

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

Abstractband des IV. Winter-Workshops: "FERRING Update 2002 in der Geburtshilfe, IVF und Nykturie" 1. bis 3. März 2002, Bad Gastein

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2002; 12 (Sonderheft 1)
(Ausgabe für Österreich)*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

Sonderheft 1/2002, 12. Jahrgang

IV. Winter-Workshop „FERRING Update 2002 in der Geburtshilfe, IVF und Nykturie“ 1. bis 3. März 2002, Bad Gastein

Sehr geehrte Damen und Herren!

Es freut uns, daß unser IV. Winterworkshop – Gynäkologie Ferring Update 2002 in der Geburtshilfe, IVF & Nykturie in Bad Gastein wieder auf sehr großes Interesse gestoßen ist. Dieses Jahr wurde der Workshop in Zusammenarbeit mit der geburts-hilflich-gynäkologischen Universitätsklinik Innsbruck organisiert.

Ferring Arzneimittel hat es sich zur Aufgabe gemacht, diese Art der Fortbildung als einen jährlichen Fixpunkt für Gynäkologen zu etablieren. Dieses Ziel können wir nur dank eines wissenschaftlichen Programms, dank ausgezeichneter Vortragender und interessanter Themen erreichen.

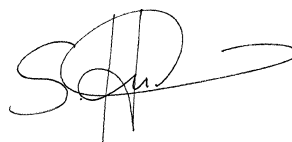
Die Gynäkologie und Geburtshilfe sind wesentliche Geschäftsbereiche von Ferring Arzneimittel. Durch ein umfassendes Portfolio, das sowohl die künstliche Befruchtung, Wehenhemmung, Zervixreifung und Geburtseinleitung umfaßt, sehen wir uns als wichtigen Partner unserer Ärzte in diesem Bereich.

Wir freuen uns, Ihnen den beiliegenden Abstractband überreichen zu dürfen und auf eine weiterhin gute Zusammenarbeit. In Vorfreude auf einen ebenso erfolgreichen Winterworkshop 2003 verbleiben wir

mit herzlichen Grüßen



Mag. Thomas Huemer
Marketing- und Salesmanager



Mag. Sabine Hubmann
Produktmanager Gynäkologie

E. Hanzal	Epidemiologie und Ursachen der Nykturie	4
D. Kölle	Diagnostik und Therapie der Nykturie	4
H. Talasz	Harninkontinenz und Nykturie bei der geriatrischen Patientin	5
H. Strohmmer	Frühgeburtsprävention bei Mehrlingsschwangerschaften	6
A. Albrecht	Medikamentöse konservative Therapie der Endometriose	6
W. Walcher	Geburtseinleitung mittels Prostaglandinen	7
H. Helmer	Pathophysiologie und Diagnostik der drohenden Frühgeburt	7
A. G. Zeimet	Infektionsscreening bei drohender Frühgeburt	8
R. Trawöger	Prognose von Frühgeborenen	9
C. Schatten et al.	Klinisches Management der drohenden Frühgeburt – Erfahrungen mit Tractocile®	9
P. Afschar et al.	Akuttokolyse mit Atosiban – eine Therapieoption in der Zukunft?	11
L. Wildt	Die Rolle von LH bei der ovariellen Überstimulation	12
H. Reichl	Gonadotropine – Reinheit und Sicherheit	12
G. Freude	Minihysteroskopie und Sterilität	13
K. Illmensee	Neue Entwicklungen der Biotechnologie in der Reproduktionsmedizin	14
A. Alge	Durchführung und Stellenwert der Nativ- und Kontrastsonographie in der Sterilitätsabklärung	15
A. Bergant	Therapie Prämenstrueller Störungen	16
A. Widschwendtner	HPV-Vakzine	17

Freitag, 1. März 2002

EPIDEMIOLOGIE UND URSACHEN DER NYKTURIE

E. Hanzal
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Wien

Die Definition der Nykturie stammt von der International Continence Society [van Kerrebroeck, BJU Internat 1999; 84 (Suppl. 1): 1–4] und ist demnach als nächtliche Blasenentleerung, die öfter als zweimal pro Nacht stattfindet, bezeichnet worden. Die Schwächen dieser Definition liegen auf der Hand, da damit vor allem die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen nicht erfaßt wird.

Dennoch ist es an der Zeit, sich (wieder einmal vor dem Hintergrund unserer sattem bekannten Bevölkerungsentwicklung) mit einem Symptom zu befassen, das in der klinischen Praxis nicht selten zu erheblicher Belastung und höchstwahrscheinlich auch zu signifikanter Morbidität führt. Die Faszination, die von der Beschäftigung mit diesem neuen Aspekt von Funktionsstörungen des unteren Harntraktes ausgeht, liegt an der Tatsache, daß man nicht umhin kommt sich mit dem Phänomen „Schlaf“ näher auseinanderzusetzen. Dies wird wahrscheinlich in absehbarer Zeit zu einem hoffentlich für alle Beteiligten fruchtbaren Dialog mit den Experten der Schlafforschung führen. Weiters werden sich Urologen und Gynäkologen verstärkt den Problemen des Flüssigkeitshaushaltes unter physiologischen und pathologischen Bedingungen widmen müssen.

In diesem Zusammenhang ist die Beschäftigung mit der „nächtlichen Polyurie“ von besonderer Bedeutung, die als nächtliche Urinproduktion < 35 % der gesamten Harnmenge in

24 Stunden definiert ist [Weiss JP et al. Neurourol Urodyn 1998; 17: 467–72]. Dieses Phänomen dürfte für einen großen Teil störender Nykturiefälle verantwortlich sein. Selbstverständlich sind auch andere Ursachen weiterhin von großer klinischer Bedeutung (nephrologisch, kardial, medikamentös, falsches Trinkverhalten etc.). In größeren epidemiologischen Untersuchungen hat man in allen Altersklassen Patientinnen und Patienten gefunden, die unter Nykturie leiden. Mit steigendem Alter ist ein immer höherer Prozentsatz von Männern und Frauen betroffen. Die Prävalenz liegt zwischen 9 % (bei 19–39-jährigen Frauen) und 50 % bei Männern über 60 Jahre [Chute et al. 1993, Swithinbank et al. 1998].

Vor allem im geriatrischen Patientenkollektiv dürfte die Morbidität (und Mortalität), die allein von der Nykturie verursacht wird, nicht unbeträchtlich sein. So hat man für nächtliche Stürze bei dranginkontinenten Patienten gegenüber einem Normalkollektiv eine „Odds-ratio“ (OR) von 1,26 (95 % CI 1,14–1,40) und für Frakturen sogar eine „Hazard-ratio“ (HR) von 1,34 (95 % CI 1,06–1,69) gefunden [Brown JS et al. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 721–5]. Die Folgen von Stürzen bei geriatrischen Patienten sind bedeutend. Stürze stehen an 6. Stelle der Todesursachen in dieser Bevölkerungsgruppe und verursachen nicht zuletzt auch beträchtliche Kosten im Gesundheitssystem einer Gesellschaft [Sattin RW. Annu Rev Public Health 1992; 13: 489–508, Tinetti ME, Baker DI, et al. N Engl J Med 1994; 331: 821–7].

Die Nykturie wird daher heute zu Recht als aktuelles Problem thematisiert und sollte zum Wohl unserer Patientinnen und Patienten gewissenhaft und intensiv weiter beforscht werden.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER NYKTURIE

D. Kölle
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Innsbruck

Die Abklärung von Nykturie hat bisher trotz der hohen Prävalenz besonders bei älteren Frauen in den meisten urogynäkologischen Diagnostikzentren eher eine untergeordnete Rolle gespielt. Nachfolgend sollen einige wesentliche diagnostische Schritte und mögliche therapeutische Maßnahmen aufgezeigt werden.

Die Diagnostik der Nykturie erfordert zunächst die Durchführung eines Miktionsprotokolls über 24 Stunden (besser 72 Stunden). Routinemäßig ist eine exakte Anamnese mit besonderem Schwerpunkt hinsichtlich Harninkontinenz und Schlafstörungen, die auch durch Lärm, Schmerzen oder Apnoe bedingt sein können, erforderlich. Ebenso sollten im Rahmen der Basisdiagnostik eine Harnanalyse, Harnkultur, Restharnmessung und eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden. Dabei ist besonderes Augenmerk auf Hormonmangelzustände der Vaginalschleimhaut und ausgeprägte Senkungszustände zu legen. Falls das Miktionstagebuch Hinweise für Polyurie und/oder Inkontinenz enthält, ist die Durchführung einer urodynamischen Untersuchung zum Ausschluß einer motorischen Dranginkontinenz sinnvoll. Besonders die Bestimmung der Blasenkapazität und der Blasen-sensorik sind bedeutsam. Wichtig ist auch die Messung der 24-Stunden-Harnmenge und die Verteilung der Menge auf Tag- und Nachtzeit. Die Diagnose Nykturie kann bei 2 oder mehr Miktionen nachts gestellt werden, oder wenn die nächtlich produzierte Harnmenge mehr als ein Drittel der täglichen Harnproduktion beträgt. Leider fehlt derzeit eine einheitliche Definition der Nykturie, deren Ursache entweder eine nächt-

liche Polyurie, eine verringerte Blasenkapazität oder eine Kombination von beiden sein kann.

Das Therapieziel sollte die Bekämpfung und nach Möglichkeit Beseitigung der zugrunde liegenden Ursache der Nykturie sein und beinhaltet sowohl verhaltensmodifizierende Techniken als auch pharmakologische Ansätze. Die Beseitigung bzw. optimale therapeutische Einstellung vorhandener internistischer Grundkrankheiten wie Diabetes, Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, venöse Insuffizienz, sowie die Optimierung von Dosis und Applikationszeitpunkt der eventuell bereits vorhandenen Medikation, insbesondere von Diuretika, sind erste Maßnahmen. Anhand des Miktionsprotokolls kann die Flüssigkeitszufuhr gesteuert und gegebenenfalls abends reduziert werden. Der Verzicht auf Genußmittel wie Tee, Kaffee oder Alkohol in den Abendstunden kann in vielen Fällen das Problem beseitigen. Natürlich sollen auch genitale Hormonmangelzustände und Infektionen von Vagina oder Harnblase gezielt behandelt werden. Wichtig erscheint dabei, daß besonders bei älteren Menschen im Rahmen von Harnwegsinfektionen die Polyurie und Nykturie im Vergleich zur Dysurie sehr oft im Vordergrund stehen. Urodynamisch festgestellte Detrusorinstabilität, die oft auch mit Harnverlust verknüpft sein kann, erfordert eine gezielte anticholinerge Medikation mit begleitenden Verhaltensmaßnahmen oder eine Elektrostimulationstherapie. Wenn die gemessene nächtlich produzierte Harnmenge die individuelle Blasenkapazität überschreitet, kann die orale Gabe von Desmopressin abends in Kombination mit Flüssigkeitsrestriktion nicht nur zu einer Reduktion der Anzahl an nächtlichen Miktionen, sondern auch zu einer Verlängerung der Schlafdauer der ersten Schlafphase führen. Vorsicht ist geboten bei Patientinnen, die mehr als 2,5 Liter Harn untertags produzieren oder an Herzinsuffizienz leiden. Regelmäßige

Gewichtskontrollen, das Erkennen von neuauftretenden Ödemen und Serumelektrolytbestimmungen sind besonders zu Therapiebeginn erforderlich. Nach 4 Wochen erfolgloser Therapie trotz ansteigender Dosierung ist Desmopressin abzusetzen.

In Summe bedeutet die Beseitigung oder Verbesserung von Nykturie nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch eine Verringerung des Sturzrisikos und damit der sekundären Morbidität von älteren Menschen.

HARNINKONTINENZ UND NYKTURIE BEI DER GERIATRISCHEN PATIENTIN

*H. Talasz
LKH Hochzirl*

Die Harninkontinenz stellt ein wichtiges Problem in der geriatrischen Medizin dar. Beinahe jeder dritte ältere Mensch leidet darunter; in geriatrischen Pflegeeinrichtungen steigt die Zahl der Betroffenen sogar auf 60 bis 80%. Mit zunehmendem Alter und parallel zum Auftreten von altersbedingten Funktionseinschränkungen, Multimorbidität und Polypharmazie nimmt die Häufigkeit der Harninkontinenz zu. Die eingeschränkte Kontrolle des Gehirns über die Harnblase und altersabhängige anatomische Veränderungen im Bereich der Harnblase selbst sind die häufigsten Ursachen einer Harninkontinenz im Alter. Die Harninkontinenz wird von den Betroffenen oft als unabänderliches Altersleiden ertragen, und auch von medizinischer Seite wird dem Problem oft noch zu wenig Beachtung geschenkt.

Ein direktes Ansprechen der Betroffenen ist aber wichtig, um die Chancen einer Therapie auch im Alter nutzen zu können. Das Management der Harninkontinenz bei der geriatrischen

Patientin unterscheidet sich von dem bei jüngeren und in ihrer Funktionalität nicht eingeschränkten Patientinnen. Allein die sehr hohe Anzahl der Betroffenen würde eine vollständige Abklärung einer jeden einzelnen Patientin mittels invasiven und urodynamischen Untersuchungen schwierig machen. Es muß auch bedacht werden, daß manchen gebrechlichen geriatrischen Patienten belastende Untersuchungen nicht mehr zumutbar sind, vor allem in Hinblick auf die eingeschränkten Therapieoptionen. Durch eine einfache und nicht-invasive Basisdiagnostik läßt sich jedoch die Harninkontinenz beim älteren Menschen in 85 % der Fälle soweit abklären, bzw. eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Inkontinenzformen stellen, daß man mit einer konservativen Behandlung insbesondere der häufigsten Form, der Dranginkontinenz, beginnen kann.

Die Therapie basiert einmal auf der Beseitigung zugrunde liegender Ursachen und nach Möglichkeit Änderung inkontinenzfördernder medikamentöser Therapien und behindernder Umgebungsfaktoren. In zweiter Linie kommen Kontinenztrainingsmaßnahmen und medikamentöse Therapien zum Einsatz. Auch Biofeedback- und Elektrostimulationsbehandlungen können bei geistig klaren geriatrischen Frauen eine Besserung ihres Leidens bewirken.

Eine weiterführende invasive Abklärung ist auch bei älteren Patientinnen dann angezeigt, wenn die eingeleitete konservative Therapie nicht greift, der Verdacht auf eine neurogene Blasenentleerungsstörung besteht oder eine persistierende Mikrohämaturie festgestellt wurde.

FRÜHGEBURTSPRÄVENTION BEI MEHRLINGS- SCHWANGERSCHAFTEN

H. Strohmayer

Kinderwunschzentrum Privatspital
Goldenes Kreuz, Wien; Abteilung für
Geburtshilfe, Universitätsklinik für
Frauenheilkunde, Wien

In den letzten 25 Jahren war in allen Industrieländern eine steigende Anzahl an Mehrlingsgeburten zu verzeichnen. Dieser Trend wird auf die zunehmende Anwendung der Methoden der assistierten Reproduktion einerseits und das steigende Lebensalter der Gebärenden andererseits zurückgeführt. Dabei enden ca. 60 % aller Mehrlingsschwangerschaften vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. In Anbetracht der damit verbundenen erhöhten Morbidität und Mortalität von Mehrlingen stellt die Prävention der Frühgeburt das vordringlichste Ziel in der Betreuung dieser Schwangerschaften dar.

Von einer Reihe von Maßnahmen, die bisher im Rahmen der Vorsorge angewandt wurden, konnte bei einem Teil ein eindeutiger positiver Effekt festgestellt werden. Für andere erscheint die Anwendung plausibel, während für die Mehrzahl kein signifikanter Einfluß auf die Frühgeburtsrate festgestellt werden konnte bzw. dieser kontrovers beurteilt wird. Im Rahmen des Vortrages wird der aktuelle Stellenwert u. a. der nachstehenden Maßnahmen erörtert: frühzeitige Verifizierung der Mehrlingsschwangerschaft und der Plazentation, frühzeitige Arbeitsfreistellung, prophylaktische Gabe von Beta-Sympathomimetika, Cerclage, prophylaktische Lungenreifstimulation, routinemäßige Hospitalisierung, Zervixultraschall, Fibronektin.

In jedem Fall ist es von Bedeutung, ein Bewußtsein für das erhöhte Risiko

dieser Schwangerschaften bei allen Personen zu schaffen, die in die Betreuung eingebunden sind, wobei in noch stärkerem Ausmaß eine Verbesserung der Ergebnisse durch die Betreuung in speziellen Mehrlingeinrichtungen zu erzielen ist. Somit basieren die Erörterungen auf der aktuellen Literatur und vor allem auf den Erfahrungen aus der neu etablierten spezialisierten Betreuung von Mehrlingsschwangerschaften an der Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien.

MEDIKAMENTÖSE KONSERVATIVE THERAPIE DER ENDOMETRIOSE

A. Albrecht

A.ö. KH Hallein, Gyn.-geburtshilf.
Abteilung

Die medikamentös-konservativen Therapievarianten bei Patientinnen mit Endometriose richten sich im wesentlichen nach dem vorrangigen Beschwerdebild. Als wesentliche Indikation für eine effiziente hormonelle Behandlung steht neben entsprechenden Schmerzsymptomen vor allem die Sterilität im Vordergrund der konservativen Endometriosetherapie.

Hormonelle Therapiekonzepte stützen sich auf die Tatsache, daß die Aktivität fast aller Endometrioseherde durch Steroidhormone beeinflusst werden kann. In vielen Endometrioseherden liegen Rezeptoren für Östrogene, Progestagene und Androgene in hoher Konzentration vor. Als wesentliche Form der hormonellen Beeinflussung wird eine Unterdrückung der ovariellen Steroidsekretion durch Ovulationshemmung, Pseudoschwangerschaft oder durch artifizielle Menopause angestrebt.

- Ovulationshemmer: Die kombinierte Gabe synthetischer Östrogene und Gestagene in Form der Anti-

baby-Pille stellt eine moderate Form der hormonellen Endometriosetherapie dar. Das Wirkprinzip der oralen Kontrazeptiva (OC) hinsichtlich ihrer regressiven Wirkung auf den Verlauf einer Endometriose konnte jedoch bis heute nicht exakt erforscht werden. Im Vergleich mit den gängigen Hormon-Agonisten stellte sich diese Form der Therapie hinsichtlich der Schmerzsymptomatik als weniger effizient heraus [Vercellini et al. 1993]. Durch die höhere Rezidivrate eignen sich OC's daher ausschließlich zur Therapie milder Krankheitsbilder.

- Danazol: Stellt durch seine Gonadotropin-supprimierende Wirkung eine wesentliche Form der hormonellen Endometriosetherapie dar. Als Maß für die antigonadotrope Wirkung dient neben dem antiproliferativen Effekt auf die Endometriose auch eine Atrophie des Endometriums, die sich oft als Amenorrhoe bemerkbar macht. Nachdem Danazol in höheren Dosen (bis zu 800 mg/d) die Bindung von Testosteron zu SHBG kompetitiv hemmen kann, werden gelegentlich hyperandrogene Nebenwirkungen wie Akne, Gewichtszunahme oder Stimmveränderungen beobachtet.
- Progestagene: In oraler und parenteraler Applikation zeigen natürliche als auch synthetische Gestagene einen guten regressiven Effekt auf die Aktivität von Endometrioseherden, der durchaus mit dem von Danazol zu vergleichen ist. Als seltene Nebenwirkungen sind Zwischenblutungen, Gewichtszunahme durch Wasserretention und Stimmungsschwankungen möglich. Gerade im Hinblick auf Nebenwirkungen, Therapiekosten und Verträglichkeit stellt diese Hormongruppe eine wesentliche Therapieoption in der Behandlung leichter und mittelschwerer Endometriose-assoziiierter Schmerzsituationen dar. Für den Einsatz der Gestagene in der Sterilitätsbe-

handlung liegen derzeit noch keine adäquaten Ergebnisse vor.

- GnRH-Agonisten: Stellen die rezenteste und zugleich wirkungsvollste Gruppe innerhalb der konservativen Behandlungsmöglichkeiten der Endometriose dar. Nafarelin, Buserelin, Goserelin und Tryptorelin ermöglichen mittels parenteraler oder nasaler Applikation eine Downregulation von GnRH-Rezeptoren und entfalten damit den stärksten antigonadotropen Effekt. Als wesentliche Wirkung resultiert daraus eine komplette Hypoöstrogenämie mit Anovulation und Amenorrhoe. Die maximale Wirkung auf die hormonelle Situation der Endometrioseherde bringt jedoch einige hypoöstrogene Mangelzustände wie vasomotorische Instabilität, Gelenksbeschwerden oder Schleimhauttrockenheit mit sich. Durch den negativen Effekt dieses iatrogenen Hormonmangels auf den Knochenmetabolismus sollte die Gabe von GnRH-Analoga auf eine maximale Applikationsdauer von sechs Monaten beschränkt bleiben.

Wie bei ähnlich komplexen Krankheitsbildern hängt das Therapiekonzept in der Behandlung der Endometriose vor allem vom Schweregrad der Erkrankung und der entsprechenden Symptomatik ab. Als oberste Prämisse sollte immer die Erzielung einer maximalen Remissionsdauer bei tolerablem Nebenwirkungsspektrum zählen. Bei schweren Formen der Endometriose kann jedoch erst der kombinierte Einsatz aus zytoreduktiver, operativer Therapie mit nachfolgender hormoneller Prophylaxe zur langfristigen Rezidivfreiheit führen.

GEBURTSEINLEITUNG MITTELS PROSTAGLANDINEN

W. Walcher
Geburtshilflich-gynäkologische Univ.-Klinik Graz

Ergibt sich die Notwendigkeit einer Geburtseinleitung, z. B. bei Plazenta-insuffizienz, Terminüberschreitung oder Rhesusinkompatibilität, so sind bei reifer Cervix uteri die Applikation von Oxytocin und die Amniotomie Mittel der Wahl.

Bei unreifer Zervix, wie dies bei vorzeitigem Blasensprung häufig und bei knapp 10% der Geburten um den Termin der Fall ist, führt Oxytocin, das nur wehenwirksam, aber nicht muttermundreifend wirkt, leicht zu Überstimulierung des Uterus und damit zu deutlich erhöhter Sectiofrequenz. In diesen Fällen sind Prostaglandine Mittel der Wahl zur Geburtseinleitung. Prostaglandine sind Substanzen, die ubiquitär in allen Organen und Gewebsflüssigkeiten (z. B. im Sperma) vorkommen, wo sie auf Reiz hin aus Arachidonsäure synthetisiert werden. Ihre Halbwertszeit beträgt nur wenige Sekunden bis Minuten, da sie durch gewebsständige Dehydrogenase meist schon bei der 1. Passage vorwiegend in der Lunge metabolisiert werden.

In der Geburtshilfe werden vorwiegend die Prostaglandine E₂ und F_{2α} angewandt. Wegen der hohen uterus-tonisierenden Wirkung wird PG F_{2α} eher in der Behandlung der postpartalen Atonie eingesetzt. Das zur Geburtseinleitung verwendete PG E₂ gibt es in unterschiedlichen Darreichungsformen: als Gel (Prepidil®) als iv.-Gabe (Prostin E₂-Konzentrat zur Infusionsbereitung®), als Prostaglandintablette (Prostin E₂-Vaginaltabletten®) und als Vaginalinsert (Propress®).

Als Nebenwirkungen der Prostaglandine können Temperaturerhöhung, Durchfall, Blutdruckerniedrigung

auftreten. Asthma bronchiale und Augendruckerrhöhung stellen Kontraindikationen für eine Prostaglandinapplikation dar. Die intravenöse Applikation kann starke Wirkungen auf die Gefäßwand bis zur Thrombophlebitis haben. Die unter iv.-Gabe auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen sind bei intravaginaler Applikation deutlich geringer. Die vaginale Applikation durch Tablette und Gel ist schlecht zu steuern und Überdosierung daher möglich. Dieser Nachteil wurde durch die Entwicklung des Vaginalinserts (Propress®) ausgeglichen.

Wegen möglicherweise schädigender Wirkung auf den Fetus sind Prostaglandinderivate und Prostaglandinanaloga zur Geburtseinleitung bei lebendem Fetus nicht zugelassen. Dennoch gibt es zahlreiche, auch metaanalytische Studien darüber, daß Prostaglandinanaloga thermostabil sind und dadurch niedrige Lager- und Herstellungskosten haben.

Samstag, 2. März 2002

PATHOPHYSIOLOGIE UND DIAGNOSTIK DER DROHENDEN FRÜHGEBURT

H. Helmer
Abteilung für Geburtshilfe u. Gynäkologie, Univ.-Frauenklinik Wien

Im Laufe der Schwangerschaft wächst der Uterus kontinuierlich und paßt sich den steigenden Volumina des Feten, der Plazenta und des Fruchtwassers an. Mit zunehmendem Gestationsalter, vor allem in der Zeit nahe zum Termin bereitet sich das Myometrium auf die Wehentätigkeit und die Geburt vor, indem es sein Vermögen, sich zu kontrahieren, also die Kontraktilität, deutlich steigert. Nach dem heutigen Stand des Wis-

sens gibt es während der Schwangerschaft eine Vielzahl von strukturellen, humoralen und zellulären Veränderungen, die letztendlich zur Auslösung regelmäßiger Wehen dienen. Wichtig ist es, zu verstehen, daß es hier zu einem Zusammenspiel von schwangerschaftserhaltenden, das Myometrium relaxierenden, sowie kontraktionsfördernden, letztlich zur Geburt führenden Faktoren kommt. Im Falle einer Störung dieses vor der Geburt in einer Homöostase liegenden Zustandes kann es zur Ausbildung vorzeitiger Wehen und/oder eines vorzeitigen Blasensprunges kommen.

Oftmals kommt es im Laufe der Schwangerschaft zum Auftreten regelmäßiger, zum Teil schmerzhafter uteriner Kontraktionen vor dem errechneten Termin. Nicht jede vorzeitige Wehentätigkeit, die bei diesen Müttern tokographisch aufgezeichnet wird, ist jedoch gleichzusetzen mit einer drohenden Frühgeburt. Oftmals handelt es sich um ungefährliche Kontraktionen, die im englischen Sprachgebrauch mit „false labour“ bezeichnet werden. Hier gibt es zur besseren Abklärung, welche Patientinnen wirklich stationär durch Lungenreifung und Tokolytika behandelt werden müssen, 2 diagnostische Anwendungen:

- Bestimmung der Konzentration des fetalen Fibronectins im Vaginalsekret,
- sonographische Messung der Länge des Zervixkanals.

Der frühe vorzeitige Blasensprung (Preterm Premature Rupture of the Membranes, PPRM) stellt eine besondere Herausforderung für das Management des Geburtshelfers dar. Einerseits besteht die Gefahr einer Schädigung des fetalen Hirns durch die Folgen einer intrauterinen Infektion, andererseits kommt es wegen der kindlichen Unreife nach der Geburt häufig zu neonatalen Komplikationen. Leider gibt es wenige Anhaltspunkte in der Literatur, die das Vorgehen erleichtern, da kaum prospektive Studien zu diesem Thema vorliegen.

Vor der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche überwiegt die Empfehlung eines abwartenden Vorgehens, ab der 30. SSW wird die Entbindung empfohlen, welche Behandlung jedoch zwischen der 24. bis 29. SSW gewählt werden soll, ist größtenteils ungeklärt. Eine Schlüsselstellung in der Diagnostik des vorzeitigen Blasensprunges nimmt das Infektionsscreening zur Abklärung einer Chorioamnionitis ein. Hier gab es in letzter Zeit durch die Anwendung neuer serologischer und sonographischer Methoden bis hin zur Amniozentese Verbesserungen.

Vorzeitige Wehentätigkeit ist oft ein klinischer Hinweis auf ascendierende Infektionen. Insbesondere gilt das für die Wehentätigkeit in Verbindung mit PPRM, unter der Annahme, daß vorzeitige Wehen vor der 30. SSW häufiger durch Infektionen verursacht werden als danach. Der Benefit des Einsatzes von Tokolytika bei PPRM wird daher von einigen Autoren bestritten. Allerdings gilt der Vorteil einer komplett durchgeführten Lungenreifung mittels Kortikosteroiden auch für Schwangerschaften mit PPRM als erwiesen. Unter Tokolyse wird die vollständige Lungenreifung eher komplettiert, wodurch wir an unserer Abteilung von den Vorteilen der Verwendung von Tokolytika bei PPRM überzeugt sind. Auch der Transfer an ein Perinatalzentrum kommt unter Tokolyse wahrscheinlicher zustande als ohne medikamentöse Ruhigstellung des Uterus. Diese Fragestellung unterstreicht die Wichtigkeit eines brauchbaren Infektionsscreenings. Bei Entschluß zur Tokolyse sollte bedacht werden, andere schwangerschaftsbezogene Pathologien wie Diabetes mellitus oder Präeklampsie nicht zu aggravieren. Dies wird durch den Einsatz von Atosiban (Tractocile®) eher erreicht als durch die Applikation von Betamimetika. Ebenso gilt es als erwiesen, daß mütterliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen – insbesondere das gefürchtete Lungenödem – unter Tokolyse mit Atosiban nicht auftreten.

INFEKTIONSSCREENING BEI DROHENDER FRÜHGEBURT

A. G. Zeimet
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Innsbruck

Frühgeburtslichkeit ist mit der höchsten peri- bzw. neonatalen Mortalität und Morbidität assoziiert. Trotz großer Anstrengungen konnte die Frühgeburtsrate in den letzten zwei Jahrzehnten nicht entscheidend gesenkt werden. Obwohl die Ursachen der Frühgeburtslichkeit mannigfaltig sind, haben vaginale Infektionen als wichtigster Kausalfaktor in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen. Bei vorzeitiger Wehentätigkeit und vorzeitigem Blasensprung wurden von verschiedenen Autoren vermehrt *Gardnerella vaginalis*, Ureaplasmen, *Neisseria gonorrhoeae*, Chlamydien sowie Streptokokken der Gruppe B im Vaginalsekret nachgewiesen. Jedoch konnte eine unmittelbare Kausalität nicht restlos bei all diesen pathogenen Keimen bewiesen werden. Bei der sogenannten bakteriellen Vaginose, die durch ein Vorherrschen von *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*-Arten, *Prevotella*, Mykoplasmen sowie *Mobiluncus*-Arten bei gleichzeitigem Verlust der Laktobazillen-Flora gekennzeichnet ist, erhöht sich das Frühgeburtsrisiko erwiesenermaßen um das 2,5- bis 3fache. Ungeklärt bleibt weiterhin der Zeitpunkt der Aszension der Entzündung. Rezente Daten weisen darauf hin, daß intrauterine Infektionen und solche des unteren Blasenpols frühzeitiger als bislang angenommen auftreten und über Wochen unentdeckt bleiben. Es wird ebenfalls die Möglichkeit diskutiert, daß eine intrauterine Kolonisation im Zusammenhang mit Frühgeburtsbestrebungen bereits zum Zeitpunkt der Konzeption bestanden haben könnte. In aller Regel sind die relevanten ascendierenden Infektionen jedoch einfach nachzuweisen und zudem ohne Gefahr für die bestehende Schwanger-

schaft effizient zu therapieren. Beides sind wichtige Voraussetzungen, die zusammen mit der hohen Prävalenz an vaginalen Infektionen in der geschlechtsreifen Population, ein Screening sowohl aus medizinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht prinzipiell befürworten. In prospektiv kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, daß durch ein Screening und eine Behandlung von unkomplizierten vaginalen Infektionen nach der 22. Schwangerschaftswoche eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate erreicht werden kann. Ähnliche Ergebnisse konnten ebenfalls durch die „Erfurter Frühgeburten-Vermeidungsaktion“, basierend auf einer frühzeitigen Diagnose einer vaginalen Dysbiose, durch einfache pH-Messung im Scheidensekret und nachfolgender Therapie erreicht werden.

Bei der drohenden Frühgeburt, welcher Ursache auch immer, sollte ein Infektionsscreening gefolgt von einer adäquaten Behandlung zwei wesentliche Ziele verfolgen:

- 1) die Vermeidung der Frühgeburt selbst sowie
- 2) die Senkung der Infektmorbidität und -mortalität bei der nicht aufzuhaltenden Frühgeburt.

Da eine zusätzliche intrapartale Infektion des Frühgeborenen die Ausgangslage, aufgrund des noch labilen Immunsystems zusätzlich und nicht selten entscheidend verschlechtert, kommt dem unter 2) formulierten Ziel eine oft unterschätzte Bedeutung zu.

PROGNOSE VON FRÜHGEBORENE

R. Trawöger
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde Innsbruck

Die Frühgeburtslichkeit stellt eine Herausforderung für Geburtshilfe und Kinderheilkunde dar, etwa 11 % aller Kinder werden zu früh geboren,

jedoch betreffen 90 % aller Todesfälle im Neugeborenenalter Frühgeborene. Die Gruppe zwischen 500 und 1500 g Geburtsgewicht macht zirka 1 % aller Lebendgeborenen aus, aber verursacht 60 % aller Neugeborenen-todesfälle. Auch die Langzeitmorbidität, aufgrund z. B. zerebraler Bewegungsstörungen, chronischer Lungenerkrankung, Retinopathie und Hörstörungen, ist bei extremen Frühgeborenen überproportional häufig.

Trotzdem darf man sagen, daß die moderne Neonatologie in intensiver Zusammenarbeit mit der Geburtshilfe die Prognose von Frühgeborenen, auch von extrem unreifen Frühgeborenen, entscheidend verbessert hat. So überleben an unserem Zentrum im Schnitt 66 % aller Frühgeborenen unter 750 g Geburtsgewicht und 80 % der Frühgeborenen zwischen 751 und 1000 g Geburtsgewicht. Bei den Frühgeborenen über 1000 g Geburtsgewicht liegt die Überlebensrate über 95 %. Auch die gefürchteten Komplikationen wie schwere Hirnblutungen und schwere Retinopathien sind erfreulicherweise zurückgegangen. Man kann also davon ausgehen, daß gut die Hälfte aller extremen Frühgeborenen ohne schwere Behinderung überleben wird. Für die größeren und reiferen Frühgeborenen ist die Prognose noch wesentlich besser, sodaß man davon ausgehen darf, daß Frühgeborene mit einem Gestationsalter von mehr als 27. SSW eine ausgezeichnete Chance haben, später ein normales Leben zu führen.

Neue Studien zeigen leider, daß Jugendliche, die ein extrem niedriges Geburtsgewicht hatten, im Schnitt etwas schlechtere Schulleistungen zeigen als ihre Altersgenossen mit normalem Geburtsgewicht. Interessanterweise zeigen Studien, daß Geburtshelfer häufig die Prognose von Frühgeburten unterschätzen und daher Maßnahmen wie intrauteriner Transfer an ein Perinatalzentrum, Gabe von antenatalem Betamethason, effektiver Einsatz von Tokolyse, Antibiotika und Schnittentbindung manch-

mal nicht genügend zum Einsatz kommen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Kinderärzten und Frauenärzten ist daher essentiell für eine realistische Einschätzung der Prognose unsere Patienten und für eine entsprechende Therapieplanung.

Forschungsanstrengungen in der Perinatologie müssen einerseits weiter in Richtung Vermeidung von Frühgeburten gehen, andererseits dahin, daß extrem Frühgeborene ihr volles genetisches Potential entwickeln können.

KLINISCHES MANAGEMENT DER DROHENDEN FRÜHGEBURT – ERFABUNGEN MIT TRACTOCILE®

C. Schatten¹, H. Helmer¹, E. Witschko¹, C. Kohlhauser-Vollmuth², M. Hohlagschwandtner¹, E. Dorfmeister², A. Pollak², P. Husslein¹

¹Univ. Klinik für Frauenheilkunde Wien;
²Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien

An der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie der Univ. Klinik für Frauenheilkunde Wien war die Frühgeburtenrate im Jahr 2001 mit 15,6 % mehr als doppelt so hoch wie der Durchschnitt im deutschsprachigen Raum. In Kooperation mit der Klinischen Abteilung Neonatologie, angeborene Störungen und Intensivmedizin der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde wurden 2001 70 % aller extremen Frühgeburten (< 1.500 g) Wiens bzw. 20 % Österreichs betreut.

Ein Grundgedanke der Schwangerenvorsorge ist die „primäre Prävention“, die der Aufklärung und Beratung der Schwangeren über die Symptomatologie einer drohenden Frühgeburt (FG) und die Möglichkeiten zur Verbesserung ihrer Lebenssituation am

Arbeitsplatz (Mutterschutzgesetz) dient. Maßnahmen der „sekundären Prävention“ sind Screening-Untersuchungen (Zervix-Ultraschall, Vaginalabstriche, Tokometrie etc.) zur Früherfassung von Schwangerschaftsproblemen.

Der intrauterine Transport der drohenden FG an ein Antenatalzentrum, die Lungenreife des Feten, die Tokolyse, die Infektionsabklärung und Antibiose, die Aufklärung der Eltern über die geburtshilfliche Gesamtsituation, den optimalen Geburtsmodus und die Prognose des Kindes, sowie die postpartale Betreuung der FG an einer neonatologischen Intensivereinheit (NICU), sind die tragenden Säulen des klinischen Managements der FG.

Seit Mai 2000 werden Schwangere der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie der Univ. Klinik für Frauenheilkunde Wien mit Tractocile tokolysiert. Einschlusskriterien sind vorzeitige Wehen in der 20.–34. Schwangerschaftswoche (SSW) und eine Zervixverkürzung auf ≤ 30 mm (Zervix-Ultraschall) oder ein positiver Fibronectin-Test. Weitere Einschlusskriterien sind der vorzeitige Blasenprung (PROM), vaginale Blutungen und die Zervixinsuffizienz mit prolabierter Fruchtblase. Obwohl die Zervixinsuffizienz definitionsgemäß ohne Wehen einhergeht, werden diese Patientinnen im Rahmen der Lungenreifefestimulation tokolysiert, um einer Cortison-assoziierten Wehenauslösung prophylaktisch entgegenzuwirken. Ausschlusskriterien sind die Chorioamnionitis, „false labour“ entsprechend einer Wehenfrequenz $< 4/30$ min, der intrauterine Fruchttod und mütterliche Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung.

Bisher konnten 208 Patientinnen, die mit Tractocile® tokolysiert wurden, ausgewertet werden. Die Hauptdiagnosen verteilen sich auf 133 Schwangere mit vorzeitigem Wehen, 48 mit PROM, 20 mit Zervixinsuffizienz und 7 mit vaginalen Blutungen.

Das mütterliche Alter betrug bei der stationären Aufnahme 28,4 Jahre (Mw). 105 Schwangere waren erstgebärend, 66 zweit-, 25 dritt-, 10 viert- und eine sechstgebärend. Unter 207 Schwangeren fanden sich 20 Zwillings- und 8 Drillingschwangerschaften. Das durchschnittliche Gestationsalter bei stationärer Aufnahme (Tokolysebeginn) der Mütter ($n = 207$) war 26,84 SSW (Mw, SD $\pm 3,78$), die Zervixlänge bei 108 Schwangeren ≤ 30 mm (58,7%), bei 70 > 30 mm (38,0%) und in 6 Fällen ein Muterndmundbefund (3,3%), der Fibronectin-Test ($n = 125$) bei 68 (54,4%) positiv und der Reinheitsgrad (RG) des Vaginalsekrets bei 15 Schwangeren RG 0, 102 RG I, 31 RG II, 10 RG III und 20 RG IV. Vor Tokolysebeginn war in 40 (19,3%) Fällen das C-reaktive Protein ($n = 207$) > 2 mg/dl und in 41 (19,8%) Fällen die Leukozytenzahl ($n = 207$) > 16.000 G/l. Bei 22 von 199 Schwangeren wurde zum Ausschluß einer Amniochorionitis eine Amniozentese durchgeführt.

Von 197 Schwangeren wurden 58 vor dem Antenataltransport an unsere Abteilung mit einem Beta-Mimetikum tokolysiert. 154 von 194 ausgewerteten Schwangeren erhielten einen Zyklus, 24 zwei, 6 drei, 3 vier, 3 fünf, 1 sechs und 2 sieben Zyklen Tractocile in der gewohnten Dosierung (6,75 mg Bolus, 18 mg/h über 3 Stunden und 6 mg/h über 45 Stunden).

Die Wehenfrequenz vor Tokolysebeginn war 3,74/30 min (Mw, SD $\pm 4,68$) und 1,21/30 min (Mw, SD $\pm 2,74$) 3–12h nach Tokolysebeginn. Der Tokolyseerfolg (Effektivität von Tractocile) betrug bis 48 Stunden nach Tokolysebeginn 78,74% (163/207 unentbunden) und bis 7 Tage nach Tokolysebeginn 66,50% (133/200 unentbunden). Die durch die Tokolyse erreichte Schwangerschaftsverlängerung (Effizienz von Tractocile®) betrug bezogen auf alle Gestationsalter (SSW 20–34) 30,11 Tage (Mw, $n = 183$), bezogen auf die Hauptdiagnose vorzeitige Wehen,

vaginale Blutungen ($n = 121$) 35,45 Tage (Mw, SD $\pm 33,11$) bzw. PROM ($n = 44$) 10,9 Tage (Mw, SD $\pm 17,01$) und bezogen auf die Kinderzahl 32,45 Tage (Mw, SD $\pm 33,58$) bei Einlingen und 23,19 Tage (Mw, SD $\pm 19,52$) bei Mehrlingen. Das Gestationsalter bei Geburt der Kinder ($n = 182$) betrug 31,36 SSW (Mw, SD $\pm 5,29$).

In 109 (59,89%) Fällen wurde eine Sectio caesarea durchgeführt. 73 Kinder wurden spontan geboren (inkl. 1 Vakuum, 1 Cergem-Einleitung, 1 Abortus).

Mütterliche Nebenwirkungen traten zum überwiegenden Teil nur bei Verabfolgung des Bolus auf, wobei 10 Mütter (5,13%) über Hitzegefühl (Flush), 16 (8,21%) über Schwindelgefühl (Hypotonie), 22 (11,28%) über Übelkeit und Erbrechen und 2 (1,02%) über Kopfschmerzen klagten. 145 (74,36%) von 195 Müttern hatten keine Nebenwirkungen. Bei Ersatz des Bolus durch eine Kurzinfusion (6,75 mg Tractocile® verdünnt auf 10 ml NaCl über 3–5 min) konnte im allgemeinen Nebenwirkungsfreiheit erzielt werden.

In 64 Fällen mußte wegen Ineffektivität von Tractocile® oder Nebenwirkungen ($n = 8$) ein Alternativtokolytikum (Gynipral®) eingesetzt werden. Diese Notwendigkeit bestand bei 31 Müttern innerhalb von 48 h bzw. bei 33 Müttern zwischen 48 h bis 7 Tage nach Tokolysebeginn mit Tractocile. In der Folge konnte bei 10/31 (< 48 h) bzw. 23/33 Müttern (48 h – 7 d) Wehenfreiheit unter Tokolyse mit Gynipral erzielt werden.

Das Gestationsalter der Kinder ($n = 182$) bei der Geburt lag bei 14 (7,7%) < 24 SSW, bei 22 (12,1%) zwischen der 24.–26. SSW, bei 18 (9,9%) zwischen der 27.–28. SSW, bei 65 (35,7%) zwischen der 29.–33. SSW, bei 34 (18,7%) zwischen der 34.–37. SSW und bei 29 (19,5%) > 37 SSW. Das Geburtsgewicht betrug bei 7 (4,0%) Kindern < 500 g

und lag bei 19 (10,9%) zwischen 500–750 g, bei 19 (10,9%) zwischen 751–1000 g, bei 43 (24,7%) zwischen 1001–1500 g, bei 28 (16,1%) zwischen 1501–2000 g, bei 17 (9,8%) zwischen 2001–2500 g und bei 41 (23,6%) > 2500 g. Der arterielle Nabelschnur-pH-Wert war im Mittel 7,25 (n = 128) und der venöse pH-Wert 7,32 (n = 105). Der 1-Minuten-Apgar-Wert war 7,56 (Mw, n = 153) und der 5-Minuten-Apgar-Wert 8,67 (Mw, n = 152). Die durchschnittliche Dauer der Respiratortherapie betrug 1,64 d (Mw, SD $\pm$ 5,9). Bei 106 (79,7%) Kindern war keine Respiratortherapie erforderlich. Für 25 von 130 Neugeborenen war keine intensiv-neonatologische Betreuung notwendig. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer an der NICU war 13,7 d (Mw, SD $\pm$ 18,2), wobei 30% aller Kinder durchschnittlich 1 Woche intensiv betreut wurden. Sieben Kinder verstarben im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes an der NICU. Die Gesamtaufenthaltsdauer der Kinder an der Kinderklinik (bzw. im Transferierungsspital) betrug 30,9 d (Mw, SD $\pm$ 36,2) und dauerte bei 18 (21,4%) 1 Woche.

Die Morbidität der Neugeborenen war gekennzeichnet durch RDS (97/129; 75,19%), Sepsis (54/117; 48,65%) und IVH (21/109; 19,27%), wobei dies in erster Linie der Frühgeburtlichkeit der Kinder zugeschrieben werden mußte. Dagegen erschien die Rate an Apnoen < 4. LT von 85/125 (68%) als erhöht, verglichen mit Kindern von Müttern mit Beta-Mimetika-Tokolyse. Weitere Morbiditätsparameter, wie PDA (15/81; 18,52%), Hypoglykämie (11/110; 10%), Anämie (11/97; 11,34%), Hypotonie (9/105; 8,57%) und Thrombopenie (6/101; 5,94%) traten in der üblichen Häufigkeit Frühgeborener auf bzw. schienen nicht Tractocile®-assoziiert zu sein.

Zusammenfassend kann die anhand unserer Daten ermittelte Effektivität und Effizienz des Oxytocin-Rezeptor-antagonisten Tractocile® jener von

Beta-Mimetika als mindestens gleichwertig bezeichnet werden. Dagegen liegt die Nebenwirkungsrate von Tractocile® deutlich unter jener der Beta-Mimetika. Die neonatale Morbidität von Tractocile® scheint mit der von Beta-Mimetika vergleichbar zu sein, wobei eine scheinbar erhöhte Apnoe-Rate vor dem 4. Lebenstag mittels eines größeren Patientenkollektivs verifiziert werden müßte. Die signifikant höheren Kosten einer Tokolyse mit Tractocile® gegenüber Beta-Mimetika sollten durch das hohe Sicherheitsprofil für Mutter und Kind und die Einsparung von Folgekosten an der NICU gerechtfertigt sein.

AKUTTOKOLYSE MIT ATOSIBAN — EINE THERAPIEOPTION IN DER ZUKUNFT?

*P. Afschar, W. Schöll, R. Winter
Klinische Abteilung für Gynäkologie
und Geburtshilfe, Univ. Klinik Graz*

Seit ca. 1970 wird in vielen Kliniken zur Behebung einer weheninduzierten akuten fetalen Hypoxie die Akuttokolyse mit Betasympathomimetika zur intrauterinen Reanimation (IUR) des Fetus durchgeführt. Das Ziel besteht in einer Verkürzung bzw. Vermeidung einer Hyp-/Anoxieperiode, Vermeidung der geburtshilflichen Notoperation mit Zeitgewinn für diagnostische, organisatorische und therapeutische Maßnahmen und unter günstigen Voraussetzungen überhaupt Vermeidung des operativen Eingriffes. Durch medikamentöse Wehenhemmung kann die durch Reduktion der maternalen und oder fetalen placentaren Durchblutung bedingte fetale Notsituation in wenigen Minuten behoben werden. Der Wirkungsmechanismus der Tokolytika besteht in einer Verbesserung der durch die Wehentätigkeit eingeschränkten uterinen und /oder umbilikalischen Durchblutung. Die fetale

Reoxygenierung erfolgt in der Regel in 2–5 Minuten.

Die Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit Atosiban scheint gleich effektiv zu sein wie Hexoprenalin, wenngleich die mütterliche Nebenwirkungsrate signifikant geringer ist als bei Betamimetika. Darüber hinaus sind Betamimetika effektiv in der Behandlung bei IUR. Die relativ hohen Dosen verabreicht bei fetaler Reanimation und das Vorhandensein von schweren mütterlichen Nebenwirkungen bei Betamimetika in diesen Fällen führte zur Idee, Atosiban bei IUR zu verwenden.

Die Häufigkeit einer Akuttokolyse bei IUR beträgt zwischen 5–10% pro Jahr bei 3000 Geburten an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Univ.-Klinik Graz.

Das wesentliche Ziel der präoperativen Tokolyse als Notfallmaßnahme bei akuter fetaler Hypoxie wird mit der Geburt eines lebensfrischen, nicht azidotischen Kindes in ca. 75% der Fälle erreicht. In einem großen Prozentsatz (ca. 60%) kann nach Behebung der akuten Hypoxie die Spontangeburt abgewartet werden. Insbesondere die hohe kardiale Nebenwirkungsrate von Betamimetika bei IUR erhöht die klinische Bedeutung der Anwendung von Atosiban bei IUR.

Eine vor kurzem durchgeführten Studie, betreffend Atosiban versus Hexoprenalin bei IUR, an der Klinischen Abteilung für allgemeine Gynäkologie und Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz ergab drei signifikante Unterschiede zwischen Atosiban und Hexoprenalin. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei Palpitationen, Wiederauftreten der Wehentätigkeit und mütterlichen Tachykardien. Dies führt zum Schluß, daß Atosiban eine Therapieoption bei IUR darstellen könnte, allerdings müssen weitere Studien mit weit höheren Fallzahlen abgewartet werden.

DIE ROLLE VON LH BEI DER OVARIELLEN ÜBERSTIMULATION

L. Wildt

Universitäts-Frauenklinik Erlangen

Follikelreifung, Ovulation und Corpus luteum-Funktion während des menstruellen Zyklus der Frau werden durch die hypophysären Gonadotropine LH und FSH kontrolliert. Die Zwei-Zell-Theorie der ovariellen Steroidbiosynthese und Follikelreifung besagt, daß durch LH die Produktion von Androgenen in der Theka interna stimuliert wird; die Androgene gelangen durch Diffusion in die Granulosa-zellschicht des Follikels und werden dort durch die Aromatase, welche unter der Kontrolle von FSH steht, zu Östrogenen metabolisiert. Ein Überwiegen der LH-Aktivität führt demnach zu einer Überflutung der Granulosazellen mit Androgenen, was in Gegenwart niedriger FSH-Spiegel und damit niedriger Aromataseaktivität zur Atresie des Follikels führt. In Gegenwart erhöhter FSH-Konzentrationen und entsprechend erhöhter Aromataseaktivität kommt es zur Reifung multipler Follikel, zur Polyovulation und in einem Teil der Fälle zum ovariellen Überstimulations-syndrom, welches eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation der ovariellen Stimulationsbehandlung darstellen kann. Die Follikelreifung und Östrogenbiosynthese in der Follikelphase des menstruellen Zyklus sind demnach die Folge eines koordinierten und balancierten Zusammenspiels von LH und FSH unter Einbeziehung negativer Rückkopplungsschleifen zwischen Ovar und Hypophysenvorläppen.

Mit steigendem LH/FSH-Quotienten nehmen sowohl die Zahl der reifen Follikel als auch das Risiko des Überstimulations-syndroms zu. Die Suppression von LH durch Gabe von GnRH-Agonisten oder Antagonisten kann dies nur zum Teil verhindern; dies weist darauf hin, daß nicht nur

die Gonadotropinspiegel im Serum, sondern auch die ovarielle Reaktion auf die gonadotrope Stimulation von kritischer Bedeutung für die Follikelreifung sind. Die Empfindlichkeit des Follikels gegen Gonadotropine wird unter anderem durch die Vaskularisation des Follikels und durch die lokale Produktion von Cytokinen, z. B. VEGF, moduliert.

Bei der ovariellen Stimulation mit exogenen Gonadotropinen werden die physiologischen Regelmechanismen umgangen. Eine kontrollierte Stimulation durch Adaption der applizierten Dosis ist nur in beschränktem Umfang möglich. An die Herstellung hochgereinigter Gonadotropinpräparationen – vor allem von FSH – sowie an die Synthese von Gonadotropinen mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technik hatte sich die Erwartung geknüpft, damit die ovarielle Stimulation besser kontrollieren zu können und die Resultate der Stimulationsbehandlung insgesamt zu verbessern. Diese Hoffnungen haben sich nur zu einem geringen Teil erfüllt. Auch bei der Anwendung reiner FSH-Präparationen und unter hypophysärer Downregulation durch GnRH-Agonisten bzw. Blockade durch Antagonisten kann weder die Reifung multipler Follikel noch die Entstehung eines Überstimulations-syndroms verhindert werden. Die niedrigen Konzentrationen von LH sind offenbar für die Stimulation der Follikelreifung ausreichend.

Hinsichtlich der Qualität der Follikel und der Eizelle – gemessen an der Schwangerschaftsrate – ist daher die Stimulation mit hochgereinigtem FSH oder rekombinanten Präparaten der Behandlung mit den klassischen urinären Präparaten mit hohem LH-Anteil nicht überlegen. Es bleibt jedoch zu überprüfen, ob durch eine physiologischere Art der Verabreichung der Gonadotropine eine verbesserte Kontrolle der Follikelreifung während der ovariellen Stimulation erreicht werden kann.

GONADOTROPINE – REINHEIT UND SICHERHEIT

H. Reichl

Hämosan Life Science Services,
Vienna Biocenter, Austria

Die Produktion von humanen menopausalen Gonadotropinen aus Harn hat eine lange Tradition, die Mindestanforderungen an die verwendeten Produkte sind in etlichen Monographien von Pharmakopöen festgelegt. Die darin niedergelegten Reinheitsanforderungen reflektieren den Stand der Technik der Proteinreinigung zur Zeit des Entstehens der Monographien, sind nach heutigem Wissensstand aber sehr gering (z. B. etwa 2–4 % Proteinreinheit). Es gab daher in den letzten Jahren zwei Entwicklungen zur Herstellung neuer Präparate:

- rekombinante Herstellung der Hormone in Zellkultur
- Reinigung der Hormone aus Harn bis zur Homogenität (> 98 % rein)

Beide Wege führten zu registrierten Arzneimitteln, die seit einigen Jahren höchst erfolgreich in Behandlungen ihre hohe Wirksamkeit und auch Sicherheit bewiesen. Die Vor- und Nachteile beider Produktgruppen werden diskutiert und gegenübergestellt, wobei besonderes Augenmerk auf die Reinheit, Virus- und Prionensicherheit gelegt wird:

Reinheit

Rekombinantes FSH ist über 98 % rein; die restlichen Begleitsubstanzen sind tierischen, nicht menschlichen Ursprungs. Hochgereinigtes Gonadotropin aus Harn ist ebenfalls über 98 % rein, die verbleibenden Unreinheiten sind menschlichen Ursprungs.

Virussicherheit

Rekombinante Produkte können nicht durch Humanviren, wohl aber durch tierische Viren (z. B. aus Zell-

kulturmedien) verunreinigt sein. Sowohl „sourcing“ als auch „screening“ der eingesetzten Produkte tierischen Ursprungs können dieses Risiko beträchtlich reduzieren. Gonadotropin aus Harn hat in den Jahrzehnten seiner bisherigen Verwendung auch in der ungereinigten Form keinen einzigen nachgewiesenen Fall einer viralen Infektion einer Empfängerin verursacht. Drei Produktionsschritte wurden in Validierungsstudien überprüft und erbrachten überzeugend hohe „safety margins“. Die neuen, zusätzlichen Reinigungsschritte erhöhen die Produktsicherheit noch weiter.

Prionensicherheit

Neue Forschungsergebnisse legen nahe, daß PrP^{Sc}, die Protease-resistente Isoform des normalen zellulären Prion-Proteins, PrP^C, im Blut und Urin von infizierten Tieren und Menschen nachgewiesen werden kann [1, 2]. Obwohl im Harn die Infektiosität nicht nachgewiesen werden konnte, kann die Präsenz von PrP^{Sc} in Blut und Urin als nützlicher „Marker“ für die frühe Diagnose von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (TSEs) in Tier oder Mensch dienen. Die Produktion des humanen menopausalen Gonadotropins (hMG) aus Harn, sowie die rekombinanten Gonadotropin-Präparationen, welche in Protokollen zur ovariellen Stimulation eingesetzt werden, gehören zu jenen Bereichen der pharmazeutischen Industrie, die geeignete Schritte zur Sicherung der Arzneimittelsicherheit benötigen. Die hMG-Präparationen haben das theoretische Risiko der Infektion von den Spendern des Urins, während die Produktion von rekombinantem Gonadotropin den Gebrauch von fetalem Kälberserum oder anderer tierischer Sera oder Proteine als Teil des Zellkulturmediums einschließt. Der rekombinante Reinigungsprozeß verwendet zusätzlich monoklonale Antikörper, die ebenfalls ein theoretisches Kontaminationsrisiko aufweisen. Effiziente und robuste Inaktivierungs-

schritte müssen identifiziert, ggf. implementiert und validiert werden, um das minimale Infektionsrisiko weiter zu reduzieren. Die Validierung dieser Prozeßschritte ist notwendig, bevor wir sicher sein können, daß das Risiko einer Kontamination vernachlässigbar klein ist.

Die Reinigung aus dem Harn enthält viele Schritte, die höchstwahrscheinlich Prionen entfernen und daher das extrem geringe Risiko einer Prionenübertragung noch weiter (um einige Größenordnungen!) reduzieren. Validierungs-Experimente werden quantitativ meßbare Werte dieser Risikoreduktion für eine Risikoanalyse liefern.

Literatur:

1. Brown P, Rohwer RG, Dunstan BC, MacAuley C, Gajdusek DC, Drohan WN. The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 1998; 38: 810–6.
2. Shaked GM, Shaked Y, Kariv Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. A protease resistant PrP isoform is present in urine of animals and humans affected with prion disease. *J Biol Chem* 2001; 276: 31479–82.

MINIHISTEROSKOPIE UND STERILITÄT

G. Freude
GYNANDRON – Institut für Fortpflanzungsmedizin und Endokrinologie und Gyn.-geburtshilfl. Abteilung des Krankenhauses Wien-Lainz

1976 wurde die CO₂-Hysteroskopie von Lindemann in die Gynäkologie eingeführt. Wegen technischer Unzulänglichkeiten konnte sich diese Methode in der gynäkologischen Routine nicht durchsetzen. Den wirklichen Durchbruch brachte die Entwicklung moderner Video-Hysteroskopie-Systeme unter Verwendung flüssiger Distensionsmedien. Dadurch

war nicht nur eine rasche intrauterine Diagnostik möglich geworden, sondern auch die operative Beseitigung intrauteriner Pathologien, wie Septen, Myome oder Polypen.

Hauptindikation für die Hysteroskopie stellen jedoch nicht nur rezidivierende therapieresistente Metrorrhagien oder im Ultraschall diagnostizierte suspekta intrauterine Veränderungen dar, sondern auch Sterilität und Infertilität. Vor allem die problemlose hysteroskopische Beseitigung von Utersussepten, intrakavitären Polypen oder Myomen spielen bei frustranen IVF-Versuchen, Abortus habitus oder langjähriger Sterilität eine wichtige Rolle. Um Kinderwunschpatientinnen zum raschen Ausschluß einer intrauterinen Sterilität- oder Infertilitätsursache eine Vollnarkose zur Durchführung der Hysteroskopie zu ersparen, wurden ambulante Hysteroskopiesysteme entwickelt. Mit diesen Systemen mit geringerem Schaftdurchmesser ist eine diagnostische Hysteroskopie ohne Narkose, ev. mit Schmerzdämpfung, möglich. Bei Vorliegen einer intrauterinen Pathologie konnten mit den herkömmlichen ambulanten Hysteroskopiesystemen jedoch keine weiteren operativen Schritte gesetzt werden.

Mit der Einführung neuer operativer Mini-Hysteroskopiesysteme ist jetzt auch ein ambulantes hysteroskopisches Operieren ohne Narkose möglich geworden. Die neuen Systeme ermöglichen die Verwendung von 2 mm-Instrumenten (Scheren, Faßzangen), die bisher auch bei herkömmlichen Systemen in Narkose eingesetzt worden sind. Somit können Utersussepten jetzt auch mit der ambulanten Mini-Hysteroskopie entfernt werden.

Seit kurzer Zeit ist auch mit dem Einsatz neuer bipolarer Elektroden die Entfernung von Polypen oder kleinen Myomen mit Hilfe der ambulanten Mini-Hysteroskopie möglich geworden. Der Vorteil der modernen, ambulanten Mini-Hysteroskopie ist

die Diagnostik und gleichzeitige Therapie bestimmter intrauteriner Pathologien.

NEUE ENTWICKLUNGEN DER BIOTECHNOLOGIE IN DER REPRODUKTIONSMEDIZIN

K. Illmensee
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Innsbruck

Seit einigen Jahren ist die Reproduktionsmedizin durch bedeutende Fortschritte in der Anwendung biotechnologischer Methoden nicht nur bereichert, sondern auch eindrucksvoll weiterentwickelt worden. Diagnostische Verfahren zur embryonalen Früherkennung von vererbten Krankheiten werden erfolgreich in der assistierten Reproduktion eingesetzt. Stammzellen aus Embryonen, Feten oder Nabelschnurblut werden nicht nur für Forschungsprojekte bereitgestellt, sondern auch schon gezielt für therapeutische Zwecke in der regenerativen Medizin eingesetzt. Die in diesem Zusammenhang sich ergebenden, gesellschaftspolitisch tiefgreifenden Entwicklungen betreffen das reproduktive und therapeutische Klonen zur Erzeugung von embryonalen Stammzellen. Weitreichende und vielseitige Anwendungen von rekombinanten menschlichen Genprodukten ermöglichen die biotechnologische Erschließung von menschlichen Proteinen in geklonten transgenen Nutztieren. Über das pharmazeutische Klonen werden zukünftig zahlreiche menschliche Genprodukte für den medizinischen Bereich neu erschlossen. Mit modernen biotechnologischen Verfahren können die molekularen Prozesse während der embryonalen Säugerentwicklung untersucht und aufgeklärt werden. Die daraus resultierenden Erkenntnisse über die jeweiligen Genaktivitäten und Entwicklungsprozesse lassen sich auch erfolgreich auf die Reproduktionsmedizin übertragen

und führen zum weiteren Verständnis der komplexen physiologischen Interaktionen während der frühen Entwicklung des menschlichen Embryos.

Diagnostik

Mit einer, seit einigen Jahren anwendbaren Präimplantations-Gen-Diagnose (PGD) stößt die Reproduktionsmedizin in Grenzbereiche ärztlichen Handelns vor. Ziel und Zweck der PGD ist es, bei Paaren mit erblichen Gendefekten oder Chromosomenstörungen die künstlich befruchteten Embryonen mit molekularen Methoden (PCR und FISH) zu untersuchen, um so feststellen zu können, ob die zu erwartende Erbkrankheit beim Embryo vorliegt oder ob ein Embryo die entsprechende molekulargenetisch gesunde Erbanlage trägt. Bei einer Indikation für PGD müssen der Schweregrad der Erkrankung, die Therapiemöglichkeiten und die Prognose der Erbkrankheit sowie das genetische Risiko einer Weitervererbung zuvor von humangenetischer Seite geklärt werden. Der Anwendungsbereich der PGD liegt in der assistierten Reproduktion und sollte Paaren mit einem erhöhten Risiko für Kinder mit genetisch bedingten und vererbten Erkrankungen zur Verfügung stehen.

Die PGD ermöglicht es, Anomalien des Erbgutes bereits vor der Rückimplantation des Embryos in den Uterus aufzudecken. Ohne PGD kann üblicherweise erst im Verlauf der Schwangerschaft eine Chorionzotten-Biopsie oder eine Amniozentese als pränatale Diagnose durchgeführt werden, um zytogenetisch oder molekularbiologisch nach möglichen Chromosomenanomalien und Erbschäden zu fahnden. Sollte sich herausstellen, daß der Embryo oder Fetus genetisch defekt ist, würde ein legaler Abort als medizinische Indikation vorliegen. Mit PGD hingegen kann dieses physiologische und psychologische Trauma eines eingeleiteten Schwangerschaftsabbruches nahezu verhindert werden, wenn nicht

die genetisch defekten, sondern nur die genetisch gesunden Embryonen rückverpflanzt werden.

Reproduktion

Die wissenschaftliche und praktizierte Aktualität des reproduktiven Klonens beim Säugetier reicht zurück bis 1981, als wir derartige Experimente erstmals und erfolgreich an Mäusen und mit embryonalen Spenderzellen durchgeführt haben. Zu diesem Zeitpunkt setzte weltweit nicht nur ein wissenschaftlicher, sondern auch ein massenmedialer Diskurs über das Für und Wider des Klonens ein. Befürchtungen und Visionen von geklonten Menschen, die damals laut wurden, schienen sich 1993 zu bestätigen, als in den USA die ersten Klon-Versuche mit menschlichen Embryonen gestartet, später jedoch wieder abgebrochen wurden. 1997 wurde erstmals ein geklontes Säugetier aus den somatischen Zellen einer erwachsenen Spenderin geschaffen. Klon-Schaf „Dolly“ machte weltweit Schlagzeilen. Noch im selben Jahr erfolgte der Sprung zu den Primaten, als Rhesus-Affen mittels embryonaler Stammzellen als Kern-Spender geklont wurden. Zu Beginn des Jahres 2000 wurde über Klon-Kälber berichtet, die von adulten Fibroblasten-Zellkernen aus einer dreimonatigen in vitro-Kultur stammten. Ende 2001 berichtete die amerikanische ACT-Firmengruppe über reproduktive Klonversuche zur Erzeugung menschlicher Embryonen. In einer Pressemitteilung versicherten die Autoren, daß sie zukünftig geklonte menschliche Embryonen nur zur Gewinnung von Stammzellen für therapeutische Zwecke einsetzen werden.

Therapie

Stammzellen (ES-Zellen) aus menschlichen Embryonen – ob geklont oder in der assistierten Reproduktion erzeugt – können erfolgreich in geeigneten Nährlösungen kultiviert werden. Sie bleiben diploid und konservieren ihre embryonalen Eigen-

schaften über viele Zellteilungen hinweg. Die ES-Zellen könnten zukünftig in der Gewebe- und Organ-Therapie zur Verwendung kommen, sollten aber zuvor mit biotechnologischen Methoden intensiv erforscht werden, um ihren medizinischen Einsatz sicherzustellen. In das therapeutische Klonen werden große Erwartungen für die regenerative Medizin gesetzt. Die Züchtung von fetalen Stammzellen (FS-Zellen) aus menschlichem Abort-Gewebe oder Nabelschnurblut ist mittlerweile weltweit etabliert worden. Unter geeigneten Kulturbedingungen lassen sich verschiedene und in ihrer Entwicklungskapazität vielseitige (pluripotente) FS-Zellen isolieren, die sich gewebe- und organspezifisch weiterentwickeln. In einer somatischen Zelltherapie können zukünftig genetisch intakte FS-Zellen zur Behandlung von Diabetes (pankreatische Inselzellen), Morbus Parkinson (neuronale Zellen), Thalassämie und Sichelzellanämie (hämopoetische Zellen), Hämophilie (Fibroblasten),

Immundefizienz oder Infektionskrankheiten (lympho- und myelopoe-tische Zellen), Leberinsuffizienz und Hypercholesterinämie (hepatische Zellen), Defizienz des von Willebrand-Faktors (endotheliale Zellen) sowie Lesch-Nyhan-Syndrom, Niemann-Pick-Krankheit, Morbus Gaucher oder bei Leukämie (Zellen der Blutbahn) verwendet werden, um nur einige Anwendungsbereiche für mögliche therapeutische Zwecke aufzuzeigen.

Pharmazeutik

Rasante Fortschritte in der Grundlagenforschung der Säuger-Gentechnologie haben die Pharmaindustrie revolutioniert. Biotechnologisch erzeugte Arzneimittel werden aus der menschlichen Erbsubstanz gewonnen. Von dieser atemberaubenden Entwicklung hat nicht zuletzt auch die Reproduktionsmedizin auf vielfältige Weise profitiert. Das pharmazeutische Klonen beinhaltet eine Fülle von komplexen und vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten.

Säuger-Stammzellen können in großtechnisch angelegten Kulturen geklonte menschliche Genprodukte synthetisieren, die – isoliert und gereinigt – zur jeweiligen therapeutischen Anwendung gelangen. So werden rekombinante Hormone erfolgreich in der Reproduktionsmedizin eingesetzt. Geklonte Nutztiere können menschliche Proteine, Enzyme, Impfstoffe, Antikörper oder Anti-

gene produzieren. Dies kann dadurch erzielt werden, daß geklonte menschliche Gene in embryonale Stammzellen des jeweiligen Nutztieres eingeschleust werden. Die gentechnologisch veränderten Stammzellen werden für reproduktives Klonen eingesetzt, sodaß die daraus resultierenden transgenen Nutztier-Klone die betreffenden menschlichen Gene in ihrem Erbgut tragen und auch weitervererben.

Weiterführende Literatur:

Illmensee K. Cloning in reproductive medicine. J Assist Reprod Gen 2001; 18: 451–67.
Illmensee K. Biotechnology in reproductive medicine. Differentiation 2002; 69: 167–73.

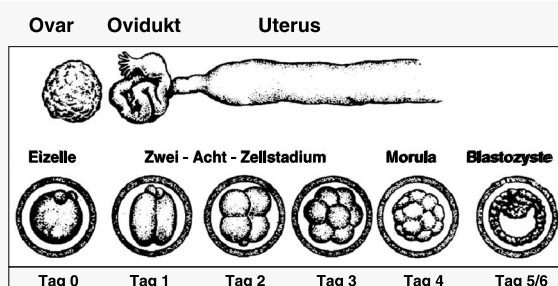
Sonntag, 3. März 2002

DURCHFÜHRUNG UND STELLENWERT DER NATIV- UND KONTRASTSONOGRAPHIE IN DER STERILITÄTSABKLÄRUNG

A. Alge
Univ. Klinik für Frauenheilkunde,
Innsbruck

Tubare Sterilität ist ein häufiger Grund für weibliche Unfruchtbarkeit und betrifft 10–15 % aller Paare in den industrialisierten Ländern. Fehlbildungen des Uterus sind eine gesicherte Ursache für gehäuftes Abortgeschehen, Frühgeburtslichkeit und Geburtskomplikationen. Bisher kennen wir kein Screeningverfahren für eine nicht-invasive Abklärung dieser Veränderungen. Daher gibt es lediglich schwankende Prävalenzangaben, die für die Gesamtheit der uterinen Malformationen bei 0,08–4,5 % für asymptomatische fertile Frauen, und bei 1,0–10,4 % für Infertilitätskollektive liegen.

Abbildung 1: Biotechnologie am Säugerembryo



ICSI	Embryo-Teilung multiples Klonen	Embryo-Teilung geklonte Zwillinge
Polkörper- Transfer	Embryo-Aggregation Chimären	Zell-Transfer Chimären
Kern- und Zytoplasma- transplantation	reproduktives Klonen	embryonale Stammzellen therapeutisches Klonen
reproduktives Klonen	Gen-Transfer	transgene Stammzellen pharmazeutisches Klonen
Gen-Transfer Keimbahn- Therapie	molekulare und biochemische Untersuchungen	Präimplantations- Diagnostik (PGD)
Präimplantations- Diagnostik (PGD)	Präimplantations- Diagnostik (PGD)	

Die Indikationsstellung zur operativen Korrektur beider Störungen unterliegt derzeit einem Wandel durch ein geringeres Risiko in der Anwendung moderner endoskopischer Techniken. Großteils basiert diese Indikationsstellung noch auf einer Summenindikation aus Abortanamnese, deskriptiven Vorbefunden und subjektiver Einschätzung durch den Operateur.

Familien-, Zyklus- und Sterilitätsanamnese sind wichtige Indikatoren für die Identifizierung von Risikopatientinnen, die nach einer weiterführenden Abklärung verlangen. Mit der Nativ- und Kontrastsonographie stehen uns zwei Methoden mit verschiedener Wertigkeit zur Verfügung. Bildgebende Diagnostik und operative Beurteilung lassen bis dato keine umfassendere quantitative Beurteilung zu.

In eine Pilotstudie untersuchten wir daher mittels Nativ-Kochsalz (SIS)- oder Kontrastsonographie (HyCoSy) 79 Patientinnen mit primärer oder sekundärer Sterilität. In 82 % aller Frauen ergab die Vaginalsonographie einen negativen Befund. In 18 % fand sich eine positive Befundbestätigung durch ein operatives Verfahren. Im Vergleich der drei sonographischen Methoden bei 49 Patientinnen zeigt die Hysterokontrastsonographie die höchste Aussagekraft. Wir untersuchten ebenfalls die Wertigkeit eines präoperativ bestimmten Index (MUI) aus einer sonographischen Dreifachmessung in der Erkennung von Uterusfehlbildungen.

Durch drei Meßstreckenabnahmen aus der Myometriumdicke im median-sagittalen Längsschnitt sowie über den Tubenwinkeln beidseits berechnen wir einen Index, für den sich bei 22 Patientinnen in der Differenzierung zum Vorliegen einer Malformatio uteri ein Cut-off Wert von $\geq 6,0$ mm ergibt. In der Folge haben wir diesen Index (MUI) mit anderen bildgebenden Verfahren verglichen, insbesondere mit der 3D-Sonographie, sowie mit dem makropathologischen Präparat. Dabei konnten wir fünf verschiedene

Patiententypen im Vergleich der Normpatientinnen zu jenen mit einer uterinen Malformatio differenzieren.

In Kombination mit kontrastgebenden Medien ist die Vaginalsonographie ein sicheres und zuverlässiges Verfahren in der Abklärung von tubarer Sterilität und von Cavum-Anomalien. Der MUI ist eine wenig invasive Methode zur Quantifizierung der häufigsten Uterusfehlbildungen (Uterus arcuatus, Uterus (sub)septus). Die 3D-Sonographie erhöht die Wertigkeit der Befundung. Untersuchungen zur Korrelation vom Ausprägungsgrad der uterinen Fehlbildung mit Langzeitverläufen und Fertilitätsraten fehlen bis dato und sollen Gegenstand einer künftigen multizentrischen Studie sein.

Literatur:

Alge et al. Der Malformatio-Uteri-Index: ein neues, sonographisches Instrument im Screening von Müller-Gang-Anomalien? Ultraschall in Med 20002; Suppl.: S30.

THERAPIE PRÄMENSTRUELLER STÖRUNGEN

A. Bergant
Univ.-Klinik für Frauenheilkunde,
Innsbruck

Das „Prämenstruelle Syndrom“ (PMS) wird einerseits durch psychische (depressive Verstimmung, Affektlabilität, Gereiztheit, Ärgerlichkeit, Ängstlichkeit, Konzentrationsstörungen mit Verwirrheitszustände, sozialer Rückzug) und körperliche Beschwerden (Brustschwellung, Kopfschmerzen, Blähungen, Ödemneigung, Gelenk- oder Muskelschmerzen) in der Zeit zwischen Ovulation (Eisprung) und Menstruationsblutung charakterisiert. In der Literatur wird die Prävalenz von prämenstruellen Störungen bei fertilen Frauen mit ca. 70 % beschrieben, wobei die Beschwerdeintensität individuell sehr unterschiedlich sein kann.

Die „Prämenstruelle Dysphorie“ (PMD) tritt bei ca. 5 % aller menstruierenden Frauen auf, wobei die Beschwerden weitgehend denen des PMS entsprechen, jedoch deutlich schwerer und vorwiegend von psychischen Symptomen geprägt sind. Davon abzugrenzen wäre die „Prämenstruelle Magnifikation“ (PMM), welche prämenstruell zu einer Verstärkung vorbestehender Symptome (Migräne, Anfallsleiden, Asthma, Allergien) führt. Aufgrund unklarer Ursache der Störung finden verschiedene – mehr oder weniger gut evaluierte – therapeutische Konzepte Anwendung.

Gesichert durch randomisierte plazebokontrollierte Studien fehlt dem „natürlichen“ Progesteron, Vitamin B₆ bzw. E, Bromokriptin und orale Kontrazeptiva ein therapeutischer Vorteil. Durchaus vielversprechende, jedoch nicht eindeutig gesicherte therapeutische Effekte zeigen sich für diätetische Maßnahmen (gesteigerte Kohlenhydratzufuhr, weniger Suchtmittelmißbrauch), regelmäßige sportliche Betätigung, psychotherapeutische Betreuung, versch. Elektrolyte (Ca, Mg), Spironolacton, nicht steroidale Antirheumatika und Anxiolytika. Gesicherter therapeutischer Nutzen ist für Danazol (synthetisches Androgen), GnRH-Analoga, Ovariectomie, Medroxyprogesteronazetat und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs) zu erwarten. Die zuletzt angeführten Psychopharmaka stellen in Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und der zyklischen Verabreichung (an symptomatischen Tagen) – insbesondere bei vorwiegend psychischen Beschwerden – das Mittel erster Wahl dar. Neueste Publikationen zeigen auch effizientes Ansprechen ($> 50\%$ Symptombesserung) von Patientinnen mit PMD auf Kombinationspräparate von SSRI's und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (z. B. Venlafaxin).

HPV-VAKZINE

A. Widschwendner
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Innsbruck

Der Zusammenhang zwischen Infektionen mit bestimmten humanen Papillomaviren (HPV) und der Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen ist aufgrund zahlreicher epidemiologischer Beobachtungen und experimenteller Befunde heute unbestritten. Durch das Wissen um die virale Genese anogenitaler Neoplasien sowie der Möglichkeit der Typisierung der jeweiligen vorliegenden HPV-Typen sind verschiedene Strategien der Vakzinierung als prophylaktische und therapeutische Maßnahme in Entwicklung.

Die spontane Regression Papillomavirus-induzierter Läsionen ist immer mit einer starken Infiltration der betroffenen Tumore durch HPV-spezifische T-Helfer-Zellen und zytotoxische T-Zellen assoziiert. Experimentelle Beweise für eine protektive Rolle des Immunsystems gegen Papillomavirus Infektionen stammen im wesentlichen von Vakzinierungsexperimenten an Tieren mit Virus-ähnlichen Partikeln (VLP) der entsprechenden tierischen Papillomaviren. Durch die Impfung mit VLPs werden neutralisierende

Antikörper induziert und verhindern so im Tiermodell bei späterer Virusinokulation die Etablierung einer Virusinfektion. Es wird daher angenommen, daß Immunisierungen mit VLPs humanpathogener Papillomaviren auch beim Menschen erfolgreich HPV-Infektionen und die damit verbundenen Erkrankungen verhindern können.

Aufgrund der venerischen Übertragung der mit dem Zervixkarzinom assoziierten Papillomaviren sollte eine prophylaktische Immunisierung sinnvollerweise bereits vor der Pubertät und bei beiden Geschlechtern durchgeführt werden. Für die prophylaktische Impfung werden VLPs von HPV 16 und/oder 18, aber auch von HPV 11 (Impfung gegen Condylomata acuminata) verwendet. In ersten klinischen Studien (Phase I) an gesunden Probanden wurden keine Nebenwirkungen nach intramuskulärer Injektion des Impfstoffes beobachtet. Jetzt geplante Placebo-kontrollierte Untersuchungen an jungen Frauen (im Zervixabstrich HPV-DNA negativ) sollen zeigen, ob nach Immunisierung die Infektion mit den entsprechenden HPV-Typen verhindert werden kann. Die Konsequenzen einer prophylaktischen Immunisierung gegen bestimmte HPV-Typen müssen allerdings noch diskutiert werden. Insbesondere bleibt zu klären, inwieweit die Impfung gegen einige häufige *high risk* HPV-Typen

(HPV 16, 18, 31, 45) das Screeningprogramm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms beeinflussen kann, da aufgrund der fehlenden immunologischen Kreuzreaktion Frauen mit den seltener mit Tumoren assoziierten HPV-Typen nicht geschützt wären.

Die unterschiedlichen Strategien zur spezifischen aktiven Immunisierung (im Sinne einer therapeutischen Immunisierung) mit HPV-Antigenen involvieren T-Zellpeptidotope, rekombinant exprimierte HPV Proteine, rekombinante leere Virushüllen (chimäre VLP), rekombinante Vakzinaviren, DNA Vakzine und zelluläre Vakzine aus genetisch modifizierten Tumorzellen. Aufgrund der oben erwähnten Tierexperimente ist das Ziel dieser Immunisierungsstrategie die Aktivierung zytotoxischer T-Zellen, die gegen die viralen Onkoproteine E6 und E7 gerichtet sind. Es wurde gezeigt, daß durch alle diese Methoden in vitro zytotoxische T-Zellen generiert werden können. Erste klinische Phase I/II Studien wurden mit diesen experimentellen Impfstoffen bereits begonnen. Eine Immunisierung von Tumorpatientinnen dürfte zwar nur als adjuvante Maßnahme nach Standardtherapie in Betracht kommen, es besteht jedoch berechtigte Hoffnung, daß CIN-Läsionen durch HPV-spezifische Aktivierung des Immunsystems eliminiert werden können.

IMPRESSUM

Herausgeber und Chefredakteur:

Univ. Prof. Dr. Franz Fischl,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und
Sterilitätsbehandlung,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Redaktion:

Univ. Prof. Dr. Christian Kainz (chk)
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Dr. Andreas Obruca

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klin.
Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und
Sterilitätsbehandlung,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Priv.-Doz. Dr. Gernot Prietl

Universitäts-Frauenklinik,
D-53105 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25

Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10,
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.

Layout: Creativstudio Fohler, 2345 Brunn.

Druck: Druckerei Bösmüller,
1020 Wien, Obere Augartenstraße 32.

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4 x im Jahr.

Abonnement: Euro 29,07 (im Ausland zuzüglich
Porto und Versand), Einzelheft Euro 8,72

Grundlegende Richtung:

Gynäkologische Fachzeitschrift zur Information
und Weiterbildung. Veröffentlichung von
wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht
unbedingt die Meinung der Redaktion wieder,
sondern fallen in den Verantwortungsbereich
der Autoren.

Angaben von Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen usw. erfolgen
außerhalb der Verantwortung der Redaktion
und des Verlages und sind vom jeweiligen
Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit zu
prüfen. Eine Markenbezeichnung kann
geschützt sein, auch wenn beim Namen kein
Hinweis auf ein Schutzrecht angegeben ist.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen
Beiträge sind urheberrechtlich geschützt.
Übersetzung, Vervielfältigung, Nachdruck,
Reproduktion sowie Einspeicherung in
elektronische Systeme ausschließlich mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BA~CA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.