

..., weshalb das mütterliche Immunsystem den genetisch fremden Embryo/Fetus nicht abstösst?

Ein Forscherteam publizierte in Science (2012; 336:1317–1321) seine Untersuchungsergebnisse an Mäusen. Die Effektor-T-Zellen spielen eine zentrale Rolle bei der Immunabwehr. Bei den vorliegenden Experimenten wurde gezeigt, dass die Effektor-T-Zellen sich nicht in der Dezipua anhäufen dank einer epigenetischen Ruhigstellung der wichtigsten T-Zell-anziehenden inflammatorischen Chemokinen in den dezipualen Stromazellen. Die Forscher untersuchen nun, ob die gleichen Mechanismen auch beim Menschen eine Rolle spielen.

Kommentar

Diese Erkenntnisse sind natürlich auch für die Erforschung der Transplantationsabstossung von Bedeutung.

m.k.h.

..., dass Spätrezidive eines Mammakarzinoms nach brusterhaltender Therapie nicht harmloser sind als Frührezidive?

Die Annahme und Hoffnung, dass ein Spätrezidiv nach brusterhaltender Therapie weniger gefährlich sei als ein Frührezidiv, wird durch die aktuell publizierte retrospektive Studie von Tanis widerlegt (Tanis E. et

al., Eur. J. Cancer 2012; 48:1751–1756). Die Studie schliesst 7751 Frauen nach brusterhaltender Therapie ein. 1694 Patientinnen (21.9%) verstarben in diesem Zeitraum. Lokalrezidive traten bei 910 Patientinnen (11.7%) auf, mit einer Häufung bei Patientinnen mit einem Alter unter 40 Jahren bei Diagnose. In dieser Subgruppe trat ein Rezidiv bei 20% auf. Die Subgruppe der über 40-Jährigen zeigte eine Rezidivrate von 10%. Das krankheitsfreie Intervall betrug bei 6.3% der Patientinnen zwischen fünf und zehn Jahre und nur bei 1.9% aller Patientinnen war dieses Intervall länger als zehn Jahre.

Kommentar

Das Rezidiv eines Mammakarzinoms ist in jedem Fall immer ein signum malum! Lokalrezidive sind ein schlechterer prognostischer Faktor als grosse Tumoren, positiver Lymphknotenstatus oder der Verzicht auf eine Chemotherapie in der adjuvanten Situation. Das Risiko für eine Fernmetastasierung oder Tod nach einem Rezidiv ist insgesamt mehr als fünffach erhöht. Dieses Risiko ist bei einem Rezidiv nach mehr als fünf Jahren fast vierfach erhöht. Nach einem zehnjährigen krankheitsfreien Intervall ist das Risiko für eine Metastasierung siebenfach erhöht und das krankheitsbedingte Sterberisiko ist um den Faktor fünf erhöht.

Diese Ergebnisse müssen bei den

Therapieentscheidungen und der Behandlung von Patientinnen mit Rezidiven berücksichtigt werden und es muss mit diesem Hintergrund der Einsatz einer Chemotherapie kritisch geprüft und diskutiert werden – auch und gerade bei Spätrezidiven. Wir wissen allerdings nicht, ob dadurch auch wirklich die Prognose verbessert werden kann! Dazu fehlen randomisierte kontrollierte Studien.

n.h.

..., dass adipöse Frauen das Risiko für die Entstehung eines Endometrium-Karzinoms durch ASS-Einnahme möglicherweise reduzieren können?

Durch die Einnahme von mehr als zwei Tabletten ASS pro Woche scheint sich das Risiko für die Entstehung eines Endometrium-Karzinoms zu verringern. Dieser Effekt konnte jedoch nur für adipöse Frauen nachgewiesen werden. Eine lange Östrogen-Exposition und Übergewicht sind als Risikofaktoren für die Entstehung eines Endometrium-Karzinoms bekannt. Es besteht der Verdacht, dass chronische Entzündungsprozesse ebenfalls einen Einfluss haben können und so suchten die Autoren dieser Studie nach Hinweisen für einen solchen Zusammenhang anhand einer grossen Fall-Kontroll-Studie (Neill AS et al., Int. J. Cancer 2012, online; doi: 10.1002/ijc.27717). Es wurden 1400 Frauen

mit frisch diagnostiziertem Endometrium-Karzinom nach dem Schmerzmittelkonsum der vergangenen fünf Jahre befragt. Es erfolgte eine Korrelation mit gleichaltrigen, nicht erkrankten Frauen.

38.8 % der gesunden und 34.3 % der erkrankten Frauen hatten ASS (300–600 mg/Tablette) eingenommen. Daraus berechnete sich ein 22 % geringeres Risiko ein Endometrium-Karzinom zu entwickeln für Frauen die ASS eingenommen haben. Dieser Effekt scheint dosisabhängig zu sein. Bei Einnahme von mehr als zwei Tabletten pro Woche halbiert sich das Risiko. Im Vergleich konnten keine signifikanten Unterschiede für andere NSAR oder Paracetamol nachgewiesen werden.

Zusätzlich wurde die Fall-Kontroll-Studie in einer Meta-Analyse mit acht weiteren Studien untersucht. Auch hier zeigte sich ein höherer ASS-Konsum in dem Kollektiv der Nicht-Erkrankten. Hier wurde ein Wert von 13 % Risiko-Reduktion für die Entstehung eines Endometrium-Karzinoms für Frauen die gelegentlich ASS als Schmerzmittel einnehmen, ermittelt.

Kommentar

Die Interpretation dieser Fall-Kontroll-Studie setzt voraus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der regelmässigen ASS-Einnahme und der Entstehung eines Endometrium-Karzinoms besteht. Auf dieser Annahme aufbauend, scheint der Ef-

fekt dosisabhängig zu sein und bis zu einer Halbierung des Risikos zu führen. Interessant ist, dass nur adipöse Frauen zu profitieren scheinen. Es wurde eine Subgruppen-Analyse für Frauen mit einem BMI über und unter 30 vorgenommen. In der Meta-Analyse der sechs Studien zeigten drei Studien ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometrium-Karzinoms für nicht-adipöse Frauen unter ASS. Zwei Studien ergaben ein erniedrigtes Risiko für dieses Kollektiv. Im Mittel war das Risiko um 8 % erhöht für diese Gruppe. Für die adipösen Frauen zeigte sich in vier von fünf Studien eine Risiko-Reduktion zugunsten der ASS-Einnahme. Es konnte durchschnittlich eine Risiko-Reduktion von 28 % nachgewiesen werden.

Die Interpretation dieser Ergebnisse ist schwierig. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Adipositas zu einem leichten chronischen Entzündungsstatus führt. Diesem wirkt die ASS-Einnahme entgegen. Damit liesse sich das reduzierte Risiko für die Entwicklung eines Endometrium-Karzinoms bei adipösen Frauen mit regelmässiger ASS-Einnahme teilweise erklären – normalgewichtige Frauen scheinen nicht von einer ASS-Einnahme gegen die Entstehung eines Endometrium-Karzinoms zu profitieren. Die pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht bekannt aber weitere Analysen könnten zu interessanten Prophylaxe- und Therapieansätzen führen. n.h.

..., dass Brustkrebspatientinnen ein erhöhtes Melanomrisiko aufweisen?

Ursächlich dafür könnten erhöhte Östrogenspiegel sein, welche bei der Ätiologie des Melanoms eine Rolle spielen. Wenn diese Hypothese stimmt, dann müsste unter der Einnahme von Antiöstrogenen die Inzidenz der Melanome sinken. Nun hat eine Arbeitsgruppe der Universität Genf diese Frage untersucht und 7360 Frauen mit Mammakarzinomen im Krebsregister nachverfolgt (Huber C. et al., Cancer Prev. Res. 2012; 5:82–8). 54 % der Frauen mit einem Mammakarzinom erhielten Antiöstrogene. 34 Patientinnen entwickelten ein Melanom. Verglichen mit einer Normalbevölkerung war die Inzidenz in der Antiöstrogengruppe gleich, bei den Patientinnen ohne Tamoxifen jedoch erhöht (SIR: 1.60).

Kommentar

Ob Östrogene ätiologisch für das Melanom wirklich bedeutsam sind oder nicht, lässt sich aus dieser epidemiologischen Betrachtung nicht beantworten. Wenn aber das nächste Mal eine Patientin ihr Tamoxifen absetzen möchte, haben Sie ein weiteres Argument, um die Patientin von der Fortsetzung der Einnahme zu überzeugen. h.p.s.

..., dass sich alle Interessierten heute eine Genomanalyse leisten können?

23andMe, deCODEme, Navigenics oder andere Firmen bieten Informationen zum eigenen Erbgut für unter Tausend US-Dollar an. Anstatt das gesamte Genom Base für Base zu sequenzieren, untersuchen die Labors sogenannte Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). Diese repräsentieren zirka 90 Prozent aller genetischen Varianten. Über Online-Portale bringen Anbieter Sequenzdaten auch mit Arzneistoffwirkungen oder -unverträglichkeiten in Zusammenhang.

Kommentar

Wenn Sie in ein Röhrchen spucken und es an eines der US-Unternehmen schicken, bekommen Sie ein paar Tage später graphisch sehr schön dargestellt, ob ihre Wahrscheinlichkeit an Prostatakrebs zu erkranken höher ist als für den Durchschnitt der Bevölkerung. Sie können auch ablesen, ob das Risiko an Darmkrebs, Lungenkrebs, Herzinfarkt, Typ II Diabetes oder Arthritis zu erkranken erhöht ist. Neben Angaben über die Alzheimer- und Parkinsonwahrscheinlichkeit, werden Sie über die Herkunft ihrer Chromosomen informiert; also ob und zu welchem Anteil Sie asiatische, europäische oder afrikanische Wurzeln haben. Oder auch welche Gensequenzen mit größeren und kleineren Brüsten assoziiert sind (www.23andme.com/health/breast-morphology). Das Komplettpaket bei deCODE-

me kostet 985 Dollar und umfasst 46 spezifische Marker. Navigenics testet für 999 Dollar nur rund 28 Marker, jedoch sind alle medizinisch relevant. Das wohl bekannteste Unternehmen, das Informationen zur eigenen DNA liefert ist 23andMe. Die Firma wurde 2006 unter medialer Begleitung gegründet, da eine der Gründerinnen, Anne Wojcicki, mit Google Co-Gründer Sergey Brin damals liiert war und mittlerweile verheiratet ist. Die Firma untersucht derzeit für 399 Euro 119 unterschiedliche Marker.

(Quelle: <http://www.scienceblogs.de>). Noch ist unklar ob molekularbiologische Ansätze die Therapie einiger Krankheiten wie erhofft revolutionieren werden. Dass über die Jahre nicht mehr nur medikamentöse Therapien auf den Zusammenhang mit genetischen Polymorphismen untersucht wurden, lag bislang vor allem an den Kosten. Künftig wird es daran liegen ob wir die Komplexität des Genoms verstehen werden.

h.p.s.

..., dass eine elektive Sectio die Hirnentwicklung und letztendlich das spätere kognitive Verhalten negativ beeinflusst?

Eine spanische Gruppe konnte an Mäusen zeigen, dass der durch die vaginale Geburt induzierte Stress die Expression von UCP2 Protein (mitochondrial uncoupling protein 2) in

den Neuronen des Hippocampus triggert. Dieses Protein ist bedeutend für die Regulation der Energiebiosynthese der Mitochondrien. Daneben spielt es eine wichtige Rolle in der Zellproliferation, der Neuroprotektion (insbesondere durch Binden von Sauerstoffradikalen) und der Entstehung der Synapsen im adulten Gehirn. Dieser Geburtsstress bzw. diese Induktion von UCP2 erlaubt es, die metabolische Umstellung auf andere Nährstoffe zu bewerkstelligen insbesondere auf den erhöhten Fettgehalt in der Muttermilch. Die Verwendung von vermehrt langkettigen Fettsäuren in der Energiebiosynthese der Mitochondrien führt zur Generierung von reaktivem Sauerstoff welcher durch UCP2 gereinigt wird. (Simon-Arevalo J et al. PLoS ONE. 2012; 7:e42911).

Kommentar

Offensichtlich erfüllt der „klassische“ Geburtsakt nicht nur eine rein mechanische Funktion und zwar die Geburt des Kindes sondern es werden viele, u.a. wichtige Prozesse beendet welche einerseits das Leben in utero ermöglicht haben (z.B. fetaler Kreislauf) und andererseits aber andere, noch wenig bekannte aktiviert die andersrum die Anpassung an die extrauterine Situation steuern und beeinflussen. Einer dieser Faktoren scheint die Umstellung der Energieerzeugung des Organismus auf den vermehrten Fettgehalt der Muttermilch zu sein. Diese Aktivierung von

UCP2 wird wahrscheinlich durch die Geburtshypoxie/Ischämie induziert. Diese und andere Studien zeigen erneut, dass die elektive Sectio aus nicht-medizinischen Gründen mit potentiell negativen Entwicklungen assoziiert sein kann zumindest bei den Mäusen.

l.r.

..., dass die perinatale Mortalität bei Frauen mit Gestationsdiabetes ab 39 Wochen ansteigt?

In einer retrospektiven Studie von 1997–2006 wurde untersucht, wie sich die perinatale Mortalität (PM) in wöchentlichen Intervallen ab 36 Wochen in einem Kollektiv von Frauen mit Gestationsdiabetes verändert. Dabei konnte klar gezeigt werden, dass ein expektatives Vorgehen vor 36 Wochen gerechtfertigt ist. Ab 39 Wochen jedenfalls überwiegt das Risiko der erhöhten PM bei abwartendem Verhalten um den Faktor 1.8 (95 %CI 1.2–2.6). Die PM war im Gesamtkollektiv insgesamt niedrig und entsprechend war in dieser Studie die Anzahl der Entbindungen ab 39 Wochen um einen Todesfall vorzubeugen 1518. (Rosenstein MG et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206:309.e1-7).

Kommentar

Sowohl die Diagnose wie auch das Management des Gestationsdiabetes sind Gegenstand intensiver Diskus-

sionen in den letzten Jahren. Vieles hat sich getan seit der Präsentation der Resultate der HAPO-Studie. Auch in der Schweiz wurde versucht, die Kriterien für das Screening zu vereinheitlichen. Dies und die Anpassung der Grenzwerte des oralen Glucosetoleranztestes nach unten haben zu vielen roten Köpfen geführt und verzögerte die flächendeckende Implementierung des Screenings erheblich. Zudem fordert das BAG nun auch eine Effizienzprüfung für das Screening. Eine solche Studie wurde aus Deutschland publiziert (wo das Screening bis vor kurzem obsolet war!). Diese Arbeit konnte zeigen, dass durch den zusätzlichen Informationsgewinn für die spätere Gesunderhaltung (Lifestyle-Anpassungen) von Mutter und Kind, sich ein Screening volkswirtschaftlich lohnen würde.

Die eingangs erwähnte Studie weist auf eine Lücke in unserem Wissen hin. Wann sollen wir nun diese Frauen entbinden? Interessanterweise gibt es da herzlich wenig Wegweisendes. Die einzige randomisierte Studie ist mittlerweile 20 Jahre alt! Eine systematische Übersicht zu diesem Thema wurde 2009 publiziert und diese zeigte, dass eine Einleitung am Termin das Risiko eines Kindes mit Geburtsgewicht > 90. Perzentile reduziert (wen wunderts!). Alle anderen Variablen waren nicht wesentlich unterschiedlich. Die vorgestellte Studie zeigt nun, dass nicht nur die Morbidität,

sondern auch die Mortalität positiv beeinflusst werden kann.

Wir in Bern handhaben es so, dass wir Frauen mit schlechter/insuffizienter metabolischer Einstellung und/oder Frauen mit progressivem fetalen Wachstum und/oder Polihydramnie (Hinweise für eine diabetische Fetopathie) in der 39. Woche einleiten. Alle anderen Fälle lassen wir an den Termin kommen und besprechen dann eine Einleitung. *l.r.*

..., dass der Verzehr von Baumüssen gut für die Spermien ist?

Der tägliche Zusatz von 75 g Baumüssen hat eine positive Wirkung auf die Vitalität, Morphologie und Motilität der Spermien von gesunden Männern. Zu diesem Schluss kam eine kalifornische Studie bei welcher 117 gesunde Männer, die zwischen 21 und 35 Jahre alt waren, in zwei Gruppen randomisiert wurden. Während 12 Wochen erhielten 58 Männer ihre gewohnte Ernährung, während bei den anderen 59 Männern täglich 75 g Baumnuss supplementiert wurde. Die Autoren konnten eine statistisch signifikante Verbesserung der Spermiovitalität (Unterschied nach 12 Wochen, 5.5 % ± 10.0 % vs. 0.51 % ± 7.4 % in der Baumnuss- vs. Kontroll-Gruppe, P = 0.003), Spermienmotilität (Unterschied nach 12 Wochen, 5.7 % ± 13.4 % vs. 0.53 % ± 10.4 %; P = 0.009), und Spermienmorphologie (Normale Formen: Un-

terschied nach 12 Wochen, $1.1\% \pm 2.7\%$ vs. $0.1\% \pm 2.3\%$; $P = 0.03$) in der Baumnussgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen. Die Prävalenz von Disomien der Geschlechtschromosomen und von Spermien bei welchen ein Geschlechtschromosom fehlte, war nach 12 Wochen in der Baumnuss Gruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe ($P = 0.002$ resp. $P = 0.01$). (Robbins WA et al., Biol. Reprod. 2012).

Kommentar

Es gibt nur wenige Studien, welche den Einfluss der Ernährung auf Spermien untersucht haben. Da in dieser Arbeit aber nur gesunde Männer untersucht wurden, können keine Rückschlüsse auf Männer gemacht werden, welche an Sub- oder Infertilität leiden. Auch wenn die Ursachen einer männlichen Infertilität meistens multifaktoriell sind, sind Ansätze, welche die paternale Reproduktionsfitness positiv beeinflussen können sicher sehr wichtig. Nebenbei sei noch bemerkt, dass 75 g Baumnüsse 490 Kalorien und 49 g Fett (bei einem Tagesbedarf von 59 g!) entsprechen. m.m.

..., dass Sonnencreme möglicherweise eine Endometriose begünstigen kann?

In einer prospektiven Studie mit 625 Frauen konnten Kunisue T. et al.

nachweisen, dass im Urin von Patientinnen mit Endometriose vermehrt Benzophenone nachgewiesen werden konnten. (Kunisue T. et al., Environ. Sci. Technol. 2012; 46: 4624–32). Benzophenone (B) werden als UV-Filter in Sonnencremes integriert. Sie kommen auch bei anderen Kosmetika vor, jedoch in geringerer Konzentration.

Es ist bekannt, dass diese Benzophenone auch eine oestrogenähnliche Wirkung haben. Frauen bei welchen eine überdurchschnittliche Benzophenone-Konzentration im Urin nachgewiesen werden konnte, hatten ein um 65 % erhöhtes Risiko gleichzeitig eine Endometriose zu haben. Die Autoren konnten auch nachweisen, dass die höchsten Benzophenone-Werte im Urin in den Monaten Juli und August nachgewiesen werden konnten und dass es grosse regionale Unterschiede im Urin gab. So hatten Frauen in Utah (USA) viel niedrigere Benzophenone-Konzentrationen als Frauen, die aus Kalifornien kamen und in die Studie eingeschlossen wurden. So konnte gezeigt werden, dass die Benzophenone-Konzentration im Urin direkt mit der Anwendung von Sonnenschutzmitteln korrelierte.

Kommentar

Gleichzeitig muss betont werden, dass in verschiedenen Studien eine erhöhte Inzidenz von dysplastischen Nävi und des Melanoms bei Frauen mit Endometriose nachgewiesen

werden konnte. Es ist deshalb sehr wichtig, die betroffenen Patientinnen darauf hinzuweisen, dass sie Sonnenschutzmittel brauchen, gleichzeitig ist es wahrscheinlich jedoch sinnvoll, Sonnenschutzmittel zu brauchen, die niedrige Benzophenone-Konzentrationen aufweisen.

m.m.

..., dass Tätowierungen neue Gefahren bergen?

Bei 19 Patienten, welche sich tätowieren liessen, kam es wenige Wochen nach der Tätowierung zu rötlichen Effloreszenzen entlang des intrakutanen Kunstwerkes. Epidemiologische und mikrobiologische Untersuchungen haben nachgewiesen, dass Mykobakterien (meist Mycobacterium chelonae) nicht durch mangelnde Hygiene in die „Tattoo studios“ gelangten, sondern, dass sie in der Tinte, welche für das Tattoo benutzt wird, enthalten waren. (LeBlanc PM et al., N. Engl. J. Med. 2012; 367:985–7).

Kommentar

In den USA ist der prozentuale Anteil von Tätowierten von 14 % im Jahre 2008 auf 21 % im Jahre 2012 gestiegen. Auch bei uns hat die Anzahl von tätowierten Patientinnen in den letzten Jahren zugenommen. Es ist deshalb wichtig, dass wir diese Pathologien kennen.

m.m.