

Ethische Aspekte in Gynäkologie und Geburtshilfe

weitere Themen

Die Schwangerschaft als Fitnesstest für das Leben	23
Tipps und Tricks	29
Senologie up to date	33
Neujahrs-Spezial: Weicher Sessel, netter Chef	40
Der spezielle Fall	41
Im Dialog: Sind die meisten Ovarialkarzinome gar keine Ovarialkarzinome?	47

in

- Brustwarzenrekonstruktion? Warum nicht ein Tattoo (*www.Senolog.de*)
- Eine Clindamycin Therapie vor der 22. Schwangerschaftswoche bei abnormaler vaginaler Flora reduziert das Risiko eines Spätabortes bzw. Frühgeburtlichkeit vor der 37. Woche (*Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204:177–190*)
- Hoher Schokoladekonsum reduziert das Risiko für cardiometabolische Erkrankungen (Cardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinfarkt, Stroke, ischämische Cardiopathie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom um 1/3) (*Br. med. J. 2011; 343:679*)

out

- Roboterassistierte Chirurgie in der Gynäkologie (*Obstet. Gynecol. 2011; 118:1005–13 und „für Sie kommentiert“*)
- Lymphdrainage nach axillärer Lymphonodektomie zur Prävention eines Armlymphoedems (*BMJ 2011; 343:625*)
- Oxytocinbolus zusammen mit einer Oxytocin Infusion vermindert den Blutverlust bei elektiver Sectio caesarea (*BMJ 2011; 343:355*)

Impressum

Herausgeber

Prof. Michael K. Hohl
Dr. Nik Hauser
Kantonsspital Baden
5404 Baden
Tel.: +41 56 486 35 02
Fax + 41 56 486 35 09
frauenklinik@ksb.ch
www.frauenklinik.ch

Prof. Bernhard Schüssler
Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital
6004 Luzern
bernhard.schuessler@ksl.ch
www.ksl.ch
Prof. H. Peter Scheidel
Mammazentrum Hamburg
DE-20357 Hamburg
scheidel@mammazentrum.eu
www.mammazentrum.eu

Prof. Michel Mueller
PD Annette Kuhn
PD Luigi Raio
Universitätsfrauenklinik Bern
3012 Bern
e-mail: michel.mueller@insel.ch
annette.kuhn@insel.ch
luigi.raio@insel.ch
www.frauenheilkunde.insel.ch

Die Realisierung von Frauenheilkunde aktuell wird mit der Unterstützung folgender Firmen ermöglicht:



Abonnementspreis

Ein Jahresabonnement (Kalenderjahr) kostet CHF 83,95 incl. MWSt. (8 %) und Versandkosten. Die Zeitschrift erscheint 4mal jährlich.

Für den Inhalt außerhalb des redaktionellen Teiles (insbesondere Anzeigen, Industrieinformationen, Pressezipitate und Kongressinformationen) übernimmt die Schriftleitung keine Gewähr. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen © oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte. Für Satzfehler, insbesondere bei Dosierungsangaben, wird keine Gewähr übernommen.

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausschliesslich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Titelbild: Ausbreitung von Vorstufen des serösen Ovarialkarzinoms, STIC (= seröse tubare intraepitheliale Karzinome) vom Fimbrienende auf die Ovaroberfläche

Inhalt 20/4/2011

Betrifft	Sind wir mit unserem Latein am Ende? <i>Die Herausgeber</i>	3
Thema	Ethische Aspekte in Gynäkologie und Geburtshilfe <i>PD Dr. Annette Kuhn</i>	4
Für Sie kommentiert	Laparoskopische oder Roboter unterstützte Sakrokolpopexie? / Akuttokolyse: Hat Nifedipin Vorteile? / Männer überleben ein Mammakarzinom häufiger als Frauen	10
Wussten Sie schon...	TVT ohne Antibiotika / Adjuvante Bisphosphonate beim Mammakarzinom nicht lebensverlängernd / Konsequente parenterale Eisensubstitution bei niedrigem Ferritinwert / Die Länge spielt doch eine Rolle / Die Länge ist noch viel wichtiger / Behandlung von Haemangiomen mit Betablockern / Hunde zur Entdeckung von kolorektalen Karzinomen / Minimale Schlafdauer führt zu Stabilisierung von Erinnerungen / Essentieller Erythrozytenrezeptor für Malariaerreger / Nanopartikel aus Metalloxid zur Tumorbehandlung / Hoch östrogenrezeptorpositives Mammakarzinom braucht keinen Onkotypetest / Interaktives Infoportal zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms	17
Geburtshilfe up-to-date	Die Schwangerschaft als „Fitnessstest“ für das Leben oder die Präeklampsie als Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen <i>PD Dr. Luigi Raio</i>	23
Tipps und Tricks	Temporäre Unterbindung der Arteriae uterinae bei der laparoskopischen Myomektomie <i>Prof. Michel Mueller</i>	29
Senologie up-to-date	Innovation in der Mamma-Diagnostik: Die Röntgen-Phasenkontrast- Mammographie <i>Dr. Nik Hauser</i>	33
Neujahrs-Spezial	Weicher Sessel, netter Chef: Ein paar Anregungen wie Sie im Neuen Jahr Ihre Performance als Chef oder in der Praxis verbessern können <i>Prof. Bernhard Schüssler</i>	40
Der spezielle Fall	Retrorektale Epidermoidzyste <i>Prof. Michel Mueller</i>	41
Internet-News	https://genographic.nationalgeographic.com/ https://genographic.nationalgeographic.com/ / https://www.23andme.com/	45
Im Dialog	Sind die meisten Ovarialkarzinome gar keine Ovarialkarzinome? <i>Ein Interview von Prof. M.K. Hohl mit Prof. Dr. med. Gad Singer</i>	47

Sind wir mit unserem Latein am Ende?

Ein Hurra-Schrei – ein Eindämmungs-Programm mit Billionenhebel soll aus der europäischen Schuldenkrise herausführen. Weltweite Erleichterung und ein kurzes Verzücken an den Finanzmärkten folgte auf die neue Durchbruchverkündigung der Euro-Verfechter. Suggestion oder Realität? Die Rettungsschirm-Politik scheint nicht geeignet zu sein, die Ursache des Überschuldungs-Schlamassels der Staaten und Banken und das wirtschaftliche Ungleichgewichte innerhalb Europas erfolgreich lösen zu können. Symptombekämpfung ist aufgeschobene Ursachenbehandlung und es ist eine Frage der Zeit, bis im aufgestellten Schutzwall wieder Löcher entstehen und die schleichende Infektion in einer verheerenden Palliativsituation endet.

„Fehler zu machen ist ein Privileg des Tatkräftigen“ (nach Ingvar Kamrad). Wenn wir die aktuellen Geschehnisse der Welt- und Wirtschaftspolitik betrachten, dann möchte man diese Weisheit ganz gerne und schnell ergänzen mit „... aber klar ersichtliche Fehler zu ignorieren und nicht zu korrigieren ist fahrlässig“. Wir erwarten von den privilegierten Tatkräftigen, dass Sie Fehler erkennen und an der Basis der Fehlentwicklung eingreifen.

Unser Ziel ist die Behandlung von Krankheitsursachen, Symptombekämpfung steht im zweiten Rang. Herzstillstand! Symptom- oder Ursachenbehandlung? In Europa werden schätzungsweise 500 000 Menschen jedes Jahr kardiopulmonal reanimiert – mit einem Therapieerfolg von 20–50 %, jedoch einer Überlebensrate von nur 2–15 %. Die Hirnischämie ist die Haupttodesursache und auch Ursache der irreversiblen kognitiven Störungen die bei 40–50 % der Überlebenden auftreten. Ist hier die Symptombekämpfung erfolgversprechend? Die therapeutische Hypothermie, eingeleitet nach dem Schadenereignis, wurde bereits vor 50 Jahren beschrieben und vor knapp 10 Jahren wurden randomisierte Studienergebnisse vorgestellt. Bei einer Körpertemperatur von 32–34 Grad Celsius über 24 Stunden konnte eine Letalitätsreduktion von 26 % und eine neurologische Funktionsverbesserung von 40 % erreicht werden. Über eine Abnahme der Sauerstoffradikale und eine Hemmung von Apoptosekaskaden wird eine Verbesserung der Reperfusion nach einer Ischämie als möglicher Mechanismus angenommen. Ein Therapieerfolg durch Behandlung der Sekundärursache mit erfolgreicher Mortalitäts- und Morbiditätsverringering.

Status praesens – aber immer die Zukunft im Blickfeld. Die Primärursache bleibt das Ziel unserer Veränderungsinterventionen im täglichen Leben, in unserem Arbeitsumfeld und in unserem sozialen Engagement. Wir sind der Überzeugung, dass ein Handeln unter diesem Praemissum zu positiven Entwicklungen in allen Bereichen führt.

Wir schauen mit positiven Erwartungen und mit Motivation für neue Veränderung auf das Jahr 2012.

Die Herausgeber

Ethische Aspekte in Gynäkologie und Geburtshilfe

Wir unterscheiden generell zwischen Ethik und Moral:

Unter Moral verstehen wir die in einer Gemeinschaft anerkannten sittlichen Regeln wie Normen, Wertmassstäbe und Überzeugungen, Ethik ist eine Reflexion über das Moralische.

Ethische Fragen begegnen uns in der Gynäkologie und Geburtshilfe täglich:

Im gleichen Zimmer liegt eine Patientin, die zum dritten Mal innerhalb von 12 Monaten zu einem Schwangerschaftsabbruch kommt neben einer anderen, die eine IVF bekommt – ist das richtig? Dürfen, sollen oder müssen wir in medizinisch prekären Situationen Erythrozytenkonzentrate geben, obwohl die Religion der Patientin dies verbietet? Was machen wir, wenn eine teurere Operation bei einer Patientin mehr Erfolg verspricht, dies aber vom Kostenträger nicht gezahlt wird und die Alternativen risikoreich sind?

Eine Patientin, deren ungeborenes vitales Kind eine schwere angeborene Fehlbildung hat, entschliesst sich in der 29. Schwangerschaftswoche, diese Schwangerschaft nicht fortsetzen zu wollen – was nun?

Wir sind im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe täglich mit ethischen Aspekten konfrontiert, für diejenigen, die forschen, nicht zuletzt auch in Form der Ethischen Kommission, die Forschungsprojekte begutachtet – ein Grund, einige dieser Aspekte etwas genauer zu beleuchten und in den Vordergrund zu rücken.

Die philosophische Ethik beschäftigt sich als akademische Disziplin mit der Frage: wie soll ich handeln? Sie fragt nicht nach dem, was *ist*, sondern nach dem was sein sollte.

Ethik versucht zu klären, was moralisch richtig oder falsch, gut oder schlecht, geboten oder verboten bzw. ge-

recht und ungerecht ist. Darüberhinaus versucht die Ethik diese Urteile zu begründen und insbesondere dort Orientierung zu geben, wo unsere moralischen Alltagsüberzeugungen unsicher oder widersprüchlich sind (1).

Unsere Wertvorstellungen sind individuell verschieden, sie können durch erzieherische Wertvorstellungen, Religion, Sozialisation, Beruf und Zugehörigkeit zu verschiedenen Meinungsgruppen (politische, sportliche, regionale etc.) geprägt sein. Wir sehen an dieser Aufzählung, wie zahlreich die Einflüsse sind, die unsere Vorstellungen prägen – die Diskussionen innerhalb der Ethikkommission können je nach Zusammensetzung der Mitglieder und in Abhängigkeit davon geprägt sein. Diese Pluralität ist notwendig und ist im Vergleich zur Antike in der Neuzeit angestiegen, zugleich verblasst die Autorität traditioneller, insbesondere christlich-religiös begründeter Normsysteme zusehends. Durch das Fehlen einer generellen, all umfassenden, allgemein verbindlichen Moralinstanz bekommt die Ausdifferenzierung zwischen evaluativen Fragen des „guten“ Lebens und normativen Fragen des moralisch Richtigen in der Ethik eine zunehmende Bedeutung. Evaluative Aussagen beziehen sich zumeist auf konkrete Vorstellungen des „guten und gelungenen“ Lebens und haben als solche den Status von Ratschlägen.

Ethikkommissionen sind nicht gleich Ethikkommissionen – an dieser Stelle möchte ich gerne als Mitglied der kantonalen Ethikkommission Bern mit einigen Missverständnissen aufräumen.

Es gibt nicht „DIE“ Ethikkommission, die für alles in der Gesamtheit – klinische Fragestellungen, wissenschaftliche Gesuche, andere Fragen, die sich im Zusammenhang mit Patientenbetreuung stellen, zuständig ist.

Die kantonalen Ethikkommissionen (KEK) beispielsweise sind Institutionen, die über wissenschaftliche Gesuche befindet. Entgegen der landläufigen Meinung, dass diese Kommission lediglich über „Ethik“, sicher aber nicht (!)

über Wissenschaftlichkeit eines Projektes zu urteilen hat, ist dies die – gesetzlich vorgeschriebene!! – Aufgabe, weil eine „unwissenschaftliche“ Arbeit PatientInnen unnötig gefährdet und Risiken aussetzt. Ich kenne kein einziges Mitglied der KEK, das sich einen Spott daraus machen möchte, den Gesuchstellern das Leben schwer zu machen, kleinlich zu sein oder eine überspannte Bürokratie auszuleben – Bemerkungen, die ich zwar häufig zu hören bekomme, die mir aber in Anbetracht unseres Arbeitsaufwandes, unserer Motivation bei der Mitarbeit in der Kommission und unserer „vielperspektivistischen“ Arbeitsweise völlig grotesk vorkommen.

Normative Aussagen über das moralisch Richtige oder Falsche beanspruchen im Gegensatz dazu allgemeine Geltung unabhängig von individuellen Konzeptionen des Guten.

Diese Differenzierung zwischen evaluativen und normativen Aussagen ist auch im Bereich der medizinischen Ethik relevant. Beim Respekt der Selbstbestimmung der Patientinnen handelt es sich um ein normatives Prinzip mit allgemeiner Gültigkeit, während die Frage, ob eine schwerkranke von einer lebensverlängernden Massnahme noch einen Nutzen hat, nur mit Bezug auf evaluative Vorstellungen eines lebenswerten Lebens zu beantworten ist, dies unter Einbezug individueller Gegebenheiten: Massgeblich sollten hierfür die Vorstellungen des betroffenen Individuums sein. Bei medizinisch-ethischen Entscheidungsprozessen können sowohl evaluative als auch normative Aspekte in die Urteilsfindung einfließen.

Konflikte entstehen, wenn die Vorstellungen des Einzelnen von normativen Aspekten abweichen, beispielsweise wenn es bei geburtshilflich bedingten hämorrhagischen Komplikationen zu einer Verweigerung von Blutkonserven kommt.

Ein kürzlich im New England Journal of Medicine publizierter Case Report aus Boston, USA, (2) beschreibt

detailliert den Fall einer 40jährigen Gravida III mit Plazenta praevia, die aus religiösen Gründen die Blutgabe bereits präpartal verweigerte, dies auch nach der Information, dass sie daran sterben könne. Die Möglichkeit, gegen den Willen der Patientin zu handeln, wird angedacht, jedoch aus Gründen des Respektes der Patientinnenautonimität verworfen. N. B. – Respekt der Autonomie ist nicht das gleiche wie Autonomie. Patientinnen können eine bestimmte Therapie oder Intervention klar verweigern, ohne dass sie den Behandelnden allerdings vorschreiben können, was diese zu tun oder lassen haben. Wenn der Wunsch der Patientin von den Vorstellungen der Behandelnden derart abweicht, dass die Therapeuten die Patientinnenentscheidung nicht unterstützen können, so kann die Patientin weitergewiesen werden; es wird aber in diesem Artikel als Pflicht des erstkontaktierten Arztes angesehen, die Patientin nicht im Stich zu lassen, bis ein anderer Arzt/Ärztin gefunden wurde, der die Behandlung übernimmt.

Es ist ebenfalls unsere Pflicht, sicher zu stellen, dass die Patientin versteht, um welche ernsthafte Komplikationen und Folgen es sich handelt. Eine sorgfältige Dokumentation ist nur ein rechtlicher, sondern auch ein moralischer Aspekt. Im beschriebenen Fall wurde unter invasiven Methoden wie intravasaler präpartaler Kathetereinlage in die Ae iliaca interna, Cell Saver, Lungenreifung und primärer Sektio in der 37.SSW, präoperativer Ureterkathetereinlage, Längslaparotomie und – nach Entwicklung des Kindes – Hysterektomie mit der Plazenta in situ en bloc. Dieser Fall ist nicht nur medizinisch facettenreich, sondern auch ethisch: Kann der Partner der Patientin für diese entscheiden, wenn es zu vielleicht unerwarteten intraoperativen Komplikationen kommt, auch gegen ihren präoperativ geäußerten Willen? Falls sie alleinstehend ist – müsste sie im Falle ihres Todes nicht die Versorgung ihrer Kinder geregelt haben? Ist es fair, die Mehrkosten für diese aufwendigen Verfahren auf die Allgemeinheit abzuwälzen? Diese Fragen sind sicherlich nicht medizinischer Natur, sondern eine Vermischung

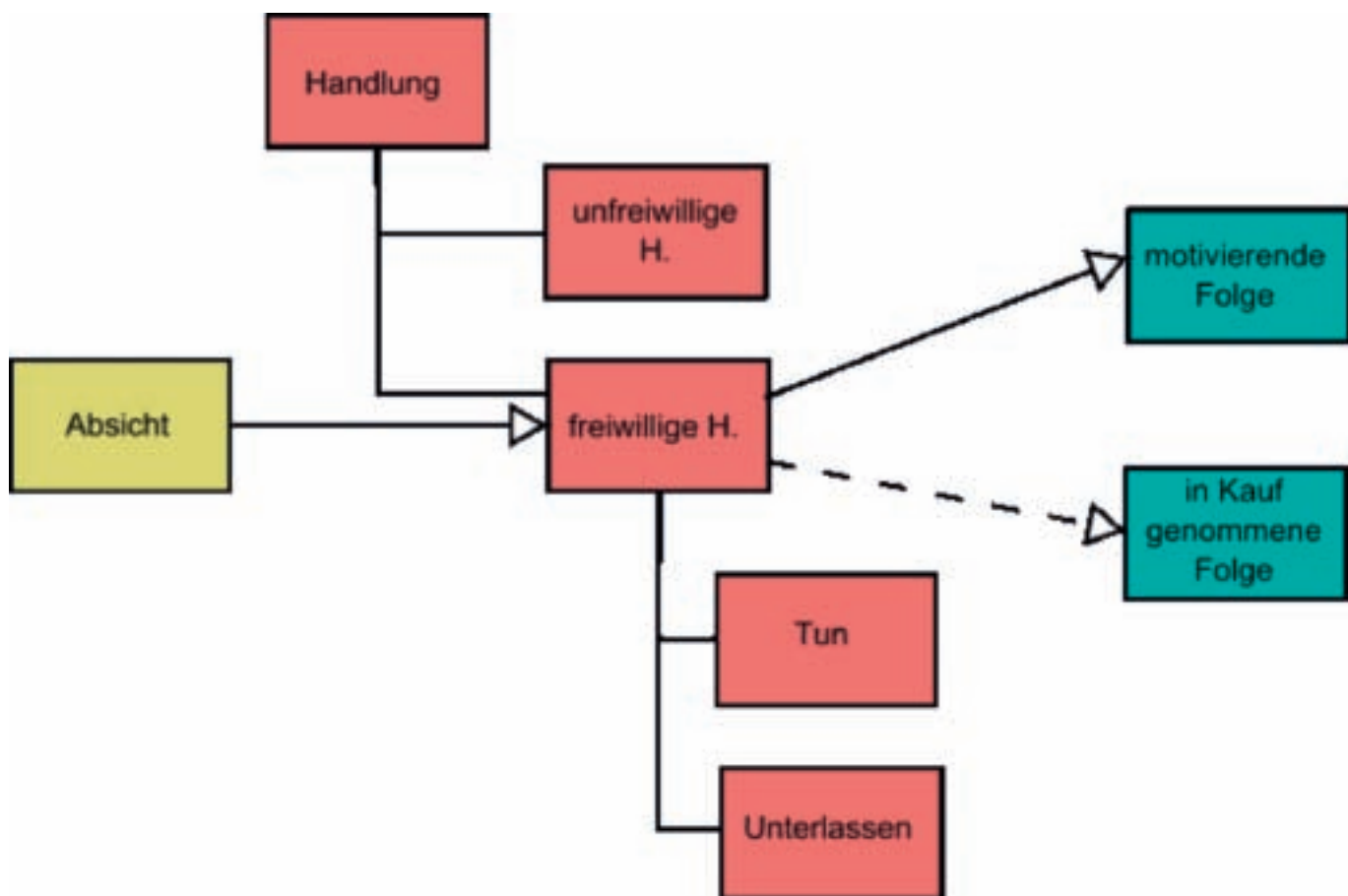


Abb 1. Entscheidungsfindung und Handlung

von rechtlichen, ethischen und sozialen Aspekten – wie dies auch in vielen anderen Bereichen der Fall ist. Gerichtsentscheide entsprechen auch dem öffentlich moralischen Empfinden ihrer Zeit und sind davon abhängig.

Die Ethik ist häufig nur in der Lage, Aussagen zu den ersten beiden Ebenen zu machen. Die Übertragung von praktischen Grundsätzen auf eine konkrete Situation, erfordert das Vermögen der praktischen Urteilskraft. Nur mit seiner Hilfe können eventuell auftretende Zielkonflik-

te gelöst und die voraussichtlichen Folgen von Entscheidungen abgeschätzt werden (Abbildung 1).

Das bedeutendste Beispiel einer deontologischen Ethik (= Ethik der moralischen Pflichten) stammt von Immanuel Kant (Abbildung 2). Er setzte voraus, dass der Mensch als Vernunftswesen zur freien Willensentscheidung fähig ist. Hier liegt nach Kant der Ursprung aller Moral, in der die Autonomie des Willens, in der Fähigkeit nach selbst-aufgelegten Gesetzen unabhängig von sinnlichen Antrie-

ben zu handeln, kurz gesagt: die Freiheit des Menschen. Diese Grundgedanken – und auch die Betonung individueller Entscheide – werden noch heute beispielsweise von der chinesischen Regierung, die die Deklaration von Helsinki nicht unterschrieben hat, nicht anerkannt.

Was passiert, wenn wir als Fachpersonal diese Vernunft nicht nachvollziehen können?

In einem Journal, das dem British Medical Journal zugehörig ist, wurde vor kurzem von einer britischen Autorin eine ethisch sehr interessante Situation durchdiskutiert (3).

Überlegt wird, ob wir mit medizinischen Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin eine Schwangerschaft bei einem Teenager, die die Kriterien der Sterilität ursächlich wahrscheinlich auf einer Chlamydieninfektion beruhend erfüllt und in stabiler Partnerschaft lebt, ausnützen dürfen. In England wird das IVF vom National Health Service (NHS) gezahlt.

Sicherlich würde die Mehrheit der Leser den Kopf schütteln und diese Frage auf den ersten Blick klar verneinen – Aspekte wie eine schlechtere Ausbildung bei schwangeren Teenagern, Abhängigkeit von Sozialdiensten, fehlende finanzielle Möglichkeiten und möglicherweise eine psychische Unreife lassen uns rasch zu diesem Schluss kommen. Die Behörde, die in England Sterilitätstherapien beaufsichtigt (The Human Fertilisation and Embryology Authority) schreibt vor, dass das Personal, welches Sterilitätspatientinnen betreut, ihre persönlichen Ansichten nicht mit Patientinneneigenschaften wie beispielsweise Alter der Patientin (!) interferieren lassen darf. Dieser Aspekt ist auch von Wichtigkeit, wenn wir das Alter in die andere Richtung betrachten – wann ist jemand zu alt, um sich noch einer Sterilitätstherapie zu unterziehen? Das sind vermutlich Aspekte, die uns im Alltag häufiger begegnen als Teenager, die um eine Therapie ersuchen.

In dem genannten Artikel werden Aspekte des öffentlichen Interesses, des Kindes und der „sozialen Rolle“ der



Abb. 2. Immanuel Kant (22.04.1724–12.02.1804), geboren und gestorben in Königsberg; aus: Wikipedia

Medizin auf facettenreiche Weise diskutiert; wieder taucht die Meinung auf, dass die Patientin kein Recht hat, eine bestimmte medizinische Leistung – in diesem Fall eine IVF Behandlung – einzufordern, eine Tatsache, der wir uns als Fachpersonen auch im anderen Kontext bewusst sein sollten. „Informed Consent“ ist notwendig und eine Grundvoraussetzung für Therapieentscheide, die Patientin kann aber nicht fordern, ein operative Verfahren per Laparoskopie, Single Incision Verfahren oder Laparotomie nach ihrem Belieben zu bekommen, das ist Sache und Verantwortung des Operateurs. Oft hilft uns die Frage an die Patientin, warum sie einem bestimmten Ver-

Kernaussagen

- ethische Aspekte sind in Gynäkologie und Geburtshilfe wie bei Fertilitätstherapien, Pränataldiagnostik, bei Schwangerschaftsabbrüchen, aber auch chirurgischen Interventionen sehr präsent.
- die ethische Beurteilung von Situationen hängt von unserer Sozialisation, Religionszugehörigkeit, dem Zeitgeist und anderen Faktoren ab, dies muss in Diskussionen mit Patientinnen berücksichtigt werden.
- Oft gibt es nicht „Die richtige Entscheidung“, sondern einen Kompromiss, in den die unterschiedlichen Standpunkte der Parteien einfließen

fahren den Vorzug gibt; Vorurteile, Missverständnisse oder fehlendes Hintergrundwissen kann so behoben werden, und so in den meisten Fällen ein gemeinsamer Weg gefunden werden.

Die Frage, wann ein Mensch zum Menschen wird, beschäftigt Ethiker, Mediziner, Religionswissenschaftler und sicherlich alle Personen, die mit Schwangerschaftsabbrüchen und Sterilitätstherapien zu tun haben. Ein sehr spannender kürzlich publizierter Artikel beschäftigt sich aus verschiedenen Perspektiven mit diesem Thema und zeigt, dass es hier kein „schwarz-weiss“ gibt, sondern dass weltanschauliche Meinungen in der Diskussion des Menschwerdens eine grosse Rolle spielen (4). In den meisten westlichen Ländern ist der Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimester erlaubt und gibt damit de facto dem Embryo einen niedrigeren Status als dem Fetus oder dem Neugeborenen.

Wir sehen – ethische Aspekte sind in Gynäkologie und Geburtshilfe sehr präsent. Sie können komplex und schwierig sein, und deren Beurteilung hängt von vielen Einflüssen und Faktoren ab, für die in unserer Sozialisation, Religionszugehörigkeit und viele andere Einflüsse, die uns prägen, verantwortlich sind. Nicht immer gibt es Antworten auf Fragen. Treten Kontroversen auf, so hilft es oft, diesen mit einem indianischen Sprichwort zu begegnen:

„Beurteile eine Situation erst, wenn Du eine Weile in den Mokassins des anderen gewandert bist.“

Referenzen

1. Ethik in der Medizin, Reclam, 3. Aktualisierte Ausgabe 2008, Reclams Universalbibliothek Nr. 18341.
2. Barth WH, Kwollek CJ, Abrams JL, Ecker JL, Robersts DJ. Case 23–2011: A 40-year-old pregnant woman with placenta accreta who declined blood products N. Engl. J. Med. 2011; 365:4.
3. Habiba M. Should medicine assist a teenager to achieve pregnancy? J. Med. Ethics 2011; 37:201–204.
4. Benagiano G, Mori M, Ford N, Grudzinskas G. Early pregnancy wastage: ethical considerations Reprod Med Biomedicine Online 2011; 22:692–700.

Weitere Literatur bei der Autorin erhältlich

Laparoskopische oder Roboter unterstützte Sakrokolpopexie?

In einer methodisch sauberen, kleinen prospektiv randomisierten Blindstudie wurden Patientinnen nach laparoskopischer oder Roboter-unterstützter Sakrokolpopexie wegen Scheidenstumpffrolaps verglichen. Der primäre Outcomeparameter war die Operationsdauer, sekundär waren postoperative Schmerzen, funktionelles Ergebnis, Darm- und Blasensymptome, Quality of life, anatomische Resultate und Kosten.

Ergebnisse

38 Patientinnen nach Laparoskopie wurden mit 40 nach roboterassistierter Sakrokolpopexie verglichen (Tab. 1).

Alle OP-Zeiten (Anaesthesiedauer, OP-Dauer, Dauer im OP, Nahtzeiten) dauerten signifikant länger in der Robotergruppe: z.B. Gesamtzeit im OP 284 +/-49Min nach

Lsc-S versus 349 +/-51 Min. nach Rob-S. Signifikant mehr Schmerzen in Ruhe und Aktivität 3–5 Wochen nach der Operation wurden in der Rob-S im Vergleich zur Lsc-S Gruppe beobachtet und Schmerzmittel (NSAID) wurden länger (20 versus 11 Tage $p < 0,005$) eingenommen. Beide Methoden führten zu ähnlichen anatomischen und funktionellen Ergebnissen nach einem Jahr.

Die Kosten in der Robotergruppe waren fast \$ 2000 höher (\$1936 $p = 0,008$).

Die Schlussfolgerung der Autoren lautete: Roboter-assistierte Sakrokolpopexien führen zu signifikant längerer OP-Dauer, mehr postoperativen Schmerzen und höheren Kosten als die laparoskopische Sakrokolpopexie. Evidence Level: I. (Paraiso, M.F. et al. Obstet. Gynecol. 2011; 118:1005–13).

Kommentar

Diese erste prospektiv randomisierte Studie zu diesem Thema kommt aus der bekannten Clevelandclinic, einer

Tab 1. Operationszeiten und Hospitalisationsdauer

Dauer in Min.	Laparoskopische Sakrokolpopexie (n = 33)	Median	Roboter-assistierte Sakrokolpopexie	Median	Differenz	P
Sakrokolpopexie	162±47	155 (90–232)	227±47	224 (134–304)	67 (43–89)	<0.001
Sakrokolpopexie Naht	68±16	66 (42–107)	98±22	93 (70–157)	31 (20–41)	<0.001
Docking time	N/A	N/A	14±8	12 (3–37)	N/A	N/A
Zusätzliche Prozedur	44±37	47 (0–138)	31±31	21.5 (0–149)	-12 (-29 to 4)	.14
Total Operationsdauer	199±46	196 (109–329)	265±50	257 (191–381)	66 (43–90)	<0.001
Anaesthesiedauer	256±52	248 (171–390)	321±52	305 (234–465)	65 (40–89)	<0.001
Operationssaalzeit	284±49	279.5 (192–402)	349±51	340 (278–479)	66 (42–91)	<0.001
Hospitalisationsdauer in Stunden	34±11	29 (15–65)	43±37	36 (19–240)	9 (-4 to 23)	.17

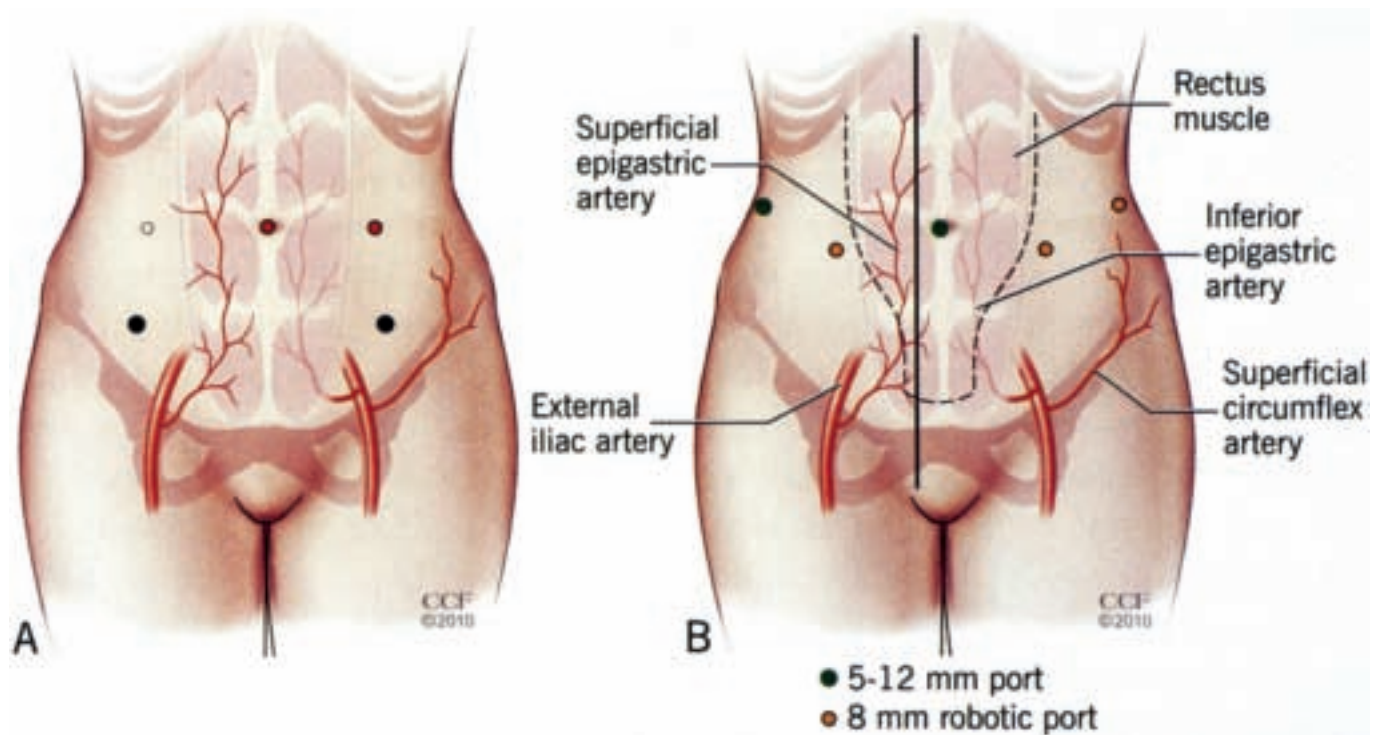


Abb 1. Ports und Zugänge bei der laparoskopischen (A) bzw. Roboter-assistierten (B) laparoskopischen Sakrokolpopexie.

der führenden Institutionen in den USA, welche seit Jahren die Roboter-assistierten gynäkologischen Operationstechniken testen und dementsprechend über eine relativ grosse Erfahrung verfügen. Die Studie ist sehr sorgfältig und enthält eine umfassende Outcome-Analyse. Das Ergebnis ist eindeutig und vermutlich endgültig.

Es zeigt zum Einen deutlich was Javier R. Magrina Mayo-Clinic Scottsdale USA selbst Pionier der Roboter-assistierten Chirurgie in der Gynäkologie vor Jahren so ausgedrückt hat: „Michael, the robot will slow you down!“. Der Grund für die vermehrten postoperativen Schmerzen könnten die zusätzlichen Ports mit grösserem Durchmesser sein (Abb. 1).

Was die zusätzlichen ca. 2000 \$ pro Operation betrifft, ist diese Berechnung noch nicht vollständig. Dazu kommt die Amortisation des Anschaffungspreises von US \$ 1,85 Mio + 100'000 \$ pro Jahr für Unterhalt.

In Zeiten immer knapper werdender Ressourcen, bzw. Verteilungskämpfen (ab 2012 durch das DRG System verschärft) ist dies wahrscheinlich das Todesurteil für das derzeitige DaVinci-Robotermodell in der Gynäkologie. Nur wenige Kliniken können sich bei uns die zusätzlichen Kosten, Verschwendung von kostbarer OP-Kapazität und menschlichen Ressourcen leisten, ohne dass die Patientinnen davon auch nur den geringsten Vorteil hätten!

Michael K. Hohl

Akuttokolyse: Hat Nifedipin Vorteile?

Die Frühgeburtenrate ist weltweit weiterhin ein ungelöstes Problem und belastet Familie und Gesellschaft in gleichem Masse bedingt durch die hohe Mortalität und Morbidität in diesem Kollektiv von frühgeborenen Kindern. Während in den Vereinigten Staaten der prozentuelle Anteil der Frühgeburten stetig zunimmt und bei über 12 % liegt¹, verzeichnen wir in der Schweiz interessanterweise eine leicht abnehmende Tendenz.² So betrug die durchschnittliche Rate der Geburten <37 Wochen zwischen 2007 und 2010 7.33 % und im 2010 7.1 %. Hingegen blieb die Anzahl der Geburten <32 Wochen relativ konstant bei 1 % der Lebendgeburten, bzw. etwa 775 Kinder pro Jahr.²

Das Management von Frauen mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt und solchen mit Frühgeburtsbestrebun-

gen war in dieser Zeitschrift schon mehrmals ein Thema und unterstreicht dessen Relevanz.^{3,4} Auch wenn der moderne Trend eher Richtung Prophylaxe der Frühgeburt geht, spielt die Tokolyse weiterhin eine zentrale Rolle im klinischen Alltag. Neben den gut bekannten Tokolytika aus der Gruppe der β 2-Mimetika sind in den letzten 10 Jahren neue Medikamente auf den Markt gekommen bzw. haben den Weg in die Klinik gefunden. Ich meine dabei weniger das Tractocile (Atosiban[®]) sondern vielmehr das Nifedipin (Adalat[®]). Beide Medikamente zeichnen sich dadurch aus, dass sie, verglichen mit den β 2-Mimetika, eine geringere Rate an mütterlichen Nebenwirkungen ausweisen. Dem Nifedipin, wird sogar ein besseres neonatales Outcome zugesprochen.

Eine kürzlich erschienen systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse hat sich mit den tokolytischen Eigenschaften dieses Medikamentes auseinandergesetzt.⁵ Dabei

Tab 2. Tokolytika im Vergleich

Nifedipin als Akuttokolytikum	Nifedipin vs. β 2-Mimetika	Nifedipin vs. Mg, Atosiban oder Nitroglycerin
Verlängerung der Schwangerschaft	ja (um 5.8d [1.4-10.1])	kein Unterschied
Geburten innerhalb 48 Stunden	kein Unterschied	kein Unterschied
Geburten innerhalb 7 Tagen	weniger	kein Unterschied
Geburten <34 Wochen	weniger	kein Unterschied
Geburten <37 Wochen	kein Unterschied	kein Unterschied
Mütterliche Nebenwirkungen	weniger	weniger
Geburtsgewicht	höher	höher
Atemnotsyndrom	weniger	kein Unterschied
Nekrotisierende Enterokolitis	weniger	kein Unterschied
Hirnblutungen	weniger	kein Unterschied
Ikterus	weniger	kein Unterschied

sind meines Erachtens interessante Aspekte diskutiert worden welche ich in der Folge darlegen möchte.

Von insgesamt 1527 möglichen Studien erfüllten letztendlich nur 26 mit insgesamt 2179 Patientinnen die Einschlusskriterien. 23 Studien befassten sich mit der Akuttokolyse und 3 Studien (215 Patientinnen) spezifisch mit der Nifedipin-Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Akuttokolyse. Die Outcome-Variablen welche untersucht worden sind waren: 1) Geburt innerhalb von 7 Tagen, 2) Geburt <34 Wochen, 3) neonatales Outcome und 4) mütterliche Nebenwirkungen verglichen mit β 2-Mimetika oder Magnesiumtokolyse (in den Staaten immer noch im Gebrauch), oder Nitroglycerin. Tabelle 2 fasst die wichtigsten Resultate der Metaanalyse zusammen.

Auch in dieser Metanalyse schneidet Nifedipin als Tokolytikum gegenüber β 2-Mimetika besser ab und mit einer geringeren Morbidität der frühgeborenen Kinder. Dieser neonatale Vorteil ist am besten erklärbar durch eine Verlängerung des Gestationsalters und einer Reduktion der Geburten unter 34 Wochen. Entsprechend finden wir beim Vergleich von Nifedipin mit den anderen Tokolytika keine Unterschiede.

Vergleicht man die Wirkung von Nifedipin als Erhaltungstokolytikum nachdem als Akuttokolyse eines der anderen Medikamente verwendet worden ist welche zu einem Sistieren der Wehentätigkeit geführt haben, so finden wir interessanterweise keinen positiven (oder negativen) Effekt mehr auf die in der Tabelle 1 untersuchten Parameter.

(Conde-Agudelo A, et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204:134.e1-20).

Kommentar

Oberflächlich betrachtet sagt uns diese Metaanalyse, dass Nifedipin als Akuttokolytikum das Medikament der ersten Wahl sein sollte während eine Erhaltungstherapie bzw. eine Langzeittokolyse keinen Sinn macht. Das tönt nicht

schlecht, denn Nifedipin ist auch ein relativ billiges Medikament. Als Skeptiker gegenüber Langzeittokolysen kommt mir diese Aussage sehr entgegen und entspricht meiner Einstellung. Aber können wir denn diesen Metaanalysen wirklich so glauben? Die mathematischen Modelle welche heutzutage gebraucht werden um Studien zu vergleichen mit ähnlichem Design und Zielkollektiv werden zunehmend komplexer. Um alle auf einen ähnlichen Nenner zu bringen, wird gebogen und gedreht bis es einigermaßen passt. Schauen wir uns mal diese ausgesuchten Studien mal an. Obschon die meisten Studien Frauen zwischen 24 und 34 Wochen einschlossen, variierte das Gestationsalter bei Studieneinschluss zwischen 20 und 36 Wochen. Das minimale Gestationsalter schwankte von 20 bis 28 Wochen und das maximale zwischen 33–36 Wochen. Das verwendete Nifedipinschema zeigte ebenfalls gewaltige Unterschiede zwischen den Studien. Bei der Akuttokolyse wurde in vielen Fällen eine loadingdosis von 10–30 mg p.o. oder s.l. verwendet gefolgt von 10–20 mg p.o. alle 4–8 h für 24–72 h. Zwölf Studien verwendeten 30 mg als Initialdosierung, neun 10 mg und je eine Studie 5 mg bzw. 20 mg Nifedipin. Zwölf Studien wiederholten das Schema bei Persistenz der Kontraktionen alle 15–20 Minuten bis zu einem Maximum von 40 mg in der ersten Stunde. Viele Studien verwendeten nach der Akuttokolyse noch eine Erhaltensbehandlung bis 34 oder 37 Wochen. Neunzehn Studien schlossen nur Einlingsschwangerschaften ein mit intakter Fruchtblase, 7 schlossen auch Frauen mit vorzeitigem Blasensprung ein und in 8 Studien waren auch Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen.

Nun, obwohl die Autoren so ein „heterogenes“ Kollektiv unter einem statistischen Mantel genommen haben, kommen sie zu ähnlichen Resultaten wie wenn man die Einzelstudien separat betrachtet. Als Kliniker hilft mir diese Metaanalyse wenig da sie Kollektive vergleicht, welche sich in verschiedenen Stadien der frühzeitig aktivierten Geburtskaskade befinden. Hilfreich würde sein, wenn man differenzieren könnte bei welchen Frauen eine

Tokolyse hilfreich ist und bei welche eben nicht. Nur etwa 43 % (soweit eruierbar aus den Daten) der Frauen haben nach der 37. Woche geboren und praktisch alle haben potentiell gefährliche Medikamente zur Wehenhemmung erhalten entweder kurzfristig als Akuttokolyse oder aber über Wochen als Langzeittokolyse. Die Zukunft wird uns hoffentlich die Instrumente geben um diese Kollektive besser zu charakterisieren um so das ideale Tokolytikum zu finden oder eben wegzulassen da unnötig oder gar schädlich.

Bis dann würde ich vorschlagen, dass wir Nifedipin als Akuttokolytikum bei drohender Frühgeburt und unter stationären Bedingungen vermehrt einsetzen sollten da es gegenüber den β 2-Mimetika weniger Nebenwirkungen und ein besseres neonatologisches Profil aufweist und billiger ist als Atosiban.

Die optimale Dosierung bleibt noch zu evaluieren. Aus den Studien kann jedoch entnommen werden, dass die Initialdosis 10 mg p.o. oder s.l. ist und diese bei Persistenz der Kontraktionen alle 15–20 Minuten wiederholt werden kann bis zu einem Maximum von 40 mg in der ersten Stunde. Dann weiter mit 20 mg p.o. alle 6–8 Stunden für 2–3 Tage höchstens. Was für die anderen Tokolytika schon seit längerem bekannt ist, scheint auch für Nifedipin zuzutreffen. Die Langzeittokolyse macht keinen Sinn und insbesondere wenn eine Akuttokolyse die vermeintlich aktivierte Geburtskaskade beruhigt hat.

Luigi Raio

Literaturangaben

1. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010;125:4–15.
2. Daten des Bundesamtes für Statistik 2010. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/03/key/04.html>.
3. Hohl MK. Was tun für Schwangere mit einer Frühgeburtsanamnese? *FHA* 2010; 3/10:13–18.
4. Raio L. Vorhersage und Verhinderung einer frühen Frühgeburt: Zervixsonographie und Progesteron. *FHA* 2011; 3/11:26–32.

Männer überleben ein Mammakarzinom häufiger als Frauen

Das Mammakarzinom beim Mann ist eine seltene maligne Erkrankung, aber die Inzidenz steigt und liegt aktuell bei ca. 1,0–1,5/100.000. Die Therapieempfehlungen werden in Analogie zu den Studiendaten des Mammakarzinoms der Frau abgeleitet [1]. Der Grund für die schlechteren Überlebensraten des Mannes ist der größere Anteil an fortgeschrittenen Krankheitsstadien und das höhere Alter bei Diagnosestellung [2].

Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu und das mediane Lebensalter bei Diagnosestellung liegt beim Mann bei 67 (Frau: 62) Jahren. Neben hormonellen Ursachen (Östrogenüberschuss/Testosteronmangel) ist eine familiäre Karzinombelastung oft nachweisbar. Eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 wird in Familien mit erkrankten Männern für BRCA2 bis zu 60–76 % und für BRCA1 bis zu 10–16 % gefunden [3]. Männer mit einer nachgewiesenen BRCA2-Mutation haben ein geschätztes Lebenszeitrisko von 6,9 % an einem Mammakarzinom zu erkranken und somit ist das Risiko ca. 80- bis 100-fach höher im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [4].

Die klassischen Prognosefaktoren sind die Anzahl positiver Lymphknoten, die Tumorgrosse und das Alter. Der Anteil an Hormonrezeptor positiven Tumoren ist beim Mann höher als bei der Frau (80–90 % vs. 75 %) und nimmt mit dem Alter zu. Ein Lymphknotenbefall ist beim Mann in 40–55 % der Fälle nachweisbar und mehr als 40 % der Patienten haben bei Erstdiagnose eine Tumorgrosse >5cm.

Die operative und systemische Therapie erfolgt in Analogie zum Mammakarzinom der Frau. Da 90 % der Karzinoome Hormonrezeptor positiv sind, nimmt die endokrine Therapie einen wichtigen Stellenwert ein. Tamoxifen ist heute noch die Standardtherapie aber es wurden erste

Daten zu den Aromatasehemmern publiziert, die ein Ansprechen belegen und eine Kombination mit GnRH-Analoga kann die Wirkung verbessern [5]. (Miao H. et al., J. Clin. Oncol., Nov 2011).

Kommentar

Auch beim Mammakarzinom des Mannes steigt die Inzidenz. Wir müssen uns dieser Tatsache bewusst sein, um den Männern die gleiche Chance auf Heilung durch eine frühzeitige Diagnose und korrekte adjuvante Therapie zu geben. Eine iatrogene Risikoerhöhung durch Behandlung hormoneller Störungen (z.B. Klinefelter-Syndrom: die niedrige Testosteronkonzentration aufgrund der bestehenden Hodendysgenese führt zu einem 20- bis 50-fach erhöhten Mammakarzinomrisiko), respektive ein Überschuss an Östrogenen bzw. ein Testosteronmangel (testikuläre Schädigungen bei Mumps, Kryptorchismus, Hodentrauma oder bei Orchiektomie) spielen entscheidende Rollen. Nicht zu vergessen ist die Problematik des Übergewichts! – die häufigste Ursache für erhöhte Östrogenkonzentrationen bedingt durch die gesteigerte periphere Aromatisierung von Androgenen. Das Mammakarzinom-Risiko ist bei Adipositas nahezu verdoppelt. Ein Östrogen-Überschuss kann aber auch durch Lebererkrankungen (z.B. Zirrhose) oder Östrogengaben (Behandlung bei Transsexualität oder Therapie eines Prostatakarzinoms) verursacht werden.

Nik Hauser

Literatur

1. Park S, Kim JH, Koo J et al. (2008) Clinicopathological characteristics of male breast cancer. *Yonsei Med. J.* 49:978–986.
2. Ottini L, Palli D, Rizzo S et al. (2010) Male breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 73:141–155.
3. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE et al. (2002) Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J. Clin. Oncol.* 20:1480–1490.
4. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. (2002) Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J. Natl. Cancer Inst* 94:1365–1372.
5. Doyen J, Italiano A, Largillier R et al. (2009) Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann. Oncol.* 21(6):1243–1245.
6. Giordano SH, Hortobagyi GN (2006) Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24:42–43.
7. Miao H. et al., *J. Clin. Oncol.* 2011; 29:4381–86.

..., dass Weglassen einer Antibiotikaprophylaxe Cefazolin 1 g anlässlich einer Stressharninkontinenz-Operation mit einer Polypropylen-Schlingen-Operation keinen Nachteil bezogen auf das Infektions- und Erosionsrisiko hat?

29 Frauen in der Cefazolin-Gruppe und 30 in der Placebo-Gruppe wurden über 6 Monate bezogen auf die oben genannten Parameter verglichen. Wundinfektionen traten in 3.3 % der Cefazolin-Gruppe und 0 % der Placebo-Gruppe auf, Mesh-Exposition in 0 % bzw. 3.5 % und Bakteriurie in 10 % bzw. 3.5 % auf. (Int. Urogynecol. J. 2011; 22:1249–1253).

Kommentar

Dieses Ergebnis kommt nicht ganz überraschend, sieht man doch insgesamt – entgegen unseren initialen Ängsten – bei der Anwendung von Polypropylen-Schlingen extrem selten Anzeichen einer Infektion. Dies gilt auch für Erosionen. Diese sind in aller Regel nutritiv bedingt und klinisch meist nicht infiziert. Dennoch: Für eine endgültige Aussage ist diese Studie sicher nicht genügend gepowert, sie gibt uns aber die Chance, ohne eine Antibiotikaprophylaxe erst einmal ein Gefühl dafür zu entwickeln, wie häufig denn überhaupt Infektionen auftreten könnten.

b.s.

..., dass adjuvante Bisphosphonate beim Mammakarzinom nicht lebensverlängernd sind?

In einer grossen prospektiv randomisierten Studie, die im New England Journal of Medicine publiziert wurde, verglich man im adjuvanten Setting ein Bisphosphonat (Zoledronsäure, Zometa®) bei 3360 Frauen mit Mammakarzinom. Die Meisten waren nodal positiv und hatten eine adjuvante Chemotherapie sowie, falls indiziert, auch eine antihormonale Therapie. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, da das 5-Jahres-Diseasefree-Survival in beiden Gruppen praktisch identisch war (76,9 versus 77,1 %). In der Bisphosphonatgruppe traten bei 1 % eine Osteonekrose der Kieferknochen auf (N. Engl. J. Med. 2011; doi:1056/nejmoa1105195).

Kommentar

Einmal mehr zeigt sich, dass Zufallsbeobachtungen einer rigorosen wissenschaftlichen Prüfung nicht Stand halten. Zu beachten ist die relativ hohe (1 %) Inzidenz einer schwerwiegenden Komplikation, nämlich einer Kieferknochennekrose, für die man generell bei Einsatz von Bisphosphonaten hellhörig sein sollte.

m.k.h.

..., dass die konsequente Eisensubstitution (im Studiendesign 4 × 200 mg Eisen 3-Hydroxid-Saccharose (Venofer®) i.v. innerhalb von 2 Wochen) zu einer signifikanten Verbesserung von Erschöpfungsparametern führt, wenn ein Ausgangsferritin-Wert von ≤ 15 ng/ml vorlag. Und das, obwohl ein Hämoglobin von ≥120 g/l ein Einschlusskriterium war und auch im Verlauf der Studie keine Verbesserung des Hämoglobins aufgetreten war? (Blood 2011; 118:3222–327)

Kommentar

„Im klinischen Alltag sagt Prof. Walter Wuillemin, Chefhämatologe am Luzerner Kantonsspital, „vergisst man häufig, dass Eisen neben der Hämoglobinbildung eine zentrale Rolle bei der mitochondrialen ATP-Synthese spielt, also ein direkter Hebel zur Energieproduktion und Muskelfunktion ist.“ Das ist allerdings schon seit langer Zeit belegt. Finch konnte nämlich bereits 1976 zeigen, dass eisendefizitäre Ratten bei gleicher Hämoglobinkonzentration signifikant schlechte Ergebnisse im Tretmühlentest aufwiesen (J.Clin. Invest. 1976;58: 447–453). Gilt dieser Therapieerfolg nun bei einem Ferritinanfangswert von ≤ 15 ng/ml? „Die Studie ist einfach nicht genügend gepowert um zeigen zu können, dass es auch zwischen 15–30 ng/ml eine Wirkung gibt“, sagt Wuillemin. „Über 30 ng/ml ist

aber eine Eisensubstitution wohl nicht sinnvoll“. Auf die Frage, warum es denn ausgerechnet intravenöses Eisen sein soll, weist er auf den praktischen Aspekt hin. Um den gleichen Effekt mit der peroralen Applikation zu erzielen, die ausserdem häufig auch gastrointestinale Nebenwirkungen hat, müsste man 3 Monate lang Eisentabletten schlucken und kann erst dann auch mit einem entsprechenden Ergebnis rechnen. b.s.

..., dass die Länge doch eine Rolle spielt?

Die relative Länge des Zeigefingers (2D, wobei D für Digit steht) und des Ringfingers (4D) sind bei Frauen und Männern unterschiedlich. Bei Männern ist der Zeigefinger üblicherweise kürzer als der Ringfinger, im Gegensatz dazu ist bei Frauen der Zeigefinger normalerweise gleich lang oder sogar länger als der Ringfinger. Der Quotient zwischen der Länge von 2D und der Länge von 4D, bekannt als 2D:4D ratio, ist dementsprechend $2D:4D < 1$ für die meisten Männer und $2D:4D \geq 1$ für die meisten Frauen. Der amerikanische Anthropologe Frank Baker (1893–1918) war der erste, der diesen geschlechtsspezifischen Unterschied der Hände beschrieb.

1998 haben Manning JT & Mitarb. den 2D:4D Quotient erstmals mit

Steroidhormonen in Zusammenhang gebracht. Sie konnten nachweisen, dass Männer mit einer tiefen 2D:4D ratio höhere Serumtestosteron- und tiefere Östrogenwerte aufweisen und dass die Spermienqualität bei Männern mit einer hohen 2D:4D ratio signifikant schlechter ist. Die gleiche Gruppe konnte ebenfalls zeigen, dass dieser sexuelle Dimorphismus der Hände schon bei zwei Jahre alten Kindern nachgewiesen werden kann, was die Frage aufwarf, ob dieser Unterschied schon in utero oder in der frühen Kindheit determiniert wird.

Der Unterschied in der 2D:4D ratio wurde als ein möglicher Indikator für eine pränatale hormonelle Exposition angesehen. Der 2D:4D Quotient wurde bei verschiedensten physiologischen und psychologischen Variationen untersucht. So wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen dem 2D/4D Quotienten und der Fertilität, dem sportlichen Erfolg, Geschlechtskrankheiten, dem sozialen Verhalten und der sexuellen Orientierung zu finden. Die meisten Anhaltspunkte, welche für einen Zusammenhang zwischen den 2D:4D Quotient und einer möglichen unterschiedlichen Androgen- bzw. Östrogenexposition während der Schwangerschaft sprechen, wurden jedoch bei Erwachsenen gewonnen. In einer spannenden Studie konnte nun nachgewiesen werden, dass der geschlechtsspezifische Dimorphismus

der Hände direkt mit einer intrauterinen Steroidexposition korreliert. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass der 2D:4D Quotient bei Mäusen direkt durch das Gleichgewicht zwischen Androgen- bzw. Östrogenkonzentration während der Schwangerschaft bestimmt wird. Zusätzlich ist die Aktivität der Androgenrezeptoren (AR) und Östrogenrezeptoren (ER-in 4D viel grösser als in 2D. Eine Inhibition des AR vermindert das Wachstum von 4D und erhöht somit die 2D:4D ratio. Im Gegensatz dazu führt eine Inhibition des ER- zu einem Wachstum vom Ringfinger und somit zu einer tiefen 2D:4D ratio. In der Arbeit konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Androgenüberexposition den gleichen Effekt hat wie eine Inhibition des ER-Rezeptors und eine Östrogenzufuhr den gleichen Effekt hat wie eine Inaktivierung des Androgenrezeptors. Die Androgene und Östrogene haben einen direkten Effekt auf die Gene, welche die Proliferation der Chondrozyten regulieren und somit einen entsprechend unterschiedlichen Einfluss auf das Wachstum der Finger II und IV in den unterschiedlichen Geschlechtern haben. Diese Studie zeigt somit, dass die 2D:4D ratio möglicherweise als Indikator für eine frühe Dysregulation der Steroidhormone während der fetalen Entwicklung dienen kann. (Zheng Z. & Cohn M.J., PNAS, 2011; 108:16289–16294).

Kommentar

Ein kleiner Unterschied, das Verhältnis der Längen von Zeige- und Ringfinger sagt, entsprechend dieser Studie, viel über die embryonale Entwicklung und eine mögliche intrauterine Hormonexposition aus. Ob dieser Quotient wie in verschiedenen Studien postuliert direkt mit der Häufigkeit von Depressionen, Herzkrankheiten oder sogar Brustkrebs korreliert, ist wissenschaftlich noch nicht erwiesen. Diese Studie erinnert uns jedoch daran, dass eine genaue körperliche Untersuchung viele klinische Hinweise geben kann.

m.m.

..., dass die Länge noch viel wichtiger ist?

Aus dem Verhältnis der Längen von Zeige- und Ringfinger lässt sich, entsprechend einer schottischen Studie, die Attraktivität der Männer auf Frauen ableiten. In einer prospektiven Studie haben C. Roberts und Mitarb. untersucht, ob die Attraktivität der Stimme, des Geruchs und der Gesichtszüge mit der 2D:4D ratio (dem Quotienten zwischen der Länge des Zeigefingers durch die Länge des Ringfingers) zusammenhängt. 49 Männer zwischen 18 und 33 Jahren wurden mit neutralem Gesichtsausdruck fotografiert und haben anschließend Vokale und Sätze auf Band gesprochen. Um zusätzlich eine Geruchsprobe der

Probanden zu gewinnen mussten diese 24 Stunden lang einen Wattebausch unter den Achseln tragen. Bewertet wurden die drei Faktoren (Foto, Stimme, Geruch) von Studentinnen zwischen 18 und 34 Jahren. Der Durchschnittswert der 2D:4D ratio lag bei den in die Studie eingeschlossenen Männern bei 0,97. Als besonders attraktiv wurden Männer mit einem 2D:4D-Verhältnis um 0,94 bewertet - also Männer, bei denen der Ringfinger etwas länger ist als der Zeigefinger. Diese Männer hatten oft symmetrischere Gesichtszüge. Da die Länge des Zeigefingers und des Ringfingers, und somit die 2D:4D ratio, direkt durch Steroidhormone reguliert wird (siehe oben), postulieren die Autoren, dass intrauterine Hormone ebenfalls Einfluss auf die Gesichtsform des Fötus nehmen. Der Körpergeruch und die Stimme hingen dagegen nicht mit der Fingerlänge zusammen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass diese Merkmale vom Hormonhaushalt in späteren Lebensjahren bestimmt werden. (Asian Journal of Andrology 2011;13: 667–668; doi:10.1038/aja.2011.81)

Kommentar

Hände legen mehr über Menschen offen, als ihnen lieb ist. Ein Blick auf die Finger eines Mannes kann Auskunft darüber geben, wie attraktiv sein Gesicht auf Frauen wirkt. Bevor nun alle männliche Leser zum Massstab greifen und ihre Finger ausmes-

sen sei noch erwähnt, dass eine andere Studie gezeigt hat, dass männliche Wissenschaftler längere Zeigefinger haben und dass bei Mathematikern oder Physikern der Zeigefinger in der Regel so lang ist wie der Ringfinger.

m.m.

..., dass, Haemangiome im Gesicht bei Kindern erfolgreich mit Betablockern therapiert wurden?

Prospektiv randomisiert, placebo-kontrolliert wurden Kinder im Alter von 9 Wochen bis 5 Jahren mit Gesichtshaemangiomen (IH) mit Propanolol Hcl, einem Betablocker in der Dosierung von 2 mg/die/kg in drei Dosen verteilt während 6 Monaten behandelt. In der Therapiegruppe stoppte das Haemangiomwachstum 4 Wochen nach Therapiebeginn (statistisch hoch signifikant), nach 12 und 24 Wochen reduzierte sich die Farbintensität (Rot) und Dicke der Laesion. Keine relevanten Nebenwirkungen (Hyperglykämie, Hypotension, Bradykardien) wurden beobachtet. (Hogeling M. et al. Paediatrics 2011; 128:e259).

Kommentar

Die z.T. dramatische Verbesserung spricht für einen frühen Therapiebeginn. So können plastisch chirurgische Eingriffe weniger invasiv oder überhaupt nicht mehr nötig sein.

m.k.h.

..., dass Hunde zur Entdeckung von kolorektalen Karzinomen (CRC) eingesetzt wurden?

Eine Labradorhündin des „ST Sugar Cancer Sniffing Dog Center“ in Japan wurde bei 33 Patienten mit CRC und 132 freiwilligen Kontrollen getestet. Sowohl Atemluft wie auch Blutproben in wässriger Lösung wurden getestet. Alle Patienten und Freiwilligen hatten zuvor eine Koloskopie wobei man bei 50 % der Freiwilligen kolorektale Polypen feststellte. Im Vergleich zur Koloskopie hatte der Geruchstest eine Sensibilität und Spezifität von 91 % bzw. 99 % bei Atemproben, 97 % bzw. 99 % bei den Stuhlproben. Diese guten Ergebnisse erzielte man sowohl bei Patienten im Früh- wie auch Spätstadium der Krebserkrankung. (Sonoda, H. et al. Gut 2011; 60:8014).

Kommentar

Der Aufwand bei Training etc. sei zu gross, als dass man diesen Test in der breiten Praxis umsetzen könne, meinen die Autoren. Die Studie zeigt jedoch, dass tumorspezifische organisch volatile Stoffe möglicherweise als effiziente Screening Tests eingesetzt werden können.

m.k.h.

..., dass eine Minimaldauer ununterbrochenen Schlafes notwendig ist, um Erinnerung zu stabilisieren?

In einem Tierversuch hatten Wissenschaftler bei Mäusen dasjenige Hirnareal, welches für das Wachwerden zuständig ist, mit feinen Impulsen stimuliert und den Effekt dieses Vorgehens auf das Wiedererkennungsverhalten von Objekten, welche die Mäuse vorher untersucht hatten, getestet. Dabei zeigte sich, dass fragmentierter Schlaf und zwar unabhängig von Dauer und Tiefe, die Fähigkeit der Mäuse beeinträchtigt, zu unterscheiden, ob die Gegenstände, die sie vorher begutachtet hatten, neu oder bekannt waren. Das Forschungsteam schloss daraus, dass Erinnerungsdefizite, die man auch in Begleitung einiger humaner Erkrankungen findet, an ein diskontinuierliches Schlafverhalten gebunden sein könnten (PNAS 2011, doi:10.1073)

Kommentar

Auf uns Ärzte bezogen: Wenn es um die Kurzzeiterinnerung geht, ist vielleicht Schichtbetrieb dem Bereitschaftsdienst überlegen?

b.s.

..., dass ein Rezeptor auf der Oberfläche von Erythrozyten entdeckt wurde, der für das Andocken von Malariaerregern essentiell ist?

Forscher des Wellcome Trust Sanger Institute in Cambridge U.K. identifizierten mehrere Rezeptoren auf der Erythrozytenoberfläche, die mit

Liganden der Merozoite, der invasiven Form von Plasmodium falciparum (P.F., Malariaerreger) interagierten. Bei Blockade eines Rezeptors wich P.F. auf die anderen aus. Ein Rezeptor (der Basigin-R) jedoch wurde in jedem Fall benötigt um in die Zelle einzudringen. Die Forscher konnten mit einem Antibasiginantikörper das Eindringen völlig blockieren. Dies gelang bei 15 getesteten Plasmodium falciparum Arten. Es scheint also universell zu sein. (Nature doi:10.1038/nature10606).

Kommentar

Mit diesem wissenschaftlichen Durchbruch scheint eine wirksame Impfung gegen den Malariaerreger vor der Türe zu stehen.

m.k.h.

..., dass Nanopartikel aus Metalloxid erfolgreich zur Tumorbearbeitung eingesetzt wurden?

Im Vergleich zur Standardchemotherapie erwies sich diese neuartige Therapie bei Mäusen als äusserst wirksam. Nanopartikel aus zwei verschiedenen magnetischen Materialien wurden als Kern und Schale konfiguriert, in Tumoren injiziert und dann mit Radiofrequenzwellen erhitzt. Die Wirkung war durchschlagend. (Nature nanotechnology 2011; doi:10.1038, nano2011.95).

Kommentar

Ein vielversprechendes Experiment auf dessen Umsetzung am Menschen man gespannt sein darf.

m.k.h.

..., dass man bei hoch östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen auf den Oncotype DX Test wohl verzichten kann?

Bei einer retrospektiven Analyse von 84 Patientinnen mit hoch ER-positivem Mammakarzinom, bei denen die Bestimmung des Oncotype DX Recurrence Score (RS) erfolgte, fanden sich nur 7 (8.3 %) Patientinnen mit erhöhtem Risiko Score (>30). Bei diesen Patientinnen waren jedoch auch KI 67 (>20 %) erhöht, bzw. Pr Rezeptoren (<50 %) erniedrigt (J.J. Lee, J. Shen). Die

Autoren vermuten, dass bei diesen Patientinnen die Routinebestimmung des Oncotype DX RS keine therapierelevanten Entscheidungen beeinflusst.

(Am. Surg. 2011; 77:1364–7).

Kommentar

Der 21-gene Assay (Oncotype DX) quantifiziert das Rezidivrisiko und den Benefit einer Chemotherapie bei

Adjuvant Treatment of Breast Cancer
an Interactive Decision Support Tool

CLINICAL CARE OPTIONSSM
ONCOLOGY

Disclaimer | About | Instructions | References | Treatment Key | Contact CCO | Exit

Expert Insight: Expert suggested treatment for this patient

Patient Summary edit
 Age and Menopausal Status: 35-65 Postmenopausal
 Number of Nodes: 0
 Tumor Size: T1b
 Tumor Grade: 2
 Hormone Receptor Status: Weakly to Moderately Positive
 HER2 Status: Positive

Your Selected Therapy
AC* 4 q3w then Tamoxifen

	Would you perform a genomic assay?	1 st Choice	2 nd Choice
Expert 1	No	AI	AC then TH + AI
Expert 2	Yes	AI	Other chemotherapy then H + Tamoxifen then AI
Expert 3	Yes	DCSH + AI	AC then TH + AI
Expert 4	Yes	DCSH + AI	AC then TH + AI
Expert 5	No	Other chemotherapy then H + AI	DCSH + AI
Expert 6	No	Other chemotherapy then H + AI	DCSH + AI

Additional Considerations | Print Results | Continue

Abb. 1. Interaktives Portal zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms.

rezeptorpositiven Mammakarzinomen. Der Test kann die Entscheidung – auch für die Patientin – durchaus erleichtern, ist aber mit hohen Kosten (ca. 4 300 CHF) verbunden. Die vorliegenden Daten lassen berechtigte Zweifel an der Relevanz der Testung bei eindeutig Luminal A Tumoren aufkommen.

h.p.s.

..., dass ein interaktives Programm des Infoportals „Clinical Care

Options – Point-of-Care Resource for HIV and Oncology Specialists“ Ihnen bei der Wahl der adjuvanten Therapie behilflich sein kann?
(www.clinicaloptions.com/Oncology/Topics/Breast%20Cancer.aspx)

Unter Angabe von Alter, Menopausenstatus, Hormonrezeptorpositivität, HER2 Expression, Tumorgroße, Grading und Nodalstatus erhalten Sie „Expertenvorschläge“ zur adjuvanten Therapie. Interessanterweise sind sich die „Experten“ häufig der-

art uneinig (siehe Abb. 1), so dass die eigene Entscheidung eher erschwert als erleichtert wird.

Kommentar

Auch „Experten“-Informationsportale haben für Ratsuchende häufig den gleichen Wert wie Laternen für einen Betrunkenen. Man hält sich schwankend an ihnen fest ohne sich davon erleuchten zu lassen.

h.p.s

Die Schwangerschaft als „Fitnessstest“ für das Leben oder die Präeklampsie als Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen

Vor nicht allzu langer Zeit wurde noch gelehrt, dass die Präeklampsie eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung darstellt, welche mit der Einnistung der Eizelle beginnt und mit der Geburt auch wieder beendet ist. Trotz intensiver Forschung bleibt dieses Krankheitsbild weiterhin ein Enigma.

Was man aus epidemiologischen und auch klinischen Studien weiss, ist, dass Frauen welche eine solche Komplikation durchgemacht haben, ein signifikant erhöhtes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Das Schlagwort des Schweizerischen Hebammenverbandes vor einigen Jahren „*es ist wichtig, wie man geboren wird*“ beschreibt gut auch die Problematik des Kindes. Dabei spreche ich nicht von Sectio ja oder nein sondern von der Tatsache, dass auch frühgeborene und/oder wachstumsretardierte Kinder eine ähnliche Problematik aufweisen wie Frauen nach Präeklampsie. In der Folge wird versucht, die verschiedenen Zusammenhänge und das aktuelle Wissen diesbezüglich auf der Basis der vorhandenen Literatur darzulegen.

Intrauterines Milieu und fetale Prägung

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien erschienen welche einen Zusammenhang zwischen ungünstigem Schwangerschaftsoutcome und einem erhöhten Risiko v.a. für kardiovaskuläre Erkrankungen im adulten Leben des Kindes gezeigt haben. Schlagwörter wie „fetal programming“ oder „fetal origin of adult disease“ haben weltweit die Runde gemacht und für Aufsehen gesorgt. Eine der epidemiologisch wichtigen Arbeiten auf diesem Gebiet wurde von Barker et al.^{1,2} publiziert. Seither redet man auch von der „Barker-Hypothese“ und meint damit, dass ein ungünstiges intrauterines Milieu den kindlichen Organismus derart beeinflusst, dass im adulten Leben mit vermehrt Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu rechnen ist. Dies gilt insbesondere für Kinder welche bei der Geburt unter 2500g waren und

im speziellen für solche, wo das Untergewicht bedingt war durch eine Plazentainsuffizienz.^{3,4}

Die Zusammenhänge zwischen intrauteriner Unterernährung und dem erhöhten Risiko für vaskuläre Ereignisse ist komplex und teilweise noch wenig verstanden. Die intrauterine Wachstumsretardierung führt zu sog. epigenetischen Veränderungen und zu einer Dysfunktion in verschiedenen Organen.^{5,6} Diese wiederum stellen die Basis dar einer pathologischen Reaktion des Organismus auf externe Stimuli. Diese Vulnerabilität des Herz-Kreislaufsystems finden wir bereits bei ehemals wachstumsretardierten Kindern welche z.B. salzreich ernährt werden. So konnten wir kürzlich zeigen, dass bei diesen Kindern der Blutdruck unter vermehrt Kochsalz überdurchschnittlich hoch ansteigt.⁵ Nicht nur neigen solche Kinder und Erwachsene zu vaskulären Insulten sondern sie haben auch ein höheres Risiko für Adipositas und andere metabolische Störungen wie Diabetes mellitus. Ähnliches sehen wir auch bei Zustand nach Makrosomie insbesondere bedingt durch eine mütterliche Zuckerstoffwechsell- störung während der Schwangerschaft.⁷

Von der Präeklampsie zu kardiovaskulären Erkrankungen

Einer der häufigsten Gründe für intrauterine Wachstumsretardierung ist eine zugrundeliegende maternale, hypertensive Erkrankung. Im Speziellen geht es um die Präeklampsie welche in den entwickelten Ländern 3–5 % der Primigravidae betrifft und weltweit für 12 % der mütterlichen Mortalität während der Schwangerschaft und Postpartum verantwortlich ist.^{8,9} Ähnlich wie bei den small for gestational age Kindern, zeigen diese Mütter, verglichen mit Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf, ein signifikant höheres Risiko für vorzeitige Herz-Kreislauf-Erkrankungen.^{10,11} (Abb. 1). Dies ist nicht so verwunderlich wenn man bedenkt, dass die physiologischen Anpassungen während der Schwangerschaft

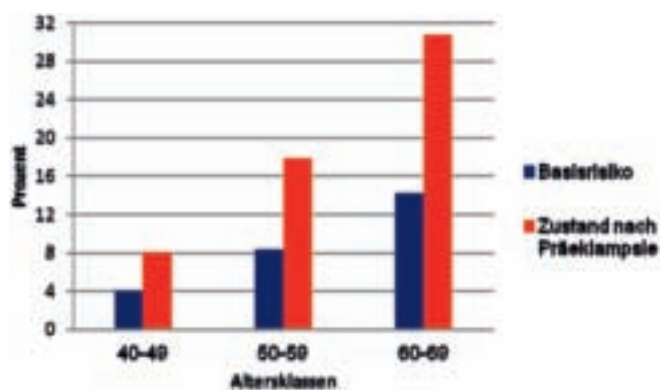


Abb. 1. Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Abhängigkeit vom Zustand nach Präeklampsie

Tab 1. Physiologische Anpassungsvorgänge in der Schwangerschaft

Erhöhte Insulinresistenz
Hyperlipidämie
Hyperkoagulabilität
Inflammation
Kardiovaskuläre Anpassungen

selber dem „metabolischen Syndrom“ – einem Risikofaktor für kardiovaskulären Krankheiten – nicht unähnlich sind (Tabelle 1). Insbesondere die kardiovaskulären Anpassungen sind erheblich und beginnen bereits früh in der Schwangerschaft (Tabelle 2).

Man geht heute davon aus, dass die Präeklampsie eine überschüssige Reaktion des mütterlichen Organismus auf die Schwangerschaft darstellt. Die Basis dafür stellt eine gestörte Implantation der befruchteten Eizelle dar welche über eine intervillöse Hypoxie eine ganze Kaskade von abnormen immunologischen, angiogenetischen und inflammatorischen Prozessen bewirkt (Abb. 2). Diese lösen bei der Mutter – bei entsprechender Disposition –

Tab 2. kardiovaskuläre Anpassungen im Speziellen

Anstieg der Herzleistung (cardiac output)
Periphere Vasodilatation (v.a. der Extremitäten)
Linksherzhypertrophie und erhöhte Herzmasse
Vermehrte renale Durchblutung mit Hyperfiltration
Progressive Zunahme der uterinen, portalen und hepatischen Durchblutung
Plasmavolumenexpansion
Abnahme der zerebralen Durchblutung

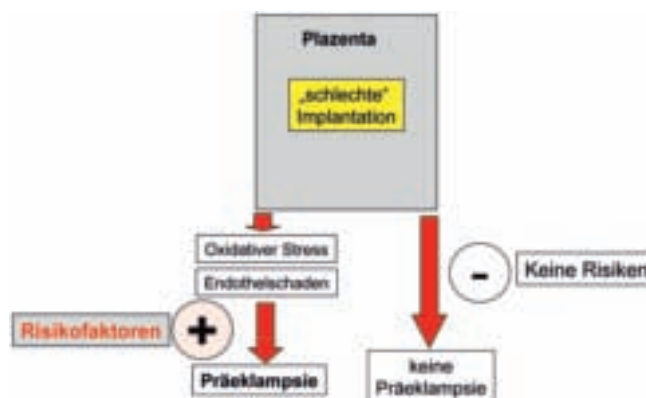


Abb. 2. Vereinfachte, schematische Darstellung der Pathophysiologie der Präeklampsie

eine generalisierte Endothelschädigung aus mit den bekannten Symptomen Hypertonie und Proteinurie bis hin zum HELLP-Syndrom oder Eklampsie. Auf der fetalen bzw. plazentaren Seite kommt es durch Gefäßalterationen (Thrombozytenaggregation, Atherosose der Spiralarterien, Plazentainfarkte) zur Plazentainsuffizienz mit Wachstumsrestriktion des Feten.¹² Wie bereits oben erwähnt haben Kinder bzw. Erwachsene welche als Feten diesem ungünstigen Milieu ausgesetzt waren, ein höheres Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen. Das Gleiche gilt auch für

Tab 3. Risikofaktoren für Präeklampsie*

	Odds ratio
Vorbestehende Nierenstörung	20
Antiphospholipid Syndrom	9.72
vorbestehender Diabetes	3.56
Mehrlingsschwangerschaft	2.93
Nulliparität	2.91
BMI > 30	1.55–2.47
Alter > 40	1.96
diastolischer BD > 80mmHg	1.38
mütterliches Untergewicht bei Geburt (LBW)	5.2
mütterliche Frühgeburtlichkeit	3.6
familiäre Belastung	2.9
Zustand nach Präeklampsie	7.19

*adaptiert nach Innes et al.13

die Frauen, welche eine Präeklampsie erfahren haben in der Schwangerschaft.^{10,11} Dass da ein pathogenetischer Zusammenhang besteht zeigt auch eine Auflistung der Risikofaktoren (Tabelle 3). Dabei spielt die sog. „early onset“ Präeklampsie (< 34 Wochen) eine wichtigere Rolle als die späte Manifestation bzw. Variante einer Präeklampsie („late onset“).^{10,11} Tabelle 4 fasst die wichtigsten kardiovaskulären Erkrankungen zusammen. Etwa 5–15 Jahre nach einer Präeklampsie steigt das Risiko für ein relevantes kardiovaskuläres Problem und metabolischem Syndrom an.^{10,11,13,15} Bei der Hypertonie scheint es sogar eine Subgruppe zu geben, welche echokardiographisch identifiziert werden kann. Bei persistierender linksventrikulärer Hypertrophie 1 Jahr postpartal, besteht ein 50 % Risiko eine Hypertonie bereits 2 Jahre nach Geburt zu

Tab 4. kardiovaskuläre Erkrankungen nach Präeklampsie*

	Follow up (Jahre)	OR
Hypertonie	13.7	3.7
Koronare Herzkrankheit	11.7	2.16
Herzinfarkt	10.4	1.81
Thromboembolien	4.7	1.19
Metabolisches Syndrom	7.8	3.6
Mortalität infolge vaskulärer Ereignisse (alle Fälle)	14.5	1.49
Mortalität (early onset Präeklampsie)	14.5	2.71

OR, odds ratio; *adaptiert nach Bellamy et al.10 und Forest et al.16

entwickeln.¹⁵ Es stellt sich die Frage, ob die Präeklampsie diese vaskulären Probleme induziert oder beide Entitäten eine gemeinsame Basis aufweisen. Anhand des Gesagten muss man von der zweiten Theorie ausgehen. Dies konnte in einer kürzlich erschienen norwegischen Studie epidemiologisch auch untermauert werden.¹⁶

Nachsorge von Frauen nach Präeklampsie

Die angeführten Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte zwingen uns zum Umdenken. Währendem wir früher davon ausgegangen sind, dass die Präeklampsie mit der Einnistung der befruchteten Eizelle beginnt und mit der Geburt auch wieder aufhört, müssen wir heute diesen besonderen klinischen Verlauf einer Schwangerschaft als Hinweis für ein zugrundeliegendes Problem ansehen. Unsere Rolle als Geburtshelfer erweitert sich hier um eine zusätzliche Komponente, und zwar der langfristigen Gesunderhaltung und -förderung der Frau (und auch des Kindes). Es geht darum, über das kurzfristige Rezidiv-

risiko im Rahmen einer nächsten Schwangerschaft und über das langfristige Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung zu reden bzw. zu sensibilisieren.

Wir wissen heute, dass das Präeklampsie-Rezidivrisiko in den 80er und 90er Jahren eher überschätzt wurde und heute nach unten korrigiert worden ist. Aus einer kürzlich erschienen Metanalyse von 11 relevanten Artikeln mit insgesamt 2377 eingeschlossenen Frauen mit Zustand nach Frühgeburt wegen hypertensiver Erkrankung konnte ein Rezidivrisiko für eine early onset Präeklampsie von 7.8 % (95 % CI 6.7–9 %) ermittelt werden.¹⁷ Dieses Risiko kann durch eine Aspirin- und auch Kalziumprophylaxe ab dem ersten Trimenon nach unten moduliert werden.^{18,19} Diese Informationen sind für die betroffenen Frauen relevant da meistens eine grosse Angst vorherrscht oder zurückgeblieben ist welche – mit der nötigen Abklärung und Vorsicht – etwas relativiert werden kann.

Diese Frauen gehören in eine spezielle Nachsorgesprechstunde welche sich zum Ziel gesetzt hat, nach Ursachen der Präeklampsie abzuklären und vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren zu ermitteln. Es ist bekannt, dass die Kombination von mehreren Risikofaktoren bei Frauen mit Zustand nach hypertensiver Erkrankung während einer Schwangerschaft das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen später im Leben sogar potenziert.²⁰ In Bern werden bei Frauen mit Zustand nach schwerer Präeklampsie, insbesondere eine die < 34 Wochen aufgetreten ist, 6 Wochen postpartal spezielle Abklärungen in die Wege geleitet und diese Resultate dann zusammen mit den Nephrologen in einer gemeinsamen Sprechstunde diskutiert. Diese Kombination hat sich bei uns bewährt und wird von den Frauen sehr geschätzt.

Empfehlungen für die Praxis

Die Übersicht in Tabelle 5 fasst den Inhalt dieser Sprechstunde und letztendlich der wichtigen Punkte für die

Tab 5. Inhalte der Nachsorgesprechstunde

Frauen mit v.a. early onset Präeklampsie (< 34 Wochen)
Ausschluss von primären Störungen (Propf-Präeklampsie)
Wiederholungsrisiko und Präventionsmöglichkeiten
Verhütung (eher keine kombinierten Pillen)
Langzeitkardiovaskuläre Erkrankungen für Mutter und Kind
Primäre Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Lifestyleanpassungen)

Besprechung nach durchgemachter Präeklampsie, zusammen. Es ist dabei wichtig, die Frau zu einem gesunden Verhalten (Lifestyle Anpassungen) im Sinne einer primären Prävention für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu motivieren. Es ist aber auch wichtig, die nachbetreuenden Grundversorger – Geburtshelfer und Hausärzte – über diese Zusammenhänge zu informieren und die Frauen, je nach Situation, mindestens in jährlichen Abständen nach Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen hin zu untersuchen. Hier stellt sich auch die Frage einer hormonellen Verhütung. Dies kann nicht abschliessend beantwortet werden aus der Literatur. In Anbetracht der erwähnten Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollte die Antikonzeption mit einer kombinierten Pille mit Vorbehalt betrachtet werden.

Literaturangaben

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989; 2:577–580.
2. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuth D, Wadsworth M. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 298:564–567.
3. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, Ekblom A. Perinatal risk factors for ischaemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation*. 2008; 117:405–410.

4. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacos E. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*. 2010; 121:2427–2436.
5. Simonetti GD, Raio L, Surbek D, Nelle M, Frey FJ, Mohaupt MG. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension*. 2008 Oct; 52(4):625–30. Epub 2008 Aug 11.
6. Javet PY, Rimoldi SF, Stuber T, Salmon CS, Hutter D, Rexhaj E, Thalmann S, Schwab M, Turini P, Sartori-Cucchia C, Nicod P, Villena M, Allemann Y, Scherrer U, Sartori C. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation*. 2010; 122:488–494.
7. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol*. 2011; 32(2):205–12.
8. World Health Organization Collaboration. Postpartum care of the mother and newborn: a practical guide 1998. Department of reproductive Health and Research, WHO. www.who.int/reproductivehealth/publications/msm_98_3/msm_98_3_2.html.
9. World Health Organization Collaboration. The world health report: make every mother and child count. 2005. Department of reproductive Health and Research, WHO. www.who.int/whr/2005/en/index.html.
10. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007.
11. Drost JT, Arpacı G, Ottervanger JP, Jan de Boer M, van Eyck J, van der Schouw YT, Hem Maas A. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia; the preeclampsia risk evaluation in females study (PREVFEM). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Aug 22. [Epub ahead of print].
12. Powe C, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. *Circulation*. 2011; 123:2856–2869.
13. Innes KE, Marshall JA, Byers TE, Calonge N. A woman's own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease. *Epidemiology*. 1999; 10(2):153–60.
14. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation*. 2010; 122(6):579–84. 2010.
15. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension*. 2011; 58:709–715.
16. Forest JC, Girouard J, Massé J, Moutquin JM, Kharfi A, Ness RB, Roberts JM, Giguère Y. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol*. 2005; 105(6): 1373–80.
17. Langenveld J, Jansen S, van der Post J, Wolf H, Mol BW, Ganzevoort W. Recurrence risk of a delivery before 34 weeks of pregnancy due to an early onset hypertensive disorder: a systematic review. *Am. J. Perinatol*. 2010; 27(7):565–71.
18. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007; 369:1791–8.
19. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD001059. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (8): CD001059. PubMed PMID: 16855957.
20. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005 Nov 19; 366(9499):1797–803.

Prof. Michel Mueller
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Inselspital Bern

Temporäre Unterbindung der Arteriae uterinae bei der laparoskopischen Myomektomie

Die laparoskopische Myomektomie hat sich in den letzten Jahren als Routineeingriff etabliert. In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur konventionellen, offenen Myomektomie die Operationszeit bei der laparoskopischen Myomektomie zwar länger ist, der endoskopische Eingriff jedoch mit einem geringeren Blutverlust, verminderten postoperativen Schmerzen und kürzerer Hospitalisationszeit einhergeht. In randomisierten Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Langzeitergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar sind.

Bei der Myomektomie korreliert der Blutverlust direkt mit der präoperativen Uterusgrösse, dem Gesamtgewicht der entfernten Myome und der Operationszeit. Intraoperative Strategien um den Blutverlust zu minimieren sind von höchster Wichtigkeit, da der Blutverlust einen direkten Einfluss auf die Morbidität und Mortalität hat. Eine italienische Multizenterstudie mit 2'050 laparoskopischen Myomektomien hat gezeigt, dass nach dem postoperativen Fieber (5%) und Zystitiden (3%) Hämorrhagien mit 0,7% die dritthäufigste perioperative Komplikation sind. In verschiedenen Ländern Europas wurden vasokonstringente Lösungen wie das POR8 wegen der möglichen Komplikationen wie Lungenödem verboten. Deshalb weigern sich viele Anästhesisten in der Schweiz auch, dass Gynäkologinnen und Gynäkologen diese Medikamente intraoperativ anwenden, um den Blutverlust zu minimieren. Aus diesem Grund haben in den letzten Jahren verschiedene Autoren einen permanenten Verschluss bzw. Ligatur der uterinen Gefässe vorgeschlagen, um den Blutverlust während der laparoskopischen Myomektomie zu vermindern. Auch wenn diese okklusiven Methoden keine Nachteile für die Patientinnen zu ergeben scheinen, gibt es keine randomisierten Studien, welche das Outcome von Schwangerschaften nach diesen Techniken untersucht haben. Eine weniger invasive Methode, um den Blutverlust während der laparoskopischen Myomektomie soweit wie möglich zu reduzieren, ist deshalb sicher sinnvoll.

Vor ca. vier Jahren haben wir uns entschlossen, eine neue, weniger invasive Technik zu entwickeln und haben seither die uterinen Gefässe mittels Bulldog-Klemmen temporär abgeklemmt. Die Methode ist einfach und sehr effektiv, folgt man den hier beschriebenen operativen Schritten, so braucht man im Mittel zwischen sieben und zehn Minuten, um eine uterine Arterie abzuklemmen. Dank einer besseren Übersicht und des deutlich verminderten Blutverlustes ist die Operation in der Folge jedoch kürzer.

Das Peritoneum wird über ca. 2 cm parallel zum Ligamentum infundibulo-pelvicum eröffnet (Abbildung 1). Das Gewebe wird dann stumpf eröffnet, bis die Arteria uterina eindeutig dargestellt werden kann (Abbildung 2, **). Die Arteria uterina kann meist auf einfache Weise eindeutig erkannt werden, da sie als einziges Gebilde quer im eröffneten Bereich verläuft. Wie in Abbildung 2 ersichtlich, verläuft die Arteria uterina (**) quer zum Uterus und zweigt von der Arteria iliaca interna (Abbildung 2, *) ab. Die mediale Begrenzung wird dabei durch den Ureter (Abbildung 2, ***) gebildet. Es ist wichtig, den Ureter jeweils immer zu identifizieren. Über einen 12 mm Trokar wird anschliessend ein klassischer „Bulldog-Clip“ eingeführt und mit diesem die Arteria uterina temporär unterbunden (Abbildung 3). Meist kann das Pulsieren der Arteria uterina direkt am Bulldog-Clip erkannt werden. Meistens ist eine temporäre Unterbindung beider Arteriae uterinae notwendig. Zur Beurteilung, ob eine ein- oder beidseitige Unterbindung notwendig ist, führen wir präoperativ eine Doppleruntersuchung durch und können so sehen, ob das Myom ein- oder beidseitig versorgt wird. Nach dem erfolgten Clipping (Abbildung 4) erfolgt eine Myomektomie und Verschluss der entstandenen Wundhöhle auf klassische Art (siehe dazu *Frauenheilkunde aktuell* 3/11).

Zu Studienzwecken haben wir bei all unseren Patientinnen postoperativ nach 24 Stunden eine Doppleruntersuchung beider Arteriae uterinae durchgeführt und nach-

Abb. 1. Eröffnen des Peritoneums entlang der schwarzen Linie (-) im Dreieck, welches durch die Arteria iliaca externa (*) dem Ligamentum rotundum (***) und dem Ligamentum infundibulo-pelvicum (***) gebildet wird.

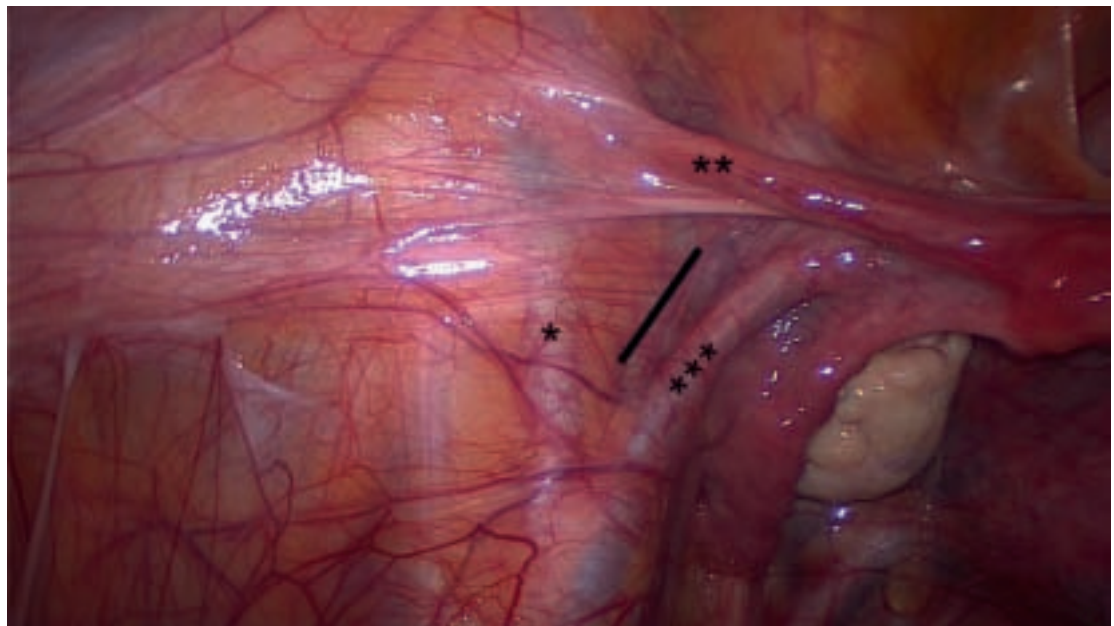
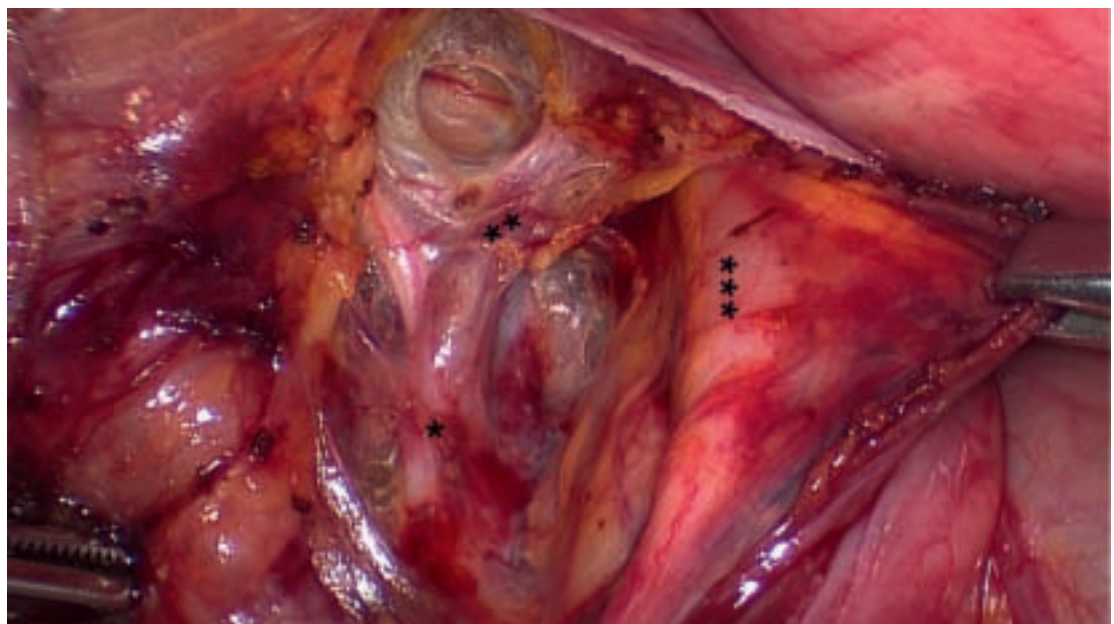


Abb. 2. Sicht auf die linke Arteria uterina. Die linke Arteria uterina verzweigt sich von der Arteria iliaca interna (*) und verläuft (**) quer zum Uterus. Der Ureter (***) bildet dabei immer die mediale Begrenzung des eröffneten Raumes.



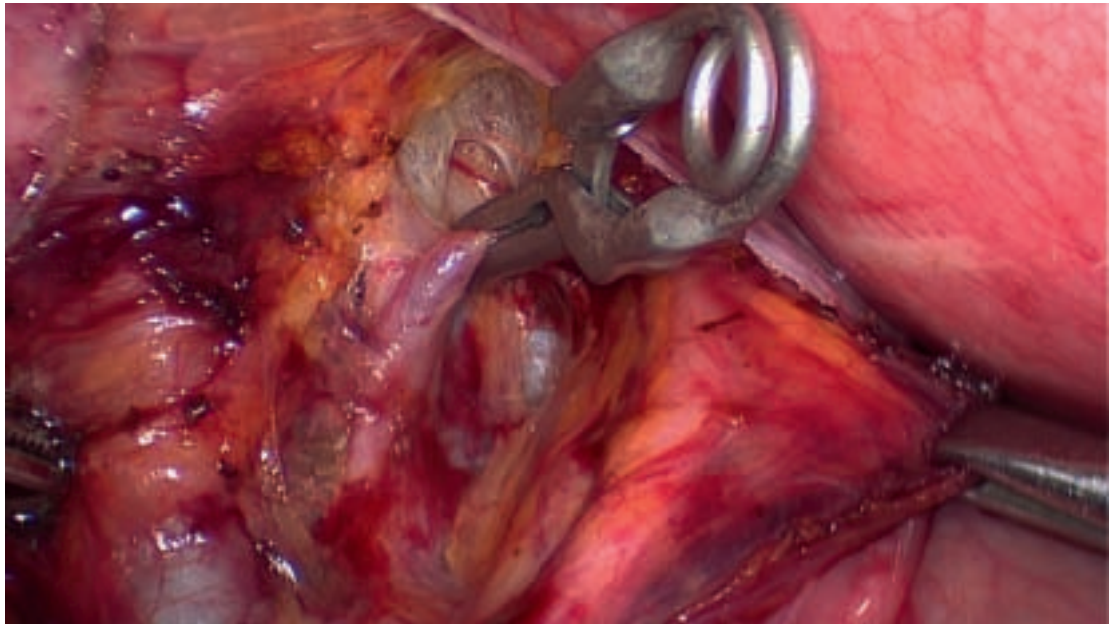


Abb. 3. Die Arteria uterina wurde mit einem Bulldog-Clip temporär unterbunden.

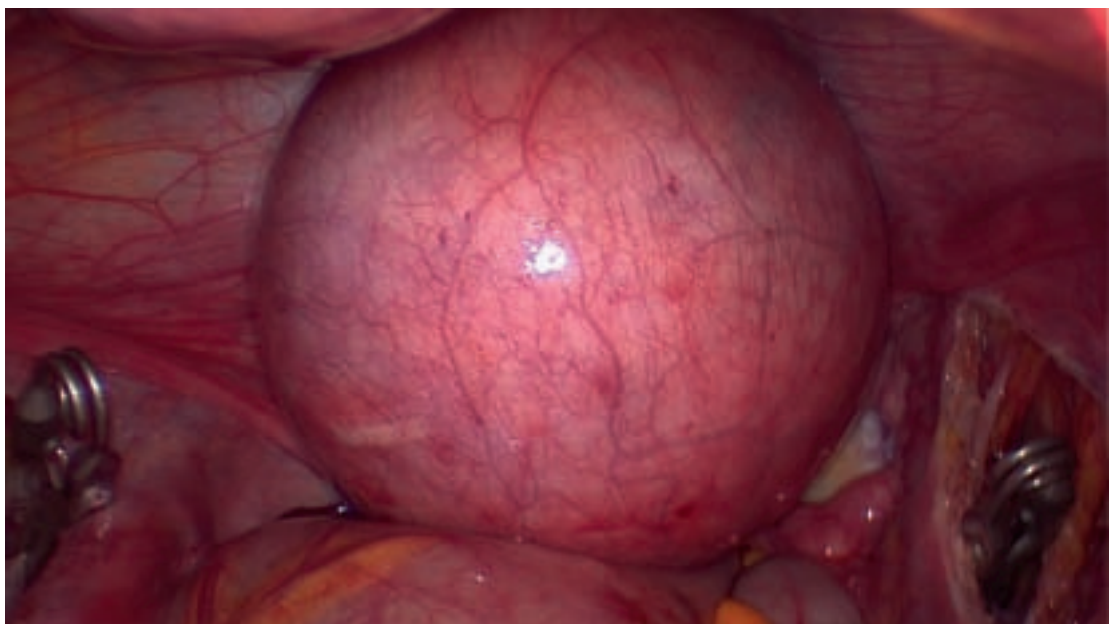


Abb. 4. Beide Arteriae uterinae sind mit Bulldog-Clips unterbunden, das Myom ist schon deutlich blasser als zu Beginn der Operation und zeigt, dass die Durchblutung deutlich abgenommen hat.

weisen können, dass die postoperative Durchblutung intakt ist und somit nicht durch das temporäre Clipping tangiert wurde. Das temporäre Clipping der Arteriae uterinae ist effizient, rasch durchgeführt und erlaubt, den intraoperativen Blutverlust zu minimieren.



Aesculap®
Ihr Ansprechpartner für
Chirurgische Instrumente und
Nahtmaterial

Aesculap®
vosre partenaire pour
les instruments chirurgicaux et
le matériel de suture.

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

B. Braun Medical AG | Aesculap | Seesatz 17 | 6204 Sempach
Tel. +41 58 258 50 00 | Fax +41 58 258 60 00 | www.bbraun.ch

Innovation in der Mamma-Diagnostik: Die Röntgen-Phasenkontrast-Mammographie

Das Paul Scherrer Institut PSI hat die Methodik der Röntgen-Phasenkontrast Mammographie entwickelt und zusammen mit dem Kantonsspital Baden AG erstmals an nicht-konserviertem, menschlichem Gewebe erprobt. Ziel der Anwendung der Röntgen-Phasenkontrast-Mammographie ist ein Zugewinn an Bildinformation unter Verwendung der gleichen Strahlendosis oder das Erzielen einer äquivalenten Bildinformation mit reduzierter Strahlendosis im Vergleich zur konventionellen Mammographie. Die ersten Studienergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Investigative Radiology* veröffentlicht. (M. Stampanoni, Z. Wang, T. Thüning, C. David, E. Roessl, M. Trippel, R. Kubik-Huch, G. Singer, M. Hohl, and N. Hauser)

Die technische Besonderheit des verwendeten Mammographie-Verfahrens beruht auf der Verwendung von feinen Gittern und der damit möglichen Detektierung des Phasenkontrasts sowie des Streuungs-Signals. Die daraus erzeugten Bilddaten werden mit der konventionellen Absorptions-Messung kombiniert und mittels komplexer Bildbearbeitungsmethodik Fusionsbilder erzeugt. Die entwickelte Messtechnik verwendet eine konventionelle Röntgenröhre und erlaubt erstmalig eine Bildgeneration, wie dies bis anhin nur unter Verwendung einer Synchrotron-Quelle möglich war.

Ziel der Studie

ist der Nachweis, dass die Integration von Phasenkontrast- und Streuungs-Signalen in die Bildverarbeitung der konventionellen, Absorptions-basierenden Mammographie zu diagnostisch verwertbaren Zusatzinformationen führt. Die Detektion der minimalen Differenzen in der Elektronendichte im untersuchten Gewebe und die kleinsten Winkelstreuungen die durch die mikroskopischen Dichteunterschiede im Gewebe verursacht werden bietet die potentielle Möglichkeit, die Brustdiagnostik deutlich zu verbessern.

Alle bis heute publizierten Studien zur Phasenkontrast-Bildgebung mit humanem Gewebe wurden entweder mit Formalin-fixierten Biopsieproben durchgeführt oder für die Experimente wurde eine Synchrotron-Quelle verwendet. Diese Resultate sind ermutigend, jedoch nicht auf die klinische Anwendung übertragbar. Mit unserer Untersuchung präsentieren wir die ersten Fälle von nativen, vollständigen Brustdrüsenkörpern die Normalgewebe und Karzinom beinhalten. Ein Differenzial-Phasenkontrast-Mammographie Prototyp (mammoDPC) wurde entwickelt und damit Mastektomie-Präparate direkt postoperativ in zwei Ebenen mit Kompression in einem speziellen Probenhalter gemessen und die Ergebnisse sowohl mit konventionellen Präparate-Mammographien als auch mit den präoperativen Standard-Untersuchungen verglichen.

Wir berichten über die ersten fünf Mammographieuntersuchungen von nativem Brustgewebe unter Verwendung eines Gitter-Interferometers mit einer konventionellen Röntgenröhre als Strahlenquelle. Vier der untersuchten Patientinnen hatten histopathologisch nachgewiesene invasive Mammakarzinome, eine Probe bestand aus gesundem Brustgewebe und wurde als Kontrolle verwendet.

Material und Methodik

kann detailliert in der Originalpublikation nachgelesen werden. Nach erfolgter Mastektomie wurden die Proben zur Orientierung markiert und direkt in dem speziellen, gekühlten Probenhalter unter Kompression fixiert. Es erfolgte die Durchführung der konventionellen Präparate-Mammographie und die Aufnahme mit dem mammoDPC. Im Anschluss wurden die Proben gemäss Standard der histopathologischen Untersuchung zugeführt. Die installierte Versuchsanordnung des mammoDPC erlaubt die simultane Registrierung der Absorptions-, Differenzialphase- und Winkelstreuungs-Signale die in Hochfrequenz- und Farb- oder Graustufen-kodierte Bilder umgewandelt werden.



Abb. 1. Die Untersuchungseinheit mammoDPC. (A) Seifert Röntgenquelle. (B) Hamamatsu Flat Panel CMOS-Detector mit 2400x2400 pixels, 50x50 Micrometer. (C) mammoDPC System, Probenhalter mit Brust auf der rechten Seite. (D) Talbot-Lau Interferometer.

Die Ergebnisse wurden mit den klassischen präoperativen Bildgebungsverfahren (Mammographie, Ultraschall, Magnetresonanztomographie) und den postoperativen histopathologischen Befunden im interdisziplinären Team evaluiert und korreliert.

Die Demographiedaten sind aus der Tabelle ersichtlich:

Ergebnisse

zeigen zusätzliche, bis anhin nicht erzielbare Informationen über die Elektronendichte-Verteilung und die minimalen Winkelstreuungen auf mikroskopischer Ebene. Diese gewonnene Zusatzinformation könnte zur Beantwortung von klinisch relevanten, bis heute noch nicht gelösten Fragestellungen beitragen.

Die verwendete Kontrollprobe eines Gynäkomastie-Präparats zeigt keinerlei abnormale Signale in der mammoDPC Untersuchung. Die konventionellen radiologischen Untersuchungen sowie die histopathologische Aufarbeitung ergaben keine pathologischen Befunde. Diese Probe wurde als Negativkontrolle verwendet. Drei Patientinnen hatten ein invasiv-duktales Mammakarzinom und eine Patientin ein lobulär-invasives Mammakarzinom. Zwei Patientinnen hatten ein multizentrisches,

Tab 1. Demographic: Data of the Patients Included in the Study

Patient Number	Sex	Age (y)	Tumor Centricity	Pathologic Finding	Pathology Extension (mm)	Compression (cm)	Breast Density by ACR	Microcalcifications
1	Male	44	–	Gynecomastia	–	1.5	–	No
2	Female	65	Multicentric	Invasive ductal breast carcinoma with DCIS	70	2.5	3	Yes
3	Female	88	Unifocal	Invasive ductal breast carcinoma with DCIS	45	2.8	2	Yes
4	Female	75	Multifocal	Invasive ductal breast carcinoma	30 + 17	2.0	1	Yes
5	Female	45	Multicentric	Invasive ductal breast carcinoma	102	2.0	2	No

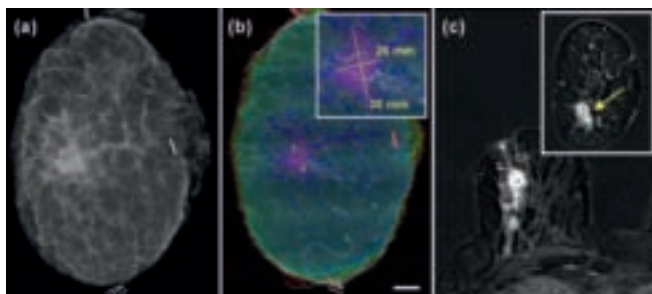


Abb. 2. Multizentrisches, invasives Mammakarzinom der Patientin No2. (a) Konventionelle, Absorptions-basierende Mammographie und (b) HSV farbkiertierte mammoDPC Aufnahme in der anterior-posterioren Ebene. Die mammoDPC Befunde konnten in der koronalen MRI-Rekonstruktion (c) mit gleichen Grössenausdehnungen ebenfalls nachgewiesen werden. Der Befund wurde durch die histopathologische Untersuchung bestätigt. Die Pfeile in Abbildung (b) markieren die Lokalisation des Nippels: unvollständig kreisförmig als Ergebnis des Winkelstreuungs-Signals. Der Massstab zeigt 2 cm Länge.

eine ein multifokales und eine ein unifokales Mammakarzinom. Da die Patientinnen ohne Multizentrität sich trotz der Möglichkeit einer brusterhaltenden Therapie zu einer Mastektomie entschlossen hatten, kann das in den gesunden Quadranten vorhandene Gewebe des Präparats ebenfalls als Negativkontrolle verwendet werden.

In Abbildung 2 sind Ergebnisse der anterior-posterioren Darstellung des konventionellen Präparate-Mammogramms im Vergleich zur mammoDPC Aufnahme der Patientin No2 zu sehen.

Die präoperative Mammographie der Patientin No2 wurde mit BIRADS-3 mit einem Brustdichte-Index von 3 gemäss den ACR-Kriterien beurteilt. Die Nippelretraktion wurde als indirektes (prä-)malignes Zeichen gewertet. Die Ultraschalluntersuchung zeigte einen suspekten Herdbefund und es erfolgte die leitliniengerechte Abklärung. Die konventionelle Mammographie unterschätzte die Tumorgrosse, respektive konnte die Ausdehnung nicht vollständig definiert werden (Abbildung 3).

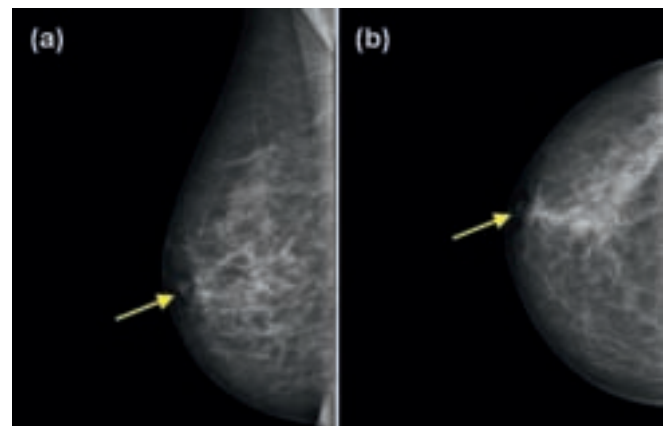


Abb. 3. Präoperative Mammographie von Patientin No2.

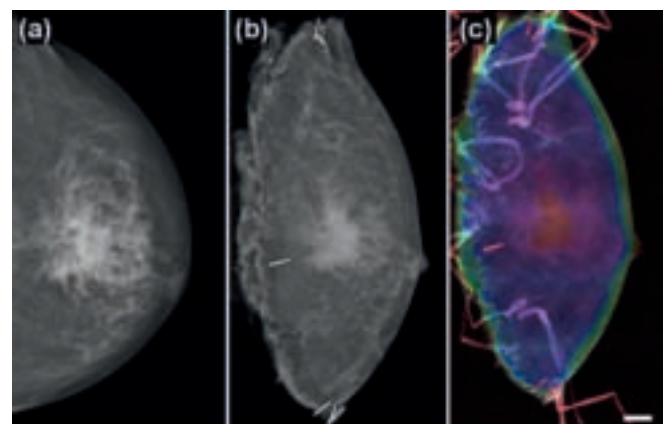


Abb. 4. Mammographie (a) der Patientin No3, Präparatemammographie (b) und mammoDPC mit HSV-Farbkodierung (c). Histologisch wurde ein DCIS, bis ins Subkutangewebe reichend, diagnostiziert. Das mammoDPC Signal (Rot-violette Farbe) reicht in dieser Region ebenfalls bis zur Haut – es existiert jedoch kein definitiver Beweis, dass dieses Signal durch das DCIS verursacht wurde. Massstab zeigt 2 cm Länge.

Mit der histopathologischen Aufarbeitung konnten die gemessenen Dimensionen des invasiven Karzinoms und des DCIS aus der mammoDPC Aufnahme bestätigt werden.

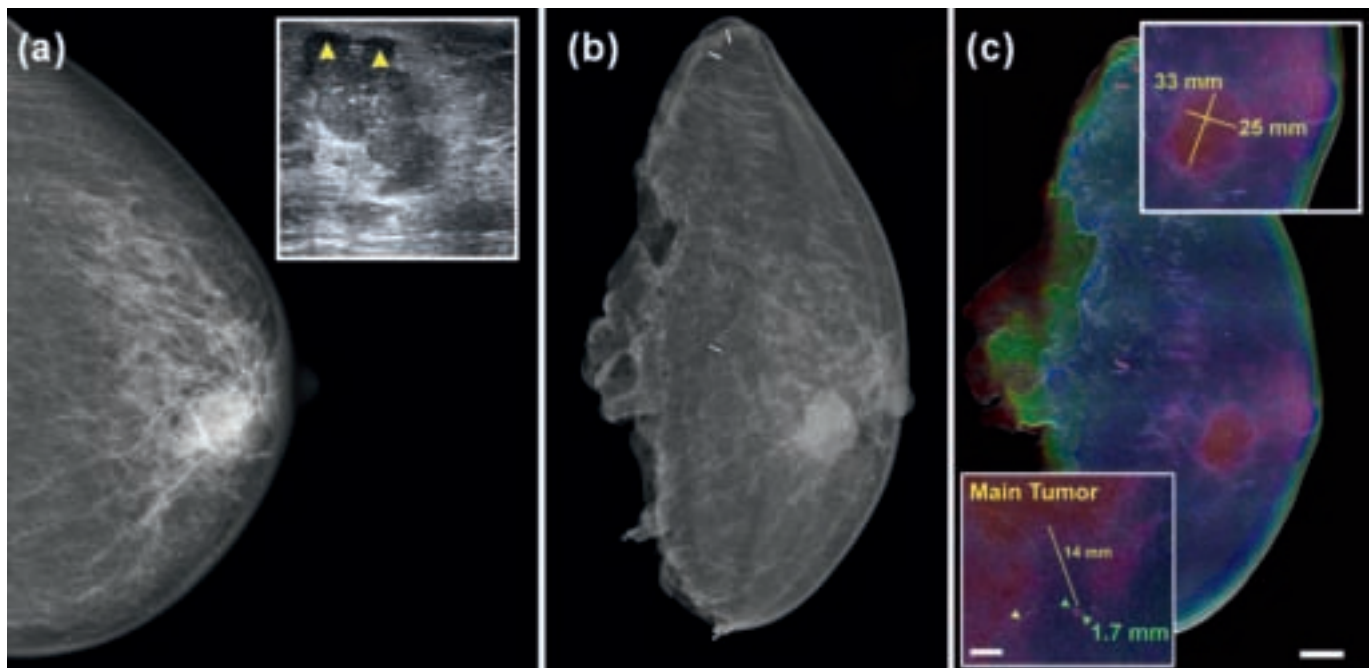


Abb. 5. Mammographie der Patientin No4 mit suspektem Befund von $24 \times 30 \times 26$ mm Ausdehnung, suspektem Mikrokalk und indirekten Zeichen einer Hautinfiltration. Die Ultraschalluntersuchung zeigt einen suspekten Befund bis an die Haut reichend (gelbe Pfeile in a). Die MammoDPC Aufnahme (c) zeigt klar eine Tumordinvasion bis nahe an die Haut reichend, während die konventionelle Präparatemammographie (b) keine Hautbeteiligung erkennen lässt. Unten links in (c) ist in der a–p Aufnahme das zusätzliche invasive Karzinom mit 1.7mm Grösse zu sehen, das in der histopathologischen Aufarbeitung gefunden wurde. Der gelbe Pfeil markiert den Nippel. Massstab zeigt 2 cm. In der einliegenden Abbildung von c zeigt der Massstab 5mm.

Die Patientin No3 hat ein unifokales invasiv-duktales Mammakarzinom mit DCIS. Die präoperative Mammographie zeigt einen Tumor mit 42×33 mm Ausdehnung. Dieser Befund wird durch die konventionelle und mammoDPC Aufnahme sowie die histopathologische Aufarbeitung bestätigt. Es scheint, dass die Röntgen-Phasenkontrast Mammographie bei wenig dichtem Brustdrüsengewebe nur wenig Zusatzinformation zu erzeugen vermag. Allerdings kann in der mammoDPC Aufnahme ein Signal vom Tumor ausgehend in Richtung Haut gesehen werden (Abbildung 4). Die konventionellen Aufnahmen zeigen hier keine suspekten Veränderungen. Histopathologisch konnte an dieser Lokalisation eine

Ausdehnung des DCIS bis zum Subkutangewebe nachgewiesen werden. Wir haben keine Beweise, dass dieses Signal direkt durch das DCIS verursacht wird – dies wird Gegenstand unserer weiteren Untersuchungen sein.

Abbildung 5 zeigt die Daten der Patientin No4. In der Mammographie wurde ein $24 \times 30 \times 26$ mm grosser Karzinom-suspekter Herdbefund mit Mikrokalk gefunden. Sowohl in der Mammographie als auch in der konventionellen Präparatemammographie ergaben sich keine Hinweise für das Vorliegen einer Hautinfiltration (Abbildung 5b). Die mammoDPC Aufnahme deutet eindeutig auf eine Hautinvasion hin (Abbildung 5c), was auch bereits

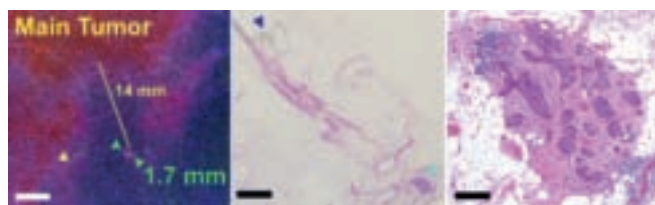


Abb. 6. Korrelation von mammoDPC Befund mit der histopathologischen Aufarbeitung.

mit der Ultraschalluntersuchung vermutet wurde (Abbildung 5a). Diese Vermutung wurde durch die histopathologische Untersuchung bestätigt. Eine zweite invasive Läsion mit 1.7 mm Durchmesser, 14 mm kranial des Haupttumors lokalisiert wurde durch den Pathologen zusätzlich gefunden. Dieses kleine invasive Karzinom war mit der konventionellen Diagnostik nicht detektierbar, konnte jedoch in der mammoDPC Untersuchung nachgewiesen werden (a–p Ansicht in der einliegenden Abbildung 5c). Die korrespondierenden histologischen Schnitte sind in Abbildung 6 zu sehen.

Die Mammographie von Patientin No5 (Abbildung 7) zeigt irreguläres Mammaparenchym bei Zustand nach vor Jahren erfolgter Mammareduktionsplastik beidseits. Die Mammadiagnostik war entsprechend erschwert bei geforderter Unterscheidung zwischen Narbe und Tumor. Es konnten keine suspekten Herdbefunde oder Mikroverkalkungen detektiert werden. Die Mammographie wurde mit BIRADS-3, ACR 2 beurteilt. Sonographisch wurde ein multifokaler, suspekter Befund mit drei Herdbefunden beschrieben. Diese wurden histologisch mittels Stanzbiopsie verifiziert. Das mammoDPC Bild zeigt ein ausgedehntes Tumormuster mit Zeichen einer kontinuierlichen Infiltration des Brustdrüsengewebes entlang der lobulären Strukturen und Narben. Die mikroskopische Struktur des Narbengewebes generiert ein grösseres Streuungssignal als reguläres Brustdrüsengewebe. In der mammoDPC Aufnahme können die malignen Formationen die entlang den Narbenstrukturen infiltrieren darge-

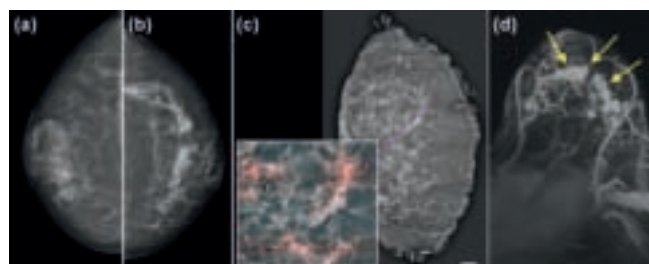


Abb. 7. Mammographie der rechten (a) und linken (b) Brust der Patientin No5 in der cranio-caudalen Orientierung zeigt irreguläres Parenchym aufgrund einer vorangegangenen bilateralen Mammareduktionsplastik. Es ist kein suspekter Herdbefund abgrenzbar, BIRADS-III. Die MRI MIP-Ansicht (d) zeigt die Ausdehnung des Tumors links mit konfluenter Invasion (gelbe Pfeile). Die Zusatzinformation die durch das überlagerte Streuungssignal in der mammoDPC Aufnahme gewonnen wird (rote Farbcodierung) lokalisiert die Narben innerhalb der malignen Formationen und dem regulären Brustdrüsengewebe, einliegendes Bild in (c). Das Fusions-Bild in (c) wurde mit dem Philips UNIQUE Algorithmus generiert.

stellt und voneinander klar abgegrenzt werden. Dies ist in dem einliegenden Bild der Abbildung 7c zu erkennen. Die mammoDPC Befunde wurden durch die histopathologische Aufarbeitung des Abladats bestätigt. Die präoperativ durchgeführte MRI-Untersuchung (MIP-Darstellung in Abbildung 7c) zeigt ebenfalls die grossvolumige Tumorausdehnung.

Ausblick

Zum ersten Mal konnte natives Brustdrüsengewebe mit der Differential-Phasenkontrast-Mammographie basierend auf einer konventionellen Röntgenquelle untersucht werden. Die Ergebnisse wurden systematisch mit den radiologischen Standard-Untersuchungsmethoden verglichen mit dem Ziel relevante Unterschiede unter klinischen Bedingungen zu evaluieren. Die neue Untersuchungstechnik kann zu einer verbesserten Tumordarstellung (Patient No2), Darstellung von Hautinvasion

FRAUENGESUNDHEIT

(Patient No4) und besserer Unterscheidung zwischen Narbengewebe, gesundem Brustdrüsengewebe und invasiven Tumoranteilen (Patient No5) beitragen. Interessanterweise scheint die mammoDPC Technik besonders für dichtes Brustdrüsengewebe geeignet und kann hier klinisch relevante Zusatzinformationen generieren. Interessante Aspekte zur eindeutigen Differenzierung zwischen prämaligen und invasiven Prozessen oder die Abgrenzung postoperativer Narben gegenüber Frührezidiven werden Fokus der weiterführenden Untersuchungen sein. Eine web-basierte Reader-Study wird statistische Daten zur Methoden-Evaluierung liefern. Das erklärte Ziel ist der Aufbau eines Gitter-Interferometers zur Anwendung in der klinischen Umgebung – damit wird die erste Applikation der Röntgen-Phasenkontrast Bildgebung am Menschen und somit der Schritt von der postoperativen Gewebeprobe-Untersuchung zur *in-vivo* Diagnostik von perfundiertem Gewebe möglich. Der Vorteil der Dosisreduktion unter Verwendung der Phasenkontrast-Bildgebung gegenüber der Absorptions-basierenden Mammographie eröffnet ebenfalls neue Optionen in der Diagnostik und für die Screening-Anwendung.

Literatur beim Verfasser

Originalpublikation: Investigative Radiology, 2011, 46 (12); 801–806
 pdf-Version: auf FHA online: <http://www.frauenheilkunde-aktuell.ch>
 Video-Interview: auf FHA online: <http://www.frauenheilkunde-aktuell.ch>

**NovaSure® Endometriumablation****Erfolgreich**

- 98% Erfolgsquote und 75% Amenorrhoe-Rate¹

Einfach

- zyklusunabhängig und ohne GnRH-Vorbehandlung durchführbar

Sicher

- durch Perforationstest und Gewebewiderstandsmessung

Schnell

- durchschnittliche Ablationsdauer 90 Sekunden



Für mehr Informationen
 wenden Sie sich bitte an:
HOLOGIC Suisse S.A.
 Avenue de Gratta-Paille 2
 CH-1000 Lausanne
 Kontakt: Alex Schorn
 Tel. +41 (0) 79 294 89 39
 Web: www.novasure.ch

HOLOGIC™
 The Women's Health Company

NovaSure®

© 2009 Hologic, Inc.
 DEU-09-135-DE-A
 1. Adolf Gallinat, M.D., J.Reprod.Med.2007; 52:467-472

Prof. Bernhard Schüssler
 Neue Frauenklinik
 Kantonsspital Luzern

Weicher Sessel, netter Chef: Ein paar Anregungen wie Sie im Neuen Jahr Ihre Performance als Chef oder in der Praxis verbessern können

Harte Stühle machen hartherzig, stimmen weiche milde? Wer unangenehme Aussprachen oder schwierige Verhandlungen vor sich hat, soll daher besser darauf achten, dass sein Gegenüber bequem sitzt. Das beeinflusst den Ausgang des Treffens vermutlich positiv. Auch schmeichelnde Polster, Stoffe und andere angenehm zu beruhigende Oberflächen stimmen den Gesprächspartner freundlicher. Dies konnte man vor einiger Zeit in der „Süddeutschen Zeitung“ nachlesen. Quelle dieser Erkenntnis war nicht ein Artikel in einem Wohn-Design-Journal sondern vielmehr im renommierten Fachmagazin *Science* (2010; 228:1712).

Diese Erkenntnisse basieren auf folgender Studie: Psychologen aus Harvard und Yale hatten zufällig ausgewählte Passanten in der Nähe ihres Campus befragt ob sie an einem ungewöhnlichen Versuch teilnehmen möchten. In verschiedenen Experimenten erhielten die Probanden mal schwere, mal leichte Schreibtischunterlagen, sie mussten ein Puzzle mit rauem oder glatten Teilen lösen. Zudem berührten sie beiläufig harte oder weiche Gegenstände und sassen auf harten Stühlen oder in weichen, mit Kissen gepolsterten Sesseln. Anschliessend mussten sie die Eignung von Bewerbern beurteilen, die Schärfe einer Auseinandersetzung bewerten, den Preis für einen Gebrauchtwagen aushandeln und viele andere Einschätzungen mehr. Das Ergebnis: Hatten die Teilnehmer eine schwere Schreibtischunterlage waren sie strenger zu den Jobbewerbern, hatten sie raue Puzzelteile angefasst, bewerteten sie eine Auseinandersetzung als feindseliger und wer auf einem harten Stuhl sass, war weniger kompromissbereit in Verhandlungen.

Ganz überraschend sind diese Erkenntnisse nicht, sind doch taktile Reize die ersten psychischen Konzepte die das frühkindliche Gehirn aufnimmt. „Der Tastsinn wird in der Verhaltensforschung vermutlich am meisten unterschätzt“, sagen die Autoren. „Wie wir uns begrüßen, ob per Handschlag oder mit einem Wangenkuss beeinflusst unbewusst wahrscheinlich auch unser Sozialverhalten“.

Die gleiche Arbeitsgruppe hatte bereits 2008 zeigen können, dass Wärme warmherzige Gefühle auslöst, selbst wenn der Unterschied nur darin bestand, dass man für kurze Zeit einen warmen Kaffee oder einen Eiskaffee in der Hand hielt. Probanden, die ein warmes Getränk hielten, beschrieben eine Situation deutlich positiver, als jene Teilnehmer, die ein kaltes Getränk tragen mussten.

Offensichtlich sind Begriffe wie „warmherzig“, „ein harter Tag“ oder die „wichtige Entscheidung“ vermutlich mehr als nur Metaphern. „Diese physischen Erfahrung bilden nicht nur die Grundlage für unsere Gedanken und Wahrnehmungen sondern sie beeinflussen auch, wie wir gegenüber anderen auftreten“, sagen die Autoren.

Fazit

Das Mindeste an Neuanschaffungen für Ihr Büro/Praxis im 2012 sollten zwei verschiedene Garnituren von Sesseln sein: Wollen Sie möglichst freundlich daherkommen, empfiehlt sich der weiche Sessel, umgekehrt, die harte Ausführung. Wenn es um wichtige Verhandlungen geht, dann setzen sie ihr Gegenüber am besten in einen weichen Sessel und sich selbst auf einen knallharten Stuhl. Der Erfolg sollte zumindest auf dem Boden dieser Erkenntnis vorhersehbar sein.



Retrorektale Epidermoidzyste

Bei dieser 44jährigen Patientin wurde anlässlich einer gynäkologischen Konsultation wegen neu aufgetretenem Druckgefühl im Unterbauch und Dyschezie ein 6 × 5 cm grosser Adnextumor bei der gynäkologischen Untersuchung und der Transvaginalsonographie auswärts diagnostiziert. Nach einem dreimonatigen erfolglosen Versuch mit einer Gestagen-Therapie konnte sonographisch eine Grössenzunahme des Befundes auf 6 × 7 cm nachgewiesen werden, weshalb man sich entschloss, eine laparoskopische Exzision bzw. evtl. Adnexektomie links durchzuführen. Intraoperativ waren beide Ovarien jedoch überraschenderweise unauffällig. Retroperitoneal links zeigte sich jedoch ein grosses zystisches Gebilde, weshalb der Operateur beschloss, den Eingriff abubrechen und die Patientin in die Universitätsklinik für Frauenheilkunde des Inselspitals Bern zuzuweisen.

Beim präoperativ durchgeführten MRI (Abb. 1) zeigte sich ein 6 × 7 cm messender, vorwiegend retrozökal gelegener Tumor. Die abgenommenen Tumormarker (CA 125, CEA, α -Foetoprotein, hCG) waren alle im Normbereich. Da im MRI eine Tarlov-Zyste nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, wurde eine Myelographie veranlasst (Abb. 2). Bei unauffälliger Myelographie haben wir uns entschlossen, den retroperitonealen Tumor

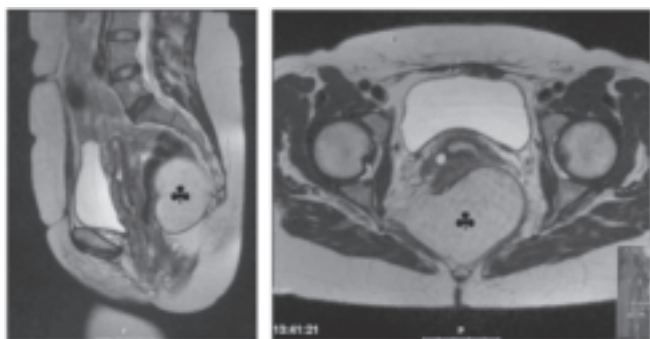


Abb. 1. MRI mit nachweis eines 6 × 7 cm messendem, vorwiegend retrozökal gelegenen Tumor (♣).

laparoskopisch anzugehen. Nach Identifikation des Ureters und der Zyste wurde das Peritoneum längs eröffnet (Abb. 3). Retroperitoneal zeigte sich die präoperativ nachgewiesene Zyste, welche wie präoperativ diagnostiziert zum Teil retrozökal gelegen war (Abb. 4). Unter Schonung der Nervi splanchnici (Abb. 6) konnte die Zyste in toto ausgeschält werden (Abb. 7). Die definitive Histologie zeigte eine Epidermoidzyste ohne Anhalt für Malignität.

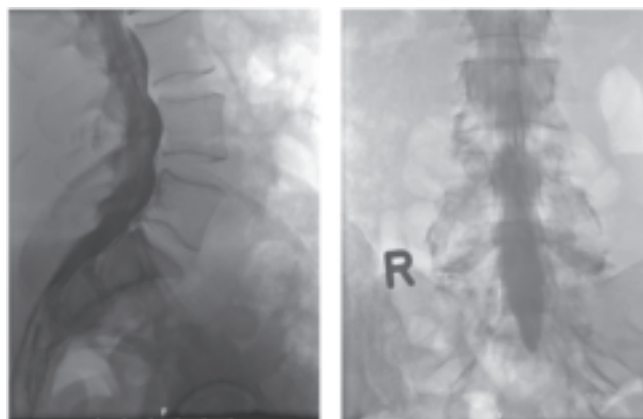


Abb. 2. Unauffällige Myelographie.

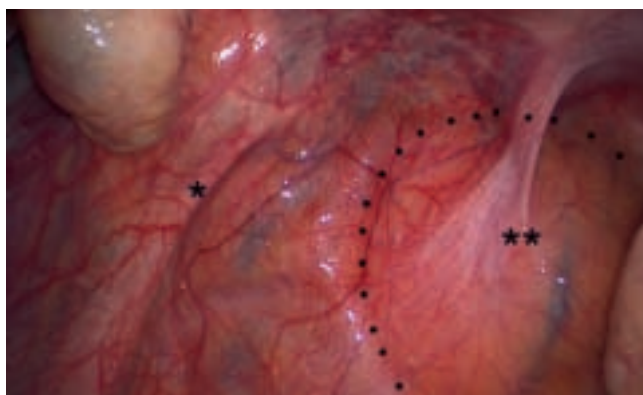


Abb. 3. Identifikation des linken Ureters (*) und der retroperitonealen Zyste (**). Die sichtbaren Grenzen der Zyste wurden auf dem Bild mit Punkte markiert.



Abb. 4. Eröffnen des Peritoneums direkt über der Zyste (*). Rectosigmoid (**), rechter Ureter (***)

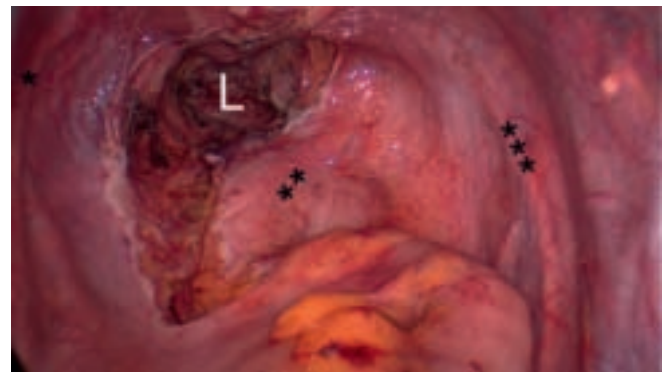


Abb. 6. Schlussitus nach Entfernen der Zyste, der M. levator ani ist deutlich sichtbar (L). Rechter Ureter (*), Rectosigmoid (**), linker ureter (***)

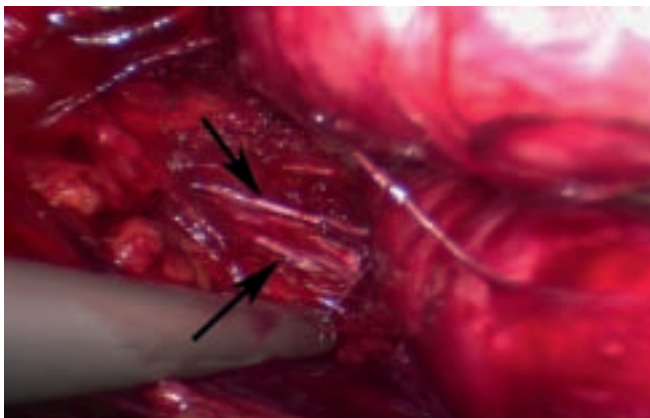


Abb. 5. Schrittweise freipräparation unter Schonung der Begleitstrukturen, insbesondere der Nn splanchnici (➔).

Kommentar

Retrorektale Tumoren sind im erwachsenen Alter selten und kommen bei Frauen viel häufiger vor als bei Männern (Verhältnis 3:1). Ätiologisch können diese Tumoren in fünf Gruppen unterteilt werden: kongenital, postentzündlich, ossär oder neurogen bedingt und andere Ursachen. Die meisten retrorektalen Tumoren entstehen aus embryonalem Gewebe (ca. 60%). Diese kongenitalen

Zysten differenzieren sich in drei Subtypen die histologisch definiert werden: Epidermoidzysten bestehen nur aus Plattenepithel, Dermoidzysten beinhalten zusätzlich Hautanhangsgebilde (Haarfollikel, Talg, Zähne, Schweißdrüsen) und zystische Hamartome. Durch bis anhin noch nicht definierte Mechanismen, sehr wahrscheinlich durch Mikrotraumen, kommt es in diesen kongenitalen Zysten häufig zu entzündlichen Veränderungen und Abszederungen. Eine maligne Entartung dieser kongenitalen Zysten ist zwar sehr selten, aber in der Literatur ebenfalls beschrieben.

Retrorektale Tumore sind aber meistens benigne und oligosymptomatisch. Deshalb werden diese Tumoren zufällig diagnostiziert. **Wenn ein retroperitonealer Tumor intraoperativ diagnostiziert wird, sollte der Eingriff gestoppt und eine adäquate Diagnostik durchgeführt werden.** Die Eröffnung einer Tarlov-Zyste könnte zum Beispiel katastrophale Folgen für die Patientin haben. Tarlov-Zysten sind perineurale Zysten der lumbo-sacral Wurzeln die bis tief ins kleine Becken reichen können. Im kleinen Becken sehen sie wie einfache retroperitoneale Zysten aus. Da die Patientinnen meist in Trendelenburg Lage operiert werden tritt, nach intraoperativer akzidenteller Eröffnung einer solchen Zyste, initial meist kein

Liquor cerebrospinalis aus. Erst postoperativ, wenn die Patientin aufsteht, fließt der Liquor in die Bauchhöhle, was bei grosser Öffnung der Zyste letale Folgen haben kann.

Bei retroperitonealen Tumoren im kleinen Becken ist die Magnetresonanztomographie (MRT) die hilfreichste Bildgebung. Wenn bei dieser Untersuchung eine Tarlov-Zyste nicht ausgeschlossen werden kann, sollte eine Myelographie durchgeführt werden. Ein retrorektaler Tumor sollte präoperativ nicht punktiert werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine Malignität vorliegt und somit eine Tumordissemination ausgelöst werden könnte.

Nach erfolgter sorgfältiger präoperativer Abklärung können die meisten retroperitonealen oder retrorektalen

Tumoren operativ entfernt werden. Ziel der Operation ist eine Exzision des Tumors in toto, um eine maligne Entartung oder eine Abszedierung zu verhindern. Der laparoskopische Zugang ist das bevorzugte Operationsverfahren, da eine direkte Visualisierung tief im Becken möglich ist und die verschiedenen insbesondere neuronale Strukturen besser geschont werden können.

Fazit für die Praxis

Retrorektale Epidermoidzysten entstehen aus Resten des embryonalen Gewebes. Wegen ihrer Seltenheit und der Tatsache, dass sie meistens oligosymptomatisch sind, werden sie oft erst intraoperativ diagnostiziert. Vor einer chirurgischen Entfernung ist eine genaue präoperative Diagnostik jedoch unabdingbar.

Hier können Sie an einem weltweiten Forschungsprojekt teilnehmen. Ziel dieses Projektes ist herauszufinden, ob alle heute lebenden Menschen von einer Gruppe afrikanischer Vorfahren abstammen, die vor ca. 60 000 Jahren eine lange Reise angetreten haben. Im Rahmen des Genographic Projektes werden durch DNA-Proben neue Erkenntnisse über die Migrationsgeschichte der menschlichen Spezies gewonnen. Falls Sie mehr über Ihre Vorfahren wissen möchten, können Sie ein Teilnahmekit für US \$ 99.95 (+ Versandkosten + Transport) kaufen, einen einfachen Wangenabstrich durchführen und die Probe Ihrer DNA zurückschicken.

Es wird dann die mitochondriale DNA, die von einer Generation zur nächsten von der Mutter auf ihre Kinder vererbt wird untersucht. Bei Männern kann zusätzlich das Y-Chromosom untersucht werden, welches die direkte Abstammung väterlicherseits enthüllt. Pro Einsendung wird jedoch nur ein Test durchgeführt, Sie wählen aus, welchen Test Sie durchführen lassen wollen. Die Testergebnisse offenbaren Ihre weit zurückliegende Herkunft entlang einer einzelnen direkten Abstammungslinie (väterlicherseits oder mütterlicherseits) und zeigen die Migrationspfade auf, denen Ihre Vorfahren vor Tausenden von Jahren gefolgt sind. Nachdem Sie Ihre Testergebnisse erhalten haben, können Sie diese der Projektdatenbank zur Verfügung stellen. Dieser Schritt ist freiwillig und anonym.

Das Projekt wird von der National Geographic Society geleitet und die Homepage ist dementsprechend sehr schön aufgebaut. Interaktive, spannende und didaktisch wertvolle Multimedia Dateien informieren über die Geschichte der Menschheit.

m.m.



Auch hier können Sie Ihre Gene analysieren lassen. Für rund 1000 US\$ wertet das Unternehmen Ihre eingeschickte Speichelprobe innert 6 bis 8 Wochen aus, so dass Sie „einen völligen Einblick in Ihr inneres Genmuster erhalten und alles über bestehende Risiken oder Veranlagungen erfahren“. Das Angebot dieser Homepage geht also viel weiter und behauptet eine „Gesundheitsprognose“ abgeben zu können und dies alles „online“! Das Angebot funktioniert ausschliesslich über das Internet. Jeder kann also irgend eine Speichelprobe dort analysieren lassen, ohne grössere Kontrollen durchzugehen. Ein Vaterschaftstest könnte so heimlich durchgeführt werden.

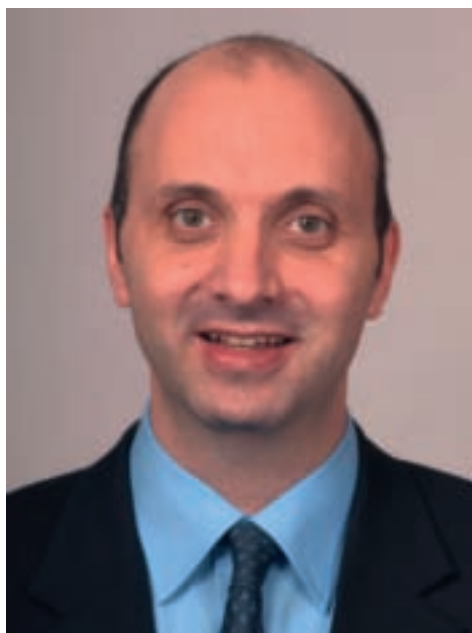
Die Suche nach den eigenen Wurzeln liegt zur Zeit im Trend aber es ist erstaunlich, zu sehen, wie freizügig die Leute mit Informationen über Ihr Genmaterial umgehen. Desweiteren ist die Durchführung von Gentests in den meisten Ländern nicht gesetzlich geregelt und es gibt deshalb in den meisten Ländern kaum Vorschriften zu Qualitätsstandards, Vollständigkeit und Inhalt von genetischen Beratungen und Datensicherheit. Heutzutage kauft man online ein, flirtet online, erledigt online Bankgeschäfte und immer mehr Leute kontrollieren Ihr Erbgut online. Schon bald wird man bei Facebook oder anderen sozialen Netzwerken seine DNA Analyse öffentlich machen, damit sich Paare mit komplementärer DNA dann auch online treffen können.

m.m.



Ein Interview von Prof. Michael K. Hohl

Sind die meisten Ovarialkarzinome gar keine Ovarialkarzinome Herr Prof. Singer?



Prof. Dr. med. Gad Singer
 Facharzt FMH für Klinische Pathologie
 Chefarzt
 Institut für Pathologie, Kantonsspital Baden AG

1992	Abschluss Medizinstudium, Universität Zürich
1993–1994	Assistenzarzt, Chirurgie, Kantonsspital Frauenfeld
1994–1998	Assistenzarzt, Institut für Pathologie, Kantonsspital Baden
1995	Promotion, Universität Zürich
1999–2000	Assistenzarzt, Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen
2000	Facharzttitel FMH für Klinische Pathologie

2000–2002	Research Fellow, Department of Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA (Prof. Robert Kurman)
2002–2005	Oberarzt, Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
2005	Habilitation zum Privatdozent für Allgemeine und Klinische Pathologie, Universität Basel Habilitationsthema: Molecular signatures in ovarian carcinoma
2005–2007	Leitender Arzt, Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
2007	Wahl zum Chefarzt des Instituts für Pathologie, Kantonsspital Baden AG
2007	Ernennung zum Professor für Pathologie
2009	Weiterbildungstitel Schwerpunkt für Molekularpathologie FMH

Forschungsschwerpunkt:

Gynäkopathologie, insbesondere Ovarialkarzinom

Forschungsgrant der Schweizerischen Krebsliga (Oncosuisse) für das Projekttabb

„Identification of drug resistance genes in ovarian carcinoma“, 2004-2006

Preis “Young Investigator Award of the International Society of Gynecological Pathologists”, 2003

Auslandsstipendium des Schweizerischen Nationalfonds, 2000–2002 zur Erforschung der low-grade serösen Ovarialkarzinome

Mitglied der Fakultätsversammlung der Universität Basel

Vorlesungsauftrag für Pathologie an der Universität Basel

Tab 1. Dualistisches Modell der Karzinogenese (basierend auf klinikopathologischen und molekulargenetischen Merkmalen)

	Histologisch	Vorstufen	Klinische Merkmale	Molekulargenetische Merkmale
Typ I	<ul style="list-style-type: none"> • low grade seröse Ca (LGSC) • low grade endometroide Ca • klarzellige Ca • muzinöse Ca 	<ul style="list-style-type: none"> • „Borderline Tumoren“ • Endometriosezyste • Endometriosezyste • Walthard Zellnester (Übergangsepithel) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oft grosse Tumoren • Oft auf Ovar beschränkt (Stadium Ia) • Relativ gutartiger Verlauf • Gute Prognose 	<ul style="list-style-type: none"> • Genetisch stabiler als high-grade Ca • KRAS und BRAF Mutationen (s. Abb. 1) • Keine TP53 Mutationen
Typ II	<ul style="list-style-type: none"> • high grade seröse Ca • maligne mesodermale Mischtumoren (Karzi- sarkome) • undifferenzierte Ca 	<ul style="list-style-type: none"> • p53 Signatur • Seröse tubare intraepitheliale Karzinome in den Fimbrien („STIC“) 	<ul style="list-style-type: none"> • In 75% Stadium III und IV • Schnell wachsend • Aggressiv • Praktisch unheilbar trotz radikaler Chirurgie und adjuvanter Chemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosomal sehr instabil • TP 53 Mutationen in ca. 95%I • BRCA Inaktivierung bei 40–50%

Frauenheilkunde aktuell: In den letzten Jahren haben neue Forschungserkenntnisse unser Verständnis über die Natur und Genese der Ovarialkarzinome radikal verändert. Welches waren die wichtigsten Erkenntnisse?

Prof. Gad Singer: Seit längerem weiss man, dass Ovarialkarzinome kein einheitliches Krankheitsbild darstellen, sondern aus verschiedenen Entitäten bestehen. In den vergangenen Jahren hat man gerade, was die Pathogenese dieser verschiedenen Erscheinungsbilder betrifft, grosse Fortschritte gemacht. Man weiss z.B., dass diese Karzinome ganz unterschiedliche pathogenetische Hintergründe (unterschiedliche Entstehungswege) haben und vermutlich auch ätiologisch sich voneinander unterscheiden. Ätiologisch, d.h. welche Faktoren die Tumoren initiieren.

Frauenheilkunde aktuell: Heute unterscheidet man die Ovarialkarzinome in Typ I und Typ II Karzinome, was bedeutet das?

Prof. Gad Singer: Man unterscheidet zwei grosse Gruppen (Tabelle 1), Typ I sind die sog. indolenten low-grade Tumoren, dies sind die muzinösen Karzinome, die endo-

metroiden und klarzelligen Karzinome und bei den serösen Karzinomen die low-grade serösen, auch mikropapillär genannte Karzinome. Dem gegenüber stehen die Typ II Karzinome. Das sind dann die aggressiven Tumoren. Dies umfasst die high grade serösen Karzinome, die Müller’schen Mischtumoren, und die sog. undifferenzierten Karzinome. Alle sind durch aggressive Verläufe charakterisiert. Die Tumoren reagieren auch unterschiedlich auf eine Chemotherapie, die aggressiven Tumoren sprechen initial besser auf die Chemotherapie an, während metastasierte low-grade Karzinome schlechter reagieren.

Frauenheilkunde aktuell: Heute weiss man, dass die meisten epithelialen Ovarialkarzinome Vorstufen aufweisen, die nicht alle im Ovar selbst zu finden sind.

Prof. Gad Singer: Ja, beispielsweise entstehen die klarzelligen und endometroiden Ovarialkarzinome in einer pathologischen Läsion, nämlich der Endometriosezyste in den Ovarien. Die am häufigsten vorkommenden serösen Karzinome (über 70 %!) haben ihren Ursprung wahrscheinlich gar nicht in den Ovarien, sondern in den Eileitern.

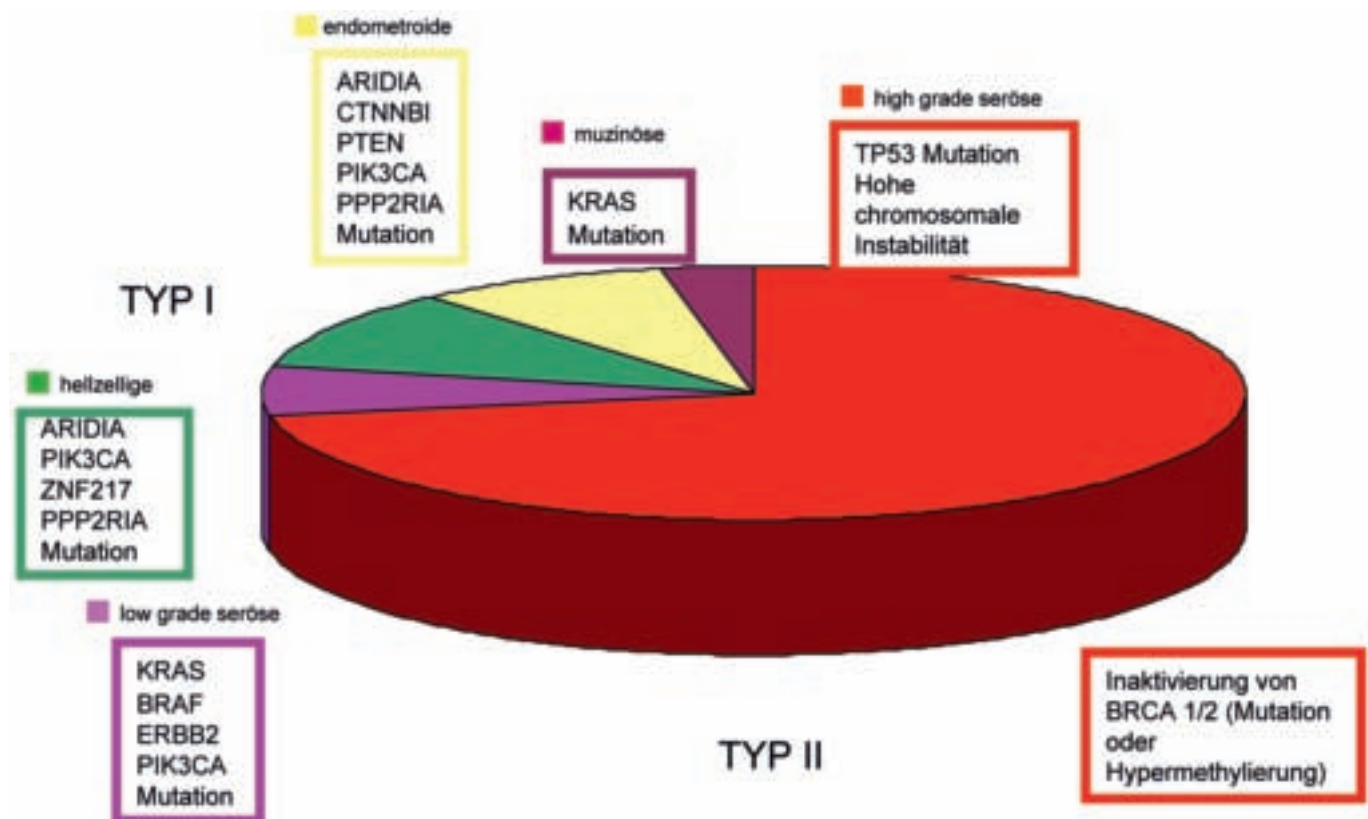


Abb 1. Prävalenz der histologischen Typen der Ovarial-Ca (Typ I und Typ II) und der damit assoziierten genetische Veränderungen
 Rot = Typ II
 Rosa, Grün, Gelb, Violett = Typ I

Frauenheilkunde aktuell: Wie ist man auf diese doch überraschende Erkenntnis gestossen?

Prof. Gad Singer: Die ersten Erkenntnisse kamen eigentlich aus Studien über familiäre Ovarialkarzinome. Man hat die Eileiter und Ovarien aus prophylaktischen Salpingo-Oophorektomien von Patienten mit BRCA 1 und BRCA 2 Mutationen untersucht, Man hat hier kleine Karzinome am Fimbrienende und auch auf der Ovaroberfläche gefunden. Da man bis anhin ja nie richtige Vorstufen auf der Ovaroberfläche gefunden hat, hat man an-

gefangen die Tuben genauer anzuschauen und auch, das Fimbrienende für die Untersuchung in toto und längs einzubetten. So hat man bei >50% der serösen Karzinome Vorläuferlaesionen am Fimbrienende finden können.

Frauenheilkunde aktuell: Wenn man dies bei 50% gefunden hat, woher kommen dann die anderen 50%?

Prof. Gad Singer: Man geht davon aus, dass Tubenepithel, auch normales oder bereits schon verändertes Tubenepithel sich im Ovar implantiert.

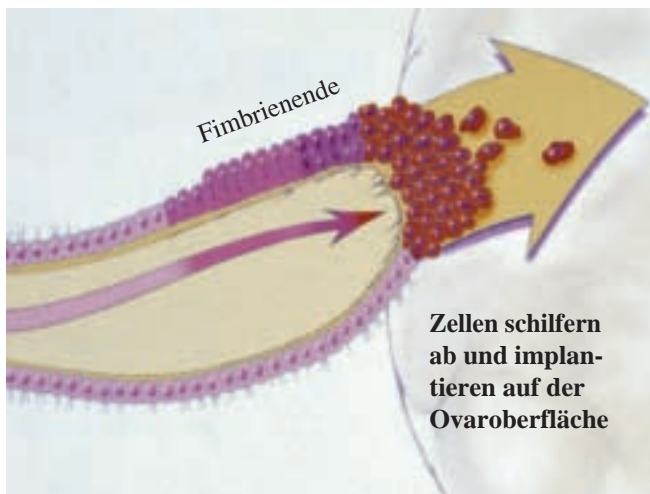


Abb 2. Ausbreitung von Vorstufen des serösen Ovarialkarzinoms, STIC (= seröse tubare intraepitheliale Karzinome) vom Fimbrienende auf die Ovaroberfläche

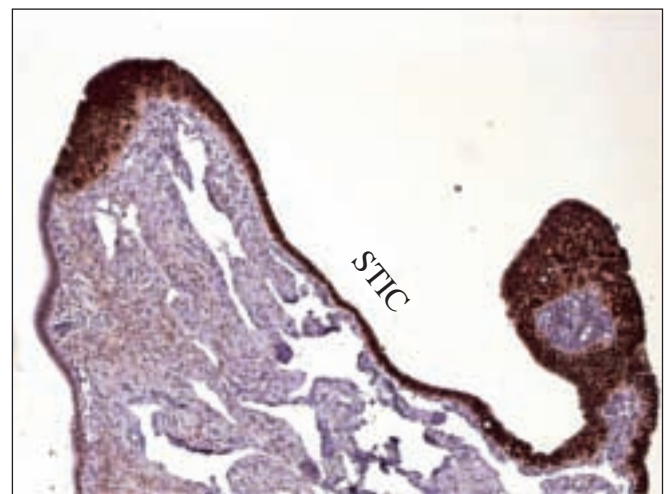


Abb 3. Vorläuferläsion am Fimbrienende der Tube mit starker immunhistochemischer Expression von p53 Protein (STIC) sog. p53 Signaturen

Frauenheilkunde aktuell: Am Ort der Ovulationsstellen?

Prof. Gad Singer: Ja. Weil dort Reparaturvorgänge stattfinden. Es kommt zu Entzündungsreaktionen und es können sich dort Fragmente von Tubenepithel implantieren, unter Umständen sog. Inklusionszysten ausbilden und in diesen Inklusionszysten können sich später auch seröse Karzinome entwickeln. (Abb. 2).

Frauenheilkunde aktuell: Das heisst, dass möglicherweise die molekulargenetischen Veränderungen (p53-Signatur) in diesen quasi auf das Ovar transplantierten Fimbrienepithelien bereits stattgefunden haben (Abb. 3).

Prof. Gad Singer: Davon geht man heute aus. Man vermutet, dass mindestens bei den serösen high-grade (Typ II) Karzinomen die Übergangszone zwischen dem Peritoneum und dem Tubenepithel am Fimbrienende eine Transformationszone darstellt, so wie man sie von der Zervix her kennt (Abb. 4). Das heisst, vergleichbar den Zervixdysplasien finden Veränderungen in dieser Über-

gangszone statt und nicht in der Tubenschleimhaut und entsprechend nicht in proximalen Abschnitten der Eileiter.

Frauenheilkunde aktuell: Das heisst krebsauslösende Faktoren würden ähnlich dem HPV an der Zervix an diesen Stellen ansetzen?

Prof. Gad Singer: Das könnte sein, aber man kennt die auslösenden Faktoren noch nicht. Sind es Viren, Chlamydien oder anderes? Hingegen stammen interessanterweise low-grade Vorstufen vermutlich aus Veränderungen die weiter proximal in der Tube sind (sog. papilläre Hyperplasien).

Frauenheilkunde aktuell: Auch molekulargenetisch bestehen offenbar grosse Unterschiede zwischen Typ I und Typ II Tumoren?

Prof. Gad Singer: Ja, Typ I Tumoren zeigen typischerweise KRAS und BRAF Mutationen. Insgesamt ist die sog. chromosomale Instabilität, das heisst die Anzahl von

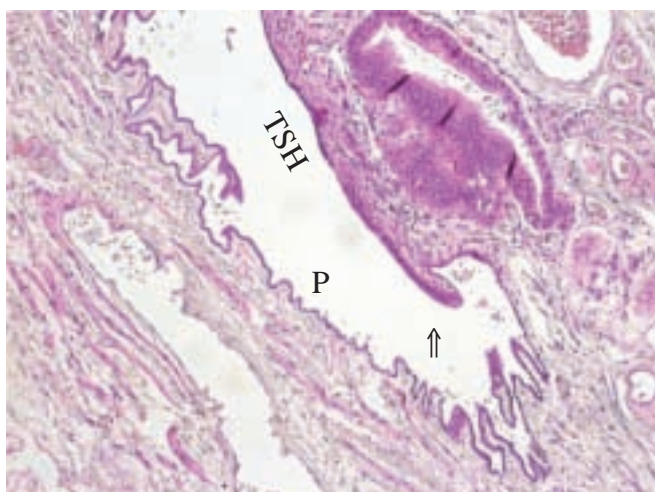


Abb 4. „Transformationszone“ (↑) zwischen Tubenschleimhaut (TSH) und Peritoneum (P) am Fimbrienende der Tube

Verlusten an chromosomalen Abschnitten, was hinweisend ist auf verlorengegangene regulierende Gene, deutlich geringer wie in Typ II Karzinomen, die chromosomal äusserst instabil sind. Dies korreliert mit dem weniger aggressiven klinischen Verlauf der low-grade Karzinome

Frauenheilkunde aktuell: Noch ein Wort zu den Borderlinetumoren. Ist dieser Begriff überhaupt noch zeitgemäss?

Prof. Gad Singer: Borderlinetumoren sind ein Begriff, den man nicht mehr verwenden soll, weil es eben ein Spektrum von Tumoren erfasst. Man spricht (Tab. 2) von

sog. atypisch proliferierenden serösen Tumoren, die einen gutartigen Verlauf zeigen und assoziiert sind mit nicht invasiven peritonealen Ablegern (sog nicht-invasive Implants). Andererseits findet sich in dieser Gruppe in ca 20% der Fälle sog low-grade in situ seröse Karzinome (auch nicht-invasive mikropapilläre Karzinome genannt) die eine Progression zu invasiven low-grade Karzinomen (Typ I) und entsprechend zu einer invasiven peritonealen Aussaat zeigen können.

Frauenheilkunde aktuell: Kommen wir nun zur Therapie der Ovarialkarzinome. Bei Typ I Karzinomen ist ja bekannt, dass sie eigentlich sehr schlecht auf Chemotherapie ansprechen, der Typ II ist mit wenigen Ausnahmen unheilbar. Typisch ist, dass nach einer gewissen Zeit eine Resistenz gegen Chemotherapien auftritt. In wie fern können die neuen molekularbiologischen Erkenntnisse diese Situation eventuell ändern?

Prof. Gad Singer: Bei den Typ I, z.B. den genannten serös papillären Karzinomen vom low-grade Typ, die langsam wachsen und wenig empfindlich sind auf Chemotherapie gibt es Ansätze bei der Gruppe mit KRAS, bzw. BRAF Mutationen in Richtung MAPKinaschemmer, welche hier wirksam sein könnten. Bei den hoch aggressiven Typ II serösen Karzinomen werden in Zukunft wahrscheinlich Antikörper eine grössere Rolle spielen. Olaparib, welches zwar bei den triple-negativen Mammakarzinomen von Patientinne mit BRCA Mutationen nicht wirkt, ist offenbar bei den high-grade Ovarialkarzinomen dieser Patientinnen wirksam. Wir stehen hier aber wohl erst am Anfang.

Tab 2. Sogenannte „seröse Borderlinetumoren (SBT)“

Gruppe 1	Atypisch proliferierender seröser Tumor (APST)	<ul style="list-style-type: none"> • Gutartiger Verlauf • Häufig
Gruppe 2	„Nichtinvasives“ low grade seröses Ca oder Mikropapilläres seröses Karzinom (MPSC)	<ul style="list-style-type: none"> • Seltener (in ca. 20% der „SBT“) • Vorläufer von LGSC

Frauenheilkunde aktuell: Man sagt immer die beste Therapie sei die Prophylaxe, hier gäbe es ja auch Ansätze. Nehmen wir zuerst Frauen mit BRCA 1 und 2 Mutationen, die auch ein hohes Life-time Ovarialkarzinomrisiko haben. Hier empfiehlt man bisher die Entfernung der Ovarien und Eileiter, müsste man eventuell stattdessen nur die Eileiter entfernen?

Prof. Gad Singer: Dazu weiss man noch zu wenig. Falls die Vorläuferläsion nur in der Tube ist, dann reicht wahrscheinlich eine Salpingektomie. Aber wenn sich dieses atypische Epithel bereits auf der Ovaroberfläche implantiert hat, z.B. im Rahmen einer Ovulation, kann ja auch sich ein Tumor entwickeln. Ich habe einige Male solche prophylaktisch entfernten Adnexe untersucht und wir haben dann auch auf der Ovaroberfläche kleine Karzinome gefunden. Das heisst in diesen Fällen hätte dann eine Salpingektomie nicht gereicht. Aber auf jeden Fall kann man sagen, bei dieser Hochrisikogruppe (Junge Frauen mit BRCA 1 und 2 Mutationen) eine Adnexektomie einer Ovariektomie natürlich vorzuziehen wäre.

Frauenheilkunde aktuell: Im Lichte dieser neuen Erkenntnisse über die Pathogenese böten sich zwei weitere Gruppen an. Sollten alle Frauen, die man hysterektomiert, grundsätzlich die Eileiter mit entfernt werden (sog. Salpingohysterektomie)?

Prof. Gad Singer: Im Lichte der neuen Erkenntnisse spricht eigentlich alles für dieses Vorgehen. Bei Frauen, die eine Tubensterilisation haben, muss man einfach daran denken, dass etwa 2 % diesen Eingriff bereuen. Hier spielt sicher auch das Alter der Patientinnen eine Rolle. Bei Patientinnen mit sicher abgeschlossener Familienplanung könnte man die Salpingektomie bei der Tubensterilisation empfehlen.

Frauenheilkunde aktuell: Heute wissen wir, warum bisherige Massnahmen der Früherkennung der Ovarialkarzinome gescheitert sind.

Prof. Gad Singer: Leider sieht es nicht so aus, dass hier ein Durchbruch zu erwarten ist. Diese Vorstufen sind ja sehr örtlich begrenzt und führen wahrscheinlich nicht zu Veränderungen, die in Bluttests erkannt werden könnten. Das einzige, was man sich überlegen könnte wären Tubenabstriche. Dies ist jedoch kaum praktikabel, da dazu ja eine Laparoskopie nötig ist.

Frauenheilkunde aktuell: Herr Prof. Singer, ganz herzlichen Dank für dieses Gespräch.