

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte

M. Schorsch, C. Heidner, R. Gomez, C. Skala, T. Hahn, R. Seufert

Funktionelle Interaktion zwischen Muskeln und Knochen:

Theorie und potenzielle klinische Relevanz

M. Toigo

Darwins rEvolution – Thema der Reproduktionsmedizin? Entdeckung – Menschenbild – Domestikation – Auslese

B. Lötsch

RUBRIKEN

News-Screen

First to know

Tipps und Tricks im Ultraschall

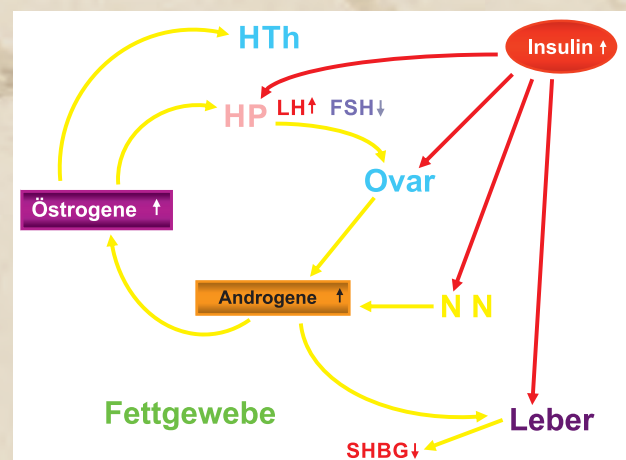
Für Sie gelesen

Buchbesprechung

Medizintechnik-News

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft



www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the





ZOELY®: eine Kombinationspille mit natürlichem Östrogen^{1,a}



- Hohe **kontrazeptive Sicherheit** (PI 0,38) durch lange Halbwertszeit von Nomegestrolacetat^{1,2}
- Einfaches, **monophasisches 24/4-Dosierungsschema**¹
- Im Allgemeinen **kurze und leichte Regelblutungen**^{2,3}
- Signifikant **weniger Regelschmerzen** unter ZOELY® (n = 1.613) im Vergleich zu DRSP/EE (n = 539)⁴



zoely®
Nomegestrolacetat/Estradiol
2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

^a Das in ZOELY® enthaltene Estrogen ist 17β-Estradiol, ein natürliches Estrogen, das mit dem endogenen humanen 17β-Estradiol identisch ist.

MSD Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.,
Euro Plaza, Gebäude G, 5. Stock Am Euro Platz 2, A-1120 Wien

© Registered Trademark. © Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp., ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

Referenzen: 1. ZOELY® Fachinformation, Stand November 2011. 2. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB, Sundström-Poromaa I, Korver T. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-estradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011; 16: 430-443. 3. Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenbein E, Chassard D, Thomas JL. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17β-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. Hum Reprod. 2011; 26(6): 1338-1347. 4. Sundström Poromaa I, Mansour D, Sommer W, Korver T. Reduction of menstrual and premenstrual symptoms in women treated with nomegestrol acetate/17β-estradiol in comparison with drospirenone/ethinylestradiol. Abstract 0129. 12th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health 2012.

03-15-WOMN-1074744-0000, Erstellt: März 2013

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte	6
M. Schorsch, C. Heidner, R. Gomez, C. Skala, T. Hahn, R. Seufert	
Funktionelle Interaktion zwischen Muskeln und Knochen: Theorie und potenzielle klinische Relevanz	14
M. Toigo	
Darwins rEvolution – Thema der Reproduktionsmedizin? Entdeckung – Menschenbild – Domestikation – Auslese	21
B. Lötsch	
RUBRIKEN	
News-Screen Assistierte Reproduktion	36
K. Walch	
News-Screen Menopause	38
P. Frigo	
First to know	40
P. Stute	
Tipps und Tricks im Ultraschall	42
C. Brezinka	
Für Sie gelesen	44
Buchbesprechung	47
Medizintechnik-News	49
Ausschreibungen	50
Terminkalender	48
Impressum	52

Titelbild: Insulinwirkung auf die Mechanismen der Androgenwirkung. Eine vermehrte Androgensekretion wird peripher durch die Östrogen-Androgen-Umwandlung der Aromatase unterstützt und verstärkt den Hyperöstrogenismus, der an der Hypophyse die LH-Ausschüttung und am Hypothalamus die GnRH-Ausschüttung verstärkt, was wieder zu einer verstärkten LH-Sekretion führt. An der Leber wird die Synthese des Transportproteins für Steroide (SHBG) reduziert. Damit werden die freien und biologisch aktiven Androgene weiter erhöht und alle Effekte durch Insulin massiv verstärkt; Abb. 1 aus M. Schorsch, C. Heidner, R. Gomez, et al.: Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte; S. 8.

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
Offizielles Organ der Österreichischen Menopausegesellschaft
Offizielles Organ der Schweizerischen Menopausengesellschaft
Offizielles Organ der Luxemburgischen Gesellschaft für Andropause und Menopause (SLAM)

Herausgeber:

F. Fischl u. H. Kölbl, Wien (Editors in Chief)
P. Stute, Bern

Editorial Board:

D. Bettelheim, Wien	A. D. Ebert, Berlin	S. Ginter, Luxemburg	M. Metka, Wien	H. R. Tinneberg, Gießen
J. Bitzer, Basel	D. Foth, Köln	J. C. Huber, Wien	A. O. Mück, Tübingen	K. Walch, Wien
C. Dadak, Wien	G. Freude, Wien	J. Keckstein, Villach	W. Rossmanith, Karlsruhe	R. Wenzl, Wien
Ch. De Geyter, Basel	L. K. Fuith, Eisenstadt			

Für die wichtigsten Momente im Leben...



Fachkurzinformation siehe Seite 53 und 54

 **Menopur™**
menotropin

 **Bravelle**

 **Decapeptyl**
TRIPTORELIN

 **Norprolac®**
quinagolide

 **Tractocile**
atosiban
Sicherheit für Mutter & Kind

 **propress**
BINOPOSTONE

 **Pabal**
carbetocin

Editorial

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

Die zweite Ausgabe unseres *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* bringt drei sehr interessante und auch etwas außergewöhnliche Themen.

M. Schorsch und Mitarbeiter aus der Arbeitsgruppe Mainz und Wiesbaden setzen sich in ihrer Arbeit „Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte“ mit den Erkenntnissen und den Therapieansätzen dieser häufigen endokrinen Erkrankung der Frau auseinander. Es sind äußerst unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen für diese Erkrankung verantwortlich, angefangen von der Insulinresistenz bis hin zu zentralen Regulationsstörungen und Polymorphismen. Dies führt auch zu schwierigen und langwierigen Therapien, die nur zum Teil erfolgreich sind. Dabei wird in der Therapie auch zwischen Frauen mit und ohne Kinderwunsch unterschieden, wobei bei der Kinderwunschbehandlung mit kontrollierter ovarieller Überstimulation der PCO-Patientinnen das Risiko eines OHSS deutlich höher ist. So bleibt diese Erkrankung gerade für die Reproduktionsmedizin weiterhin eine Herausforderung.

M. Toigo beschäftigt sich in seiner Arbeit „Funktionelle Interaktion zwischen Muskeln und Knochen: Theorie und potenzielle klinische Relevanz“ mit der funktionellen Einheit von Knochen und Muskeln. Die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit spielt eine wichtige Rolle und sollte daher hinsichtlich der Prävention von Osteopenie und Osteoporose zunehmend beachtet werden. Die Zusammenhänge und Einbindung in die Therapiemöglichkeiten sollten jedoch in Studien noch genauer evaluiert werden, um die Wahl der entsprechenden individuellen Therapie zu finden.

Der Beitrag von **B. Lötsch** „Darwins rEvolution – Thema der Reproduktionsmedizin? Entdeckung – Menschenbild – Domestikation – Auslese“ behandelt Darwins Theorien und seinen Einfluss auf unser Denken. Ausgehend von der von B. Lötsch ausgerichteten Evolutionsausstellung anlässlich Darwins 200. Geburtstags im Naturhistorischen Museum in Wien 2009 und seines Festvortrages anlässlich der Mainzer Endokrinologie-Tage (MET) 2011 setzt sich der Autor mit Darwin und seiner Evolutionstheorie auseinander und spannt den Bogen bis zur Reproduktionsmedizin hin: Was bedeuten die Forschungsergebnisse und Theorien Darwins heute für die moderne Reproduktionsmedizin und wie wird diese durch die Thesen auch heute noch beeinflusst?

Buchbesprechungen, der News-Screen, Pharma-News und ein kurzer Kongresskalender runden das Journal wie immer in seinem breiten Spektrum ab und bieten Ihnen spannende, aber auch praxisrelevante Themen. In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine anregende und interessante Lektüre!

Ihr

Franz Fischl,
Herausgeber



Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte

M. Schorsch¹, C. Heidner², R. Gomez², C. Skala², T. Hahn¹, R. Seufert²

Kurzfassung: Kein gynäkologisch-endokrinologisches Krankheitsbild ist so häufig wie das PCO-Syndrom. Einerseits sind äußerst unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen am PCOS beteiligt, die von einer Insulinresistenz über zentrale Regulationsstörungen bis zu seltenen Polymorphismen reichen, andererseits sind die therapeutischen Prozeduren oft schwierig und erfordern langfristige Anstrengungen. Während ohne Kinderwunsch die antiandrogene Therapie und die Prophylaxe von Langzeitmorbiditäten im Vordergrund der Therapie stehen, reicht die Therapie bei Kinderwunsch von der Clomifengabe, der Low-dose-FSH-Therapie und dem „Ovarian drilling“ bis zum IVF, wobei hier besonders das Überstimulationssyndrom des Ovars vermieden

werden muss. Das PCOS stellt weiterhin eine erhebliche Herausforderung für jeden Reproduktionsmediziner dar.

Schlüsselwörter: PCOS, Stein-Leventhal-Syndrom, Insulinresistenz, Hyperandrogenämie, Clomifen, Metformin, IVF, Ovarian drilling

Abstract: The Polycystic Ovary Syndrome – New Diagnostic and Therapeutic Concepts.

No gynaecological endocrinological disease is as common as PCOS. On the one hand very different pathophysiological mechanisms are involved in PCOS, ranging from insulin resistance, central regulation disorders to rare polymorphisms, on

the other hand the therapeutic procedures are often difficult and require a lot of patience. When there is no desire to have children, anti-androgenic therapy and prevention of long-term morbidity are in the focus of therapy. Therapeutic procedures for fertility range from clomifen treatment, low-dose FSH treatment, and ovarian drilling to IVF and *in vitro* maturation, in which particularly the ovarian hyperstimulation syndrome must be prevented. The PCOS remains a significant challenge in reproductive medicine.

J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (2): 6–12.

Key words: PCOS, Stein-Leventhal syndrome, metabolic syndrome, clomifen, metformin, IVF, ovarian drilling, OHSS

■ Einleitung

Kein endokrinologisches Symposium vergeht, ohne dass neue Erkenntnisse zum PCOS diskutiert und neue Therapieansätze in Studien vorgestellt werden. Trotzdem bleiben auch heute weiterhin viele wesentliche Fragen ungeklärt, ohne dass die aktuellen Hauptfragen, wie zum Beispiel die Prävention oder die Definition von Subtypen des PCOS, ausreichend geklärt sind. Die Komplexität des PCOS und die Fülle der auftretenden Probleme machen es spannend, sich mit diesem wichtigen Krankheitsbild zu beschäftigen.

Das Syndrom der Polyzystischen Ovarien ist mit einer Inzidenz von 5 % aller prämenopausalen Frauen eines der häufigsten gynäkologisch-endokrinologischen Krankheitsbilder [1] und stellt erhebliche Anforderungen an die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten des Frauenarztes. Für den Gynäkologen ergeben sich viele Möglichkeiten der Prävention der unterschiedlichsten Erkrankungen. So entwickeln etwa 70 % aller PCOS-Patientinnen einen ausgeprägten Hirsutismus [2] und mehrere Untersucher finden einen deutlichen Anstieg der Inzidenz für das Endometriumkarzinom bei PCOS-Patientinnen mit chronischer Anovulation (z. B. Ron et al. [3]: Faktor 4,8; Brinton et al. [4]: Faktor 7,6). Ebenfalls besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen PCOS und dem Auftreten eines Metabolischen Syndroms mit vielen positiven Korrelationen zum freien Testosteron und dem BMI [5]. Ebenfalls beschreiben verschiedene Untersucher einen deutlichen Anstieg der Inzidenz für eine arterielle Hypertonie [6].

So ergeben sich erhebliche Möglichkeiten der Prävention von Folgeerkrankungen, wie

- der Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus,

- der Hyperöstrogenämie und ihrer Folgeprobleme, wie der Endometriumhyperplasie und des Endometriumkarzinoms,
- der Verfestigung der Ovarialinsuffizienz mit den sekundären Problemen der Sterilität,
- der Störungen des Lipidstoffwechsels mit deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiken und
- aller Komplikationen eines Metabolischen Syndroms und seiner Langzeitkonsequenzen.

Zusätzlich besteht durch deutliche Interventionen die Möglichkeit, die Risiken, die sich aus Problemen des Lifestyles ergeben, langfristig zu verbessern.

Tierexperimentelle Arbeiten zeigen, dass sich durch eine Exposition von Androgenen in der Gravidität bei Rhesusaffen viele klinische Symptome des PCOS im späteren Leben induzieren lassen [7]. Dabei gelingt dies sowohl durch die Exposition in der Frühgravidität wie auch in abgemilderter Form in späteren Phasen der Schwangerschaft. Dies zeigt, dass offenbar die intrauterine Prägung bzw. das so genannte „fetal programming“ eine wichtige Rolle für die spätere Entstehung des PCOS spielen könnten. Hier könnten sich dann auch echte Ansatzpunkte ergeben, eine wirkliche Prävention des PCOS zu beginnen. Offenbar könnte die Zeit während der Schwangerschaft einer PCOS-Patientin die entscheidende Phase sein, eine effektive Prävention zu betreiben. Trotz der beeindruckenden experimentellen Daten müssen hier aber weitere klinische Studien abgewartet werden, die die Besonderheiten des Androgenhaushaltes in der Schwangerschaft berücksichtigen.

■ Pathophysiologie und Theorien zur klinischen Entstehung des PCOS

Auch wenn das PCOS bereits lange bekannt war, wurde es erst durch die Publikation von Stein und Leventhal 1935 [8] allgemein als Entität anerkannt – weshalb das Syndrom auch als Stein-Leventhal-Syndrom bezeichnet wurde – und damit Teil der medizinischen Literatur. Das PCOS gehört zu den Erkan-

Eingelangt am 12. November 2012; angenommen am 1. Dezember 2012

Aus dem ¹Kinderwunschzentrum Wiesbaden und dem ²Kinderwunschzentrum der Universitätsmedizin Mainz, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Martin Schorsch, Kinderwunschzentrum Wiesbaden, D-65189 Wiesbaden, Mainzer Straße 98–102; E-Mail: sekretariat@ivf-wiesbaden.de

Tabelle 1: Rotterdam-Klassifikation der PCOS-Kriterien [9]

PCOS liegt vor, wenn mindestens 2 der 3 Kriterien erfüllt sind (andere Ursachen ausgeschlossen):

- Chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhö)
- Klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus
- Polyzystische Ovarien

kungen aus dem Formenkreis der hyperandrogenämischen Erkrankungen und ist hier von den anderen Störungen des Androgenhaushaltes abzugrenzen.

Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei dem PCOS nicht um ein einheitliches Krankheitsbild mit einheitlicher Ätiologie und Pathophysiologie, sondern um ein sehr heterologes Krankheitsgeschehen, das nur phänomenologisch zu ähnlichen Symptomen geführt hat.

Während Stein und Leventhal [8] die Kombination aus Amenorrhö, Sterilität und vergrößerten Ovarien als diagnostische Kriterien sahen, gelten heute die Rotterdam-Kriterien, die als Ergebnis eines internationalen Konsensusmeeting entstanden und seit 2003 als Klassifikationskriterien empfohlen werden [9]. So wird hier zwischen Hauptsymptomen und Nebenkriterien unterschieden, wobei 2 von 3 Kriterien erfüllt sein müssen, damit von einem PCOS gesprochen werden kann.

Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Rotterdam-Kriterien, wobei bei dieser Klassifikation weder Subformen noch metabolische Faktoren, die heute eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie spielen, Eingang in die Klassifikation gefunden haben. Es handelt sich vielmehr um einen Minimalkonsensus, der den wissenschaftlichen Stand des Jahres 2003 widerspiegelt. Dies ist zwar einerseits für wissenschaftliche Fragestellungen bedauerlich, aber andererseits erfordert jede wissenschaftliche Kommunikation eine einheitliche Terminologie, um über das Krankheitsbild kommunizieren zu können, die somit erreicht werden konnte.

Aus pathophysiologischer Sicht werden – je nach Betrachtungsweise – die unterschiedlichsten Theorien favorisiert, die es unmöglich machen, hier von einem einheitlichen Krankheitsbild zu sprechen, auch wenn sich phänomenologisch am Ende die gleichen Symptome so erklären lassen. Vereinfachend können heute 3 verschiedene Theorien unterschieden werden (Tab. 2).

So kann eine „zentrale Hypothese“ von einer „genetischen Hypothese“ und von einer „metabolischen bzw. Insulinhypothese“ unterschieden werden. Wichtig erscheint, dass in der Praxis durchaus Kombinationen bzw. Mischformen existieren, sodass – je nach Sichtweise – einmal mehr die eine oder die andere Theorie näher am tatsächlichen pathophysiologischen Geschehen stehen wird.

Die „zentrale Hypothese“ stellt Veränderungen der zentralen GnRH-Sekretion in den Vordergrund, die vom zentralen Pulsgeber im Zwischenhirn ausgehen [10]. Über eine solche Veränderung der Taktfrequenz kommt es zu einer Veränderung der LH-Pulsatilität und damit zu einer Verschiebung der LH-FSH-Ratio mit einer konsekutiven Aktivierung der ovariellen Thekazellen. Der Unterschied zu den beiden anderen Theorien ist,

Tabelle 2: Aktuelle Theorien zur Pathogenese des PCOS

Theorie	Ursprung	Mechanismus
Zentrale Hypothese	Erhöhte GnRH-Pulsatilität (primäre Abnormalität)	Anstieg der LH-Sekretion
Periphere Hypothese	Thekazell-Hypertrophie	Dysregulation von p450 C17 α Überproduktion von Androgenen
Insulinhypothese	Defekt der Insulinsignal-Transduktion	Hemmung von SHBG Stimulation des Ovars Synergismus mit LH

dass einerseits keine metabolischen Veränderungen gefordert werden und die beobachteten Veränderungen im Androgenstoffwechsel hier eher sekundär angenommen werden müssen. Andererseits kommt es aber unvermeidbar zu zusätzlichen Wechselwirkungen zwischen den jetzt steigenden Androgenkonzentrationen und der Pulsfrequenz. Die primären Veränderungen werden aber an den zentralen Steuerzentren gesehen, die sekundär die Ovarien betreffen.

Bei der „genetischen Hypothese“ stehen Anomalien bzw. Polymorphismen im Androgenstoffwechsel im Vordergrund, wie sie bei etwa 10 % aller PCOS-Patientinnen gefunden werden können. Es handelt sich insbesondere um Veränderungen im P450-Stoffwechsel. Es kann aber angenommen werden, dass es sich hier nur um eine kleinere Gruppe von Patientinnen handelt [11], und es ist nicht ganz klar, warum die PCOS-Veränderungen sich erst am Ende der Pubertät in voller Ausprägung zeigen.

Seit einiger Zeit wurden Beobachtungen zu Veränderungen im Insulinstoffwechsel beschrieben, die bei einer nicht unbedeutenden Gruppe von PCOS-Patientinnen zu finden sind und zur „Insulinhypothese“ geführt haben. Einerseits besteht im Kollektiv des Mainzer Schwerpunktgebietes für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin bei etwa 70 % aller PCOS-Patientinnen eine deutliche Adipositas, andererseits zeigen etwa 30–50 % aller Patientinnen eine deutliche Insulinresistenz, auch schlanke Patientinnen. Dies entspricht auch der Beobachtung, dass ein manifester Diabetes mellitus ein Langzeitrisiko vieler PCOS-Patientinnen darstellt [6]. Die Insulinwirkungen und Wirkungen des IGF am Ovar sind sehr umfassend und werden oft unterschätzt. In der Summe weisen sie in Richtung einer verstärkten Androgensekretion und gesteigerten Androgensynthese. So wird eine Vielzahl von Einzelwirkungen unterstützt, die alle in Richtung Hyperandrogenisierung wirken. So ist seit einiger Zeit gut belegt, dass Insulin die Androgensekretion aus dem Ovar steigert [12]. Abbildung 1 verdeutlicht hier die Zusammenhänge und zeigt, dass eine vermehrte Insulinsekretion alle Einzeleffekte des Androgenexzesses verstärkt. Vereinfachend kann man sich das folgendermaßen vorstellen:

Eine vermehrte Androgensekretion – beispielsweise aus dem Ovar – wird peripher durch die Östrogen-Androgen-Umwandlung der Aromatase unterstützt und verstärkt den Hyperöstrogenismus, der an der Hypophyse die LH-Ausschüttung und am Hypothalamus die GnRH-Ausschüttung verstärkt, was wieder zu einer verstärkten LH-Sekretion führt. Dies erhöht weiter die ovarielle Androgensynthese und zusätzliche Androgene aus der Nebenniere kommen hinzu. An der Leber wird durch die An-

drogene die Synthese des Transportproteins für Steroide (SHBG) reduziert, damit werden die freien und biologisch aktiven Androgene weiter erhöht und alle diese Effekte zusätzlich deutlich durch einen Hyperinsulinismus an allen Angriffspunkten erheblich verstärkt.

Es erscheint deshalb höchst wahrscheinlich, dass es Subformen des PCOS gibt, die sich in Ätiologie und Pathophysiologie unterscheiden. So finden sich durchaus einige normalgewichtige Patientinnen ohne Insulinresistenz, die aber deutlich erhöhte LH-Serumkonzentrationen aufweisen und wohl so das PCOS entwickelt haben.

■ Diagnostische Maßnahmen

Die notwendigen diagnostischen Maßnahmen sollen einerseits wichtige Differenzialdiagnosen ausschließen und andererseits den Schweregrad des vorliegenden PCOS erfassen.

Als differenzialdiagnostische Abgrenzungen, die mit deutlichen Veränderungen im Androgenstoffwechsel einhergingen, ergaben sich in einem Kollektiv von 873 prämenopausalen hyperandrogenämischen Patientinnen [13] folgende Befunde:

- in 82 % ein polyzystisches Ovarsyndrom
- in 4,1 % ein idiopathischer Hirsutismus
- in 3,1 % ein HAIRAN-Syndrom
- in 1,6 % ein nicht-klassischer 21-Hydroxylase-Mangel
- in 0,6 % ein klassisches adrenogenitales Syndrom
- in 0,2 % ein androgenbildender Tumor

Üblicherweise umfassen die diagnostischen Prozeduren folgende Parameter:

- Ausgiebige Erfassung der Zyklusanamnese, der Pubertätsentwicklung, der Familienanamnese und des Verlaufs bisheriger Schwangerschaften. Es folgt eine klinische Untersuchung mit Dokumentation von Alopezie, Hirsutismus, Gewicht und Körpergröße.

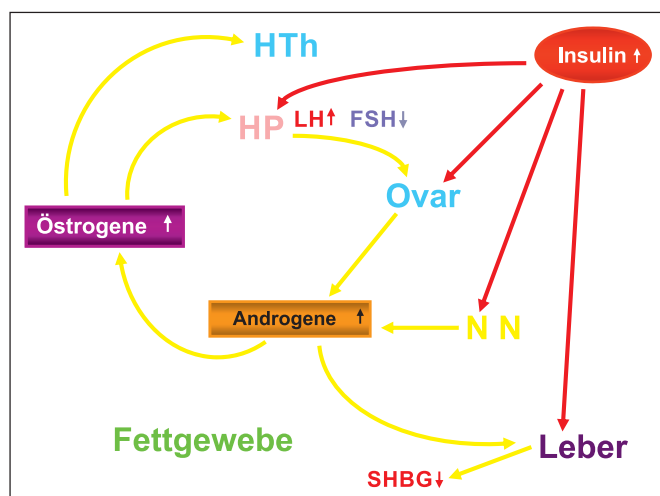


Abbildung 1: Insulinwirkung auf die Mechanismen der Androgenwirkung. Eine vermehrte Androgensekretion wird peripher durch die Östrogen-Androgen-Umwandlung der Aromatase unterstützt und verstärkt den Hyperöstrogenismus, der an der Hypophyse die LH-Ausschüttung und am Hypothalamus die GnRH-Ausschüttung verstärkt, was wieder zu einer verstärkten LH-Sekretion führt. An der Leber wird die Synthese des Transportproteins für Steroide (SHBG) reduziert. Damit werden die freien und biologisch aktiven Androgene weiter erhöht und alle Effekte durch Insulin massiv verstärkt.

- Ebenfalls sollte eine Messung von Blutdruck, EKG und Pulsfrequenz durchgeführt werden.
- Die transvaginale Sonographie – einen typischen PCOS-Befund zeigt Abbildung 2 mit einem vermehrten ovariellen Stroma und subkapsulären Follikelgirlanden mit einem Durchmesser < 10 mm – dokumentiert das Ausmaß der Follikelreifungsstörung.

Wichtige Laborbestimmungen stellen die folgenden Parameter dar und erlauben auch unter der Therapie wichtige Kontrollen:

- Testosteron
- Androstendion
- DHEAS
- 17OH-Progesteron
- FSH
- LH
- Prolaktin
- TSH
- SHBG

Als weiterführende und differenzialdiagnostische Maßnahmen ist bei PCOS-Patientinnen auch die Bestimmung folgender Parameter äußerst sinnvoll:

- HOMA-Index, ggf. mit oralem Glukosetoleranztest und Bestimmung des freien Insulins
- Weitergehende Hormonanalyse mit Bestimmung des AMH sowie ACTH-Test
- Lipide und ihre Transportformen
- Weitere Spezialabklärungen je nach Befunderhebung, z. B. MRT Nebenniere etc.

Mit den so gefundenen Ergebnissen ist meist eine genaue Klassifikation möglich und der Übergang zu therapeutischen Maßnahmen kann erfolgen.

Interessant erscheint auch das Phänomen, dass PCOS-Patientinnen deutlich erhöhte AMH-Konzentrationen im Serum zeigen. Dies ist wahrscheinlich Ausdruck einer verstärkten Aktivierung überwiegend hemmender Prozesse der Follikulogenese, da bei PCOS-Patientinnen das Anti-Müller-Hormon (AMH; Abb. 3) auch in Granulosazellen aus reifen Follikeln synthetisiert wird, wie wir immunhistologisch nachweisen konnten.

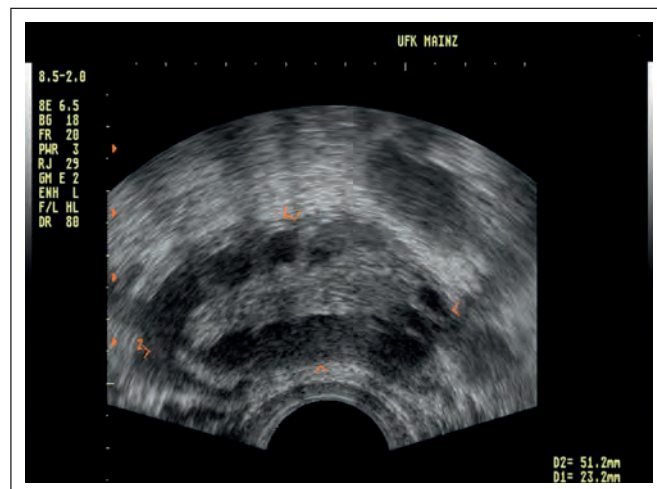


Abbildung 2: Sonographischer Befund eines Ovars bei PCOS mit verbreiteter hyperreflektorischer Thekazellzone und einem Follikelrandsaum mit deutlichen Follikelreifungsstörungen

Tabelle 3: Mainzer Ergebnisse einer 18-monatigen Gabe von 35 µg EE und 12 mg CPA; n = 28, modifiziertes Hammerstein-Schema.

Symptom	Prä-Therapie	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Hirsutismus	11 schwer 6 mittel 6 leicht 5 kein	11 schwer 6 mittel 6 leicht 5 kein	8 schwer 11 mittel 6 leicht 3 kein	6 schwer 6 mittel 6 leicht 3 kein	3 schwer 6 mittel 6 leicht 3 kein
Akne	8 schwer 6 mittel 8 leicht 6 kein	8 schwer 6 mittel 8 leicht 6 kein	5 schwer 5 mittel 10 leicht 8 kein	3 schwer 5 mittel 12 leicht 8 kein	2 schwer 5 mittel 11 leicht 10 kein
Alopezie	6 schwer 6 mittel 6 leicht 10 kein	6 schwer 6 mittel 6 leicht 10 kein	3 schwer 6 mittel 6 leicht 11 kein	3 schwer 6 mittel 5 leicht 12 kein	2 schwer 3 mittel 6 leicht 16 kein
Größe der Ovarien (cm)	5,3 ± 1,2	5,2 ± 1,4	5,0 ± 1,1	4,7 ± 1,3	4,0 ± 1,3

Dass die AMH-Konzentrationen auf das Doppelte bis Dreifache der Normalkonzentrationen bei PCOS ansteigen können [14] und unter Metformin wieder fallen, ist eine oft gesehene Beobachtung und lässt bei PCOS-Patientinnen keinen direkten Schluss auf die Zahl der vorhandenen Follikel zu.

■ Therapiemaßnahmen

Die therapeutischen Maßnahmen umfassen das gesamte Spektrum der antiandrogenen und reproduktionsmedizinischen Therapie und hängen stark davon ab, ob ein Kinderwunsch besteht oder die Therapie des Hirsutismus im Vordergrund steht. Zusätzlich sind als Langzeitziele die Prävention der oben beschriebenen Erkrankungen zu nennen. Insgesamt ergeben sich folgende Therapieansätze:

1. Gewichtsreduktion und das Vermeiden eines Metabolischen Syndroms
2. Antiandrogene Therapien
3. Metformin und Insulinsensitizer
4. Clomifen und Low-dose-FSH
5. „Ovarian drilling“

Gewichtsreduktion

Die Bedeutung der Gewichtsreduktion für das Vermeiden eines manifesten Diabetes mellitus ergibt sich aus einer Fülle überwiegend internistischer Studien. So besteht das Ziel in der langfristigen Umstellung von Lebensgewohnheiten, die sowohl die Nahrungsaufnahme, aber auch die Zunahme von Bewegungsgewohnheiten und Sport umfassen. So ist hier nicht nur eine Erhöhung der Ovulationsfrequenz und der Fertilitätsrate zu erwarten, sondern auch eine deutliche Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Beispielsweise beobachteten wir im Mainzer Kollektiv eine Verdopplung der Ovulationsrate, wenn eine Patientin den BMI von 34 auf 28 senken konnte.

Antiandrogene Therapien

Die meisten heute eingesetzten antiandrogenen Therapien verwenden eine Kombination aus Ethinylestradiol (EE) und einem antiandrogenen Gestagen. Die Cochrane-Analyse von Costello et al. [15] zeigt deutlich, dass dies eine durchaus sinnvolle Therapie bei PCOS-Patientinnen ohne Kinderwunsch sein kann, ohne nachteilige metabolische Effekte und bei besserer Absenkung der Androgene, als dies Metformin ermöglicht.

Eigene Beobachtungen bestätigen die Erfolge einer solchen antiandrogenen Therapie, wobei allerdings erste Verbesserungen erst nach 6 Monaten bei Verwendung von CPA gesehen wurden (Tab. 3).

Dabei ist bei leichteren bis mittleren Symptomen meist auch eine Kombination aus 35 µg EE und 2 mg Cyproteronacetat ausreichend. Gelegentlich kann auch eine Dosissteigerung des CPA im Sinne des klassischen Hammerstein-Schemas, allerdings nur bis zu 50 mg CPA/die, notwendig werden, wobei nur selten Dosen von > 15 mg CPA eingesetzt werden.

Hierunter ergibt sich die Notwendigkeit, die Leberfunktion zu überwachen und das Erfordernis der bestehenden Antikonzepktion zu betonen, da CPA nicht in der Frühgravidität eingesetzt werden sollte. Wichtig erscheint auch, auftretende unerwünschte Effekte als solche zu erkennen, wie beispielsweise depressive Verstimmungen oder migräneähnliche Kopfschmerzen, die eine Diskussion um alternative Therapien notwendig machen.

Alternative Therapien sind auch mit Chlormadinonacetat (CMA) und Dienogest möglich. Auch die Anwendung von Drospirenon ist möglich, wobei allerdings – bei allen Therapien – das Risiko der Thromboembolien nie aus dem Gesichtsfeld verloren werden darf.

Die Erfolgsrate ist möglicherweise vergleichbar, wenn auch für CPA bessere Daten vorliegen. Sind nach 6–9 Monaten noch keine Effekte nachweisbar, so sind weitere therapeutische Versuche mit CPA nicht sinnvoll.

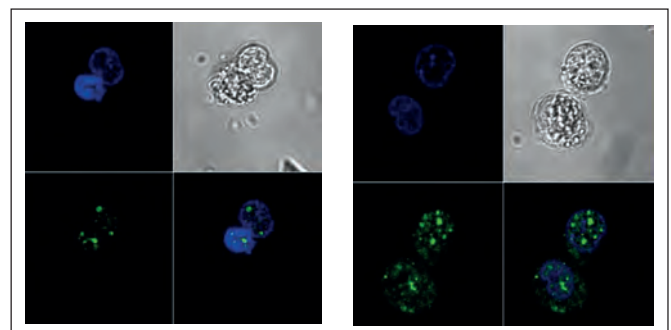


Abbildung 3: AMH-Färbung von luteinisierten Granulosazellen von PCOS-Patientinnen mit AMH-AK; AMH kommt auch aus Granulosazellen bei PCOS-Patientinnen!

Als Alternativen stehen als Off-label-Therapie noch Spironolacton und Flutamid zur Verfügung. Spironolacton hemmt die Androgensynthese in Gonaden und Nebenniere, wirkt als kompetitiver Blocker am Androgenrezeptor und könnte eine etwas schnellere Wirksamkeit bezüglich des Hirsutismus haben. Ebenfalls kann die zusätzliche Gabe von Spironolacton bei anderen antiandrogenen Therapien diskutiert werden, wobei allerdings ein steigendes Thromboserisiko nicht ausgeschlossen werden kann und die Kaliumkonzentrationen im Serum gemessen werden sollten. Primär wird es als kaliumsparendes Diuretikum eingesetzt und hat deshalb zusätzliche – meist erwünschte – geringe antihypertensive Effekte. Einige Autoren sehen Indikationen zur Spironolacton-Therapie beim Versagen einer CPA-Therapie. Interessant erscheint auch, dass Spironolacton offenbar direkt die 5-Dihydrotestosteron-Konzentration senkt, während die anderen Androgene nur mäßig verändert werden [16, 17]. Eine Einnahme von Spironolacton in eine Schwangerschaft hinein sollte aber vermieden werden.

Flutamid ist aus der Therapie des Prostatakarzinoms bekannt und gilt als hochwirksamer Blocker des Androgenrezeptors. Auch hier besteht der Verdacht einer teratogenen Wirkung, so dass Flutamid immer in Kombination mit einem Kontrazeptivum eingenommen werden sollte, wobei klinische Befunde deutliche Verbesserungen von Hirsutismus und Akne bereits bei einer Tagesdosis von 125 mg zeigten, allerdings muss auch die Toxizität beachtet werden [18].

Metformin und Insulinsensitizer

Metformin bewirkt als orales Antidiabetikum eine verminderte intestinale Glukoseresorption sowie eine verminderte hepatische Glukoneogenese und verbessert die Insulinwirkung an der Muskelzelle. Damit ist es als Insulinsensitizer zu bezeichnen und wurde zwischenzeitlich in sehr vielen klinischen und auch randomisierten Studien eingesetzt, von denen die Mehrzahl positive Effekt auf Androgenkonzentrationen, Ovulationsrate und Schwangerschaftsrate zeigte.

Interessant für den Langzeiteffekt ist auch, dass sich Parameter eines bestehenden Metabolischen Syndroms bessern. In einer eigenen Studie über 18 Monate verdoppelte sich die Ovulationsrate bei nur mäßigen Verbesserungen des Hirsutismus (Abb. 4). Trotzdem ist die Metformintherapie – zumindest in Deutsch-

land – weiter eine Off-label-Therapie und erfordert eine entsprechende Aufklärung der Patientin.

Unerwünschte Wirkungen unter einer Metforminmedikation sind gastrointestinale Beschwerden, wobei eine schwere Lebererkrankung mit dem Risiko einer seltenen Laktatazidose als Kontraindikation gilt. Die gastrointestinalen Beschwerden können durch eine einschleichende Dosierung weitgehend vermieden werden.

Die Metforminwirkungen bei PCOS sind mittlerweile gut bekannt und führen zu einer Senkung der erhöhten Androgenkonzentrationen, einer erhöhten Ovulationsrate und einer erhöhten Schwangerschaftsrate [19].

Unklar erscheint die Frage, ob alle PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch mit einer Metformintherapie beginnen sollten oder nur diejenigen, bei denen die Insulinresistenz nachgewiesen wurde. Diese Frage ist Gegenstand aktueller Untersuchungen, wobei in Mainz und am Kinderwunschzentrum Wiesbaden ohne Nachweis der Insulinresistenz keine Metformintherapie durchgeführt wird.

Clomifen und Low-dose-FSH

Das Anti-Östrogen Clomifen wird aktuell wieder vermehrt zur Follikelreifung bei PCOS-Patientinnen eingesetzt, nachdem es in einer aktuellen multizentrischen Studie [20] der alleinigen Metformingabe in Bezug auf Ovulations- und Schwangerschaftsraten überlegen war, während aber ältere Studien (z. B. Kashap 2004) gegenteilige Ergebnisse zeigten. Sicher ist bei anovulatorischen Zyklen heute ein Clomifenversuch fast immer zu vertreten, wobei aber zwingende sonographische Kontrollen der Follikelreifung notwendig sind, ergeben sich doch sehr häufig multifollikuläre Verläufe mit einem erhöhten Risiko für Mehrlingsgraviditäten. Die follikuläre Entwicklung kann teils erst relativ spät starten, sodass Therapieabbrüche vor dem 15. Zyklustag nach den Erfahrungen des Verfassers zu früh sind. Trotzdem gelingt es nur in etwa 60–70 %, adäquate Follikelreifungen mit Clomifen zu erreichen. Es erscheint sinnvoll, zunächst mit 50 mg/die Clomifen von Tag 5 bis 9 zu beginnen und dann bei Non-Response einen erneuten Versuch mit 100 mg/die zu versuchen.

Kommt es auch hier nicht zu einer adäquaten Follikelreifung, so ist der Versuch mit Low-dose-FSH, z. B. mit 50–75 IE, sinnvoll. Einerseits können Stimulationsintervalle von > 20 Tagen sinnvoll sein, andererseits können aber bei PCOS-Patientinnen

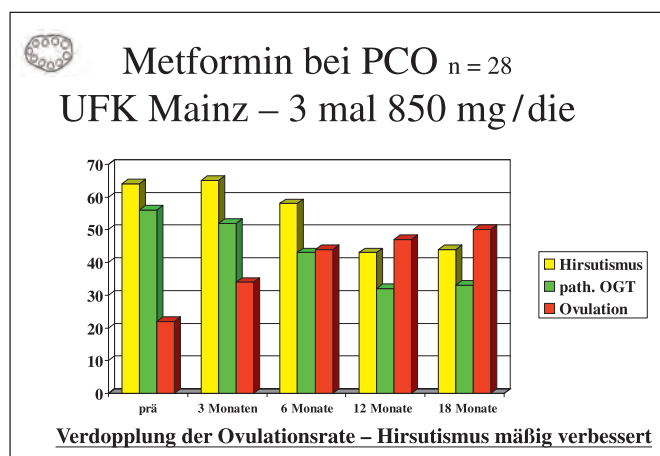


Abbildung 4: Verdopplung der Ovulationsrate im Mainzer Kollektiv unter Metformin; $n = 28$, 3 × 850 mg/die.



Abbildung 5: Ovar vor und nach „Ovarian drilling“. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Söder, Mainz.

auch unter Low-dose-FSH Überstimulationen auftreten und sehr häufig kommt es zu multifollikulären Zyklen mit teils erheblichen Risiken für Mehrlinge. In die gleiche Richtung deuten die bereits oben diskutierten erhöhten AMH-Serumkonzentrationen bei PCOS-Patientinnen, die auf die noch weitgehend unverstandenen Störungen bei der Bereitstellung der antralen Follikel hinweisen. So zeigen eigene, noch unveröffentlichte Studien, dass die erhöhten AMH-Mengen mit dem Risiko der ovariellen Überstimulation positiv korrelieren.

Interessant erscheinen auch die vielfachen Beobachtungen zur High-dose-FSH-Stimulation bei PCOS-Patientinnen, bei denen deutlich mehr Eizellen gewonnen werden können, ohne dass die Schwangerschaftsrate deshalb gesteigert werden konnte.

„Ovarian drilling“

Während die ovarielle Teilresektion bei PCOS noch in vielen älteren Operationslehen als wirksames Verfahren bei ansonsten nicht therapierbaren PCOS-Fällen beschrieben wurde, wird im Zeitalter der Endoskopie und der minimalinvasiven Chirurgie das „Ovarian drilling“ als operative Therapiemaßnahme beschrieben. Dabei werden endoskopisch mittels einer heißen Nadel 20–30 Einstiche in jedes Ovar vorgenommen (Abb. 5). In einer ebenfalls noch laufenden Studie in Mainz zeigten sich in einer Zwischenauswertung bei > 80 % aller Patientinnen nach einer solchen Prozedur für 6–9 Monate deutlich niedrigere Androgenspiegel mit Ovulationen (Abb. 6). Außerdem erlaubte die Prozedur die gleichzeitige Überprüfung der Tubenfunktion. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist nicht bekannt, aber möglicherweise bedingt die Destruktion von ovariellen Thekazellen den Androgenabfall und erlaubt so – zumindest kurzfristig – die reversible Wiederaufnahme der Ovulation mit einer deutlichen Schwangerschaftschance. Die Effekte sind aber in jedem Fall reversibel und nach einigen Monaten finden sich die gleichen Pathologien wie vor der OP. Oft genügt aber diese Zeit, um eine Schwangerschaft zu erreichen. Eigene Beobachtungen nach solchen Prozeduren lassen aber das Auftreten von Adhäsionen häufiger erscheinen. In jedem Fall ergibt sich hier ein interessanter Therapieansatz.

Zusammenfassung

Das PCOS stellt ein komplexes und in vielen Bereichen weiter unverstandenes Krankheitsbild dar, welches erhebliche therapeutische Probleme bereiten kann, aber auch die Möglichkeit eröffnet, viele präventive Effekte für die Patientin möglich zu machen. Insbesondere die ovarielle Stimulation stellt hohe Anforderungen an die Überwachung und sollte mit der Patientin genau abgestimmt werden.

Viele Fragen sind weiterhin offen, insbesondere die Bedeutung der intrauterinen Prägung durch Androgene für die Pathogenese der Erkrankung. Da in allen westlichen Ländern die Inzidenz für Adipositas und das Metabolische Syndrom steigt, ist eine steigende Bedeutung des PCOS für den klinischen Alltag zu erwarten.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

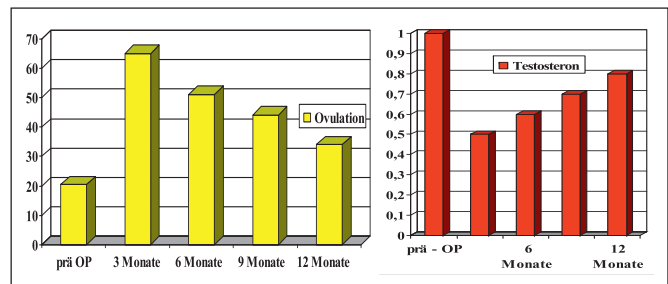


Abbildung 6: Nachbeobachtung bei der Mainzer „Ovarian-Drilling-Studie“; n = 33, innerhalb von 18 Monaten 8 Schwangerschaften.

Relevanz für die Praxis

1. Frauen mit PCOS haben ohne adäquate Therapie deutlich höhere Langzeitriskien, die eine Intervention äußerst sinnvoll machen (Diabetes mellitus, vermehrte kardiovaskuläre Komplikationen).
2. Eine umfassende diagnostische Abklärung umfasst neben bildgebenden und gynäkologisch-endokrinen Parametern auch die Bestimmung des HOMA-Index bzw. einen oralen Glukosetoleranztest mit gleichzeitiger Bestimmung des freien Insulins. Oft ist auch der Ausschluss eines Late-onset-AGS mittels ACTH-Test oder Sequenzierung der 21-OH-Hydrolase sinnvoll.
3. Bei Patientinnen mit Metabolischem Syndrom und einer Insulinresistenz stehen die Gewichtsreduktion und Verbesserung des Lifestyles im Vordergrund. Bei Kinderwunsch und nachgewiesener Insulinresistenz ist die Gabe von Metformin sehr oft vorteilhaft, die auch die Langzeitkomplikationen in Grenzen halten kann.
4. Die antiandrogene Therapie bei der Patientin ohne Kinderwunsch setzt auf die bekannten antiandrogenen Therapien mit CPA, CMA bzw. antiandrogenen Gestagenen und kann so viele Probleme der Hyperandrogenämie mit Hirsutismus abfangen. Beim Einsatz von Spironolacton muss auf eine sichere Antikonzepktion geachtet und gelegentlich das Kalium im Serum kontrolliert werden.
5. Bei Kinderwunschtherapien mit Clomifen bzw. Low-dose-FSH besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für eine multifollikuläre Stimulation, sodass engmaschige sonographische Kontrollen vor einer Ovulationsauslösung dringend empfohlen werden.
6. Das „Ovarian drilling“ ist eine operativ-endoskopische Therapie, die sehr häufig nach dem Scheitern anderer Optionen für einige Monate ovulatorische Zyklen bedingen kann und somit in ausgewählten Subgruppen sinnvoll ist.
7. Wird bei Patientinnen mit PCOS eine IVF bzw. ICSI durchgeführt, so wird trotz hoher Zahlen an gewonnenen Eizellen meist keine verbesserte Schwangerschaftsrate erreicht.

Literatur:

1. Seufert R, Passuello V, Schaffrath M, et al. Kinderwunsch bei PCO-Patientinnen. J Fertil Reprod 2006; 16: 22–3.
2. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: current and future treatment paradigms. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: S101–S108.
3. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Am J Epidemiol 1987; 125: 780–90.

4. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1317–25.
5. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al.; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48–53.
6. Elting MW, Kersen TJ, Bezemer PD, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001; 16: 556–60.
7. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005; 11: 357–74.
8. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–91.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
10. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 435–42.
11. Diamanti-Kandaraki E, Kandaraki H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine* 2006; 30: 19–26.
12. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
13. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453–62.
14. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 1820–6.
15. Costello MF, Shrestha B, Eden J, et al. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007; 22: 1200–9.
16. Evans DJ, Burke CW. Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. *J R Soc Med* 1986; 79: 451–3.
17. Grunwald K, Rabe T, Schlereth G, et al. Serumhormone vor und unter Therapie mit Cyproteronacetat und Spironolacton bei Patientinnen mit Androgenisierungsercheinungen. *Geburtshilfe Frauenheilk* 1994; 54: 634–45.
18. Calaf J, López E, Millet A, et al.; Spanish Working Group for Hirsutism. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3446–52.
19. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4068–74.
20. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al.; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551–66.

Dr. med. Martin Schorsch

Geb. 1950. Seit 1991 niedergelassener Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in Wiesbaden. Mitglied im Weiterbildungsausschuss für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Landesärztekammer Hessen. Mitglied der American Society for Reproductive Medicine, der European Society for Human Reproduction and Embryology und der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.





esmya®

Die innovative Therapieoption bei Myomen



GELBE BOX
(RE1)

- Schnelle Kontrolle von Blutungen und Schmerzen ^{1,2}
- Signifikante und anhaltende Myom-Verkleinerung ^{1,2}
- Einfache Einnahme - eine Tablette 1x täglich



 GEDEON RICHTER



1. Donnez J, et al. N Engl J Med 2012; 366(5): 409-420
2. Donnez J, et al. N Engl J Med 2012; 366(5): 421-432

Funktionelle Interaktion zwischen Muskeln und Knochen: Theorie und potenzielle klinische Relevanz

M. Toigo

Kurzfassung: Muskeln und Knochen bilden eine funktionelle Einheit. Während des Wachstums passen sich Knochen und Gelenksflächen an die einwirkenden Muskelkräfte an, hingegen können im Erwachsenenalter dieselben Gelenksflächen die maximal einleitbaren Muskelkräfte limitieren. Aufgrund der in der Mechanostat-Theorie und der Muskel-Knochen-Hypothese dargelegten Verbindung zwischen (maximaler) intrinsischer Muskelkraft und Knochenmasse/-geometrie könnte eine funktionelle Einschätzung der muskuloskelettalen Gesundheit (z. B. hinsichtlich Osteopenie/Osteoporose) anhand einer wiederholten Messung der maximalen willkürlichen Kraft in Relation zur tibialen Knochenmasse/-geometrie klinisch wertvoll sein. Wir haben kürzlich ein neues Vorgehen entwickelt, mit dem am Unterschenkel die Muskel-Knochen-Einheit quantifiziert werden kann. Das Vorgehen basiert auf der Messung der maximalen willkürlichen Bodenreaktionskraft (F_{m1LH}) während eines mehrfachen einbeinigen Sprungs auf dem Vorfuß („multiple one-legged hopping“ [m1LH]) in Kombination mit einer Messung der tibialen Knochenmasse an der 14-%-Stelle (vBMC_{14%}) mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT). Durch dieses Vorgehen kann unter Berücksichtigung der relativen maximalen Kraft (d. h. F_{m1LH} ausgedrückt als Vielfaches der eigenen Gewichtskraft) bestimmt werden, ob (a) der Knochen angemessen an die maximale Muskelkraft angepasst ist und (b) auf welchem relativen Kraftniveau sich

dieser Zustand manifestiert. Daraus lassen sich folglich mittels eines 2-stufigen Algorithmus *a priori* 4 grundsätzliche diagnostische Situationen (Normalzustand, primärer Knochendefekt, sekundärer Knochendefekt, gemischter Knochendefekt) bestimmen. In zukünftigen Studien sollte der potenzielle klinische Nutzen einer routinemäßigen Integration des funktionellen Assessments der Muskel-Knochen-Einheit hinsichtlich der Prävention und Behandlung (Wahl der richtigen Therapie) von Osteopenie/Osteoporose evaluiert werden.

Schlüsselwörter: Muskelkraft, Knochenfestigkeit, primäre und sekundäre Knochenerkrankungen, Osteoporose, Osteopenie, periphere quantitative Computertomographie (pQCT), mehrfacher Einbeinsprung

Abstract: Functional Interaction Between Muscles and Bones: Theory and Potential Clinical Relevance. Muscle and bone form a functional unit. During growth, the increase in muscle force drives increases in bone mass, geometry, and joint size. During adulthood, however, the same joint size may determine maximum force. Based on the mechanostat theory and the muscle-bone hypothesis, which predict a tight coupling between (maximum) intrinsic muscle force and bone mass and geometry, a functional assessment of the musculoskeletal status (ie,

relating maximum muscle force to bone mass and geometry) might be of clinical relevance with respect to osteopenia and osteoporosis. We have recently described a novel approach for the quantitative assessment of the muscle-bone unit in the lower leg. It incorporates multiple one-legged hopping (m1LH) to assess maximum voluntary ground reaction force acting on the forefoot (F_{m1LH}) and bone mineral content at the 14-% site of tibia length (vBMC_{14%}) as assessed by pQCT. Using the quantitative relationship between these 2 variables in conjunction with F_{m1LH} per body weight, it can be determined (a) whether bone mass and geometry are appropriately adapted to maximum voluntary muscle force and (b) at which relative force level this is eventually the case. Our presented 2-step quantitative diagnostic algorithm then allows to discriminate between 4 situations (normal, primary bone disorder, secondary bone disorder, and mixed bone disorder) in children and adults. Further studies are warranted to investigate the potential benefit of routine functional assessments of the muscle-bone unit in the prevention and treatment (choice of the appropriate therapy) of osteopenia/osteoporosis. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (2): 14–20.**

Key words: muscle force, bone strength, primary and secondary bone defects, osteoporosis, osteopenia, peripheral quantitative computed tomography (pQCT), multiple one-legged hopping

■ Muskeln als „Treiber“ der Knochenentwicklung

Frost [1] postulierte, dass der Knochenmetabolismus (a) primär darauf ausgerichtet sei, die Knochenmasse und -geometrie der alltäglichen mechanischen Beanspruchung anzupassen, und (b) durch eine unterschiedliche „Wahrnehmung“ der mechanischen Beanspruchung eine homöostatische Funktion wahrnehmen könne. Die dazugehörige mechanistische Erklärung fasste Frost in der so genannten „Mechanostat-Theorie“ zusammen [1]. Im Zentrum dieser Theorie steht die Vorstellung, dass mechanische Kräfte und Knochen einen Regelkreis mit negativer Rückkoppelung darstellen. In diesem Regelkreis erfasst der „Mechanostat“ (Regler, zelluläres Korrelat: Osteozyten-Netzwerk) die Knochenverformung und analysiert sie im Sin-

ne eines Vergleichs zwischen Ist- (Regelgröße) und Soll-Wert (Führungsgröße). Abweichungen des Ist- vom Soll-Wert beantwortet der Regler über Stellglieder (zelluläres Korrelat: Osteoblasten und Osteoklasten) mit einer Anpassung der Stellgröße (Knochenfestigkeit), die den Ist- zum Soll-Wert zurückführt. Die Knochenverformung stellt in diesem System demnach die Regelgröße dar, welche konstant gehalten wird, wobei Botenstoffe, wie z. B. Hormone und Zytokine, die „Empfindlichkeit“ des Reglers modulieren können.

Der zugrunde liegende molekulare Mechanismus des Mechanostats, bei dem es sich hauptsächlich um die Übersetzung einer mechanischen Kraft in ein biochemisches Signal handelt, wird gemeinhin auch als Mechanotransduktion bezeichnet. Weinbaum et al. [2] sowie Burger und Klein-Nulend [3] entwickelten eine mögliche Theorie der Mechanotransduktion im Knochen und lieferten mit ihren Forschungsergebnissen erste Evidenz dazu. Sie zeigten, dass alle Knochenzellen außer den Osteoklasten netzartig über tentakelartige Ausläufer (Processi) der Osteozyten miteinander verbunden sind und ein filigranes zelluläres Netzwerk („connected cellular network“ [CCN]) bilden. Die Theorie der Mechanotransduktion im Knochen besagt im Wesentlichen, dass Knochenverformungen (z. B. aus-

Eingelangt am 31. Juli 2012; angenommen am 27. November 2012

Aus der Sportphysiologie, Institut für Bewegungswissenschaften und Sport, ETH Zürich, und dem Physiologischen Institut und dem Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie, Universität Zürich

Korrespondenzadresse: Dr. sc. nat. ETH Marco Toigo, ETH Zürich, Exercise Physiology, CH-8057 Zürich, Winterthurerstrasse 190; E-Mail: marco.toigo@hest.ethz.ch

gelöst durch Muskelkontraktion) Schwingungen in diesem verursachen, welche sich im gesamten Knochen ausbreiten. Unter anderem wird dabei auch die Knochenflüssigkeit, welche zwischen den Processi und den um sie gelagerten mineralisierten Knochenmatrix-Kanälen (Canaliculi) liegt, in Schwingung versetzt. Die durch einen Wellenstoß in Bewegung gesetzte Flüssigkeit kann mechanosensitive Strukturen in der Zellmembran der Osteozyten-Processi (z. B. mechanosensitive Ionenkanäle und primäre Zilien) deformieren bzw. deren Konformation ändern und dabei intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden auslösen. Diese intrazellulären Signale können sich wiederum via Zell-Zell-Verbindungen oder parakrinen Mechanismen zwischen den mechanosensitiven Osteozyten und den Osteoblasten ausbreiten. Je nach Reizintensität (Schwingungsamplitude) und Reizrate (Schwingungsfrequenz) werden die Osteoblasten bzw. die Osteoklasten zum Knochenauf- (Ablagerung) bzw. Knochenabbau (Resorption) mobilisiert. Die modulatorische Wirkung von nicht-mechanischen Faktoren wie Hormonen, Zytokinen etc. muss in diesem zellulären und molekularen Kontext so verstanden werden, dass diese Stoffe direkt oder indirekt in die intra- oder interzellulären Signaltransduktionskaskaden eingreifen. Interindividuelle Unterschiede bezüglich Genetik und Epigenetik und in der Interaktion zwischen (Epi-) Genetik und Umwelteinflüssen (Training, Ernährung) können sich daher auf die Aktivität und Aktivierbarkeit dieser intra- und interzellulären Signalwege auswirken und die Knochenadaptation für einen gegebenen Reiz quantitativ und qualitativ beeinflussen.

Gemäß der Mechanostat-Theorie führt eine verminderte mechanische Beanspruchung zu geringeren Verformungen des Knochens, was eine Reduktion von Knochenmasse/-geometrie bewirkt und in einer verminderten Knochenfestigkeit resultiert. Die Knochenarchitektur wird also so an die einwirkenden mechanischen Kräfte angepasst, dass die regelhafte Einleitung derselben mechanischen Kräfte zur jeweils gleichen Knochenverformung führt. Während die Mechanostat-Theorie ein ideelles Gerüst für die Erklärung der Knochenadaptation an Deformation durch mechanische Beanspruchung liefert, macht sie keine Annahmen über den Ursprung der mechanischen Kräfte. In Übereinstimmung mit Thompsons [4] Vorstellung, dass die Knochenmasse von der Entwicklung der Muskelmasse abhängig ist, und basierend auf den Daten von Zanchetta et al. [5] postulierten Schiessl et al. [6], dass aufgrund der anatomischen Hebelverhältnisse die größten, wiederholt auf den Knochen einwirkenden Kräfte unter physiologischen Bedingungen nicht von der Gravitation, sondern von den Muskeln generiert werden („Muskel-Knochen-Hypothese“). In diesem Kontext bilden Muskeln (bzw. die maximale Muskelkraft) und Knochen (bzw. die Knochenfestigkeit) eine funktionelle Einheit, die so genannte Muskel-Knochen-Einheit [7].

■ Quantifizierung der Muskel-Knochen-Einheit am Unterschenkel

Der Unterschenkel bietet sich aus mehreren Gründen als Untersuchungsort an. Einerseits sind die unteren Extremitäten determinierend und prädiktiv für Selbstständigkeit und Stürze im Alter. Andererseits kann die Beanspruchung derselben in Abhängigkeit von Training, Inaktivität oder Immobilisation

wesentlich variieren. Schließlich ist die Anatomie überschaubar, die Testbewegungen sind gut standardisierbar und als Bodenreaktionskräfte erfassbar. Zudem lässt sich der Unterschenkelknochen ideal mittels pQCT punkto Knochenfestigkeit untersuchen und mit der funktionellen Kraft in Verbindung setzen.

Quantifizierung der Determinanten der Knochenfestigkeit

Die Gesamtfestigkeit bzw. -stärke eines Knochens, allgemein verstanden als die Widerstandsfähigkeit gegenüber Verformung (Kompression, Dehnung, Biegung, Torsion, Scherung), lässt sich *in vivo* nicht direkt messen. Die Gesamtfestigkeit ist gemäß Frost [8] durch 4 hauptsächliche Faktoren determiniert:

- Materialeigenschaftsfaktor (u. a. Steifigkeit und ultimative Stärke)
- Massefaktor (Menge an Knochenmaterial, *notabene* verstanden als röntgenabsorptiometrisch bestimmte „Masse“)
- Architektonischer bzw. geometrischer Faktor (Länge, Querschnitt und Form des Knochens, trabekuläre und kortikale Anteile)
- Mikrotrauma-Faktor (Menge an Schäden und Reparaturen im Knochen)

Die Evaluation solcher Faktoren (bis auf den Mikrotrauma-Faktor möglich) und die daraus berechneten Werte für die Knochenfestigkeit basieren hauptsächlich auf röntgenabsorptiometrischen Techniken. In der klinischen Praxis wird die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) noch immer als die Methode der Wahl angesehen, obwohl sie bedeutende Mängel aufweist. DXA liefert aufgrund ihrer inhärenten planaren Analysemethoden physikalisch unkorrekte „Knochenflächendichten“ („areal bone mineral density“ [aBMD]), welche nur bedingt brauchbar sind und das reale Objekt schlecht widerspiegeln [9]. Aus diesem Grund ist eine Ermittlung der effektiven Knochengeometrie unmöglich und die Abschätzung der Knochenfestigkeit unzulänglich. Weiter kann DXA nicht zwischen kortikalen und trabekulären Anteilen des Knochens unterscheiden, für welche man weiß, dass sie unterschiedlich auf Knochenalterung, Krankheiten oder Behandlungen (z. B. Training) reagieren [10]. Als Konsequenz der oben beschriebenen methodologischen Limitationen werden gewisse Trainingseffekte oder medizinische Behandlungseffekte durch DXA gar nicht wahrgenommen oder unter Umständen falsch interpretiert [9].

Im Unterschied zur DXA liefert die quantitative Computertomographie (QCT) bei vergleichbarer Präzision, Reproduzierbarkeit und *notabene* tieferen Kosten physikalische Dichtewerte ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$). QCT kann somit Masse und Verteilung der Masse im Raum erfassen und daraus die Knochenstärke realistischer abschätzen. Für die breite Anwendung am Menschen hat sich die periphere QCT (pQCT) bewährt. Damit lassen sich am Radiusknochen und an der Tibia Indizes der Knochenfestigkeit erfassen, allerdings nur an einzelnen, standardisierten Stellen (ausgedrückt in Prozent der Knochenlänge) und somit nicht auf Stufe des Gesamtorgans. Obwohl es mittels pQCT nicht möglich ist, einzelne Trabekel zu identifizieren, können mittels pQCT trabekuläre und kortikale Knochenanteile unterschieden werden. Daraus ergeben sich wichtige Einsichten in die Knochenadaptation, welche z. B. durch eine veränderte Kräfteinleitung (Training, Inaktivität, Immobilisation) hervorgerufen werden.

Quantifizierung der maximalen, willkürlichen (Muskel-) Kraft

Die Produktion von Kraft (SI-Einheit: [N]) ist eine fundamentale Muskelfunktion. Allerdings herrscht bezüglich des Kraftbegriffs ganz allgemein Erklärungsbedarf:

1. Die Muskelkraft kann beim lebenden Menschen nicht direkt gemessen werden. Hierzu wäre es nämlich im einfachsten Fall eines ungefederten Muskels erforderlich, mindestens ein Sehnenende zu durchtrennen, linear mit einem Kraftsensor zu verbinden und zu aktivieren.
2. Anstelle der direkten Muskelkraft werden beim Menschen meistens 2 Arten von stellvertretenden Indikatoren verwendet: (a) die Muskelgröße (Muskelvolumen [11], Muskel(faser)querschnitt [12], Magermasse [13] oder die daraus berechnete Muskelmasse [14]) und/oder (b) externe Drehmomente [15] oder Kräfte (z. B. Bodenreaktionskraft [16], Pedalkraft [17] etc.). Aus den externen Messgrößen lassen sich mittels inverser Dynamik die internen Kräfte abschätzen.
3. Die Korrelation zwischen Muskelgröße und Drehmoment oder Kraft ist nicht so gut, wie man erwarten würde. Studien am Menschen haben gezeigt, dass die Größe der Beinmuskulatur nur ca. 25–50 % der Variabilität in Drehmoment oder Kraft erklärt [18]. Mehr Größe bzw. Masse führt daher nicht zwingend zu einer Verbesserung der physiologisch relevanten Kraftfunktion [19].
4. Muskelfasern produzieren nicht verschiedene, distinkte Kraftentitäten, wie dies Begriffe wie „Schnellkraft“, „Explosivkraft“ oder „Kraftausdauer“ fälschlicherweise suggerieren. Je nach Geschwindigkeit und Richtung der Längenänderung variiert jedoch die Kraft und somit auch die Leistung (Produkt aus Kraft und Geschwindigkeit, [W]). In Tat und Wahrheit stellen solche fehlleitenden Begriffe vielmehr einen Versuch dar, aus einer äußeren Perspektive Bewegungen zu beschreiben, z. B. eine „schnelle“ oder „explosive“ Bewegung. Messtechnisch lässt sich eine bewegungsspezifische Schnelligkeit der Kraftentwicklung über die so genannte „rate of force development“ (Kraftanstieg pro Zeiteinheit) oder besser über den Impuls (Integral der Kraft über die Zeit für ein bestimmtes Zeitintervall) quantifizieren.
5. Es existiert ein wichtiger Unterschied zwischen der Spitzenkraft, die bei einem Funktions- bzw. Bewegungsmanöver willkürlich produziert werden kann, und der maximalen willkürlichen Kraft. Beim zweibeinigen Sprung mit Ausholbewegung („countermovement jump“ [CMJ]) beispielsweise entspricht die typische Spitzenkraft, die pro Vorfuß wirkt, ca. dem 1,2-Fachen des Körpergewichts. Beim mehrfachen Hüpfen auf einem Bein mit gestrecktem Knie und ohne Fersenkontakt beträgt die typische Spitzenkraft ca. das 3–3,5-Fache des Körpergewichts [20, 21], liegt also ca. 2,5–3× höher als beim CMJ. Um die maximale willkürliche Kraft extern zu bestimmen, muss demnach dasjenige Funktions- bzw. Bewegungsmanöver mit der höchsten typischen Spitzenkraft ausgewählt werden.
6. Ein oft vernachlässigter Aspekt bei der Bestimmung der maximalen Kraft ist das Faktum, dass für jeden gegebenen Aktivierungsgrad des Muskels die maximale Kraft bei negativer Kontraktionsgeschwindigkeit (d. h. bei exzentrischer

Kontraktion) auftritt [22, 23]. Aus diesen Betrachtungen folgt, dass, um von einer maximalen willkürlichen Kraft zu sprechen, die Kraft mit einem Bewegungsmanöver erfasst werden muss, welches die höchste typische Spitzenkraft produziert, und dass sie zudem bei möglichst maximaler Muskelaktivierung während exzentrischer Kontraktion gemessen werden muss. Das Sprungmanöver, welches diese Bedingungen erfüllt, ist der mehrfache Sprung auf einem Bein („multiple one-legged hopping“ [m1LH], d. h. wiederholtes Hüpfen auf dem Vorfuß mit gestrecktem Knie und ohne Fersenkontakt, genau beschrieben in [19, 21]). Um die Bodenreaktionskraft zu messen, wird das Sprungmanöver auf einer Kraftmessplatte durchgeführt, die mobil oder stationär sein kann. Die Spitzenkraft während des m1LH tritt in der Landephase (d. h. während der exzentrischen Kontraktion) auf und die typische Spitzenkraft ist höher als bei den anderen bekannten Sprungmanövern [19–21]. Mittels m1LH in Kombination mit pQCT kann man somit die maximale willkürliche Kraft (F_{m1LH}) erfassen, ins Verhältnis zur Knochenfestigkeit setzen und damit die Muskel-Knochen-Einheit quantifizieren [19].

■ Plastizität der Muskel-Knochen-Einheit: Einfluss von Wachstum und Training

Kopplungsgrad zwischen Muskelkraft und Knochenfestigkeit im Querschnittsvergleich

Basierend auf der Mechanostat-Theorie und der Muskel-Knochen-Hypothese sollte zwischen F_{m1LH} und Indikatoren tibialer Knochenfestigkeit ein sehr starker Zusammenhang bestehen. F_{m1LH} sollte zudem ein besserer Prädiktor für die Knochenfestigkeit sein als Surrogatparameter wie die Querschnittsfläche der Wadenmuskulatur. Um diese Annahmen zu prüfen, haben wir kürzlich eine Studie mit 323 gesunden, 8–82-jährigen weiblichen und männlichen Personen durchgeführt [20]. Dabei haben wir F_{m1LH} gemessen und in Relation zum pQCT-Knochenmineralgehalt („bone mineral content“ [vBMC]) an 4 Stellen entlang der Tibiallänge, nämlich 4, 14, 38 und 66 % von distal, gesetzt. Wir konnten zeigen, dass die Korrelation zwischen F_{m1LH} und vBMC_{14%} am stärksten ist ($R^2 = 0,840$, $p < 0,001$) und dass die Korrelation zwischen F_{m1LH} und vBMC an jeglicher Stelle stärker ist als diejenige zwischen F_{m1LH} und der Querschnittsfläche der Wadenmuskulatur (via pQCT gemessen an der 66-%-Stelle). Eine weitere wichtige Erkenntnis war, dass F_{m1LH} in dieser – bezüglich Alter, Geschlecht und Trainingsgrad – heterogenen Gruppe durchgehend beim 3–3,5-Fachen des Körpergewichts (F_g) lag (d. h. $F_{m1LH}/F_g = F_{rel,m1LH} \approx 3–3,5$). F_{m1LH} (notabene am Vorfuß wirkend) liegt wesentlich höher als die Spitzenkraft, die mit anderen Sprungmanövern oder mit isokinetischer Dynamometrie erzeugt werden kann. Da m1LH die höchste typische Spitzenkraft erzeugt, handelt es sich bei F_{m1LH} um die maximale absolute willkürliche Kraft und bei $F_{rel,m1LH}$ um F_{m1LH} ausgedrückt als Vielfaches der eigenen Körpergewichtskraft.

Der Knochen als limitierender Faktor für die maximale willkürliche Kraft im Erwachsenenalter

Falls es sich bei F_{m1LH} tatsächlich um die maximale Kraft handelt, so wird sie unter physiologischen Bedingungen beim nicht-dekonditionierten, gesunden Erwachsenen nicht steigbar sein.

Vorexperimente aus unserem Labor stützen diese Hypothese, zumindest was die akute Steigerungsmöglichkeit betrifft. Wir untersuchten bei 14 gut trainierten, 20–26-jährigen Männern den Effekt einer Beladung (bis zu +25 % der Körpermasse) mit Gewichtsweste auf die Bodenreaktionskraft bei einem CMJ (ein punkto Kraft submaximaler Sprung) und m1LH. In der Tat nahm die Bodenreaktionskraft mit zunehmender Beladung nur beim CMJ zu, während F_{m1LH} unter Beladungsbedingungen unverändert blieb. Es bleibt allerdings zu untersuchen, ob sich bei nicht-dekonditionierten, gesunden Erwachsenen m1LH mit einer gezielten Trainingsintervention auch im Längsvergleich nicht steigern lässt.

Wie ließe sich eine solche Limitierung von F_{m1LH} beim Erwachsenen erklären? Aus unserer Querschnittsstudie bei 323 Personen wissen wir, dass sowohl F_{m1LH} als auch $vBMC_{14\%}$ während des Körperwachstums zunehmen und rund um das Alter von 20 Jahren die jeweiligen Spitzenwerte erreichen [20]. In der untersuchten Population blieben diese Werte dann über die restliche Lebensspanne konstant oder nahmen leicht ab [20]. Unsere Resultate stimmen mit früheren Beobachtungen überein, wonach die Zunahme von Muskel- und Knochenmasse während der Kindheit proportional erfolgt [7, 24, 25] und ein Großteil der Knochenmasse während der Pubertät akkumuliert wird [26, 27]. Dies bedeutet, dass die Knochenmasse im Wesentlichen an die während und am Ende der Pubertät typischerweise wirkenden mechanischen Kräfte angepasst ist. Hans Schiessl (persönliche Mitteilung) war einer der ersten [28, 29], welcher zudem postulierte, dass nicht nur die Knochenmasse, sondern auch die Gelenksflächen an diese Spitzenbelastungen angepasst sein müssen und dass nach Ende des Längenwachstums (Schließung der Wachstumsfugen) keine nennenswerte physiologische Vergrößerung derselben Gelenksflächen und der maximalen willkürlichen Kraft zu erzielen sei.

Übereinstimmenderweise deuten die wenigen vorhandenen Studien darauf hin, dass sich während der Pubertät die Gelenksfläche und nicht die Knorpeldicke vergrößert [30] und dass sich nach einer 6-wöchigen unilateralen Immobilisationsphase des Knies keine Seitendifferenzen ergeben, weder in der tibialen Knorpeldicke noch in der Gelenksfläche [31]. Da die physikalischen Materialeigenschaften (Stress und Strain) von Gelenkknorpel gegeben sind bzw. keine Evidenz dafür besteht, dass sich diese Materialeigenschaften beim Gesunden (im Unterschied zu pathologischen Zuständen wie die Osteomalazie) verändern, hängt die maximale, „schadensfrei“ einleitbare Kraft von der Gelenksfläche ab. Während der Kindheit und Pubertät adaptiert sich die Gelenksfläche demnach direkt proportional an die einwirkenden Muskelkräfte. Umgekehrt müsste die einleitbare Muskelkraft nach Abschluss des Längenwachstums in Abhängigkeit der erreichten Gelenksfläche limitiert werden, um Knorpel- und Knochenschäden zu vermeiden. Für oder gegen einen solchen Mechanismus existiert aktuell aber keine direkte Evidenz.

Im nicht-dekonditionierten, gesunden, erwachsenen Individuum ist daher nicht zu erwarten, dass sich die maximale willkürlich einleitbare Muskelkraft und folglich die Knochenfestigkeit physiologisch (d. h. durch Training) signifikant steigern lassen. Umgekehrt führt eine relative (d. h. relativ zum jungen Erwachsenenalter) Dekonditionierung, z. B. als Folge von Seditarität oder Bettlägerigkeit, zu einer Abnahme der willkür-

lichen maximalen Muskelkraft und im schlechtesten Fall zu einer Abnahme der eingeleiteten Kraft, was wiederum zu einer Abnahme der Knochenfestigkeit führt. Im Sinne der Mechanostat-Theorie führen die relativ tieferen eingeleiteten Kräfte zu einer Knochendeformation, die kleiner als der Soll-Wert ist. Dies beantwortet der Knochen mit einer Abnahme der Festigkeit über Veränderungen in Masse und Geometrie, und zwar bis zu dem Grad, wo die eingeleiteten (tieferen) Kräfte wieder zur Soll-Knochendeformation führen. Da die Gelenksflächen dabei relativ unverändert bleiben, kann theoretisch dieselbe Kraft wie am Ende der Pubertät eingeleitet werden. Wird dies durch Wiederaufnahme von körperlichem Training getan, so führen die relativ höheren Kräfte nun zu einer größeren Deformation, als es dem Soll-Wert entspricht. Folglich steigert der Knochen seine Festigkeit, bis der Ist-Wert der Knochendeformation wieder seinem Soll-Wert entspricht.

Das Ziel der Knochenentwicklung ist demnach, den Knochen so stark wie nötig und nicht so schwer wie möglich (im Sinne einer „peak bone mass“) zu machen. Hinsichtlich der Knochenfestigkeit ist die Aufrechterhaltung einer angemessenen mechanischen Beanspruchung bzw. Training beim nicht-dekonditionierten, gesunden Individuum demnach notwendig, wenn die Knochenfestigkeit in jungen Jahren erhalten bzw. wiederhergestellt werden soll. Es ist aber unwahrscheinlich, dass dasselbe Training zu einer höheren absoluten Maximalkraft und Knochenfestigkeit führen wird, als nach Abschluss der Pubertät vorhanden war. Es ist klar, dass der Begriff „Krafttraining“ vor dem Hintergrund dieser Betrachtungen in einem neuen Licht erscheint und richtig interpretiert werden muss. Das Training der maximalen willkürlichen Kraft ist zwar möglich, jedoch nur für klar definierte Zustände der Muskel-Knochen-Einheit und in Abhängigkeit des Lebensalters bzw. Entwicklungsstands.

Kopplungsgrad der Entwicklung von Muskelkraft und Knochenfestigkeit während des Wachstums/Trainings

Nachdem wir in der vorher erwähnten Querschnittsstudie [20] zeigen konnten, dass die Korrelation zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ generell sehr hoch ist, interessierte es uns zu untersuchen, ob sich F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ während des Wachstums und Trainings im Längsvergleich proportional zueinander entwickeln. Dies ist, was die Mechanostat-Theorie voraussagt, nämlich dass die zunehmende Kraft während der Körperentwicklung die Zunahme an Knochenmasse und -geometrie antreibt. Um diesen Aspekt zu untersuchen, führten wir eine 9-monatige, randomisierte, kontrollierte Trainingsstudie (Sprungtraining) bei 8–12-jährigen Mädchen und Knaben durch [32]. Im Speziellen wollten wir das Verhältnis zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ vor und nach der Wachstums- und Trainingsphase sowie die Veränderungen in F_{m1LH} (ΔF_{m1LH}) und $vBMC_{14\%}$ ($\Delta vBMC_{14\%}$) im gleichen Zeitraum beleuchten. Unsere Hypothese war, dass sich F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ bei der Trainingsgruppe (Wachstum plus Sprungtraining) stärker entwickeln als in der Kontrollgruppe (Wachstum allein), dass aber die Korrelation zwischen ΔF_{m1LH} und $\Delta vBMC_{14\%}$ in beiden Gruppen ähnlich stark sein würde.

Während die Korrelation zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ in beiden Gruppen vor und nach der Interventionsphase höchst si-

signifikant ($p < 0,001$) und stark ($0,507 < R^2 < 0,875$) war, bestand zwischen ΔF_{m1LH} und $\Delta vBMC_{14\%}$ keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$) [32]. Obwohl die Trainingsgruppe relativ zur Kontrollgruppe zu einer größeren Zunahme sowohl in F_{m1LH} wie auch Knochenmasse und -geometrie tendierte, waren die Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant [32]. Diese Resultate zeigen einerseits, dass beide Determinanten der Muskel-Knochen-Einheit (d. h. die maximale willkürliche Kraft und die Knochenfestigkeit) zu jedem gemessenen Zeitpunkt eng miteinander gekoppelt sind, dass sie sich aber während einer 9-monatigen Wachstums- und Trainingsphase nicht proportional zueinander entwickeln. Im Gegensatz zur ersteren entspricht die letztere Beobachtung nicht der Voraussage der Mechanostat-Theorie.

Eine ähnliche Situation lässt sich für den Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (als Maß für die aerobe Kapazität) und der Performance beim Rad-Zeitfahren (als Maß für die Ausdauerkapazität) beobachten. Beide Variablen sind vor und nach einer Trainingsphase eng miteinander gekoppelt ($R^2 = 0,80$ bzw. $R^2 = 0,74$) [33]. Die Veränderungen mit Training erfolgen aber nicht proportional, d. h. es besteht keine Korrelation zwischen der Zunahme in der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Performancesteigerung im Zeitfahren ($R^2 = 0,05$) [33]. Vollaard et al. [33] spekulierten, dass ein gemeinsamer, unbekannter Faktor beide Größen beeinflusst, dass aber derselbe Faktor nicht gleichzeitig auch die adaptiven Prozesse, die während des Trainings stattfinden, koppelt. Wie in Anliker und Toigo [19] diskutiert, könnten prinzipiell aber auch andere Aspekte, die mit dem Studiendesign und/oder methodologischen Eigenheiten zusammenhängen, die fehlende Proportionalität in den Anpassungen von F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ erklären. Zu diesen Aspekten gehören u. a. die methodenspezifische Reproduzierbarkeit der Messgrößen (im vorliegenden Fall unwahrscheinlich) und/oder inkongruente Geschwindigkeiten für die Prozesse der Muskel-, Kraft- und Knochenentwicklung [34, 35].

Die Rolle von nicht-mechanischen Einflüssen

Wie vorher erwähnt können nicht-mechanische Einflüsse von biochemischen Agenzien, wie Hormonen (z. B. Östrogen, Parathormon), Prohormonen (Vitamin D₃), Zytokinen (TNF- α , IL-6) und Mineralstoffen (Kalzium, Phosphat), auf den Muskel-Knochen-Regelkreis einwirken und daher ebenfalls den Zusammenhang zwischen Muskelkraft und Knochenfestigkeit beeinflussen. Beispielsweise kann Östrogen die Mechanosensitivität der Osteozyten beeinflussen. Zanchetta et al. [5] zeigten via DXA, dass bei Kindern sowohl die Knochen- wie auch die Magermasse bis zum Beginn der Pubertät linear ansteigt. Bei Mädchen nimmt nach Einsetzen der Menarche (im Alter von 11–12 Jahren) die Gesamtkörper-Knochenmasse proportional schneller zu als die Gesamtkörper-Magermasse. Dieser Effekt setzt bei Knaben verzögert und nicht ganz so ausgeprägt ab dem 16. Lebensjahr ein. Diese Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere bei Mädchen unter dem Einfluss des Östrogens mehr Knochenmasse aufgebaut wird, als dies für rein mechanische Zwecke notwendig wäre. Schiessl et al. [6] postulierten entsprechend, dass Östrogen die Remodellierungsschwelle senkt und damit einen günstigen Einfluss auf die Knochenadaptation hat. Weiter vermuteten sie, dass die zusätzlich aufgebaute Knochenmasse in der Zeit der Pubertät als Kalzium-

quelle während der Stillzeit dienen könnte. Wir konnten die postulierte Diskontinuität in der Steigung für den linearen Zusammenhang zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ allerdings nicht reproduzieren, möglicherweise aufgrund der (zu) wenigen Datenpunkte in den entsprechenden Altersgruppen [20].

Weiter stellte Cumming [36] bei weiblichen Langstreckenläuferinnen, die aufgrund exzessiven Trainings ein Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhö) induzierten, trotz hoher Trainingsreize eine Abnahme der DXA-Knochenflächendichte fest. Bei exogen appliziertem Östrogen erholte sich jedoch die DXA-Knochenflächendichte wieder. Im Gegensatz zu Östrogen erhöht Parathormon die Remodellierungsschwelle [37]. Für IL-6 wurde gezeigt, dass es von Osteoblasten unter Stimulation durch Parathormon vermehrt gebildet wird und damit die resorptive Aktivität des Parathormons vermittelt [38]. TNF- α antagonisiert an Osteoblasten die Effekte von Östrogen [39] und Vitamin D₃ [40].

Umgekehrt ist nach der Menopause der „set point“ des Mechanostaten dahingehend verändert, als dass der Knochen weniger empfindlich gegenüber Deformation ist. Dies geht mit einer höheren Remodellierungsschwelle einher und resultiert bei gleicher maximaler willkürlicher Krafteinleitung in einem Verlust von Knochenmasse. Wie vorher besprochen ist eine relativ zum *status quo ante* gleiche maximale Krafteinleitung möglich, wenn die Gelenksfläche unverändert bleibt. Die eingeleitete Kraft ist dann noch immer im Verhältnis zur unveränderten Gelenksfläche, jedoch nicht im Verhältnis zur Knochenfestigkeit distal zum Ort der Krafteinleitung. Dies führt zu höheren Deformationswerten und aufgrund der fehlenden Anpassung in der Festigkeit zu einer höheren Anzahl von Defekten (Mikrofrakturen), was den Sicherheitsfaktor reduziert und das Frakturrisiko bei Alltagsbewegungen erhöht.

Um die Muskel-Knochen-Einheit beim Menschen unabhängig vom Einfluss von Modulatoren untersuchen zu können, eignet sich ein experimentelles System, bei dem bei gleichen (epi-) genetischen und umweltbedingten Einflüssen bilaterale Knochen mechanisch seitenungleich beansprucht werden. Sportler aus Sportarten wie z. B. Tennis, Badminton, Handball, Fußball etc. setzen ihren Körper besonders stark einseitigen Belastungen aus. Sie sind deshalb ein interessantes Modell, um die Seitenunterschiede in der Muskel-Knochen-Einheit zu untersuchen. Bei Tennisspielern fand man im dominanten Arm erhöhte Knochenumfänge, Knochenflächen und Knochenmassen, jedoch keine Veränderung in der $vBMC$ [41–43].

Sportler aus einseitigen Sportarten zeigen auch Seitendifferenzen in Bezug auf Knochenstärke in den Beinen. Im Unterschied zu den Armen hat aber das nicht-dominante Bein die wichtige Aufgabe, das Körpergewicht zu tragen und den Körper zu stabilisieren, und ist hierbei großen Kräften ausgesetzt. Sone et al. [44] fanden bei 37 Athleten, die aus den Sportarten Basketball, Volleyball, Baseball, Rugby und Tennis rekrutiert wurden, eine signifikante, um 5 % höhere kortikale Knochendichte am nicht-dominanten Unterschenkel relativ zur kontralateralen Seite. Während bei einer Sportart wie Tennis der Schlagarm so gut wie nie gewechselt wird, werden im Fußball viel eher beide Beine als Spielbein verwendet. Es ist deshalb unklar, wie einseitig die Belastung im Fußball tatsächlich ist. Rahnama et al.

[45] konnten zwar aufzeigen, dass 68 % der Studienteilnehmer muskuläre Seitendifferenzen von mindestens 10 % in einer oder mehreren Muskelgruppen am Oberschenkel aufwiesen. Bisher existieren aber noch keine Studien, welche die Seitenunterschiede in der Muskel-Knochen-Einheit von Fußballern, quantifiziert durch F_{m1LH} und pQCT-Indikatoren der Knochenfestigkeit, untersucht haben. Vorläufige Resultate aus unserem Labor bei 66 12–18-jährigen, männlichen Elitefußballern zeigen, dass punkto Knochenfestigkeit, nicht aber F_{m1LH} , signifikante Unterschiede zwischen Stand- und Spielbein bestehen und dass Seitenunterschiede bezüglich F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ wiederum nicht proportional sind.

Diagnostischer Algorithmus zur Bestimmung der „Fitness“ der Muskel-Knochen-Einheit am Unterschenkel

In ihrer Gesamtheit deuten unsere Daten darauf hin, dass bei gesunden Individuen im Querschnittsvergleich F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ unabhängig von Messzeitpunkt bzw. Alter eng miteinander gekoppelt sind und dass folglich ein gemeinsamer Faktor diese Messgrößen beeinflusst. Bei Kindern im Wachstum (mit oder ohne Sprungtraining) scheinen sich diese Größen aber nicht proportional zueinander zu entwickeln, was bedeutet, dass die jeweiligen adaptiven Prozesse ganz oder teilweise unabhängig oder zeitlich versetzt sind. Aufgrund des Resultats, dass die Korrelation zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ sehr stark und im Zeitverlauf robust ist, eignet sich die systematische Erfassung dieser Messgrößen mittels Kraftmessplatte und pQCT ideal für ein klinisches oder funktionelles Assessment der Muskel-Knochen-Einheit des Unterschenkels. Im Speziellen kann mit diesem Messsystem abgeschätzt werden, ob (a) die maximale willkürliche Kraft relativ zum Körpergewicht im Normalbereich liegt und (b) die Knochenmasse angemessen an die absolute maximale willkürliche Kraft angepasst ist.

Mit diesen beiden Informationen lassen sich in Anlehnung an Schoenau et al. [46] mittels eines 2-stufigen Algorithmus grundsätzlich 4 diagnostische Situationen diskriminieren. In der ersten Stufe (S1) des Algorithmus wird bestimmt, ob $F_{rel,m1LH}$ normal ist, was gemäß unseren gepoolten Daten bei Gesunden bedeutet, dass $F_{rel,m1LH} > 2,92$ ist [19]. In der zweiten Stufe (S2) wird evaluiert, ob $vBMC_{14\%}$ an F_{m1LH} angepasst ist, d. h. ob für eine gegebene (gemessene) F_{m1LH} die mittels pQCT erfasste $vBMC_{14\%}$ oberhalb der unteren Grenze des 95%-Prädiktionsintervalls für die mittels linearer Regression quantifizierte Beziehung zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ liegt [19]. Für den Fall, dass in S1 $F_{rel,m1LH}$ normal, d. h. $\geq 2,92$, ist, können sich aufgrund von S2 zwei diagnostische Situationen ergeben: (i) $vBMC_{14\%}$ ist an die gemessene F_{m1LH} angepasst (und liegt somit oberhalb der unteren Grenze des 95%-Prädiktionsintervalls) oder (ii) $vBMC_{14\%}$ fällt für die gemessene F_{m1LH} kleiner aus, als es die untere Grenze des Prädiktionsintervalls vorsieht. Im ersten diagnostischen Fall (i) handelt es sich um den Normalzustand, während der zweite diagnostische Fall (ii) als „primärer Knochendefekt“ klassifiziert wird. Die restlichen beiden diagnostischen Situationen ergeben sich ausgehend vom Fall, dass in S1 $F_{rel,m1LH} < 2,92$, d. h. abnormal tief ist. Wenn zur selben Zeit in S2 $vBMC_{14\%}$ an F_{m1LH} angepasst ist, so handelt es sich um einen „sekundären Knochendefekt“ (dritter diagnostischer Fall [iii]). Wenn aber, wie im vierten diagnostischen Fall (iv),

$vBMC_{14\%}$ in S2 nicht wie vorausgesagt an F_{m1LH} angepasst ist, besteht ein „gemischter (primär und sekundär) Knochendefekt“. Je nach Alter (Kinder vs. Erwachsene) und dem Vorhandensein von longitudinalen Messdaten (prospektiv oder retrospektiv) können die in Anliker und Toigo [19] vorgestellten Algorithmen verwendet werden. Die Unterscheidung der unterschiedlichen diagnostischen Situationen ist für die Wahl der richtigen Therapiemaßnahmen unabdingbar. So ist z. B. beim Erwachsenen im Zustand (iii) ein Training mit dem Ziel, über den Wiederaufbau von hohen Muskelkräften die Knochenfestigkeit zu erhöhen, wahrscheinlich eine erfolgsversprechende therapeutische Maßnahme. Im Fall von (ii) eher nicht, da ja die (maximale) Muskelkraft bereits im Normalbereich liegt, das Problem daher nicht mechanischer, sondern „metabolischer“ oder „chemischer“ Natur im Sinne der Mechanosensitivität sein dürfte. Hier könnte Ausdauertraining oder allgemein eine Vervielfachung des Volumens an körperlicher Aktivität auf der Basis seines antiinflammatorischen Effekts vorerst eine angezeigtere Maßnahme sein.

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Muskelkraft und Knochenfestigkeit bilden eine funktionelle Einheit (die so genannte Muskel-Knochen-Einheit), die als Regelkreis mit negativer Rückkoppelung verstanden werden kann. Die zugrunde liegenden zell- und molekularbiologischen Strukturkorrelate sowie die Signalübertragungs- und Anpassungsmechanismen lassen sich über die Prozesse der inter- und intrazellulären Mechanotransduktion abbilden. Aufgrund der teleologischen Verbindung zwischen (maximaler) intrinsischer Muskelkraft und Knochenmasse und -geometrie könnte eine klinische bzw. funktionelle Einschätzung der muskuloskelettalen Gesundheit (z. B. hinsichtlich von Osteoporose/Osteopenie) anhand einer wiederholten Messung der maximalen willkürlichen Kraft (F_{m1LH}) in Relation zur tibialen Knochenmasse/-geometrie ($vBMC_{14\%}$) sehr wertvoll sein. Durch dieses Vorgehen kann beim Vergleich mit unseren publizierten Referenzwerten nämlich bestimmt werden, ob (a) der Knochen angemessen an die maximale Muskelkraft angepasst ist und (b) auf welchem relativen Kraftniveau ($F_{rel,m1LH}$) sich dieser Zustand manifestiert. Daraus lassen sich folglich mittels eines 2-stufigen Algorithmus *a priori* 4 grundsätzliche diagnostische Situationen (Normalzustand, primärer Knochendefekt, sekundärer Knochendefekt, gemischter Knochendefekt) bestimmen. Wir haben gezeigt, dass $m1LH$ zur Bestimmung von F_{m1LH} bei gesunden Personen unterschiedlichsten Alters und Geschlechts praktikabel und sicher ist. Hinsichtlich der nicht unbedeutenden motorischen Anforderung und der hohen mechanischen Beanspruchung des Unterschenkels müssen in zukünftigen Studien jedoch bei Patienten u. a. sowohl Machbarkeit wie auch Sicherheit untersucht werden. Weiter sollte der potenzielle klinische Nutzen einer routinemäßigen Integration des funktionellen Assessments der Muskel-Knochen-Einheit hinsichtlich der Prävention und Behandlung (Wahl einer angemessenen Therapieoption) evaluiert werden. Schließlich braucht es mehr mechanistische Studien am Menschen, um die komplexe Interaktion zwischen Muskeln und Knochen zu verstehen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987; 2: 73–85.
2. Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech* 1994; 27: 339–60.
3. Burger EH, Klein-Nulend J. Mechano-transduction in bone – role of the lacuno-cunicular network. *FASEB J* 1999; 13 (Suppl): S101–S112.
4. Thompson D. On growth and form (abridged edition). Cambridge University Press, Cambridge, 1961.
5. Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. Bone mass in children: normative values for the 2–20-year-old population. *Bone* 1995; 16: 393S–399S.
6. Schiessl H, Frost HM, Jee WS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998; 22: 1–6.
7. Schonau E, Werhahn E, Schiedermaier U, et al. Influence of muscle strength on bone strength during childhood and adolescence. *Horm Res* 1996; 45 (Suppl 1): 63–6.
8. Frost HM. Perspectives: a proposed general model for the “mechanostat” (suggestions from a new skeletal biologic paradigm). *Anat Rec* 1996; 244: 139–47.
9. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707–30.
10. Rüeggsegger P, Durand EP, Dambacher MA. Differential effects of aging and disease on trabecular and compact bone density of the radius. *Bone* 1991; 12: 99–105.
11. Ducher G, Courteix D, Meme S, et al. Bone geometry in response to long-term tennis playing and its relationship with muscle volume: a quantitative magnetic resonance imaging study in tennis players. *Bone* 2005; 37: 457–66.
12. Heinonen A, Sievänen H, Kannus P, et al. High-impact exercise and bones of growing girls: a 9-month controlled trial. *Osteoporos Int* 2000; 11: 1010–7.
13. Calbet JA, Diaz Herrera P, Rodriguez LP. High bone mineral density in male elite professional volleyball players. *Osteoporos Int* 1999; 10: 468–74.
14. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 378–83.
15. Pettersson U, Nordstrom P, Lorentzon R. A comparison of bone mineral density and muscle strength in young male adults with different exercise level. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 490–8.
16. Binkley TL, Specker BL. Muscle-bone relationships in the lower leg of healthy pre-pubertal females and males. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8: 239–43.
17. Item F, Heinzer-Schweizer S, Wyss M, et al. Mitochondrial capacity is affected by glycemic status in young untrained women with type 1 diabetes but is not impaired relative to healthy untrained women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R60–R66.
18. Hoffmann EP, Escolar D. Translating mighty mice into neuromuscular therapeutics: Is bigger muscle better? *Am J Pathol* 2006; 168: 1975–8.
19. Anliker E, Toigo M. Functional assessment of the muscle-bone unit in the lower leg. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12: 46–55.
20. Anliker E, Rawer R, Boutellier U, et al. Maximum ground reaction force in relation to tibial bone mass in children and adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 2102–9.
21. Veilleux LN, Rauch F. Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10: 256–66.
22. Hill AV. The maximum work and mechanical efficiency of human muscles, and their most economical speed. *J Physiol* 1922; 56: 19–41.
23. Katz B. The relation between force and speed in muscular contraction. *J Physiol* 1939; 96: 45–64.
24. Fricke O, Schoenau E. The “Functional Muscle-Bone Unit”: probing the relevance of mechanical signals for bone development in children and adolescents. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 1–9.
25. Rittweger J. Ten years muscle-bone hypothesis: What have we learned so far? Almost a Festschrift. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8: 174–8.
26. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. Skeletal tissue mechanics. Springer, New York, 1998.
27. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication of the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 799–808.
28. Frost HM. The Utah paradigm of skeletal physiology. Vol. 2. ISMNI, Athens, 2004; 140.
29. Jee WS, Frost HM. Skeletal adaptations during growth. *Triangle* 1992; 31: 77–88.
30. Eckstein F, Faber S, Mühlbauer R, et al. Functional adaptation of human joints to mechanical stimuli. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 44–50.
31. Hudelmaier M, Glaser C, Hausschild A, et al. Effects of joint unloading and re-loading on human cartilage morphology and function, muscle cross-sectional areas, and bone density – a quantitative case report. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 284–90.
32. Anliker E, Dick C, Rawer R, et al. Effects of jumping exercise on maximum ground reaction force and bone in 8- to 12-year-old boys and girls: a 9-month randomized controlled trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12: 56–67.
33. Vollaard NB, Constantin-Teodosiu D, Fredriksson K, et al. Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol* 2009; 106: 1479–86.
34. Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, et al. The “muscle-bone unit” during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004; 34: 771–5.
35. Seynnes OR, de Boer M, Narici MV. Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training. *J Appl Physiol* 2006; 102: 368–73.
36. Cumming DC. Exercise-associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2193–5.
37. Gunness M, Hock JM. Anabolic effect of parathyroid hormone on cancellous and cortical bone histology. *Bone* 1993; 14: 277–81.
38. Onyia JE, Liberman TA, Bidwell J, et al. Parathyroid hormone (1-34)-mediated interleukin-6 induction. *J Cell Biochem* 1997; 67: 265–74.
39. Bodine PV, Harris HA, Komm BS. Suppression of ligand-dependent estrogen receptor activity by bone-resorbing cytokines in human osteoblasts. *Endocrinol* 1999; 140: 2439–51.
40. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, et al. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 44–9.
41. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievänen H, et al. Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: A peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. *Bone* 2000; 27: 351–7.
42. Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, et al. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: A peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 352–9.
43. Sanchis-Moysi J, Dorado C, Olmedillas H, et al. Bone and lean mass inter-arm asymmetries in young male tennis players depend on training frequency. *Eur J Appl Physiol* 2010; 110: 83–90.
44. Sone T, Imai Y, Joo Y, et al. Side-to-side differences in cortical bone mineral density of tibiae in young male athletes. *Bone* 2006; 38: 708–13.
45. Rahnama N, Lees A, Bambaecchi E. A comparison of muscle strength and flexibility between the preferred and non-preferred leg in English soccer players. *Ergonomics* 2005; 48: 1568–75.
46. Schoenau E, Neu CM, Beck B, et al. Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1095–101.

Dr. Marco Toigo

Studium der Biologie (biochemische Richtung) sowie Bewegungswissenschaften an der ETH Zürich, Abschluss mit Auszeichnung. Doktorarbeit an der ETH Zürich und am Institute of Systems Biology in Seattle (USA). Derzeit Oberassistent in der Gruppe Sportphysiologie der ETH Zürich, Leitung der Forschung im Bereich der integrativen Muskel-Knochen-Physiologie. Dozent für Muskelphysiologie an der ETH und Universität Zürich. Mitbegründer von zwei ETH Spin-off-Unternehmen (Praxistransfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen im Sport- und Gesundheitsbereich).



Darwins rEvolution – Thema der Reproduktionsmedizin?

Entdeckung – Menschenbild – Domestikation – Auslese*

B. Lötsch

Kurzfassung: Darwins Einfluss auf unser Denken wird mit jenem von Nikolaus Kopernikus, Sigmund Freud oder Konrad Lorenz verglichen. Die Arbeit erschließt den evolutionären Zugang zu Homo sapiens – körperlich wie im Verhalten. Vor allem fand Darwin den Mechanismus, wie Evolution funktionierte und bis heute wirkt. Dabei entsetzte ihn selbst die gleichgültige Grausamkeit der Natur, mit der sie ständig zahllose unschuldige (höchst empfindungsfähige) Jungtiere und Kinder zu Tode bringt – ein Vielfaches derjenigen, die bis zur Fortpflanzung kommen. Wo ist hier der „liebende Gottvater“?, fragte sich der graduierte Theologe angesichts dieses qualvollen Gemetzels. Organismen setzen ihr Erbgut im evolutionären Wettbewerb mit ihrem „Reproduktionserfolg“ durch (nicht bloß Fruchtbarkeit, welche die Tragfähigkeit der Ökosysteme in jedem Fall überfordern würde).

Darwin entdeckte „Variation und Selektion“ als die „grausam bewahrenden Faktoren“, welche die Tauglichkeit („fitness“) jeder Art in ihrem Lebensraum gewährleisten – durch Auswahl der Bestangepassten aus der riesigen Überproduktion vielfältiger Nachkommen.

Die Erfolgreichen spiegeln in ihren genetischen Eigenschaften die Auslesezwänge wider, durch welche die Art entstand.

Verhaustierung und Zivilisation schirmen die Organismen von natürlichen Auslesezwängen ab und führen zum Verlust artspezifischer Körper- und Verhaltensmerkmale. Solche genetischen Ausfälle durch jahrtausendlange Selbstdomestikation des Homo sapiens beschäftigen Genetiker und Ärzte seit Darwin (z. B. seinen Cousin Francis Galton

[*Eugenics* 1885] und den deutschen Mediziner Alfred Ploetz [*Rassenhygiene* 1895]).

Obwohl ursprünglich auf generelle Volksgeundheit zielend und nachweislich ohne rassistische Ideen (eher im Sinne der Menschheit als „the whole human race“), konnte Eugenik dennoch zu inhumanen Praktiken führen, allein wegen der umstrittenen Grenzziehung von „fortpflanzungswürdig oder nicht“, dazu noch kriminell missbraucht durch die Nazis.

Nun können PND und PID immerhin zur Verhinderung von schweren Erbkrankheiten beitragen; eine Hoffnung, evolutionären Einsichten zu folgen, ohne Leiden zu erzeugen, in Entwicklungsstadien vor jedem leidensfähigen Bewusstsein.

Schlüsselwörter: Evolution und Menschenbild, Variation und Selektion, Gefahren der Domestikation, Eugenik, PND und PID

Abstract: Darwin's rEvolution. Discovery – The Human Animal – Domestication – Selection. Darwin's impact on today's view of the world and the human being compares to that of Nikolaus Kopernikus, Sigmund Freud, or Konrad Lorenz. This paper summarizes the evolutionary approach to understand homo sapiens physically and mentally, moreover Darwin's discovery of how evolution worked (and still does). Thereby Darwin also revealed nature's pitiless cruelty, eliminating innumerable innocent animals – and young hominids –, their numbers often a hundred times larger than of those attaining the reproductive age. Darwin – a graduated theologian – was

frightened: where was the „loving Godfather“? Organisms assert their genetic set-up in evolutionary competition by „reproductive success“ (not just fecundity, which – anyway – would outgrow the carrying capacity of ecosystems).

Darwin discovered „variation and selection“ as the cruelly preserving factors maintaining environmental „fitness“ of each species (best adapted biological quality) within nature's vast overproduction – the resulting individuals mirroring the selective forces in the typical genetic properties of their species.

Domestication and civilization shield life from natural selection pressures, leading to a loss of specific characters (physiological and behavioural patterns) – a lasting concern of medical men ever since Darwin, eg, his cousin Francis Galton (*Eugenics* 1885) and the German doctor Alfred Ploetz (*Rassenhygiene* 1895).

Though originally aimed at public health without racial ideas, eugenics in practice would lead to inhumane ways and become controversial as to „whom exclude from reproduction or not“. Moreover it became criminally abused by the Nazis.

Now new possibilities at least to prevent genetic diseases by PND and PID may give hope to follow evolutionary considerations without causing suffering, in stages of development prior to any consciousness to feel it. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (2): 21–35.**

Key words: evolutionary view of homo sapiens, variation and selection, dangers of domestication, eugenics, PND and PID

■ Einleitung

Die ehrende Einladung, vor Reproduktionsmedizinern zu sprechen, danke ich dem Umstand, dass ich im Darwin-Jahr 2009 (Darwins 200. Geburtstag und das 150. Jubiläum des Erscheinens von *Origin of Species*) einige Vertreter des Faches durch unsere aufwendige Evolutionsausstellung führte (Abb. 1).

Die Nähe dieses erblühenden Zweiges der Medizin zu Darwins Evolution/Revolution geht aber weit über diesen Zufall hinaus: Denn welches ist das machtvollste Kriterium für die Durchset-

zung von Arten und Populationen in der Evolution? In Darwins Theorie letztlich der Reproduktionserfolg – zu dem heutzutage auch Sie beizutragen haben. Der zweite machtvollste Faktor, der andere Erfolgsschlüssel, den Darwin fand, heißt: Auslese.

Wie weit die Reproduktionsmedizin in Zukunft auch zur Selektivität beizutragen vermag, wird uns gegen Ende meiner Ausführungen beschäftigen. Beginnen wir also bescheiden im k.u.k. Naturhistorischen Museum, welches neuerdings in einem Prachtband sogar als „Darwins Palast“ bezeichnet wurde, weil es zwischen 1871 und 1889 buchstäblich als Gesamtkunstwerk um seine Evolutionstheorie herum gebaut wurde, als „Tempel der Evolutionsforschung“, „Kathedrale der Aufklärung“ und „Beinhaus der Stammesgeschichte“ (Abb. 2).

Nicht nur der erste Intendant, Ferdinand Hochstetter, sondern auch der große Architekt Gottfried Semper war bekennender Darwinist. Von Semper stammt auch das geistvolle Figurenprogramm mit Aufträgen an die besten Bildhauer der Zeit – etwa das witzige Affenfries (Abb. 3).

*Zusammenfassung des Festvortrages gehalten anlässlich der Mainzer Endokrinologietage, 10.–12. März 2011, Wiesbaden, Deutschland

Eingelangt am 9. Dezember 2011; angenommen am 16. Dezember 2011

Aus der Abteilung für Ökologie, Naturhistorisches Museum, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Bernd Lötsch, Abteilung für Ökologie, Naturhistorisches Museum, A-1010 Wien, Burgring 7; E-Mail: bernd.lotsch@nhm-wien.ac.at

■ Die Freud'schen Kränkungen

In der Verweigerung verrät sich eine der drei „Freud'schen Kränkungen“, welche die Wissenschaft dem menschlichen Selbstverständnis seit der Renaissance zugefügt hat. Nach Meinung des großen Tiefenpsychologen waren dies:

1. Das heliozentrische Weltbild des Kopernikus (1473–1543): Es dreht sich eben nicht alles um uns, das Menschengestirn ist ein Trabant der Sonne, ein Stäubchen im Universum (selbst Luther rief: „*Der Narr will mir die ganze Kunst Astro-nomia umkehren*“, die Lehre kam 1616 auf den päpstlichen Index).
2. Darwins Evolutionstheorie (1859): Wir kommen vom Tier, mit Affen als Ahnen – spürbar bis hinein in unser Verhalten samt mimischen Ausdrucksbewegungen, Trieben und Instinktprogrammen (s. u.). Obwohl Darwin 1859 ans Ende des *Origin of Species* nur vorsichtig schrieb: „*Licht wird auch fallen auf die Entstehung des Menschen*“ und mit dem *Descent of Man* bis 1871 zögerte, war es ein ungeheurer Kulturschock für die Menschen des christlichen Abendlandes, vom Postament der Gottähnlichkeit in die Abgründe der Affenverwandtschaft gestoßen zu werden (heute in der zivilisierten Welt mehrheitlich akzeptiert, hartnäckige Widerstandsnester in den USA).
3. Freuds Psychoanalyse (um 1900): Die Macht des Unbewussten, d. h. nicht einmal als intelligente Geisteswesen sind wir ganz Herr im eigenen Haus. Unterdrückte Triebe und verdrängte Erlebnisreste kosten uns Freiheit, spielen uns übel mit ... (wichtiger Fortschritt für das Menschenbild, therapeutischer Wert umstritten).

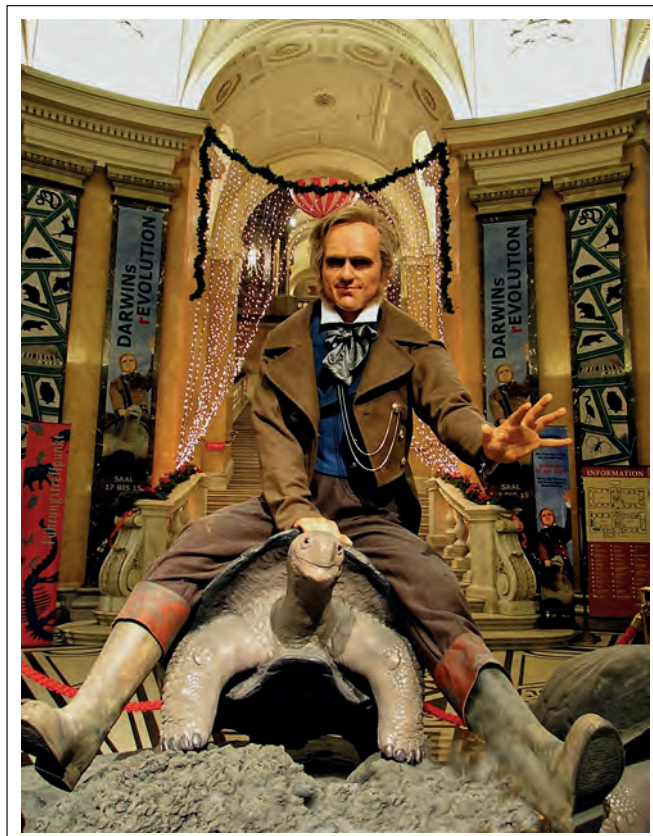


Abbildung 1: Im Zeichen Darwins: als junger Forscher auf Galapagosschildkröten. Ihr Variieren von Insel zu Insel legte Artwandel durch Isolation nahe. © B. Lötsch.

■ Die Affenfrage

Darwins Größe darf man nicht auf den evolutionären Beitrag zum Menschenbild reduzieren, obwohl damals darüber – natürlich – die größte Aufregung herrschte: der Affe in uns. „*Hoffen wir, dass es nicht wahr ist. Sollte es wahr sein, lasst uns darum beten, dass es nicht allgemein bekannt wird*“, rief die Frau eines anglikanischen Bischofs. Als die Menschen scharenweise zum ersten jungen Orang-Utan-Weibchen im Londoner Zoo pilgerten, meinte Queen Victoria vor dem Käfig: „*disagreeably human*“ („unerträglich menschenähnlich“), während Darwin amüsiert über die Ähnlichkeit mancher Verhaltensweisen mit denen seiner Kinder nachdachte.

Der Kulturschock hat sich für manche noch verstärkt, als uns die Molekularbiologen mitteilten, dass sich die DNA der Schimpansen nur zu rund 1,6 % von der Erbsubstanz des Menschen unterscheidet (manchen Leuten merkt man es mehr an, manchen weniger).

Als letzte Bastion des spezifisch Menschlichen blieb immerhin die turmhohe Überlegenheit, der göttliche Funke des menschlichen Geistes. Doch auch diese begann etwas zu wanken, seit uns die vergleichende Verhaltensforschung vor Augen führt, wie viel vom tierischen Sockel in den angeborenen menschlichen Verhaltensprogrammen weiterwirkt. „*Es ist alles Tier im Menschen*“, meint eine chinesische Weisheit, „*wenn auch nicht aller Mensch im Tiere*“. „*Der Mensch ist Tier. Aber indem er weiß, dass er Tier ist, ist er kein Tier mehr*“, ist ein treffender Aphorismus von G. W. F. Hegel (1770–1831).



Abbildung 2: Das Wiener Naturhistorische Museum; Kathedrale der Aufklärung, Tempel der Evolution, Beinhaus der Stammesgeschichte: Flugsaurier. © B. Lötsch.

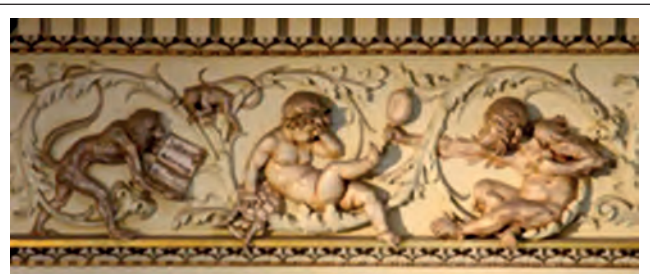


Abbildung 3: Affenfries: Der Mensch verweigert sich seinem Ebenbild im Spiegel des haarigen Verwandten, links öffnet ein anderer Affe grinsend Darwins *Abstammung des Menschen*. © B. Lötsch.

Es ist mitunter erschreckend, wie oft uns unser tierisches Verhaltenserbe einen Streich spielt, etwa in Fällen instinktiv hervorbrechender Territorialität, Imponiergehabe, unerwarteter Aggression u. v. a., weshalb gerade die Verhaltensforschung erst durch Selbstbespiegelung des Menschen den Weg öffnet, auf dem wir über uns hinauswachsen könnten. Über dem Affenhaus-Eingang des Frankfurter Zoos steht der berühmte Ausspruch von Konrad Lorenz: „*Das lang gesuchte Zwischenglied, das ‚missing link‘, zwischen dem Tier und dem wahrhaft humanen Menschen – das sind wir*“ (Abb. 4).

■ Das evolutionäre Menschenbild seit Darwin: The Human Animal?

„Natürlich ist der Mensch ein Säugetier. Ich habe meine eigene Frau dabei erwischt, wie sie unsere Kinder gestillt hat. Aber zu sagen, der Mensch sei ‚nichts als ein Säugetier‘, wäre lästerlich, weil falsch“, meinte Konrad Lorenz. Gerade wenn man wie er tierisches und menschliches Verhalten ein Leben lang studiert habe – als Zoologe, Psychologe und im Krieg ausgebildeter Facharzt für Neurologie und Psychiatrie –, bekomme man den entscheidenden Unterschied besonders klar zu fassen. Daher missfiel ihm der Buchtitel (des sonst von ihm geschätzten) Desmond Morris, *Der nackte Affe*. Da hätte er *Sprechaffe* wohl eher akzeptiert.

Das begriffliche Denken und der Erfahrungstransfer durch das Wort

Darin sei die wahre Überlegenheit des Homo sapiens zu sehen – wahrscheinlich auch in seiner Fähigkeit zur Selbstreflexion und zum Erfassen von Ursache und Wirkung (Kausalität) und damit von Gesetzmäßigkeiten. Dies befähigte ihn zu Prognosen und damit zur teilweisen Beherrschung seiner Umwelt. Alle anderen sozialen Wesen bedürfen, etwa um ihre Jungen zu warnen, der Präsenz der Gefahrenquelle. Die Dohle braucht die Katze, der Schimpanse braucht den Anblick eines Leoparden, um der Sippe durch erregte Laute zu vermitteln, dass dies Gefahr bedeutet. Sie können nicht davon erzählen. Nur der Mensch schafft die „Objekt-unabhängige Erfahrungsvermittlung“.

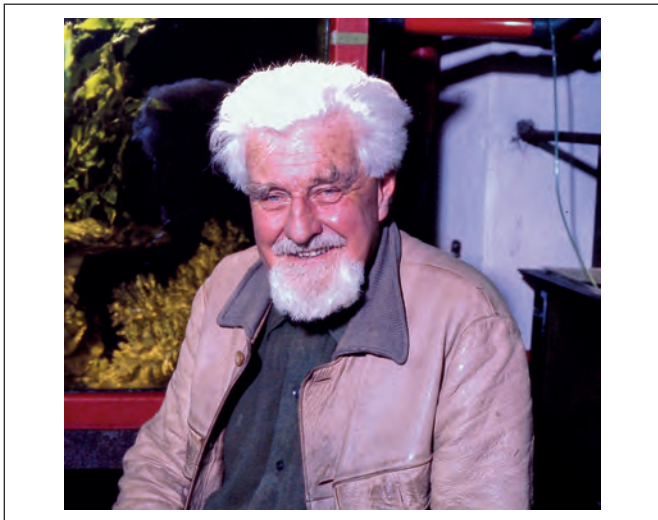


Abbildung 4: Konrad Lorenz, Evolution mit Humor: „*Das lang gesuchte ‚missing link‘ zwischen dem Tier und dem wahrhaft humanen Menschen – das sind wir*“. © B. Lötsch.

Der aufrechte Gang („Bipedie“)

Bipedie machte die Vorderextremitäten frei. Statt Spezialisierung zum Schwinghangeln im Geäst oder Laufen auf dem Savannenboden wurde die Hand zum vielseitigsten Werkzeug und Experimentierorgan; sie förderte durch exploratives Handeln die Hirnentwicklung, lehrte uns „begreifen“, Beute, Vorräte, Säuglinge zu tragen, Kleider und Waffen herzustellen, wurde zugleich lautloses Ausdrucksorgan etc.

Hirnentwicklung (Zerebralisation)

Neben der relativen Größe und der an den starken Faltungen erkennbaren Komplexität sind es vor allem die vielfältigen Verschaltungen der Hemisphären und der für den Menschen spezifische Hirnbezirk „Sprachhirn“, der, wird er nicht in der plastischen Frühkindphase mit Sprache gefüllt, histologisch verkümmert.

Als A. R. Wallace, der unabhängig von Darwin in den Dschungeln Südasiens Variation und Selektion als Evolutionsmechanismen entdeckt hatte, den Standpunkt vertrat, dass die spirituellen Fähigkeiten des Menschen nicht durch eine natürliche Selektion hervorgebracht worden sein können, quasi nach dem Motto „*unseren Kopf hat Gott geschaffen, die Lungen die natürliche Zuchtwahl*“, schrieb ihm Darwin etwas enttäuscht, er solle dem Gehirn deswegen nicht Übernatürliches unterstellen: „*I hope you have not murdered completely your own and my child*“ („*Ich hoffe, Sie haben unser gemeinsames Kind damit nicht umgebracht*“; Darwin 27.3.1869; Darwin meinte damit die Selektionstheorie)¹.

Darwin hat nicht nur den „göttlichen Verstand“ des Menschen, sondern auch seinen besonderen Sinn für Moral mit der Rückwirkung der Sprache auf das Gehirnwachstum des Menschen, also auch hier durch Selektion, begründet.

Beeindruckend ist das Entwicklungstempo unseres kompliziertesten Organs: Während die Evolution für die Entstehung des Pferdehufes aus dem Vier-Zehen-Vorderlauf des Urpferdchens rund 50 Millionen Jahre benötigte, erfolgte die letzte Verdreifachung des Affenhirns zu dem des Homo sapiens sapiens in nur 1,5 Millionen Jahren! Eine gefährlich überstürzte Erfolgsgeschichte, so groß war der Auslesewert von Intelligenz – unser Großhirn wuchs uns buchstäblich über den Kopf, die Folgen tragen wir ...

Allerdings ist unser Geistesleben nur vor dem Hintergrund der kulturhistorischen Akkumulation – und nicht rein biologisch – zu verstehen.

Homo sapiens ist konstitutionell Jäger und Sammler

Er ist weder Herdentier noch Einzelgänger, sondern klassisches Kleingruppenwesen mit Vorliebe für Wasserränder („Uferaffe“) und Saumbiotope, liebt weiten Ausblick bei Rückendeckung

¹ A. R. Wallace (1823–1913) – bescheiden und großzügig – gab seiner 1891 erschienen Darstellung der Anpassung der Arten den Titel *Darwinismus*.

Darwin schrieb, dass Wallace der einzige Mensch sei, der dauernd für andere Gerechtigkeit fordere, während er selbst eine große Ungerechtigkeit erleide, nämlich trotz seiner tiefen Einsichten in das Wirken der Natur vergessen zu werden (Wallace machte sich auch durch religiöse und politische Ansichten – als „Sozialist“ – angreifbar, obwohl er wissenschaftlich viele Zeitgenossen überzeugte).

durch Waldbrand, Baum- und Buschgruppen in offenem Gelände (z. B. Savannen; findet sich als archetypische Präferenz noch in vielen Park- und Gartengestaltungen).

Homo sapiens hat ein auffallendes Verhältnis zu Feuer

Feuer, das sonst die meisten Tiere fliehen. Sollen Anthropologen bei zweifelhaften Knochenfunden entscheiden, ob noch Affe oder schon Mensch, pflegen sie nach Lagerfeuerresten zu fahnden. Die Gattung Homo verrät sich durch Brandspuren („Feueraffe“), eine nachdenklich stimmende Entsprechung zur antiken Prometheus-Sage an der Wurzel der Menschwerdung. Schon Kinder sind vom Feuer fasziniert (sehr zur Sorge der Eltern), Feuer ist Zentrum vieler Kulte (Zoroaster, Sonnwend- und Osterfeuer), Feuer und Feier kommen vom selben Wortstamm, Kamingespräche und Candle-Light-Dinners bieten nach wie vor begehrtes Gemeinschaftserleben in einer voll elektrifizierten Zivilisation. Feuermachen ermöglichte dem Tropen- und Subtropenwesen Homo sapiens die Eroberung kälterer Klimazonen.

Homo sapiens ist territorial („Revieraffe“)

Er ist es sowohl hinsichtlich eines wohl gewahrten Individual-Abstandes (am größten gegenüber Fremden [1,2–4,0 m], geringer gegenüber Familienmitgliedern und „engen Freunden“ [0–0,4 m]) als auch diverser Gruppenterritorien. „Besitz“ kommt von „Besetzen“.

Nichtbeachtung führt zu unerwartet aggressiven Reaktionen. Wie bei anderen Primaten verfügt er aber über ein großes Repertoire an Beschwichtigungs- und Befriedigungsgesten, unterstützt durch Augenkontakt und persönliches Kennen.

Im kulturell ritualisierten Zusammenleben spielen Höflichkeitsformen eine analoge Rolle. Die Formel „Fühlen Sie sich wie zu Hause“ impliziert, dass man sich auf fremdem Territorium eben nicht benimmt wie zu Hause, der Schutz vor „Hausfriedensbruch“ ist sogar rechtlich verankert.

Homo sapiens hat eine Rangordnungsneigung innerhalb der Kleingruppe

Dort kann jeder die Leistung des anderen überprüfen, die Spitzenposition hat Privilegien, ist aber zugleich die risikoreichste, z. B. Verteidigung der Gruppe nach außen, und wird auch von innen hin und wieder infrage gestellt, bedarf daher von Zeit zu Zeit der Bestätigung; Funktion des Imponiergehabes. Bei Primaten hilft die Rangordnungsneigung auch bei der Traditionsvermittlung. Von den Ranghöchsten, zugleich den Erfahrensten, wird bereitwillig gelernt, was sie tun ist wichtig, sie werden am häufigsten angesehen (genießen „Ansehen“). Autorität fördert Lernen.

Für Sozietäten, deren Erfolg an der Nutzung von Erfahrungen und Traditionen hängt, sind alte Individuen weniger eine Belastung (wie bei geistig weniger entwickelten Tierarten), sondern als Wissende ein Überlebensvorteil. Beim Homo sapiens, dem „Kulturwesen von Natur aus“ [A. Gehlen, K. Lorenz], war es bedeutsam, dass das biologische Lebensalter weit über die Fortpflanzungsperiode hinausreicht, besonders vor Existenz schriftlicher Aufzeichnungen (Ältestenrat, griech. Areopag, röm. Senat, bei Naturvölkern Stammesälteste). Heute erinnern

darin nur mehr die Unentbehrlichkeit mancher Großeltern bei der Jungenaufzucht und im Übrigen die überforderten Pensionskassen.

Ursprünglich hatte jedes Mitglied der Sippe oder Horde im Laufe seines Lebens die Chance zum Aufstieg in die Spitzengruppe. Heute kann aber die Bereitschaft, sich ein- und unterzuordnen, in starren Großhierarchien der Massengesellschaft mit nicht mehr überprüfbaren (angemaßten?) Autoritäten vielfältig missbraucht werden (Heeres-, Kirchen- und Staatshierarchien). Ebenso können Territorialität und Identifikation mit der Gruppe gefährlich zu Nationalismen und Fremdenhass hypertrophieren und verlangen pädagogisches Gegensteuern (worauf I. Eibl-Eibesfeldt und K. Lorenz wiederholt hinwiesen).

Homo sapiens: Besonderheiten menschlicher Sexualität

Vieles spricht dafür, dass die Sexualität des Menschen eine weit über die Zeugungsfunktion hinausgehende, biologische Rolle spielt, nämlich zur Vertiefung der Partnerbindung. Der Mensch – als Neugeborenes ein hilfloser Tragling und ein ausgesprochener Spätreifer (s. u.) mit vieljähriger Kindheitsentwicklung – bedarf einer extrem langen Brutpflege, während der „in zärtlicher Geborgenheit“ die Gefühlsfähigkeit heranreift und durch soziales Lernen das spezifisch Menschliche, allem voran die Sprache, entwickelt wird. Wird das Sprachhirn nicht in den ersten Jahren mit Sprache, der wichtigsten menschlichen Kulturleistung, erfüllt, dann verkümmert der dafür angelegte Gewebebezirk ein für allemal.

Typisch für Homo sapiens ist, dass beide Geschlechter Eignungen für die Kinderaufzucht mitbringen. Auch Männer reagieren auf das Kindchenschema – stark allerdings meist erst nach eigenen Erfahrungen mit der „Jungenaufzucht“. Die optimale Entwicklung und Akkulturation (Übernahme geistiger und materieller Kulturgüter) wird durch funktionierende, stabile Familienverbände mit mehrjährigen Partnerschaften (Ehigkeit) begünstigt. Nach Ansicht führender Ethologen bindet die Menschenfrau den Mann sozusagen auf „Belohnungsbasis“ durch länger währende Paarungsbereitschaft, die keineswegs wie bei den meisten Säugern auf kurze „Brunftperioden“ beschränkt ist, sondern auch außerhalb der empfänglichen Phasen bestehen bleibt. Bemerkenswert ist ebenso, dass eine regelmäßige Verstärkung weiblicher Libido häufig auch vor der Menstruation beobachtet wird.

Vergleichende Tierbeobachtungen legen nahe, dass die weibliche Orgasmusfähigkeit eine bindungsfördernde Besonderheit des Menschen ist. Obwohl diese einer weiten individuellen Streuung unterliegt und weder für Zeugung noch Partnerschaft obligat ist, gibt es biologisch interessante Zusammenhänge mit einem anderen weiblichen Geschehen: Bei der Geburt sind starke Gebärmutterkontraktionen mit der Ausschüttung eines Hormons gekoppelt – Oxytocin –, welches im Tierversuch für die starke Bindung der Mutter an das Neugeborene verantwortlich ist. Zu Gebärmutterkontraktionen und Oxytocinausschüttung kommt es auch bei einem starken Orgasmus, der dadurch ebenfalls bindungsfördernd sein dürfte. Auch positive Gefühle beim Stillen ebenso wie Kosen der Brüste sind von Oxytocinausschüttung begleitet; Oxytocin als „rosa Brille der Evolution“.

Es scheint berechtigt, das sexuelle Vergnügen als Geschenk zu betrachten, das die liebenden Partner einander bereiten, als biologisch sinnvollen Wert an sich, der nicht durch die Möglichkeit oder Absicht einer Zeugung legitimiert zu werden braucht. Wahllose Promiskuität stünde allerdings in gewissem Widerspruch zu diesem Verständnis menschlicher Sexualität als ein die Partnerschaft festigendes Verhaltenselement.

Leichtfertig missbraucht vermag die Sexualität beim Menschen durch gescheiterte Ehen und zerbrochene Lieben auch enormes Seelenleid zu erzeugen, dessen Auswirkungen oft dramatischer als die des Aggressionstriebes sein können [K. Lorenz 1978].

Die selbst bei mächtigen Gorilla-, Orang-Utan- und adulten Schimpansen-Männchen relativ kleinen Phalli (Bleistiftgröße;

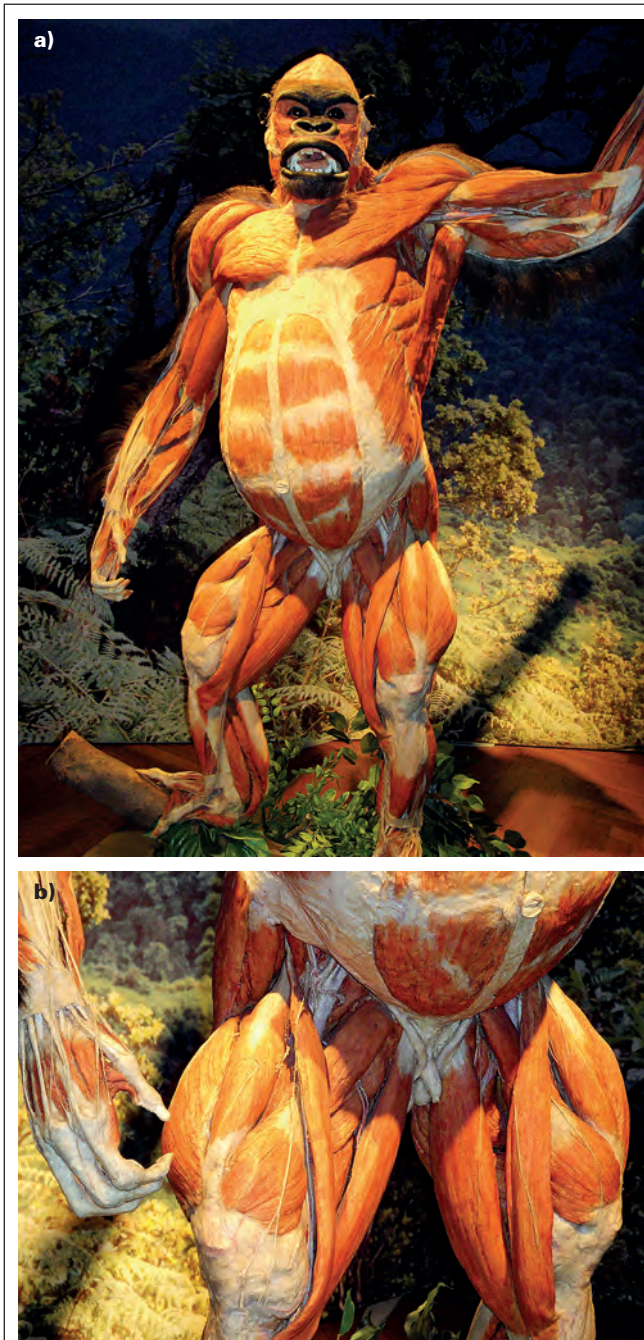


Abbildung 5: Gorilla-Anatomie, Plastinat von G. Hagens: (a) Viriles Muskelpaket, (b) winziges Genital. © B. Lötsch.

Abb. 5) und die flüchtigen, von den Weibchen eher erduldeten Begattungsakte ohne erkennbare Paarbindung verdeutlichen die besondere Liebesfähigkeit beim Menschen. Die Kirche sollte die Bindungsfunktion menschlicher Sexualität begrüßen, statt Geschlechtsverkehr ohne die Absicht „gottgewollter Besamung“ mit Misstrauen zu betrachten. Immerhin ist die Ehe auch aus kirchlicher Sicht das einzige Sakrament, das nicht der Priester spendet, sondern Mann und Frau einander.

Homo sapiens – ein infantiler Affe

In der Tat kommt der Mensch im Vergleich zu den tierischen Verwandten als Frühchen zur Welt, allein schon wegen des großen Hirnvolumens, das nicht durch den Geburtskanal ginge und erst herausen durch weitere Teilungsschritte die Kindskopfgroße erreicht².

Auch das weiter verlangsamte Wachsen und Reifen bis hin zur verlängerten Lebensdauer gilt als das 3. Grundmerkmal des Menschen im Kreise der Primaten [Rensch 1954, Schwidetzky 1959], neben dem aufrechten Gang und der Zerebralisation.

Beispiele: Retardation im Durchbruch der Dauerzähne, der späte Verschluss von Schädelnähten und Fontanellen. Die Hirn-Gesichts-Relation des erwachsenen Menschen entspricht den Kindproportionen seiner fossilen Vorfahren (Abb. 6).

Homo sapiens ist einem Affenfötus ähnlicher als dem adulten. Die darauf aufbauenden Hypothesen – die Fetalisationshypothese von Bolk (1926), die Pädomorphosehypothese von De Beer (1930) und die Protogenesetheorie von Schindewolf (1972) – werden als Neoteniehypothesen zusammengefasst: Eine Entwicklungshemmung fixiert die Jugendmerkmale der Wildform oder, anders gesagt, verursacht den Fortbestand juveniler oder larvaler Körperstrukturen bis zur Fortpflanzungsreife; der Mensch quasi als Säuglingsform seiner Stammeltern [Knußmann 1980].

² Das Säuglingshirn hat bei der Geburt 25 % des erwachsenen Endgewichts, schon nach 3 Jahren 80 % (!); proteinbedürftigstes Organ in der Entwicklung (vergl. Retardation bei Kwashiorkor).

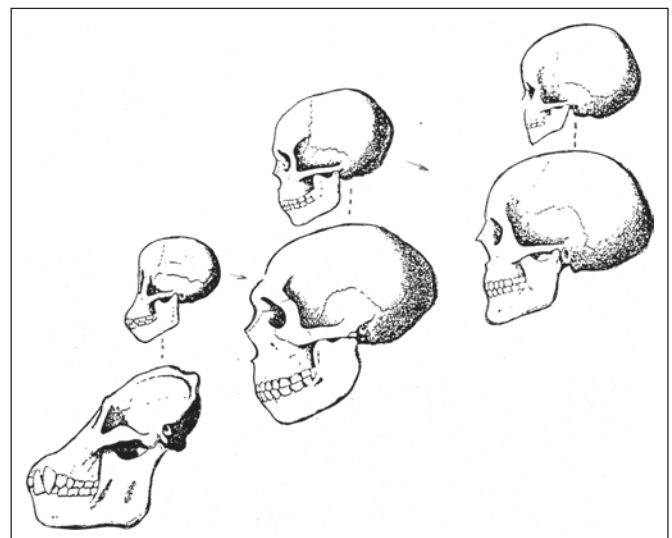


Abbildung 6: Fetalisation: Hominidenevolution und „Verkindlichung“: Die jeweils höhere Stufe erinnert an die Fötusproportion von stammesgeschichtlichen Urahren (links: Orang-Utan, Mitte: Neandertaler, rechts: Homo sapiens; unten: jeweils erwachsen, oben: Kind) [Schindewolf OH. Paläontologie, Entwicklungslehre und Genetik. Borntraeger, Berlin, 1936]. © B. Lötsch.

Die Neotenie, d. h. Verjugendlichung durch Retardation, ist im Tierreich bekannt (berühmt ist z. B. der lebenslang kiementragende Molch Axolotl, der, zuerst als eigene Art beschrieben, durch Thyroxingaben zu einem lungenatmenden Landsalamander werden konnte).

Neotenie ist ein Weg der Natur zu Entspezialisierung und damit höherer Plastizität und Anpassungsfähigkeit an veränderte Umwelten. Beim Menschen ermöglicht die Neotenie (Fetisation) die lange Jugend zum Lernen und stellt auch durch den Zwang zur verlängerten Betreuung der Kinder einen Faktor menschlicher Gesellschaftsbildung dar. Sie bedingt zudem die bis ins hohe Alter persistierende Neugier und Weltoffenheit, selbst länger als beim Menschenaffen.

Exploratives Spielverhalten hört bei erwachsenen und älteren Wildtieren auf. „*Der Mensch hingegen bleibt bis ins hohe Alter ein Werdender*“, erkannte Lorenz und prägte den Begriff „psychische Neotenie“. Durchaus stolz darauf, dass er sich das Kind im Manne bewahrt habe, hielt er dies – weil bei vielen Forschern, Künstlern und Philosophen nachweisbar – für einen möglichen Faktor für Genialität, das Persistieren kindlichen Fragens nämlich, das Sich-nicht-Abfinden mit dem „Selbst-

verständlichen“. „*In jedem Manne ist ein Kind versteckt und das will spielen*“, zitierte er Nietzsche, nur um hinzuzufügen: „*Wieso versteckt?, fragt meine Frau.*“

Domestizierte Tiere ähneln in diesem Verhaltensaspekt amüsanterweise eher dem Menschen – im Unterschied zu ihren wilden Ahnen. So wurden bei der Hundezucht aus wilden Wölfen jeweils die länger kindlich bleibenden Exemplare bevorzugt, um sie ein Leben lang beherrschbar zu halten, wohingegen Wölfe beim Erwachsenwerden Dominanzansprüche stellen, die für den Tierhalter dramatisch enden können. Um aus dem Wolf den einfühlsam folgsamen Schäferhund hervorzu- bringen, musste man ihm rund 30 % des Hirngewichts weg- züchten.

Andererseits erwacht mit der verlängerten juvenilen Spiel- und Lernbereitschaft eine neue Qualität von Sozialintelligenz – leider auch eine statistische Zunahme von genetischen Aus- fallserscheinungen und Verhaltensstörungen durch lang wäh- rende Abschirmung von natürlichen Auslesefaktoren. Auch in dieser Hinsicht gibt es Analogien zwischen Mensch und Haus- tier; die durch die Jahrtausende währende „Selbst-Domestika- tion“ des Homo sapiens (s. u.; Abb. 7).

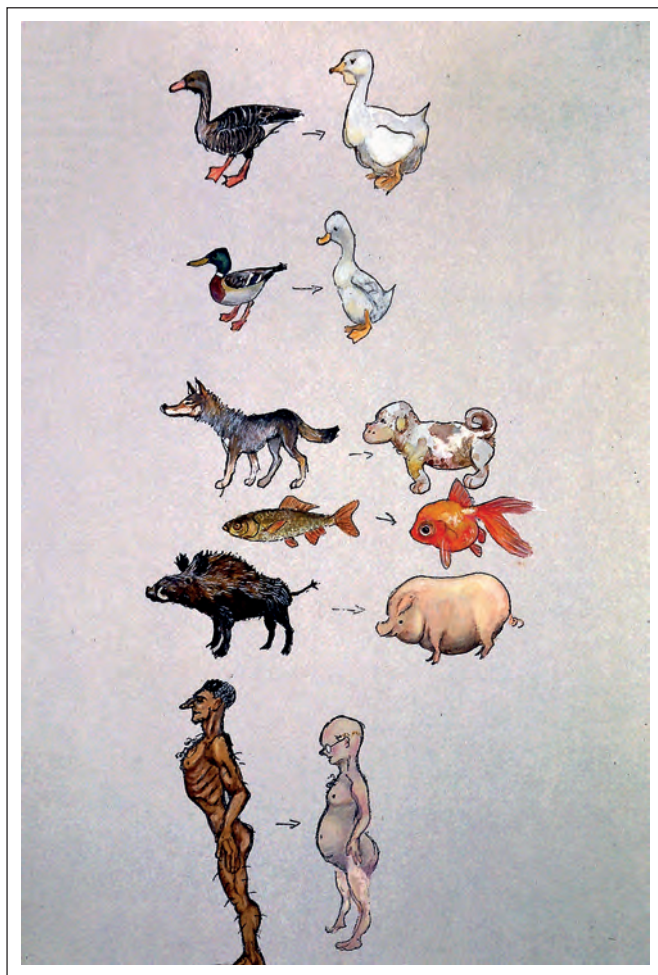


Abbildung 7: Konrad Lorenz – Karikaturen der Domestikation: Selbstironisch belächelt er seine Besessenheit vom genetischen Abbau der jeweiligen Wildform. Der ernste Hintergrund: beim Vergleich der Wild- mit den Hausformen hatte er auch Defekte erblichen Verhaltens entdeckt – „edel“ wirkende Wildtiere verkamen im Laufe der Domestikation zu Fress- und Begattungsmaschinen unter Verlust feiner differenzierter „moral-analoger“ Verhaltensmuster. Und der Mensch? (aus Brief von K. L. an Oskar Heinroth 9.1.1939 als Schwarz-Weiß-Zeichnung, 1982 nachkoloriert unter Kontrolle von Lorenz). © B. Lötsch.

■ Evolutionstheorie: Langes Zögern, späte Einsicht – von der Theorie zur Tatsache

Darwin war nicht der erste Evolutionsdenker. Als vage Vermutung hing die Idee für einige Genies um 1800 quasi in der Luft. Als Darwin geboren wurde (1809), veröffentlichte Lamarck

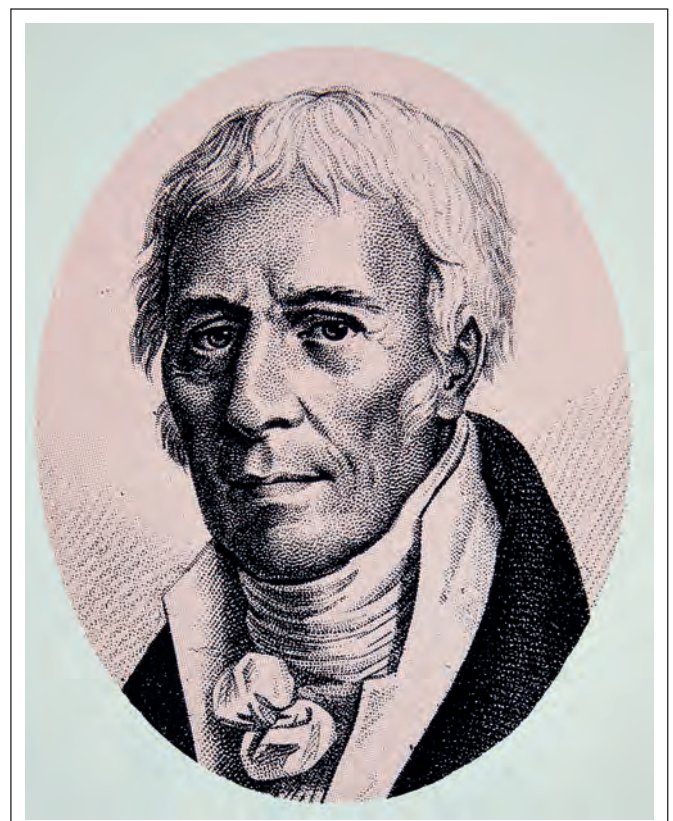


Abbildung 8: Jean Baptiste de Lamarck (1744–1829), Evolution durch Vererbung erworbener Eigenschaften? Tierisches Wollen, Stärkung durch Gebrauch, Verkümmern bei Nichtgebrauch von Organen als Motor der Vervollkommenung? © B. Lötsch.

(1744–1829; Abb. 8) gerade die *Philosophie zoologique* und Darwins Großvater, der Arzt Erasmus Darwin, schrieb gerade eine poetische Erahnung der Lebensentwicklung von Einzelzellen zu den höchsten Organismen.

Obwohl Linné, der große Ordner und Namensgeber der Artenvielfalt, sein System nach vermuteten „natürlichen Verwandtschaften“ strukturierte, finden wir bei ihm kein Wort, welches auf ein stammesgeschichtliches Evolutionsgeschehen deuten würde – eher schon bei Goethe mit seiner Idee der „Urpflanze“ (Abb. 9) und der erfolgreichen Suche nach dem „tierischen“ Zwischenkieferknochen beim Menschen (den er dann bezeichnenderweise an einem fötalen Schädel fand; Abb. 10).



Abbildung 9: Goethes Evolutionsideen. „Durchwachsung“ einer Rose verrät Herkunft der Blütenorgane aus grünen Blättern (aus Goethes Morphologischen Schriften, Versuch, die Metamorphose der Pflanzen zu erklären). © B. Lötsch.



Abbildung 10: Goethes Entdeckung des Zwischenkiefers beim Menschen (hier gefärbt am Schädel eines Embryos); damit fiel die letzte Bastion gegen die anatomische Mensch-Tier-Homologie. © B. Lötsch.

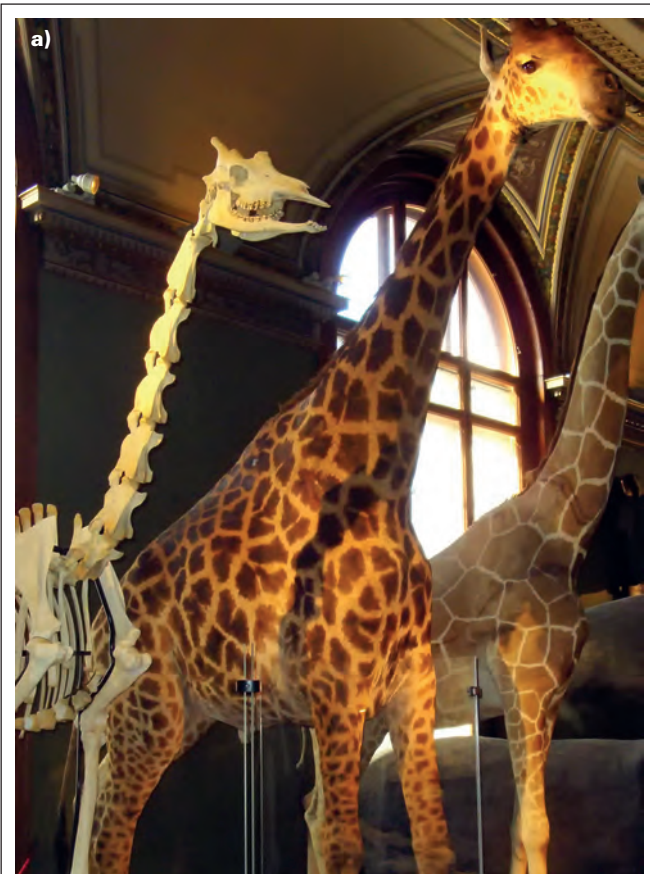


Abbildung 11: (a) Giraffe: Wie viele Halswirbel unterscheidet sie von (b) Affe und Mensch? Die magische 7 zieht sich durch alle Säuger, bis hinab zur (c) Maus, die ihre Wirbelchen in der Schale bestaunt. © B. Lötsch.

■ Der große Wurf – der Mechanismus

Die Pionierleistung Darwins (und – unabhängig – des ihm unbekannten Abenteurers A. Russel Wallace in den fernen Dschungeln Asiens) war, einen plausiblen Mechanismus des Artwandels zu erschließen. Spekulationen gab es zwar schon bei Lamarck; der glaubte an einen „Vervollkommnungsdrang“ allen Lebens unter dem Druck der Umweltzwänge. Der Schlüssel war für ihn: Starker Gebrauch ließ Organe hypertrophieren, Nichtgebrauch in der Ahnenkette verkümmern – die „Vererbung erworbener Eigenschaften“. Gefördert werde dies durch das Wollen der jeweiligen Individuen einer Art, wenn sich etwa hunderte Generationen von Giraffen sehnsuchtsvoll nach den höchsten Baumkronen gestreckt und immer längere Hälse entwickelt hätten (Abb. 11).

Darwin hielt zwar nichts von Vervollkommnungsdrang und Giraffensehnsüchten, aber den Grundgedanken, dass sich „Training“ und „Gewohnheit“ über lange Ahnenreihen schließlich erblich fixierten, ließ er bis zu seinem Lebensende gelten – trotz und neben den von ihm selbst gefundenen, ganz anderen Mechanismen.

Konrad Lorenz, wohl einer der kreativsten und zugleich überzeugtesten (Neo-) Darwinisten, schrieb daher in seinem Büchlein *Darwin hat recht gesehen*, dass der englische Übertäter der Evolutionstheorie eines jener seltenen Genies sei, die ihr Erklärungsprinzip nicht über-, sondern unterschätzt hätten.

Der Wiener Evolutionsforscher, Meeresbiologe und Philosoph Rupert Riedl bezeichnete Darwin wegen dessen Lamarckistischer Schlagseite schmunzelnd als „schlechten Darwinisten“.

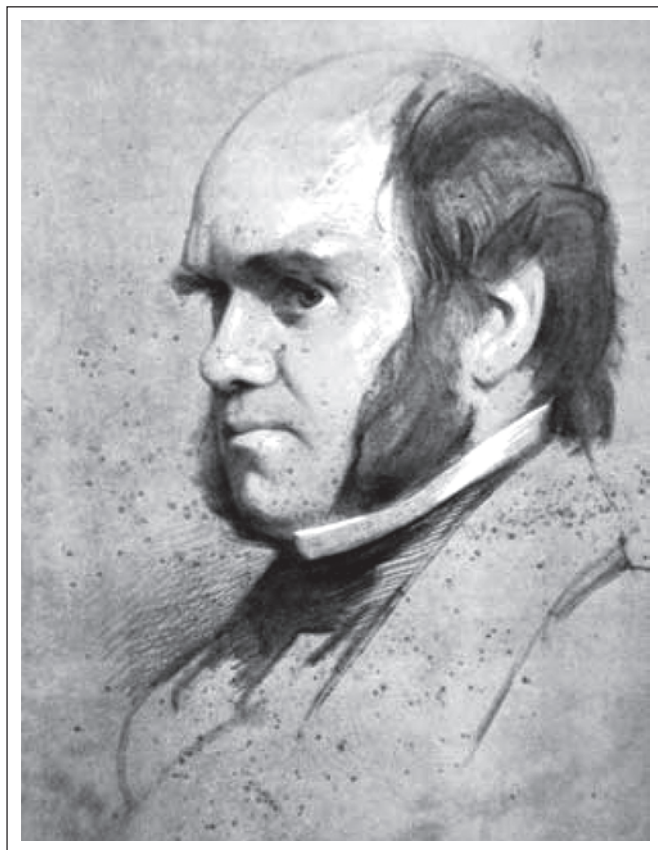


Abbildung 12: Darwin um die Zeit seines *Origin of Species* (1859). © B. Lötsch.

Doch vor der Frage nach dem Mechanismus (s. u.) war allein schon die Vermutung des Artwandels wie eine Gotteslästerung. Auf den Weg dorthin führte den 22-jährigen Theologieabsolventen und „amateur naturalist“ Charles Darwin (Abb. 12) die 5-jährige Weltreise mit der HMS Beagle (Dezember 1831 bis Oktober 1836) an der Seite des cholerischen, bibelfesten 26-jährigen Kapitäns Fitz Roy (Abb. 13).

Sie sei das bei Weitem wichtigste Ereignis seines Lebens gewesen, samt der vieljährigen Aufarbeitung der Eindrücke und Sammlungsbelege, bis er sich 8 Jahre nach der Heimkehr überwand, seinem Freund, dem Botaniker Joseph Dalton Hooker (1817–1911), brieflich anzuvertrauen: „*I am almost convinced – that species are not (it is like confessing a murder) immutable*“ („Ich bin so gut wie überzeugt, dass Arten nicht [es ist wie einen Mord zu gestehen] unabänderlich sind“).

Man merkt die Evolution nicht. Sie zu erkennen war ein langwieriger Indizienprozess. Man musste sie sich geistvoll scharfsichtig indirekt erschließen, besonders auf Weltreisen. Darwin verlangte von sich eine sorgfältige Absicherung auf allen Ebenen.

Tiergeographie

Isolation führt zur Auseinanderentwicklung, Isolation ist kreativ. Deshalb spielten Inseln für die Evolutionsforschung eine entscheidende Rolle. Der vulkanisch aus dem Meer aufgetauchte Galapagos-Archipel aus rund 12 Lava-Inseln wurde zum „Laboratorium der Stammesgeschichte“ (Abb. 14–16).

Konvergenzen

Konvergenzen zeigten ihm den formenden Einfluss der Umwelt: Gleiche Anpassungen von nicht verwandten Arten aus ganz verschiedenen Familien unter entsprechend ähnlichen Extrembedingungen ergeben gleiche Lebensformen trotz anderer Herkunft, z. B. die mehrmals unabhängig voneinander erfolgte „Erfindung“ von „Augen“, „Flügeln“, der „Torpedo-Form“ bei Haien, Knochenfischen, Meeressäugern und Pinguinen und sukkulenten Speicherorganen bei Wüstenpflanzen (die zum



Abbildung 13: Darwins Kajüte. Charles, meist seekrank, dem autoritär bibelfesten Kapitän ausgeliefert, die Kajüte so eng, dass er nachts die Hängematte über den Arbeitstisch spannt, stößt im Laufe der 5 Jahre staunend auf Hinweise des Artwandels. © B. Lötsch.

Verwechseln ähnlichen Kakteen Amerikas und Euphorbien Afrikas, die Kolibris der Neuen und die Nektarvögel der Alten Welt, der Wolf Eurasiens und der Beutewolf Australiens, der mit dem Känguru viel näher verwandt ist).

Fossilienkunde

Diese lieferte Belege für gemeinsame Vorfahren, zugleich Be-
weise für das „Aussterben“ von nicht mehr hinreichend Ange-
passtem und Hinweise auf große Änderungen von Umwelt-
bedingungen. Wenn Darwin etwa bei seiner Andenquerung
Gehäuse von Meeresschnecken auf 4000 m über dem Meer
fand, deutete er solches nicht wie früher üblich als Sintflut-
reste. Darwin wusste bereits durch den Geologen Lyell um Be-
wegungen der Erdkruste mit Auffaltung von Gebirgen. Die
glückhaften Funde von Teilen fossiler Riesengürteltiere („giant

armadillos“) und Riesenfaultiere („giant sloths“) in Südamerika
faszierten Darwin wegen der offensichtlichen Verwandtschaft
der ausgestorbenen Riesen mit den viel kleineren jetzt leben-
den.

Artwandel durch Tierzucht

Dies war für Darwin die wichtigste Beobachtung zum vermu-
teten Mechanismus der Evolution: Wenn die scharfe Auslese
des Züchters sogar in vom Menschen überblickbaren Zeiträu-
men (wenige Jahrtausende, fallweise nur Jahrhunderte) aus dem
wilden Wolf die Vielfalt von Dackel bis Dogge hervorbringen
konnte, so vermögen die natürlichen Auslesezwänge verschie-
dener Klimata und Lebensräume in Jahrmillionen erst recht,
die Auffächerung von Stammformen in hoch angepasste Lokal-
rassen und deutlich verschiedene Arten hervorzubringen. Dar-
win begann selbst Tauben zu züchten, vor allem auch die Wild-
formen mit den Zuchtrassen zu vergleichen.

■ Embryologie

Die Tatsache, dass frühe Embryonalstadien so verschiedener
Säuger wie Schwein, Fledermaus und Mensch fast ununter-
scheidbar sind und jeder Embryo im Zuge seiner Entwicklung
frühere Formen aus seiner Stammesgeschichte andeutet, z. B.
„Kiemen“ bei menschlichen Embryonen, wurde einer der zwin-
gendsten Beweise für gemeinsame Vorfahren und damit für die
Evolution (Abb. 17). Aber was brachte Darwin schon relativ
bald, im Jahrzehnt nach der Weltreise, darauf, wie dieser offen-
sichtliche Artwandel funktionierte?



Abbildung 14: Galapagosfinken: Alle offensichtlich verwandt, doch im Lauf der Zeit, auf verschiedenste Nahrungsquellen verteilt, entwickelten die Insektenfresser Pinzett-
schnäbel, die Samenfresser hingegen typische Kernbeißermundwerkzeuge [Carus JV.
Reise eines Naturforschers um die Welt. Erster Band. 1875; Abb. S. 436]. © B. Lötsch.



Abbildung 15: Galapagos-Spottdrossel: Frech und lebhaft wie in Ecuador, doch auf
Galapagos klangen sie anders, sahen von Insel zu Insel etwas anders aus als am
1000 km entfernten Festland. © B. Lötsch.



Abbildung 16: (a) Meerleguane, (b) Landleguane auf Galapagos. Darwin vermutete
einen gemeinsamen Urahn, den grünen Leguan vom Festland Südamerikas. © B. Lötsch.

■ Die Lösung des Evolutionsrätsels

Durch Zufall stieß er auf das Buch des streitbaren Nationalökonom (ursprünglich Pfarrer!) Thomas Malthus (1766–1834), der provokant gegen das Gießkannenprinzip einer öffentlichen Armenfürsorge herzog, die alles nur noch schlimmer machen würde. Die Menschen seien von Natur aus so fruchtbar, dass jeder unüberlegte Versuch, den Hunger zu mildern, untragbare Bevölkerungszuwächse nach sich zöge, die das Leiden nur verschärfen müssten, welches man doch beheben wollte. Man könne die Natur nicht verbessern, solle ihr nicht in den Arm fallen, wenn Hunger, Seuchen und Kriege den Überschuss abschöpfen, sonst würde sich die Population alle 25 Jahre verdoppeln (die damaligen Zuwächse in England waren wie die heutiger Entwicklungsländer 2,8 % p. a.). Das würde die Grenzen jeder Nahrungsbasis bei Weitem überfordern.

So wenig der humanitär gesinnte Darwin die Schlussfolgerung billigte, so entscheidend wurde sie für ihn zur Erklärung des Evolutionsgeschehens: Tatsächlich produziert jede Tierart exorbitante Überschüsse, weit, weit über die Arterhaltungsrate von zwei Nachkommen pro Elternpaar hinaus. Wohin kommt die Überproduktion?

Ein Rattenpärchen produziert 24 Tage nach der Kopulation rd. 10 Junge, das ergibt nach einem Dreivierteljahr 250 Nachkommen, die schon wieder geschlechtsreif sind und über 1000 Junge bekommen können (Abb. 18). Bei einem Paar der längerlebigen Kaninchen sind es nach 3 Jahren 450 und nach 5 Jahren 6000 Individuen. Doch selbst für Elefanten berechnete Darwin innerhalb deren langer Lebenszeit trotz Einzelkindern exorbitant überzählige Nachkommenschaften pro Kuh.

Zur Arterhaltung genügen wenige Prozent (bzw. Promille), d. h. > 90 % der Jungtiere sind im „großen Schöpfungsplan“ zur Elimination bestimmt. Welche trifft es? Da keine zwei Jungen einander gleichen, auch nie völlig idente Kopien ihrer Eltern sind, erzeugen so große Zahlen auch eine unüberschaubare Vielfalt verschiedenster Eigenschaften, Gaben, Stärken und Schwächen. Wer da durchkommt, muss optimal in die herrschenden Verhältnisse passen; „survival of the fittest“ nannte es der zu Darwins Lehre konvertierte Philosoph Herbert Spencer (1820–1903).



Abbildung 17: Embryonen – plastische Modelle: In frühen Stadien sind Maus, Fledermaus und Pferd fast ununterscheidbar (Darwin Exhibit. New York 2005 und London 2009). © B. Lötsch.

Wie kann blinder Zufall Verbesserungen gebären? Punktmutationen im Erbgut sind Kopierfehler in der DNA. Die dadurch bedingte Chance auf Verbesserung der Art ist ähnlich gering wie die Hoffnung, ein wohlgefügtes Gedicht durch einen Druckfehler zu vervollkommen. Linguisten kennen sogar Beispiele, aber extrem selten. Aussichtsreicher wäre – um beim Gleichnis zu bleiben – das Spiel mit größeren, in sich fehlerfreien Satzstücken. Das geschieht bei der Neukombination größerer DNA-Abschnitte, wie sie bei den meiotischen Teilungen für die Keimzellen geschieht und die auch nach der Befruchtung an den jeweils sinnvollen (homologen) Genloci landen (bedingt ja die Überlegenheit der sexuellen Fortpflanzung im Hinblick auf potenziell brauchbare Innovationen – „créer, c’est unir“, ein Zitat Teilhard de Chardins für die Schöpferkraft des [Neu-]Kombinierens). Hinzu kommt die Mutationspufferung als weiterer, allgemein biologischer Vorteil der Sexualität: die Kompensation eines punktuell defekten Gens durch ein gesundes homologes Gen des anderen Elternteils. Da Verwandte oft denselben Punkt-Defekt haben, entstanden sowohl natürliche Abwehrmechanismen als auch kulturelle Inzesttabus gegen Inzucht; die ältesten, unbestrittenen eugenetischen Gesetzgebungen der Geschichte. Die im Wiener AKH bekannt werdenden „Inzest-Babys“ (ca. 50 pro Jahr) haben eine erhöhte Inzidenz von „geistiger Retardierung, Störungen der Geschlechtsausbildung, Neurodegeneration und Organmissbildungen bis zum Tod“, so die Ärzte gegenüber Medien [29.12.2011, *Krone*] mit dem Appell zu verstärkter Aufklärung.

■ Tod als Fortschritt

Die evolutionäre (d. h. genetische) Verbesserung funktioniert nur von Generationssprung zu Generationssprung, setzt also voraus, dass Eltern abtreten, um dem durch Genvielfalt und Auslese verbesserten Nachwuchs Platz zu machen. Darum haben alle sich sexuell vermehrenden Vielzeller ein eingebautes Ablaufdatum. Der systemimmanente Tod erst sichert die Flexibilität der Art. Dagegen sind die sich durch Teilung klonenden Einzeller des Protistenreiches potenziell unsterblich, sofern man sie nicht gewaltsam tötet.

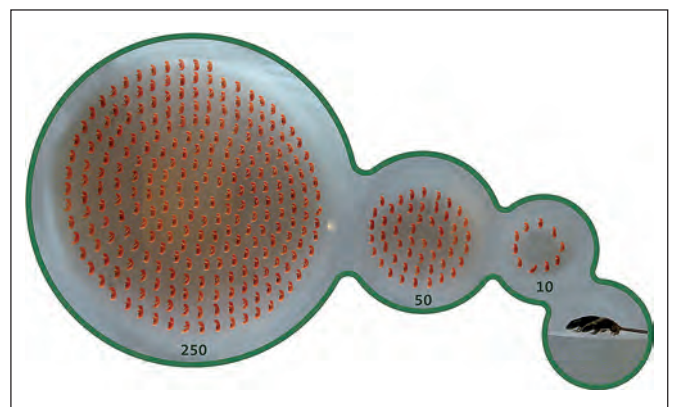


Abbildung 18: Übervermehrung als Naturgesetz: Ein Tierpaar kann in seiner Lebenszeit hunderte, tausende Nachkommen haben. Zur Bestandserhaltung wären aber nur einige wenige, eigentlich 2 pro Paar nötig. Was geschieht mit dem Überschuss? Über 90 % müssen zugrunde gehen. Aber welche kommen durch? Nachkommen eines Rattenpaares nach 270 Tagen (Science Museum, Tokyo, Ueno Park). © B. Lötsch.

■ Leidvolle Selektion – erzeugt auch ihr Wegfall letztlich Leid?

Die Selektion erhält auf unbarmherzige Weise ständig in einem grausam wirkenden Gemetzel gegen Billionen von empfindungsfähigen Jungtieren die biologische Qualität (d. h. die Fitness der Wildtierarten). Im Falle der Abschirmung von Populationen gegen die Selektionsfaktoren verursachen die weiter nach allen Richtungen wirkenden Variationen und Mutationen (letztere bekanntlich fast immer negativ) deren allmählichen „genetischen Abbau“.

Beim Menschen führt der Wegfall natürlicher Auslese (Selbstdomestikation) mit allen sozialen, technischen und medizinischen Fortschritten zum stets weiter steigenden Anteil von Individuen, die nur mit einer wachsenden medizinischen Infrastruktur lebens- und gebärfähig erhalten werden können. Der heute wichtigste Schluss daraus wäre, den Zustrom von mutagenen Effekten so gering wie möglich zu halten (Radioaktivität, chemische Mutagen).

Die Wucht von Darwins Einsicht, dass Generation um Generation anschwellende Massen von Organismen ständig ziel- und planlos variieren und ihre biologische Qualität – körperlich wie auch im Sozialverhalten – nur mithilfe unbarmherziger Auslese durch die Umwelt erhalten werden, beschäftigte bald Vordenker in aller Welt. Dass Artkonstanz und Fitness (wörtlich „Angepasstheit“) der Spezies nur unter jenen Selektionsfaktoren der Natur weiter bestehen können, welche die betreffende Art hervorgebracht haben – menschlicher Fortschritt hingegen daran gemessen wurde, wie weit er die natürliche Auslese zu überwinden vermochte –, beunruhigte Biologen wie Mediziner und Sozialdenker gleichermaßen.

Darwins Vetter Francis Galton (1822–1911), als Begründer der Humangenetik hoch respektiert, schuf um 1885 die „Eugenics“ (griech. *eugenia* „wohl geboren“) als „*the study of the agencies under social control which may improve or impair the racial qualities of future generations physically or mentally*“ („die Handlungsmöglichkeiten unter sozialer Kontrolle zu studieren, welche die Qualitäten künftiger Generationen physisch wie psychisch verbessern oder beeinträchtigen könnten“). Mit „racial“ meinte man nicht „rassisch“, sondern „die ganze Population betreffend“, so wie „the human race“ im Englischen das ganze Menschengeschlecht bezeichnet.

Nach Galtons Buch *Hereditary Genius and Character* war es im deutschsprachigen Raum der Arzt Alfred Ploetz in seinem 1895 erschienen Buch *Grundlagen einer Rassenhygiene*. „Rasse bedeutete nach ihm nicht die anthropologische Systemrasse oder einen der Rassenzweige, sondern bezog sich auf die Erhaltung, Pflege und Verbesserung des Erbanlagenbestandes eines Volkes bzw. Volkskörpers. Ploetz erfüllte mit der Verbindung von Rasse und Hygiene Maßnahmen, um die veredelnden Mechanismen der Auslese zu fördern ... die Gesellschaft gesund zu erhalten und ihre Erbanlagen zu vervollkommen“ [H. Seidler, A. Rett]. Die kritischen Autoren betonen, „dass die erwähnten Rassenhygieniker in ihren ersten Schriften keineswegs inhumanes und intolerantes Gedankengut vertraten. Ploetz verlangte den ‚Schutz der Schwachen‘ ... sah die Kluft zwischen der zunehmenden Armut und der hohen Ent-

wicklung des Kapitalismus und war zunächst den Ideen des Sozialismus verschrieben. Allerdings bauten sie die Vererbungslehre in ihr Konzept ein und sprachen von ‚mangelhafter ehelicher Zuchtwahl‘“.

Schon bald nach der Jahrhundertwende drängten die Forderungen nach Eheverboten bei „erblich Belasteten und Minderwertigen“ auf Aufnahme in die Gesetze, sehr früh finden wir sie in den USA als einschränkende Ehegesetze und Sterilisationsmaßnahmen gegen diverse Geisteskrankheiten und Schwachsinn, auch gegen mögliche Folgen von Geschlechtskrankheiten und Alkoholismus (und hier leider erstmals auch mit rassistischen Zielsetzungen).

In Europa war die Schweiz das erste Land, in dem Sterilisation „Minderwertiger“ aus rassenhygienischer Indikation durchgeführt werden konnte. Es folgten Ende der 1920er-Jahre Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland und Estland. In den USA und England wurde die Diskussion zwischen den 1930er- und 1960er-Jahren von einigen der berühmtesten Biologen vorangetragen, darunter Nobelpreisträger wie Joseph Muller, Entdecker der Mutagenität radioaktiver Strahlung (in seiner Jugend übrigens idealistischer Kommunist), und Thomas Hunt Morgan, der große Genetiker, und Zoologen wie Julian Huxley. In renommierten Wissenschaftsmagazinen erschienen ihre Warnungen vor dem genetischen Niedergang der Menschheit und eugenische Forderungen im Sinne von Gesundheitspolitik und Begabtenförderung.

Zeitgeschichtlich interessant sind die Schriften des Wiener Anatomieprofessors und Begründers der Sozialmedizin Julius Tandler zwischen 1927 und 1929, die in ihrer Radikalität auf Leser mit der heutigen Sensibilität und „political correctness“ erschreckend wirken. In seinem Vortrag „Gefahren der Minderwertigkeit“, 1928 vom Wiener Jugendhilfswerk abgedruckt, fordert Tandler, „die Gesunden, die voll Beanspruchbaren, in der Fortpflanzung zu begünstigen, die Minderwertigen von ihr auszuschließen“, und meint: „Jede Art der Domestikation schützt das Minderwertige. Auch die Domestikation des Menschen ist auslesefeindlich ... Tüchtige gehen zu Grunde, Genies verrecken, wir aber retten die Minderwertigen. Ihr Erscheinen, ihr Geborenwerden zu verhindern bedeutet nicht nur Ersparnis, sondern Begünstigung der Wertvollen ... Der nächst liegende Weg ist die Verhinderung der Zeugung Minderwertiger.“

Wer Julius Tandler für einen Vorboten des Nationalsozialismus hält, irrt. Julius Tandler war ein sich zum Judentum bekennender, prominenter Sozialist und Gesundheitsstadtrat im „roten Wien der Zwischenkriegszeit“. Er richtete eine Wiener Eheberatung ein, wünschte sich Freiwilligkeit und Einsicht. Wo dies aber nicht möglich sei, erhob er „die Unfruchtbarmachung der Minderwertigen ... unter allen Kautelen der Wissenschaft und der Menschlichkeit und voller Bürgerschaft des Rechtes ... als unabweisliche Forderung“. Er sah auch keine Hindernisse, „der medizinischen Indikation der Abortion die eugenetische hinzuzufügen“.

Sorgen bezüglich des genetischen Verfalls durch Selbstdomestikation äußerten auch Nobelpreisträger wie Karl v. Frisch (z. B. in einem bayerischen Schulbuch 1967) und Konrad Lorenz

selbst in der Nobelpreisrede 1973 in klarer Distanzierung vom Nationalsozialismus.

Die Zitierung obiger Quellen ist vom Verfasser dieses Referates keinesfalls als Plädoyer für eugenische Maßnahmen gedacht. Er sieht sie kritisch – schon wegen der Schwierigkeit bis Unmöglichkeit von Grenzziehungen und weil dieses Thema regelmäßig höchst idealistische und humane Denker gegeneinander aufbringt, ohne in derselben oder auch nur nächsten Generation die Hoffnung auf einen erkennbaren Erfolg zu bieten; anders bei der pränatalen Diagnostik (PND). Hier konnte von 1976–1994 die jährliche Inzidenz von Down-Syndrom halbiert werden, von 13,6/10⁵ Down-Syndrom-Fällen pro Jahr auf 6,1/10⁵ pro Jahr, also auf 44 % des Wertes von 1976. Es geht hier darum zu zeigen, dass Eugenik unter dem Eindruck der Darwin'schen Evolutionstheorie Biologen und Mediziner mit jeweils höchstem ärztlichem Selbstverständnis in einer starken geistigen Strömung förmlich mit sich fortriss. Eugenik war – aus dem angelsächsischen Raum kommend – v. a. keine nationalsozialistische Doktrin. Der Nationalsozialismus hat sie nur, wie so vieles, für seine Verbrechen instrumentalisiert. Das griechisch-englische Fremdwort „Eugenik“ war bei den Nazis übrigens verboten; wer dieses Thema ansprach, hatte den Ploetz'schen Terminus aus 1895 „Rassenhygiene“ zu benutzen.

Dies führte später zu zahlreichen Missverständnissen und falschen Rassismusverdächtigungen von Biologen und Medizinern, die sich um die zweifellos problematische Selbstdomestikation des Homo sapiens sorgten. Bei aller Anerkennung für die Aufarbeitung der verbrecherischen Missbräuche der Rassenhygiene irritiert es kritische Biologen, wenn in ethisch gemeinten Manifesten an die Politik „Eugenik“ und „Euthanasie“ irreführend vermischt werden, da Eugenik nicht Tötung, sondern selektiven Fortpflanzungsverzicht oder -förderung meint.

■ Die „grausam bewahrende“ Selektion

Auf der einen Seite sehen wir in der Natur die uns befremdende Gleichgültigkeit gegenüber Einzelschicksalen leidensfähiger Individuen (unter der schon Darwin litt und fast zerbrach, als ihm sein 10-jähriges Lieblingstöchters Anne sinn- und hilflos dahinstarb) und lernen, all diese Härten nicht als Betriebsunfall, sondern als generelles Prinzip der „grausam bewahrenden“ Selektion zu begreifen. Das war zugleich Darwins Abkehr von der Vorstellung eines „liebenden Gottvaters“, ganz im Sinne von Ludwig Büchners (1824–1899) philosophischem Aufschrei: „*Der Fels, auf dem der Atheismus erbaut wird, ist das Leiden der unschuldigen Kreatur*“ – ein Phänomen, dem die Theologie seit je ohne Antwort gegenübersteht (Theodizee).

Andererseits hat gerade dieses Evolutionsgeschehen den Menschen als ein Wesen hervorgebracht, durch das sich die Naturgeschichte erst ihrer selbst bewusst werden konnte – ein Wesen, dessen Liebesfähigkeit im göttlichen Funken der Humanitas gipfelt; ein Wesen, das sogar revoltieren kann gegen jene Mechanismen, denen es selbst seine bewundernswerte, geradezu unnatürliche Entwicklungshöhe verdankt; ein Wesen, das auch antritt, um sehend mitgeschöpftliches Leid zu mildern, sogar über Artgrenzen hinweg, wie im Ethos des Tierschutzes.

Die Fortpflanzung aber, als Brücke zwischen Einzelschicksalen und der Zukunft des Menschengeschlechts, bürdet dem Homo sapiens unserer Zeit noch größere als bloß karitative Verantwortung auf. Aus dem heutigen Wissen um genetische Gefahren und ihre Mechanismen erwächst die Pflicht zur Abwendung von Katastrophen.

Ein aktuelles Gleichnis: Unsere jüngste Fähigkeit, Orkane und Fluten präzise vorherzusagen, schließt die Pflicht ein, die Betroffenen rechtzeitig zu warnen. Seit wir etwas gegen Blitzschlag wissen, wäre es absurd, die Vorkehrungen zu unterlassen. Als Benjamin Franklin die ersten Blitzableiter montierte, meinten religiöse Kreise, man solle Gott nicht in den Arm fallen. Als Kind erlebte er noch, dass Häuser, in die der Blitz fuhr, nicht gelöscht wurden, nur die Umliegenden genässt, um den Brand zu begrenzen.

Gerade wenn man verstanden hat, auf welche Weise jenes „grand design“ der lebenden Natur entstand, das wir mit Recht bewundern, sollte man bereit sein, von ihren Bildungsgesetzen zu lernen. Darwin verdanken wir die Einsicht in ihr wichtigstes Erfolgsprinzip: die Selektion. Und mit Darwin teilen wir auch die Ernüchterung über die gleichgültige, mitleidslose Grausamkeit des täglichen millionenfachen, meist unsichtbaren Gemetzels, das er den Kampf ums Dasein und Spencer das „survival of the fittest“ nannte, dem wir aber letztlich die verehrungswürdige Vielfalt und perfekte Anpasstheit der Arten, ihre atemberaubende Schönheit und schließlich sogar das Wunderwerk Mensch verdanken.

■ Selektivität ohne Grausamkeit?

Gibt uns die neue Genetik den Schlüssel zur Entkoppelung? Wie haben wir die Chancen der Pränatal- und insbesondere der Präimplantationsdiagnostik zu sehen?

Anlässlich eines inhaltsreichen Ärztesymposiums in Berlin im Februar 2011 referierte *Die Zeit* unter dem Titel „Drum prüfe, wer sich bindet“ Stephen Kingsmores Liste der 448 Erbdefekte. Jedes 10. Kind, das bei uns in westlichen Ländern ins Spital eingeliefert wird, kommt wegen einer vererbten Krankheit dahin. Jedes 5. sterbende Kind erliegt Erbschäden. Man kennt > 7000 Erbkrankheiten, 1000 davon sind per Gentest identifizierbar (d. h. das verantwortliche Gen), sie „mendeln“ durch Vererben nach den simplen Gesetzen, die der Mönch Gregor Mendel Mitte des 19. Jahrhunderts beim Erbsenkreuzen entdeckt hatte. Mukoviszidose, Muskelschwund und Beta-Thalassämie (eine Blutarmut) sind nur einige dieser Schicksalsschläge. Nur wenige Erbkrankheiten sind behandelbar (z. B. Phenylketonurie durch strenge Diät vom Säugling an, andernfalls führt sie zum Schwachsinn), zu beheben sind sie nicht; „Heimsuchung aus den Erbmolekülen“.

Die Eltern eines todkranken Mädchens, Craig und Charlotte Benson, gründeten die Stiftung „Beyond Batten Disease“ zur Früherkennung und Bekämpfung von Erbkrankheiten. Ihr Töchters Christiane hatte die Batten-Krankheit. Diese ist sehr selten, neurodegenerativ, führt zu Erblinden, Verlust des Gedächtnisses, epileptischen Anfällen (neuronale Ceroid-Lipofuszinose), endet immer tödlich und ist nicht behandelbar. Die

Bensons hatten nicht gewusst, dass sie **beide** Träger waren – die Bedingung für die Manifestation der Krankheit, in diesem Falle eines rezessiven Erbganges.

Ein Mensch trägt durchschnittlich bis zu 60 krankhaft veränderte Gene, wehe der künftige Partner hat eines davon auch! Genetiker empfehlen den Test radikal früh, noch vor der Empfängnis. Als Konsequenz kann der Rat zu Kinderlosigkeit oder zum Partnerwechsel herauskommen. Soll man, wenn nur eine Defekt-Wahrscheinlichkeit angegeben wird, aber keine 100%ige Prognose, eine Schwangerschaft auf Probe riskieren und eine eventuelle Abtreibung einkalkulieren? Vielleicht eine künstliche Befruchtung *in vitro* und dann wieder einen Gentest am Embryo?

Die molekularbiologische Technik wird auch Erbanlagen von im Labor gezeugten Embryonen und von Föten im Mutterleib schnell, kostengünstig und bis ins Detail offenbaren; genetische Testbatterien, „direct-to-consumer genomics“. Kingsmores Team am National Center for Genome Resources in Santa Fe schaffte mittlerweile eine Ausweitung des Tests auf 570 identifizierbare Erbdefekte. Die Kosten von rund 800 € pro Paar wären der Größenordnung nach sogar krankenkassentauglich.

„Diese Leiden sind zwar individuell relativ selten, doch weil es so viele davon gibt, betreffen sie insgesamt ein großes Segment der Bevölkerung“, so Muin Khoury, Atlanta. Die Gefahr, ein Kind mit einer manifesten Erbkrankheit zu zeugen, wird als ähnlich dem Risiko älterer Frauen für ein Kind mit Down-Syndrom eingeschätzt, also wie für Schwangere > 36 Jahre.

„Werden die Deutschen in 10 Jahren beim ersten Date ihr genetisches Defektprofil austauschen?“, fragt *Die Zeit*. Wie verhalten sich dann die Bürger in einer Welt der Präkonzeptionsdiagnostik mit den Möglichkeiten von Kingsmores Screening? Jedermann besitzt durchschnittlich 3 der 448 Gendefekte in Kingsmores Test. Beim „1000 Genomes Project“ (tausende Personen werden in 250–300 Genen auf Totalschäden analysiert) wird sich herausstellen, dass jeder Deutsche wahrscheinlich mit 40–60 potenziell krankheitsauslösenden Defekten ausgestattet ist, die glücklicherweise verdeckt bleiben, solange keiner von ihnen auf einen Partner trifft, der einen dieser Defekte ebenfalls verdeckt mit sich herumträgt.

Die älteste eugenetische Vorkehrung ist das Verbot von Geschwisterehen. Auch in der Natur gibt es aufwendige, oft komplizierte Vermeidungsstrategien gegen Inzucht – von der Blütenbiologie der Pflanzen bis zu Verhaltensprogrammen bei Tieren (ethologische Inzesttabus).

In Stephen Kingsmores Liste sehen manche – nicht ohne Grund – ein „Kompendium des Schreckens“, 448 Positionen für Schmerz, Siechtum, Tod kleiner Kinder, junger Menschen ..., so die Kongressreportage in *Die Zeit* 6/33.

Nur die Doppelsicherung der Natur – ein Gen von der Mutter, ein Gen vom Vater (daher als sexuelle Mutationspufferung wirksam) – verhindert, dass die Erbdefekte sofort zur Krankheit führen. In den Genen, die der Test durchstößt, werden auch die bislang verdeckten Defekte aufgespürt (rezessive Träger). Ist die Gesellschaft reif für so viel biologische Selbsterkenntnis?

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik äußerte bereits 2001, ein Screening sei ethisch, medizinisch und gesundheitsökonomisch schon vor der Zeugung geboten und heute bereits greifbar (auch uns Fachleute „überrollt das“, meint Andre Reis, Univ. Erlangen, Nürnberg).

Der Streit um die Präimplantationsdiagnostik (PID) entzündet sich an der Aufklärungs- und Beratungspflicht, sie würde zur Überlastung der wenigen humangenetischen Zentren führen.

Der österreichische Humangenetiker Univ.-Prof. Mag. Dr. Markus Hengstschläger meint zu „Next Generation Sequencing“: „Wir können leider viel mehr über Erkrankungen aus der DNA lesen als therapieren ... So sinnvoll PID in vielen Fällen ist, so klar müssen ihr Grenzen gesetzt werden. Bei den künstlichen Befruchtungen (ca. 7000 Versuche/Jahr in Österreich, knapp 30 % erfolgreich) hat sich durch das PID-Verbot in Österreich ein Patiententourismus entwickelt ... damit entsteht eine Zwei-Klassen-Gesellschaft, weil jene, die es sich nicht leisten können, davon ausgeschlossen sind.“

Laut Kingmore sollten „Reproduktionskliniken Samen- und Eizellspender genetisch durchleuchten – oder die im Labor gezeugten Embryonen, um Erbdefekte – auch die rezessiven – noch im Reagenzglas, vor Einpflanzung in die Gebärmutter, auszuschließen“. Damit wäre die universelle PID in der Welt. Folgt sie der Utopie der garantiert gesunden Kinder aus der Retorte? Kingmore, gläubiger Katholik, sagt Nein zum generellen Screening für alle, wenn keine besonderen Gründe vorliegen, denn „für Zeugung auf natürliche Weise bringt die ‚personelle Genomik‘ eine Flut unverlangter Informationen“. Was macht der Patient mit der Liste seiner verdeckten Erbschäden?

In manchen Ländern allerdings ist der Präkonzeptions-Screening nicht neu – etwa seit 1970 in Sardinien und auf Zypern. Jugendliche werden auf Beta-Thalassämie untersucht, unterstützt von der Kirche (!) und der Bevölkerung. War zuvor jeder 150. betroffen, ist die Inzidenz inzwischen bedeutungslos. Ähnlich erfolgreich war das Präkonzeptions-Screening in jüdischen Aschenasim-Gemeinden, in denen viele Menschen Träger von 3 Erbliden sind³.

³ Das Tay-Sachs-Syndrom (AB-Variante) ist eine „angeborene Stoffwechselkrankheit“, deren Symptome erst ab dem 3.–6. Lebensmonat sichtbar werden: zunehmende Muskelschwäche, progressiver psychomotorischer Abbau, Verlust des Sitz- und Stehvermögens, ab 18. Monat mit Schwerhörigkeit, Blindheit, Spastik, ab 16. Lebensmonat oft Makrozephalie infolge zerebraler Gliose (Einlagerung von Fetten in Nervenzellen). Die Kinder sterben bis zum 3.–5. Lebensjahr. Tay-Sachs wird nach dem autosomal-rezessiven Modell vererbt. Tay-Sachs ist bei den jüdischen Aschenasim etwa 100× häufiger als bei der nicht-jüdischen Bevölkerung. Bei ihnen liegt die Heterozyten-Frequenz bei 1:30, d. h. jeder 30. ist Anlageträger. In der orthodoxen New Yorker Bevölkerungsgruppe liegt sie sogar bei rund 16 %.

Rabbiner Joseph Eckstein hatte bereits 4 von 5 eigenen Kindern durch Tay-Sachs verloren, als er 1974 in den USA „Dor Yeshurim“, ein genetisches Screening-Programm, ins Leben rief. Die jüdischen Schulkinder werden gescreent, das Ergebnis bleibt geheim. Erst bei Heiratsabsicht werden Rabbiner und Heiratsvermittler informiert und geben nur ihren Segen, wenn nicht beide Partner Anlageträger sind.

Das Screening in den USA, Großbritannien und Kanada konnte bis 1993 eine Senkung der Krankheitshäufigkeit um 90 % bewirken. In Deutschland gibt es kein Programm für die jüdische Gemeinschaft. Ein Screening ist in Deutschland nur dann legal, wenn daraus auch eine Therapie abgeleitet werden kann – routinemäßig: Phenylketonurie, Galaktosämie, Hypothyreose. Ein Screening auf „bloße“ Anlage-►

Genetisches Screening ist überall hoch akzeptiert, wo eine Krankheit häufig vorkommt (anders ist dies bei Allgemein-Screenings auf Krankheiten, die kaum einer kennt). Manche wollen alles wissen, andere ausdrücklich gar nichts! Wo fände sich derzeit politischer Konsens für massenhafte Präkonzeptionstests? Könnte die Ausweitung der Tests, das Angebot an alle, dann zu verstärkter Diskriminierung von Behinderten führen (quasi zum Vorwurf, warum nicht rechtzeitig nachgesehen und ausgeschlossen worden sei)? Entstehen Haftungsfragen für Labors beim „Übersehen“ eines Defekts? „*Das Zeitalter der transparenten Gene kommt bestimmt. Vorbereitet ist Deutschland nicht*“, war das Echo des Berliner Ärztetreffens im Februar 2011.

Das entscheidend Positive: Die freiwillige PID und pränatale Diagnostik ermöglicht – so die Vision – medizinisch begründbare Auslese beim Menschen, noch **vor** Entstehen jeglicher Art von Ich-Bewusstsein. Sie unterläuft potenzielles Leiden, bevor es empfunden werden kann. Die ärztliche Obsorge für das dem Mediziner anvertraute Elternpaar, um dieses vor der Katastrophe eines schwer geschädigten Kindes zu bewahren, klingt hier, weit über das individuelle Schicksal hinaus, mit dem Interesse der zukünftigen Generationen zusammen. Eine Verweigerung – etwa aus religiösen Erwägungen (die ich auf anderen Gebieten meist zu verteidigen pflege) – wäre hier unverantwortlich.

Natürlich birgt die Möglichkeit des Genetic Screening für die Zukunft auch beinahe unvorstellbare soziale und menschliche Probleme, auf die wir nicht annähernd vorbereitet sind (etwa die Möglichkeit, dass dann scheinbar gesunde Individuen wegen einer genetischen Disposition plötzlich von keiner Versicherung angenommen werden, oder die Situation von Verliebten, die voneinander ein Kind wollen und denen man genetisch zu Verzicht, Adoption oder Partnerwechsel rät).

Aber die „Selbstdomestikation“ des Menschen mit ihrer unweigerlichen Akkumulation von Erbdefekten ist für jeden konsequenten Evolutionsdenker eine der größten Herausforderungen der fernerer Zukunft. Werden wir lernen, die Belastung des Themas durch die fürchterlichen politischen Abgründe in der jüngeren Geschichte zu überwinden? Der braune Morast der Vergangenheit verstellt den klaren Blick auf die Zukunft. Voller Untergriffe war im Herbst 2011 die Bundestagsdebatte zur PID, entsprechend hauchdünn die Mehrheit der Vernunft. Wer riet Renate Künast, ausgerechnet hier die Faschismus-Keule („*Die PID ist ein Instrument zur Selektion von lebenswertem und lebensunwertem Leben*“) auszupacken? Da müsste sie schon weiter ausholen – ist ihr entgangen, dass „lebensunwert“ nach geltendem Recht jedes potenziell gesunde Kind ist, das die Mutter nicht bekommen will (allein in Österreich rund 200.000 im Jahr)?

trägerschaft bei Minderjährigen ohne therapeutische Konsequenzen ist in Deutschland unzulässig.

Jüdische Gemeinden begrüßten die Möglichkeit der Vorsorge seit den 1970er-Jahren. Der Erfolg machte Israel zum ersten Land mit kostenlosen genetischen Tests und Beratung aller Paare und führte auch zu Programmen für andere Krankheiten. Am 18. Jänner 2005 berichtet die Englisch-sprachige israelische Tageszeitung *Haaretz*: „[...] that as a 'Jewish disease' Tay-Sachs had almost been eradicated. Of the 10 babies born with Tay-Sachs in 2003 in North America, none had been born to Jewish families“.

Es ist wohl ein sozialer Fortschritt, Frauen keine Kinder aufzu-zwingen. Aber gleichzeitig gegen die medizinische Indikation zur Vermeidung erkannter Erbschäden zu polemisieren, ist ebenso unsinnig wie Ulla Schmidts Sager, „die Würde der Embryonen“ sei betroffen, die nach einer Untersuchung verworfen werden. Sie sprach von einem der 8-Zellen-Häufchen, von denen sich auch in der Natur viele gar nicht einnisten, aus welchen Gründen immer.

Eben weil sich der Autor seit Jahrzehnten mit Albert Schweitzers *Ehrfurcht vor dem Leben* identifiziert, respektiert er auch die „Bildungsgesetze des Lebens“, von denen „Selektion“ das erfolgreichste war und welches wir erstmals in der Geschichte zu nutzen vermögen, ohne Leid zuzufügen – vielmehr, um Leid zu vermeiden!

Hier liegt die brisante Aktualität von Darwins rEvolution, weder in der „Affenfrage“ (als immerhin heilsame Selbsterkenntnis für eine aufgeklärte Humanitas) noch im müßigen Streit um den Wortlaut der „Genesis“ (die übrigens unter allen Schöpfungsmythen der Völker und Kulturen dem Naturablauf noch am nächsten kam). Die wahre Brisanz liegt in jener – Darwin selbst erschreckenden – zufallhaft gleichgültigen Grausamkeit des plan- und ziellosen Variierens und ebenso mitleidslosen Eliminierens, das erst durch das Wechselspiel von Kreativität und Selektivität das „Grand Design“ ergab – ein Selbstläufer ohne liebende Eingriffe in Einzelschicksale. „*Gott ist doch kein Gasterbeiter in seiner Schöpfung*“, so sah der Physiker Sexl Darwins Bild vom Uhrmacher des Universums, der seine Hand längst von seinem Werk zurückgezogen hat.

Eigentlich entspräche die Chance, Schlimmes für die Kreatur **vorher** abzuwenden, dem ärztlichen Ethos, statt das Risiko eines schweren Defektes wie in einem „russischen Roulette“ als Fatum zu akzeptieren. Rechtzeitige Prävention und dies im klaren Gegensatz zu den schrecklichen Verzerrungen und Missbräuchen genetischen Halbwissens durch ein verbrecherisches Regime ist eine der am schwersten einzuschätzenden Zukunftsaufgaben, sofern es gelingt, diesen grenzbelasteten Planeten mit seiner hauchdünnen Lebenskruste – der gefährdeten wie geschundenen, aber immer noch atemberaubenden schönen Biosphäre – bewohnbar zu erhalten.

Weiterführende Literatur:

Bresch C. Zwischenstufe Leben. Evolution ohne Ziel? Fischer Taschenbuch Verlag, Frankfurt a. M., 1979.

Burkhardt F. Origins – Selected Letters of Charles Darwin, 1822–1859. Cambridge University Press, New York, 2008.

Chauvet J-M, Deschamps EB, Hillaire C. Grotte Chauvet bei Vallon Pont-d'Arc: Altsteinzeitliche Höhlenkunst im Tal der Ardèche. Thorbecke Verlag, Sigmaringen, 2001; 32.

Crew FAE, Darlington CD, Haldane JBS, et al. Social biology and population improvement. *Nature* 1939; 3646: 521–2.

Darwin C. Die Abstammung des Menschen. Fischer Taschenbuch, Frankfurt, 2005.

Darwin C. On the Origin of Species by Means of Natural Selection or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. John Murray, London, 1859.

Darwin C. The Descent of Man and Selection in Relation to Sex in two Volumes. D. Appleton and Company, Broadway, New York, 1871.

de Chardin T. Aufstieg zur Einheit. Die Zukunft der menschlichen Evolution. Walter Verlag AG, Olten-Freiburg, 1974.

Edlinger K. Darwin auf den Kopf gestellt. Was bleibt von einer Ikone? Verlag Va Bene, Wien-Klosterneuburg, 2009.

Eibl-Eibesfeldt I, Salter F. Ethnic Conflict and Indoctrination. Altruism and Identity in Evolutionary Perspective. Berghahn Books, New York-Oxford, 1988.

Eibl-Eibesfeldt I. Galapagos. Die Arche Noah im Pazifik. Piper, München-Zürich, 2001.

Eibl-Eibesfeldt I. Human Ethology. B. Human ethology. Aldine de Gruyter, New York, 1989.

Eldredge N. Darwin – Discovering the Tree of Life. W. W. Norton & Company, New York-London, 2005.

Heimleben J. Charles Darwin in Selbstzeugnissen und Bilddokumenten. Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH, Reinbeck bei Hamburg, 1968.

Hemmer H. Domestikation. Verarmung der Merkwelt. Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig-Wiesbaden, 1983.

Hengstschläger M. Die Durchschnittsfälle. Gene – Talente – Chancen. Ecowin Verlag, Salzburg, 2012.

Hengstschläger M. Gentest für alle: Nein Danke. Universum Magazin 2011; 3: 42–6.

Herre W, Roehrs M, Heberer G. Die Evolution der Organismen. Band II/2. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1971.

Hohendorf G. Stellungnahme zur Präimplantationsdiagnostik. Arbeitskreis zur Erforschung der nationalsozialistischen „Euthanasie“ und Zwangssterilisation. Inst.f.Gesch.u.Eth.d.Medizin, TU München, 2011.

Jolly A. The Evolution of Primate Behaviour. Macmillan, New York, 1972 (Jolly A. Die Entwicklung des Primatenverhaltens, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1972).

Keynes RD. Charles Darwin's Beagle Diary. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001.

Knußmann R. Vergleichende Biologie des Menschen. Lehrbuch der Anthropologie und Humangenetik. 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm, 1996.

Kurth G. Evolution und Hominisation. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1962.

Lorenz K. Autobiographical Sketch. Les Prix Nobel en 1973, Stockholm. The Nobel Foundation, 1974; 176–84, 185–95.

Lorenz K. Darwin hat recht gesehen. Verlag Günther Neske, Pfullingen, 1965; 9, 23, 55.

Lorenz K. Das Wirkgefüge der Natur und das Schicksal des Menschen. Piper, München, 1978.

Lorenz K. Kernenergie – Ist das die Zukunft? Öffentl. Rede am 26.10.1978, Tulln/Donau; Filmdokument am NHM Wien, Abt. Ökologie und Umweltbildung.

Lorenz K. Vom Weltbild des Verhaltensforschers. Piper, München, 1983.

Lötsch B. Darwin, Jesus und der Kardinal. In: Lötsch B, Mikschi E (Hrsg). Darwins Palast. Edition Lammerhuber, Wien, 2009; 111–7.

Moorehead A. Darwin and the Beagle. Harper and Row, USA, 1969; Penguin Book, 1971.

Neffe J. Darwin, das Abenteuer des Lebens. C. Bertelsmann, München, 2008.

Oeser E, Schubert-Soldern R. Die Evolutionstheorie. Geschichte – Argumente – Erklärungen. Wilhelm Braumüller, Wien-Stuttgart, 1974.

Oeser E. Darwins evolutionärer Humanismus. Bioskop 2009; 1: 12–5.

Paulus HF. Wie Insektenmännchen von Orchideenblüten getäuscht werden – Bestäubungstricks und Evolution in der mediterranen Ragwurzgattung Ophrys. Denisia (Linz) 2007; 20: 255–94.

Ploetz A. Die Tüchtigkeit unserer Rasse und der Schutz der Schwachen. 1895. Zitiert nach: Seidler H, Rett A. Rassenhygiene. Jugend-u.-Volk-Verl., Wien, 1988.

Prose R, Maler-Sieber G. Das Verhalten des Menschen. Bertelsmann Verlag, Berlin, 1976.

Rensch B. Die phylogenetische Abwandlung der Ontogenesen. In: Herre W, Roehrs M, Heberer G. Die Evolution der Organismen. Band II/2. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1971.

Rensch B. Neuere Probleme der Abstammungslehre. Renke, Stuttgart, 1954; 323–31.

Roth G. Fühlen, denken, handeln. Wie das Gehirn unser Verhalten steuert. Suhrkamp Verlag, Frankfurt/Main, 2001.

Schaller F. Sexualität. Das biologische Prinzip der Ungleichheit. Naturwiss Rundschau 1989; 42: 10–9.

Schell-Apacik. Genetik im Kontext jüdischer Ethik. PaRDeS. Zeitschrift der Vereinigung für Jüdische Studien. Universitätsverlag, Potsdam, 2007.

Tandler J. Ehe und Bevölkerungspolitik. Separatum aus der Wf Medizin Wochenschrift 1924, Nr. 4, 5, 6. Moritz Perles Verlag, Wien-Leipzig, 1924.

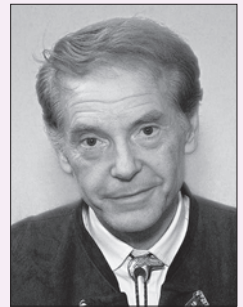
Tandler J. Gefahren der Minderwertigkeit. Vortrag beim Österreichischen Bund für Volksaufartung und Erbkunde, 13. 2. 1928, veröffentl. im Jahrbuch des Wiener Jugendhilfswerkes 1928; 3–22.

von Frisch K. Biologie. 3. Aufl., Bayer. Schulbuch-Verlag, München, 1967.

Wagner F. Menschenzüchtung: Das Problem der genetischen Manipulierung des Menschen. Verlag C. H. Beck, München, 1970.

Univ.-Prof. Dr. Bernd Lötsch

Jahrgang 1941, Studium der Biologie und Chemie an der Universität Wien, 1966–1972 Assistent am pflanzenphysiologischen Institut (Forschung, Lehre, wissenschaftliche Filme), 1973 Habilitation an der Universität Salzburg und Aufbau des Instituts für Umweltwissenschaften in Wien (zuerst Boltzmann-Gesellschaft, ab 1978 Österreichische Akademie der Wissenschaften).



Arbeiten und Medienpräsenz zu den großen Umweltkonflikten, z. B. um die Agrochemie (Mitarbeit am Gesetz für biol. Lebensmittel), Stadtökologie (Bleibenzin, Verkehrsberuhigung, Architekturkritik, Grünplanung), wissenschaftliche Nuklearkritik (gemeinsam mit dem Strahlenökologen Peter Weish, kulminierend in der öffentlichen Diskussionskampagne der Regierung und der Volksabstimmung Zwentendorf November 1978), seit 1980 Lehrtätigkeit Humanökologie an der Universität Wien, seit 1977 Studien zum ökologischen Anpassungswert von Wüstenkulturen (Iran, Ägypten), Engagement für die Donauauen (Kulmination 1984 Besetzung Hainburg), ab 1985 Vorsitz in der Ökologiekommision der Regierung, 1986–1991 Nationalparkplanung, 1990 Initiative der Großkampagne mit WWF „Natur frei kaufen“ für die Realisierung der Nationalparks, 1986 tit. a.o. Univ.-Prof., 1994–2009 Generaldirektor des Naturhistorischen Museums Wien (Sanierung und Neuorientierung, 2001 Wahl unter die Top-Ten-Museen der Welt durch eine Fachjury der London Sunday Times), ab 2010 als Senior Scientist an der von ihm gegründeten Abteilung Ökologie des Naturhistorischen Museums samt Experimental-Ökohaus Petronell und Naturführer-Akademie.

Zahlreiche Ehrungen des In- und Auslandes für Umweltschutz und für seine wissenschaftlichen Filme. Das Evolutionsinteresse vertiefte sich durch Einsicht in die Langzeitgefahren mutagener Einflüsse, insbesondere der Radioaktivität für die Zivilisation (im Unterschied zu Wildtierpopulationen) in Kooperation mit dem Strahlenökologen Peter Weish am selben Umweltinstitut (s. o.), weiters durch die Freundschaft mit Konrad Lorenz („Darwin der Seele“), dem Lötsch 1984 auch die Filmbiographie „Ideen einer Kindheit“ widmete.

Wichtige Impulse setzte die Galapagos-Expedition mit I. Eibl-Eibesfeldt (2002) und schließlich die Initiative zur großen Darwin-Ausstellung als Generaldirektor des Naturhistorischen Museums 2009.

News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ The Use of Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction and Superovulation

Pavone ME, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1838–44.

Abstract

Context: Anovulation is likely responsible for 20 % of female infertility. Although clomiphene citrate remains the first-line therapy for ovulation induction in anovulatory patients who are not estrogen-deficient and to treat unexplained infertility, there remains a discrepancy between ovulation and conception rates with its use, attributed to its antiestrogenic effects on cervical mucus and the endometrium. Alternative agents, including aromatase inhibitors, have been used that have not been associated with these side effects. **Evidence acquisition:** A literature search was conducted to specifically explore the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. **Evidence synthesis:** Recent studies have found that aromatase inhibitors may be safe and useful agents for ovulation induction in patients with polycystic ovarian syndrome as well a treatment option for superovulation in patients with either unexplained infertility or endometriosis. **Conclusions:** Aromatase inhibitors may be an effective alternative treatment to clomiphene citrate for both ovulation induction and superovulation.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser rezent publizierten Übersichtsarbeit wird der klinische Einsatz von Aromataseinhibitoren („off-label use“) zur Ovulationsinduktion näher beleuchtet.

Aromatase ist Teil der Cytochrom-P450-Enzymfamilie und wird bei der prämenopausalen Frau physiologischerweise hauptsächlich im Bereich der ovariellen Granulosazellen exprimiert. Verringerte Östrogenspiegel aufgrund der Aromatasehemmung führen zum Anstieg der Gonadotropinsekretion und zu vermehrtem ovariellen Follikelwachstum.

Erste Studien zur Effektivität von Letrozol bei Frauen mit PCO-Syndrom wurden bereits vor 10 Jahren publiziert, wobei der Aromataseinhibitor sowohl in der First-line-Therapie CC äquivalent war (hinsichtlich Follikelwachstum, Ovulationsrate und Schwangerschaftsrate), bei gleichzeitig weniger stark ausgeprägtem anti-östrogenem Effekt auf Endometrium und Zervikalschleim, als auch in der Second-line-Therapie bei CC-resistenten Patientinnen erfolgreich eingesetzt wurde. Die meisten Studien existieren mit Letrozol 2,5–7,5 mg/d und Anastrozol 1 mg/d, jeweils 5 Tage zu Zyklusbeginn gegeben (meist Tag 3–7). Des Weiteren wurde der Einsatz von Aromatasehemmern zur Ovulationsinduktion bei Frauen mit „unexplained infertility“ evaluiert, wobei in einer Studie auch ein „extended regimen“ von Letrozol (2,5 mg, Tag 1–9) verabreicht wurde und mit signifikant höheren Schwangerschaftsraten im Vergleich zu CC (100 mg, Tag 3–7) einherging. Eine weitere Patientinnen-

gruppe, die vom Einsatz von Aromataseinhibitoren nicht nur zur Verbesserung der Schmerzsymptomatik, sondern auch zur Ovulationsinduktion profitieren könnte, sind Frauen mit minimal oder mild ausgeprägter Endometriose.

Zusammenfassend steht mit den Aromataseinhibitoren eine Substanzgruppe zur Ovulationsinduktion zur Verfügung, welche insbesondere bei Frauen mit mittzyklisch unter CC niedrigem Endometrium oder CC-Resistenz zum Einsatz kommen kann.

■ Postoperative Administration of Dienogest plus Estradiol Valerate Versus Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device for Prevention of Pain Relapse and Disease Recurrence in Endometriosis Patients

Morelli M, et al. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 985–90.

Abstract

Aim: In recent years, both dienogest, a fourth-generation progestin, and levonorgestrel-releasing intrauterine device have been found to be effective in terms of endometriosis-related pelvic pain improvement. No data, however, are available about their efficacy in terms of postoperative recurrence prevention in women recently submitted to surgery for endometriosis at every stage. Our objective was to compare two postoperative medical approaches for pain control and reduction of recurrences in patients undergoing surgery for endometriosis. **Material and methods:** Ninety-two patients undergoing surgery for endometriosis and subsequent treatment by estradiol valerate + dienogest (EP) (Group A) or levonorgestrel-releasing uterine device (LNG-IUD) (Group B) between January 2009 and June 2010 were retrospectively analyzed. The primary endpoints were pain relapse and disease recurrence rate at 12 and 24 months. The secondary endpoint was patient satisfaction with the therapy at 24 months. **Results:** Forty-eight patients in Group A and 44 in Group B were examined. At 12 and 24 months a statistically greater reduction both in Ca125 levels and VAS score was seen in women treated with EP compared to LNG-IUD. The recurrence rate at 12 and 24 months follow-up was slightly lower, but not at a significant level, in Group A than in Group B. Finally, satisfaction with treatment at 24 months was significantly higher in Group B. **Conclusion:** EP administration is significantly more effective than LNG-IUD in reducing pelvic pain and more effective in reducing recurrence rate but not at a significant level. LNG-IUD, however, has significantly higher patient satisfaction.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese retrospektive Studie einer italienischen Arbeitsgruppe vergleicht die Effektivität einer kontinuierlich im Langzyklus eingenommenen Dienogest- (DNG-) hältigen Pille (Qlaira®)

mit dem LNG-IUS (Mirena®) im postoperativen Management von Patientinnen mit laparoskopisch verifizierter und primär chirurgisch sanierter Endometriose. 48 Patientinnen begannen innerhalb eines Monats nach der Operation mit der Pille, 44 bekamen das LNG-IUS. Patientencharakteristika hinsichtlich Alter, BMI, präoperativem VAS-Score (0 = keinerlei Schmerzen, 100 = maximale Schmerzintensität) und präoperativem Ca-125-Serumspiegel waren vergleichbar. Primärer Endpunkt der Studie war neuerliches Auftreten von Endometriose-assoziierten Schmerzen (evaluiert nach VAS-Score) und von Rezidiv-Endometriose (Ca-125-Spiegel und Endometriome in der transvaginalen Ultraschallsonographie) nach 12 und 24 Monaten, sekundärer Endpunkt die subjektive Zufriedenheit der Patientin mit der jeweiligen Therapie.

In der DNG-Gruppe kam es sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Ca-125-Spiegel sowie des VAS-Scores im Vergleich zur LNG-IUS-Gruppe, wohingegen die persönliche Zufriedenheit in letzterer Gruppe höher war. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Patientinnen nach erfolgreicher Insertion des IUS nicht täglich an eine Pilleneinnahme denken müssen („set-it-and-forget-it“).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl eine DNG-hältige Pille im Langzyklus als auch ein LNG-IUS geeignete Therapieoptionen im postoperativen Management von Endometriose-Patientinnen ohne Kinderwunsch darstellen. Dies kann in der vorliegenden Studie gezeigt werden, auch wenn diese einige Schwächen aufweist (retrospektives Design mit möglichem Bias bei der Auswahl der jeweiligen Therapie und relativ wenig zusätzliche Information wie Amenorrhö-Rate unter Therapie, Art der Rezidive etc.).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Katharina Walch

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: katharina.walch@meduniwien.ac.at



Hormone – das A und O in der Gynäkologie



Michael von Wolff, Petra Stute

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Das Praxisbuch

- **Aus einer Hand:** Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in anwendungsorientierter Kombination
- **Für die Praxis:** Alltagsgerecht strukturiert durch symptomorientierten Zugang
- **Auf den Punkt:** Optimal aufbereitete Informationen zum schnellen Nachschlagen

Unerfüllter Kinderwunsch, Hormonstörungen, Menopause – Gynäkologen werden tagtäglich mit endokrinologischen Problemstellungen ihrer Patientinnen konfrontiert. Dieses Praxisbuch bietet eine sichere Orientierung: Didaktisch ansprechend handelt es alle wesentlichen Symptome und Krankheitsbilder ab. Die Kapitel folgen einem einheitlichen Schema; anschauliche Übersichten ermöglichen einen schnellen Zugriff auf wichtige Informationen.

2013. Ca. 448 Seiten, 42 Abb., 93 Tab., geb.
ISBN 978-3-7945-2792-2
Ca. € 79,99 (D) / € 82,30 (A)



News-Screen Menopause

P. Frigo

■ Effect of Artificial Tears on Automated Visual Field Testing in Patients with Glaucoma and Dry Eye

Kocabeyoglu S, et al. *Can J Ophthalmol* 2013; 48: 110–4.

Abstract

Objective: To evaluate the effects of artificial tears on automated visual field (VF) testing in patients with glaucoma with dry eye syndrome. **Design:** Prospective study. **Participants:** Fifty eyes of 50 patients with medically treated primary open-angle glaucoma (POAG) were recruited for this study. The patients were subdivided into 2 subgroups: those with dry eye syndrome (group I) and those without dry eye syndrome (group II). **Methods:** Tear break-up time, Lissamine green staining, and Schirmer I test with topical anesthesia were performed in the same order in all patients. Ocular Surface Disease Index questionnaire was completed by the patients. All participants underwent automated perimetry using the 24-2 SITA (Swedish interactive threshold algorithm) standard strategy before and after 1-week treatment with a lubricating eye drop 4 times daily. VF results were compared before and after the treatment using Wilcoxon signed rank test, and Mann-Whitney test was performed to compare the results of patients in groups I and II. **Results:** Of the 50 patients, 25 (50 %) were diagnosed with dry eye syndrome. No significant differences between both groups were found with respect to age ($P = 0.779$) and glaucoma duration ($P = 0.722$). In patients with glaucoma with dry eye syndrome, there was a significant improvement in test duration, mean deviation, and the number of depressed points at probability level less than 0.5 % and less than 1 % in pattern deviation plots after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusions:** The use of artificial tears in patients with glaucoma with dry eye syndrome decreased VF testing time and improved test results.

Für die Praxis

Diese Studie zeigt vor allem, dass trockene Augen auch durch hohen Augendruck ausgelöst werden können. Daher sollte bei Augenbeschwerden auch immer ein augenärztlicher Befund erhoben werden, um z. B. ein Glaukom auszuschließen. In den meisten Fällen handelt es sich allerdings um die klassische Konjunktivitis sicca der menopausalen Frau, die auf einem Östrogendefizit beruht.

■ Ocular Surface Changes in Thyroid Eye Disease

Ismailova DS, et al. *Orbit* 2013; 32: 87–90.

Abstract

Purpose: To study the incidence and risk factors of ocular surface damage in thyroid eye disease (TED) and to determine histological changes underlying positive vital stain-

ing in this condition. **Methods:** Forty-six patients (92 eyes) with TED were included in this study. Routine ophthalmologic examination, Schirmer test I, vital staining and corneal sensitivity were performed. Fifteen patients with positive vital staining underwent impression cytology and incisional biopsy. **Results:** Positive vital staining with lissamine green was observed in 56 eyes (60.9 %), 30 patients (65.2 %). The average degree of staining was 4.57 ± 0.44 (National Eye Institute Workshop grading system). Severe dry eye syndrome was found in 16 %. The following histological changes of conjunctiva were revealed: significant epithelial dystrophy with cell polymorphism, goblet cells loss, excessive desquamation and epithelial keratinization with local leukocytic infiltration of substantia propria. **Conclusions:** According to our results dry eye syndrome is present in 65.2 % of patients (60.9 % eyes) with TED. Significant risk factors of ocular surface damage in TED were exophthalmos, lagophthalmos, palpebral fissure height and lower lid retraction. Positive conjunctival staining results from punctate epithelial erosions and excessive desquamation of superficial cells. Histopathologic changes detected in conjunctiva consistent with dry eye and are not specific for TED.

Für die Praxis

Schilddrüsenerkrankungen und im Besonderen die Hyperthyreose können auch Augenprobleme hervorrufen. Die so genannte Grave-Erkrankung kann zu Exophthalmus und Schädigung der Cornea führen. Daher sollten bei jedem Hormonstatus auch die Schilddrüsenhormone mitbestimmt werden.

■ Effectiveness of Hormone Therapy for Treating Dry Eye Syndrome in Postmenopausal Women: A Randomized Trial

Piwkumsribonruang N, et al. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 647–52.

Abstract

Background: The efficacy of hormone therapy (HT) on dry eye syndrome remains debatable. **Objective:** To study the efficacy of HT on dry eye syndrome. **Material and method:** A randomized controlled, double blind, parallel group, community-based study in 42 post-menopausal patients was conducted. The patients had dry eye syndrome and were not taking any medications. They were assigned to one of two groups. Group A comprised 21 patients given transdermal 17 beta-estradiol (50 mg/day) and medroxy progesterone acetate (2.5 mg/day) continuously for three months and group B comprised 21 patients given both transdermal and oral placebo. Participants in the study were included for final analysis. The improvement of dry eye symptoms were measured by visual analog scale, tear secretion, intraocular pressure, corneal thickness, and tear breakup time determined before treatment and at 6 and 12 weeks of treatment. **Results:** At 12 weeks, the number of patients who reported

improvement of dry eye symptoms was greater in the HT group than that in the placebo group. However, the difference was not statistically significant (RR 0.25, 95-% CI 0.04–2.80 and 0.60, 95-% CI 0.33–2.03 in right and left eye, respectively). For other parameters, there was no significant difference between the two groups. **Conclusion:** According to the present study, there is no strong evidence to support the use of HT for treating dry eye syndrome. The limited number of participants included in the present study may have contributed to the insignificant effects.

Für die Praxis

In dieser Studie wird der Nutzen einer systemischen Hormonersatztherapie bei einer Konjunktivitis sicca infrage gestellt, dann aber auch die Studie an sich aufgrund nur weniger Probandinnen. Die Erfahrung lehrt, dass eine Hormonersatztherapie prinzipiell sicher einen positiven Einfluss auf eine Sicca-Symptomatik haben sollte.

■ Treatment of Menopausal Keratoconjunctivitis Sicca with Topical Oestradiol

Sator MO, et al. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 100–2.

Abstract

Objective: To investigate the effect of 17 beta-oestradiol ophthalmic drops in comparison with a traditional tear substitute in postmenopausal women with keratoconjunctivitis sicca. **Design:** Randomised prospective trial. **Setting:** Menopause clinic. **Participants:** Eighty-four postmenopausal women suffering from keratoconjunctivitis sicca and necessitating a hormone replacement therapy (HRT) for general climacteric symptoms. **Methods:** The women were randomised into two groups and were given 17 beta-oestradiol eye drops ($n = 42$, group 1) or a tear substitute ($n = 42$, group 2). Both groups received a systemic HRT. **Main outcome measures:** A Schirmer's test was performed immediately before the beginning of therapy and after four months. In addition, eye symptoms were assessed using a visual analogue scale. **Results:** A comparison of visual analogue scores at four months in the women who received 17 beta-oestradiol eye drops versus those who received a tear substitute demonstrated a statistically significant difference in all observed ocular symptoms ($P < 0.0001$). The Schirmer's test revealed a significant difference of results before and after treatment in the oestradiol group ($P < 0.0001$) while in group 2 no significant difference was found. **Conclusions:** Our study demonstrates that topical oestrogen is successful in treating keratoconjunctivitis sicca while it seems that the blood-eye barrier prevents systemic oestrogens from acting on the conjunctivae.

Für die Praxis

In dieser Studie zeigt sich, dass bei Keratokonjunktivitis sicca nicht unbedingt eine systemische Therapie notwendig ist – eine lokale Therapie mit Östradiol-haltigen Augentropfen scheint ausreichend, um die Symptome gegenüber einem normalen Tränenersatzmittel deutlich besser zu behandeln. Die Augentropfen sind leider nicht im Handel und müssen als Magistraliter-Rezept verschrieben werden. Rezeptur beim Autor erhältlich.

■ Punctal Plugs Versus Artificial Tears for Treating Primary Sjögren's Syndrome with Keratoconjunctivitis SICCA: A Comparative Observation of Their Effects on Visual Function

Qiu W, et al. *Rheumatol Int* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

To compare the effects of treatment with punctal plugs versus artificial tears on visual function for primary Sjögren's syndrome with dry eye. Forty-two eyes of 42 patients with primary Sjögren's syndrome were enrolled and were allocated randomly into artificial tears (AT) group and punctal plugs (PP) group. Ocular Surface Disease Index (OSDI) was used, and fluorescent staining for tear film break-up time (BUT), the Schirmer test I (STI) and contrast sensitivity was performed before treatment and was repeated 3 months after treatment. A follow-up of 3 months was achieved in 40 eyes of 40 patients, including 19 eyes in artificial tears group and 21 eyes in punctal plugs group. Statistically significant improvements were observed in the OSDI scores (AT: 52.6 ± 5.7 , 15.9 ± 4.2 ; PP: 55.8 ± 4.9 , 15.1 ± 4.2), corneal fluorescein staining scores (AT: 2.60 ± 1.76 , 0.30 ± 0.57 ; PP: 1.91 ± 1.60 , 0.09 ± 0.29), STI (AT: 3.85 ± 2.03 , 8.95 ± 2.72 ; PP: 3.36 ± 1.62 , 11.41 ± 2.65), and BUT (AT: 2.60 ± 1.39 , 6.00 ± 1.81 ; PP: 2.27 ± 1.12 , 7.82 ± 1.84) after treatment compared to those of pre-treatment. The values of STI (AT: 5.10 ± 1.80 ; PP: 8.05 ± 1.53) and BUT (AT: 3.40 ± 1.31 ; PP: 5.68 ± 1.13) in punctal plugs group were significantly more improved than those in the artificial tears group. The medium- and high-level frequencies contrast sensitivities were greatly improved in simulated daylight, night, and glare disability conditions after treatment with artificial tears and punctal plugs. However, the changes in contrast sensitivity did not significantly differ between groups. Both artificial tears and punctal plugs relieved dry eye symptoms, repaired corneal lesions, enhanced tear film stability, and improved contrast sensitivity. Punctal plugs could improve tear film stability and elongate the BUT better than artificial tears.

Für die Praxis

Trockene Augen zählen zu häufigen Beschwerden in der Menopause. In dieser Arbeit wird künstliche Tränenflüssigkeit mit der Methode der „punctal plugs“ verglichen; bei dieser Methode wird die Fluktuation an eigener Tränenflüssigkeit durch Offenhalten des Tränenkanals mithilfe von so genannten „plugs“ (= kleinen Zylindern) verbessert und damit die Trockenheit des Auges verringert – eine interessante Alternative zu täglichem Eintropfen.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätstherapie
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at



First to know

P. Stute

■ Lungenkrebs und Hormontherapie

Baik CS, Strauss GM, Speizer FE, et al. Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2525–33.

Eine Post-hoc-Analyse der WHI fokussierte erstmals 2009 auf den Zusammenhang zwischen einer Hormontherapie und einem Lungenkarzinom. Die Lungenkarzinommortalität war für Östrogen-Gestagen-Anwenderinnen höher als für Nichtanwenderinnen [Chlebowski RT 2009]; für die alleinige Östrogentherapie wurde dieser Zusammenhang nicht gefunden [Chlebowski RT 2010].

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Beurteilung einer Assoziation zwischen reproduktiven Faktoren, exogenen Hormonen und der Lungenkrebsinzidenz. Hierzu wurde die Daten von 107.171 postmenopausalen Frauen der Nurses' Health Study (NHS) analysiert. Das Menopausen- und Menarchenalter, der Menopausentyp (spontan/iatrogen), Parität, Alter bei der ersten Geburt, eine postmenopausale Hormontherapie und die frühere Anwendung von oralen Kontrazeptiva wurden miteinbezogen. Das relative Risiko für die jeweilige hormonelle Exposition wurde bezüglich verschiedener Faktoren, wie z. B. Nikotinabusus, adjustiert.

Insgesamt wurden 1729 Lungenkarzinome während der Follow-up-Phase von 1984–2006 identifiziert. Eine frühe Menopause (vor dem 44. Lebensjahr) und die frühere Einnahme von oralen Kontrazeptiva über mehr als 5 Jahre waren mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom assoziiert (HR 1,39; 95%-CI: 1,14–1,70 bzw. HR 1,22; 95%-CI: 1,05–1,42).

Das Risiko war am höchsten für derzeitige Raucherinnen und Patientinnen mit einem histologisch kleinzelligen Lungenkarzinom. In der Gruppe der Nichtraucherinnen, die geboren hatten, war eine höhere Parität mit einem niedrigeren Lungenkrebsrisiko verbunden (P for trend = 0,03). In der Gruppe der derzeitigen Raucherinnen war ein höheres Alter bei der ersten Geburt mit einem höheren Lungenkrebsrisiko verbunden (P for trend = 0,02). Insgesamt war die Anwendung von Hormonpräparaten nicht mit einer veränderten Lungenkarzinominzidenz verbunden. Es wurde jedoch ein nicht signifikanter Anstieg des Risikos für Adenokarzinome bei derzeitigen HT-Anwenderinnen beobachtet.

Die Autoren fassen zusammen, dass Östrogene die Lungenkarzinomgenese möglicherweise beeinflussen, dass dieser Effekt jedoch sehr wahrscheinlich gering ist und vom histologischen Subtyp und Nikotinabusus abhängt. Hier sind weitere Studien notwendig.

Kommentar

Frühere Untersuchungen an Zelllinien und im Tiermodell haben gezeigt, dass Östradiol die Entwicklung eines Lungenkarzinoms begünstigen könnte, wobei jedoch interaktive Effekte

durch z. B. Nikotinabusus nicht einbezogen wurden. Bisherige Untersuchungen am Menschen, die den Einfluss von hormonellen Faktoren auf das Lungenkarzinomrisiko untersucht haben, waren meist retrospektiver Art und haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Die vorliegende Studie versucht, diese Kontroverse mit 4 wesentlichen Ergebnissen zu klären:

1. Die übergeordnete, altersadjustierte Lungenkarzinominzidenz in dieser Kohorte von postmenopausalen Frauen betrug etwa 100 von 100.000 Personenjahren (1/1000).
2. Eine frühe Menopause (vor dem 44. Lebensjahr) war mit einem erhöhten Lungenkarzinomrisiko assoziiert.
3. Bei Nichtraucherinnen ist Parität oder eine größere Anzahl von Kindern mit einem erniedrigten Lungenkarzinomrisiko verbunden.
4. Bei derzeitigen Raucherinnen ist ein höheres Alter bei der ersten Geburt mit einem erhöhten Lungenkarzinomrisiko verbunden.

Das Ausmaß des erhöhten oder reduzierten Risikos schwankte zwischen 20 und 40 %, ähnlich dem Effekt des Passivrauchens. Der histologische Lungenkarzinomsubtyp der Frauen mit früher Menopause war vor allem ein kleinzelliges Lungenkarzinom. Diesen histologischen Subtyp findet man meistens in der Kombination mit Nikotinabusus. Folgende Aspekte bedürfen weiterer Klärung:

1. Der Einfluss des Passivrauchens auf die Assoziation von hormonellen Faktoren und Lungenkarzinomrisiko – vor allem für Frauen, die nie geraucht haben.
2. Die geschätzte Inzidenz von Lungenkarzinomen und deren Subtypen in Abhängigkeit des Nikotinstatus.
3. Eine Untersuchung der Interaktion zwischen hormonellen Faktoren und Nikotin mit der Frage, ob sie synergistisch, antagonistisch oder nicht vorhanden sind.

■ Langzeiteffekte einer Östrogenmonotherapie (ET)

LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305–14.

Hintergrund

In der randomisierten, kontrollierten WHI-Studie wurde bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50–79 Jahren eine Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT; Frauen mit Uterus) bzw. Östrogenmonotherapie (ET; Frauen nach Hysterektomie) jeweils mit einer Placebogruppe hinsichtlich der Inzidenz chronischer Erkrankungen verglichen. Die Interventionsphase mit konjugierten Östrogenen (0,625 mg CEE/die; n = 5310) versus Placebo (n = 5429) wurde 2004 nach einem mittleren Follow-up von 7,1 Jahren und einer mittleren Therapiedauer von 5,9 Jahren aufgrund eines erhöhten Apoplexrisikos und einer für die verbliebene geplante Behandlungsdauer nicht zu erwartenden Veränderung der Vorteil-Nachteil-Balance vorzeitig abgebrochen.

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus dem „Newsletter“ der Deutschen Menopause Gesellschaft e. V.

Zusammenfassung

Von dem ursprünglichen WHI-Studienkollektiv nahmen 7645 Frauen (78 %) an der Postinterventionsphase von 2004–2009 teil. Für diese wurden jetzt die Follow-up-Daten über einen Zeitraum von 10,7 Jahren präsentiert. Auf ein Jahr bezogen waren in der Postinterventionsphase die Inzidenzraten verschiedener Erkrankungen wie folgt:

- KHK-Risiko: 0,64 % ET vs. 0,67 % Placebo (HR 0,97; 95%-CI: 0,75–1,25)
- Mammakarzinomrisiko: 0,26 % ET vs. 0,34 % Placebo (HR 0,75; 95%-CI: 0,51–1,09)
- Gesamtmortalität: 1,47 % ET vs. 1,48 % Placebo (HR 1,00; 95%-CI: 0,84–1,18)
- Apoplexrisiko: 0,36 % ET vs. 0,41 % Placebo (HR 0,89; 95%-CI: 0,64–1,24)
- Tiefe-Beinvenenthrombose- (TVT-) Risiko: 0,17 % ET vs. 0,27 % Placebo (HR 0,63; 95%-CI: 0,41–0,98)
- Hüftfraktur: 0,36 % ET vs. 0,28 % Placebo (HR 1,27; 95%-CI: 0,88–1,82)

Demnach waren nach Beendigung einer ET im weiteren Verlauf das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Apoplex, TVT), Hüftfrakturen und die Gesamtmortalität weder erhöht noch erniedrigt. Vor allem jüngere Frauen profitierten im Hinblick auf KHK, Herzinfarkt, Kolonkarzinom, Gesamtmortalität und Gesamtheit chronischer Erkrankungen mehr von einer ET als ältere. Wenn die Interventions- und Postinterventionsphasen gemeinsam betrachtet wurden, dann zeigte sich für Frauen nach CEE-Anwendung ein signifikant erniedrigtes Mammakarzinomrisiko (0,27 % ET vs. 0,35 % Placebo [HR 0,77; 95%-CI: 0,62–0,95]).

Kommentar

Das wichtigste Ergebnis der neuesten WHI-Publikation ist die signifikante Reduktion des invasiven Mammakarzinomrisikos unter bzw. nach CEE-Behandlung. Ein entsprechend nachhaltiger Effekt nach Stopp der CEE-Behandlung wurde dagegen – zum Glück – nicht für das Risiko einer TVT und Apoplex, aber – leider – auch nicht für die Protektion des Hüftfrakturrisikos beobachtet. Entsprechend anderen großen Kohortenstudien, wie z. B. der California Teacher's Survey, zeigte die WHI ein vorteilhaftes Kosten-Nutzen-Profil zugunsten der ET für jüngere Frauen, d. h. für jene innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause. So war z. B. das kardiovaskuläre Risiko bei ET-Anwenderinnen in der 6. Lebensdekade deutlich niedriger als bei solchen in der 8. Lebensdekade. Daraus schlussfolgernd gibt es keinen Grund, jüngeren Frauen nach Hysterektomie mit klimakterischen Beschwerden eine ET vorzuenthalten (Kontraindikationen ausgenommen).

■ Das kognitive „Window of opportunity“ der Hormontherapie

Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012; 79: 1846–52.

Hintergrund

Für das weibliche Herz wird ein günstiges Zeitfenster für die Hormontherapie (HT) angenommen [1]. Ob dies auch für die Kognition gilt, wird kontrovers diskutiert. Eine große Obser-

vationsstudie [2] und 4 kleine randomisiert-kontrollierte Studien [3] zeigten einen nachhaltigen Benefit für die Kognition bei kurzfristiger HT-Anwendung in der Lebensmitte, wohingegen der späte HT-Start nach dem 65. Lebensjahr mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden ist [4].

Zusammenfassung

Die prospektive Kohortenstudie aus Cache County, Utah, untersuchte während eines mittleren Beobachtungszeitraums von 7 Jahren die Inzidenz des Morbus Alzheimer (AD) bei Frauen. Insgesamt erhielten 176 von 1768 Frauen (ca. 10 %) die definitive oder Verdachtsdiagnose AD. Mithilfe des Women's Health Questionnaire (WHQ) wurde die HT-Anwendung (Beginn, Dauer und Typ) erfasst. 63 % der untersuchten Frauen hatten eine – meist orale – Form der HT verwendet. Wenn man alle Daten berücksichtigt, war eine HT mit einer nicht-signifikanten Reduktion des AD-Risikos verbunden. Frauen, die innerhalb von 5 Jahren nach der Menopause (frühe Postmenopause) eine HT begannen, hatten ein um 30 % signifikant reduziertes AD-Risiko (adj. HR 0,70; 95%-CI: 0,49–0,99), v. a. bei mindestens 10-jähriger Anwendung. Eine reine Östrogen-therapie war vorteilhafter als eine Östrogen-Gestagen-Therapie. Im Gegensatz dazu blieb ein HT-Start frühestens 5 Jahre nach der Menopause (späte Postmenopause) ohne Einfluss auf das AD-Risiko (adj. HR 1,03; 95%-CI: 0,68–1,55). Ein Östrogen-Gestagen-Therapiestart um das 70. Lebensjahr war mit einem nicht-signifikant erhöhten AD-Risiko assoziiert (adj. HR 1,93; 95%-CI: 0,94–3,96).

Kommentar

Die Ergebnisse stützen und spezifizieren die Hypothese eines günstigen HT-Zeitfensters für die Kognition bzw. auf das AD-Risiko [5]. Nach Ablauf dieses günstigen Zeitfensters steigt das AD-Risiko mit einer HT, v. a. einer Östrogen-Gestagen-Therapie, an; hierin befinden sich WHIMS [6] und die Cache County Study im Konsens. Die bisherigen Daten genügen aber noch nicht, um eine Prävention des M. Alzheimer mittels HT-Start in der Peri- und frühen Postmenopause zu propagieren. Auch ist der Einfluss einer HT auf das Risiko anderer Demenzformen unklar.

Literatur:

1. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012; 15: 217–28.
2. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, et al. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011; 69: 163–9.
3. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al.; PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12: 12–7.
4. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–62.
5. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123–9.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Inselspital Bern

CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

E-Mail: petra.stute@insel.ch

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

C. Brezinka

Während es für den geburtshilflichen Ultraschall, für Nackenfalte, Nasenbein, Ductus-venosus-Doppler, Herzausflustrakte und Corpus callosum ein großes Angebot an Kursen, Seminaren, Lehrbüchern und Fachjournalen gibt, wird der Ultraschall in der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin nach wie vor durch chaotische Autodidaktik dominiert. Das muss nicht unbedingt schlecht sein: Ultraschallen lernt man nur dadurch, indem man selbst viel schallt.

Die Gefahr des autodidaktischen Lernstils – in allen Lebenslagen – ist die, dass man zu früh stehenbleibt, die erworbene Kenntnis nicht weiterentwickelt und sie schon gar nicht hinterfragt. Die meisten Volkshochschul-Sprachkurse enden mangels Teilnehmern nach anderthalb Jahren, wenn die Kursteilnehmer genug gelernt haben, um in der Fremdsprache radebrechend ein Abendessen zu bestellen und sich zum Bahnhof durchzufragen. Die nächste Stufe, die mit dem unvermeidlichen „Grammatikschock“ verbunden ist, wollen sich nur mehr wenige antun.

Ähnlich ist es beim gynäkologischen Ultraschall: Wer einmal gelernt hat, jeden weißen Strich im Uterus als Endometrium zu befunden und jeden halbwegs ovalen, flüssigkeitsgefüllten Raum neben dem Uterus entweder gleich als Zyste oder doch zumindest als Follikel anzusprechen, kann auf diesem diagnostischen Niveau gut leben. Denn selbst wenn man die Patientin zu einer CT- oder MR-Untersuchung zuweist, wird man einen ähnlich inhaltsarmen Befund zurückbekommen – nur dass dann vielleicht schon ein paar 4 mm große Antralfollikel als Zysten befundet werden. Das Wissensniveau betreffend des weiblichen Genitales und seiner Pathologien ist bei Radiologen – bis auf wenige Ausnahmen – noch niedriger als bei Gynäkologen, das Selbstbewusstsein beim Befunden dafür umso höher.

Mit der Serie „Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall“ will der Autor allen, die in der Praxis und im Spital gynäkologischen Ultraschall durchführen, Anregungen geben, wie man die eigene Diagnostik verbessert und wie man das Meiste aus seinem Gerät herausholt.

Der Abdominalschallkopf beim OHSS

Ultraschall wird in der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin seit Mitte der 1980er-Jahre nahezu ausschließlich mit der Vaginalsonde durchgeführt, während die Abdominalsonde in der Halterung langsam Staub ansetzt. Eine Untersuchungstechnik, die man kaum anwendet, wird man meist nicht so gut beherrschen, da man zu wenig mit ihren Möglichkeiten vertraut

ist und sich zu sehr durch ihre Beschränkungen und Nachteile einschüchtern lässt.

Es gibt aber zahlreiche Situationen, bei denen der Ultraschall von abdominal eine wertvolle Ergänzung des vaginalen Zugangs sein kann. In manchen Situationen, wie etwa in der Kinder- und Jugendgynäkologie, muss man sich völlig auf die Bilder verlassen, die man mit der Abdominalsonde gewinnt. Bei raumfordernden Prozessen im kleinen Becken, auch bei ganz alltäglichen Befunden wie Myomen, kann die überlegt durchgeführte Abdominalsonographie eine wertvolle Ergänzung zum Vaginalschall sein – allein schon um Klarheit zu gewinnen, wie die einzelnen Strukturen, die man im Vaginalschall durchaus mit größerer Auflösung sehen mag, nun zueinander stehen.

Eine weitere Situation, in der man in der Reproduktionsmedizin schwer ohne Abdominalsonde auskommt, ist die Diagnostik und Verlaufskontrolle des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS). Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle ist ein wesentliches Charakteristikum des OHSS (Abb. 1). Der mit der Vaginalsonde einsehbare Bereich ermöglicht keine verlässliche Einschätzung des Volumens der freien Flüssigkeit. Daher muss fast zwangsläufig die Abdominalsonde verwendet werden.

Wichtig ist eine standardisierte und gut dokumentierte Messung. Es besteht die Möglichkeit, die Menge der freien Flüssigkeit in den vier Quadranten des Abdomens zu addieren und – ähnlich dem „Amniotic-Fluid-Index“ in der Geburtshilfe – aus den einzelnen Mess-Strecken einen „Ascites-Index“ zu addieren [1].

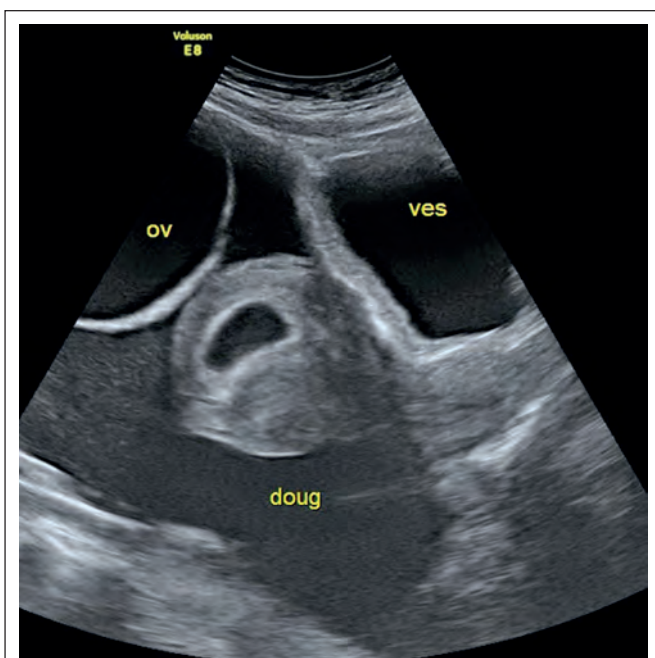


Abbildung 1: Übersicht des kleinen Beckens von abdominal bei OHSS: (Intakte) Intrauterine Frühschwangerschaft, die Flüssigkeit im Douglas'schen Raum geht in Flüssigkeit im kleinen Becken über, wo das überstimulierte Ovar zu erkennen ist.

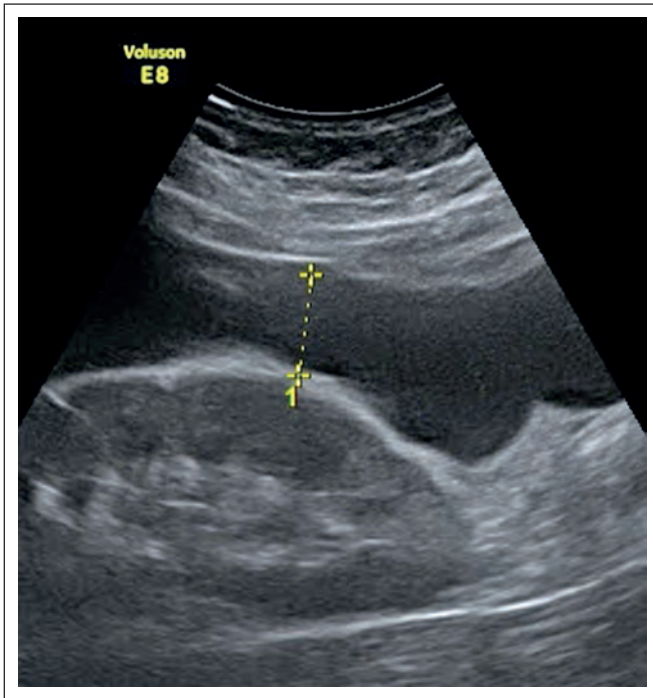


Abbildung 2: Ultraschall im Bereich der rechten Flanke bei OHSS: Oberhalb der Niere ist ein Flüssigkeitssaum von 18 mm zu messen.

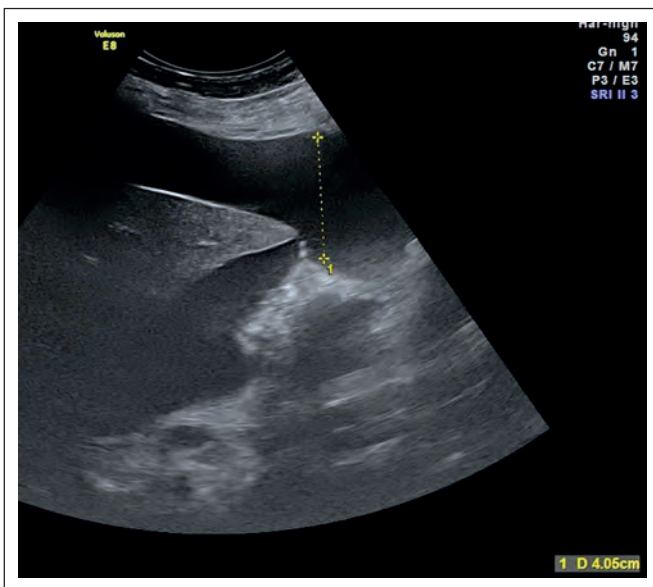


Abbildung 3: Übersicht des rechten Oberbauchs bei OHSS: Die Leber ist von Flüssigkeit umgeben, der maximal messbare Flüssigkeitssaum beträgt 4 cm.

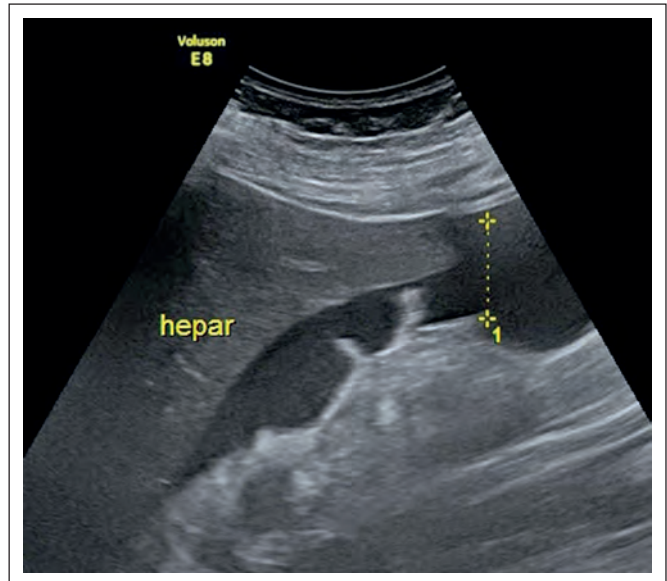


Abbildung 4: Übersicht des rechten Oberbauchs bei OHSS: Die Leber ist nun nicht mehr von Flüssigkeit umgeben, der maximal messbare Flüssigkeitssaum beträgt 3 cm (selbe Patientin 5 Tage später).

Noch einfacher ist es, jeweils im rechten Oberbauch zu messen, wobei darauf zu achten ist, dass die Patientin bei den einzelnen Messungen jeweils in derselben Körperhaltung liegt. Der Bereich zwischen Niere (Abb. 2) und dem Unterrand der Leber (Abb. 3, 4) ermöglicht es, anhand von leicht zu erkennenden, markanten anatomischen Strukturen die Menge der freien Flüssigkeit zu quantifizieren und über Tage hin zu dokumentieren. Nützlich ist es auch, sich von Kollegen, die z. B. als Gastroenterologen täglich im Oberbauch ultraschallen, einige Tipps geben zu lassen und deren Leitlinien zur Ascites-Kontrolle und Punktion zu beachten [2].

Literatur:

1. Szkodziak PR, Wozniak S, Czuzwar P, et al. Ascites Index: a new method of ultrasound evaluation of ascites volume in patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (Suppl 1): 214.
2. Gerbes AL, Gulberg V, Sauerbruch T, et al. S-3 Leitlinie Ascites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 749–79.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Brezinka
 Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: christoph.brezinka@i-med.ac.at

Für Sie gelesen

■ Intracycle Variation in Number of Antral Follicles Stratified by Size and in Endocrine Markers of Ovarian Reserve in Women with Normal Ovulatory Menstrual Cycles

Deb S, Campbell BK, Clewes JS, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 216–22.

Wie verlässlich sind die Zählung der antralen Follikel (AFC) im Ovar und die Messung des Anti-Müller-Hormons (AMH) bei der Einschätzung der ovariellen Reserve bei Kinderwunschpatientinnen? Die Arbeitsgruppe von Raine-Fenning in Nottingham hat schon in vielen Publikationen gezeigt, dass die Technik der Ultraschall-basierten automatisierten Volumenkalkulation (SonoAVC) höchst verlässlich bei der Berechnung der Volumina von Follikeln ist.

In einer Studie mit 36 normal ovulierenden Freiwilligen, die keine oralen Kontrazeptiva nahmen, wurde an 4 Zeitpunkten im Zyklus (Regelbeginn, mittlere folliculäre Phase, periovulatorische Phase und Lutealphase) das AMH bestimmt und der Ultraschall mit 3D-SonoAVC durchgeführt. Von den vielen Daten, die diese Methode generiert, war schon in früheren Studien der „relaxed sphere diameter“ d(V) als der Wert erkannt worden, der den tatsächlichen Follikeldurchmesser am besten wiedergibt. Der üblicherweise durchgeführte 2D-Ultraschall neigt dazu, die Follikelgröße zu überschätzen.

Die antralen Follikel mit < 6 mm Durchmesser blieben bei den Studienpatientinnen über den Zyklus hin gleich, jene zwischen 6 und 10 mm zeigten im Zyklus signifikante Veränderungen. Das Volumen der Ovarien an sich variierte deutlich im Zyklus, wobei das Ovar, welches den dominanten Follikel enthielt, von der periovulatorischen Mes-

sung an jeweils deutlich größer war. Die AMH-Level wiesen einen geringen, aber statistisch signifikanten Anstieg in der Lutealphase gegenüber den vorherigen Messungen auf. Die Autoren spekulieren, dass dies ein Hinweis darauf sein könnte, dass die Anzahl der frühen und prä-antralen Follikel, die AMH produzieren, nicht in jedem Zyklus gleich ist und der Anstieg in der zweiten Zyklushälfte ein Hinweis dafür ist, dass dort bereits frühe antrale und prä-antrale Follikel für den nächsten Zyklus rekrutiert werden.

Insgesamt zeigt die Studie, dass die mit 3D-SonoAVC gemessenen kleinen antralen Follikel (mit einem Durchmesser von < 6 mm) eine geringe intrazyklische Variation aufweisen und unabhängig vom Zykluszeitpunkt zur Einschätzung der ovariellen Reserve verwendet werden können.

Christoph Brezinka, Innsbruck

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Ethinyl Estradiol and 17β-Estradiol in Combined Oral Contraceptives: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Risk Assessment

Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. *Contraception* 2013; 87: 706–27.

Seit ihrer Einführung vor 50 Jahren haben kombinierte orale Kontrazeptiva (COCs) viele Frauen vor einer unerwünschten Schwangerschaft bewahrt. Trotz mittlerweile vieler verfügbarer Verhütungsmethoden sind COCs, vor allem in Nordamerika und Europa, noch immer die populärste Form der reversiblen hormonellen Geburtenkontrolle.

Verschiedene Progestagene werden derzeit in COC-Präparaten in den USA verwendet. Jedes davon ist mit einem der Östrogene Mestranol, Ethinylestradiol (EE), Estradiolvalerat (E₂V) oder 17β-Estradiol (E₂) kombiniert, wobei die meisten COCs EE enthalten. Die Östrogen-Komponente führt in COCs bei Kombination mit Progestagenen zu Zyklusstabilität und verbessert den suppressiven Effekt des Progestagens auf die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar- (HPO-) Achse.

Obwohl EE und COCs sicher sind, gibt es Bedenken hinsichtlich adverser Ereignisse (AEs) und Nebenwirkungen, besonders bei Raucherinnen. Adverse Ereignisse umfassen Krebs (v. a. Brustkrebs), Herzinfälle, Gewichtszunahme, Schlaganfälle und Libidoverlust. Nebenwirkungen sind u. a. Nausea, Kopfschmerzen, Druckschmerzen in der Brust oder Stimmungswechsel.

Reduktionen in der EE-Dosierung (von > 50 µg auf 30 µg) reduzierten die kardiovaskulären Risiken [1]. Obwohl eine weitere Reduktion von 30 µg auf < 20 µg EE theoretisch besser vertragen würde, konnte dies statistisch noch nicht bewiesen werden [2]. Nichtsdestoweniger haben Reduktionen in der EE-Dosierung auf < 20 µg seltener zu AEs und Nebenwirkungen geführt [2]. Gering dosierte

COCs führen zu höheren Raten von Blutungsunregelmäßigkeiten und Frauen, welche COCs mit geringerer EE-Dosierung erhalten, beenden eher die Behandlung, was zu einer höheren Rate an unerwünschten Schwangerschaften führen könnte.

Seit Ende der 1970er-Jahre wird versucht, EE in COCs durch E₂ oder E₂V zu ersetzen, um die Sicherheit und die Toleranzprofile zu verbessern, v. a. im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse, hämostatische Parameter und den Fettstoffwechsel. Bis vor Kurzem misslungenen Versuche, physiologische (endogene) Sexualsteroiden in COCs einzubauen, weitgehend aufgrund einer schwachen Zykluskontrolle, besonders wenn E₂ als Teil eines ein- oder zweiphasigen Regimes verabreicht wurde [3, 4].

Das erste E₂V-haltige Präparat war Femilar, welches eine gute Wirkung zeigte, aber die Blutungsprofile waren unregelmäßiger als jene der COCs mit EE [5], was mit der endometrialen Proliferation in Zusammenhang stehen kann. Es scheint, dass die Abnahme der endometrialen Proliferation vom antiöstrogenen Effekt der Progestagen-Komponente abhängt. Deshalb wurden neue Kombinationen von E₂ mit Progestagenen mit einem niedrigeren antiöstrogenen Potenzial entwickelt [6] – einerseits E₂V mit Dienogest in einem multiphasischen Regime [7] und andererseits E₂ mit Nomegestrol-Acetat (NOMAC) in einem monophasischen täglichen Regime [8].

Das vorliegende Review gibt einen Überblick über die Biochemie und Physiologie von E₂ und die Pharmakologie von E₂ und EE, worauf aufgrund seines Umfangs nicht näher eingegangen werden kann. Detailliert abgehandelt werden dabei:

- Biochemie des endogenen E₂ bei prämenopausalen Frauen
- Pharmakokinetik von E₂ und EE
- Wirkmechanismen von E₂ und EE
- Pharmakodynamische Effekte von E₂ und EE
- Interaktion von COCs mit anderen Medikamenten

- Nebenwirkungen von E₂ und EE
- Adverse Ereignisse im Zusammenhang mit der exogenen Verabreichung von E₂ und EE

Zusammenfassend ist zu sagen, dass COCs mit EE ein sehr gutes Sicherheitsprofil haben, obwohl es einige erwähnenswerte Nebenwirkungen gibt. Die Reduktion der EE-Dosierung in derzeit verfügbaren COCs hat die Sicherheit und Verträglichkeit signifikant verbessert, es gibt aber Bemühungen hinsichtlich einer weiteren Verringerung der Risiken.

E₂ und E₂V in Kombination mit einem Progestagen haben in einigen wenigen Studien eine Wirksamkeit bei der Verhütung gezeigt, welche ähnlich derer von COCs mit gering dosiertem EE ist. Auch scheinen diese E₂-Präparate über eine gute Zykluskontrolle bzw. ein gutes Sicherheitsprofil zu verfügen. Trotzdem besteht ein Bedarf an Langzeitstudien zur Bestätigung dieser Ergebnisse und zur Feststellung, ob es bei der Anwendung von E₂ klinische Vorteile gegenüber EE gibt.

Literatur:

1. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 32–7.
2. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD003989.
3. Hirvonen E, Stenman UH, Mäkönen M, et al. New natural oestradiol/cyproterone acetate oral contraceptive for pre-menopausal women. *Maturitas* 1988; 10: 201–13.
4. Csemiczky G, Dieben T, Coeling Bennink HJ, et al. The pharmacodynamic effects of an oral contraceptive containing 3 mg micronized 17 beta-estradiol and 0.150 mg desogestrel for 21 days, followed by 0.030 mg desogestrel only for 7 days. *Contraception* 1996; 54: 333–8.
5. Frussetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010; 81: 8–15.
6. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids* 2011; 76: 531–9.
7. Palacios S, Wildt L, Parke S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 57–62.
8. Chabbert-Buffet N, Chassard D, Ochsenbein E, et al. Inhibition of ovulation by NOMAC/E₂, a novel monophasic oral contraceptive combining nomegestrol acetate and 17β-oestradiol: a double-blind, randomised, dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 76–84.

Für Sie gelesen

L. Rohrmoser

■ Benefits of Docosahexaenoic Acid, Folic Acid, Vitamin D and Iodine on Foetal and Infant Brain Development and Function Following Maternal Supplementation During Pregnancy and Lactation

Morse NL. *Nutrients* 2012; 4: 799–840.

Föten und Säuglinge sind in ihrer Entwicklung und im Wachstum vollständig vom Ernährungsstatus der Mutter abhängig. Die vorliegende Übersichtsarbeit hat das Ziel, die Vorzüge einer Supplementierung der Mutter während der Schwangerschaft und Stillzeit mit DHA, Vitamin D, Folsäure und Jod für die fötale und frühkindliche Gehirnentwicklung und -funktion zusammenzufassen. Im hier besprochenen Review wird in sehr großer Ausführlichkeit und mit 190 Literaturzitaten auf die Vor- und Nachteile dieser Supplementierungen eingegangen.

Docosahexaensäure (DHA)

Ernährungswissenschaftler ermutigten in den vergangenen Jahrzehnten stark zur Reduktion der Fettzufuhr, wobei viele Menschen die gesamte Fettaufnahme reduzieren, ohne Rücksicht darauf, dass vor allem Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit einen erhöhten Bedarf an der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) haben, um eine normale Gehirnentwicklung des Kindes zu ermöglichen. Besonders bei Mehrlingsschwangerschaften und bei den Nachgeborenen von mehreren (relativ schnell) hintereinander geborenen Kindern ist der DHA-Spiegel der Mutter und in der Folge der Kinder niedriger als bei einzelnen und erstgeborenen Kindern (z. B. [1]).

Zahlreiche Studien belegen, dass eine Supplementierung nicht nur die mütterlichen DHA-Plasmalevel erhöht, sondern auch die des Fötus und des Säuglings. Die größte klinische Studie zur DHA-Supplementierung bei Schwangeren ist die DOMInO-Studie [2]. Diese doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie in 5 australischen Entbindungskliniken schloss 2399 Frauen ein, die von

der 20. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt täglich entweder 800 mg DHA und 100 mg EPA oder 500 mg Pflanzenölkapseln ohne DHA einnahmen. Bei der Testung von 96 (= allen) frühgeborenen und 630 zufällig ausgewählten, zeitgerecht geborenen Kindern im Alter von 18 Monaten waren die Ergebnisse im primären Studienziel – kognitive und sprachliche Entwicklung – nicht signifikant unterschiedlich. Bei Kindern mit einem IQ < 85 wurden jedoch 6,64 % der Kinder in der Placebogruppe als „slow developers“ klassifiziert, aber nur 2,71 % in der DHA-Gruppe – ein Unterschied von fast 60 %.

Vitamin D

Die Bedeutung des Vitamin D in der Schwangerschaft liegt in der Erhaltung derselben, der Skelettentwicklung und der normalen Gehirnentwicklung. Subklinische Vitamin-D-Insuffizienz ist weltweit häufig [3]. Für Vitamin D gibt es nur wenige Nahrungsquellen: fetter Fisch wie Hering, Makrele, Thunfisch oder Sardinen, Milch und Eier sowie – in manchen Ländern – künstlich angereicherte Lebensmittel wie Margarine, Joghurt oder Frühstückszerealien. Die Bildung in der Haut ist nur bei ausreichendem UVB-Einfluss gegeben – in mitteleuropäischen Wintern also nur in geringem Ausmaß.

Eine Studie in nordeuropäischen Ländern bestimmte die durchschnittliche Nahrungsaufnahme von Vitamin D bei jungen Frauen mit 80 IE (2 µg)/d [3]. Selbst die moderatesten Empfehlungen sehen weit mehr vor. Placebokontrollierte Interventionsstudien zum Einfluss von Vitamin-D-Supplementierung auf Mütter mit niedrigem Serumspiegel sind selten [4], nicht zuletzt aufgrund ethischer Bedenken.

Folsäure

Dieses B-Vitamin spielt eine wichtige Rolle bei der Zellteilung und bei der Synthese von Amino- und Nukleinsäuren. Bekannt ist aus zahlreichen Studien, dass ein Folsäuremangel in der 3. und 4. SSW zu Neuralrohrdefekten führen kann. Da nicht jede Schwangerschaft geplant ist, empfiehlt sich eine ausreichende Versorgung für alle Frauen, bei denen eine Schwangerschaft möglich oder gar wahrscheinlich ist, sowie für alle Schwangeren.

Nach einer Studie aus 2009 erreichten 23–38 % der Frauen in Großbritannien die empfohlenen Folsäurewerte durch Nahrungsmittelquellen alleine [5]. Laut dieser Studie waren übrigens auch die Aufnahmen von Eisen, Vitamin D, Kalium, Jod und Selen geringer als die UK-Empfehlungen für die Zeit während und nach der Schwangerschaft ($p < 0,05$) [5].

Jod

Jod ist ein essenzielles Spurenelement, das der Mensch zur Bildung der Schilddrüsenhormone benötigt. Der Embryo wird anfangs durch die Mutter mit Schilddrüsenhormon versorgt, später benötigt er Jod, um eigenes Schilddrüsenhormon bilden zu können. Ist die Jodversorgung der Mutter vor der Schwangerschaft inadäquat, so kann die Versorgung des Ungeborenen in späteren Schwangerschaftsstadien ebenfalls inadäquat sein [6].

Jodquellen sind Milchprodukte, Brot, Fisch und Meeresfrüchte, Fleisch und jodiertes Salz. Die Aufnahme von Jod aus Nahrungsquellen schwankt allerdings in jeder Population beträchtlich [7], unter anderem je nach Jahreszeit, Anbau-/Viehzuchtmethoden und Nahrungsmittelverarbeitung. Für England zeigte die ALSPAC-Studie, dass Kinder von Joddefizienten Müttern einen niedrigeren IQ, eine geringere Lesegenauigkeit und schlechtere schulische Leistungen aufweisen [8].

Literatur:

1. Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Relationship between birth order and the maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 548–53.
2. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al.; DOMInO Investigative Team. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1675–83.
3. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135: 310–6.
4. Hyppönen E, Boucher BJ. Avoidance of vitamin D deficiency in pregnancy in the United Kingdom: the case for a unified approach in National policy. *Br J Nutr* 2010; 104: 309–14.
5. Derbyshire E, Davies GJ, Costarelli V, et al. Habitual micronutrient intake during and after pregnancy in Caucasian Londoners. *Matern Child Nutr* 2009; 5: 1–9.
6. Smyth PP. Dietary iodine intakes in pregnancy. *Ir Med J* 2006; 99: 103.
7. Public Health Committee of the American Thyroid Association, Becker DV, Braverman Le, Delange F, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation – United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; 16: 949–51.
8. Bath S, Steer C, Golding J, et al. Maternal iodine status during pregnancy and the impact on cognitive outcomes in the offspring. *Proc Nutr Soc* 2011; 70: E386.

Buchbesprechung

■ The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis

G. ter Haar (Hrsg). 3. Aufl. British Institute of Radiology, London, 2012, 165 S., ISBN 978-0-905749-78-5 (print), £ 30,00; Gratis-eBook unter <http://www.bir-journals.org/site/books/ultrasound.xhtml>

Ultraschall gilt grundsätzlich als sichere Technik, bei der niemandem – keiner Patientin und erst recht keinem Embryo – etwas passieren kann. Jedes Ultraschall-Lehrbuch enthält zwar ein Kapitel über Sicherheitsaspekte (welches nie gelesen wird), aber die Organisatoren von Ultraschallfortbildungen fürchten nichts so sehr wie Sicherheits-Vorträge, da die Zuhörer schon beim Lesen des Vortragstitels den Hörsaal fluchtartig verlassen oder ihn wohlweislich gar nicht erst betreten und dafür länger beim Buffet bleiben.

Wenn überhaupt die Sicherheit der Ultraschalluntersuchung im Praxis- und Klinikalltag zur Sprache kommt, dann nur, weil sie von einer als „lästig“ empfundenen Patientin vom Typus „schwierige Lehrerin“ aufgebracht wird. Lediglich wenn nicht-ärztliche Berufsgruppen auch Ultraschall anwenden wollen, wie z. B. jüngst die Hebammen, erinnert man sich der Ultraschallsicherheit und verkündet, dass eine potenziell so gefährliche Technologie nur in ärztliche Hände gehöre. Das Gleiche gilt, wenn irgendwo versucht wird, ein privates 3D-Baby-Fernsehstudio aufzumachen. Ansonsten trifft die Ultraschallsicherheit bei denen, die den Ultraschall täglich anwenden, auf geballtes Desinteresse. Dies ist ein weltweites Phänomen – während man aber im deutschen Sprachraum resigniert und das Thema der Ultraschallsicherheit von Kongressen, Kursen und Fortbildungen verbannt hat, arbeitet man in Großbritannien und Skandinavien weiter daran, das Wissen in diesem Gebiet durch intensive Aus- und Fortbildung zu verbessern. So steckt an jedem in Großbritannien an Schwangeren verwendeten Ultraschallge-

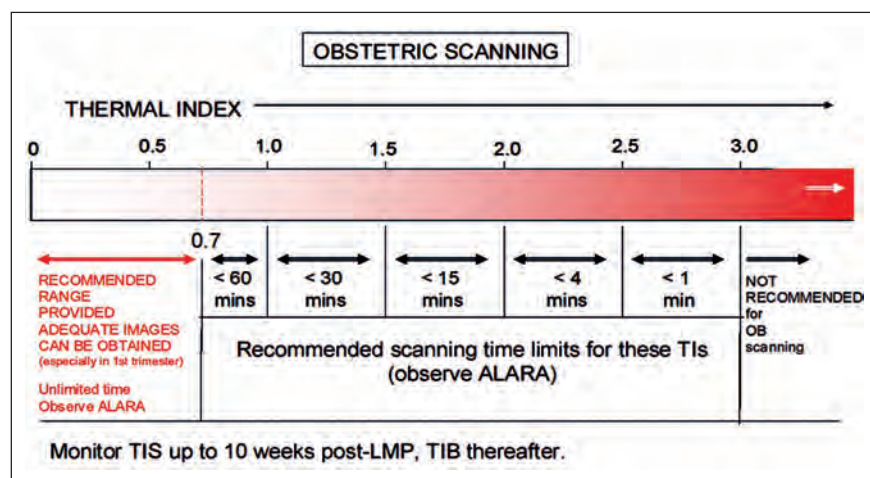
rät eine Karte mit Empfehlungen, wie lange eine Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft in Abhängigkeit zum eingestellten TI des Gerätes dauern darf (Abb. 1).

Das besprochene Buch ist mittlerweile in seiner 3. Auflage, es wird von der Strahlentherapeutin Gail ter Haar aus dem Institute of Cancer Research in London herausgegeben und vom British Institute of Radiology zum Druckkostenpreis als Buch und als Gratis-eBook vertrieben. Frau Prof. ter Haar ist Mitglied aller wichtigen „Safety Committees“ der nationalen und internationalen Ultraschallgesellschaften EFSUMB, WFUMB und auch der Gesellschaft für gynäkologisch-geburtshilflichen Ultraschall ISUOG. Frau Prof. ter Haar kann sehr gut unterrichten und sehr gut schreiben, sie kann auch ein scheinbar langweiliges und trockenes Thema packend und interessant gestalten und selbst ihre Ko-Autoren dazu motivieren, ebenfalls so zu schreiben.

Für den eiligen Leser steht zu Beginn eines jeden Kapitels ein kurzes „summary“ in Stichworten.

Das Physik-Kapitel in dem vorliegen Buch konzentriert sich auf die Physik der Schallwellen im Gewebe, ein weiteres technisches Kapitel analysiert den Output der verschiedenen, in der Diagnostik verwendeten Ultraschallköpfe. Es wird beschrieben, wie mit Hydrophonen und Phantomen der akustische Output gemessen werden kann und wie stark dieser mit jeder neuen Gerätegeneration ansteigt. Mit vielen überzeugenden Tabellen wird der thermische Effekt des diagnostischen Ultraschalls in Tierversuchsreihen beschrieben. Der nicht-thermische Aspekt wird am Beispiel der Kavitationen beschrieben, ebenso die Bioeffekte des akustischen Streaming.

Aus der Feder der Herausgeberin stammt das Kapitel über Bioeffekte an Zellen und Gewebe in der Embryonalphase. Prof. Salvesen, Leiter der Frauenklinik Lund in Schweden und Vor-



sitzender des Safety Committee der ISUOG, schreibt ein höchst informatives Kapitel über die epidemiologischen Studien zur Verwendung des Ultraschalls in der Schwangerschaft. Vom Sicherheitsaspekt ist derzeit das Hauptproblem die weltweit sprunghafte Zunahme der Doppler-Untersuchungen beim Erst-Trimester-Screening, die – durch Erhöhung des Thermal Index, um ein schöneres Bild zu bekommen – eine bisher noch nie dagewesene thermische Energie auf die 5 cm großen Embryonen bringen. Nicht zufällig ist am Titelblatt des Buches ein 3D-Bild des Gesichtes eines Feten abgebildet. Die Verwendung von Ultraschall-Kontrastmitteln wird in einem Kapitel behandelt, allerdings liegt hier der Schwerpunkt bei der i.v.-Anwendung und nicht bei der intrakavitären Anwendung wie etwa bei HyCoSy.

Abgeschlossen wird der dünne Band mit einem Kapitel von Prof. ter Haar zu den derzeit geltenden Guidelines und Empfehlungen. Ein übersichtliches Glossar der Fachausdrücke und die wohl vollständigste Literaturübersicht, die man sich zu dem Thema vorstellen kann, runden diesen höchst nützlichen Band ab.

Während die Bestellung als Buch über das British Institute of Radiology etwas mühsam ist, ist der Download in Sekunden-schnelle und ohne Kosten möglich. Man kann nur hoffen, dass irgendwann auch im deutschen Sprachraum die Ultraschall-sicherheit beim Schwangerenultraschall den Stellenwert bekommt, den sie in anderen Ländern bereits hat.

*Christoph Brezinka, Innsbruck
(Mitglied des Safety Committee der ISUOG)*

Kongresse Veranstaltungen

- **17. Oktober 2013, 8.30–13.00 Uhr; Wiener Rathaus, Nordbuffet:** Fortbildungsveranstaltung „Management der Osteoporose 2013“.
Veranstalter: Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel.
Zertifizierung: Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK approbiert. Keine Teilnahmegebühr!
Information und Anmeldung: MedServices, Tiefendorfergasse 7/24, A-1140 Wien, Tel.: +43 (0) 1/911 53 38, Mobil: +43 (0) 664/533 888 9; E-Mail: info@medservices.at

- **15.–16. November 2013; Maritim Hotel, Frankfurt am Main, Deutschland:**

Deutsche Menopause Gesellschaft e.V., Jahrestagung 2013;
Motto: „Menopause – Interdisziplinärer Dialog“.

Veranstalter: Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (DMG);
E-Mail: info-dmg@email.de; www.menopause-gesellschaft.de

Kongresspräsidentinnen und wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Inka Wiegratz, Frankfurt am Main, und Dr. med. May Ziller, Marburg.

Programm/Themenschwerpunkte: Prävention durch Vitamin D • Schilddrüsenerkrankungen in der Peri- und Postmenopause • Einfluss von Sexualsteroiden auf die Stimme • Schlaf, Hormone und Gedächtnisfunktion • Sexualität nach der Menopause • Hormonale Therapie von Endometriumhyperplasie und -karzinom • HRT zur Primärprävention: Pro- und Contra-Sitzung • HRT nach Malignomen • HRT nach Thrombose • HRT nach Herzinfarkt • Mammakarzinom: Screening, Prävention von Osteoporose und Metastasen, Kommunikation in schwierigen Situationen • Menopause und Diabetes • Cimicifuga und alternative Therapien • Workshops zu Osteoporose sowie zu Stoffwechsel und Ernährung im Klimakterium • Wissenschaftliche Kurzvorträge.

Begleitende Veranstaltungen: 14. November 2013: Patientenveranstaltung; 15. November 2013: Mitgliederversammlung der DMG, Industrieausstellung.

Kongressorganisation/Veranstalter der Industrieausstellung: Fa. Softconsult, D-35041 Marburg, Weißdornweg 17; Tel.: +49 (0) 6420/9 34 44, Fax: +49 (0) 6420/82 67 66; E-Mail: softconsult@web.de; www.soft-consult.org



Medizintechnik-News

Philips ClearVue 650 – eine neue Dimension des Ultraschalls

Überzeugende Bildqualität, kompaktes Design, einfache Handhabung sowie ein ausgewogenes Preis-Leistungs-Verhältnis nehmen in der Sonographie einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Philips Healthcare, einer der weltweit führenden Hersteller von medizintechnischen Produkten, hat mit der Erweiterung der erfolgreichen Philips ClearVue-Familie um den ClearVue 650 neue Maßstäbe im Bereich der bildgebenden Diagnostik gesetzt. Dieses moderne Ultraschallsystem vereint maximale Bildqualität mit erschwinglichen Konditionen, intuitiver Bedienung und zahlreichen weiteren nützlichen Features – wie etwa automatischer Babygesichtererkennung.

Innovative Technologien für mehr Komfort und Produktivität

Philips Healthcare ist seit Jahren bemüht, neue Lösungen zu entwickeln, die seinen Kunden helfen, die Produktivität zu steigern, Ressourcen effizienter zu nutzen und gleichzeitig den Patientenkomfort zu erhöhen. Um diesem Anspruch gerecht werden zu können, müssen bestehende Produkte kontinuierlich weiterentwickelt und dem Status quo der Technik angepasst werden. Mit dem neuen ClearVue 650 ist es Philips gelungen, ein einzigartiges Ultraschallsystem auf den Markt zu bringen, das neben dem eleganten Design und dem modularen Aufbau durch die geringe Komplexität, die verbesserte Bedienbarkeit, fortschrittliche 2D-, 3D- und 4D-Imaging-Modi sowie Automatisierungsfunktionen besticht.

Höhere Leistungsfähigkeit durch Active Array Technology

Im Gegensatz zum Vorgängermodell bietet der ClearVue 650 erweiterte 3D- und 4D-Funktionen, wie etwa die automatisierte Gesichtserkennung und den Fetal STIC. Durch die 3D- bzw. 4D-Darstellung des Fötus-Gesichts können so vorzeitig potenzielle Gesichtsmisbildungen erkannt und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden. Ermöglicht wird dies durch die firmeneigene Active Array Tech-

nologie, durch die die entscheidende Bildgebungselektronik in den Schallkopf integriert werden kann. Somit wird eine ausgezeichnete Bildqualität bei einem System mit geringem Gewicht garantiert und die Diagnosesicherheit erhöht. Durch die iSCAN-Funktion können zudem hochwertige 2D-Farb- und Dopplerbilder erstellt werden. Die iSCAN-Automatisierung per Knopfdruck sorgt ferner für eine schnelle Optimierung der Untersuchungsparameter, sodass mehr Zeit bleibt, sich auf das Wesentliche – nämlich auf den Patienten – zu konzentrieren.

Intuitive Bedienung und mehr Beweglichkeit

Die ergonomisch durchdachte Bedienoberfläche erhöht den Workflow und der leichte Wagen sorgt darüber hinaus für mehr Beweglichkeit und Manövrierfähigkeit. Der ClearVue 650 lässt sich nahtlos in bestehende Arbeitsprozesse und die tägliche Routine integrieren und ist in vielen Fachrichtungen einsetzbar. Das System ist so designt, dass die am häufigsten verwendeten Bedienelemente genau dort zu finden sind, wo man sie erwartet. Durch die spezielle Konzipierung des Gelenkarms kann der 19"-LCD-Monitor den individuellen Bedürfnissen des Patienten oder des Arztes entsprechend positioniert werden. Diese Features steigern nicht nur den Patientenkomfort, sondern ermöglichen auch eine intuitive Bedienung, was wiederum Zeit spart, Untersuchungen verkürzt und die Produktivität steigert.



© Philips



© Philips

Integration von SonoCT und XRES

Die integrierte XRES-Technologie für die adaptive Bildverarbeitung reduziert Speckle-Artefakte, definiert Konturen genauer und ermöglicht eine bessere diagnostische Auswertung. SonoCT Compound-Imaging bietet zudem sowohl im Sende- als auch im Empfängerbetrieb räumliches Compounding von Schalllinien aus verschiedenen Winkeln. Strukturen können somit aus mehreren Richtungen gleichzeitig erfasst werden, ohne dass die Haltung oder Bewegung des Schallkopfes verändert werden muss. Diese Daten werden in Echtzeit zu scharfen Bildern zusammengefasst. Ärzten stehen damit bei jedem Patienten zusätzliche klinische Daten zur Verfügung, wodurch die Diagnosesicherheit weiter erhöht werden kann.

Gerne stellen Ihnen die Verantwortlichen der Firma MIDES den ClearVue 650 persönlich vor.

Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:



MIDES GmbH
A-8010 Graz
Weinholdstraße 33
Tel.: +43 (0)316 42 65 00
E-Mail: us@mides.com
www.mides.com

Entgeltliche Einschaltung

Ausschreibung „Neues aus der Wissenschaft“ 2013

Speziell diesen Vorträgen wird auf der Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. in Frankfurt am Main ein ganzer Vormittag gewidmet: Freitag, 15. November 2013, 9.30–12.00 Uhr.

Da es ein großes Anliegen der Deutschen Menopause Gesellschaft ist, Forschung auf dem Gebiet der Peri- und Postmenopause zu fördern, wird den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auch finanzielle Unterstützung zugesichert:

- Alle, die zu einem Vortrag eingeladen werden, entrichten keine Teilnehmergebühr und können das gesamte wissenschaftliche Programm der Tagung besuchen. Zusätzlich wird eine Unterstützung der Reisekosten übernommen. Die drei besten wissenschaftlichen Vorträge werden mit 1250 €, 750 € und 500 € Preisgeldern ausgezeichnet.
- Weiterhin wird eine kostenfreie Mitgliedschaft in der DMG für ein Jahr angeboten. Hier haben die Interessenten u. a. ein Abonnement und Online-Zugang zur Zeitschrift *Gynäkologische Endokrinologie*.
- Deadline für die Einreichung der Abstracts ist der 30. September 2013. Die Einreichung der Abstracts sollte bitte über E-Mail (softconsult@web.de) mit dem Betreff „Neue Wissenschaft“ erfolgen!
- Für die freien Vorträge sind inkl. Diskussion 15 Minuten eingeplant (10 Min. Vortrag und 5 Min. Diskussion).

Weitere Informationen zur Einreichung finden Sie unter www.menopause-gesellschaft.de

Ausschreibung Christian-Lauritzen-Preis 2013

Die Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. stellt aus Mitteln des Förderkreises dieser Gesellschaft zur Prämierung hervorragender wissenschaftlicher Originalarbeiten jährlich einen Gesamtbeitrag von € 5000 zur Verfügung.

Preiswürdige Arbeiten müssen neue Ergebnisse klinischer Forschung darstellen, die sich primär mit der sexualhormonabhängigen Gesundheit von Frauen und Männern in der zweiten Lebenshälfte auseinandersetzt. Eingeschlossen sind auch experimentelle Arbeiten, die eine unmittelbare Beziehung zu dieser Fragestellung herstellen.

Einzureichende Unterlagen

Das Manuskript (maximal 30 Seiten DIN-A4 inklusive Abbildungen, Tabellen und Referenzen; insgesamt 7 Kopien, deutsch oder englisch), das den Autorenrichtlinien einer im Jahr der Einreichung im Index Medicus gelisteten Zeitschrift entspricht, ist an den Präsidenten der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. zu schicken:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck
Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Schwerpunkt für Endokrinologie und Menopause
D-72076 Tübingen, Calwer Straße 7

Bewerbungsfrist ist der 30. September 2013.

Weitere Informationen zur Einreichung finden Sie unter www.menopause-gesellschaft.de



Zestica™ Kinderwunsch – Gib den Spermien eine Chance!

Beweglichere Spermien erhöhen die Befruchtungswahrscheinlichkeit. Weltweit haben jedes Jahr ca. 15 % aller Paare Schwierigkeiten, ein Kind zu bekommen. Die Gründe für die ungewollte Kinderlosigkeit liegen zu ca. 40–50 % beim Mann. Dafür ist bei über 80 % der Männer die schlechte Beweglichkeit der Spermien verantwortlich [1].

Laut WHO gelten Paare als unfruchtbar, wenn innerhalb von 2 Jahren bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt. Während dieser frühen Phase können Paare nun direkt ihre Befruchtungswahrscheinlichkeit mit Zestica™ Kinderwunsch erhöhen [1].

Was ist Zestica™ Kinderwunsch?

Zestica™ Kinderwunsch ist ein neues Vaginalgel zur Unterstützung von Paaren mit Kinderwunsch. Es enthält als wichtigsten Inhaltsstoff Hyaluronsäure, die u. a. im Vaginal-, Zervix- und Uterussekret natürlich vorkommt. Hyaluronsäure ist umfangreich in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert und wird seit über 25 Jahren in der IVF-Therapie erfolgreich verwendet. Als Bestandteil vieler Nährmedien in der künstlichen Befruchtung lassen sich statistisch signifikante Verbesserungen der Implantations- und klinischen Schwangerschaftsraten sowie der Kryokonservierungsfähigkeit von Embryonen nachweisen [2–5].

Hyaluronsäure verbessert nachweislich die Motilität der Spermien über die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, was teilweise durch einen Zustrom von extrazellulärem Ca^{2+} erfolgt [6]. Darüber hinaus wurde von Parmegiani et al. [7] und Yagci et al. [8] im Jahr 2010 gezeigt, dass Hyaluronsäure während der Befruchtung hochselektiv auf Spermien mit normalem Nukleus und mit hoher DNA-Integrität wirkt (sie fördert also die morphologisch besten Spermien).

Bei Zestica™ Kinderwunsch wurden der pH-Wert und die Osmolalität für die Spermienmigration optimiert. Es ist hormonfrei.

Welchen Effekt zeigt Zestica™ Kinderwunsch?

Zestica™ Kinderwunsch wirkt wie ein „Turbo“ auf Spermien. Dies ist umso bedeutender, als bereits eine leichte Verbesserung der Spermienbeweglichkeit

zu einer überproportionalen Verbesserung der Fruchtbarkeit führt [9]. Barratt zeigte 2009, dass Zestica™ Kinderwunsch statistisch signifikant die Motilität von schwach und progressiv beweglichen Spermien verbessert [10].

Wie wird Zestica™ Kinderwunsch angewendet?

Jeweils ein Applikator wird unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr an den 6 fruchtbarsten Tagen des Menstruationszyklus tief in die Vagina eingeführt und das Gel herausgedrückt. Das Gel hat eine leichte, nicht klebrige Konsistenz, die die effiziente Bewegung der Spermien weiter unterstützt. Zestica™ Kinderwunsch wird von Paaren als sehr natürlich empfunden.



Zestica™ Kinderwunsch ist ein Medizinprodukt.

Zestica™ Kinderwunsch

- Vaginalgel mit spezieller Hyaluronsäure
- Verbessert die Beweglichkeit schwach und progressiv beweglicher Spermien
- Wirkt wie ein Turbo auf Spermien
- Erhöht die Chance der Empfängnis

Was meinen Kollegen?



Dr. Doris Kneissl, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Mödling: „Meinen Patientinnen ist die Anwendung eines Gels zur Verbesserung der Spermienmotilität sehr sympathisch. Mit Zestica Kinderwunsch habe ich bereits rasch mehrere Schwangerschaften erzielt. Ich bin von Zestica Kinderwunsch überzeugt!“

Erhältlich in Apotheken um € 29,90 oder bei www.kairos-life.com um € 27,90

Literatur:

1. Curi SM, Ariagno JI, Chenlo PH, et al. Asthenozoospermia: analysis of a large population. Arch Androl 2003; 49: 343–9.
2. Friedler S, Schachter M, Strassburger D, et al. A randomized clinical trial comparing recombinant hyaluronan/recombinant albumin versus human tubal fluid for cleavage stage embryo transfer in patients with multiple IVF-embryo transfer failure. Hum Reprod 2007; 22: 2444–8.
3. Sifer C, Mour P, Tranchant S, et al. [Is there an interest in the addition of hyaluronan to human embryo culture in IVF/ICSI attempts?]. Gynecol Obstet Fertil 2009; 37: 884–9.
4. Block J, Bonilla L, Hansen PJ. Effect of addition of hyaluronan to embryo culture medium on survival of bovine embryos in vitro following vitrification and establishment of pregnancy after transfer to recipients. Theriogenology 2009; 71: 1063–71.
5. Lane M, Maybach JM, Hooper K, et al. Cryo-survival and development of bovine blastocysts are enhanced by culture with recombinant albumin and hyaluronan. Mol Reprod Dev 2003; 64: 70–8.
6. Bains R, Miles DM, Carson RJ, et al. Hyaluronic acid increases motility/intracellular Ca^{2+} concentration in human sperm in vitro. Arch Androl 2001; 47: 119–25.
7. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, et al. “Physiologic ICSI”: hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. Fertil Steril 2010; 93: 598–604.
8. Yagci A, Murk W, Stronk J, et al. Spermatozoa bound to solid state hyaluronic acid show chromatin structure with high DNA chain integrity: an acridine orange fluorescence study. J Androl 2010; 31: 566–72.
9. Comhaire F. Clinical andrology: from evidence-base to ethics. The ‘E’ quintet in clinical andrology. Hum Reprod 2000; 15: 2067–71.
10. Barratt C; Reproductive and Developmental Biology Group. Ninewells Hospital, University of Dundee, 2009; data on file.

Weitere Informationen:



Kairos Life Sciences GmbH
Hauptstraße 5
A-2344 Maria Enzersdorf
Tel.: +43 2236 710 777
E-Mail:
office@kairos-life.com
Nützen Sie die Welt
von Kairos:
www.kairos-life.com



Entgeltliche Einschaltung

Impressum

- Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
- Offizielles Organ der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

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.
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at
PD Dr. med. Petra Stute,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital,
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102.
E-Mail: petra.stute@insel.ch

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10.

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: Euro 36,- (im Ausland zuzügl. Porto und Versand), Einzelheft Euro 10,-.

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wieder-

gabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

ZOELY 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat). Gelbe Placebo-Filmtabletten: Die Tablette enthält keine Wirkstoffe. Sonstige Bestandteile: Jede weiße wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 57,71 mg Lactose-Monohydrat. Jede gelbe Placebo-Filmtablette enthält 61,76 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten und gelbe Placebo-Filmtabletten): Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose (E460), Crospovidon (E1201), Talkum (E553b), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E572), Hochdisperses Siliciumdioxid. Filmüberzug (weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten): Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum (E553b). Filmüberzug (gelbe Placebo-Filmtabletten): Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Orale Kontrazeption. Gegenanzeigen: KOKs dürfen bei Vorliegen einer der nachstehenden Bedingungen nicht angewendet werden. Da für 17β-Estradiol-haltige KOKs noch keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden die Gegenanzeigen für Ethinylestradiol-haltige KOKs auch für die Anwendung von Zoely als anwendbar erachtet. Sollte eine der folgenden Bedingungen erstmalig während der Anwendung von Zoely eintreten, so muss das Arzneimittel unverzüglich abgesetzt werden. – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Zoely. – Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie). – Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt) oder Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacke, Angina pectoris). – Bestehender oder vorausgegangener Schlaganfall. – Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese. – Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder eine arterielle Thrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; – schwere Hypertonie; – schwere Dyslipoproteinämie. – Erbliche oder erworbene Disposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie aktivierte Protein-C- (APC-) Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomozysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans). – Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis in Verbindung mit schwerer Hypertriglyzeridämie. – Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben. – Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne). – Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust). – Nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: **Schwangerschaft:** Zoely darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Falls unter der Einnahme von Zoely eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme sofort beendet werden. In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Säuglingen, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOKs, die Ethinylestradiol enthielten, angewendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme in der Frühschwangerschaft von KOKs, die Ethinylestradiol enthielten. Klinische Daten, die aus einer limitierten Anzahl getragener Schwangerschaften erhoben wurden, zeigten keine negative Auswirkung von Zoely auf den Fetus oder das Neugeborene. In Tierstudien konnte eine Reproduktionstoxizität der Kombination aus Nomegestrolacetat/Estradiol beobachtet werden. **Stillzeit:** Mit der Muttermilch können geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metabolite ausgeschieden werden, es gibt jedoch keinen Beleg dafür, dass dies die Gesundheit des Säuglings nachteilig beeinflusst. Das Stillen kann durch KOKs beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von KOKs nicht empfohlen werden, bis die stillende Mutter ihr Kind komplett abgestillt hat. Frauen, die stillen möchten, sollte ein alternativer Konzeptionsschutz vorgeschlagen werden. **Fertilität:** Zoely wird zur Schwangerschaftsverhütung angewendet. Informationen bezüglich Wiedereinsetzen der Fertilität. Inhaber der Zulassung: Theramex S.r.l., Via Messina 38, 20154 Milano, Italien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA14. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologischen Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Oktober 2012

BRAVELLE 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 82,5 I.E. hochreines urinäres follikelstimulierendes Hormon (FSH), Urofollitropin, sowie Lactose-Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumdihydrogenphosphat und Phosphorsäure. Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel beträgt die entnehmbare Menge einer Durchstechflasche 75 I.E. FSH. Anwendungsgebiete: BRAVELLE ist indiziert zur Behandlung der weiblichen Infertilität in folgenden klinischen Situationen: Anovulation [inklusive polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)] bei Frauen, nach erfolgloser Behandlung mit Clomiphencitrat. Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zur Entwicklung multipler Follikel für die assistierte Reproduktionstechnologie (ART) [z. B. bei in vitro-Fertilisation/Embryotransfer (IVF/ET), Gameten-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI)]. Gegenanzeigen: BRAVELLE ist kontraindiziert bei Frauen mit 1.) Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile, 2.) Tumoren der Hypophyse oder des Hypothalamus, 3.) Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom, 4.) Schwangerschaft und Stillzeit, 5.) gynäkologischen Blutungen unbekannter Ursache. Da in den folgenden Situationen ein Therapieerfolg unwahrscheinlich ist, sollte BRAVELLE nicht angewendet werden bei a) grundlegender Fehlfunktion der Ovarien, b) Ovarialzysten oder vergrößerte Ovarien, die nicht mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom zusammenhängen, c) Missbildungen der Sexualorgane, die einer Schwangerschaft entgegenstehen, d) fibroiden Tumoren des Uterus, die einer Schwangerschaft entgegenstehen. Schwangerschaft und Stillzeit: BRAVELLE ist in Schwangerschaft oder Stillzeit kontraindiziert. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: Mai 2011

DECAPEPTYL 0,1 mg – Fertigspritzen. Zusammensetzung: 1 Fertigspritze mit 1 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung enthält als Wirkstoff 105 Mikrogramm Triptorelinacetat (D-Trp6-LHRH) entsprechend 95,6 Mikrogramm Triptorelin und 9 mg Natriumchlorid sowie Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure zum Einstellen des pH auf 4–5. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Das Arzneimittel enthält 3,54 mg/ml Natrium, entsprechend 0,154 mmol/ml. Anwendungsgebiete: DECAPEPTYL 0,1 mg – Fertigspritzen werden angewendet bei Frauen: Zur Downregulation im Rahmen der Reproduktionsmedizin (In-vitro-Fertilisation (IVF), Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT), Follikelreifungsinduktion bei nicht-assistierten Behandlungsmethoden etc.). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Überempfindlichkeit gegen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) oder ein anderes GnRH-Analogon; Schwangerschaft, Stillzeit und nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Schwangerschaft und Stillzeit: DECAPEPTYL darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: August 2012

DECAPEPTYL Depot – Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel in Einmalspritzen. Zusammensetzung: 1 Einmalspritze mit Trockensubstanz (172 mg Mikrokapseln) enthält: 4,12 mg Triptorelinacetat entsprechend 3,75 mg Triptorelin (D-Trp6-LHRH) sowie Poly(glycolsäure, -milchsäure) 1:1 und Propylenglycoldicaprylocaprat. 1 Einmalspritze mit 1 ml Suspensionsmittel enthält Polysorbat 80, Dextran 70, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumhydroxid, Wasser. Nach der Zubereitung enthält das Arzneimittel 3,69 mg/ml Natrium, entsprechend 0,160 mmol/ml. Anwendungsgebiete: Decapeptyl Depot wird angewendet bei Kindern und Erwachsenen. *Kinder:* Behandlung von nachgewiesener zentraler Pubertas praecox (Mädchen unter 9 Jahren, Jungen unter 10 Jahren). *Frauen:* a) Uterine Myome und Hysterektomie: Bei symptomatischem Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie. b) Endometriose: Bei symptomatischer, laparoskopisch gesicherter Endometriose, wenn eine Suppression der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. *Männer:* Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. Gegenanzeigen: *Allgemein:* Überempfindlichkeit gegen Triptorelin, Poly(glycolsäure-co-milchsäure), Dextran oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) oder ein anderes GnRH-Analogon. Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden. *Männer:* Nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Prostatakarzinoms. *Frauen:* Schwangerschaft, Stillzeit und nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Schwangerschaft und Stillzeit: Vor der Behandlung sollte bei gebärfähigen Frauen eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: Juli 2012

MENOPUR 75/75 I.E. – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: Wirkstoff: Menotropin. 1 Durchstechflasche mit Pulver enthält hochgereinigtes Menotropin (humanes Menopausengonadotropin, HMG) entsprechend 75 I.E. FSH und 75 I.E. LH. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: ca. 0,05 mg Natrium pro Durchstechflasche. Sonstige Bestandteile: *Pulver:* Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Lactose-Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumhydroxid und Salzsäure-Lösung zur pH-Einstellung. *Lösungsmittel:* Eine Ampulle mit 1 ml Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Salzsäure-Lösung zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: MENOPUR ist zur Behandlung der weiblichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt: 1) Anovulation, inklusive polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS), oder bedingt durch hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz, zur Stimulation des Follikelwachstums bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifenzitrat nicht ansprechen. 2.) Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zur Entwicklung multipler Follikel im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin (ART) [z. B.: In-vitro-Fertilisation/Embryotransfer (IVF/ET), Gameten-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)]. MENOPUR ist zur Behandlung der männlichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt: Sterilität des Mannes bedingt durch hypogonadotropen Hypogonadismus zur Anregung der Spermatogenese. Gegenanzeigen: *Allgemein:* Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Tumoren des Hypothalamus und der Hypophyse. *Frau:* Schwangerschaft, Stillzeit; Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf ein polyzystisches Ovarialsyndrom zurückzuführen sind; gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache; Uterus-, Ovar- und Brusttumoren; primäre Ovarialinsuffizienz; Missbildung der Sexualorgane oder massive Myome, die eine Schwangerschaft ausschließen. *Mann:* Prostatakarzinom; Hodentumoren; primäre Hodeninsuffizienz mit hypergonadotropen Werten; jede Infertilität, die nicht auf einem hypogonadotropen Hypogonadismus beruht (normale Hypophysenhormonwerte). Schwangerschaft und Stillzeit: MENOPUR ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: März 2013

NORPROLAC 0,075 mg – Tabletten. Zusammensetzung: Wirkstoff: Quinagolidhydrochlorid. 1 Tablette Norprolac 0,075 mg enthält 81,9 Mikrogramm Quinagolidhydrochlorid (entsprechend 75 Mikrogramm Quinagolid), 86,99 mg Lactosemonohydrat, Cellulose, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 86,99 mg Lactosemonohydrat/0,075 mg Tablette. Anwendungsgebiete: Norprolac wird angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung der Hyperprolaktinämie (idiopathisch oder als Folge eines Prolaktin-seziernden Mikro- oder Makroadenoms der Hypophyse). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion; EPH-Gestose (Präeklampsie). Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: November 2012

PABAL 100 Mikrogramm/ml – Injektionslösung. Zusammensetzung: Carbetocin 100 Mikrogramm/ml, Oxytocin-Aktivität: ca. 50 I.E. Oxytocin/Ampulle. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Essigsäure, Wasser. Anwendungsgebiete: Prävention von Uterusatonie nach Kaiserschnittgeburten unter epidura-

ler oder spinaler Anästhesie. Gegenanzeigen: Schwangerschaft und Wehen vor der Geburt des Kindes; Darf nicht zur Induktion der Wehentätigkeit verwendet werden; Überempfindlichkeit gegenüber Carbetocin oder Oxytocin, oder einen der sonstigen Bestandteile; Nieren- oder Lebererkrankungen; Präeklampsie oder Eklampsie; schwerwiegende Herz-Kreislauf Erkrankungen; Epilepsie. Schwangerschaft und Stillzeit: PABAL ist in der Schwangerschaft zur Einleitung der Wehentätigkeit kontraindiziert. Während der klinischen Studien wurde kein signifikanter Einfluss auf das Einschießen der Muttermilch beobachtet. Bei stillenden Frauen wurden geringe Mengen von Carbetocin in der Muttermilch festgestellt. Die kleinen Mengen Carbetocin, die nach einer einmaligen Gabe ins Kolostrum oder in die Muttermilch übergehen und vom Säugling aufgenommen werden, werden dort im Magen-Darm-Trakt abgebaut. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: September 2010

PROPESS 10 mg vaginales Freisetzungssystem. Zusammensetzung: Jedes vaginale Freisetzungssystem besteht aus einem biologisch nicht abbaubaren polymeren Substanz-Freisetzungssystem, in dem 10 mg Dinoprost (Prostaglandin E₂) dispers in der Matrix enthalten ist, sowie Polyethylenglykol Polymer (Hydrogel), Rückholband aus Polyester. Anwendungsgebiete: PROPESS ist indiziert zur Einleitung der Zervixreifung in der Spätschwangerschaft (ab 38. Schwangerschaftswoche). Gegenanzeigen: PROPESS darf in den folgenden Fällen nicht angewendet oder die Anwendung muss abgebrochen werden: 1.) Bei Einsetzen der Wehen; 2.) Wenn Oxytocin-haltige Arzneimittel gegeben werden; 3.) Wenn starke längere Uteruskontraktionen nicht erwünscht sind, etwa bei Patientinnen: a) mit früheren größeren Gebärmutteroperationen z.B. wie Kaiserschnitt, Myomektomie, etc. (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Nebenwirkungen) b) mit Missverhältnis zwischen fetaler Kopfgröße und Becken der Patientin; c) mit Lageanomalien des Kindes; d) mit Verdacht oder Nachweis auf fetal distress; e) mit mehr als drei termingerechten Entbindungen; f) mit früheren Operationen oder Rupturen an der Zervix. 4.) Bei Vorliegen von entzündlichen Erkrankungen des Beckens, wenn nicht vorher eine entsprechende Behandlung durchgeführt wurde; 5.) Bei Überempfindlichkeit gegen Dinoprost oder einen der anderen Bestandteile des Arzneimittels; 6.) Bei Placenta praevia oder genitalen Blutungen ungeklärter Ursache in der vorliegenden Schwangerschaft. Schwangerschaft und Stillzeit: PROPESS ist nicht indiziert für die Anwendung in frühen oder anderen Phasen der Schwangerschaft oder während der Stillzeit. Besondere Lagerungshinweise: Tiefgekühlt lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: Februar 2007

TRACTOCILE 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche mit 0,9 ml Lösung enthält 6,75 mg Atosiban (als Acetat), Mannitol, Salzsäure und Wasser (für Injektionszwecke). Anwendungsgebiete: TRACTOCILE ist indiziert zur Hinauszögerung einer drohenden Frühgeburt bei erwachsenen Schwangeren, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Regelmäßige Uteruskontraktionen mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden und einer Häufigkeit von ≥ 4 pro 30 Minuten; Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1 bis 3 cm (0–3 bei Nullipara) und Cervixverstreichung ≥ 50 %; Schwangerschaft in der 24. bis 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche; Normale Herzfrequenz des Fetus. Gegenanzeigen: TRACTOCILE darf nicht angewendet werden bei: Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. abgeschlossenen Woche; Vorzeitigem Blasensprung > 30 . Schwangerschaftswoche; Gestörter Herzfrequenz des Fetus; Präpartalen Uterusblutungen, die eine sofortige Entbindung notwendig machen; Eklampsie und schwere Präeklampsie, die eine Entbindung erforderlich machen; Intrauterinem Fruchttod; Verdacht auf intrauterine Infektion; Placenta praevia; Abruptio placentae; Anderen Zuständen der Mutter oder des Fetus, bei welchen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko wäre; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit: TRACTOCILE darf nur eingesetzt werden, wenn eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde. Zulassungsinhaber: Ferring Pharmaceuticals A/S, Kay Fiskers Plads 11, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: Februar 2013

TRACTOCILE 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 37,5 mg Atosiban (als Acetat), Mannitol, Salzsäure und Wasser (für Injektionszwecke). Jeder ml Lösung enthält 7,5 mg Atosiban. Nach Verdünnung entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 (Hinweise für die Handhabung und Entsorgung) beträgt die Konzentration von Atosiban 0,75 mg/ml. Anwendungsgebiete: TRACTOCILE ist indiziert zur Hinauszögerung einer drohenden Frühgeburt bei erwachsenen Schwangeren, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Regelmäßige Uteruskontraktionen mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden und einer Häufigkeit von ≥ 4 pro 30 Minuten; Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1 bis 3 cm (0–3 bei Nullipara) und Cervixverstreichung ≥ 50 %; Schwangerschaft in der 24. bis 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche; Normale Herzfrequenz des Fetus. Gegenanzeigen: TRACTOCILE darf nicht angewendet werden bei: Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. abgeschlossenen Woche; Vorzeitigem Blasensprung > 30 . Schwangerschaftswoche; Gestörter Herzfrequenz des Fetus; Präpartalen Uterusblutungen, die eine sofortige Entbindung notwendig machen; Eklampsie und schwere Präeklampsie, die eine Entbindung erforderlich machen; Intrauterinem Fruchttod; Verdacht auf intrauterine Infektion; Placenta praevia; Abruptio placentae; Anderen Zuständen der Mutter oder des Fetus, bei welchen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko wäre; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit: TRACTOCILE darf nur eingesetzt werden, wenn eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde. Zulassungsinhaber: Ferring Pharmaceuticals A/S, Kay Fiskers Plads 11, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: Februar 2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 13:

ESMYA 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat. Anwendungsgebiete: Ulipristalacetat ist indiziert zur Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome in erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist. Die Dauer der Behandlung ist auf 3 Monate beschränkt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit: Genitalblutung von unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als den Gebärmutter-Myomen. Gebärmutter-, Gebärmutterhals- oder Brustkrebs. Aufgrund von fehlenden Langzeitbehandlungsdaten sollte eine Behandlungsdauer von 3 Monaten nicht überschritten werden. Inhaber der Zulassung: Gedeon Richter Plc., Gyömöi út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: September 2012

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen

Aktueller Stellenwert moderner Sterilisationsoperationen



Abbildung 2: Blauaustritt aus der Tube.

mopertubation (Abb. 2). Alternativ ist eine Tubendarstellung im Ultraschall mit einem echodichten Medium möglich, allerdings mit einer deutlich niedrigeren Sensitivität.

Im Falle eines Tubenverschlusses bieten sich der betroffenen Patientin 2 Möglichkeiten: zum einen die In-vitro-Fertilisation (IVF), zum anderen die operative Tubenrekonstruktion. Letztere ist die effektive Methode der IVF hat die Tubenrekonstruktion zunehmend an Bedeutung verloren. Seitdem seit 2004 in der Bundesrepublik Deutschland nur noch 50 % der Kosten für reproduktionsmedizinische Maßnahmen von den Krankenkassen übernommen werden, ist die Nachfrage nach einer operativen Tubenrekonstruktion wieder gestiegen.

Insgesamt ist der Vergleich der IVF-Methode mit der operativen Tubenrekonstruktion nicht direkt möglich, da sich die Vergleichsvariablen unterscheiden [20]. Der Erfolg der IVF wird mit der variablen Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer ausgedrückt. Nach einer Tubenrekonstruktion wird der Erfolg mittels einer kumulativen Schwangerschaftsrate in einem definierten Zeitraum bestimmt. Dieser Zeitraum beläuft sich auf 1–4 Jahre. Der Erfolg einer Tubenrekonstruktion ist nach 1–4 Jahren mit einer Schwangerschaftsrate von 40–80 %, pro Jahr nach einer Tubenrekonstruktion bei 21 % nach einer Tubenrekonstruktion mit 1–13 %.

Vor einer geplanten Laparoskopie können das Ausmaß des Tubenverschlusses bestimmt werden. Makroskopisch ist ein Tubenschaden

vorkommt, liegt die Schwangerschaftsrate unter 15 %. Das Tubenepithel regeneriert langsam.

Die Tubenrekonstruktion ist ein

– Unsere e-Journals stehen als **PDF-Datei** (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen **e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPads** funktionsfähig.

– **Achtung:** Nach der Registrierung erhalten Sie eine E-Mail mit der Bitte, Ihre Mailadresse zu bestätigen und diese für das Gratis-Abo freizuschalten. Die Bestätigung ist notwendig um sicherzustellen, dass niemand gegen seinen Willen E-Mails erhält („**Double-Opt-In**“).

– Ihre **Daten** werden von uns vertraulich behandelt und **nicht an Dritte** weitergegeben. Sie dienen nur zum Zweck der Zusendung der PDF-Dateien der gewählten Journale sowie Hinweisen bezüglich Erweiterungen und Modifizierungen unseres Angebots.

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

femibion®

einzigartig mit dem
Wirkstoff Metafolin®

Nr. 1
in Österreich*



FREI VON:
■ Schweinegelatine ■ Soja
■ Lactose ■ Hefe und Gluten



- + Metafolin® – eine patentierte Kalziumverbindung von 5-MTHFolat
- + Folat trägt zum Wachstum des mütterlichen Gewebes während der Schwangerschaft und zu einer normalen Aminosäuresynthese bei

Ab Kinderwunsch



- + zusätzlich 200 mg DHA, dessen Aufnahme durch die Mutter zur normalen Entwicklung der Augen und des Gehirns beim Fötus und beim gestillten Säugling beiträgt

Hinweis für Schwangere und stillende Frauen: Die positive Wirkung stellt sich ein, wenn zusätzlich zu der für Erwachsene empfohlenen Tagesdosis von 250 mg Omega-3 Fettsäuren (DHA und EPA) täglich 200 mg DHA eingenommen werden.

Bis zum Ende der Stillzeit

Nahrungsergänzungsmittel stellen keinen Ersatz für abwechslungsreiche Ernährung dar. Eine ausgewogene Ernährung und eine gesunde Lebensweise sind wichtig.