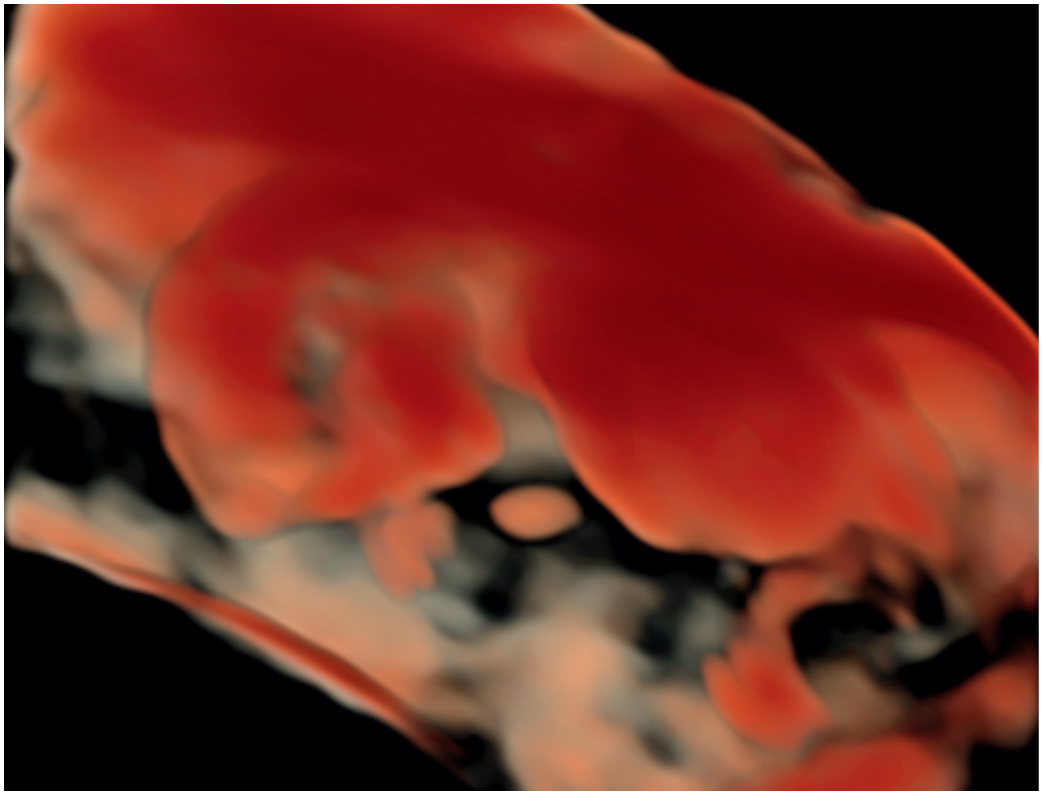
4 I 13

FHA
Frauenheilkunde aktuell



Fetale Therapie Teil 1

weitere Themen

Spezial: Festtagsküche 22

Urogenitale Endometriose 25

Tipps und Tricks: Der laparoskopische Vaginalverschluss 30

Paraneoplastisches Syndrom 34

Röntgenphasen-kontrastmammographie 37

Im Dialog: Fragen zur Reizblase 44

ISSN 1663-6988 (Print)
ISSN 2296-441X (Internet)

Daten Fakten Analysen

FHA
Frauenheilkunde aktuell
www.frauenheilkunde-aktuell.ch

© Copyright 2013 bei den Herausgebern
ISSN 1663-6988 (Print)
ISSN 2296-441X (Internet)

in

- SNRI Inhibitoren (serotone noradrenaleWiederaufnahmehemmer) (Venlafaxin, Escitalopram) gleich wirksam wie Estradiol zur Behandlung von Wallungen. *(MSFLASH 3 trial, North American Menopause Society Annual meeting, Oct. 2013)*
- Rauchgasabsaugung bei Lasereingriffen. *(„Wussten Sie schon, – dass in Laserdämpfen die DNA von humanen Papillomaviren nachgewiesen werden kann?“*
- Ergebnisse der GOG 240 Studie. *(Bevacizumab Is First Agent to Significantly Improve Survival in Recurrent Cervical Cancer, ASCO Daily News June 4, 2013)*

out

- Der Begriff „Terminschwangerschaft“. *Obstet. Gynecol. 2013; 122:1139–1140*
- Liegen beim Embryotransfer. *(Fertil. Steril. 2013; 100:729–735)*
- Abwartendes Management bei sehr schwerer Präeklampsie. *Am. J. Obstet. Gynecol 2013; 209:425–432)*

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
St. Niklausenstrasse 75
6047 Kastanienbaum
bernhard.schuessler@luks.ch

Prof. H. Peter Scheidel
Mammazentrum Hamburg
DE-20357 Hamburg
scheidel@mammazentrum.eu
www.mammazentrum.eu

Prof. Michael D. Mueller
PD Annette Kuhn
PD Luigi Raio
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
Effingerstrasse 102, F-304
3010 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:

Merck Serono – Living science, transforming lives
ETHICON – Part of the Johnson & Johnson Family of Companies
Bayer HealthCare

Abonnementspreis
Ein Jahresabonnement (Kalenderjahr) kostet CHF 87,50 incl. MWSt. (8 %) und Versandkosten. Die Zeitschrift erscheint 4mal jährlich.

Für den Inhalt außerhalb des redaktionellen Teiles (insbesondere Anzeigen, Industrieinformationen, Pressezitate 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: Der gläserne Fetus (Universitätsfrauenklinik Bern, PD Luigi Raio)

Inhalt 22/4/2013

Betrifft	Fragen und Antworten ***Die Herausgeber***	3
Thema	Fetale Therapie Teil 1 ***PD Luigi Raio***	4
Für Sie kommentiert	Sonographische Zervixmessung oder fetales Fibronectin oder beides bei der Beuteilung von vorzeitigen Wehen? / Depressionen in der gynäkologischen Praxis: Weshalb werden sie oft übersehen?	13
Wussten Sie schon…	Gläubige konsumieren weniger Drogen als Atheisten / Adalat senkt den Blutdruck / Koffein verlangsamt die Hirnentwicklung / Kolonoskopisch entdeckte Kolonkarzinome haben bessere Prognose / Übergewichtige haben häufiger Migräne / Lärm erhöht Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen / Nachweis von Papillomaviren in Laserdämpfen / Moralisches Verhalten am Morgen besser	17
Spezial	Festtagsküche ***Prof. Bernhard Schüssler***	22
Endometriose aktuell	Urogenital-Endometriose ***Prof. Michael D. Mueller***	25
Tipps und Tricks	Laparoskopischer Vaginalverschluss ***Prof. Michael K. Hohl***	30
Der spezielle Fall	Paraneoplastisches Syndrom, NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bei reifem Teratom ***Dr. Khaleda Sajjadi, Dr. Coya Tapia***	34
Senologie Up-to-date	Röntgen-Phasenkontrastmammographie ***Dr. Nik Hauser***	37
Auflösung Sonoquiz	Hermaphroditismus verus ***PD Annette Kuhn, PD Luigi Raio***	40
Internet-News	www.md-fm.com www.womanlog.com	41
Sonoquiz	Was ist das? ***PD Luigi Raio***	42
Im Dialog	Die hyperaktive Blase im Blickpunkt ***Ein Interview von PD Annette Kuhn mit Prof. Philip Van Kerrebroeck***	44

Fragen und Antworten

Es ist schon so: Die Fragen sind es,
aus denen das, was bleibt, entsteht.
Denk an die Fragen deines Kindes:
„Was tut der Wind, wenn er nicht weht?“
Erich Kästner

Auch für uns Ärzte sind die Mechanismen des kollektiven Suchens nach Antworten auf unsere Fragen im Internet selbstverständlich geworden. Werden wir mit einem medizinischen Problem konfrontiert, das auf den ersten Blick speziell oder gar einzigartig wirkt, haben wir immer eine gute Chance Lösungsvorschläge auch für seltene und ungewöhnliche Detailprobleme in den internationalen Internet-Foren zu finden.

Geht es aber um die größten Probleme, mit denen die Medizin derzeit konfrontiert ist, dann werden die Mechanismen der kollektiven Suche nach Lösungen entweder noch gar nicht oder nur sehr isoliert eingesetzt (Hans Uszkoreit „Die Macht des Fragens oder was gutes Fragen macht“).

Suchen Sie nach einer Behandlung für eine unter endokriner Therapie progredienten Patientin mit ER-positivem HER 2 negativem Mammakarzinom, findet sich die Antwort schnell (Im Breast Cancer Trial of Oral Everolimus BOLERO-2 zeigte sich eine signifikante Verbesserung des mittleren progressionsfreien Überlebens durch Exemestan plus Everolimus).

Wo aber finden Sie eine Antwort auf die Frage: Wie viel soll uns die Hoffnung auf ein paar Monate mehr Lebenszeit wert sein? Muss die Solidargemeinschaft für jeden kleinen, manchmal sogar fraglichen Behandlungsvorteil jede Summe bereitstellen? Und an welcher anderen Stelle im System soll gespart werden? Wie wollen wir den Patientinnen erklären, dass durch die Kosten der medikamentösen Maximaltherapie das Geld für andere Möglichkeiten der Versorgung von Krebskranken, etwa psychosoziale Begleitung und Betreuung am Lebensende leider verbraucht wurde?

Wer kann die unsäglichen Begriffe: Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) per progression-free life-year saved (PF-LYS) oder „cost per quality-adjusted life-year“ (QALY) wirklich begreifen? Wieso kalkuliert man in England – beeinflusst vom National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – , dass ein zusätzlich gewonnenes Jahr mit guter Lebensqualität nicht mehr als 20–30.000 Pfund kosten darf ?

„Ob ein Mensch klug ist, erkennt man an seinen Antworten. Ob ein Mensch weise ist, erkennt man an seinen Fragen“, zitiert der Autor den ägyptische Schriftsteller und Literaturnobelpreisträger Nagib Machfus. Das ist wohl wahr. Es gibt aber Fragen, die nicht gestellt werden, weil man sich vor der Antwort fürchtet.

Die Herausgeber

PD Dr. Luigi Raio
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Fetale Therapie Teil 1

Obschon das Wissen über den Fetus, dessen Wechselwirkung mit der Mutter und Reaktion auf externe und interne Stimuli exponentiell zugenommen hat, bleibt der kranke Fetus weiterhin wenig zugänglich für „transmaternale“ bzw. transplazentare Therapien. Es sind vor allem neue diagnostische Möglichkeiten im Bereiche der Mikrobiologie, Genetik, Immunologie, Fortschritte in der Ultraschall- und Dopplersonographie, die fetale MR-Technologie, und speziell adaptierte chirurgische Instrumente welche es uns in zunehmendem Mass erlauben, geeignete Wege zu finden um über die Mutter zum Feten zu gelangen. Das ungeborene Kind ist erst dann ein Patient im engeren Sinne, wenn man nach der Diagnose auch eine adäquate Therapie anschliessen kann. Dabei verstehe ich als Therapie nicht die neonatologische nach induzierter Geburt infolge der fetalen Grunderkrankung wie zum Beispiel bei schwerer intrauteriner Wachstumsrestriktion, ich meinen auch nicht die Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt oder die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei vorzeitigem Blasensprung. Zwar verbessern auch diese Massnahmen das Outcome des Kindes, es sind aber keine kausalen Therapien. Ich verstehen darunter vielmehr Therapien, welche im Mutterleib durchgeführt werden können, ohne dass das Kind geboren werden muss.

Für eine erfolgreiche Therapie und für ein gutes Resultat ist von zentraler Bedeutung eine richtige, rechtzeitige Diagnose, die saubere Selektion der Fälle und eine – soweit als möglich – evidenzbasierte intrauterine Therapie. Da es sich in der Regel um seltene Pathologien handelt, gehören all diese Interventionen in die Hände von erfahrenen Spezialisten welche, wenn möglich, in einem grösseren Netzwerk von Fetalmedizinern eingebunden sein sollten. Dies garantiert einen stetigen Austausch von Erfahrungen zum Wohle der uns anvertrauten, kleinen Patienten. Es braucht aber auch einen Support, eine rege Interaktion mit Neonatologen und andere pädiatrischen Subspezialisten und Chirurgen ohne welche es sonst nicht funktionieren kann. Es funktioniert auch nicht ohne eine spezialisierte Pflege auf verschiedenen Ebenen, nicht nur im OP, um die Belange dieser Eltern, dieser Kinder auch gerecht zu werden. Es braucht auch Menschen, welche bereit sind, eine andere Art der Unterstützung anzubieten, auch in sehr schweren Zeiten z.B. bei einem Kindsverlust. Dies stellt auch das Konzept eines sogenannten peri-

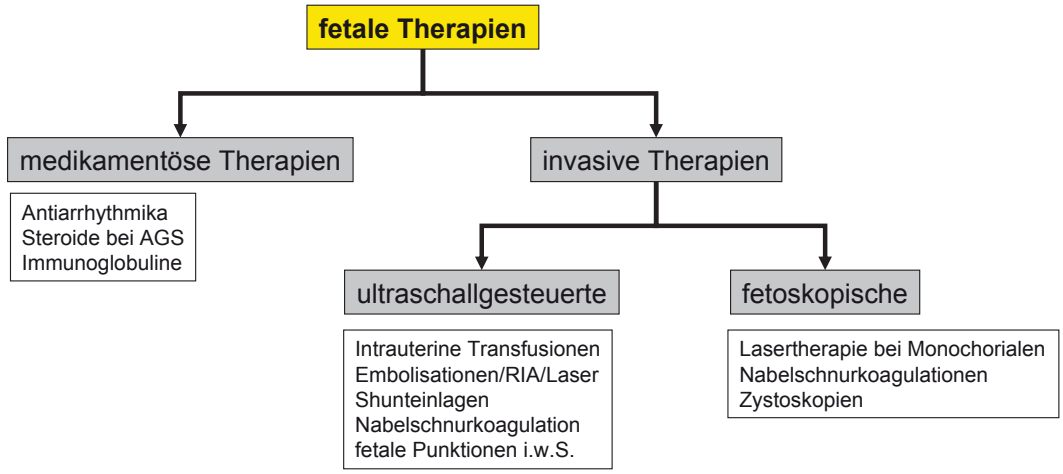


Abb. 1. Arten der fetalen Therapien

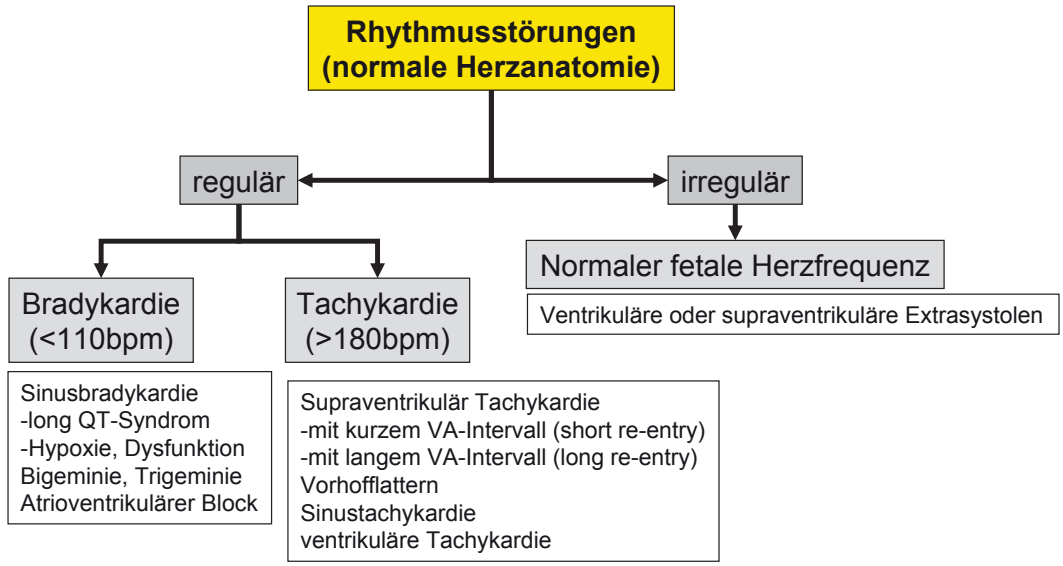


Abb. 2. Fetale Dysrhythmien

natologischen Zentrums dar wo die Reaktionswege kurz sind und die Kontakte unkompliziert gestaltet werden können. Dies garantiert auch, dass die fetalen Therapien stetig überdacht und perfektioniert werden können durch engmaschige, systematische Kontrollen des kindlichen Outcome. In Anbetracht des Umfanges haben wir dieses Thema in zwei Teile aufgeteilt. Es ist auch klar, dass wir damit nicht das ganze Spektrum des Wissens abdecken können. Wir können aber sicherlich versuchen, die nötigen Gedanken bei diesen seltenen Ereignissen nochmals Revue passieren zu lassen.

Medikamentöse fetale Therapien

Grundsätzlich unterscheiden wir medikamentöse und invasive Therapien (Abb. 1). Die transplazentaren, medikamentösen Therapien haben eine lange Tradition insbesondere in der Behandlung von gewissen Formen von fetalen Herzrhythmusstörungen, Immuntherapie infolge fetaler Alloimmunthrombozytopenie oder beim adrenogentitalen Syndrom. Die Immunglobulintherapie bei CMV-Infektion wird heute – nach initial interessanten Resultaten – wieder etwas kritischer betrachtet.

Fetale Herzrhythmusstörungen

Die Auskultation der kindlichen Herztöne während den Schwangerschaftskontrollen stellt die Basis der Erfassung von Rhythmusstörungen (Dysrhythmien) dar. (Abb. 2) Daneben verlangen anamnestische Besonderheiten wie gewisse rheumatologische Erkrankungen, gezielte Screeninguntersuchungen um Störungen frühzeitige zu erfassen. Dazu gehört z.B. der systemische Lupus erythematodes, welcher oft mit positiven anti-Ro/anti-LA (anti-SSA/SSB) Antikörpern assoziiert ist. Diese können zu einem kongenitalen Herzblock führen.

Mittels Echokardiographie sollten bei Dysrhythmien primär strukturelle Herzfehlbildungen ausgeschlossen werden. Im Folgenden befassen wir uns mit strukturell nor-

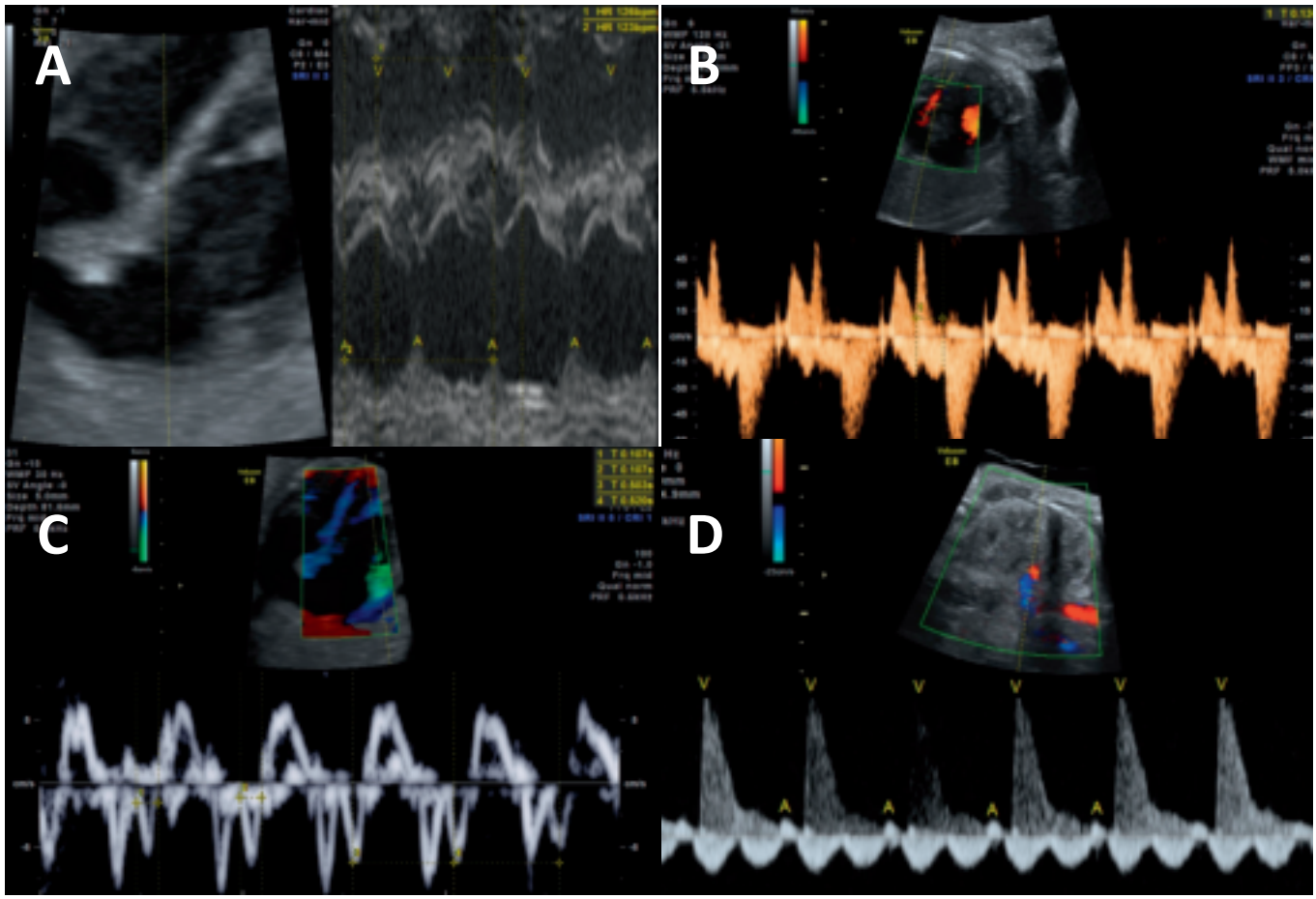


Abb. 3. Echokardiographische Verfahren – **(A)** M-mode Verfahren zur simultanen Aufzeichnung der atrialen und ventrikulären Wandbewegungen; **(B)** PW-Doppler, hier im Bereiche des linksventrikulären Ein- und Ausflusstraktes (Berechnung des „mechanischen" AV-Intervalls); **(C)** TDI (Tissue Doppler Imaging) Aufzeichnung der myokardialen Wandbewegungen, **(D)** gleichzeitige Aufzeichnung der arteriellen und venösen Muster, hier auf Höhe der Nierenarterie/-vene. Eignet sich die re-entry Mechanismen zu studieren, hier abgebildet eine long VA-Tachykardie (VA:AV>1). V Ventrikelkontraktion, A atriale Kontraktion

malen Herzen. Funktionell kann das Herz mit M-mode Verfahren (Abb. 3A), PW-Doppler (Abb. 3B/D) und Tissue Doppler Imaging (TDI) (Abb. 3C) studiert werden. Leider ist es im Moment noch nicht routinemässig möglich, einen QRS-Komplex oder eine QT-Strecke zu messen. Die „mechanische" AV-Überleitungszeit, eine Approximation der PQ-Zeit im EKG, kann mit den erwähnten Verfahren (Abb. 3B/C) bestimmt werden und wird gebraucht um Frauen mit kardiotoxischen Antikörpern zu überwachen. Der zeitliche Zusammenhang zwischen den atrialen (A) und ventrikulären (V) Kontraktionen kann ebenfalls hilfreich sein in der Klassifizierung der supra-

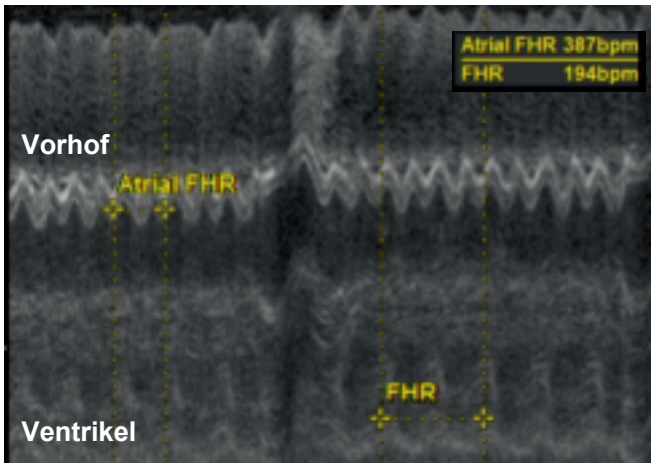


Abb. 4. Vorhofflattern mit 2:1 Blockierung – M-mode bei Vorhofflattern. Der Vorhof schlägt mit einer Frequenz von 387 bpm. Nur jeder 2.Schlag wird durchgelassen so dass der Ventrikel mit einer Frequenz von 194 bpm zu kämpfen hat. Das Kind war in diesem Fall hydropisch

ventrikulären Tachykardien (SVT) welche oft (in 90 %) durch re-entry Mechanismen via akzessorische Bahnen verursacht werden. Dies kann durch simultane Ableitung z.B. der Nierengefässe, zwischen V. cava subclavia und Aorta oder zwischen A. und V. pulmonaris geschehen. Bei der klassischen SVT ist die Zeit zwischen V zu A kurz (kürzer als von A zu V) (Abb. 3D) während bei den selteneren Formen von Tachykardien (ektope Vorhoftachykardien) oder bei der permanent junctional reciprocating tachycardia (PJRT) die VA-Zeit länger ist (long VA-Tachykardien). Verglichen mit der SVT liegt beim Vorhofflattern die Vorhoffrequenz bei 300–500 bpm mit einer niedrigeren Ventrikelfrequenz bedingt durch einen protektiven AV-Knoten. Oft liegt eine 2:1 Blockierung vor (Abb. 4), kann aber auch variieren. Bei einer 1:1-Überleitung oder bei einer persistierenden Ventrikelfrequenz >210–220 bpm kommt es wegen einer kritischen Verkürzung der Diastole zu einer Rechtsherzinsuffizienz. Die Folge davon ist meist ein Hydrops fetalis mit Kardiomegalie und AV-Klappeninsuffizienz. Spätestens dann

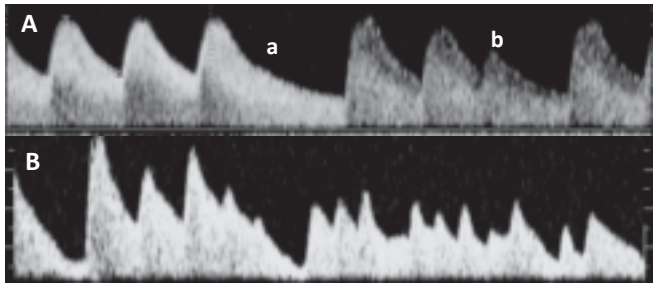


Abb. 5. supraventrikuläre Extrasystolen – Doppler der Nabelschnurgefässe. **A**, supraventrikuläre Extrasystolen: **(a)** geblockte SVES mit kompensatorischer Pause; **(b)** fortgeleitete Extrasystole. **B**, chaotischer Herzrhythmus

sollte eine antiarrhythmische Therapie eingeleitet werden. Diese gehört ganz klar in die Hand erfahrener Spezialisten welche auf der Basis der zugrundeliegenden Ursache der Tachykardie die adäquate Medikation unter stationären Bedingungen und intensiver Überwachung von Mutter und Kind initiieren.

Die häufigste Ursache für eine unregelmässige Herzfrequenz sind Extrasystolen, meist supraventrikuläre (SVES). Nur selten (<5 %) können SVES Tachykardien triggern. Falls bradykarde Rhythmen beobachtet werden ist es wichtig, einen Herzblock auszuschliessen. SVES können peripher fortgeleitet oder geblockt erscheinen (Abb. 5 A); sie können auch häufiger auftreten (bigeminus, trigeminus) bis hin zu Salven welche dann einen chaotischen Rhythmus verursachen (Abb. 5 B). Die Differenzierung einer Bradykardie infolge eines AV-Blocks oder geblockten SVES ist wichtig, stellt aber eine Herausforderung an den Untersucher dar. Im Falle von Bradykardie bei geblockten ES kann man beruhigt sein da diese in der Regel problemlos toleriert werden. Anders bei den Überleitungsstörungen auf Höhe des AV-Knotens. Diese werden in 3 Grade unterschieden. Der erste Grad (AV I) kann nur diagnostiziert werden wenn man die AV-Überleitungszeit misst (Abb. 3 B/C). AV-Zeiten <140ms werden als normal erachtet. Die fetale Herzfre-

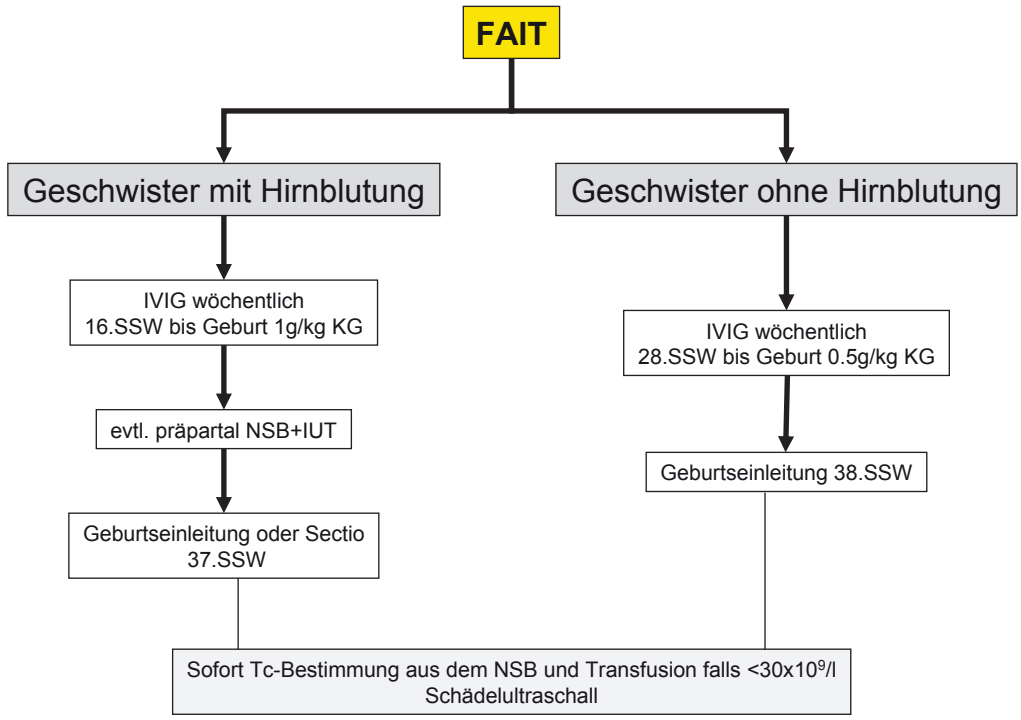


Abb. 6. Perinatales Management von Frauen mit Zustand nach FAIT

FAIT, Fetale Alloimmunthrombozytopenie. NSP, Nabelschnurpunktion. IUT, intrauterine Transfusion

quenz ist i.d.R. normal. Beim AV-Bock II werden zwei Typen unterschieden. Typ I (Wenckebach) mit progressiver Verlängerung der AV-Zeit welche zu einem unregelmässigen Rhythmus führt und Typ II (Mobitz) wo Vorhofkontraktionen variabel weitergeleitet werden. Bei den weitergeleiteten Schlägen ist die AV-Zeit normalerweise konstant und die Schläge werden oft in einem Verhältnis von 2:1 übergeleitet. Beim AV-Block III schlagen die Vorhöfe und die Kammern unabhängig voneinander. Dieser stellt auch den terminalen Zustand der inflammatorischen Reaktion im AV-Knoten dar bedingt durch die kardiotoxischen Antikörper.

Die medikamentöse Therapie dieser Rhythmusstörungen basiert sehr viel auf den Erfahrungen der pädiatrischen Kardiologen und weniger auf randomisierten Studien bei schwangeren Frauen. Während bei den Sinusbradykardien und geblockten SVES meist keine Therapie nötig ist oder beim immunologischen AV-Block III keine mehr möglich ist, sollten bei den tachykarden Störungen und den immunologischen AV-Blocks I und II eine solche erwogen werden. Ausschlaggebend für die Wahl des Medikamentes ist neben dem Typ der Tachykardie auch, ob der Fetus bereits hydropisch ist oder nicht. Die wichtigsten Medikamente sind Digoxin, Flecainid, Sotalol, Propanolol, und Amiodaron welche alleine oder gelegentlich

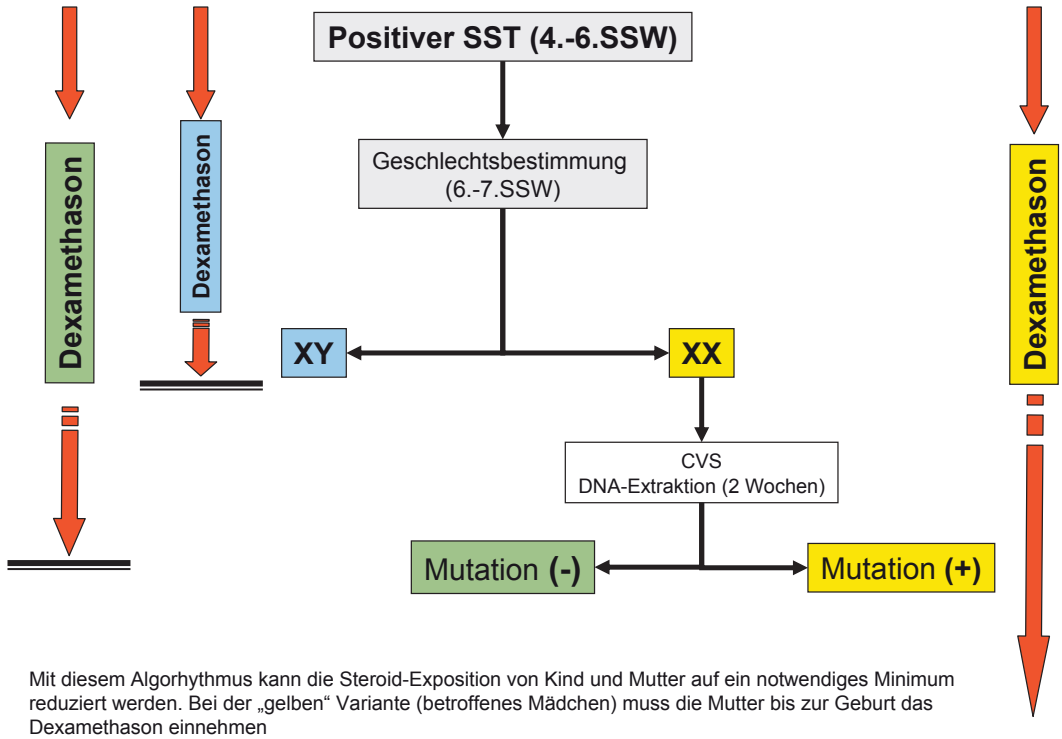


Abb. 7. Management bei V.a. AGS-Syndrom

Mit diesem Algorhythmus kann die Steroid-Exposition von Kind und Mutter auf ein notwendiges Minimum reduziert werden. Bei der „gelben" Variante (betroffenes Mädchen) muss die Mutter bis zur Geburt das Dexamethason einnehmen

auch in Kombination verabreicht werden müssen. Selten muss auch direkt fetal therapiert werden. Bei den immunologischen AV-Blockierungen kann die Gabe von plazentagängigen Steroiden (Dexamethason, Betamethason) den inflammatorischen, destruktiven Prozess im AV-Knoten bremsen wenn auch die Daten diesbezüglich sehr kontrovers sind und die Nebenwirkungen auf Mutter und Kind nicht zu vernachlässigen sind.

Fetale Alloimmunthrombozytopenie (FAIT)

Diese Problematik stellt das Äquivalent der Sensibilisierung bei rhesusnegativen Frauen dar aber bezogen auf die fetalen Thrombozyten. Die Mutter entwickelt IgG Alloantikörper gegen paternal vererbte, humane Plättchenantigene (HPA). Diese sind plazentagängig und auf der fetalen Seite kommt es zur Destruktion der Thrombozyten. Die resultierende Thrombozytopenie kann zu Blutungen, meist Hirnblutungen, führen. Im Gegensatz zur Rhesussensibilisierung kann bereits das erste Kind betroffen sein. Die Diagnose wird meist erst postnatal gestellt. FAIT ist die häufigste Ursache von fetalen und neonatalen Hirnblutungen mit teilweise schwerwiegenden Konsequenzen in beinahe einem Drittel der Fälle. Da es kein Screening nach HPA-Antikörpern gibt, ist die tatsächliche Inzidenz einer FAIT schwer abzuschätzen. Das Wiederholungsrisiko einer Hirnblutung ist sehr hoch (gegen 80 %) und darum sollten alle Kinder mit Thrombozytopenie und/oder Hirnblutungen postpartal nach HPA-Antikörpern getestet werden mit HPA-Typisierung des Vaters und HPA-Antikörpersuche (MAIPA-Test) bei der Mutter. Das ist auch

Kernaussagen

- Alle intrauterinen Therapien gehören in die Hände erfahrener Fetalmediziner
- Die Auskultation der fetalen Herztöne gehört zum zentralen Screening nach Dysrhythmien. Bei Rhythmusstörungen sollte eine fetale Echokardiographie indiziert werden
- Gewisse internistische bzw. rheumatologische Erkrankungen sind mit Autoantikörpern (SSA/SSB Ak) assoziiert. Diese können zu einem kongenitalen Herzblock führen. Regelmässige Messung der mechanischen AV-Überleitungszeit ist imperativ in der Überwachung dieser Feten
- Bei Zustand nach kindlicher Hirnblutung in einer Vorschwangerschaft sollte immer auch eine fetale Alloimmunthrombozytopenie als mögliche Ursache erwogen werden und entsprechende Abklärungen vor einer nächsten Schwangerschaft veranlasst werden. Die Therapie der Wahl ist heute die Verabreichung von Immunoglobulinen
- Alle Mädchen mit Virilisierungszeichen bei der Geburt müssen sauber abgeklärt werden. Bei Hinweisen auf ein AGS muss das mutierte Gen gesucht werden um bei einer nächsten Schwangerschaft ein effizientes und zeitnahes Handeln zu gewährleisten

sehr nützlich für die präkonzeptionelle Beratung. Bei einem homozygoten Vater für das entsprechende HPA-Antigen ist das Wiederholungsrisiko 100 %, 50 % bei Heterozygosität. Interessanterweise kann das HPA-1a bereits nicht-invasiv ab der 9.Woche im mütterlichen Blut getestet werden. Die anderen Antigene kann man mittels PCR an Amniozyten ab der 18.Woche bestimmen lassen. Eine CVS wird nicht empfohlen da es zu einer stärkeren maternalen Sensibilisierung kommen kann.

Heutzutage wird ein nichtinvasives Management bevorzugt welches sich v.a. auf die Gabe von intravenösem Immunglobulin in wöchentlichen Applikationen stützt. Eine der grössten Erfahrungen auf diesem Gebiet stammt aus der Universität Leiden in Holland. Von dort stammt auch die Flowchart (Abb. 6). Auch diese Frauen gehören in ein Zentrum da die Therapien selten ergänzt werden müssen mit Steroiden (Prednison) oder doch vereinzelt auch invasive Kontrollen mittels Cordozentesen zur Kontrolle und Verabreichung von Thrombozyten. Auch hier ist die Geburt im Zentrum wichtig. Obwohl eine vaginale Geburt auch propagiert wird, machen wir meines Erachtens Sectiones für viel weniger als das. Die Option besteht aber bei dringendem Wunsch. Bei Zustand nach Kind mit Hirnblutung wäre eine Kontrolle der Thrombozyten mittels Cordozentese in Sectiobereitschaft (und Transfusionsbereitschaft) wichtig.

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Das AGS ist ein autosomal rezessives Erbleiden welches meist bedingt ist durch eine Störung der 21-Steroidhydroxylase. Sowohl die Glucocorticoid- (Cortisol) wie auch die Mineralocorticoidsynthese (Aldosteron) sind gestört. Durch das Fehlen von Cortisol kommt es zu einer Steigerung der Synthese von Androgenen über eine fehlende negative Rückkoppelung auf das ACTH. Dadurch produziert die Nebenniere vermehrt Androgene welche in der vulnerablen Phase der Entwicklung der äusseren Geschlechtsmerkmale d.h. zwischen der 7.–12. Woche, zur Virilisierung der Mädchen führt. Es ist naheliegend, dass man auf die Idee kommt, durch eine frühe (ab pos. Schwangerschaftstest) maternale Applikation von plazentagängigen Steroiden (Dexamethason oder Betamethason) die Produktion der Androgene zu unterdrücken und somit die Virilisierung eines Mädchens zu verhindern oder abzuschwächen. Dabei müssen einige grundsätzliche Punkte durchdacht werden. Eine Therapieoption stellt

sich nur, wenn der Fetus weiblich ist und der Enzymdefekt bekannt und vererbt worden ist. Somit basiert das Vorgehen auf einer sorgfältigen, humangenetischen Aufarbeitung des bereits betroffenen Geschwister und der Eltern. Die Variabilität des Genlokus auf Chromosom 6p21, auf welchem sich das mutierte Gen befindet, ist ausgesprochen komplex. Im Wissen der Mutation (oder Mutationen) kann auch danach gesucht werden wenn der Fetus weiblich ist. Heutzutage kann bereits ab 6 Wochen mittels nichtinvasiver Verfahren (direkt aus dem mütterlichen Blut) fetale Y-DNA gesucht werden. Eine CVS mit molekulargenetischer Suche nach der bekannten Mutation im Falle eines Mädchens wäre der nächste Schritt.

Im Rahmen dieser Abklärungen muss die Mutter unter Steroiden (Dexamethason) stehen und diese auch weiternehmen beim Nachweis der Mutation. (Abb. 7)

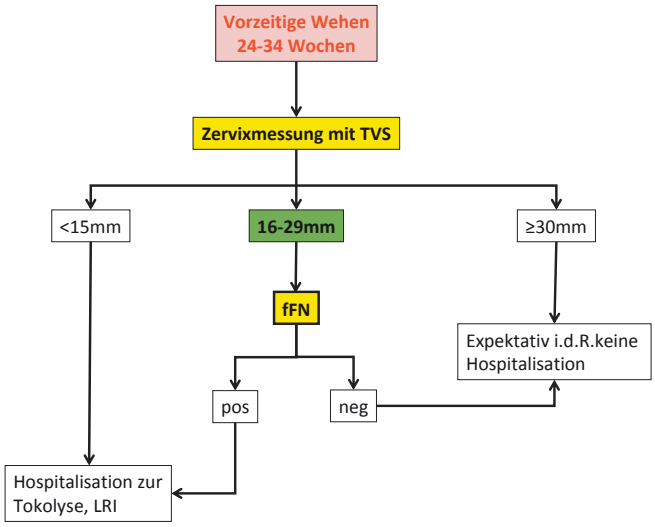
In letzter Zeit wird dieses Vorgehen insbesondere wegen den zum Teil hohen Nebenwirkungen hinterfragt und manche Gesellschaften handhaben diese Therapie als experimentelle welche nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden sollte. Jedenfalls ist eine ausführliche Besprechung der Vor- und Nachteile wichtig. Wichtiger erneut die präkonzeptionelle, saubere Abklärung und Beratung.

Sonographische Zervixmessung oder fetales Fibronectin oder beides bei der Beurteilung von vorzeitigen Wehen?

Obwohl die Rate an Frühgeburten in der Schweiz deutlich kleiner ist als in den Vereinigten Staaten, machen Fälle mit klinisch drohender Frühgeburt auch bei uns einen grossen Anteil der geburtshilflich hospitalisierten oder in eine Zentrumsklinik verlegten Frauen aus. Eine solche Hospitalisation ist meinst ein einschneidendes Erlebnis auch für die Familie als Ganzes. Um diese drohende Geburt zu vermeiden oder zumindest Zeit zu gewinnen werden Medikamente eingesetzt welche potentiell auch gefährliche Nebenwirkungen haben können. Die Kosten welche solche Diagnosen und Therapien mit sich ziehen sind nicht zu verachten und in der heutigen DRG-lastigen Denkweise ein Thema. Nichtsdestotrotz, gebären nur ein kleiner Anteil dieser Frauen auch zu früh d.h. trotz einer sorgfältigen Evaluation der Situation haben wir einen hohen Anteil an falsch positiven Diagnosen und eben unnötigen Therapien.

Die Beurteilung von Schwangeren welche sich mit vorzeitigen Wehen melden, bleibt weiterhin enigmatisch. Dabei ist das Problem der Diagnose der „drohenden Frühgeburt“ ein zentrales. Fakt ist, dass eine Geburt welche zu früh einsetzt so wenig verhindert werden kann wie eine Geburt am Termin. Wenn die Geburtskaskade aktiviert ist, können wir mit unseren Massnahmen höchstens Zeit gewinnen für eine etweilige Verlegung in ein Zentrum, oder für die Verabreichung von Steroiden zur Induktion der Lungenreife. Dafür brauchen wir meist Tokolytika welche – regelkonform eingesetzt – auch diesen Bedürfnissen genügen. Somit können wir die Krankheit „Frühgeburt“ nicht heilen, sondern durch die erwähnten Massnahmen höchstens das kindliche Outcome etwas verbessern. Der Rest ist unnötige Verschwendung von Ressourcen. Das ist sicher etwas hart formuliert aber wir sollten uns bewusst werden, dass wir im diagnostischen Sektor Fortschritte gemacht haben, Fortschritte welche es uns erlauben sollten, die hohe Rate an falsch positiven Diagnosen etwas zu senken. Dazu gehören sicherlich die sonographische Messung der Zervixlänge und die Bestimmung des fetalen Fibronectins (fFN) im vaginalen Sekret. Beides sind Verfahren mit einem sehr hohen negativen Vorhersagewert. Das heisst, dass Frauen mit vorzeitigen Wehen und einer langen Zervix oder einem negativen fFN Test eine sehr kleine Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt haben. Der positive Vorhersagewert ist indes nicht so toll aber diese Unschärfe ist auch nicht so massgebend. Nun wurden in den letzten Ausgaben des American Journals of Obstetrics and Gynecology zwei Artikel vorgestellt, welche sich dieser Fragestellung durch eine Metaanalyse (DeFranco A.E. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 208:233.e1–6) und andererseits durch eine cost-effectiveness Analyse (van Baaren G-L et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 209:436.e1–8) angenähert haben. In beiden Arbeiten wurde die Hypothese getestet, ob die Kombination dieser zwei Verfahren besser sei als eine klinische Beurteilung oder die Einzelbetrachtung der zwei Verfahren. Interessanterweise hilft eine intelligente Kombination der sonographischen Zervixmessung und der fFN-Bestimmung bei Frauen mit vorzeitigen Wehen zwischen 24 und 34 Wochen die Rate an falsch positiven Diagnosen tatsächlich signifikant zu senken.

Dies erstaunt mich doch etwas. Das fFN ist ein Protein, welches durch die Aktivierung der fetalen Membranen im Rahmen der Geburt/Frühgeburt freigesetzt wird und im Vaginalsekret mittels eines qualitativen Schnelltestes nachgewiesen werden kann. Im Unterschied zu Europa, wird in den USA eher dieser Test gebraucht während bei uns v.a. die sonographische Zervixbeurteilung das zentrale Instrument darstellt. Da beide Faktoren eigentlich vom gleichen Prozess abhängig sind, sollten sie nicht unabhängig voneinander sein und somit auch nicht kombinierbar. Ja, das ist Theorie! Tatsache ist, dass die Kombination dieser zwei Befunde durchaus helfen könnte, die Rate an falsch positiven Diagnosen zu reduzieren und



Graphik 1. Algorythmus bei vorzeitigen Wehen

somit Kosten zu sparen ohne dass die Qualität der Betreuung und das kindliche Outcome darunter leiden sollten. Klar, beide Arbeiten sind theoretische Abhandlungen aber die Logik dahinter und die sonstigen, wenn auch spärlichen Publikationen welche sich genau mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt haben, sind meines Erachtens interessant.

Auf der Basis dieser Überlegungen könnte man sich gut vorstellen, einen Algorythmus zu erstellen (Graphik 1), wie man diese Informationen ordnen und vernünftig anwenden könnte. Die Zukunft, neuere biochemische Tests und hoffentlich einige randomisierte Arbeiten werden uns zeigen, wie wir uns in diesem Gebiet am besten und effizientesten bewegen können. Die Graphik ist als Hilfeleistung gedacht für Kollegen unter uns, welche sich mit der Zeit bewegen wollen. Sie gilt als generelle Hilfestellung falls man beide Verfahren, die Zervixmessung und das fFN, kombinieren möchte. Natürlich basierte diese Darstellung nicht auf bestehende Studien sondern ist ein Surrogat aus dem Gelesenen.

Luigi Raio

Literatur

1. DeFranco EA, Lewis DF. Obido AO. Improwing the screening accuracy for prterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 208:233.e1–6.
2. Van Baaren G-L, Vis JY, Grobman WA, et al.Cost-effectiveness analysis of cervical lenght measurement and fibronection testing in women with threatened preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 209:436.e1–8.

Depressionen in der gynäkologischen Praxis: Weshalb werden sie oft übersehen?

In der vorliegenden Studie wurden die Symptome bei Frauen, bei denen am Ende eine Depression diagnostiziert wurde, analysiert und untersucht, wie häufig die primärversorgende Ärzteschaft die richtige Diagnose (Depression) gestellt hatte (Cerimele, J.M. et al. Presenting Symptoms of Women with depression in an Obstetrics and Gynecology setting. Obstet. Gynecol. 2013; 122: 313–318).

Die Analyse kam aus der „Depression Attention for Women now“ Studie (La Rocco-Cockburn A. et al. Contem Clin Trials, Resultate noch nicht publiziert) einer prospektiv-randomisierten Interventionsstudie bei depressiven Frauen.

Frauen in gynäkologischen Ambulatorien unterzogen sich einem validierten Screening-Test für Depressionen. Bei hohem Score folgte ein psychiatrisches Interview, wo dann die Diagnose gestellt wurde. Die klinischen Daten dieser Frauen bildeten die Grundlage der weiteren Analysen. Pro Patientin wurde ein Hauptsymptom eruiert und die von den erstuntersuchenden Ärztinnen gemachte Diagnose.

Resultate

Bei 98.5 % der 195 Patientinnen bestätigte das strukturierte Interview die Diagnose Depression. Über 60 % dieser Frauen berichteten, dass sie bereits früher medikamentöse Therapie für Depressionen, Angstzustände oder Schlafprobleme einnahmen! Bei 82 Pat. (42 %) wurde die Diagnose Depression durch die Gynäkologinnen gestellt.

Als Hauptsymptom gaben nur 11 % der Patientinnen ein psychologisches Problem an, bei 40 % waren neben physischen aber auch psychologische Probleme vorhanden.

Psychologische Beschwerden waren:
- Depressive Verstimmungen
- Angstzustände
- Unspezifischer „Stress“

19 % der Frauen kamen ins Ambulatorium wegen Schmerzen, 19 % zum Routinecheckup.

Eine bivariate Analyse ergab vier Variablen die signifikant mit der Diagnose Depression assoziiert waren:
- Jüngeres Alter (33.5 Jahre versus 40.8 bei Nichtdepressiven)
- Zeit seit Geburt, weniger als 1 Jahr (13.9 % versus 2.8 %)
- Grundversorgung anstatt spezialärztliche Versorgung (72 % versus 30 %)
- Hauptsymptom psychologischer Natur (72 % versus 18.8 %)

Kommentar
Diese Untersuchung zeigt was man immer wieder vermutet: Depressionen werden von der primärversorgenden Ärzteschaft häufig nicht erkannt. Diese Untersuchung ist für uns Gynäkologinnen und Gynäkologen auch deshalb wichtig, weil man mindestens in den USA davon ausgeht, dass etwa 1/3 aller Frauen ihre Frauenärztinnen als ihre grundversorgende Ärztin betrachten (Scholle, S. H. et al. Women health 2003; 37:15–30). Das bedeutet, dass wir in unserer Praxis regelmässig mit dem Problem Depression konfrontiert werden. Man rechnet, dass ca. 21 % aller Frauen einmal in ihrem Leben (oft in der Adoleszenz, postpartal oder perimenopausal an einer Depression leidet. Weiterhin weiss man, dass in gynäkologisch-geburtshilflichen Praxen die Prävalenz von Depressionen zwischen 4 und 22 % liegt, aber nur 20–33 % der Patientinnen mit Depression richtig diagnostiziert werden (Smith M.V. Psychiatr. Serv. 2004; 55:407–14). Dazu kommt, dass depressive Patientinnen in der Primärversorgung dominant somatische Symptome angeben (z.B. Kopfschmerzen). Trotzdem zeigt es sich in diesen Studien, dass Depressionen doch in 72 % mit psychologischen Symptomen, wenn auch oft nicht als Hauptsymptom, einhergehen.

Was können wir aus diesen „facts“ lernen? Eigentlich nichts Neues. Lange ist bekannt, dass physische Symptome eine Depression „larvieren“. Ausserdem sind Depressionen häufiger als allgemein angenommen.

Insbesondere in den Risikopopulationen (Adoleszenz, Schwangerschaft, Postpartalperiode, Perimenopausalität) sollte man gezielt nach psychologischen Problemen fragen und wahrscheinlich häufiger sogenannte Depressions-Screening-Tests (Fragebogen Patient health questionnaire-9, Kroenke, K. et al. J. Gen. Intern. Med. 2001; 16:606–13) einsetzen. Auf jeden Fall sind wir als Primärversorger(-innen) von Frauen angesprochen das Problem der Unter-/Fehldiagnose bei Depressionen anzupacken.

Michael K. Hohl

…, dass Gläubige weniger Drogen konsumieren als Atheisten?

Unter jungen Schweizer Männern, die sich als gottesgläubig bezeichnen, gibt es weniger Raucher, Kiffer und Ecstasy-Konsumenten als unter Gleichaltrigen, die sich als Atheisten betrachten. Der Glaube ist ein Faktor, der vor Suchtverhalten schützt. Zu diesem Schluss gelangt eine vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützte Studie aus Lausanne. Für die Studie wurden Männer, die zwischen August 2010 und November 2011 zur Aushebung an die Armee-Rekrutierungszentren in Lausanne, Windisch und Mels aufgeboten wurden, befragt. Die Fragebögen von 5 387 jungen Männern wurden ausgewertet, und aufgrund der Antworten, die Teilnehmer in fünf Gruppen unterteilt: die „Religiösen" (glauben an Gott und besuchen den Gottesdienst), die „Spirituellen" (glauben an eine höhere Macht, praktizieren aber keine Religion), die „Unsicheren" (wissen nicht, was sie von Gott halten sollen), die „Agnostischen" (gehen davon aus, dass niemand wissen kann, ob es einen Gott gibt oder nicht) und die „Atheisten" (glauben nicht an Gott).
Für diese Gruppen haben die Forschenden einen unterschiedlichen Umgang mit Suchtmitteln nachweisen können. Unter den 543 religiösen jungen Männern rauchen 30 % täglich Zigaretten, 20 % kiffen mehr als einmal pro Woche, und weniger als 1 % hat im letzten Jahr Ecstasy oder Kokain konsumiert. Unter den 1 650 atheistischen jungen Männern rauchen hingegen 51 % täglich, 36 % kiffen mehr als einmal in der Woche und 6 bzw. 5 % haben im letzten Jahr Ecstasy oder Kokain zu sich genommen. Die drei zwischen den Extrempositionen stehenden Gruppen liegen nicht nur mit ihren religiösen Anschauungen, sondern auch mit ihrem Suchtmittelkonsum in der Mitte. (Substance Use & Misuse 2013; 48:1085–98).

Kommentar
Dann hatte Karl Marx als er die Religion als „Opium des Volks" bezeichnete gar nicht so unrecht. Jetzt müsste noch untersucht werden, welche der verschiedenen Religionen am besten gegen Drogen schützt. Ob die Unterschiede zwischen den Gruppen mit moralischen Vorstellungen der Betreffenden oder der sozialen Kontrolle des Umfelds zu tun haben, wurde leider nicht untersucht.

m.d.m.

…, dass Adalat auch den Blutdruck senkt?

Die schwere arterielle Hypertonie definiert als Blutdruckwerte ≥ 160/110 mmHg gilt auch in der Schwangerschaft als Notfall. Ziel dabei ist es, den Blutdruck rasch und sanft in Bereiche zu senken, wo das Risiko für Endorganschädigungen gering ist. Die ungenügend behandelte hypertensive Krise, im Speziellen bei Präeklampsie, stellt weiterhin einen der Hauptgründe für mütterliche Todesfälle in der Schwangerschaft dar. In einer randomisierten Studie wurde nun die intravenöse Bolustherapie mit Labetolol (20, 40, 80, 80 mg im 20 Minuten Intervall) versus eine perorale Adalattherapie (10 mg oral alle 20 Minuten, maximal 5 Dosen) verglichen. Endpunkt war die Zeit bis zum Erreichen akzeptabler Blutdruckwerte (≤150/100 mmHg). Beide Medikamente waren effektiv in der Senkung des Blutdrucks innerhalb von 40 Minuten für Adalat und 60 Minuten für Labetolol. Es wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen für Mutter und Kind verzeichnet. Auch die Kombination von Magnesium und Adalat führte nicht zu hypotensiven Ereignissen. (Shekhar S. et al. Obstet. Gynecol. 2013; 122:1057–1063).

Kommentar
Diese Studie bestätigt, dass der Einsatz von Adalat zur akuten Senkung des Blutdrucks seinen Stellenwert hat und äquivalent, wenn nicht rascher wirkt als Labetolol. Das Problem dieser Studie ist, dass Frauen mit schwerer schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und solche mit schwerer Präeklampsie gemischt wurden. Zudem erhielten in der Labetolol-Gruppe mehr Frauen Steroide und das Gestationsalter sowie

das neonatale Geburtsgewicht waren etwas niedriger. Somit könnten in der Labetolol-Gruppe Frauen mit einer schweren Verlaufsform übervertreten sein. Das grösste Problem ist aber, dass sie kein 4 Stunden Intervall hatten zwischen dem initial erhöhten Blutdruck und der Folgekontrolle sondern nur 30Minuten. Dies ist meines Erachtens zentral und entsprechend würde ich nicht behaupten, dass auf der Basis dieser Studie Adalat besser sei als Labetolol.

l.r.

…, dass Koffeinkonsum die Hirnentwicklung verlangsamt?

Während der Pubertät schlafen Menschen und andere Säugetiere besonders intensiv. In dieser Phase reift auch das Gehirn am schnellsten.
Eine Zürcher Gruppe konnte nachweisen, dass ein Koffeinkonsum, der auf den Menschen umgerechnet 3 bis 4 Tassen Kaffee pro Tag entsprechen würde, bei pubertierenden Nagetieren zu vermindertem Tiefschlaf und einer verzögerten Hirnentwicklung führt.
Beim Menschen und bei der Ratte nehmen Dauer und Intensität des Tiefschlafs sowie die Anzahl Synapsen im Gehirn während der Kindheit zu, erreichen ihren Höhepunkt während der Pubertät und fallen im Erwachsenenalter wieder ab. Die „Optimierung der Gehirnverknüpfungen“ passiert vermutlich im Tiefschlaf. In der Studie wurden 30 Tage alte Ratten während 5 Tagen moderate Mengen Koffein verabreicht und die Stromwellen gemessen, die ihr Hirn erzeugte. Der durch langsame Stromwellen gekennzeichnete Tiefschlaf verminderte sich ab dem 31. Tag bis zum 42. Tag, also bis weit über das Ende der Koffeingabe hinaus. Der verlangsamte Reifungsprozess im Hirn äusserte sich auch im Verhalten. Normalerweise werden Ratten mit zunehmendem Alter neugieriger, doch die Ratten die Koffein konsumiert hatten, blieben scheu und vorsichtig.
(PLoS ONE 8: e72539).

Kommentar
In den letzten Jahren sind sogenannte „energy drinks“ sehr populär geworden. Der durchschnittliche Koffeinkonsum von Kindern und Jugendlichen ist in den letzten 30 Jahren um über 70 Prozent gestiegen. Diese Studie zeigt, dass es wahrscheinlich nicht sinnvoll ist, den Jugendlichen Getränke anzupreisen die Flügel verleihen. Zwar unterscheidet sich das Gehirn von Ratten vom menschlichen Gehirn, viele Parallelen in der Hirnentwicklung lassen jedoch die Frage aufkommen, ob der Koffeinkonsum von Kindern und Jugendlichen bedenkenlos ist, insbesondere wenn man weiss, dass beim Menschen das Gehirn während der Pubertät eine heikle Reifungsphase, während der auch viele psychiatrische Erkrankungen ausbrechen können, durchläuft.

m.d.m.

…, dass die bei einer Kolonoskopie entdeckten Kolonkarzinome unabhängig vom Stadium eine bessere Prognose haben?

Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass eine Screening-Kolonoskopie die Inzidenz der Kolonkarzinome senkt. Nebst der Tatsache, dass bei der Screening-Kolonoskopie gutartige oder vor allem prämaligne Läsionen entfernt werden können, stellte sich die Frage, ob dank dieses Screenings frühere Stadien eines Kolonokarzinoms diagnostiziert werden, so dass diese dann auch eine bessere Prognose haben. In einer retrospektiven Studie einer prospektiv angelegten Datenbank konnte eine Gruppe aus Harvard nachweisen, dass die Kolonkarzinome, welche im Rahmen einer Screening-Kolonoskopie festgestellt wurden, nicht nur in einem früheren Stadium entdeckt wurden, sondern im Allgemeinen eine bessere Prognose hatten als Patienten mit Kolonkarzinom im gleichen Tumorstadium. 1 071 Patienten mit Kolonkarzinom konnten in die Studie eingeschlossen werden, 217 dieser Kolonkarzinome wurden im Rahmen einer Screening-Kolonoskopie entdeckt. Die Studie konnte zeigen, dass Patienten, bei welchen das Kolonkarzinom nicht während

einer Screening-Kolonoskopie diagnostiziert wurde, invasivere Tumoren hatten (> T3: relatives Risiko [RR] = 1.96; p < 0,001), mehr Lymphknotenbefall (RR = 1.92; p < 0,001) und häufiger Metastasen schon bei Diagnosestellung (RR = 3,37; p < 0,001) nachgewiesen werden konnten. Auch im follow-up hatten Patienten, bei welchen der Tumor nicht im Rahmen einer Screening-Kolonoskopie entdeckt wurde, eine höhere Sterberate (RR = 3,02; p < 0,001) und eine höhere Rezidivrate (RR = 2.19; p = 0,004) sowie ein kürzeres krankheitsspezifisches Überleben (p < 0,001) und krankheitsfreies Intervall (p < 0,001). Die Studie konnte somit klar zeigen, dass Patienten, bei welchen das Kolonkarzinom während einer Screening-Kolonoskopie diagnostiziert wurde, nicht nur tiefere Tumorstadien hatten, sondern auch ein besseres Outcome und dies unabhängig vom initialen Tumorstadium. (JAMA Surg. 2013: 148:747–754).

Kommentar
Im Rahmen der Routineuntersuchungen sollten wir bei Frauen > 50 Jahre, auf die Wichtigkeit einer Screening-Kolonoskopie hinweisen. Das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) hat Ende Juni 2013 beschlossen, dass die Darmkrebs-Früherkennung ab 1. Juli 2013 bei Personen im Alter von 50 bis 69 Jahre von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen wird. Dies findet jedoch leider nicht im Rahmen eines Screening-Programms statt. Die Untersuchungen sind daher nicht von der Franchise befreit.

m.d.m.

…, dass Übergewichtige häufiger an gelegentlicher Migräne leiden?

Der Zusammenhang zwischen chronischer Migräne und Adipositas ist bekannt. In einer Studie von über 3 862 Probanden konnte eine Gruppe aus Baltimore nun auch nachweisen, dass gelegentliche Migräne (definiert als ≤ 14 Migräne pro Monat) bei Adipositas häufiger vorkommt. Insgesamt waren 1 044 Teilnehmer der Studie adipös (BMI ≥ 30) und 188 Teilnehmer litten an gelegentlicher Migräne. Im Vergleich zu normalgewichtigen hatten adipöse Teilnehmer eine 81 % höhere Wahrscheinlichkeit an gelegentlicher Migräne zu leiden. Der Zusammenhang zwischen Adipositas und Migräne war vor allem bei Teilnehmern unter 50 Jahren deutlich nachweisbar. Auch konnte ein direkter Trend zwischen Gewichtszunahme und gelegentlicher Migräne nachgewiesen werden. Gelegentliche Migräne kam bei Frauen häufiger als bei Männern vor. (Neurol. 2013; 81:1–8).

Kommentar
Leider wurde nicht untersucht, ob eine Gewichtsreduktion eine Verbesserung der Migränehäufigkeit bewirkt. Da dies jedoch wahrscheinlich ist und Patientinnen in der Praxis nicht selten über gelegentliche Migräne berichten, kann diesen Frauen eine vermehrte körperliche Aktivität sicherlich empfohlen werden.

m.d.m.

…, dass (Flug-) Lärm das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht?

Zwei Studien, die am 8.10.13 online im BMJ publiziert wurden, kamen zum selben Schluss. In der ersten Studie (Hansel A. H. et al., BMJ 2013; 347:DOI: 10. 1136/bmj.f 5432) wurde die Gegend um den Heathrow Airport in London unterteilt in Hochlärmgebiete (> 63dB) und mit „ruhigeren“ Gebieten (≤ 51 dB) verglichen. Das relative Risiko (RR) für Schlaganfälle (RR1.24) koronare Herzkrankheiten (RR 1.21) und kardiovaskuläre Erkrankungen (RR1.14) waren signifikant erhöht. In der zweiten Publikation (Correia, A. W. et al., BMJ 2013;347: DOI: 10.1136/bmj.f 5561) wurden Hospitalisationen wegen kardiovaskulären Erkrankungen bei über 65-jährigen in Regionen um 89 Flughäfen in den USA untersucht. Jede 10dB-Erhöhung führte zu einer 3.5 % höheren Hospitalzuweisung für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das dazugehörige Editorial (Stans-

feld S.) kommt zum Schluss: „the link seems real“.

Kommentar
Diese Fluglärmstudien gehen in die gleiche Richtung wie die gross angelegte „HYENA“-Studie, die sich mit Strassenverkehrslärm befasst. Das heisst, es steht heute fest, dass eine sogenannte „Noise pollution“ das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten erhöht.

m.k.h.

…, dass in Laserdämpfen die DNA von humanen Papillomaviren nachgewiesen werden kann?

Was bedeutet der Nachweis von Papillomaviren in Laserdämpfen bei den immer beliebter werdenden Lasereingriffen? Ist von einem erhöhten Infektionsrisiko für die/den Operateur/in und das medizinische Personal auszugehen? Die humanen Papillomaviren haben eine Grösse von 55nm im Durchmesser und können somit problemlos die Poren der Operationsmasken durchdringen.
Im Rahmen von operativen Behandlungen mit Lasern, elektrischen Schneide- und Koagulationsgeräten oder Ultraschallskalpellen entstehen Rauchgase. Diese beinhalten gas- und dampfförmige Partikel sowie Schadstoffe. Die Zusammensetzung ist abhängig von der Art des Eingriffs und der verwendeten Instrumente. Bei einer Laserkonisation beispielsweise entstehen Rauchpartikel, die zu einem grossen Anteil eingeatmet und bis in die Alveolen vordringen können, da sie einen Durchmesser von ca. 0.3 Mikrometer aufweisen. Basierend auf diesen Beobachtungen stellt sich die Frage, ob das OP-Personal einer erhöhten HPV-Infektionsgefahr ausgesetzt wird.

Forscher der Stanford University haben die vorhandene Literatur, v.a. basierend auf Daten aus dem HNO-Gebiet, in einem Review zusammengefasst (Manson, L. T. and Damrose, E. J. Laryngoscope 2013; 123:1319–1320. Die Literatur zur Infektiosität von HPV-Viren im Laserdampf ist spärlich und wird kontrovers diskutiert. Obwohl in den Laserdämpfen die DNA von HPV-Viren nachgewiesen werden kann, erscheint das Übertragungs- und Infektionsrisiko von Patienten auf das Operationspersonal gering. Die effektivste Schutzmaßnahme ist die Rauchgas-Absaugung mit Verwendung von Zwischenfiltern. Eine Untersuchung zeigt, dass Absaug-Systeme vor infektiösen Erregern schützen können, da in jedem fünften Vorfilter einer Rauchgasabsaugeinrichtung HPV-DNA nachgewiesen wurde, aber im Inneren des Absaugers keine Kontamination vorhanden war.

Kommentar
Übliche und spezielle OP-Masken gegen Rauchgaspartikel mit einer Porengröße von 0.1-1 Mikrometer bieten keinen Schutz gegen HPV-Viren, da diese deutlich kleiner sind und problemlos die Poren überwinden. Somit kann und soll die Verwendung von Rauchgasabsaugeinrichtung mit Filtersystemen bei Lasereingriffen immer empfohlen werden.

n.h.

…, dass moralisches Verhalten morgens signifikant besser ist als abends?

In insgesamt 4 Tests, alle so angelegt, das moralische Entscheidungsverhalten zu testen (z.B. mehr Geld, wenn man sich für die moralisch schlechtere Lösung einer Aufgabe entschied), wurde jeweils eine Frühmorgensgruppe mit einer Spätnachmittagsgruppe verglichen. Und siehe da, Lügen und Betrügen fällt einem abends leichter! Besonders betroffen sind diejenigen Personen, die an sich selbst a priori eine höhere moralische Erwartungshaltung stellen. Erklärung der Autoren: Sich moralisch zu verhalten erfordert offensichtlich Energie und die ist abends nach den Unbillen des Tages erheblich reduziert (Kouchaski M., Smith I. Psychol.Sci. 2013 [Epub. ahead of print].

Kommentar

„Den inneren Schweinehund überwinden“, sagt der Volksmund und drückt damit eigentlich schon aus, was diese Studie herausgefunden hat. Dass der moralisch Anspruchsvollere im Verlaufe des Tages mehr verliert, mag auch als Hinweis dafür gelten, das Moral per se erarbeitet werden muss. Oder im Sisyphusmodell ausgedrückt, je höher der Stein hochgeschoben wird, umso leichter rollt er halt wieder hinab.

b.s.

Prof. Bernhard Schüssler
St. Niklausenstrasse 75
6047 Kastanienbaum

Festtagsküche

Wer gerne kocht, hat sicher auch seine Kochbücher, und die Recherche im Internet gehört wohl auch dazu. Mit beidem kann man so seine Enttäuschungen erleben, weil nicht jedes Buch das hält, was z.B. ein Autor in Gestalt eines prominenten Kochs verspricht (ganz grosse Ausnahme: Alain Ducasse „Die mediterrane Küche“), und im Netz erwarten einem häufig Banalitäten und endlose Geschwätzigkeit. Die echten Perlen muss man dort zu suchen wissen.

Oder aber man stolpert per Zufall über einen Artikel unter der Rubrik „Freitagsküche“* der Süddeutschen Zeitung, wo sich Victoria Grossmann die Mühe gemacht hat, wirklich gute Seiten zusammenzustellen. Diese möchte ich Ihnen nicht vorenthalten.

meiliabstespeis.at
Sieht nach Österreich aus und ist es auch, nämlich dann, wenn man sinngemäss trennt: „Mei liabste Speis“. Und genau das lässt sich dort finden, österreichische Küche auch Hausmannskost (z.B. Reisfleisch nach altem Sacherrezept, wirklich lecker und schnell gezaubert), gut dargestellt und einfach zum Nachkochen. Daneben: Wirkliche Insider Restauranttipps für Wien.

Wer übrigens mehr Austriaseiten wünscht, dem sei ein Ausflug unter **www.esskultur.at** empfohlen.

Haben Sie sich schon mal akribisch mit Gewürzen auseinandergesetzt? Wenn nein, lohnt es sich, auf eine Seite zu gehen, die früher auf der Website der Uni Graz gepeichert war. Unter: **gernot-katzers-spice-pages.com/germ/** findet man ziemlich alles, was man zu diesem Thema wissen möchte, ausgenommen und das ist ein bisschen schade, wie was schmeckt oder wozu was passt; z.B. was die verschiedenen Knoblauch- oder Zwiebelsorten anbelangt.

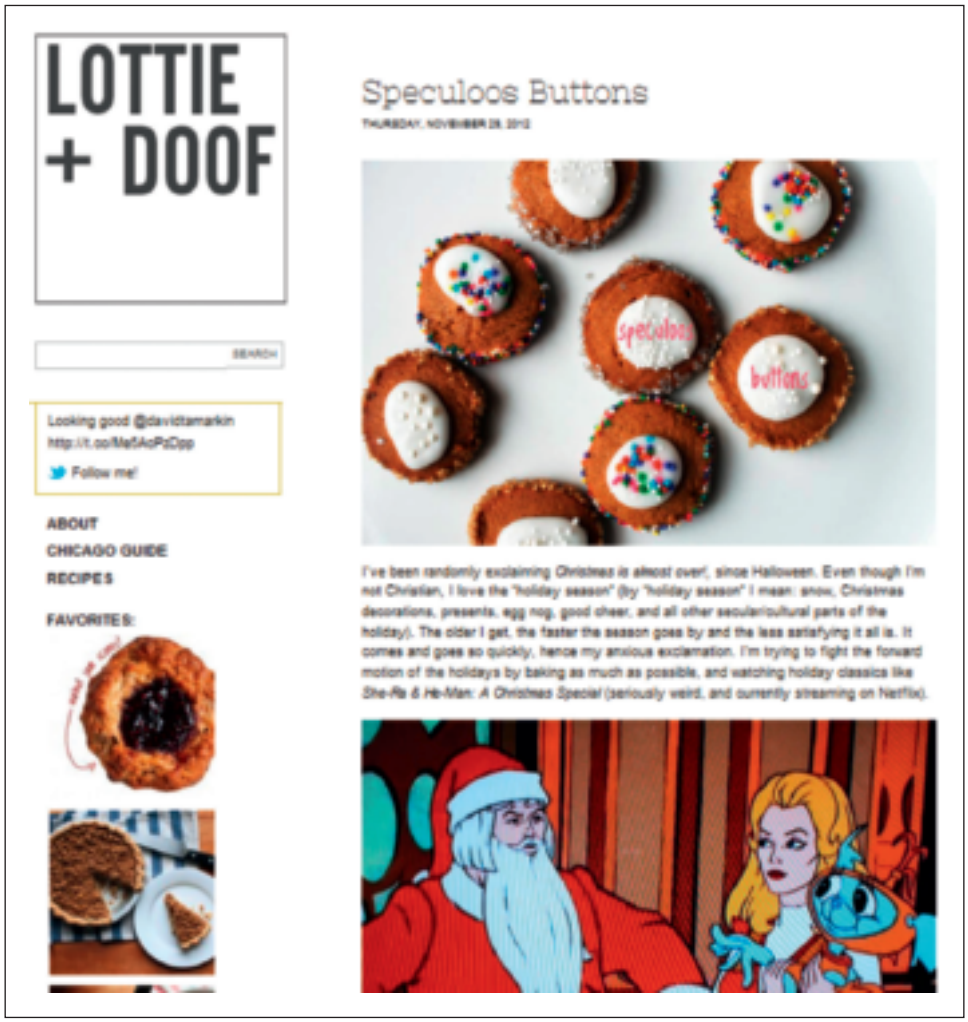
*„Freitagsküche“ ist mittlerweile als „Samstagsküche“ in den Bund „Wochenende“ gezügelt und weiterhin sehr lesenswert

Drei amerikanisch inspirierte Websites:
lottianddoof.com
davidlebovitz.com und
honestcooking.com

kommen sehr gut gestylt daher mit excellenten Fotos. Für mich ist von diesen die Lebovitzseite die interessanteste, einerseits weil Lebovitz bis vor einigen Jahren einer der besten US-Pattisier gewesen ist und sich dann Blog und Kochbuch schreibend aus dem Metier zurückgezogen hat, andererseits aber wegen seiner Paristipps (L.hat sich dort mittlerweile niedergelassen).
Wer sich an dem „doof“ in lottianddoof.com stört: es steht für „food“ von hinten gelesen. Naja?!
Honestcooking kommt aus Chicago. Auch hier sind wertvolle lokale Tipps für den nächsten Trip dorthin integriert.
Wer’s gerne fernöstlich und zwar koreanisch mag, dem sei **missboulette.wordpress.com** empfohlen. Gut aufgemacht aber etwas chaotisch. Zum Nachkochen wird wohl für die meisten die Beschaffung der Zutaten das Problem sein.

Last but not least:
valentinas-kochbuch.de
Oder: die kongeniale Marriage aus Kochbuch und Kochblog. Kochbücher werden von Katharina Höhnk auf Herz

und Nieren auf ihren praktischen Nutzen getestet, Rezepte nachgekocht und das Ganze dann sehr klar bewertet. Sehr brauchbar also auch dann, wenn man noch auf der Suche nach einem Kochbuch als Weihnachtsgeschenk ist. Mir hat diese Website ein in der Aufmachung eher biederes Dessertkochbuch beschert (A.Wildisen, F.Manz:



„Lauter Lieblingsdesserts“). Es handelt sich dabei um ein Schweizer Mutter und Tochterduo, die praktisch zu jedem Dessert das Grundrezept sehr sympathisch und auch hilfreich gegenseitig kritisch kommentieren. Creme Caramel ist z.B. seit dem Erwerb dieses Buches ein nicht zu toppender Standard in meinem Repertoire. Die einzige „Modifikation“ gegenüber dem Buchrezept: Für den Moment, wo ich das Wasser zum geschmolzenen/karamellisierten Zucker dazugebe, steckt die ausführende Hand immer im Kochhandschuh: Nicht noch einmal möchte ich mir bei diesem Vorgang die Finger im aufsteigenden Wasserdampf verbrennen!

Nicht nur kulinarisch gelungene Festtage wünscht

B.Schuessler für das ganze FHA Herausgeber Team!

Prof. Michael D. Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Urogenitale Endometriose

Die Endometriose des Harntraktes betrifft nur ungefähr 1 bis 2 % aller Patientinnen mit Endometriose. Es ist jedoch sehr wichtig, an eine urogenitale Endometriose zu denken, denn sie kann maximale Konsequenzen haben, da sie zu einem silenten Nierenfunktionsverlust führen kann. Die urogenitale Endometriose betrifft vor allem die Blase (84 % der Endometriosen des Harntraktes), gefolgt von einer Ureterendometriose (10 %), einer Endometriose der Nieren (4 %) oder der Urethra (2 %). Einige Autoren sind der Meinung, dass die Blasenendometriose und die Ureterendometriose zwei verschiedene Formen der urogenitalen Endometriose darstellen. In der Folge werden deshalb diese zwei Formen separat vorgestellt.

Blasenendometriose

Patientinnen mit einer Blasenendometriose leiden an unspezifischen Symptomen. Am häufigsten beschreiben sie suprapubische Schmerzen (52%), eine Polyurie (41 %) und/oder eine Dysurie (21 %). Eine Hämaturie wird nur in ca. 19 % der Fälle beschrieben. Keine der letzten 20 Patientinnen, die wir wegen Blasenendometriose operiert haben, hatten eine Makrohämaturie. Viele Patientinnen mit Blasenendometriose werden wegen Polyurie, Dysurie und Mikrohämaturie häufig fälschlicherweise wegen rezidivierender Harnwegsinfekte behandelt. Bei anamnestischem Verdacht auf Blasenendometriose sollte ein Ultraschall mit genauer Beurteilung der Blasenwand durchgeführt werden. Die meisten Blasenendometriosen sind ultrasonographisch nachweisbar (FHA 22/2/2013, S. 41 und Abb. 1). Nur bei kleineren Blasenendometriosen (< 1 cm im Ø) ist die Magnetresonanzuntersuchung der Sonographie überlegen.

Wird die Verdachtsdiagnose einer Blasenendometriose bildgeberisch erhärtet, sollte eine Zystoskopie durchgeführt werden (Abb. 2). Bei der Zystoskopie wird einerseits die Diagnose definitiv bestätigt, andererseits ermöglicht die Zystoskopie, die Distanz zwischen dem Endometrioseknoten und den Ureterostien einzuschätzen. Kann während der Zystoskopie die Verdachtsdiagnose einer Endometriose nicht bestätigt werden, so sollte immer ein Distensionstest sowie eine Blasenwandbiopsie durchgeführt werden, um eine interstitielle Zystitis auszuschliessen.

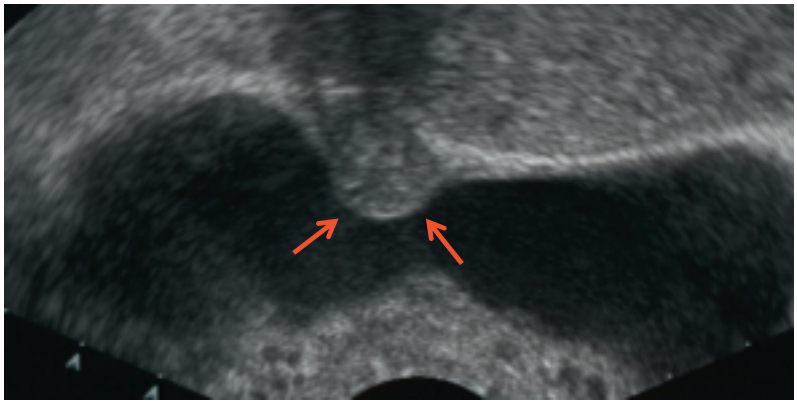


Abb. 1. Ultrasonographischer Nachweis eines Endometrioseknotens in der Blase (➔)

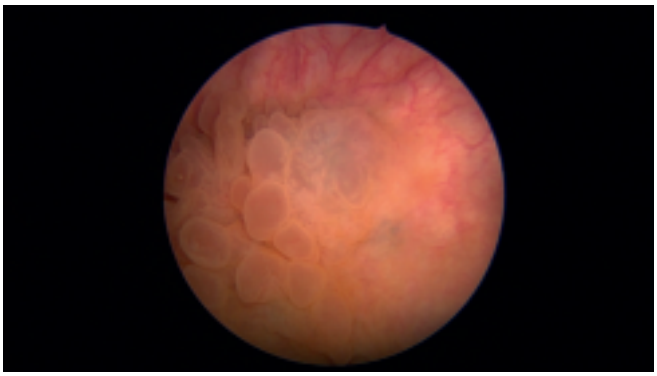


Abb. 2. Zystoskopischer Nachweis eines Endometioseknotens in der Blase

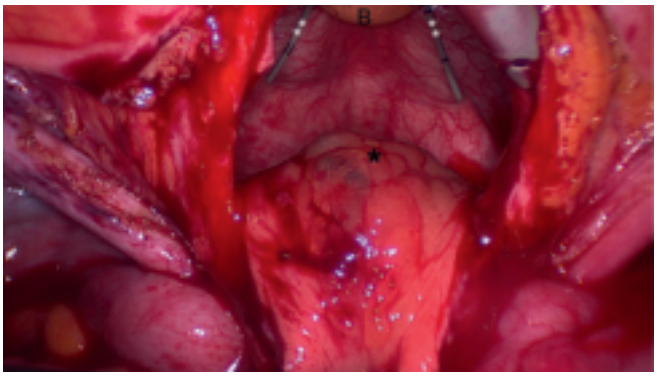


Abb. 3. Laparoskopische Teilzystektomie (* Endometrioseknoten, B = Blasenkatheter, ** Ureterkatheter)

Die Therapie der Blasenendometriose besteht in einer laparoskopischen Teilzystektomie. Wenn der Endometrioseknoten in der Nähe der Ureterostien lokalisiert ist, so wird unmittelbar vor dem Eingriff ein Doppel-J-Katheter eingelegt (Abb. 3). Die transurethrale Resektion eines Endometrioseknotens ist kontraindiziert, da die Endometriose extrinsisch in die Blasenwand hineinwächst, d.h. die Endometriose wächst von ausserhalb der Muscularis zunehmend in Richtung Submukosa. Nach Exzision des Endometrioseknotens wird die Blase einschichtig mit extramukosalen, extrakorporellen Einzelknopfnähten verschlossen. Da es sich um eine Exzision eines Teils der Blase handelt, wird der Blasenkatheter für zehn Tage in situ belassen. Unmittelbar vor dem Entfernen des Blasendauerkatheters wird ein Zystogramm zur Blasendichtigkeitsprüfung durchgeführt.

Kernaussage

- Bei rezidivierenden Episoden von Polyurie, Dysurie und Mikrohämaturie muss an die Möglichkeit einer Blasenendometriose gedacht werden.

Ureterendometriose

Die Ureterendometriose ist meistens einseitig und kommt links viel häufiger vor als rechts. Sie ist meistens im unteren Drittel des Ureterverlaufs lokalisiert (Abb. 4) und kommt meist mit anderen Endometrioseläsionen vor (Abb. 5). Es werden zwei Hauptformen der Ureterendometriose unterschieden. Bei der extrinsischen Ureterendometriose ummauert eine Endometrioseläsion (Knoten im Septum rectovaginale, Endometriom) den Ureter und infiltriert diesen von aussen. Diese Form der Ureterendometriose kommt viel häufiger vor als die sogenannte intrinsische Ureterendometriose. Bei dieser Form der Ureterendometriose wird die Tunica muscularis des Ureters oder das Urothelepithel direkt vom ektopen Endometrium infiltriert. Betreffend die Pathogenese dieser seltenen Form der Ureterendometriose bestehen verschiedene Erklärungen. So wird eine lymphatische oder venöse Metastase von ektopem Endometrium diskutiert. Andere Autoren sind der Meinung, dass es sich initial um eine Umwandlung von Stammzellen in Endometriosezellen handelt. Auch bei dieser Form der urogenitalen Endometriose leiden die Patientinnen an unspezifischen Symptomen. Oft kommt es zu einer asymptomatischen Nierendilatation mit möglichem Übergang in einen Nierenfunktions-

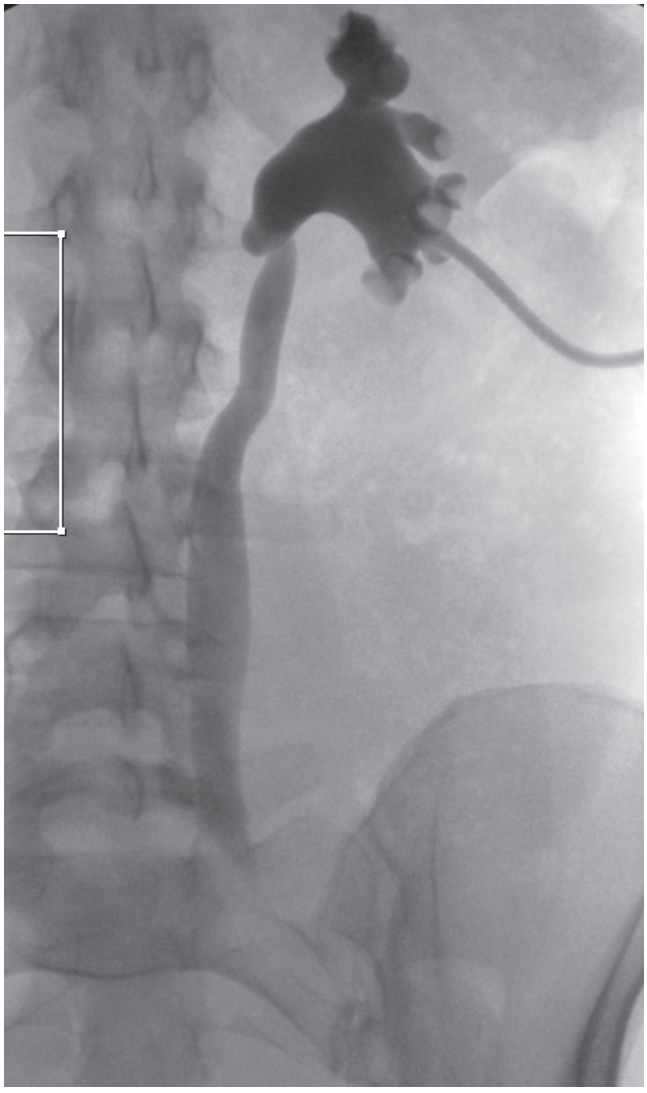


Abb. 4. Intravenöse Pyelographie mit Nachweis eines dilatierten linken Ureters und dilatiertem linken Nierenbecken

verlust. Eine Endometriose des Harnleiters ist insgesamt sehr selten und kommt bei weniger als 1 % aller Frauen mit Endometriose vor. Bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose ist die Inzidenz jedoch viel höher. Donnez (2002) und Kondo (2013) konnten nachweisen,

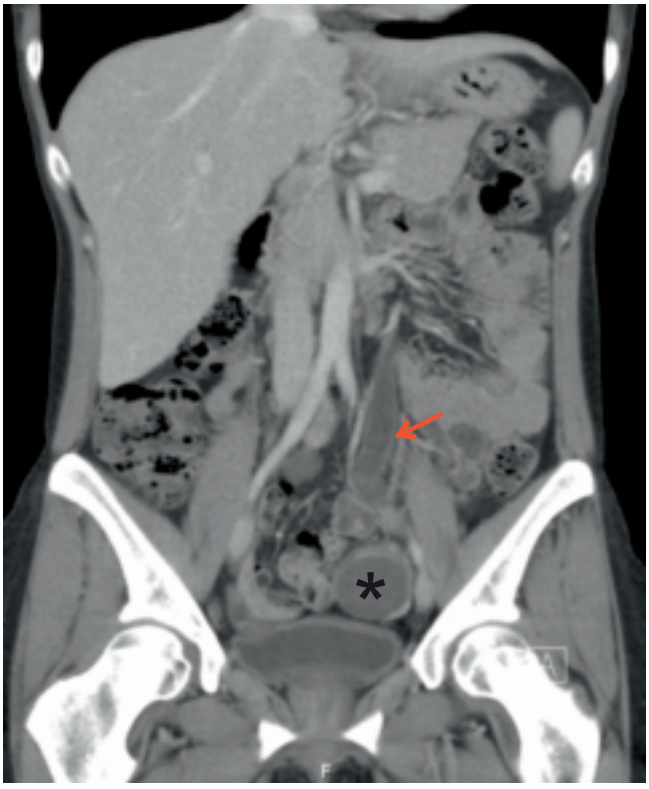


Abb. 5. Uro-Computertomographie mit Nachweis eines dilatierten Ureters links (➔) und eines Endometrioms (*) links

dass bei 4,4 % resp. 9,3 % aller Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose eine Ureterendometriose nachgewiesen werden konnte. Bei der Analyse der letzten 150 Patientinnen mit palpablem Knoten im Bereich des Septum rectovaginale, welche an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Bern operiert wurden, konnte sogar in 12,3 % der Fälle eine Ureterendometriose nachgewiesen werden. Donnez und Mitarb. (2002) haben als Erste eine Korrelation zwischen der Grösse eines Endometrioseknotens im Bereich des Septum rectovaginale und einer Ureterendometriose vermutet. Die Prävalenz einer Ureterendometriose war bei Patientinnen mit einem Knoten im Septum rectovaginale, der > 3 cm war, bei 11,2 %. Auch Kondo und Mitarbeiter (2013) konnten zeigen, dass eine

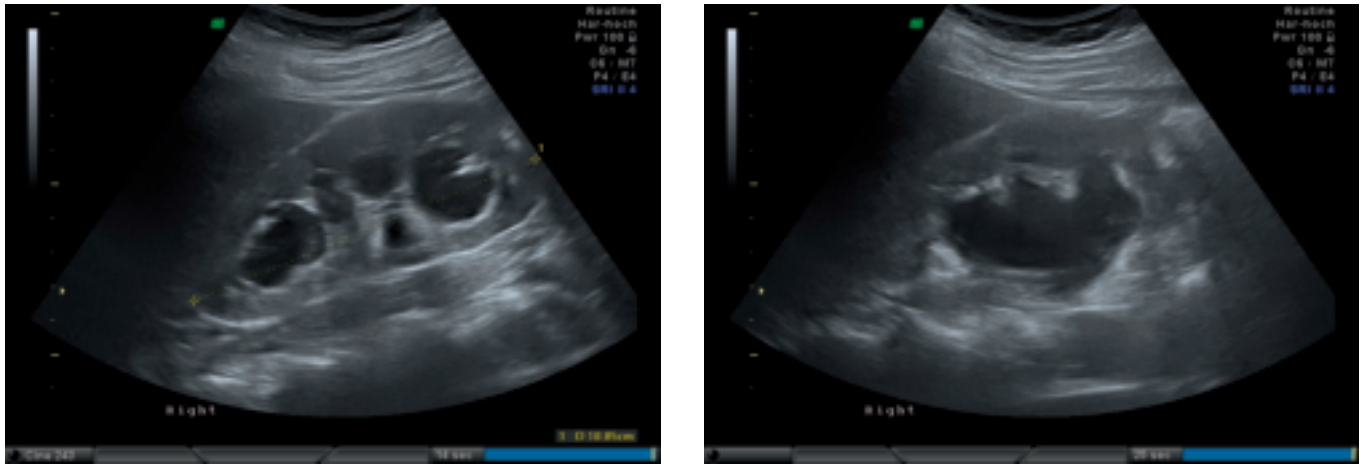


Abb. 6. Sonographie der rechten Niere mit deutlicher Dilatation des Nierenbeckens

Ureterendometriose statistisch signifikant häufiger bei Endometrioseknoten im Septum rectovaginale > 3 cm vorkommt. In unserem Kollektiv konnten wir nachweisen, dass die Notwendigkeit einer Ureterolyse mit zunehmender Grösse eines Knoten im Bereich des Septum rectovaginale zunimmt und dass die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Ureterstenose bei einem Knoten > 3 cm statistisch signifikant zunimmt. Ein weiterer Risikofaktor für eine Ureterendometriose stellt das Vorhandensein von kissing ovaries dar (Ghezzi F, 2006).

Bei einem klinisch palpablen Endometrioseknoten im Bereich des Septum rectovaginale oder bei ultrasonographischem Nachweis von kissing ovaries muss präoperativ an die Möglichkeit einer Ureterendometriose gedacht werden. Deshalb muss zumindest, um eine Dilatation der Nierenbecken auszuschliessen, in diesen Situationen immer eine Nierensonographie durchgeführt werden (Abb. 6). Bei Endometrioseknoten im Bereich des Septum rectovaginale > 3 cm oder beim Nachweis einer Nierenbeckenkelchdilatation ist eine genauere Abklärung der Ureteren mittels intravenöser Urographie (Abb. 4) oder Uro-CT (Abb. 5) unabdingbar. Bei Nachweis von gestauten Nierenbecken sollte, je nach Befund, präoperativ eine Nierenszintigraphie durchgeführt werden, um die Nierenfunktion präoperativ zu überprüfen. In seltenen Fällen, vor allem bei Verdacht auf intrinsische Ureterendometriose, kann ein Uro-MRI sinnvoll sein.

Kernaussage

- Bei tief infiltrierender Endometriose muss eine Beteiligung der Ureteren bzw. eine Ureterendometriose ausgeschlossen werden.

Die laparoskopische Ureterolyse, evtl. mit präoperativer Einlage eines Doppel-J-Uretherkatheters, ist heutzutage die Therapiemethode der Wahl einer Ureterendometriose. In den meisten Fällen erholt sich die Ureterstenose wenige Wochen nach der Ureterolyse. In den Fällen, wo präoperativ bildgeberisch eine Ureterstenose mit Dilatation des Ureters und/oder des Nierenbeckens nachgewiesen wurde, muss drei Monate postoperativ, die Bildgebung wiederholt werden, um den Erfolg der Behandlung

nachzuweisen. In seltenen Fällen, vor allem bei intrinsischer Endometriose, kann ein kleiner Bereich des Ureters laparoskopisch exzidiert und reanastomosiert werden (Mereu, 2008). Selten ist eine Ureterozystoneostomie notwendig. In einer Übersicht der verschiedenen, meist kleinen Serien konnten Berlanda N. und Mitarbeiter (2009) zeigen, dass die Unterschiede in den Rezidivraten zwischen den drei verschiedenen Operationstechniken klein sind. Deshalb ist es meistens sinnvoll, in einem ersten Schritt konservativ vorzugehen und eine ausgedehnte Ureterolyse durchzuführen. Falls sich der Ureter bzw. das Nierenbecken nicht erholt, kann immer noch eine Ureterozystoneostomie durchgeführt werden. Auch wenn bei einer präoperativ durchgeführten Szintigraphie die Nierenfunktion < 10 % liegt wird heutzutage, falls klinisch keine weiteren Symptome vorhanden sind, die betroffene Niere in situ belassen. Nicht selten kommt es zur Erholung eines Teiles der Nierenfunktion.

Fazit für die Praxis

- Eine urogenitale Endometriose ist selten, da sie jedoch maximale Konsequenzen haben kann, muss immer daran gedacht werden.
- Blasenendometriose und Ureterendometriose sind wahrscheinlich zwei verschiedene Entitäten.
- Eine Blasenendometriose wird mit einer laparoskopischen Teilzystektomie behandelt.
- Präoperativ sollte bei einem Endometrioseknoten im Bereich des Septum rectovaginale oder bei kissing ovaries immer eine Sonographie der Nieren durchgeführt werden.
- Bei einem Endometrioseknoten im Bereich des Septum rectovaginale > 3 cm, sollte immer eine Abklärung des Ureterverlaufs durchgeführt werden.
- Eine Ureterendometriose kann meist durch eine laparoskopische Ureterolyse behandelt werden.

Prof. Michael K. Hohl
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Vaginalverschluss nach laparoskopischer Hysterektomie

Nach wie vor wird das laparoskopische Nähen als relativ anspruchsvoll wahrgenommen. Oft wird auch unterschätzt, wie wichtig ein perfekter Wundverschuss für einen reibungslosen postoperativen Heilungsverlauf ist. Jede technische Innovation, die den Vorgang weiter vereinfacht, ist deshalb begrüssenswert.

Anforderung an den Vaginalverschluss

Zwei Ziele sollten erfüllt werden:

1. Der Verschluss sollte möglichst „wasserdicht" sein, um eine bakterielle Aszension zwischen den Nähten zu verhindern.
2. Eine perfekte Rekonstruktion der Faszia endopelvina zur optimalen Suspension der Vagina, und Vermeidung einer Pulsionsenterozele wegen Fasziendefekts.

Auf Probleme mit dem laparoskopischen Scheidenverschluss nach totaler laparoskopischer Hysterektomie (LH) wurden wir relativ bald, nachdem wir 1992 mit der LH begannen, aufmerksam. Wir beobachteten zwei „neue" Komplikationen, die wir bis dahin nicht gekannt hatten:

Eviszeration nach laparoskopischer Hysterektomie

Drei Patientinnen meldeten sich 2–3 Wochen nach der

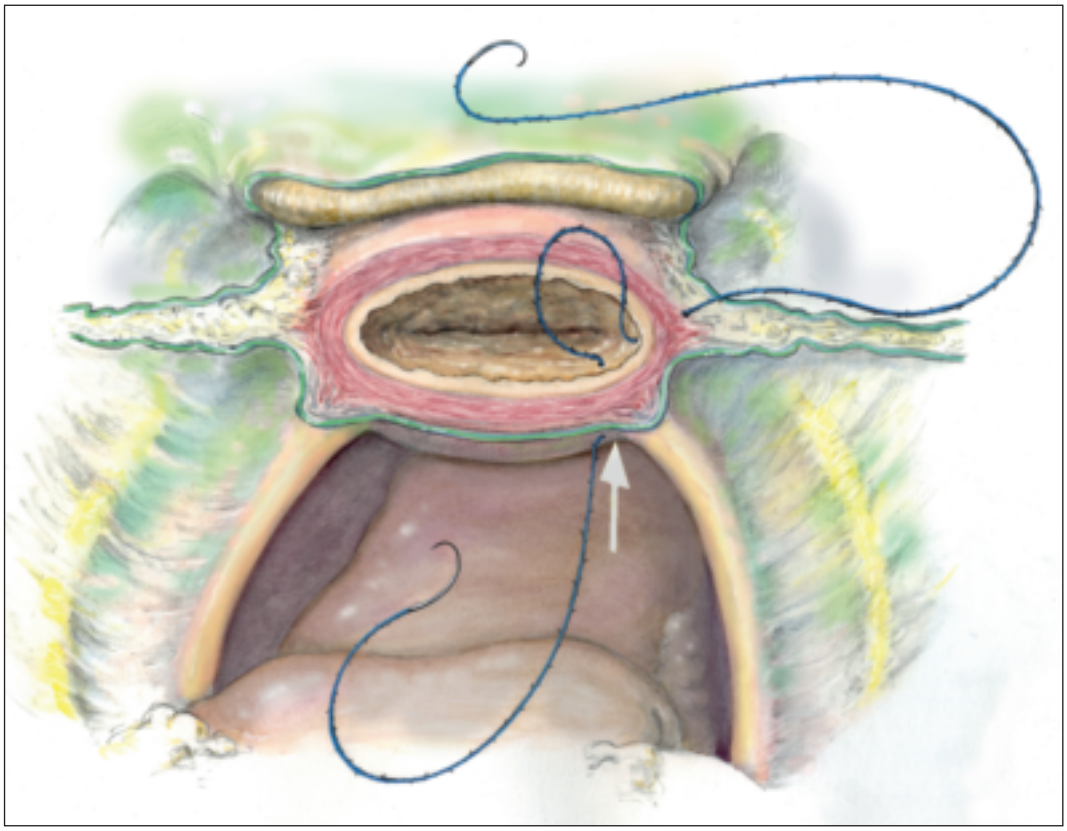


Abb. 1. Erste Nahtreihe (Vaginalmukosa und Fascia endopelvina auf Stoss fortlaufend)

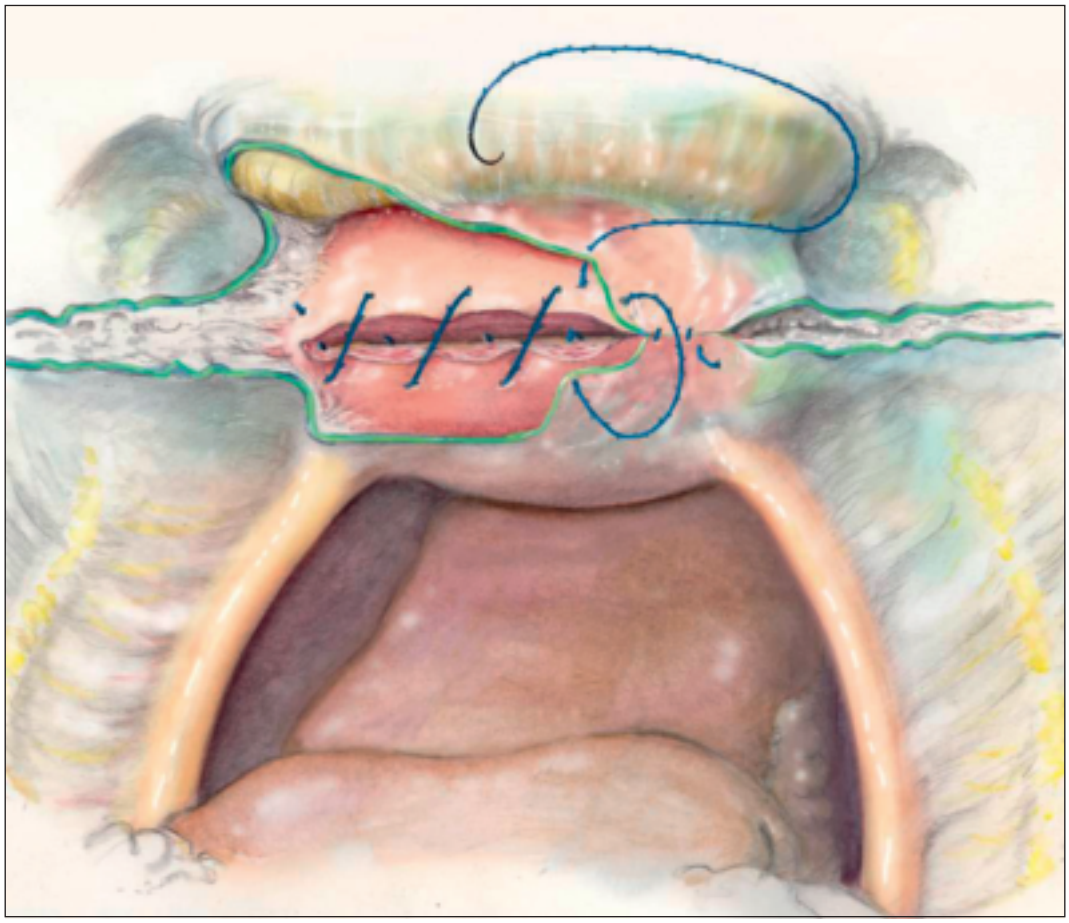


Abb. 2. Zweite Nahtreihe (Fascia endopelvina und Peritoneum fortlaufend)

Operation mit akuten Bauchschmerzen. Wir fanden bei allen prolabierende Dünndarmschlingen in der Vagina. Diese schwere Komplikation trat bei allen unmittelbar nach Geschlechtsverkehr auf.

Ob der Wechsel des Nahtmaterials (verzögert resorbierbares PDS 1.0, statt Vicryl), eine „bessere“ Nahttechnik oder der dringende Appell, den GV frühestens 6 Wochen nach der Operation wieder aufzunehmen dazu geführt hat, dass wir seither keine Eviszerationen mehr beobachtet haben, bleibt offen.

Verzögerte aszendierende Infektionen

Wenn nach traditioneller vaginaler Hysterektomie, trotz Antibiotika, eine Scheidenstumpfinfektion auftrat, geschah dies fast immer innerhalb der ersten postoperativen Woche mit typischem Befund: Dolenter, geschwollener Vaginalstumpf, +/– Pusabsonderung, +/– Status febrilis.

Nach LH meldeten sich gelegentlich Patientinnen ca. 10–14 Tage nach der Operation wegen akuten Unterbauchschmerzen mit Zeichen einer PID. Bei den ersten

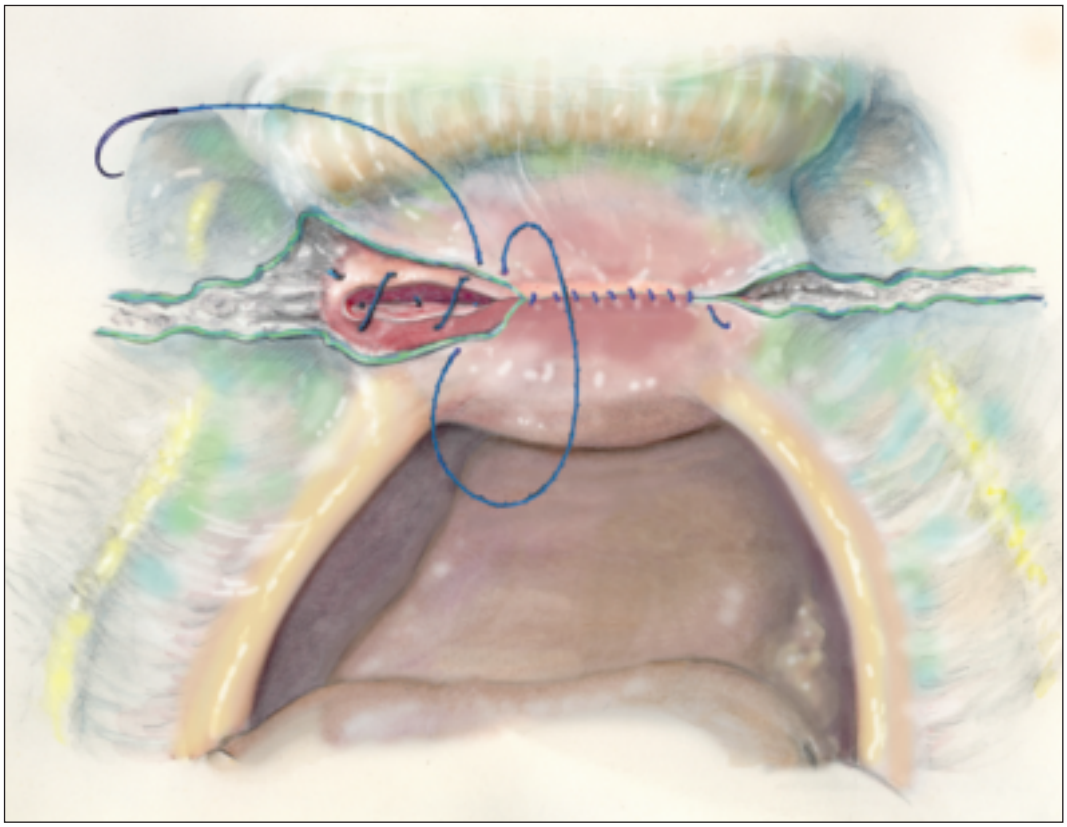


Abb. 3. Zweite Nahtreihe (Fascia endopelvina und Peritoneum fortlaufend)

paar Patientinnen führten wir eine Laparoskopie durch und fanden folgendes:

- Putrides Sekret im Douglas (Bakteriennachweis positiv, meistens Darmflora)
- Ein reizloser Vaginalstumpf (sowohl vaginal, als auch intraabdominal)
- Mit einem Taststab konnte man zwanglos und ohne Widerstand zwischen den Nähten in den Bauchraum vordringen!

Eine Antibiotikatherapie (hochdosiert, Breitspektrum, kurz), löste jeweils das Problem.

Der Unterschied zur Stumpfinfektion nach vaginaler Hysterektomie war frappant: Reizloser Scheidenstumpf, im Vergleich zum entzündlich veränderten Infiltrat.

Somit schien die Ursache der „neuartigen“ postoperativen Infektion die Folge einer (zu?) atraumatischen Nahttechnik zu sein, welche den kontaminierten Vaginalraum nicht genügend vom Abdominalraum abtrennte.

Wie kann man dieses Ziel besser erreichen? Dies geschieht am Besten durch eine Apposition der faszialen Anteile der Vaginalwand (Faszie endopelvina) auf Stoss. Dies ermöglicht eine Migration von Fibroblasten von beiden Seiten her, ähnlich wie beim Hautverschluss, was in-

Kernaussagen

Ein technisch perfekter Wundverschluss nach laparoskopischer Hysterektomie:

- schützt vor postoperativ aszendierenden Infektionen
- schützt vor Stumpfinfektionen
- vermeidet Faszienlücken
- Neue knotenlose Nahtsysteme vereinfachen diesen Vorgang

nerhalb von 24–48 Stunden zu einer völligen Abdichtung der Wundränder führt.

In unserer grossen prospektiven Kohortenstudie konnten wir die postoperative Infektionsrate im Vergleich zur vaginalen Hysterektomie signifikant senken: 0,98 % versus 2.4%, OR 2.42 (1.10–5.43), Hohl, M. K., Hauser, N., Gynecol. Surg. 2010;7:231–239).

Ebenfalls wichtig ist aber auch das Mitfassen der Vaginalmukosa (Abb. 1). Wird dies unterlassen, können zum Teil massive postoperative Blutungen aus dem Scheidenstumpf auftreten (eigene Erfahrungen).

Der „perfekte“ Vaginalverschluss

Das Ziel ist ein wasserdichter Abschluss der Scheidennaht, eine optimale Vereinigung der ventralen posterioren und lateralen Anteile der Fasza endopelvina, sowie ein Vermeiden von Stumpfadhäsionen durch eine Peritonisierung des Scheidenstumpfes.

Seit drei Jahren setzen wir systematisch den knotenlosen, fortlaufenden Nahtverschluss mit Widerhäckchen ein (V-Lock™, in jüngster Zeit Stratafix™)

Dieses jüngste Produkt hat den Vorteil, dass die fortlaufenden Fäden nicht „eingefädelt“ werden müssen. Zwei Nadeln erlauben den doppelten Wundverschluss, auf besonders ergonomische Weise (beide werden von rechts nach links genäht). Ausserdem sind die Widerhäkchen kleiner und spiralförmig angebracht, was zu einer guten und atraumatischen Verankerung im Gewebe führt.

Der zweischichtige Verschluss ermöglicht eine perfekte Adaption auch der oberflächlichen Anteile der Faszie endopelvina mit gleichzeitiger Peritonisation (Abb. 2 und 3).

Die von uns derzeit bevorzugte Nahttechnik geht aus den Abbildungen 1 bis 3 hervor.

In der Internetausgabe von FHA *(www.frauenheilkunde-aktuell.ch)* kann das dazugehörige Demonstrationsvideo abgerufen werden.

Dr. med. Khaleda Sajjadi
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
Dr. med. Coya Tapia
Institut für Pathologie Universität Bern

Paraneoplastisches Syndrom: NMDA-Rezeptor Enzephalitis *(N-Methyl D-Aspartat)* bei reifem Teratom

Die 18-jährige tamilische Patientin wurde zunächst bei Verwirrtheit aus dem Jugendheim bei Verdacht auf akute Psychose und posttraumatischer Belastungsdepression in die Psychiatrie verlegt. (Es bestand eine belastete Vorgeschichte: Aufwachsen in Sri Lanka, wo ihr Vater verstarb und ihre Mutter verschollen war). Trotz Therapie mit Antidepressiva und Reizabschirmung verschlechterte sich der Zustand der Patientin. Sie hatte nächtliche Schreiattacken und war völlig desorientiert.

Es erfolgten nach Beginn einer empirischen antibiotischen und antiviralen Therapie weitere Abklärungen: Die MR-Untersuchung des Schädels war unauffällig. Im Liquor zeigte sich eine leichte Pleozytose ohne Erregernachweis, woraufhin die antibiotische und antivirale Therapie gestoppt wurden. Im EEG wurden epileptische Potentiale registriert. Bei Serum Nachweis von NMDAR-Antikörper stellte man die Diagnose einer Anti- NMDA-Rezeptor Enzephalitits. Somit bestand der Verdacht auf ein paraneoplastisches Syndrom. Im Rahmen der Tumorsuche mittels CT kam ein reifes Teratom im rechten Ovar zum Vorschein, welches laparoskopisch operiert wurde.

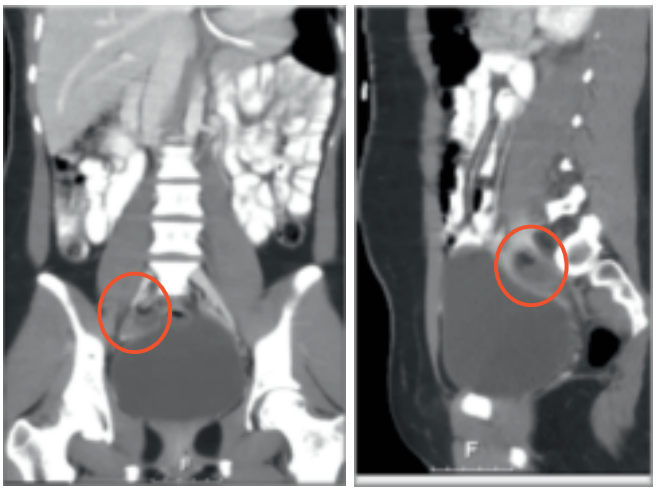


Abb. 1. CT Abdomen: Fettreiche Läsion im rechten Ovar (ca. 1,4 cm Durchmesser); rechts Sagital-, links Frontalschnittbild

Abb. 2. CT Abdomen: Querschnittebene

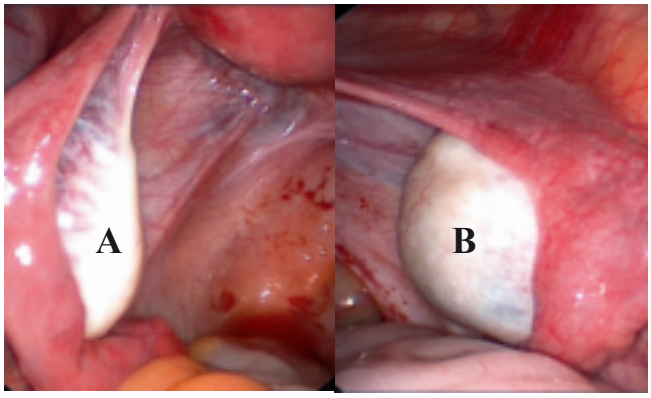


Abb. 3. Intraoperativ: A: linkes Ovar: unauffällig, B: rechtes Ovar leicht vergrössert

Intraoperativ waren beide Ovarien makroskopisch unauffällig, das rechte Ovar (Teratom) war leicht vergrössert. Da eine Zyste nicht klar identifiziert werden konnte wurde eine Adnexektomie rechts durchgeführt. Die Histologie bestätigte die Verdachtsdiagnose eines reifen Teratoms ohne Malignität.

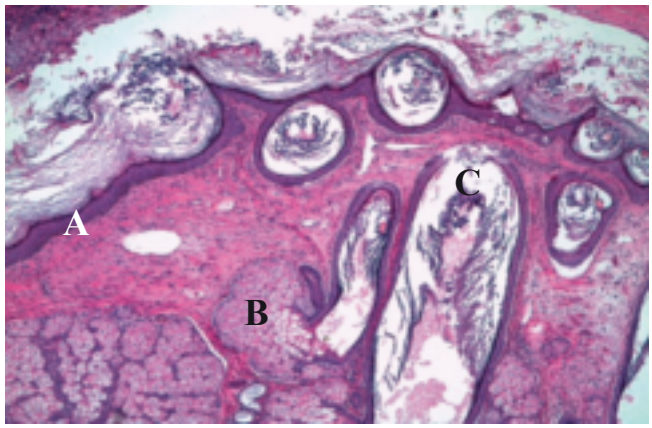


Abb. 4. Reifes Teratom mit verhornendes Plattenepithel (A), Talgdrüsen (B), Haare (C)

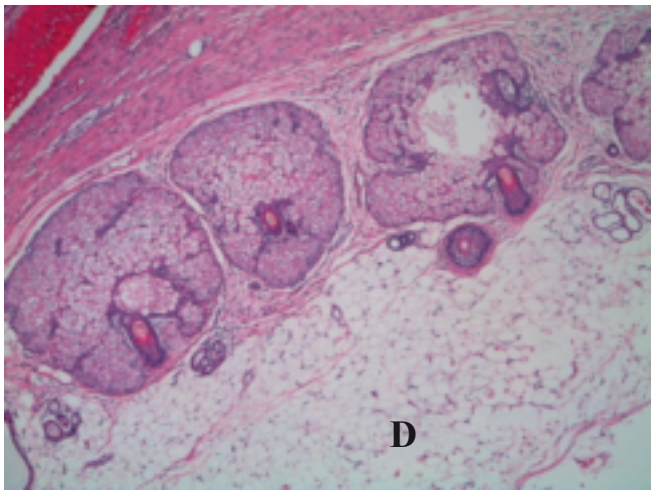


Abb. 5. Reifes Teratom, Fettgewebe (D)

Therapeutisch wurden Steroide und Antiepileptika verabreicht sowie Plasmapharesen durchgeführt. Bei ausgebliebenem Erfolg und einer erneuten stetigen Verschlechterung des Zustandes der Patientin, wurde erneut eine Liquor Bestimmung vom NMDA-AK gemacht, welche grenzwertig positiv ausfiel. Nach Beginn einer Immunadsorptionstherapie verbesserte sich der Allgemeinzustand der Patientin zusehends.

Kommentar
Die Krankheit wurde erstmals zwischen 2005–2008 bei einer Gruppe von jungen Frauen mit vergleichbaren psychiatrischen und neurologischen Symptomen und Teratomen beschrieben. Bei allen Patientinnen fanden sich im Liquor Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor und ein Teratom als Ursache der paraneoplastischen Enzephalitis.

Inzwischen wurden mehrere hundert Fälle von Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitiden weltweit beschrieben. Mehr als 60 % der Erkrankten hatten einen Ovarialtumor. Bei allen findet sich eine Kombination von psychiatrischen, neuropsychologischen und neurologischen Defiziten, wobei die Symptome in Stadien ablaufen. Die Erkrankung beginnt meist mit einem grippeähnlichen Vorstadium, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit. Es folgen danach psychiatrische Symptome wie Verwirrtheit, Angst, Halluzinationen und psychotische Schübe, Krampfanfälle und schliesslich autoregulative Defizite, wie Dyskinesien, Hypoventilation usw.

Diagnostisch finden sich wie im dargestellten Fall oft normale bildgebende Befunde des Kopfes. Im EEG wurden meist epileptische Potentiale beschrieben, dies ist jedoch abhängig davon, in welchem Stadium der Krankheit das EEG abgeleitet wird. Anfänglich kann das EEG unauffällig ausfallen. Wegweisend neben der klinischen Präsentation sind eine leichte Liquorpleozytose und teilweise erhöhte Proteine als Zeichen der Enzephalitis. Mit dem Nachweis der Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper im Liquor oder Serum wird die Diagnose gestellt. Ein Tumorscreening mittels Bildgebung ist empfohlen, da eine operative Sanierung des Tumors die Prognose verbessert.

Fazit für die Praxis

NMDA Enzephalitis ist nicht so selten wie bisher angenommen. Eine Studie berichtete über 600 Patienten und dazu kommen viele Fallberichte. Der Krankheitsverlauf ist charakteristisch, meist sind junge Patientinnen davon betroffen. Eine frühestmögliche operative Sanierung des Teratoms verkürzt den Krankheitsverlauf. Bei psychiatrisch auffälligen Patientinnen mit akuter Symptom-Entwicklung, ggf. begleitet von Krampfanfällen, sollte eine gynäkologische Untersuchung und eine Transvaginalsonographie erfolgen. Auch umgekehrt, Patientinnen mit einem Ovarialbefund sollten engmaschig kontrolliert werden und über mögliche Symptome in diesem Rahmen aufgeklärt werden. Das Wissen über dieses eher seltene Krankheitsbild, ermöglicht eine rasche Diagnosestellung und somit auch eine rasche Therapie.

Literatur

[1] Beranek J, Roser K, Gantenbein A, Verwirrtheit und unwillkürliche Bewegungen – Delir oder etwas anderes. Schweiz. Med. Forum 2013; 13(4):78–79.
[2] Chapman M, Holly E et al. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. Am Psychiatry 2011; 168:3.
[3] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann. Neurol. 2007; 61:25–36.
[4] Dalmau J, Gleichmann AJ, Hughes E et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis oft he effects of antibodies. Lancet Neurol. 2008; 7:1091–1098.
[5] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011; 10:63–74.
[6] Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings, and tumour association in 60 patients. Brain 2000; 123:1481–1494.
[7] Hughes EG., Peng X, Gleichman AJ. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. J. Neuroscience, 2010; 30:5866–5875.
[8] Jones T. Evaluation of the Pathophysiological Mechanisms Underlying Anti-NMDA Receptor Encephalitis, Dissertatio University College London Medical School.
[9] Mangler M, Trebesch de Perez I, Teegen B. et al. Seroprevalence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with ovarian teratoma. Springer 2013, J. Neurol. DOI 10.1007/s00415-013-7074–0.
[10] Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. Neurology 2010; 75:1735–1739.
[11] Prüss H, Finke C, Höltje M et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. Ann. Neurol. 2012; 72:902–911.
[12] Titulaer M.J, McCracken L., Gabilondo Ingo, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology® J. Am. Acad. Neurol. August 14, 2013.

Dr. Nik Hauser
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Röntgen-Phasenkontrast-Mammographie
Ein Up-date über aktuelle Studienergebnisse

Die Ergebnisse einer verblindeten prospektiven Reader Study wurden in der Zeitschrift *Journal of Investigate Radiology* unter dem Titel „A Study on Mastectomy Samples to Evaluate Breast Imaging Quality and Potential Clinical Relevance of Differential Phase Contrast Mammography" publiziert.

In der Dezember-Ausgabe der FHA 2011 berichteten wir über erste Ergebnisse zur Röntgen-Phasenkontrast-Mammographie und heute können wir erste statistische Auswertungen zu den Möglichkeiten der neuen Bildgebungstechnik im Vergleich zur konventionellen, digitalen Mammographie vorstellen. Die Studie untersuchte unfixierte Mastektomie-Präparate von 33 Brustkrebs-Patientinnen mit der Gitter-basierten differentiellen Röntgen-Phasenkontrast Mammographie (mammoDPC). Es wurden gleichzeitig die Absorption, der differentielle Phasenkontrast und die Beugungssignale gemessen und in ein neues, Hochfrequenz-verstärktes Bild mittels eines Fusionsalgorithmus umgewandelt. Diese Bilder wurden verblindet gegen die konventionellen, digitalen Absorptionsbilder von sechs internationalen Brustdiagnostik-Expertinnen beurteilt. Die statistische Auswertung einiger dieser Ergebnisse stellen wir hier vor.

Der Vergleich von mammoDPC mit der digitalen Mammographie zeigt, dass die allgemeine Bildqualität signifikant verbessert wird. Die Bildschärfe und Abgrenzung von Läsionen sowie die Erkennbarkeit von Mikroverkalkungen wird signifikant erhöht. Insgesamt wurde die klinisch relevante Bildinformation die durch die mammoDPC Technik verfügbar wird, als verbessert beurteilt. Die Zusatzinformationen die durch den Phasenkontrast und die Beugung gewonnen werden können, erzeugen eine neue Bildgebungstechnik mit dem Potential, die radiologische Brustdiagnostik zu verbessern.

Kurze Einleitung

Mit der Röntgen-Phasenkontrast-Mammographie können minimale Unterschiede der Elektronendichte im Gewebe und die Beugung die durch mikroskopische Dichteunterschiede im Gewebe verursacht wird, gemessen werden. Damit kann die Mammographie signifikant durch den Einsatz der Röntgen-Phasenkontrast Bildgebung ergänzt und verbessert werden. Diese neue Methode hat das Potential mit einer hohen Sensitivität und ohne Verursachung hoher Kosten eine schnelle Brustdiagnostik zu ermöglichen.

Verwendete Methodik

Es wurden Mammographie-Bilder von frischen Mastektomie-Präparaten als digitale Absorptionsbilder mit einem klinischen Mammographiegerät (Mx-clin), dem experimentellen digitalen Mammographiegerät (Mx-exp) und zusätzlich simultan am experimentellen Gerät die Röntgen-Phasenkontrast-Mammographie (mammoDPC) aufgenommen. In der ersten Studie wurde Mx-exp gegen mammoDPC (Aufnahmen mit gleicher Dosis, jeweils in zwei Aufnahmeebenen) verglichen. In der zweiten Studie wurden alle drei Aufnahmen der 33 Proben verblinded randomisiert durch die Reader beurteilt.

Einige Ergebnisse der Studien

Die statistische Auswertung der ersten Studie zeigt, dass die generelle Bildqualität der mammoDPC-Aufnahmen signifikant höher ist im Vergleich zur digitalen Mammographie. Die Bildschärfe, Abgrenzung von Läsionen und die Erkennbarkeit von Verkalkungen wird durch die neue Bildtechnik statistisch signifikant verbessert.

Diese Resultate sind in der Tabelle 1 zusammengefasst ersichtlich:

Tab. 1. Diagnostische Vorteile durch mammoDPC

Beurteilte Kriterien (mammoDPC besser als Mx-exp)	p-Wert[a]
General quality of image	<0.001
Sharpness and lesion delineation	<0.001
Delineation of surface structures	<0.001
Sharpness of microcalcifications	<0.001
General visibility of microcalcifications	<0.001
Potentially clinically relevant information	<0.001
Identification of spiculations	<0.015[b]

[a)] p <0.005 ist signifikant
[b)] Dieses Kriterium wurde in der zweiten Studie beurteilt. p <0.025 ist signifikant

Die Ergebnisse der zweiten Studie zeigen, dass Spiculae signifikant besser in den mammoDPC Aufnahmen erkannt werden im Vergleich zu Mx-clin und Mx-exp. Dies ist in den Abbildungen 1, 2c und 2d ersichtlich. Die drei Bilder wurden auch mit der Fragestellung auf den Verdacht auf das Vorliegen eines DCIS beurteilt. Obwohl diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant ausfielen, wurden mit der mammoDPC-Methode mehr richtig-positive und richtig-negative Beurteilungen abgegeben als mit Mx-exp und Mx-clin.

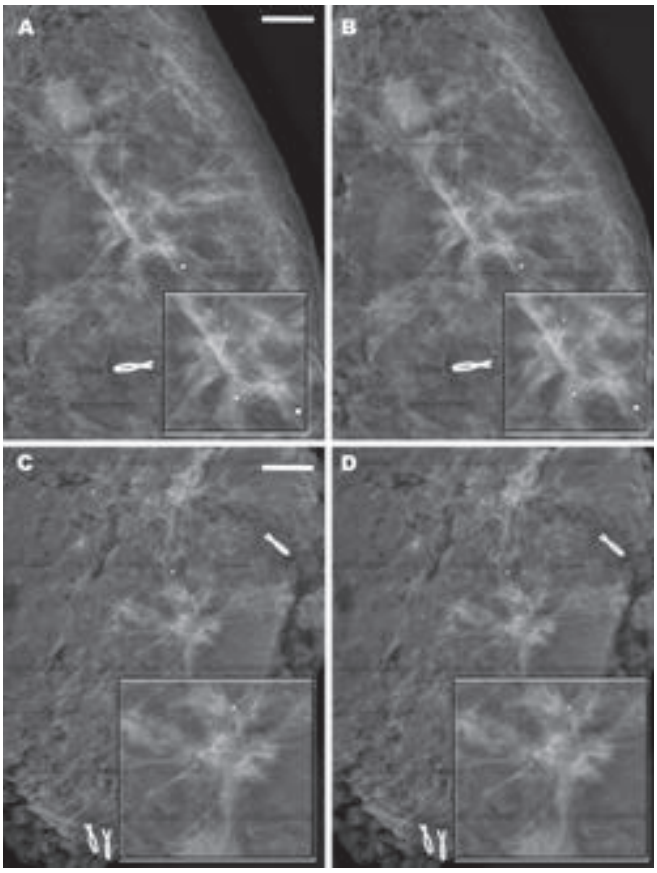


Abb. 1. A und B: Cranio-caudale Ansicht einer Mastektomie-Probe. C und D: Anterio-posteriore Ansicht der gleichen Probe. A und C sind mammoDPC Aufnahmen, B und D Mx-exp. Eine Zunahme der Bildschärfe für Mikroverkalkungen (in A) ist sichtbar. Die Erkennbarkeit und Abgrenzung von Strukturdetails ist in den mammoDPC Aufnahmen (A,C) verbessert im Vergleich zu Mx-exp (B,D).

Diskussion ausgewählter Ergebnisse

Die Röntgen-Phasenkontrast-Mammographie hat das Potential, unterschiedliche Gewebestrukturen und Zusammensetzungen zu unterscheiden. Die Zusammensetzung der extrazellulären Matrixstruktur von Narbengewebe unterscheidet sich in der Qualität und Quantität der Kollagene und nicht-kollagenen Komponenten im Vergleich zu nativem Brustgewebe. Dies ist mit der mammoDPC-Technik darstellbar, wie in der Abbildung 3 ersichtlich. Ebenso wird Fremdmaterial (z.B. Fadenmaterial) damit eindeutig dargestellt.

Mit dieser Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass Röntgen-Phasenkontrast-Mammographien von Mastektomieproben einen signifikant höheren diagnostischen Inhalt für die in der Tabelle dargestellten Kriterien haben

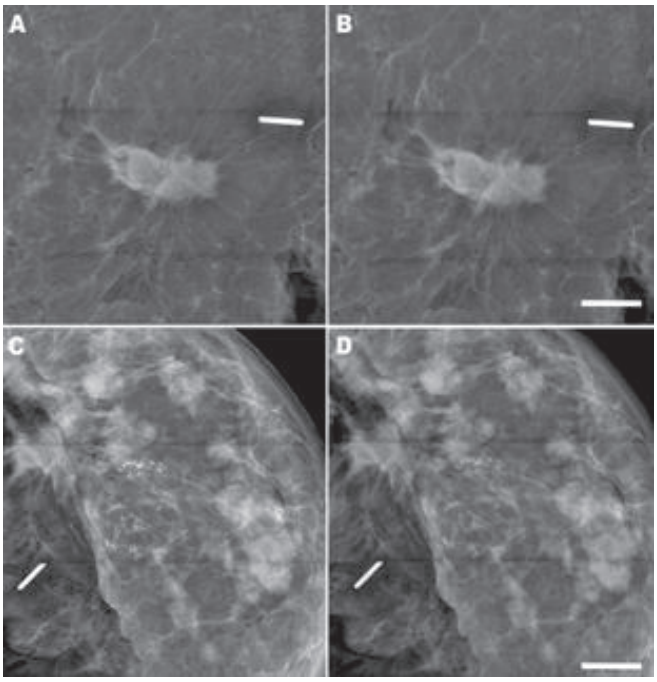


Abb. 2. (A,B) und (C,D) sind anterior-posteriore und cranio-caudale Ansichten frischer Mastektomiepräparate von zwei Patientinnen. A und C sind mammoDPC Aufnahmen, B und D Mx-exp. Die Abgrenzung zwischen Läsion und umgebendem Gewebe ist schärfer in der mammoDPC Aufnahme (A) im Vergleich zu Mx-exp (B). Die Sichtbarkeit und Schärfe der Mikroverkalkungen (C im Vergleich zu D) ist verbessert.

im Vergleich zu der klassischen, digitalen Absorptionsmammographie. Die Ergebnisse sind vielversprechend, da die gewonnenen Zusatzinformationen zu einer Qualitätssteigerung führen und somit diese Technik in die in-vivo Diagnostik in der klinischen Umgebung unter Studienbedingungen überführt werden kann.

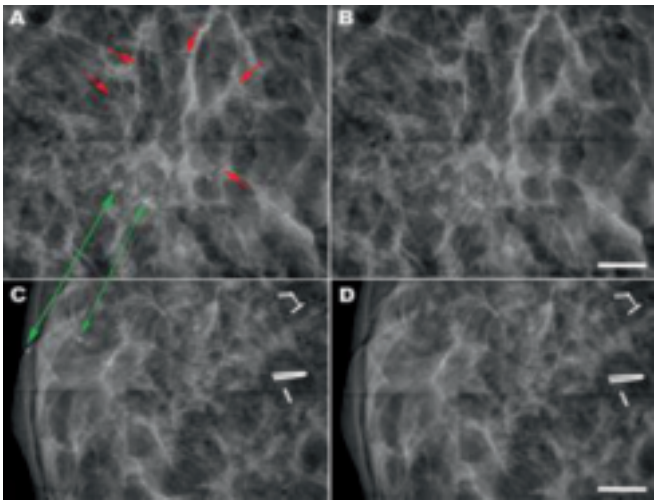


Abb. 3. A und B: Cranio-caudale Ansicht einer frischen Mastektomieprobe. C und D: Anterio-posteriore Ansicht der gleichen Probe. Die Ablatio mammae erfolgte sekundär nach initialer brusterhaltender Therapie. A und C sind die mammoDPC Aufnahmen, B und D Mx-exp. In den mammoDPC Bildern sind Narben (rote Pfeile) und Fadenmaterial (grüne Pfeile) sichtbar. In den Mx-exp Bildern ist das Nahtmaterial nicht sichtbar und die Narbenveränderungen sind nur äusserst schwer erkennbar.

Originalveröffentlichung

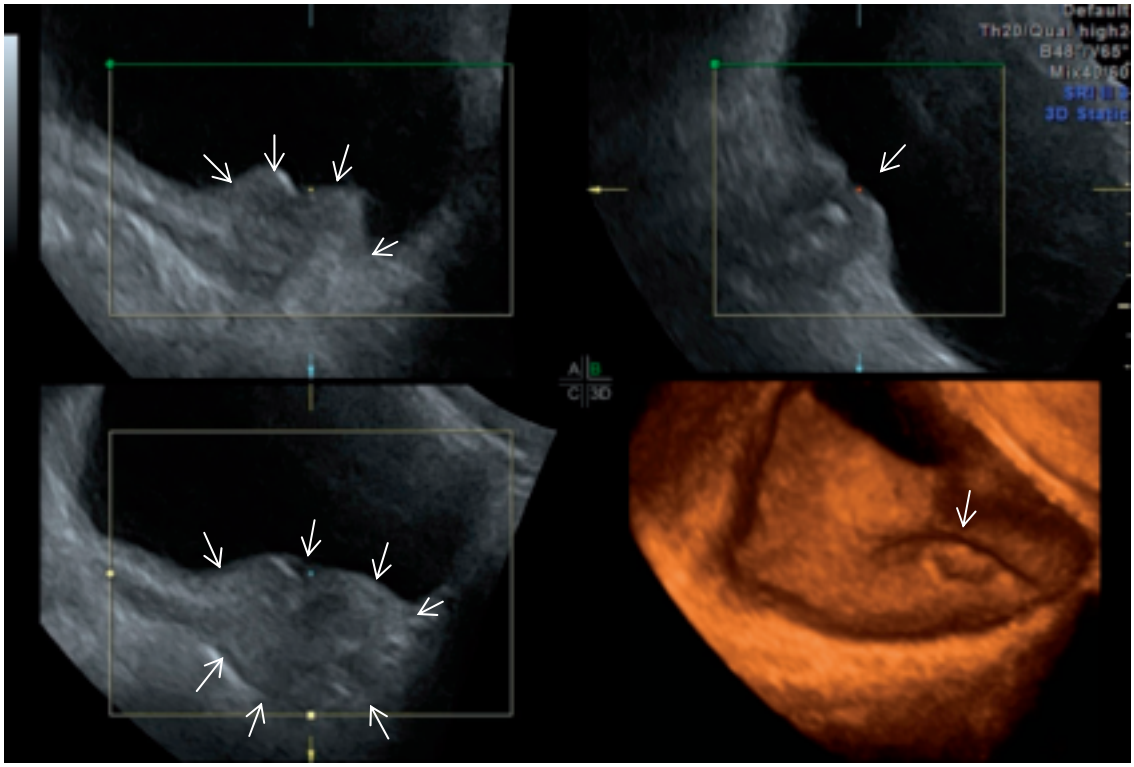
Hauser, Nik. A Study on Mastectomy Samples to Evaluate Breast Imaging Quality and Potential Clinical Relevance of Differential Phase Contrast Mammography. Kubik-Huch, Rahel A., et al. Investigative Radiology; DOI: 10.1097/RLI.0000000000000001.

Literatur

Weitere Literatur beim Verfasser.

PD Dr. Annette Kuhn
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
PD Dr. Luigi Raio
Universitätsfrauenklinik Bern

Hermaphroditismus verus



Bei der „virtuellen Cystoskopie“ handelt es sich nicht um einen „Krater“ sondern man sieht dort den Meatus urethrae internus, welcher gemeinsam mit dem Blasenboden leicht angehoben ist. Der Grund hierfür ist eine leicht vergrösserte Prostata!! Bei den in der Kindheit entfernten Labientumoren wurden histologisch Testes gesichert. Zusammenfassend handelt es sich um einen sehr seltenen (1:100000) Fall eines Hermaphroditismus verus mit Anlage sowohl weiblicher als auch männlicher innerer und äusserer Geschlechtsorgane. Die Miktionsbeschwerden im Sinne einer hyperaktiven Blase mit subjektiven Harnblasenentleerungsstörungen sind durch die Prostatavergrösserung bedingt.

http://www.md-fm.com

MD-FM ist ein medizinischer Internet-Radiosender. Ärzte aus unterschiedlichen europäischen Ländern berichten über die neuesten Studien und allgemeine Neuigkeiten aus verschiedenen Fachbereiche. Kongressberichte, Interviews von Spezialisten und „Übersichtsreportagen“ vervollständigen die Homepage. Interessierte Zuhörer können ein Konto eröffnen und werden dann per Mail über neue Berichte informiert.

m.d.m.

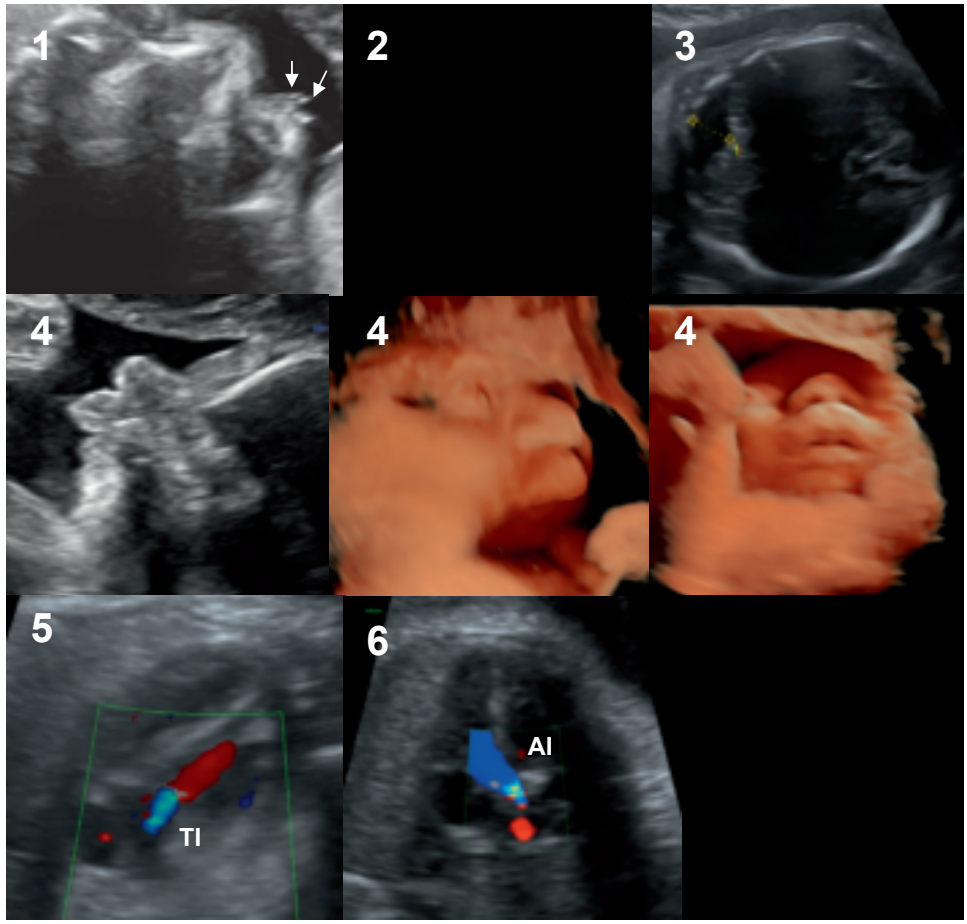
http://www.womanlog.com

WomanLog, ein App für Android und Apple, ist ein Perioden- und Fruchtbarkeitskalender. Dieses App erlaubt nicht nur eine genaue Aufzeichnung des Menstruationszyklus, sondern gibt auch Hinweise betreffend Ovulation und den fruchtbaren Tagen anhand der durch die Anwenderin angegebenen Daten für die mittlere Zyklusdauer und Dauer der Blutungen. Die Körpertemperatur, das Körpergewicht, die Stimmung (mit Emoticon), allgemeine Symptome und die Pilleneinnahme können auch in den Kalender integriert werden. Auf dem Bildschirm kann eine Zusammenfassung der letzten 3 Monate angezeigt werden. Es kann aber auch eine allgemeine Statistik durchgeführt werden, die eine genaue Beschreibung des Zyklus ermöglicht, welche sogar per pdf Datei via Email versandt werden kann. Das App enthält eine Alarmfunktion (Blutung, Anti-Baby-Pille, Multivitamin-Tablette, Brust-Selbstuntersuchung, NuvaRing). WomanLog ist Passwortgeschützt, eine Sicherung der Daten auf dem WomanLog-Server ist möglich. Bei Blutungsstörungen oder Blutungsunregelmässigkeiten ermöglicht WomanLog eine präzise Beschreibung derselben und vereinfacht das Gespräch mit der Patientin. Wer keine Werbung wünscht, kann WomanLog-Pro für SFr. 3.00 kaufen.

m.d.m.

PD Dr. Luigi Raio
Universitätsfrauenklinik Bern

Was ist das?



Erste Beurteilung bei uns in der 33.Woche wegen Wachstumsretardierung mit auffälliger Hämodynamik. Die Befunde konnten bestätigt werden. Zusätzlich wurden aber folgende Auffälligkeiten erhoben:

1. Lange, entsprechend gut darstellbare Wimpern (mit Pfeilen markiert)
2. Mikrocephalie
3. Megacisterna magna
4. Micro-Retrognathie, bombiertes und flaches Philtrum
5. V.a. Aortenstenose, leichte Tricuspidalinsuffizienz (Beschleunigung des Blutflusses über der Aorten- bzw. Tricuspidalklappe)
6. Grosser Magen und leicht dilatierte Darmschlingen

Extern wurde eine NIPT im ersten Trimenon durchgeführt. Eine Trisomie (21,18,13) wurde ausgeschlossen.

Wie lautet ihre Differentialdiagnose?
Was wären die nächsten Abklärungsschritte pränatal?

Antworten an ***www.frauenklinik@ksb.ch***

Ein Interview von PD Dr. med. Annette Kuhn

Die Hyperaktive Blase im Blickpunkt!

Prof. Philip Van Kerrebroeck

Name	Philip, Edward, Victor, Albert Kerrebroeck
Born	Leuven (Belgium), June 30, 1953
Education	
1992:	Master in Medical Sciences, University of Antwerp (B)
1993:	Ph.D. Degree in Medical Sciences, University Nijmegen (NL)
1993:	Fellow of the European Board of Urology
Position	
Since November 1998	Professor of Urology at the University of Maastricht since November 1, 1998.
Trials	Principal investigator in multiple international trials following GCP rules.
Authorship	3 books 24 chapters in books 284 articles
Membership	Member of 25 scientific societies Member of the Editorial Board of 6 scientific journals Reviewer for 5 urological journals

Frauenheilkunde aktuell: *Wie viele Patientinnen leiden unter einer hyperaktiven Blase?*

Prof. Van Kerrebroeck: Die hyperaktive Blase (Overactive Bladder, OAB) ist von der internationalen Kontinenzgesellschaft als Harndrangsymptomatik mit oder ohne Inkontinenz definiert, die normalerweise mit Pollakisurie und Nykturie ohne Nachweis einer Infektion oder andere offensichtliche Pathologien einhergeht. Die hyperaktive Blase betrifft 12 bis 26 % der erwachsenen Bevölkerung in Europa, den USA und Japan. Die Prävalenz der hyperaktiven Blase erhöht sich altersbedingt und betrifft bei Personen > 65 Jahren mehr als 30 %. Aus diesen Gründen ist die hyperaktive Blase ein sehr wichtiges Gesundheitsproblem für eine alternde Bevölkerung. Aber auch bei jüngeren Patientinnen ist die Lebensqualität und Gesundheit massgeblich durch die Symptome der hyperaktiven Blase beeinflusst.

Frauenheilkunde aktuell: *Denken Sie, dass die hyperaktive Blase eine Krankheit oder mehr oder weniger ein Lifestyle-Problem ist?*

Prof. Van Kerrebroeck: Die hyperaktive Blase ist eindeutig im Bereich der Krankheiten anzusiedeln. Die Blasenkontrolle wird durch ein komplexes Zusammenspiel von zentralen und peripheren nervlichen Elementen beeinflusst. Die Struktur des Nervensystems muss vollständig intakt sein, um eine Kontrolle über die Blase zu erlangen. Aus diesem Grund können zahlreiche zentrale und periphere neurologische Veränderungen eine pathologische Verände-

rung der Blasenfunktion bedeuten und zu Symptomen wie auch der hyperaktiven Blase führen. Dies beinhaltet auch den „normalen“ Alterungsprozess, der die Blasenkontrolle negativ beeinflussen kann. Lifestyle-Aspekte können die Symptome beeinträchtigen, da die normale Funktion der Harnblase auch durch Trinkgewohnheiten und Entleerungsgewohnheiten der Harnblase beeinflusst wird. Darüber hinaus können verschiedene Formen von physischem oder psychischem Stress eine vorbestehende hyperaktive Blase deutlich verschlechtern, wenn eine gewisse Prädisposition besteht.
Die hyperaktive Blase an sich ist nicht eine einzelne Erkrankung, sondern ein Zustand mit facettenreichen Faktoren, die das klinische Bild beeinflussen. Spezifische Ursachen wie vor allem Harnblasenentzündungen oder Tumoren des unteren Harntrakts müssen ausgeschlossen werden, bevor die Diagnose der idiopathischen hyperaktiven Blase gemacht wird.

Frauenheilkunde aktuell: *Abgesehen von den Blasenproblemen – welche anderen Konsequenzen können sich für die Patientinnen ergeben?*

Prof. Van Kerrebroeck: Die Symptome der hyperaktiven Blase haben medizinische, soziale und psychologische Konsequenzen. Die hyperaktive Blase selbst kann häufiger zu Harnwegsinfektionen führen und auch zu Inkontinenz. Die Inkontinenz kann schwerwiegende Konsequenzen haben. So ist der imperative Harndrang z.B. ein Grund für Stürze und Frakturen, insbesondere bei älteren Patientinnen. Das immer noch bestehende Tabu um die hyperaktive Blase kann die Patientinnen isolieren und sie auch daran hindern, einer regelmässigen Arbeit nachzugehen. Psychologische Einflüsse auf das Krankheitsbild sind wichtig.

Frauenheilkunde aktuell: *Brauchen wir eine urodynamische Untersuchung, um die Diagnose der hyperaktiven Blase zu stellen?*

Prof. Van Kerrebroeck: Die Diagnose der hyperaktiven Blase basiert auf Symptomen und aus diesem Grund ist eine urodynamische Untersuchung nicht obligat für die Diagnose. Alle internationalen Guidelines weisen darauf hin, dass eine initiale Behandlung nach Ausschluss von spezifischen Ursachen ohne Urodynamik gemacht werden kann. In komplexeren Situationen und insbesondere wenn die Symptome nicht mit anderen Informationen korrelieren, die beispielsweise durch einen Miktionskalender erworben werden, können urodynamische Untersuchungen die Blasenveränderungen differenzieren, die für die hyperaktive Blase verantwortlich sind. Spätestens wenn neurologische Probleme offensichtlich sind, können urodynamische Untersuchungen indiziert sein, um Konsequenzen für die oberen Harnwege auszuschliessen oder um eine Behandlung anzupassen.

Frauenheilkunde aktuell: *In Ihrer Meinung, sind alle Anticholinergika gleich oder gibt es Unterschiede in Wirkung, Metabolismus und Nebenwirkungen?*

Prof. Van Kerrebroeck: In den letzten Jahren wurden neue Antimuskarinika entwickelt, die eine bessere Balance zwischen Effizienz und Nebenwirkungen haben. Darüber hinaus ist auch die Sicherheit der modernen Antimuskarinika besser. Ältere Substanzen wie beispielsweise das Oxybutinin haben häufig wegen auftretendem trockenem Mund zu einer schlechten Patientencompliance geführt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass das Oxybutinin die Blut-Hirn-Schranke überwindet und potenziell negative Effekte auf die kognitive Funktion haben kann. Neuere Antimuskarinika haben ein besseres Sicherheitsprofil und werden besser toleriert. Teilweise sind diese Effekte eine Folge der Entwicklung von Slow Release-Systemen, die konstantere Serumkonzentrationen der aktiven Substanzen garantieren und bei denen die Tablette nur einmal täglich eingenommen werden muss. Zwischen den moderneren Antimuskarinika gibt es eine vergleichbare Effizienz insbesondere mit besseren Effekten auf einige Symptome der hyperaktiven Blase

wie z.B. beim Solifenacin (Vesicare®) für die Behandlung der Drangkomponente.

Frauenheilkunde aktuell: *Kennen Sie pflanzliche Substanzen, welche für Patientinnen mit einer hyperaktiven Blase einen Vorteil bringen könnten und wie sieht es hier mit der Evidenz aus?*

Prof. Van Kerrebroeck: In jeder Therapie für die hyperaktive Blase wie auch bei anderen funktionellen Problemen gibt es einen wichtigen Placebo-Effekt. Aus diesem Grunde können verschiedene pflanzliche Produkte, die auf dem Markt sind, möglicherweise einen positiven Effekt auf die Blase haben. Meines Wissens gibt es allerdings keine qualitativ hochwertigen Studien, die eine positive Wirkung dieser Substanzen gezeigt haben. Aus diesem Grund bleibt der Effekt für mich fraglich.

Frauenheilkunde aktuell: *Was ist Ihr Vorschlag für die Behandlung einer Nykturie bei Patientinnen, bei denen andere medizinische Gründe für die Nykturie ausgeschlossen wurden.*

Prof. Van Kerrebroeck: Nykturie ist ein komplexes Problem und zahlreiche pathophysiologische Faktoren können dieses Symptom verursachen. Wenn eine nächtliche Polyurie ausgeschlossen oder behandelt ist, sind Blasenprobleme an sich verantwortlich für das nächtliche Wasserlassen. In diesem Fall können Antimuskarinika indiziert sein, um die nächtliche Komponente der hyperaktiven Blase zu therapieren. Insgesamt sind die Effekte der Antimuskarinika auf die Nykturie limitiert, da insgesamt bei bis zu 60 % der Patientinnen eine Polyurie vorliegt und diese mit einem Antidiuretikum behandelt werden könnte.

Frauenheilkunde aktuell: *Mirabegron (Betmiga®) ist eine neue Substanz für die Behandlung der hyperaktiven Blase, die nächstes Jahr in der Schweiz eingeführt werden wird. Mirabegron – was ist neu?*

Prof. Van Kerrebroeck: Die normale Blasenfunktion wird über synergistische Aktionen des autonomen Nervensystems reguliert: Parasympathische Nerven stimulieren die Kontraktionen des Detrusormuskels über muskarinerge Rezeptoren während die Stimulationen der sympathischen Nerven zu einer Detrusorrelaxation via β-Adrenozeptoren resultiert. Weil die Rolle der β-Adrenozeptoren eine Relaxation des Detrusors ist, hat sich die Forschung in letzter Zeit darauf konzentriert, effektive und gut tolerierte Substanzen, die die β-Rezeptoren beeinflussen, zu untersuchen. Der β3-Adrenozeptor wurde kürzlich als prädominanter β-Adrenozeptor-Subtyp identifiziert, welcher in der menschlichen Harnblase vorhanden ist, und die Wichtigkeit dieses Rezeptors wurde durch in vitro pharmakologische Studien bestätigt. Im Tiermodell führt eine Aktivierung der β3-Adrenoceptoren in der Blase zu einer verbesserten Harnblasenfüllung durch ein Abflachen des Blasenbodens. Eine Stimulation der β3-Adrenoceptoren ist mit einer erhöhten Blasenkapazität verbunden, ohne dass der Miktionsdruck geändert wird, ebenso wie der Resturin und die Entleerungskontraktion der Harnblase. Als Konsequenz dieser Resultate verbessert der β3-Adrenoceptor die Harnblasenkapazität, ohne die Amplitude der Entleerungskontraktion zu verschlechtern.

Mirabegron ist ein β3-Adrenoceptor, der in Japan, den USA, Kanada und Europa bereits zugelassen ist, um die hyperaktive Blase zu behandeln. Es ist die erste Substanz einer neuen Medikamentenklasse mit einem Wirkmechanismus, der sich von den Antimuskarinika deutlich unterscheidet. Basierend auf den Resultaten von grossen Phase I-, II- und III-Studien, in denen 1552 freiwillige Patientinnen eingeschlossen wurden, ist die empfohlene Startdosis 50 mg in Japan und Europa und 25 mg in den USA, welche auf 50 mg erhöht werden kann, basierend auf individueller Effizienz und Tolerabilität. Drei grosse zwölf Wochen Phase III-Studien haben die Sicherheit, Tolerabilität und Effizienz von Mirabegron zur Behandlung der OAB-Symptome, verglichen mit Placebo,

gezeigt. In einer dieser Studien wurde Tolterodin Extended Release 4 mg als Vergleichssubstanz eingeschlossen.

In gepoolten Untersuchungen dieser Phase III-Studien (Mirabgron, 50mg/dia) zeigte sich folgendes:

- Signifikante Verbesserung der Zahl von Inkontinenzepisoden pro 24 Stunden und Anzahl der Inkontinenzepisoden und mittlere Zahl der Miktionen innerhalb von 24h ($p < 0.05$)
- Signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des mittleren, entleerten Harnblasenvolumens pro Miktion, mittlerer Level der Drangproblematik und Drangepisoden Grad III oder PPIUS (pro 24 Stunden)
- niedrigere Zahl der Urging-Episoden pro 24/h
- niedrigere Zahl der Nykturie-Episoden pro 24/h ($p < 0.05$)
- Bei den Respondern betrug die Zahl der Patientinnen ohne jegliche Inkontinezepisoden (Dry-Rate) 44.1% (signifikant höher im Vergleich zu Placebo)
- Signifikante Verbesserung des Quality-of-life-Outcome (Treatment Satisfaction-Visual Analogue Scale)

Mirabegron scheint eine sichere Substanz zu sein und die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen war ähnlich wie in der Placebo-Gruppe. Die häufigste medikamentenbedingte Nebenwirkung war eine arterielle Hypertonie und Kopfschmerzen, welche zahlenmäßig im Bereich ähnlich der Placebo- und Tolterodin-Gruppe liegen. Die Mundtrockenheit war vergleichbar mit der Placebo-Gruppe, aber signifikant erhöht in der Tolterodin-Gruppe. Vitalzeichen (Blutdruck und Puls) zeigen gegen Placebo keine signifikanten Unterschiede.

Die Inzidenz von Harnverhalt war sehr selten und weniger in der Mirabegron-behandelten Gruppe als in der Placebo- oder Tolterodin-Gruppe. Die mittlere Veränderung von der Baseline zum Abschlussbesuch hinsichtlich des Restharns war unauffällig in den Behandlungsgruppen. Die Proportionen der Patientinnen mit $\geq$ 150 ml Veränderung des Restharns war tiefer in der Mirabegron-Gruppe verglichen mit Placebo und Tolterodin.

Frauenheilkunde aktuell: *Wo sehen Sie den Platz für eine Behandlung mit Mirabegron?*

Prof. Van Kerrebroeck: Mirabegron, ein β3-Adrenoceptor-Agonist ist der erste in einer neuen Klasse für die Behandlung der hyperaktiven Blase mit einem unterschiedlichen Aktionsmechanismus im Vergleich zu Antimuskarinika. Mirabegron hat klinisch signifikante Besserungen bei der Behandlung der hyperaktiven Blase mit und ohne Inkontinenz, der Pollakisurie und Drangbeschwerden gezeigt. Darüber hinaus scheint Mirabegron von Vorteil sowohl bei noch nie behandelten Patientinnen als auch solchen, die zuvor eine antimuskarinerge Therapie bekommen haben. Mirabegron wurde sehr gut toleriert. Aus diesem Grund ist Mirabegron für mich eine interessante Behandlungsform der OAB und wird in der klinischen Praxis eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Option bei Patientinnen mit hyperaktiver Blase sein.

Frauenheilkunde aktuell: *Vielen Dank Prof. Van Kerrebroeck für dieses interessante und aufschlussreiche Gespräch.*

Frauenheilkunde-aktuell im Internet …