeburten wurde übereinstimmend ein Verlust der Schwangerschaft bis zur 20. Schwangerschaftswoche definiert. In der Studie Savitz et al. waren 33 % und in der Studie Weng et al. 59 % der Fehlgeburten bei der ersten Kontaktaufnahme mit der Studienteilnehmerin bereits eingetreten.

### **Savitz et al.: Ergebnis vom Zeitpunkt der Patientinnenbefragung abhängig**

Es wurden 2 407 Schwangerschaften, von denen es in 258 Fällen zu einer Fehlgeburt kam, analysiert. In der Gruppe der Frauen, die ihre Angaben zum Koffein-Konsum vor Eintritt der Fehlgeburt, d.h. prospektiv gemacht hatten, fanden sich keine stichhalti-

gen Indizien für einen Zusammenhang zwischen Koffein-Aufnahme vor oder in der frühen Schwangerschaft und Fehlgeburtsrisiko. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Zeitpunkt der Exposition mit Koffein (vor Eintritt der Schwangerschaft, vier Wochen nach der letzten Periode, Zeitpunkt des Interviews).

Bei der Analyse der Angaben, die Frauen zu ihrem Koffeinkonsum retrospektiv, d.h. nach dem Verlust der Schwangerschaft gemacht haben, ergab sich ein Zusammenhang mit dem Fehlgeburtsrisiko.

### **Weng et al.: Ergebnis vom Zeitpunkt der Patientinnenbefragung unabhängig**

Von 1 063 Schwangerschaften endeten 172 mit einer Fehlgeburt. Mit zunehmendem täglichen Koffeinkonsum stieg das Fehlgeburtsrisi-

ko. Bei einem Koffeinkonsum von weniger als 200 mg/Tag betrug das korrigierte Hazard Ratio (HR) 1,42 (95 % CI 0,93-2,15) gegenüber Frauen mit völliger Koffeinabstinenz. Belief sich die Koffeinaufnahme auf  $\geq 200$  mg/Tag, lag das korrigierte HR bei 2,23 (95 % CI 1,34-3,69).

Bei Frauen ohne andere Risikofaktoren für Fehlgeburten wie keine vorausgegangene Fehlgeburt, Rauchabstinenz in der Schwangerschaft sowie das Ausbleiben von Übelkeit und Erbrechen war der Zusammenhang zwischen Koffein-Aufnahme und Fehlgeburtsrisiko stärker ausgeprägt als bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.

Der Zusammenhang zwischen Koffeinkonsum und Fehlgeburtsrisiko war unabhängig vom Zeitpunkt der Befragung, d.h. die Erinnerung war durch das belastende Ereignis der Fehlgeburt offenbar nicht getrübt. →



**FAZIT:** Während Savitz et al. für den Bereich, in dem Frauen koffeinhaltige Getränke vor und in der Frühschwangerschaft konsumierten, keine Verbindung zum Fehlgeburtsrisiko ermittelten, fanden Weng et al. ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko in Verbindung mit einer Koffein-Aufnahme von täglich 200 mg oder mehr in der Schwangerschaft.

→ Gesicherte Erkenntnisse darüber, ob bzw. ab welcher Menge Koffein das Fehlgeburtsrisiko möglicherweise

erhöht, sind sicher von Interesse, zumal in unserer Gesellschaft ein hoher Prozentsatz Schwangerer betroffen sein könnte. Doch eine relativ einfache scheinende Analyse erweist sich in praxi als überaus kompliziert. Hierzu tragen sicher in erheblichem Umfang Erinnerungslücken der Frauen bei – insbesondere wenn die Befragten unmittelbar durch das Ereignis einer Fehlgeburt belastet sind. Ein weiterer wesentlicher Faktor für methodische Strenge einer solchen Un-

tersuchung ist die Berücksichtigung von Störfaktoren – hauptsächlich solcher, die mit der Schwangerschaft im Zusammenhang stehen –, deren Auswahl und Gewichtung das Ergebnis in wohl nicht unerheblichem Maße beeinflussen können. *rm* ◀

**Savitz DA, Chan RL, Herring AH, et al. 2008.** Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology* 19:55-62.

**Weng X, Odouli R, Li D-K, 2008.** Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 198:279.e1-279.e8.

## Nitroglyzerin sublingual bei Plazentaretention

Löst sich die Plazenta nicht innerhalb von etwa 30 Minuten nach der Geburt des Kindes von selbst, sollte ab diesem Zeitpunkt in geeigneter Form interveniert werden. Häufig wird Oxytocin injiziert und dem Lösen der Plazenta durch kontrolliertes Ziehen an der Nabelschnur nachgeholfen. In einer schwedisch-norwegischen Studie wurde diesbezüglich die Effektivität einer intravenösen Gabe von Oxytocin in Kombination mit sublingualem Nitroglyzerin geprüft (Eherhovd E, Bullarbo M, 2008):

Die Autoren beschreiben 24 Fälle, in denen die Plazenta trotz intravenöser Gabe von Oxytocin nicht geboren wurde. Die beteiligten Frauen waren über 18 Jahre alt, hatten eine komplikationslose Schwangerschaft und gebaren zum Geburtstermin spontan ein gesundes Kind. Alle Teilnehmerinnen erhielten 1 mg Nitroglyzerin sublingual, um das Ablösen der Plazenta zu fördern. Etwa fünf Minuten nach Absorption des Wirkstoffs durch die Mundschleimhaut wurde für maximal fünf Minuten kontrolliert an der Nabelschnur gezogen.

### *Sequenzielles intravenöses Oxytocin und Nitroglyzerin sublingual effektiv bei Plazentaretention*

Einundzwanzig von 24 Frauen gebaren die Plazenta nach sequenzieller Behandlung mit Oxytocin und Nitroglyzerin sublingual. Bei den restlichen drei Patientinnen führte die Methode trotz kontrollierten

Ziehens an der Nabelschnur nicht zum Erfolg.

Vier Frauen zogen es vor, Stickstoffmonoxid (NO) zu inhalieren als kontrolliert an der Nabelschnur gezogen wurde. Acht Frauen hatten sich für eine Epiduralanästhesie entschieden, die bei Beginn der Wehentätigkeit eingeleitet worden war. Keine weitere Analgesie oder Anästhesie erfolgte im Rahmen der Behandlung mit sublingualem Nitroglyzerin.

In allen Fällen kam es zu einem Absinken des Blutdrucks, der jedoch klinisch nicht relevant war.

Der Gesamtblutverlust betrug im Mittel 482 ml – in keinem Fall mehr als 900 ml.

**FAZIT:** Die sequenzielle Verabreichung von Oxytocin und Nitroglyzerin sublingual scheint eine wirksame Methode in der Behandlung bei Plazentaretention zu sein.

→ Plazentaretention ist eine relativ häufig auftretende geburtshilfliche Komplikation (Literaturanga-

ben: 1,1 % bis 3,3 % aller vaginalen Geburten). Anhand ultrasonographischer Befunde wurde geschlossen, dass retro-plazentare myometriale Kontraktionen zur Ablösung der Plazenta erforderlich sind. Zudem soll die Plazenta selbst zu ihrer Ablösung beitragen. Oxytocin stimuliert die Bildung von NO in den fetalen Membranen während der Wehentätigkeit. Auch die Haftzotten der Plazenta können – durch NO kontrolliert – kontrahieren und relaxieren.

Die Autoren weisen darauf hin, dass Nitroglyzerin nicht in Fällen mit postpartalen Blutungen und bei Hypovolämie gegeben werden darf. Bei der Anwendung von Nitroglyzerin ist eine rasch laufende intravenöse Infusion obligatorisch, und Adrenalin sollte für den Fall einer hypotensiven Reaktion bereitstehen.

In den letzten knapp 20 Jahren ist verschiedentlich über die rasche und vorübergehende Auslösung zervico-uteriner Kontraktionen durch intravenöse Gabe von Nitroglyzerin bei der Durchführung einer manuellen Extraktion bei Plazentaretention berichtet worden. Die Autoren der aktuellen Prüfung berichteten bereits in einer Pilotstudie über die erfolgreiche Ablösung der Plazenta mit sublingualem Nitroglyzerin bei zwölf Frauen mit Plazentaretention. *rm* ◀

**Eherhovd E, Bullarbo M, 2008.** Sublingual nitroglycerin seems to be effective in the management of retained placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87:222-225.



## Atriales natriuretisches Peptid im menschlichen Uterus

Atriales natriuretisches Peptid (ANP) und andere natriuretische Peptide sind im menschlichen Uterus nachgewiesen worden. Sie wurden mit einer Rolle bei der myometrialen Relaxation in Verbindung gebracht. Aktuell sollten In-vitro-Untersuchungen klären, welchen Effekt ANP auf die Kontraktilität des Uterus hat, und inwieweit ANP und NP-Rezeptoren der Typen A, B und C im myometrialen Gewebe exprimiert werden (Cootauco AC, et al. 2008):

Myometriales Gewebe stammte von 42 Frauen, die sich vor dem Geburtstermin (n=12) oder zum Geburtstermin (n=30) zum ersten oder wiederholten Mal einer Kaiserschnitt-Operation unterzogen. Die Biopsien (20 mm<sup>3</sup>) wurden dem oberen Rand des unteren Uterussegments entnommen.

### Signifikante Senkung der Kontraktionsfrequenz durch ANP

Mit Oxytocin wurden im myometrialen Gewebe, das unter isometrischer Spannung stand, regelmäßige Kontraktionen ausgelöst. Durch Zusatz von ANP kam es dosisabhängig zu einer signifikanten Abnahme der Kontraktionsfrequenz (Abb.).

### Nachweis von ANP und NP-Rezeptoren in humanem Myometrium

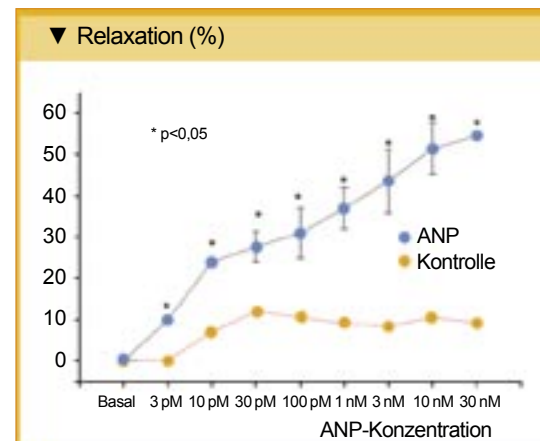
Das mittels Radioimmunoassay bestimmte ANP im Myometrium aus

drei Schwangerschaftsabschnitten (28.-31., 32.-35., 37.-41. SSW) ließ einen Trend zur höheren Expression mit zunehmendem Gestationsalter erkennen.

Mittels Protein-Nachweis (Western-Blot) wurden die NP-Rezeptoren A, B und C im myometrialen Gewebe nachgewiesen. Eine Abhängigkeit der Expression vom Gestationsalter ergab sich nur für den NP-Rezeptor A. In Proben von Patientinnen vor der 37. SSW war die Expression des NP-Rezeptors A signifikant höher als in Proben ab der 37. SSW.

**FAZIT:** Im Myometrium gebildetes atriales natriuretisches Peptid hat eine dosisabhängige relaxierende Wirkung am Uterus.

→ Bisherige Untersucher (Teller JF, et al. 2001) hatten keine Veränderung der Kontraktilität des Myometriums von Frauen zum Geburtstermin (keine Wehentätigkeit) durch ANP in vitro nachweisen können.



Dosisabhängiger Effekt von atrialem natriuretischen Peptid (ANP) auf die Kontraktilität frischen humanen Myometriums (nach Cootauco AC, et al. 2008).

Aus den aktuellen Ergebnissen lässt sich hingegen auf eine Rolle von ANP bei der Ruhigstellung des Uterus schließen. Die Autoren postulieren, dass der Uterus mit zunehmender Ausdehnung in der Schwangerschaft – ähnlich wie die Vorhöfe in der Dehnungsphase – vermehrt ANP sezerniert. *rm* ◀

**Cootauco AC, Murphy JD, Maleski J, et al. 2008.** Atrial natriuretic peptide production and natriuretic peptide receptors in the human uterus and their effect on myometrical relaxation. *Am J Obstet Gynecol* doi:10.1016/j.ajog.2008.05.019

**Teller JF, Itoh H, Thompson A, et al. 2001.** Activity and expression of soluble and particulate guanylate cyclase in myometrium from nonpregnant and pregnant women: down-regulation of soluble guanylate cyclase at term. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5934-5943.

Durchflusszytometrie. Der HPV-Status wurde durch eine reverse Hybridisierung mit Tumormaterial bestimmt. Verschiedene HPV-Subtypen wurden mittels DNA-Analyse (Polymerase-Kettenreaktion) identifiziert.

### Klinisches Stadium und Grad der Tumordifferenzierung als prognostische Marker

Der Status der HPV-Infektion hatte in dieser Patientenpopulation keinen Einfluss auf die Überlebensraten und korrelierte mit keinem der untersuchten Parameter. Die univariate Analy-

## Hat der HPV-Status beim Zervix-Adenokarzinomen prognostische Bedeutung?

Die Rolle einer Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) in der Prognose beim zervikalen Adenokarzinom ist nicht geklärt. Als prognostische Faktoren dienen daher in der Regel klinisches Stadium, Alter, Histopathologie, Tumorgroße und Lymphknotenbefall. Kroatische Mediziner verglichen die Vorhersagekraft klassischer klinischer Prognosekriterien mit der des DNA-Ploidie-Status und des HPV-Status (Dabic MM, et al. 2008):

In der Studie wurden die klinischen Daten von 51 Patientinnen mit zervikalen Adenokarzinomen analysiert, die zwischen 1978 und 2004 in der Universitätsklinik in Zagreb behan-

delt wurden. Die Forscher analysierten in der Histopathologie Subtypen, Differenzierungsgrad und Kernstatus der Tumorzellen, dazu die DNA-Ploidie (Zahl der Chromosomensätze) per

se zeigte einen starken Zusammenhang zwischen Überlebensrate und klinischem Stadium sowie Grad der Tumordifferenzierung. Beide Parameter waren auch in der multivariaten Analyse signifikante Prädiktoren für das Überleben. Menstruationsstatus, Kernstatus, DNA-Ploidie und Proliferationsgrad hatten hingegen keinen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen.

**FAZIT:** HPV ist zwar ein anerkannter Faktor in der Ätiologie des Zervixkarzinoms, doch bei bestehenden Tumoren hatte der HPV-Status keinen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen.

→ Die besten Prognosekriterien waren das klinische Stadium und der Grad der Tumordifferenzierung. Größere klinischen Studien könnten zeigen, ob der HPV-Status und auch mögliche Koinfektionen mit verschiedenen Subtypen vielleicht doch eine Rolle beim Fortschreiten der Tumorerkrankung spielen könnte, wie die Forscher als Ausgangshypothese ihrer Studie vermutet hatten. Interessant ist hier die Frage, an welcher Stelle die Viren in die Regulation der Zelle eingreifen und das Tumorstadium auslösen. Diesen Ansatzpunkt verfolgen auch molekularbiologische Untersuchungen, die beispielsweise die Expression verschiedener On-

kogene als prognostische Faktoren analysieren. Die zentrale Frage für zukünftige Studien ist also nicht so sehr, ob HPV vorhanden sind, sondern wie sie in die Regulation der Zelle eingreifen.

Bei 60 % bis 90 % der zervikalen Adenokarzinome lassen sich HPV nachweisen – am häufigsten die Typen 16, 18 und 45.

Der DNA-Ploidie-Status ist ein wichtiger Prognosefaktor bei Endometrium- und Ovarialkarzinomen. *mf* ◀

**Dabic MM, Nola M, Tomicic I, et al. 2008.** Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic significance of clinicopathologic parameters, flow cytometry analysis and HPV infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87: 366-372.

## Lassen sich Endometriom-Rezidive postoperativ durch orale Kontrazeptiva verhindern?

Die Rezidivrate operativ entfernter ovarieller Endometriosezysten ist sehr hoch. Da Ovulationen als möglicher Auslöser für ovarielle Endometriose gelten, untersuchte ein Team von Gynäkologen aus verschiedenen Mailänder Kliniken, ob durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva Rezidive bei Frauen nach der Entfernung von Endometriosezysten vermieden werden können (Vercellini P, et al. 2008):

Die Rezidivrate von ovariellen Endometriosezysten liegt zwei bis fünf Jahre nach der Operation zwischen 12 % und 30 %. Die operative Entfernung von Endometriose verbessert die Empfängnis-wahrscheinlichkeit und wohl auch die ovarielle Restfunktion.

Zur Rezidivprophylaxe wurde den 227 Studienteilnehmerinnen unter 40 Jahren, bei denen Endometrioma laparoskopisch entfernt worden waren, nach der Op eine niedrig dosierte monophasische Pille angeboten. Frauen, die von dem Angebot Gebrauch machten, erhielten ein Präparat mit der Kombination aus Ethinylestradiol (0,02 mg) und Desogestrel (0,15 mg). Die Patientinnen wurden einen Monat post Op und danach alle sechs Monate klinisch und sonogra-

fisch untersucht. Der Beobachtungszeitraum belief sich auf maximal 36 Monate.

### *Drastische Senkung des postoperativen Endometriom-Rezidivrisikos bei Einnahme eines Ovulationshemmers*

Von 227 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen nahmen 102 (37 %) über den gesamten Studienverlauf orale Kontrazeptiva ein, weitere 129 (46 %) verwendeten sie zeitweise und 46 Frauen (17 %) verzichteten ganz darauf. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 28 Monate. Bei 74 Frauen (27 %) traten erneut Endometriosezysten auf. In der kumulativen Analyse über 36 Monate waren 94 % der Frauen, die ständig

Kontrazeptiva einnahmen, frei von ovariellen Endometriosezysten. Unter den Frauen, die während der Studie keine Pille eingenommen hatten, war hingegen nur bei 51 % keine erneuten Endometrioma sichtbar. Im Vergleich zur Referenz ohne Kontrazeptiva ergibt sich bei stetiger Hormongabe eine absolute Risikoreduktion um 47 %.

**FAZIT:** Durch hormonelle Suppression der Ovulation mit oralen Kontrazeptiva konnte die Rezidivrate von ovariellen Endometriosezysten deutlich gesenkt werden.

→ Die in dieser Studie beobachtete Endometriom-Rezidivrate nach konservativer operativer Behandlung, ist höher als sie bisher meist beschrieben wurde. Sie deckt sich aber mit der in anderen neueren Studien, so dass für aktualisierte Zahlen größere Kohortenstudien nötig wären. Wenn die präventive Wirksamkeit von Kontrazeptiva sich auch in kontrollierten Studien reproduzieren ließe, könnte die Rezidivrate von ovariellen Endometriosezysten insbesondere bei Frauen ohne Kinderwunsch durch Hormongabe deutlich gesenkt werden. *rm* ◀

**Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, et al. 2008.** Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 198:504.e1-504.e5.

## Wird das Brustkrebsrisiko von der Hygiene in frühester Jugend bestimmt?

Nach moderner Auffassung gibt es nicht die eine Ätiologie von Krebs. Vielmehr muss jede Krebsart gesondert betrachtet werden. Hinweise auf die jeweilige Ätiologie lassen sich unter Umständen den in verschiedenen Populationen unterschiedlich hohen Risiken für bestimmte Krebsarten entnehmen. Diesbezüglich untersuchte eine kanadisch/US-amerikanische Arbeitsgruppe das Brustkrebsrisiko in Verbindung mit Krebsarten, bei denen Pathogene eine Rolle spielen anhand von Daten aus zahlreichen Populationen weltweit (Savu A, et al. 2008):

Als Krebsarten mit mikrobiellem Hintergrund gelten Zervix-, Leber- und Magenkarzinome. Ursächliche Zusammenhänge bestehen mit spezifischen humanen Papillomaviren, Hepatitis-B-Viren bzw. *Helicobacter pylori*.

Aus Daten des „Cancer Incidence in Five Continents (CI5)“ Reports wurden die altersspezifischen Inzidenzraten von Brust, Zervix, Leber- und Magenkrebs bei 74 weiblichen Bevölkerungsanteilen in Afrika (2) Amerika (22), Asien (19), Europa (25) und Ozeanien (6) anhand der ICD-9- bzw. ICD-10-Klassifizierung extrahiert.

### Inverse Beziehung von Brustkrebsrate und Rate an mikrobiell verursachten Krebsarten

Die CI5-Daten lassen erkennen, dass das Produkt aus Brustkrebsinzidenz und der Inzidenz mikrobiell verursachter Krebsarten in der weiblichen Bevölkerung weltweit nahezu konstant ist. Als „Best Fit“ dieser inversen Beziehung erwies sich eine Hyperbel. Aus dieser speziellen Form der Beziehung lassen sich aufgrund mathematischer Überlegungen epidemiologische Folgerungen ableiten.

(1) Das relative Brustkrebsrisiko in Population A gegenüber dem in Population B ist gleich dem relativen Risiko für „mikrobiellen“ Krebs in Population B gegenüber dem in Population A. Das gilt für beliebige zwei Populationen.

(2) Der proportionale Anteil des Brustkrebsrisikos in Population A, das beliebigen Risikofaktoren zuzurechnen ist, entspricht dem Anteil des

„mikrobiellen“ Krebsrisikos, der Risikofaktoren in Population B zuzurechnen ist. Das gilt ebenfalls für beliebige zwei Populationen.

Die beobachtete hyperbolische Beziehung lässt sich durch ein Modell mit Differenzialgleichungen beschreiben. In diesen spielt ein Faktor („Expositionen“ aus epidemiologischer Sicht) eine Rolle, bei dessen Erhöhung das Brustkrebsrisiko zu- und zugleich das „mikrobielle“ Krebsrisiko abnimmt. Der Grad der Expositionen wurde für alle 74 Populationen berechnet.

Die Graphen der Lösungen des Differenzialgleichungssystems (Abb. 1) stimmen gut mit den beobachteten Brustkrebsraten und den Raten an „mikrobiellem“ Krebs überein. Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass die Exposition mit Pathogenen eine Rolle in der Ätiologie von Brust-

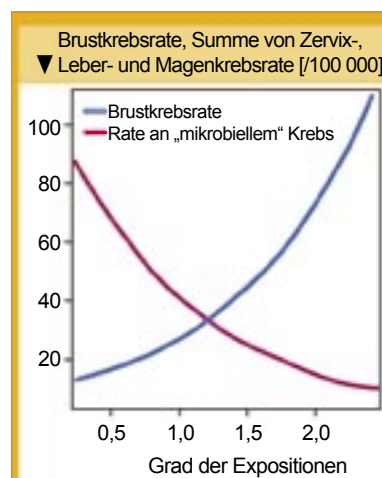


Abb. 1: Plots der Lösungen des Differenzialgleichungssystems für Brustkrebsraten (blau) und Raten „mikrobieller“ Krebsarten (rot) in Abhängigkeit vom berechneten Expositionsgrad (nach Savu A, et al. 2008).

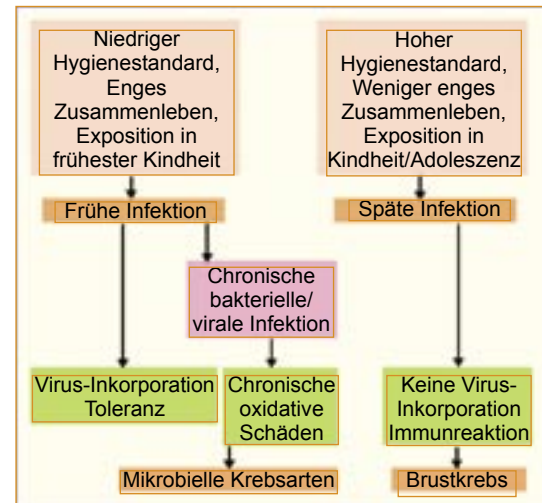


Abb. 2: Hypothetische Mechanismen, die entweder das Brustkrebsrisiko oder das Risiko für mikrobiell verursachte Krebsarten erhöhen (nach Savu A, et al. 2008).

krebs spielt, wie das für die „verzögerte“ Exposition mit dem Epstein-Barr-Virus postuliert wurde.

**FAZIT:** Die Ätiologie von Brustkrebs könnte eine relevante Verbindung mit der Exposition gegenüber Mikroorganismen – respektive deren Ausbleiben in frühester Jugend – haben.

→ Die Autoren offerieren folgende biologische Hypothese: Bei niedrigeren Hygienestandards und engem Zusammenleben ist die Exposition mit spezifischen (oder allgemeinen) Mikroben bereits im Kleinkindalter sehr stark und das Infektionsrisiko sehr hoch. In zahlreichen Fällen kommt es zur Toleranzentwicklung bei chronischer Infektion/Entzündung. Als Folge treten oxidative Schäden an der DNA auf, die zu Krebserkrankungen führen können.

Ist der Hygienestandard hingegen hoch und das Zusammenleben weniger gedrängt, ist die Exposition mit Mikroben deutlich geringer, so dass es erst später zur Infektion kommt und spezifische Immunreaktionen zu anderen Entzündungsreaktionen und DNA-Schäden führen (Abb. 2). jfs ◀

Savu A, Potter J, Li S, Yasui Y. 2008. Breast cancer and microbial cancer incidence in female populations around the world: a surprising hyperbolic association. Int J Cancer 123:1094-1099.



## Dickmacher: Zu kurzer und zu schlechter Schlaf



**C**hronischer Schlafmangel und schlechte Schlafqualität dürfen nach Auffassung von Prof. Eve van Cauter (Chicago) an der heutigen epidemisch verbreiteten Adipositas und der rasanten Zunahme von Diabetes nicht ganz unbeteiligt sein.

Das chronische Schlafdefizit sieht die Referentin als eine Begleiterscheinung der neuen „24-Stunden-Gesellschaft“ an. Aus epidemiologischen Studien ist bereits ein Zusammenhang zwischen „kurzen Nächten“ und einem erhöhten Body Mass Index bekannt, der auch nach Berücksichtigung der unterschiedlichsten Einflussfaktoren bestehen bleibt.

Lange Arbeitstage, nächtliche Dissoziationen – bei der jüngeren Generation ist Schlafmangel schon fast die Regel. Bei den Älteren wiederum bestehen häufig Schlafprobleme. Angesichts der steigenden Lebenserwartung ist eine Zunahme dieser Störungen abzusehen.

Untersuchungen bei Gesunden zufolge führt eine verkürzte Nachtruhe von vier bis sechs Stunden zu negativen Auswirkungen auf die

Glukose-Homöostase: Die Insulinsensitivität sinkt rasch und ausgeprägt, ohne dass eine adäquate Kompensation der  $\beta$ -Zell-Funktion eintritt – was einem erhöhten Diabetes-Risiko gleichkommt.

Diese negativen Auswirkungen scheinen durch eine Reihe von Faktoren vermittelt zu werden, darunter eine vermehrte Sympathikus-Aktivität, verminderte Glukose-Aufnahme des Gehirns und erhöhte morgendliche Kortisolspiegel.

Auch ein ausreichend langer, aber qualitativ schlechter Schlaf wird mit einem erhöhten Diabetes-Risiko in Verbindung gebracht: Durch die selektive Suppression der „non-REM“ oder slow-wave-Stadien – eine erbliche Störung – wird die Insulinempfindlichkeit sehr schnell signifikant vermindert. Auch prospektive Studien bei Kindern und Erwachsenen zeigen mehrheitlich eine Beziehung zwischen Schlafstörungen und erhöhtem Diabetes-Risiko auf.

Chronischer Schlafmangel wirkt sich zusätzlich auf die neuroendokrine Kontrolle des Appetits aus:



Werden Kalorienzufuhr und Energieverbrauch kontrolliert, besteht offensichtlich eine negative Korrelation zwischen Leptinspiegeln und Schlafdauer. In einer randomisierten Cross-over-Studie, bei der die Teilnehmer zwei Nächte nur vier oder aber die normalen acht Stunden schlafen durften, fielen während der kurzen Nächte die Leptinspiegel ab und die Ghrelin-Konzentrationen stiegen an. Das veränderte Verhältnis beider Hormone korrelierte streng mit verstärktem Hungergefühl – d.h. die „Kalorienanzeige“ ist gestört.

Ob sich die Adipositaswelle allerdings allein durch mehr Schlaf eindämmen lässt, darf bezweifelt werden. Als guter Anfang eines Programms ist mehr Schlaf aber sicher eine gute Idee – körperliche Aktivität vorweg macht müde. Der Hunger wird dann einfach verschlafen. Süße Träume machen per se nicht dick. **Le ◀**

## Rasieren gefährdet Kondom



**S**ollen Kondome ihre Funktion erfüllen, müssen sie erheblichen Reibungskräften widerstehen können. Besonders kratzfest sind sie offensichtlich aber nicht, wie eine Untersuchung der Universitäts-Frauenklinik Bochum nahe legt.

Dass die Notfallkontrazeption und der Behaarungsstatus junger Frauen in der Genitalregion etwas miteinander zu tun haben – auf diesen Zusammenhang muss man erstmal kommen. Das Verdienst hierfür kommt dem aufmerksamen Team um Dr. Alexander Keck zu. Bei rund 300 Fällen postkoitaler Kontrazeption war den Frauenärzten aufgefallen, dass

überproportional viele Patientinnen, die sich wegen zerrissener Kondome einer Notfallkontrazeption unterzogen, ihre Schamhaare weitgehend oder komplett entfernt hatten. Den vermuteten Zusammenhang haben die Kliniker bei 56 Patientinnen retrospektiv überprüft.

Wie der Frauenarzt bei der 207. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Bochum erläuterte, erfolgte eine Differenzierung nach der Indikation zur Notfallkontrazeption; gerissene Kondome machten zwei Drittel der Fälle aus. Von allen Patientinnen waren zwei

Drittel komplett enthaart („brazilian style“), das restliche Drittel wies ein mehr oder weniger stark modelliertes Bild der Schambehaarung („ticket métro“) auf. Nicht ganz überraschend: Die komplett enthaarte Gruppe war im Durchschnitt deutlich jünger. Die mittlere Altersdifferenz von rund sieben Jahren erwies sich als statistisch signifikant.

Fassbare Unterschiede zwischen den Gruppen auch bei den Indikatio-





nen zur Notfallkontrazeption mit einem deutlich gesteigerten Risiko für Kondomdefekte war bei kompletter Enthaarung: 75% der „glatt rasierten“ Patientinnen suchten wegen eines gerissenen Kondoms akut Hilfe (28 von

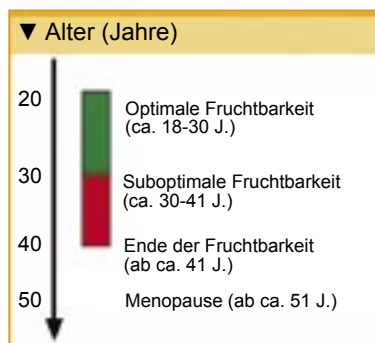
37 Frauen), während die Frauen mit natürlicher oder Restbehaarung nur in 42% kamen, weil das Latexteil den Dienst „versagt“ hatte.

Insofern scheint die völlige Enthaarung – oder eher die nachwach-

senden Stoppeln – eine Rolle bei der Schädigung der strukturellen Integrität von Latex-Kondomen zu spielen. Offen bleibt, ob die Technik der Enthaarung maßgeblichen Einfluss auf die „Kratzbürstigkeit“ hat. **Le ◀**

## Aktionen gegen die „Generation kinderlos“

Der gesellschaftliche Trend, Kinder erst spät oder gar nicht zu bekommen, limitiert die Hilfen, die



Die fertilen Phasen der Frau.

die Reproduktionsmedizin anbieten kann.

Bei Frauen im „richtigen“ Alter – ideal sind 35 Jahre und jünger – kann die assistierte Reproduktion die Chancen auf ein eigenes Kind durchaus erhöhen, so Prof. Egbert te Velde (Utrecht). Daraus ziehen viele Paare den Rückschluss, sie könnten sich mit der Familienplanung ruhig noch Zeit lassen. Fatalerweise paart sich diese Vorstellung noch mit einer massiven Überschätzung der fertilen Phase der Frau: In der breiten Bevölkerung ist weitgehend unbekannt, dass die ovarielle Uhr bereits mit 35 Jahren schneller läuft



24. Jahrestreffen  
der ESHRE  
6. bis 9. Juli 2008  
in Barcelona

und sich der dann noch vorhandene Follikelpool beschleunigt leert.

„Die Perioden der optimalen und suboptimalen Fruchtbarkeit müssten verschärft ins Bewusstsein der Gesellschaft gerückt werden.“ Der Referent forderte in diesem Zusammenhang Kampagnen in Schulen und Praxen, aber auch Initiativen aus der Politik. **Le ◀**

## Europa-Register zeigt Schwachstellen auf: Zwillinge bei IVF/ICSI doppelt so häufig wie bei Inseminationen

Das europäische Register (419 000 Behandlungszyklen mit IVF- und ICSI-Maßnahmen) lässt einen klaren Anstieg von „Kryozyklen“ erkennen: In rund einem Viertel der Fälle wurden im Jahr 2005 aufgetaute Embryonen übertragen. Hierdurch ist – so Prof. Anders Nyboe Andersen (Kopenhagen) – die Mehrlingsrate weiter reduziert worden. Einen Wermutstropfen hatte der Kopenhagener aber trotzdem parat:

Immer noch liegen die Schwangerschaftsraten bei Kryo-transfers mit knapp 20 % deutlich niedriger als in Frisch-Transfers (30 %). Die Mehrlingsrate – bei IVF/ICSI-Zyklen jetzt auf 20 % abgesunken, liegt doppelt so hoch wie in den über 145 000 er-

fassten Inseminationszyklen (10,6 %). Hier wurde insgesamt eine deutlich niedrigere Schwangerschaftsrate von 12,9 % erhoben, wobei ein starker Abfall bei älteren Frauen (>40 Jahre) dokumentiert ist.

Als hauptsächliche Veränderung bezeichnete Andersen den „unerklärlichen“ Anstieg der ICSI auf inzwischen 66 %. „Die Indikation hat sich nicht verändert“ betonte er. Trotzdem findet in der Türkei, Polen und Spanien die IVF so gut wie nicht mehr statt.

Führend bei der Zahl der Zyklen ist Frankreich vor Deutschland, England und Spanien. Bei der Verfügbarkeit steht Dänemark an erster Stelle, fast gleich hoch liegt sie in Belgien.



Beim Anteil der ART-Kinder an den Lebendgeburten ist derzeit Slowenien Spitzenreiter (3,9 %), gefolgt von Dänemark wie auch Belgien (3,5 %) Skandinavien (2,7-2,9 %). In Frankreich und England liegt der Wert jetzt deutlich höher (1,7 bzw. 1,6 %) als in Deutschland (1,3 %), wo im Vergleich zu 2003 eine Halbierung eingetreten ist. **Le ◀**

## Assistierte Reproduktion: Anteil über 35-Jähriger steigt unaufhaltsam



Ungewollt kinderlose Patientinnen suchen immer häufiger und in zunehmend höherem Alter Rat beim Spezialisten. In Deutschland ist das mittlere Alter von IVF/ICSI-Patientinnen von 1997 bis 2006 zwar „nur“ um zwei Jahre (von 32,5 auf 34,5 Jahre) angestiegen. Doch Frauen, die 36 Jahre und älter sind, stel-

len im zuletzt dokumentierten Zeitraum, dem Jahr 2006, einen Anteil von 42 %. Noch im Jahr 1995 machten Patientinnen von 35 Jahren und älter mit 35 % einen deutlich geringeren Anteil aus.

An der Universität Maastricht ist die Entwicklung noch gravierender: Dort hat sich der Anteil der über 35-

jährigen Patientinnen von 1985 bis 2005 fast vervierfacht (von 7,9 auf 29,5 %). In diesem Alter ist die spontane Konzeptionsrate bereits auf 43 % pro Jahr abgefallen, sofern keine zusätzlichen Infertilitätsfaktoren vorliegen, erklärte Dr. Aiska de Graaf. In Zukunft wird die Nachfrage nach ART-Maßnahmen steigen, doch angesichts der altersbedingt verminderten Ovarreserve seien die Erfolgsaussichten begrenzt, prognostizierte die Referentin. **Le ◀**

## „Kryo“-Kinder etwas schwerer und seltener früh geboren als „Frischlinge“

Die Erbenisse bei der Übertragung aufgetauter Embryonen hinsichtlich Frühgeburtslichkeit und Geburtsgewicht sind besser als beim Frischtransfer.

Aus bisher ungeklärten Gründen kommen IVF/ICSI-Kinder normalerweise früher und mit einem niedrigeren Geburtsgewicht zur Welt. Das gilt offensichtlich aber nur für den Frisch-Transfer. Bei „Kryo-Einlingen“ hat Dr. Anja Pinborg (Kopenhagen) eine signifikant längere Schwangerschaftsdauer ( $277 \pm 15$  Tage versus  $274 \pm 16$  Tage)

ermittelt. Das Geburtsgewicht lag um rund 200 g höher.

Der Anteil an Einlingen mit niedrigem Geburtsgewicht war im Vergleich signifikant niedriger (5,1 versus 8,1 %), gleiches ergab sich bei der Frühgeburtslichkeit (<37. SSW, 6,2 versus 9,1 %). Deutlich geringer war auch der Prozentsatz der „Kryo-Säuglinge“, die einer Intensivbetreuung bedurften (18,7 versus 27,8 %) – ein Unterschied, der bei Betrachtung reiner Einlings-Schwangerschaften allerdings nicht mehr bestand.

In die Studie gingen alle 1 267 dänischen Kinder ein, die zwischen 1995 und 2006 nach Kryotransfers zur Welt gekommen sind. Zum Vergleich wurden die Daten der 17 875 IVF/ICSI-Kinder nach Frisch-Transfer herangezogen. Dabei konnte kein erhöhtes Risiko für Malformationen festgestellt werden (Kryo: 7,1 %, Frisch: 8,8 %) – ein Punkt, der sich auch im etwas umfangreicheren schwedischen Geburtenregister bestätigte.

„Diese Ergebnisse geben eine gewisse Sicherheit, und wenn sich die Resultate bestätigen, kann der „Kryo-transfer in höherem Maße als heute empfohlen werden“, resümierte die Referentin. **Le ◀**

## Eltern-Kind-Beziehung auch bei Donation normal

Die Eltern-Kind-Beziehung und die wichtigsten anderen psychologischen Kennzeichen von Familien mit Kindern aus Donor-Inseminationen, Eispende-Zyklen oder Leihmutterschaft sind einer ersten weltweiten Untersuchung zufolge normal.

„Wir haben mehr Übereinstimmungen als Differenzen gefunden“ berichtete Polly Casey vom Zentrum für Familienforschung in Cambridge. Die Studie umfasste 39 Familien mit Leihmutterschaft, 43 mit Donor-Inseminationen, 46 mit Eispende und 70 Familien mit spontanen Schwan-

gerschaften. Die Kinder sind inzwischen etwa sieben Jahre alt. Eltern, Kinder und Lehrer gaben Antworten auf standardisierte Fragen, unter anderem zu Kompetenz und sozialer Akzeptanz, kognitiver Kompetenz und mütterlicher Akzeptanz.

Im Vergleich zu den Familien mit einem Samenspende-Kind, ließ sich bei den beiden anderen Gruppen ein leichter dahingehender Trend feststellen, dass die Eltern sensibler auf Ängste und Sorgen der Kinder reagierten. Im Vergleich mit den Nicht-ART-Eltern war in allen drei Gruppen

ein leichter Trend zu einer verstärkten emotionalen Bindung zu sehen, so der Bericht.

Bis auf die Gruppe der „Leihmutter-Kinder“ – hier waren 89 % über die Art ihrer Konzeption aufgeklärt – verheimlichten rund zwei Drittel der Eltern der beiden anderen Gruppen den Kindern die Information über die involvierten Dritten.

Die Kinder selbst wurden psychologisch positiv eingestuft, es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Familien. Im Urteil der Lehrer schnitt der „aufgeklärte“ Nachwuchs in emotionaler Hinsicht etwas besser ab – was die Referentin als wichtigen Aspekt in der Beratung der Paare wertete. **Le ◀**

## Ältere Männer – schlechtere Erfolge bei Insemination

Neben dem mütterlichen Alter spielt offensichtlich doch auch das paternale Alter beim Erfolg einer Insemination (IUI) eine Rolle: Ist der Vater „in spe“ über 35 Jahre alt, dauert es signifikant länger, bis eine Schwangerschaft eintritt. Zusätzlich ist die Abortrate signifikant höher.

Zu diesem Ergebnis kamen Dr. Stephanie Belloc und Kollegen (Paris) mit Hilfe einer multivariaten Analyse

von 12 236 Paaren, die sich im Eylau Zentrum innerhalb von fünf Jahren (2002 bis 2006) einer homologen IUI unterzogen hatten. Es bestätigte sich der bekannte negative Alters-Effekt bei Frauen: Die Schwangerschaftsraten bei über 35-Jährigen lagen mit 8,9 % deutlich niedriger als bei Jüngeren (14,5 %), auch die Abortrate stieg altersassoziiert.

Fast genauso stark wirkte sich allerdings das paternale Alter aus: Verglichen mit Patienten um 35 Jahre fiel beim Einsatz von Samenproben von über 45-Jährigen die Schwangerschaftsrate von 14,4 auf 9,3 % ab. Die Abortrate wiederum stieg bereits signifikant ab einem Alter des Partners von 35 Jahren an. **Le ◀**



## Stammzell-Pioniere in Brüssel

Erstmals ist es gelungen, aus der Blastomere eines humanen 4-Zell-Embryos eine Stammzelllinie zu etablieren. Überzählige, gespendete reife Eizellen wurden mit Donor-Sperma inseminiert, die entstandenen 4-Zeller in 12 Blastomeren gesplittet, in vitro bis zum Morula-Stadium kultiviert und daraus auf konventionelle Art embryonale Stammzellen gewonnen. Wie Dr. Hilde van de Velde (Brüssel) darlegte, dient die Arbeit einmal dazu, den genauen Zeitpunkt der Transition von der Toti- zur Pluripotenz zu ermitteln. Zum zweiten könnte in weiteren Studien geklärt werden, ob und in wie weit der Embryo Schaden nimmt, wenn die PID im 4-Zell- anstelle des üblichen 8-Zell-Stadiums erfolgt. **Le ◀**

## Normale Entwicklung bei PID-Kindern

Kein Unterschied im frühkindlichen Wachstum und keine vermehrten Hospitalisierungen, normale motorische, mentale und sozio-emotionale sowie Sprachentwicklung – das ist das Fazit einer Studie mit 70 Einlingen, die nach einer Präimplantationsdiagnostik (PID) zur Welt gekommen sind. Prof. Maryse Bonduelle

hat die PID-Kinder in Brüssel mit gleich großen Gruppen von ICSI- und spontan konzipierten Einlingen bis zu einem Alter von zwei Jahren verglichen. Bei der PID werden dem frühen Embryo eine oder zwei Zellen entnommen, um bekannte hereditäre Erkrankungen vor dem Transfer auszuschließen. **le ◀**

## Indometacin gegen vorzeitige Ovulation

Enttäuschend verlief die Placebo-kontrollierte Studie, bei der mit Hilfe des antiphlogistisch wirkenden Indometacin in „modifizierten natürlichen Zyklen“ die vorzeitige Ovulation – ein inflammatorischer Prozess – verhindert werden sollte.

Das Team der Universität Groningen setzt bei jungen Frauen auf den natürlichen Zyklus, verabreicht ab einem Follikeldurchmesser von 14 mm GnRH-Antagonisten und Gonadotropine und triggert die Ovulation mit hCG. Trotzdem kommt es in 10 % der Fälle zu vorzeitigen Ovulationen. Deshalb wurde ab dem Tag der hCG-Gabe die Applikation von Indometacin (3x50 mg/die) bis zur Punktion geprüft. Bei den insgesamt 590 Zyklen resultierten unter dem Verum zwar nur halb so viele Ovulationen (6 versus 11 %), aber weniger Schwangerschaften (5,5 versus 9,4 %). **Le ◀**

## GnRH-Schutz vor Chemotherapie: Erste randomisierte Studie

Acht Monate post Chemotherapie (FAC-Schema) haben signifikant mehr Brustkrebspatientinnen wieder Ovulationen und Menstruationen, wenn vor der Zytostase GnRH-Analoga verabreicht werden (69 versus 26 %, 89 versus 33 %). Auch ein vorzeitiges Ovarversagen hat Dr. A. Elnashari (Mansura/Ägypten), in der ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei 80 Patientinnen im Alter von unter 30 Jahren signifikant seltener erhoben (11 versus 66 %).

Eingeschlossen wurden nur metastasenfreie Patientinnen mit unilateralem Adenokarzinom nach Operation und Lymphknoten-Entfernung. Zwei Wochen vor der Chemotherapie erhielten sie 3,6 mg Goserelin, anschließend alle 28 Tage über einen Zeitraum von sechs Monaten. Die Studie hat eine ausreichende „power“, jetzt müssen noch Langzeitergebnisse zur Ovarialfunktion um den verbleibenden Follikelpool erhoben werden. **le ◀**





## Mit reichlich Folat mehr euploide Spermien

Für Frauen mit Kinderwunsch wird seit geraumer Zeit eine ausreichende Folatversorgung propagiert. Möglicherweise ist dieser Rat auch für den Partner angebracht: Nach einer Untersuchung aus Kalifornien sinkt die Aneuploidierate der Spermatozoen mit steigender Folataufnahme (Young SS, et al. 2008):

Bei Frauen mit Störungen im Folat-Metabolismus ist das Risiko, ein Kind mit Trisomie 21 zur Welt zu bringen, erhöht. Über den paternalen Einfluss auf kindliche Aneuploidien in Verbindung mit Folat und anderen Mikronährstoffen herrscht weitgehend Unkenntnis. Schätzungen zufolge weisen 1 bis 4 % der Spermien gesunder Männer Aneuploidien auf, dabei besteht eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite. Unter einer Chemotherapie und bei Exposition mit bestimmten Pestiziden erhöht sich die Aneuploidierate. Zum Einfluss von Alter, Nikotin-, Alkohol- und Koffeinkonsum sind widersprüchliche Ergebnisse publiziert. Die Rolle der Ernährung auf die Entwicklung der männlichen Keimzellen – speziell die Rolle der Vitaminversorgung – ist weitgehend unerforscht. Bei Mäusen wurde nach diätetischer Supplementierung mit Vitamin E und C eine verminderte Aneuploidierate in Oozyten beschrieben. Bei Ratten soll ein Zinkdefizit mit vermehrten DNA-Strangbrüchen in Spermien einhergehen. In Lymphozyten wurden bei Folatman-

gel vermehrt chromosomale Instabilität und Aneuploidien nachgewiesen.

Bei 89 gesunden, nicht rauchenden Männern im Alter zwischen 20 und 80 Jahren haben kalifornische Kliniker jetzt versucht, die Auswirkungen einer verbesserten Vitaminversorgung auf die Euploidierate von Spermien zu bestimmen. Die Teilnehmer – jeweils 15 Männer aus den entsprechenden Lebensdekaden – waren Angestellte oder ehemalige Angestellte aus den Universitätslabors. Die Ernährungsgewohnheiten sowie die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wurden in Fragebögen erhoben. Das Schwergewicht lag auf der Zufuhr von Zink, Folat, Vitamin C, E und b-Karotin. Die Spermatozoen wurden per FISH-Technik auf drei Chromosomen geprüft: X, Y und 21.

### Abnahme der Aneuploidieraten um 30 %

Die Männer mit dem höchsten Folsäurekonsum (>700 µg/die) wiesen um bis zu 30 % weniger aneuploide Spermatozoen auf, verglichen mit der Gruppe, die am

wenigsten Folat zu sich nahm. Bei kontinuierlichen Analysen zeigte sich eine inverse Korrelation: Pro 100 µg Folat nahm die Aneuploidierate um 3,6 % ab.

Die Häufigkeit der drei untersuchten Aneuploidien nahm ab: Disomie X und Trisomie 21 um jeweils 30 %, die Sex-Nullisomie um 26 %.

Bei Männern, die keine Nahrungsergänzungsmittel zu sich nahmen, wurde keine signifikante Assoziation zwischen Folataufnahme und Aneuploidierate nachgewiesen – wohl aufgrund der insgesamt relativ niedrigen Spiegel.

Für Antioxidantien und Zink waren Verbindungen mit den untersuchten Chromosomendefekten nicht einheitlich nachzuweisen.

**FAZIT:** Es wurden erstmals positive Auswirkungen einer folatreichen Ernährung auf das Erbgut in Spermatozoen beschrieben.

→ Diese Ergebnisse sollten nach Meinung der Autoren unbedingt an größeren Fallzahlen verifiziert werden. Wenn sich die Resultate bestätigen, sollte die empfohlene Tageseinnahme von Folat von bisher 400 µg – zumindest für Männer mit Kinderwunsch – nach oben korrigiert werden.

Le ◀

**Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM, et al. 2008.** The association of folate, zinc and oxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. Hum Reprod 23:1014–1022

### Kommentar:

Folsäure steht schon seit mehr als 30 Jahren immer wieder im Mittelpunkt andrologischer Untersuchungen, die sich mit der Beeinflussung der Spermaqualität infertiler Männer befassen. Der Ansatz erschien gerade deshalb vielversprechend, weil es sich um eine diätetische Maßnahme handelt und Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind. Rationale für solche Überlegungen ist die Bedeutung der Folsäure für die Synthese von DNA und RNA sowie der Aminosäuren Cystein und Methionin. Außerdem hat Folsäure antioxidative Wirkungen und ist an apoptotischen Prozessen beteiligt. Die Datenlage bezüglich der Verbesserung der Spermaqualität ist aber uneinheitlich. Po-

sitive Effekte auf die Spermienkonzentration sind immer noch nicht einwandfrei erwiesen. In der Studie von Young et al. (2008) wird nun ein neuer Zielparame- ter von Folsäure untersucht. Unter Berücksichtigung der vielfältigen Wirkungen von Folsäure auf den Zellstoffwechsel scheint ein Zusammenhang mit der Aneuploidierate in Spermien auch nicht zu abwegig zu sein. Natürlich müssen die Ergebnisse an größeren Zahlen behandel- ter Männer kontrolliert werden. Sollten sie sich bestätigen, ließe sich ein neues Feld andrologischer Therapien eröffnen. Sinnvoll wäre ja grundsätzlich nicht nur eine Therapie zur Besse- rung der Standardsamenparameter sondern auch von Spermienfunktionen und nun auch eventuell genetischer Parameter.

Es wäre denkbar, dass damit zudem ein prophylaktischer Therapieansatz für ältere Männer oder Patienten mit Exposition gegenüber Umweltnoxen zur Verfügung stehen könnte. Dennoch gilt: Verfrühte enthusiastische Berichte über neue andrologische Therapien, die sich später als nicht effektiv herausstellten, hat es schon vielfach gegeben. Es bleibt daher auch bezüglich der Folsäure abzuwarten, was weitere Studien bringen!



Prof. Dr. med.  
F.-M. Köhn

Prof. Dr. med. F.-M. Köhn, Andrologikum München, Burgstr. 7, 80331 München, Tel.: 089 29160655, Fax: 089 29160677  
E-Mail: info@andrologikum.com



## Metafolin® zur Optimierung der Folatversorgung

### Prophylaxe von Neuralrohrdefekten und Schwangerschaftskomplikationen

„Für eine optimale Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten ist ein Erythrozytenfolatspiegel von mindestens 906 nmol/l erforderlich“, erklärt Prof. Klaus Pietrzik (Bonn). Er zeigt anhand einer Untersuchung, dass bei täglich 800 µg Folsäure dieser optimale Wert im Mittel schon nach vier Wochen erreicht wird [1]. Besonders effizient ist die Supplementierung, wenn die natürliche und biologisch aktive Vitaminform 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) verwendet wird [2]. Der Grund: Ungefähr 50 % der Frauen können wegen eines Enzym polymorphismus synthetische Folsäure nicht vollständig in die biologisch aktive Folatverbindung 5-MTHF umwandeln. Mit Calcium-L-Methylfolat (Metafolin®) ist es erstmals gelungen, diese natürliche Wirkform 5-MTHF synthetisch herzustellen.

Der Verschluss des Neuralrohrs erfolgt zwischen dem 22. und 28. Embryonaltag. Zu diesem Zeitpunkt wissen die meisten Frauen noch nicht, dass sie schwanger sind. 87 % der Frauen im gebärfähigen Alter haben ein zwei- bis achtfach höheres Risiko für Neuralrohrdefekte (NRD), da die Erythrozytenfolatkonzentration unter 906 nmol/l ist [3]. Allerdings wird bei der bislang empfohlenen Supplementierung von 400 µg

pro Tag der präventiv wirksame Erythrozytenfolatspiegel erst nach zwei bis drei Monaten erreicht. Eine Dosierung von 800 µg pro Tag ist laut Pietrzik anzustreben, um bereits nach ca. vier Wochen im Durchschnitt optimale Werte zu erreichen.

#### Prophylaxe verbessern

Dies empfiehlt auch Privatdozentin Annette Queißer-Luft (Mainz). „Nur 11 % der zukünftigen Mütter verwenden Folsäure zur Prävention von Neuralrohrdefekten und beginnen rechtzeitig vor der Konzeption mit einer Supplementierung“, verdeutlicht die Leiterin des Geburtenregisters „Mainzer Modell“ die Situation. Nach Erhebungen in Rheinland-Pfalz liegt die populationsbezogene Gesamtprävalenz von NRD bei zwei Fällen pro 1 000 Geburten. Die Effektivität einer adäquaten Prophylaxe steht daher außer Zweifel. Dennoch wird in Deutschland, wie auch in anderen europäischen Ländern, derzeit keine effektive Folsäureprophylaxe in der richtigen Menge zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt.

Dass Folat auch während der gesamten Schwangerschaft indiziert ist, wissen laut Queißer-Luft nur sechs von zehn Schwangeren. Denn neben der Bedeutung von Folat für

die Entwicklung des Neuralrohrs spielt der Folatmangel möglicherweise auch für angeborene Herzfehler eine Rolle. „Herzfehler kommen mit einer Häufigkeit von 0,4 bis 0,8 auf 100 Lebendgeborene vor“, sagt Prof. Wolfgang Henrich (Berlin). So ist die Folatversorgung auch nach der sensiblen Embryonalphase für die Gesundheit von Mutter und Kind wichtig, um Schwangerschaftskomplikationen wie Plazentaablösungen, Abort, vermindertes Kindsgewicht oder Frühgeburten zu reduzieren. Denn der Folatbedarf Schwangerer steigt infolge der Vergrößerung des Uterus, der Zunahme der mütterlichen Erythrozytenzahl sowie des fetalen Wachstums. Die Folat-Supplementierung sollte bis zum Ende der Stillzeit fortgeführt werden, damit das Kind über die Muttermilch ausreichend versorgt wird.

#### Natürliches Folat für maximalen Schutz

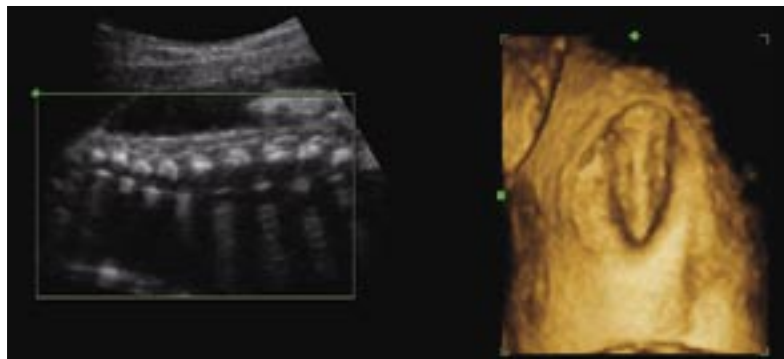
Femibion 800 Folsäure Plus Metafolin bewirkt durch die Dosierung von 800 µg den raschen Aufbau des Folatspiegels ab Kinderwunsch sowie durch Calcium-L-Methylfolat die höchste Versorgungssicherheit auch für die Frauen, die Folsäure nicht optimal verwerten. Komplettiert wird das Konzept durch Femibion 400 Folsäure Plus Metafolin + DHA zum sicheren Erhalt des Folatspiegels und für die gesunde Entwicklung des Kindes. Die mehrfach ungesättigte Fettsäure DHA (Docosahexaensäure) ist essentiell für die Entwicklung von Gehirn und Sehfunktion. Laut aktuellem internationalen Konsens sollen täglich mindestens 200 mg zugeführt werden [4].

Red. ◀

#### Literatur:

- [1] Pietrzik K, et al. 2005. SAJCN 18 (Suppl 1):49/S1/05.
- [2] Lamers Y, et al. 2006. Am J Clin Nutr 84:156-61.
- [3] Thamm M, et al. 2001. Berliner Ärzte 8:21-24.
- [4] Koletzko B, et al. 2007. Br J of Nutr 98:873-877.

Quelle: „Interaktive Gesprächsrunde: Prophylaxe von Neuralrohrdefekten“ am 05. Juni 2008 in München. Veranstalter: Merck Selbstmedikation GmbH, Darmstadt.



**Abb. 1:** Neuralrohrdefekt (Lumbosakrale Spina bifida aperta) im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Kreuzbeins in der 32. SSW. Konventionelles 2 D Bild im Längsschnitt (links) und 3D Oberflächenrekonstruktion (rechts) (Foto: Wolfgang Henrich).

## Bisphosphonate patientengerecht einsetzen

**B**isphosphonate werden vor allem eingesetzt, um durch Knochenmetastasen verursachte vertebrale und nicht vertebrale Frakturen sowie eine mögliche Hyperkalzämie zu verhindern, aber auch um Knochenschmerzen zu reduzieren. Knochenmetastasen können prinzipiell von jedem malignen Tumor verursacht werden. Besonders häufig treten sie jedoch im Zusammenhang mit Mamma- und Prostatakarzinomen auf. Über Unterschiede in der Darreichungsform und dem Nebenwirkungsprofil der Bisphosphonate referierten namhafte Experten im Rahmen eines Workshops.

„Entscheidend für die Lebensqualität der Patienten ist eine wirksame Schmerztherapie“, betonte Ingo J. Diel (Mannheim). Ibandronat zeigt eine ausgeprägte Schmerzreduktion über einen längeren Zeitraum und senkt zugleich das Risiko neuer skelettaler Komplikationen. Bei starken Knochenschmerzen, die einen schnellen Wirkungseintritt erforderlich machen, kann Ibandronat zunächst als Kurzinfusion ver-

abreicht werden. Später können die Patienten zwischen Infusion oder Tablette wählen. Die Umstellung von der einen auf die andere Darreichungsform ist dabei problemlos möglich.

Die Nierenverträglichkeit der Bisphosphonate unterscheidet sich aufgrund ihrer chemischen Struktur und ihrer Pharmakokinetik. Dabei sei die renale Verträglichkeit besonders wichtig für Patienten deren Nieren bereits vorgeschädigt sind bzw. durch Chemotherapien gefährdet werden können, so Harm Peters (Berlin). Ibandronat besitzt eine große therapeutische Breite und verfügt über ein günstiges Verträglichkeitsprofil. Bei einer Ibandronat-Therapie ist daher keine spezifische, über das für die Grunderkrankung notwendige Maß hinausgehende Kontrolle der Nierenfunktion notwendig. *Red. ◀*

Quelle: Presseworkshop „Die Summe der Vorteile macht's: Bondronat® zur Therapie von Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen“, am 29. Mai 2008 in München. Veranstalter: Roche AG.

## Metastasiertes Mammakarzinom: Ein Jahr Angiogenese-Hemmer Avastin

**D**ie einzige anti-angiogene Substanz in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms, Bevacizumab (Avastin), wurde vor einem Jahr zugelassen. Ihre Wirksamkeit bestätigen Daten der zweiten Phase-III-Studie AVADO, die auf dem diesjährigen ASCO veröffentlicht wurden: Bei Frauen mit HER2-negativem metastasierten Brustkrebs führt die Behandlung mit dem Angiogenese-Hemmer zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben. Prof. N. Harbeck (München) und Prof. A. Schneeweiss (Heidelberg) stellten die aktuellen Daten auf einer Presseveranstaltung in München vor.

### *AVADO-Studie bestätigt den Nutzen des Angiogenese-Hemmers beim metastasierten Brustkrebs*

In Kombination mit Docetaxel war das progressionsfreie Überleben bis 64 % höher als mit Docetaxel allein. Bei fast zwei Drittel der Studienteilnehmerinnen

(65 %) ging die Größe des Tumors deutlich zurück. Dieser Erfolg wurde bisher noch nicht erreicht.

In der AVADO-Studie wurde der Angiogenese-Hemmer in zwei Dosierungen untersucht: 7,5 und 15 mg/kg alle drei Wochen. Die Studie hatte nicht zum Ziel einen Unterschied bei der Wirksamkeit der beiden verwendeten Dosierungen nachzuweisen. Es bestand jedoch ein numerischer Vorteil in Bezug auf die Wirksamkeitsparameter zugunsten der Behandlungsgruppe mit der Dosierung von 15 mg/kg. Diese Resultate und die Ergebnisse der Zulassungsstudie unterstützen die Anwendung der 15-mg/kg-Dosis. Gesicherte Daten für das Gesamtüberleben liegen noch nicht vor, werden aber für 2009 erwartet. *Red. ◀*

Quelle: Pressegespräch „1 Jahr progressionsfreies Überleben mit Avastin® beim fortgeschrittenen Mammakarzinom“ am 11. Juni 2008 in München. Veranstalter: Roche AG.

## Veranstaltungen:

### in Berlin

der 1. Hauptstadtkongress: Gynäkologische Onkologie der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie vom 9. bis 11. Oktober 2008;

**Wiss. Leitung:** Prof. Dr. W. Lichtenegger, Prof. Dr. J. Sehouli, Prof. Dr. D. Elling;

**Themen:** Gynäkologische Onkologie (Ovarial-Ca., Mamma-Ca.), Workshops zu Gyn. Malignomen, Mammasonographie, Gynäko-Pathologie, Plast. Mamma-Chirurgie, Transsexualismus, Molekularbiologie;

**Auskunft und Anmeldung:** Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Frauenheilkunde, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel.: 030 450 564 235, E-Mail: info@noggo.de

Diese Veranstaltung wird mit 37 Punkten von der ÄK Berlin zertifiziert.

### in Tossens

das „5. Küstenseminar“ für Gynäkologen vom 31.10. bis 02.11.2008, in den „Center Parcs Butjadinger Küste“;

**Wiss. Leitung:** Dr. Christoph Reiche, Dr. Ralf Glaubitz, Prof. Dr. Miguel J. Hinrichsen, Prof. Dr. B. Eiben in Zusammenarbeit mit dem Labor wagnerstibbe;

**Themenbereiche:** Pränataldiagnostik, Geburtshilfe, Infektionsserologie, Chlamydienscreening, Endokrinologie und Knochenstoffwechsel, fetale Echokardiographie, Urogynäkologie;

**Auskunft und Anmeldung:** www.kuestenseminar.de, Tel.: 04451 920-2525,



### Einladung zum Workshop

## „Versorgungskonzept für die sichere und gesunde Entwicklung des Kindes“

auf dem 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in Hamburg

### Vorsitz:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Holzgreve

### Termin:

Donnerstag, 18. September 2008, 12:15 bis 13:15 Uhr  
Saal C3, CCH-Congress Centrum Hamburg,  
Am Dammtor/Marseiller Straße, 20335 Hamburg

### Programm:

- **Mutterschaftsvorsorge: Chancen der primären Prävention**  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Holzgreve (Basel, CH)
- **Neubewertung von Folsäure und Folat**  
Prof. Dr. med. vet. Klaus Pietrzik (Bonn)
- **Docosahexaensäure: Kindliche Entwicklungspotentiale fördern**  
PD Dr. med. Irene Hösli (Basel, CH)

Mit freundlicher Unterstützung der Merck Selbstmedikation GmbH, Darmstadt

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.  
Joachim F. Schindler

### Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

### Redaktion:

M. Klafke (mk), S. Brandis (sb),  
I. Maison (mai), H. Schorn (her)

### Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. A. Heufelder  
Dr. med. J. Kociszewski  
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl  
Prof. Dr. med. H.v. Mathiessen  
Prof. Dr. med. A.O. Mueck  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

### Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le), Dr. R. Manz (rm),  
Martina Freyer (mf), Esther Lauer (el)

### Verlag:

pro anima medizin medien OHG  
Amselstr. 18  
45472 Mülheim a.d. Ruhr  
Tel.: (0208) 3056-166,  
Fax: (0208) 3056-167  
E-Mail: info@pro-anima.de

### Layout/Satz:

Tobias Schindler

### Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG  
Amselstr. 18  
45472 Mülheim a.d. Ruhr  
Karin Burghardt  
Tel.: (02054) 15529,  
Fax: (02054) 15528  
E-Mail: anzeigen@pro-anima.de

### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom  
01. Januar 2008

### Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

**Druckauflage:** 12 500 (IVW-geprüft)



### Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

### Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)  
Euro 60,- inkl. Porto und Versand,  
Einzelheft: Euro 12,-

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen. Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren. Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019

