

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

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

M. Toigo

Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte

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

Wandel des Familienbildes – die Rolle der Reproduktionsmedizin

C. Brezinka

RUBRIKEN

Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft

News-Screen

First to know

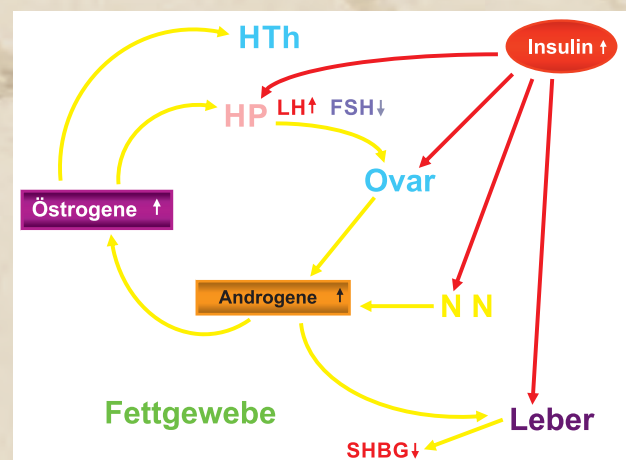
Tipps und Tricks im Ultraschall

Kongressbericht

Für Sie gelesen

Buchbesprechung

Medizintechnik-News



Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausengesellschaft

Offizielles Organ der Luxemburgischen Gesellschaft
für Andropause und Menopause (SLAM)

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



MACHEN SIE **OSTEOPOROSE**
ZUM THEMA, DAMIT ES FÜR IHRE
PATIENTINNEN KEINES WIRD



EVISTA®

Zur Behandlung und **Prävention**
der postmenopausalen Osteoporose

Krankenkassenzulässig ab **T-Score -1** (Osteopenie)

Evista® **Z:** Raloxifenhydrochlorid **I:** Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Voraussetzung für die Einleitung einer Präventionsbehandlung: Densitometrisch (DXA) festgehaltener T-Wert von mindestens -1 an der Wirbelsäule oder am distalen Vorderarm. **D:** 1 Filmtablette zu 60 mg/Tag. **KI:** Gebärfähige Frauen. Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, einschliesslich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose. Überempfindlichkeit gegen Raloxifen oder andere Inhaltsstoffe der Tablette. Eingeschränkte Leberfunktion einschliesslich Cholestase. Schwere Niereninsuffizienz. Ungeklärte Uterusblutungen. Klinische Zeichen oder Symptome eines Endometriumkarzinoms. **VM:** Längere Phase der Immobilisierung. Keine ausreichende Erfahrung bei Patientinnen mit Brustkrebs. Sorgfältige Überwachung von Gesamtbilirubin im Serum, GGT, AP, ALT sowie AST. Kombinierte Anwendung mit systemisch wirkenden Östrogenen. Keine Anwendung bei Männern. **IA:** Überwachung der Prothrombinzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit Kumarinderivaten. Keine gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin (oder anderen Anionenaustauscher-Harzen). Stark an Proteine bindende Medikamente (z.B. Clofibrat, Naproxen, Ibuprofen, Diazepam, Diazoxide). **UAW:** Hitzewallungen, Wadenkrämpfe, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme und Cholelithiasis. **P:** Filmtabletten zu 60 mg; 28* und 84*. **Abgabekategorie:** **B.** *kassenzulässig ab T-Score -1. **Zulassungsinhaber:** Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, 8800 Thalwil. Für ausführliche Angaben, siehe www.swissmedic.ch.



Daiichi-Sankyo

Daiichi Sankyo (Schweiz) AG
Gewerbstrasse 16
Postfach 123
8800 Thalwil
Tel. +41 43 4333300
Fax +41 43 4333301
info@daiichi-sankyo.ch
www.daiichi-sankyo.ch

Inhalt

Editorial	4
P. Stute	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Funktionelle Interaktion zwischen Muskeln und Knochen: Theorie und potenzielle klinische Relevanz	6
M. Toigo	
Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte	14
M. Schorsch, C. Heidner, R. Gomez, C. Skala, T. Hahn, R. Seufert	
Wandel des Familienbildes – die Rolle der Reproduktionsmedizin	22
C. Brezinka	
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft/SMG	26
News-Screen Assistierte Reproduktion	27
K. Walch	
News-Screen Menopause	29
P. Frigo	
First to know	31
P. Stute	
Tipps und Tricks im Ultraschall	33
C. Brezinka	
Kongressbericht	36
Für Sie gelesen	38
Buchbesprechung	39
Medizintechnik-News	41
Terminkalender	40
Ausschreibungen	42
Impressum	38

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. 16.

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
 Offizielles Organ der Österreichischen Menopausengesellschaft
 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			

Editorial

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Ich begrüsse Sie herzlich zur „Frühling-2013-Ausgabe“ des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie*.

Erst kürzlich haben wir bei der SVGO (Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose) die bisher nur stiefmütterlich behandelte Rolle der Muskulatur im Kontext der Osteoporose bzw. ihre nur unzureichend bekannte alters- und geschlechtsspezifische Veränderung *per se* diskutiert. Dieses Zusammenspiel zwischen Knochen und Muskeln, seine Quantifizierung als Muskel-Knochen-Einheit und dessen Bedeutung als potenzieller Marker zur funktionellen Einschätzung der muskuloskelettalen Gesundheit wird im Beitrag von **M. Toigo** diskutiert.

Zurück zum Klassiker der Gynäkologischen Endokrinologie, dem PCOS. Während die PCOS-Kriterien gemäss eines Konsensus-Workshops der ESHRE und ASRM in Rotterdam 2003 seit jetzt 10 Jahren weitestgehend unangefochten sind, besteht oftmals ein nur unzureichender Konsens bezüglich einer adäquaten stringenten Therapie bei Frauen mit oder ohne Kinderwunsch. Vor allem bei Betroffenen mit metabolischer Komponente stellt sich immer wieder die Frage, ob Metformin empfohlen werden sollte oder nicht. Diese komplexe Thematik greift der Artikel von **M. Schorsch et al.** auf.

Aber auch die Liebhaber der medizinischen Geschichte sollen auf ihre Kosten kommen: **C. Brezinka** bietet einen spannenden Exkurs zum Thema Reproduktionsmedizin von der Antike bis heute und die sozialen Konsequenzen eines inkohärenten Zusammenspiels von Fertilität und Sterblichkeit in einer Gesellschaft.

Ich wünsche eine spannende und gleichwohl unterhaltsame Lektüre!

Auf bald bei der SGGG-Jahrestagung in Lugano!

Ihre
Petra Stute

Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

J'ai le plaisir de vous présenter le numéro de printemps 2013 de la *Revue de Endocrinologie Gynécologique*.

Récemment encore, nous avons discuté au sein de l'ASCO (Association suisse contre l'ostéoporose) le rôle jusque-là insuffisamment pris en compte de la musculature dans le contexte de l'ostéoporose, ainsi que les transformations musculaires liées à l'âge et au sexe de la personne. Ces interactions entre l'os et le muscle, leur quantification en tant qu'unité musculo-squelettique et leur signification en tant que marqueur potentiel pour l'évaluation fonctionnelle de la santé musculo-squelettique sont discutées dans l'article de **M. Toigo**.

Pour revenir à un grand classique de l'endocrinologie gynécologique, le SOPK: alors que les critères du SOPK définis conformément à un atelier de consensus de l'ESHRE et de l'ASRM tenu à Rotterdam en 2003 sont pratiquement incontestés depuis une décennie, il n'existe souvent qu'un consensus insuffisant lorsqu'il s'agit de définir des traitements adéquats et performants chez les femmes avec ou sans désir d'enfant. Surtout dans le cas de patientes présentant une composante métabolique, il faut régulièrement se questionner si la metformine doit être recommandée ou non. L'article de **M. Schorsch et al.** se penche sur cette thématique complexe.

Les amateurs d'histoire de la médecine ne seront pas déçus: **C. Brezinka** les invite à une expédition passionnante à travers les âges, à la découverte de la médecine de reproduction de l'antiquité jusqu'à nos jours, en examinant entre autres les conséquences sociales d'un rapport incohérent entre la fertilité et la mortalité dans notre société.

Vous souhaitant une lecture aussi agréable qu'instructive, je me réjouis d'ores et déjà de vous retrouver au congrès annuel de la SSGO à Lugano.

Bien à vous,
Petra Stute



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

Résumé: Interaction fonctionnelle entre muscles et os: théorie et signification clinique potentielle. Les muscles et les os forment une unité fonctionnelle. Durant la croissance, l'augmentation de la force musculaire mène à une augmentation de la masse osseuse. Tandis qu'à l'âge adulte, les mêmes surfaces articulaires détermineraient la force maximale. Basé sur la théorie du Méchanostat et l'hypothèse muscle-os qui prédit une association étroite entre la force musculaire (maximum) intrinsèque et la masse et la géométrie osseuse, un bilan fonctionnel du statut musculo-squelettique (à savoir, la mise en relation de la force musculaire maximale à la masse et la géométrie osseuse) serait d'une importance clinique dans l'ostéopénie et l'ostéo-

porose. Nous avons récemment développé un procédé permettant de quantifier l'unité muscle-os au niveau de la jambe. Le procédé est basé sur la mesure de la force volontaire maximale de réaction au sol agissant sur l'avant-pied (F_{m1LH}) lors de multiples sauts sur une jambe (« multiple one-legged hopping » [$m1LH$]), combiné avec une mesure par tomographie quantitative périphérique assistée par ordinateur (pQCT) de la masse osseuse du tibia à la position 14-% ($vBMC_{14\%}$). En considérant la force maximale relative (c'est-à-dire F_{m1LH} exprimé en multiple de la propre force du poids), ce procédé permet de déterminer (a) si la géométrie et la masse de l'os sont convenablement adaptés à la force musculaire maximale et (b) à quel niveau de force relative cet état se manifeste. Par conséquent, on peut distinguer *a priori*, au moyen d'un algorithme à 2 niveaux, 4 situations fondamentales (état normal, déficience osseuse primaire, déficience osseuse secondaire, déficience osseuse mixte). Les avantages cliniques potentiels de l'intégration routinière d'un bilan fonctionnel de l'unité muscle-os dans le cadre de la prévention et le traitement de l'ostéopénie/ostéoporose devraient être évalués dans de futures études. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (2): 6–12.**

Mots clés: force musculaire, résistance osseuse, maladies osseuses primaires et secondaires, ostéoporose, ostéopénie, tomographie quantitative périphérique assistée par ordinateur (pQCT), multiples sauts sur une jambe

■ 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 (Prozessi) 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 Sedentarität 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_{mLLH} und $\Delta vBMC_{14\%}$ keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$) [32]. Obwohl die Trainingsgruppe relativ zur Kontrollgruppe zu einer größeren Zunahme sowohl in F_{mLLH} 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_{mLLH} 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_{mLLH} 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_{mILH} 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_{mILH} , signifikante Unterschiede zwischen Stand- und Spielbein bestehen und dass Seitenunterschiede bezüglich F_{mILH} 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_{mILH} 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_{mILH} 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 $F_{rel,mILH}$ normal ist, was gemäß unseren gepoolten Daten bei Gesunden bedeutet, dass $F_{rel,mILH} > 2,92$ ist [19]. In der zweiten Stufe (S2) wird evaluiert, ob $vBMC_{14\%}$ an F_{mILH} angepasst ist, d. h. ob für eine gegebene (gemessene) F_{mILH} die mittels pQCT erfasste $vBMC_{14\%}$ oberhalb der unteren Grenze des 95%-Prädiktionsintervalls für die mittels linearer Regression quantifizierte Beziehung zwischen F_{mILH} und $vBMC_{14\%}$ liegt [19]. Für den Fall, dass in S1 $F_{rel,mILH}$ normal, d. h. $\geq 2,92$, ist, können sich aufgrund von S2 zwei diagnostische Situationen ergeben: (i) $vBMC_{14\%}$ ist an die gemessene F_{mILH} angepasst (und liegt somit oberhalb der unteren Grenze des 95%-Prädiktionsintervalls) oder (ii) $vBMC_{14\%}$ fällt für die gemessene F_{mILH} 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 $F_{rel,mILH} < 2,92$, d. h. abnormal tief ist. Wenn zur selben Zeit in S2 $vBMC_{14\%}$ an F_{mILH} 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_{mILH} 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 erfolversprechende 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_{mILH}) 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 ($F_{rel,mILH}$) 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 $mILH$ zur Bestimmung von F_{mILH} 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 osteoporoses 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, Escobar 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. ISMN, 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).



Die gewebe selektive Hormontherapie



- Lindert östrogenmangelbedingte klimaterische Beschwerden¹
- Prävention einer durch Östrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen¹
- Keine Erhöhung der mammographischen Dichte¹



MSD

MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werftstrasse 4, 6005 Luzern

Gekürzte Fachinformation Livial®: Zusammensetzung: Tibolone, Tabletten zu 2,5 mg. **Indikation:** Behandlung der Östrogenmangelsymptome infolge natürlicher oder künstlicher Menopause (mind. 1 Jahr zurückliegend). Vorbeugung oder Verzögerung einer durch Östrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko (wenn die Behandlung mit alternativen Arzneimitteln zur Osteoporoseprävention nicht in Frage kommt) oder bei Frauen mit gleichzeitigen behandlungsbedürftigen Symptomen des Östrogenmangels. **Dosierung:** 1 Tablette zu 2,5 mg/Tag. **Kontraindikationen:** Schwangerschaft, Stillzeit, bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht, bestehende oder Verdacht auf hormonabhängige Tumore, bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, auch in Anamnese (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehende oder in Vorgeschichte aufgetretene arterielle thromboembolische Ereignisse, ungeklärte vaginale Blutungen, nicht behandelte Endometriumhyperplasie, vorausgegangene oder bestehende Lebererkrankung (solange Laborwerte erhöht), Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen von Livial, Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Bei jeder Frau sollte vor der Verschreibung von Livial der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegenüber den Risiken für Schlaganfall und Brustkrebs, sowie bei Frauen mit intaktem Uterus für Endometriumkrebs, abgewogen werden. Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer Hormonersatztherapie gründliche gynäkol. Untersuchung einschl. vollständiger Kranken- und Familienanamnese. Mind. jährl. Kontrolluntersuchungen empfohlen. Interaktionen: verstärkte Wirkung von Antikoagulantien. **Unerwünschte Wirkungen:** häufig: Unterleibsschmerzen, Hypertrichose, Leukorrhoe, vaginale Blutungen, Brustschmerzen, genitaler Pruritus, genitale Moniliasse, Vaginitiden, Endometriumhyperplasie bzw. sonographische Verdickung des Endometriums, Beckenschmerzen, zervikale Dysplasie, Vulvovaginitis, Gewichtszunahme, abnormaler Zervixabstrich. **Packungen:** 1x28 und 3x28 Tabletten zu 2,5 mg. **Verkaufskategorie:** Liste B. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern.

Wichtige Sicherheitsinformationen: Bei jeder Frau sollte vor der Verschreibung von Livial der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegenüber den Risiken für Schlaganfall und Brustkrebs, sowie bei Frauen mit intaktem Uterus für Endometriumkrebs, abgewogen werden. Tibolone erhöht das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls, bereits ab dem ersten Jahr der Anwendung. Eine randomisierte, kontrollierte Studie an n= 4506 Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre) fand nach 2,9 Jahren bei Frauen, die mit Tibolone 1,25 mg behandelt wurden (27/2249), ein 2,2fach erhöhtes Schlaganfall-Risiko gegenüber Frauen unter Placebo (13/2257). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (80%) handelte es sich dabei um ischämische Ereignisse. Die Dosis von 2,5 mg Livial wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die Women's Health Initiative (WHI) Studie, eine grosse, prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Studie, zeigte bei mehr als 8000 älteren, Frauen (Alter bei Studienabschluss 50 bis 79 Jahre, mittleres Alter 63 Jahre), welche eine orale Hormonersatztherapie mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat während durchschnittlich 5,2 Jahren erhielten, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber Placebo, (relatives Risiko 1,24 [95% CI 1,00–1,54], absolute Risikoerhöhung 6 Fälle pro 10'000 Frauenjahre). Ebenso war in der WHI Studie das zerebrovaskuläre Risiko unter kombinierter Östrogen-Gestagen Therapie erhöht (relatives Risiko 1,31 [95% CI 1,02–1,68]). Östrogen oder kombinierte Östrogen-Gestagen Substitutionstherapien sind mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse verbunden wie tiefe Venenthrombose (VTE) oder Lungenembolie. Zwei kontrollierte randomisierte Studien (WHI und HERS) und mehrere epidemiologische Studien ergaben ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko bei Frauen, die eine HRT anwandten verglichen mit Frauen, die nie eine solche Behandlung erhalten haben. Sowohl randomisierte, kontrollierte als auch epidemiologische Studien ergaben bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie über mehrere Jahre anwandten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Eine Metaanalyse von 51 epidemiologischen Studien zeigte, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, mit der Dauer der HRT zunimmt und nach Absetzen der HRT abnimmt. Das relative Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, war 1,35 (95% CI 1,21–1,49) für Frauen, die eine HRT während 5 Jahren oder länger anwandten. Ob diese Risikoerhöhungen auch für Tibolone zutrifft, ist bisher nicht eindeutig erwiesen. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter Livial® waren: Vaginale Blutungen, Unterleibsschmerzen, Endometriumhyperplasie, Hypertrichose, Gewichtszunahme. Livial kann nicht als Kontrazeptivum verwendet werden.

Referenz: 1) Arzneimittel-Kompodium der Schweiz publizierten Fachinformation von Livial®. www.documed.ch

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die ausführlichen Informationen der im Arzneimittel-Kompodium der Schweiz publizierten Fachinformation.

Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1033162-0000

Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte

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

Kurzfassung: Kein gynäkologisch-endokrino-logisches 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

Résumé: Le SOPK: aspects endocriniens et cliniques actuels. Aucun autre tableau pathologique gynéco-endocrinologique n'est aussi fréquent que le SOPK. Les mécanismes physiopathologiques contribuant au SOPK sont très variés – allant de l'insulinorésistance jusqu'aux polymorphismes rares, en passant par des troubles centraux de la régulation – et les procédures thérapeutiques sont souvent difficiles, exigeant des efforts pro-

longés. En l'absence d'un désir d'enfant, il suffit d'un traitement antiandrogénique et d'une prévention des morbidités à long terme. Dans le cas d'un désir d'enfant, les traitements disponibles englobent l'administration de clomifène, l'administration de FSH à faible dose et le drilling ovarien, voire la FIV, dans le cadre de laquelle on doit veiller particulièrement à éviter un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Le SOPK reste un grand défi pour tout spécialiste en médecine de la reproduction. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (2): 14–20.**

Mots clés: SOPK, syndrome de Stein-Leventhal, insulinorésistance, hyperandrogénémie, clomifène, metformine, FIV, drilling ovarien

■ 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 Schwerpunktbereiches 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.

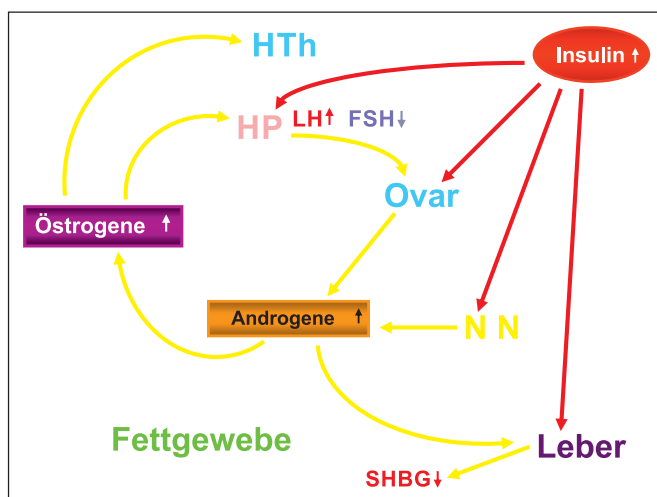


Abbildung 1: Insulinwirkung auf die Mechanismen der Androgenwirkung. Eine vermehrte Androgensekretion wird peripher durch die Östrogen-Androgen-Umwandlung der Aromatase unterstützt und verstärkt den Hyperöstrogenismus, der an der Hypophyse die LH-Ausschüttung und am Hypothalamus die GnRH-Ausschüttung 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.

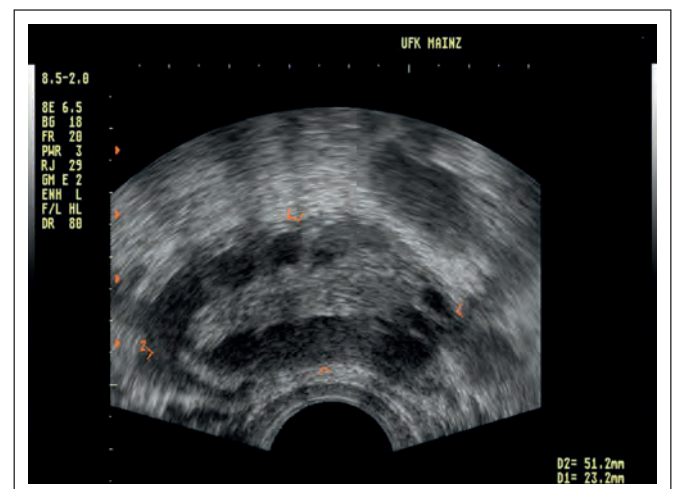


Abbildung 2: Sonographischer Befund eines Ovars bei PCOS mit verbreiteter hyperreflektorischer Thekazellzone und einem Follikelrandsaum mit deutlichen Follikelreifungsstörungen

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.

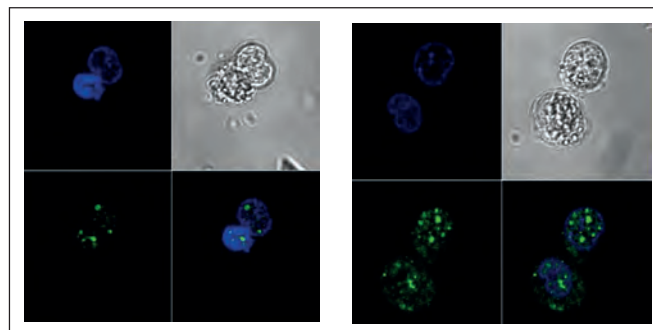


Abbildung 3: AMH-Färbung von luteinisierten Granulosazellen von PCOS-Patientinnen mit AMH-AK; AMH kommt auch aus Granulosazellen bei PCOS-Patientinnen!

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, sodass 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

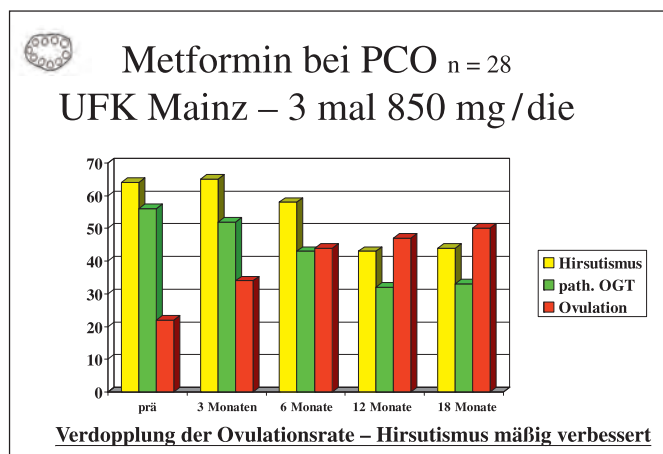


Abbildung 4: Verdopplung der Ovulationsrate im Mainzer Kollektiv unter Metformin; $n = 28$, 3×850 mg/die.

Laparoskopische Therapie „Ovarian drilling“

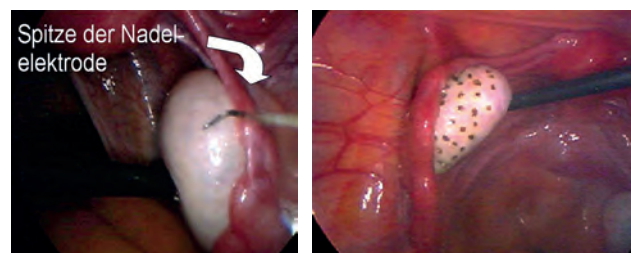


Abbildung 5: Ovar vor und nach „Ovarian drilling“. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Söder, Mainz.

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.

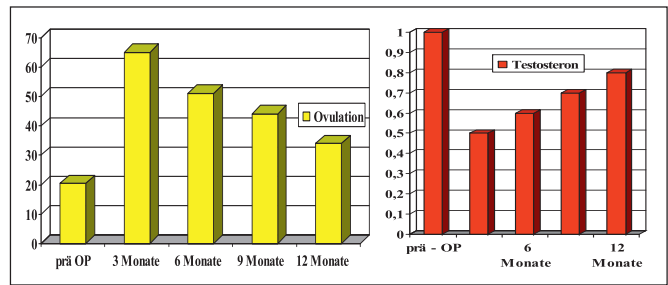


Abbildung 6: Nachbeobachtung bei der Mainzer „Ovarian-Drilling-Studie“; n = 33, innerhalb von 18 Monaten 8 Schwangerschaften.

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 Fertl 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/Trogilazone 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, Korse 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-Kandarakis E, Kandarakis 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 Androgenisierungsscheinungen. *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.



cimifemin® uno: Z: 1 Tablette enthält 6,5 mg Cimicifugae extractum ethanolicum siccum; DER 4, 5-8, 5 : 1; corresp. Cimicifugae rad. 40 mg. cimifemin® forte: Z: 1 Tablette enthält 13 mg Cimicifugae extractum ethanolicum siccum; DER 4, 5-8, 5 : 1; corresp. Cimicifugae rad. 80 mg. Hilfsstoffe: Excip ad compr. obduct. cimifemin® uno/cimifemin® forte: I: Bei Beschwerden der Wechseljahre. D: 1 mal täglich 1 Tablette. KI: Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe. UW: Magenbeschwerden, Übelkeit (selten). IA: Keine bekannt. P: 30 und 90 Tabletten. VK: D, VF: Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. Kassenzulässig*. *Die Rückvergütung von cimifemin® forte durch die Grundversicherung ist auf 3 Monate limitiert. ¹⁾ Kaiser WD et al., Cimicifuga racemosa zeigt sich als eine pflanzliche nicht hormonale Alternative bei Wechseljahresbeschwerden, Leading Opinions Medizin für die Frau, 1/2008. Stand: Dezember 2009

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

- Belegte dosisabhängige Wirksamkeit¹
- Individuelle Dosierung¹
- Spezialextrakt Ze 450 aus Schweizer Forschung und Produktion

zeller  medical

Wandel des Familienbildes – die Rolle der Reproduktionsmedizin

C. Brezinka

Kurzfassung: In allen alten schriftlichen Quellen, in sumerischer Keilschrift, in Hieroglyphen und in den Texten des Alten Testaments findet sich die Hebamme als Fachkraft, die das Gebiet der heutigen Reproduktions- und Perinatalmedizin abdeckte. Europas Geschichte ist voll mit drastischen Grenzveränderungen und Erbfolgekriegen, wenn ein regierendes Fürstenhaus „erlosch“ und keine Nachkommen mehr hatte. Alles, was möglich und aus damaliger Sicht irgendwie plausibel war, wurde getan, um den ersehnten Nachwuchs zu sichern. Dies wird am Beispiel von Paola Gonzaga und Leonhard von Görz-Tirol illustriert. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts begann in Europa eine demographische Entwicklung, die durch hohe Fertilität und – vor allem durch das Abnehmen der Kindersterblichkeit – eine wesentlich längere Lebenserwartung charakterisiert war. Alle Länder, die so eine Entwicklung durchmachten, erlebten eine Bevölkerungsexplosion mit entsprechendem Konfliktpotenzial. Mit dem „Pillenknicke“ in der demographischen Entwicklung Ende der 1960er-Jahre kam es zu einem drastischen Rückgang der Geburtenzahlen. In dieser Zeit wurde auch die Reproduktionsmedizin demographisch

wirksam – tausenden Paaren, die früher unfruchtbar gewesen wären, konnte nun zu einem Kind verholfen werden. Die derzeit niedrigen Geburtenraten und niedrigen Sterberaten sowie ein Nachwuchs, der großteils aus Wunschkindern besteht, versprechen eine Phase der Stabilität.

Schlüsselwörter: Demographie, Pillenknicke, Bevölkerungsentwicklung, Geschichte

Résumé: Changement de l'idée qu'on a de la famille – le rôle de la médecine de la reproduction. On trouve dans d'anciennes sources écrites – documents sumériens en écriture cunéiforme, hiéroglyphes, textes de l'Ancien Testament – des descriptions de sages-femmes en tant que spécialiste dont le domaine de compétences couvrait ce qui correspond aujourd'hui à la médecine de la reproduction et à la médecine périnatale. L'histoire européenne est pleine de déplacements importants de frontières et de guerres de succession lorsqu'une maison régnante „s'éteignait“ sans descendants. Tout ce qui était possible ou pouvait d'une quelconque manière paraître plausible était alors tenté pour assurer la descendance souhaitée. Ceci est illustré par l'exemple de Paola

Gonzaga et de Léonard de Gorizia-Tyrol. Dans la deuxième moitié du XIX^e siècle commença en Europe un développement démographique caractérisé par une grande fertilité et une espérance de vie nettement plus longue que par le passé, due surtout à une réduction de la mortalité infantile. Tous les pays qui ont traversé un tel développement ont vu une augmentation explosive de la population, avec le potentiel correspondant de conflits. Dans le cadre du déclin démographique lié à la pilule à la fin des années 1960, on a observé une forte régression de la fertilité. En même temps, la médecine de la reproduction est devenue démographiquement significative: le rêve d'avoir un enfant s'est transformé en réalité pour des milliers de couples jusque-là infertiles. Actuellement, les faibles taux de mortalité et les faibles taux de natalité – la descendance étant composée en majorité d'enfants souhaités – promettent une phase de stabilité. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (2): 22–4.**

Mots clés: démographie, déclin démographique lié à la pilule, développement de la population, histoire

■ Einleitung

Die Präsenz von sachkundigen „Profis“ in Sachen Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Geburt (also die Gebiete, die heute von Reproduktionsmedizin, Prä- und Perinatalmedizin abgedeckt werden) ist bis in die Frühzeit der zivilisierten Menschheit dokumentiert. Das Berufsbild der Hebamme ist in den ältesten Büchern des alten Testaments mit großer Selbstverständlichkeit erwähnt, auf sumerischen Keilschrifttafeln finden sich Rechnungen für geburtshilfliche Leistungen. Von den altägyptischen Toeris/Tawaret-Amuletten, von denen jede Schwangere eines bei sich trug, bis zur Venus von Willendorf hat die spirituelle Dimension der Fruchtbarkeit, der Wunsch, die dafür zuständigen Mächte im Jenseits günstig zu stimmen, umfangreiche Spuren in den archäologischen Funden hinterlassen. Alle „neuen“ Gewürze/Kräuter/Heilmittel wurden sehr bald zur Förderung von Fruchtbarkeit und Hilfe bei der Geburt ausprobiert und, wenn sie auch nur irgendeine Wirkung zeigten, eifrig tradiert und weitergegeben: Das Mutterkorn (*claviceps purpurea*), das mit dem Aufkommen des Roggens gegen Ende der Völkerwanderung rasch Eingang in die Heilkräuter-

sammlung von Hebammen und Badern fand, ebenso der Koriander (*coriandrum sativum*), der ab dem 11. Jahrhundert in Europa Verbreitung fand. Auf pragmatischer Alltagsebene war es bis in das 18./19. Jahrhundert die Hebamme, die als Professionistin für Fruchtbarkeit und Geburt herangezogen wurde. Sie wurde auch als Gerichtssachverständige herangezogen – in erster Linie für Jungfräulichkeit (bereits bei dem Kirchenvater Cyprian im Jahr 258 so bestimmt), Fruchtbarkeit, Sexualfunktion (auch beim Mann) und bei Kindestod [1].

■ Fertilitätsprobleme in Fürstenhäusern

Viele markante Ereignisse und Verschiebungen der europäischen Geschichte lassen sich durch fehlende Fertilität in königlichen Häusern erklären [2]. Sehen wir uns ein Beispiel an aus einer Zeit, in der in den Alpenländern das Mittelalter finster war und an den italienischen Fürstenhäusern schon die Renaissance Einzug gehalten hatte.

Eines der wesentlichen Kunstwerke der Renaissance ist Andrea Mantegnas Fresko in der „Camera degli Sposi“ im Castello San Giorgio in Mantua (Abb. 1). Hier sind 3 Generationen der fürstlichen Gonzaga-Familie dargestellt, darunter ein etwa 10-jähriges Mädchen, Paola Gonzaga, die auf dem Bild ihrer Mutter eine Frucht reicht (Abb. 2). Sie war die jüngste Tochter des Fürsten Ludovico III. Gonzaga und seiner Frau Barbara von Brandenburg und wurde 1463 in Mantua geboren. Eine „vererbte Missbildung einer Schulter“ war vermutlich eine geburtsmechanisch bedingte Erbsche Lähmung. Das Mädchen

Eingelangt am 3. September 2012; angenommen am 5. September 2012

Aus der Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Innsbruck

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



Abbildung 1: „Camera degli Sposi“, Castello di San Giorgio Mantova. Von Andrea Mantegna von 1465 bis 1474 gemalt. Quelle: <http://commons.wikimedia.org>.

war von Anfang an kränklich und untergewichtig, sie wurde liebevoll und fürsorglich erzogen und von dem ersten großen Pädagogen der Renaissance, Vittorino da Feltre, unterrichtet.

Als Paola 10 Jahre alt war, wurde ihre Verheiratung mit dem Grafen Leonhard von Görz-Tirol geplant, der in Lienz, im heutigen Osttirol, residierte. Kurz nach dem Tod ihres Vaters Ludovico fand 1478 die prächtig ausgerichtete Fürstenhochzeit in Bozen statt – die Braut war 14 Jahre alt, der Bräutigam 34. Die beiden galten als *dispar coniugum*, als ungleiches Paar. Paola bekam von ihrer Mutter einen Hofstaat von 16 Personen nach Lienz mit und stand von Anfang an unter Druck, ihrem um 20 Jahre älteren Gemahl einen Nachfolger zu gebären. Die Mutter kümmerte sich aus der Ferne weiterhin um das Wohlergehen ihrer Tochter, viele der ca. 500 erhaltenen Briefe, die von Mutter und Tochter zwischen Lienz und Mantua geschrieben wurden, enthalten Beschreibungen medizinischer Art und medizinische Ratschläge [3]. Es blieb nicht nur bei medizinischen Ratschlägen; die Mutter – die nach dem Tod ihres Mannes die Regentschaft über Mantua führte – schickte Paola immer wieder italienische Ärzte zur Behandlung ihrer Krankheiten. Paola verbrachte viel Zeit auf Badekuren, Hauptziel war die Schwangerschaft. Die Symptomatik aus der Korrespondenz spricht am ehesten für eine massive Endometriose, möglicherweise auch ein PCO-Syndrom. Nach 18 Jahren unfruchtbarer Ehe starb Paola 32-jährig während eines Kuraufenthaltes in Abbano. Leonhard von Görz-Tirol heiratete nicht wieder, er blieb kinderlos. Für die heutigen Landkarten Österreichs und Italiens entscheidend war, dass er sich gegen ein Angebot Venedigs und für die Habsburger entschloss – die Grafschaft Görz, die das heutige Osttirol und einen Großteil des heutigen Kärntens umfasste, wurde habsburgisch.

In der heute weitverbreiteten diffusen Wahrnehmung der Vergangenheit hatten die Menschen früher sehr viele Kinder und gar nicht Zeit, sich um die Dinge zu sorgen, die wir heute als Probleme betrachten. Ungewollte Kinderlosigkeit ist in Fürsten- und Königshäusern ausführlich dokumentiert – wie würde



Abbildung 2: Detail: Paola Gonzaga, im Alter von ungefähr 10 Jahren. Quelle: <http://commons.wikimedia.org>.

die Landkarte des Alpenraums heute aussehen, wäre das Geschlecht der Grafen von Zährigen nicht im Jahr 1218 „erloschen“ und hätte die Grafen von Andechs nicht 1248 dasselbe Schicksal ereilt? Die Zugehörigkeit von Tirol und Kärnten zum aufstrebenden Habsburgerreich war in erster Linie die Konsequenz von Fertilitätsstörungen – weder die Tiroler Gräfin Margarethe in den Tiroler Stammlanden (heutiges Nord- und Südtirol) noch der gerade beschriebene Graf Leonhard (heutiges Osttirol und Kärnten) hatte legitime Nachfolger.

Die ungewollte Kinderlosigkeit der Masse der Bevölkerung ist nicht dokumentiert, unzählige Kuren, heilkundliche Rezepte, Wallfahrten und Gebete zeigen, dass sie damals vielleicht noch einen größeren Leidensdruck verursachte als heute. Wenn eine ersehnte Schwangerschaft erreicht war, war es alles andere als sicher, dass Mutter und Kind die Geburt überlebten. Tod während der Geburt und im Wochenbett waren Schicksalsschläge, die jede Schwangere ereilen konnten. Wenn die Mutter starb, waren die Chancen, dass das Neugeborene überlebte, äußerst gering.

■ Hohe Fertilität – geringe Kindersterblichkeit – sozialer Sprengstoff

Zwischen Mitte und Ende des 20. Jahrhunderts waren die Fortschritte der Medizin, der Hygiene und der Ernährung derart, dass die Mütter- und die Kindersterblichkeit im Promillebereich lagen und jede Frau erwarten konnte, den Geburtsvorgang gesund zu überleben und mit einem gesunden Kind heimzukommen, im Vertrauen, dass sie und ihr Kind mindestens 80 Jahre alt werden (Abb. 3).

Mit der Einführung der „Pille“ Anfang der 1960er-Jahre begann ein bis heute andauernder Prozess demographischer Ver-

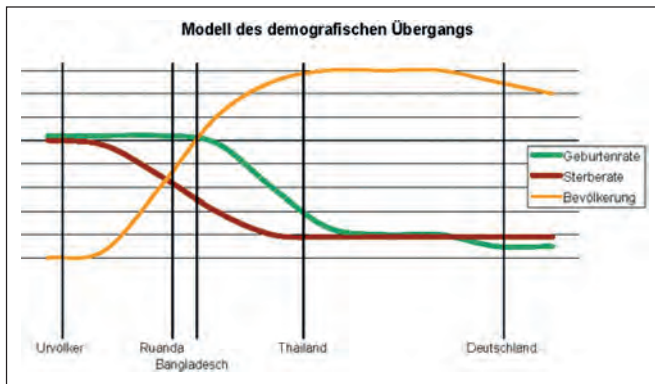


Abbildung 3: Von einem stabilen Zustand mit hohen Geburten- und Sterberaten, wie er in Mitteleuropa bis ins 18. Jahrhundert herrschte, gab es ab dem 19. Jahrhundert eine Zwischenphase des Bevölkerungswachstums, in der die Lebenserwartung anstieg und die Kinderzahlen hoch blieben. Seit dem „Pillenknicke“ in den 1960er-Jahren beobachten wir eine Phase der neuen Stabilität mit niedrigen Geburten- und Sterberaten. Ruanda und Bangladesch sind derzeit in der Zwischenphase, Thailand hat das Ende der Zwischenphase erreicht und geht in die neue Stabilität über. Quelle: Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung [4].

änderungen: Frauen in den westlichen Ländern bekommen immer weniger Kinder, immer später, oft am Rande der fruchtbaren Lebenszeit. Die Generation der Mütter überlappt mehrere Jahre mit der Generation der Großmütter. Die Entwicklungen der Reproduktionsmedizin liefen synchron mit einem liberal-egalitären gesellschaftlichen Konzept ab und förderten dieses auch: mehr Autonomie für die Frau, mehr Auswahl- und Entscheidungsmöglichkeiten in Fragen der Partnerschaft, des Berufsweges und des Kinderkriegens.

Im Jahr 1982 wurden in Deutschland und Österreich die ersten „Retortenbabys“ geboren. Was anfangs eine Sensation war, ist 30 Jahre später ein mittlerweile schon in Prozenten messbarer Beitrag zu der ansonsten jährlich ständig sinkenden Zahl der Neugeborenen. Die Techniken der Reproduktionsmedizin führten auch zu einem merklichen Anstieg der Zwillings- und Mehrlingsschwangerschaften [5]. Im Jahr 2010 kamen in Österreich 2820 Mehrlingskinder zur Welt: 1361 Zwillingsgeburten (1,8 % aller Geburten), 30 Drillingsgeburten und 2 Vierlingsgeburten.

■ Hellinsche Regel einst und heute – Wie viele Zwillinge sind natürlich?

Rechnet man auf Basis der Mehrlingsinzidenz im Jahr 1971 und der Hellinschen Regel nach, so stellt man fest, dass 53 % unserer Zwillinge „natürlich“ sind, die übrigen 633 Zwillinge, 27 Drillings und die 2 Vierlinge sind allesamt mit medizinischer Unterstützung entstanden. In Belgien sind Ovulationsauslösungen außerhalb von IVF-Programmen verantwortlich für rund 33 % der Mehrlingsgeburten [6]. Ein ähnliches Zahlenverhältnis kann man auch für Österreich annehmen.

Das heute vielfach als Idyll empfundene Familienbild der Generation unserer Großeltern und Urgroßeltern, mit den wie Orgelpfeifen um Mutter und Vater aufgereihten Kinder auf alten Schwarz-Weiß-Fotos, war das Ende eines dynamischen demographischen Übergangsprozesses mit steigenden Lebenserwartungen und (noch) hoher Kinderzahl [4]. Länder mit sol-

chen auf Fotos zwar idyllischen, aber in der Konsequenz äußert konfliktträchtigen demographischen Verteilungen neigen zu ausgesprochen kriegerischen Verhaltensweisen, wie die Geschichte Europas in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts und die des mittleren Ostens heute überdeutlich zeigt.

Sehen wir den Wandel des Familienbildes, den die Reproduktionsmedizin mit herbeigeführt hat, als etwas Positives: viele umsorgte Wunsch Kinder mit einer langen Lebenserwartung, von denen niemand will, dass sie irgendwer bewaffnet und mit einem Lied auf den Lippen in den Vernichtungskrieg schickt. Genießen wir die Phase, die die Demographen die „neue Stabilität“ nennen, die Phase mit niedriger Geburtenrate und niedriger Sterberate.

■ Relevanz für die Praxis

Der derzeitige Geburtenrückgang bei gleichzeitig immer älter werdender Bevölkerung muss nicht als Bedrohung der gesellschaftlichen Stabilität wahrgenommen werden. Phasen mit niedriger Geburtenrate und niedriger Sterberate sind historisch ausgesprochen stabile und friedliche Perioden, ganz im Gegensatz zu Phasen, die durch hohe Fertilität bei niedriger Sterberate gekennzeichnet sind. Diese führen rasch zu kriegerischen Entwicklungen und damit einem drastischen Anstieg der Sterberate.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Pancino C. Il Bambino e l'Acqua Sporca – Storia dell'assistenza al parto dalle mammane alle ostetriche (secoli XVI–XIX). Franco Angeli/Storia, Milano, 1984.
2. Emson HE. For the want of an heir: the obstetrical history of Queen Anne. *BMJ* 1992; 304: 1365–6.
3. Antenhofer C. Briefe zwischen Süd und Nord – die Hochzeit und Ehe von Paola de Gonzaga und Leonhard von Görz im Spiegel der fürstlichen Kommunikation (1473–1500). Wagner, Innsbruck, 2007.
4. Münz R, Ulrich R. Demografischer Übergang – Theorie und Praxis. In: Online Handbuch Demografie. Berlin-Institut, 2011. http://www.berlin-institut.org/fileadmin/user_upload/handbuch_texte/pdf_Muenz_Ulrich_Demografischer_UEbergang.pdf.
5. Schieve LA, Devine O, Boyle CA, et al. Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1396–407.
6. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, et al. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction – the Belgian project. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 3–14.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Brezinka

Medizinstudium und Facharztausbildung in Innsbruck, Facharzt 1990. Mehrjährige Tätigkeit an der Frauenklinik der Erasmus-Universität Rotterdam. 1994 niederländisches klinisches PhD, 1996 Habilitation zur Doppler-Ultraschalldiagnostik. Seit 1999 Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Medizin und Recht der OEGGG. Vorstandsmitglied der internationalen Ultraschallgesellschaft ISUOG, Fellow des American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM). Seit 2010 Reproduktionsmediziner an der Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in Innsbruck.



Der Beweis

liegt in den Zahlen



Puregon®

recombinant FSH
follitropin beta

Eindrucksvolles Erbe



Wirksamkeit von PUREGON®

Fortlaufende Schwangerschaftsraten in
der weltweit grössten klinischen Studie¹

38.1 %

Fortlaufende Schwangerschaften
pro Versuch

Referenz: 1. Devroey P, Boastanfar R, Koper NP et al.: on behalf of the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod. 2009;24(12):3063–3072.

Wichtige Sicherheitsinformationen Puregon®/Puregon Pen®

Bei Schwangerschaften, die nach Ovulationsinduktion mit gonadotropen Präparaten eintreten, besteht ein erhöhtes Mehrlingsrisiko. Deshalb sollte eine entsprechende Dosisanpassung vorgenommen werden, um der Reifung von multiplen Follikeln vorzubeugen. Die erste Injektion von PUREGON® sollte unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Bei unfruchtbaren Frauen liegen nicht selten Eileiterabnormalitäten vor. Aus diesem Grund kann bei Frauen, welche sich einer künstlichen Befruchtung (insbesondere einer IVF) unterziehen, das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft erhöht sein. Bei Schwangerschaften im Rahmen assistierter Reproduktionsprogramme ist die Abortrate gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht, liegt aber in derselben Größenordnung wie bei der Gesamtheit der Frauen mit Fertilitätsstörungen. Die Häufigkeit von Missbildungen nach der assistierten Reproduktionstechnologie (ART) kann etwas höher sein als bei der natürlichen Empfängnis. Es gibt keine schlüssigen Hinweise, dass die Anwendung von ART an sich mit einem erhöhten Risiko an Missbildungen in Verbindung steht. Bei Patientinnen, die sich einer kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen eines medizinisch assistierten Reproduktionsprogrammes unterziehen, ist die Gefahr einer Überstimulierung aufgrund einer überschüssigen Östrogenreaktion und einer multifollikulären Entwicklung erhöht. Bei Frauen mit Risikofaktoren wie positive Eigen- und Familienanamnese venöser oder arterieller Thrombosen, Übergewicht («Body-Mass-Index» [BMI] > 30) oder Thrombophilie besteht ein erhöhtes Risiko, dass venöse und/oder arterielle Thromboembolien während oder nach der Behandlung mit Gonadotropinen auftreten. Das in PUREGON® Zylinderampulle für Pen enthaltene Konservierungsmittel Benzylalkohol kann in seltenen Fällen allergische Reaktionen auslösen. Spuren von Streptomycin und/oder Neomycin können in PUREGON® enthalten sein. Diese Antibiotika können Überempfindlichkeitsreaktionen bei entsprechend sensibilisierten Personen auslösen. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Puregon® waren: lokale Reaktionen an der Einstichstelle, ovariell Hyperstimulationssyndrom, Kopfschmerzen, Übelkeit.

Gekürzte Fachinformation Puregon Pen® (bei der Frau)

Rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (FSH); Follitropin beta AdNr Injektionslösung; Zylinderampullen zu 400 I.E., 700 I.E. bzw. 1025 I.E. in 0,48 ml, 0,84 ml bzw. 1,23 ml (Nettoinhalt: 300, 600 bzw. 900 I.E.); Liste A. **Indikationen:** Bei der Frau: Sterilität infolge Anovulation (einschl. polyzystischer Ovarien), kontrollierte ovarielle Hyperstimulation. **Dosierung/Anwendung:** Je nach ovariell Ansprechens auf Anfangsdosis, individuelle Anpassung notwendig; Anovulation: sequenzielles Behandlungsschema mit Anfangsdosis 50 I.E. FSH/Tag für mind. 7 Tage. Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation: Startdosis von 100–225 I.E. für die ersten 4 Tage; danach individuelle Dosierung. **Kontraindikationen:** Tumore des Ovars, der Brüste, des Uterus, des Hypothalamus und der Hypophyse. Schwangerschaft oder Stillzeit. Vaginale Blutungen unbekannter Ätiologie. Hypertrophes Ovar oder Ovarialzysten. Überempfindlichkeit gegenüber humanen Gonadotropinen oder auf andere Inhaltsstoffe. Fruktose-Intoleranz. Primäre Eierstockinsuffizienz. Missbildungen von Sexualorganen/Uterusmyome, die Schwangerschaft nicht zulassen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Ausschluss anatomischer Anomalien der Genitalorgane, eines primären Gonadenversagens und Vorliegens unkontrollierter nichtgonadaler Endokrinopathien. Mehrlingsrisiko. Ovariell Hyperstimulationssyndrom. Thromboembolien in der Eigen- und Familienanamnese. Überempfindlichkeit auf Neomycin, Streptomycin und/oder Benzylalkohol. **Unerwünschte Wirkungen:** Behandlung bei der Frau: Unerwünschte ovarielle Hyperstimulation, ovariell Hyperstimulationssyndrom, Blutergüsse, Schmerzen, Rötungen, Schwellungen und Juckreiz bei Einstichstelle, Überempfindlichkeitsreaktionen auf Inhaltsstoffe, erhöhtes Risiko ektopischer und multipler Schwangerschaften, arterielle Thromboembolien bei Kombinationstherapie mit FSH und hCG. **Interaktionen:** Verstärkte Follikelreaktion bei Komedikation Clomiphencitrat. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Stand Februar 2011. Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder www.swissmedicinfo.ch.

© 2012 MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten



MSD Merck Sharp & Dohme AG

Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern
T +41 58 618 30 30, F +41 58 618 30 40
msd.ch

WOMN-1053500-0021



Mitteilung der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Jahresbericht der Schweizerischen Menopausengesellschaft 2012 und Vorschau 2013/14

Vorstand und Mutationen

Bei der diesjährigen Generalversammlung im Rahmen des Women's Health Kongresses im Januar 2013 wurden die Beisitzer PhD Dr. med. Thierry Pache und PD Dr. med. Christian Meier für eine weitere dreijährige Amtsperiode gewählt, damit bleibt der Vorstand unverändert. Verabschiedet und verdankt wurde PD Dr. Gabriele Merki, die langjährig und engagiert die Revisionen der SMG durchgeführt hat. Erfreulicherweise hat die SMG ein kleines Plus an Neuzugängen zu verzeichnen, wir begrüßen die neuen Mitglieder herzlich und hoffen auf Anregungen und engagierte Mitarbeit.

Zukünftige Ziele und Projekte

Erstmals traf sich der Vorstand zu einer eintägigen Strategiesitzung im September 2012, um die zukünftige Ausrichtung der SMG zu diskutieren und auf den Weg zu bringen. Nach Jahren der Fixierung auf Negativschlagzeilen in Bezug auf die postmenopausale Hormontherapie ist inzwischen ein realistischeres Umgehen mit den vorhandenen Daten zu bemerken. Gleichzeitig besteht weiterhin ein starker Bedarf an Informationen über Gesundheitsverhalten in und nach der Menopause, die fachlich fundiert und gleichzeitig lebensnah sind. Die SMG will sich diesem Anliegen in den nächsten Jahren vermehrt annehmen, dafür aber gerade den interdisziplinären Ansatz im Sinne einer globalen Frauengesundheitsvorsorge verstärkt berücksichtigen.

Ein weiterer Schwerpunkt der zukünftigen Arbeit ist die neugeschaffene Website, die ursprünglich vor allem für Patientinnen entwickelt wurde. Sie soll nun auch für unsere Mitglieder attraktiv gestaltet und mit Informationen zu Kongressen und Veranstaltungen, Fachliteratur und Patientinnen-Handouts aktuell gehalten werden. Spezieller Dank gilt dabei unserem Vorstandsmitglied Claudia Wölfl, die die Website technisch betreut.

Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (AGER)

Die zwei Jahre währende Erprobungsphase der „Holding-Gesellschaft“ von SMG und SGRM (Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin) als Vertretung der gemeinsamen Interessen des dritten Standbeins der Frauenheilkunde wurde von unserer Seite als sehr positiv bewertet. Dank gebührt dafür den engagierten Präsidenten, die unsere Anliegen in den Vorstand der SGGG einbrachten und die Zusammenarbeit wertschätzten. Im nächsten Jahr wird nun die endgültige Integration der AGER als Arbeitsgemeinschaft der SGGG ein wichtiger Schwerpunkt sein, der auch die inhaltliche Anpassung der jeweiligen Gesellschaftsstatuten umfasst.

Women's Health Kongress 2012/13, Vorschau 2014

Wieder diesseits des Röstigrabens fand der diesjährige Kongress der reproduktionsendokrinologischen Gesellschaften in Zürich statt. Die SMG war mit zwei sehr gut besuchten Hauptsitzungen vertreten und setzte den oben erwähnten interdisziplinären Ansatz inhaltlich erfolgreich um. Während sich die erste Sitzung unter dem Hauptthema „Menopause – wird nun alles schlechter?“ den Veränderungen auf Herz, Knochen und Metabolik im Rahmen des PCOS widmete, führte das zweite Hauptthema „Gender Studies: Geschlecht interdisziplinär reflektieren und neu verstehen“ zu zum Teil hitzigen Diskussionen. Insgesamt können wir damit erneut auf einen erfolgreichen Kongress zurückblicken und danken Referenten, Teilnehmern und Sponsoren.

Der Women's Health Kongress 2014 wird vom 9.–10. Januar in Genf stattfinden, die Vorbereitungen sind in vollem Gang. In Zusammenarbeit mit der WHO, aber auch ASRM/IFFS und ESHRE, entsteht eine hochkarätige und spannende Tagung unter dem Titel „Women's Health – Reproductive Health and Menopause. Environment, Life Style and Toxicants: Are You Aware?“ Merken Sie sich den Termin vor, die Gesellschaftssitzungen werden schon am Vortag, also Mittwoch, 8. Januar 2014, stattfinden.

Mit kollegialen Grüßen,

Katharina Schiessl

Präsidentin Schweizerische Menopausengesellschaft

<http://www.meno-pause.ch>

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 Ultrasonographie) 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 täg-

lich 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

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 punctuate 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



■ 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.

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 „Grammatikshock“ 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].

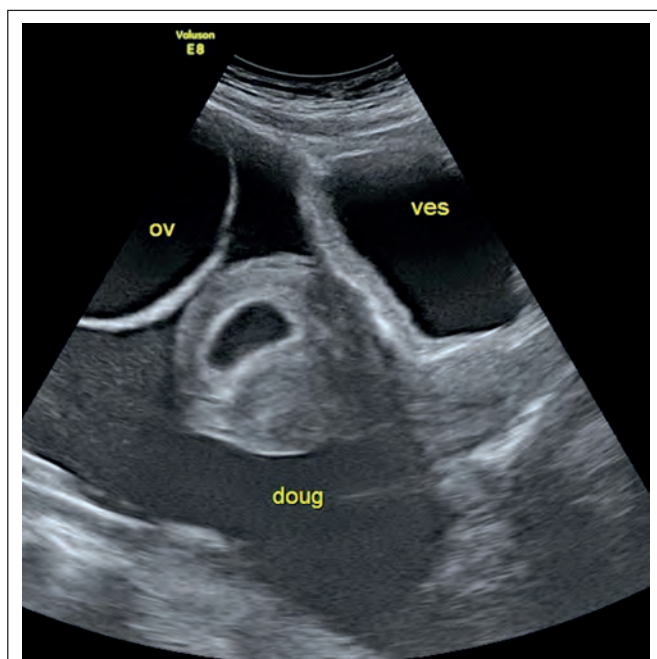


Abbildung 1: Übersicht des kleinen Beckens von abdominal bei OHSS: (Intakte) Intrauterine Frühschwangerschaft, die Flüssigkeit im Douglas'schen Raum geht in Flüssigkeit im kleinen Becken über, wo das überstimulierte Ovar zu erkennen ist.

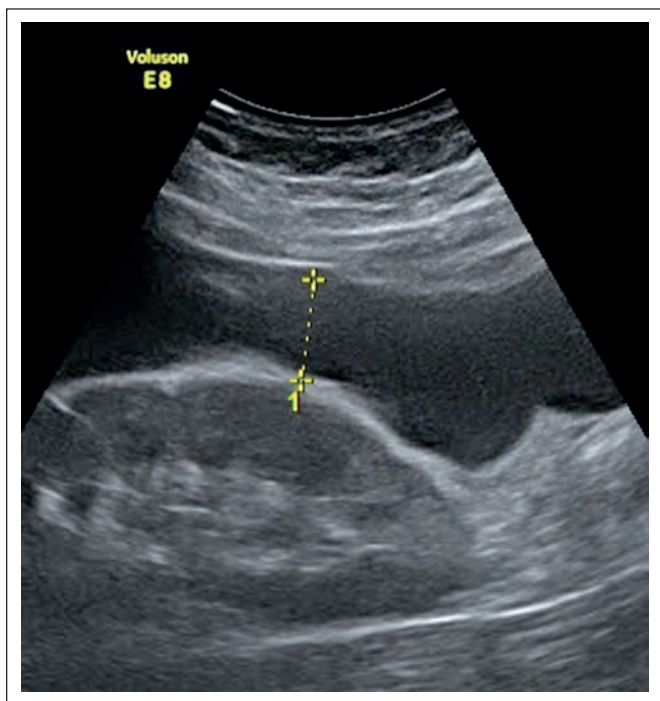


Abbildung 2: Ultraschall im Bereich der rechten Flanke bei OHSS: Oberhalb der Niere ist ein Flüssigkeitssaum von 18 mm zu messen.

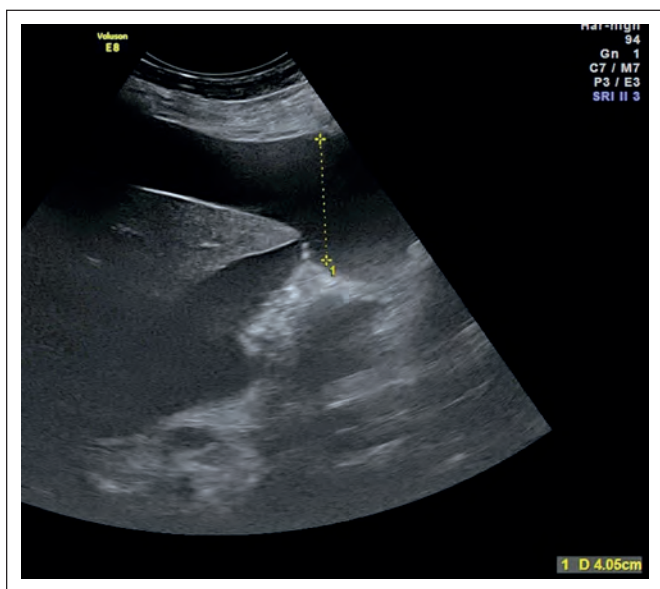


Abbildung 3: Übersicht des rechten Oberbauchs bei OHSS: Die Leber ist von Flüssigkeit umgeben, der maximal messbare Flüssigkeitssaum beträgt 4 cm.

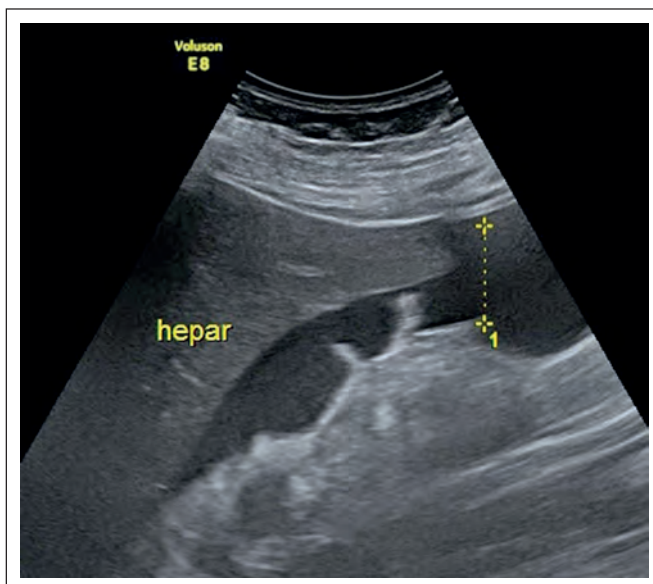


Abbildung 4: Übersicht des rechten Oberbauchs bei OHSS: Die Leber ist nun nicht mehr von Flüssigkeit umgeben, der maximal messbare Flüssigkeitssaum beträgt 3 cm (selbe Patientin 5 Tage später).

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

Bieten Sie **NUVARING®** einer grösseren Anzahl Ihrer Patientinnen an,
damit auch sie zu den vielen zufriedenen Anwenderinnen gehören können.*



Referenz: *Merki Feld G., Hund M. Clinical experience with the combined contraceptive vaginal ring in Switzerland, including a subgroup analysis of previous hormonal contraceptive use. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, Dec 2010;15:413-422.

Gekürzte Fachinformation NuvaRing®: Ring aus Kunststoff zur vaginalen Anwendung; Freisetzung von 120 µg Etonogestrel und 15 µg Ethinylestradiol pro Tag. **Dosierung:** Ring für 3 Wochen in Vagina belassen, danach 1-wöchige Anwendungspause. **Indikation:** Hormonale Kontrazeption zur vaginalen Anwendung. **Kontraindikationen:** Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen/Bestandteilen, Thrombosen mit oder ohne Lungenembolie, Prädisposition für Thrombosen, Risikofaktoren für Thrombosen, Migräne mit neurologischen Symptomen, Diabetes mellitus mit Gefässerkrankungen, schwere Lebererkrankung (abnorme Leberfunktionsparameter), Lebertumor, maligne oder prä-maligne sexualhormon-abhängige Erkrankungen des Genitales oder der Mammae, nicht abgeklärte Genitalblutungen. Interaktionen: Enzyminduktoren, gewisse Antibiotika. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** sofortiges Absetzen bei ungewohnt starken Kopfschmerzen, Seh-, Hör-, Sprach-, oder sonstigen Wahrnehmungsstörungen, thromboembolischen Erscheinungen, signifikantem Blutdruckanstieg, Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, starken Oberbauchschmerzen, Lebervergrösserung, Schwangerschaft, 4 Wochen vor einer Operation, während Immobilisation. **Unerwünschte Wirkungen:** häufig: Kopfschmerzen, Migräne, Gewichtszunahme, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Depression, verringerte Libido, Akne, gynäkologische Abdominalschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhoe, Fluor vaginalis, genitaler Juckreiz bei der Frau, vaginale Moniliasis, vulvovaginale Pilzinfektionen, Ausstossung des Rings, Fremdkörpergefühl. **Packungen:** 1 x 1, 1 x 3 Ringe. **Verkaufskategorie:** Liste B. Ausführliche Informationen sind dem Schweizer Arzneimittel-Kompodium zu entnehmen. MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern. (September 2010) 09-177

Wichtige Sicherheitsinformationen

Bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, besteht ein leicht erhöhtes Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen, wie z.B. Myokardinfarkt, Apoplexie, tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie. Venöse Thromboembolien (VTE) können während der Anwendung aller hormonalen Kontrazeptiva auftreten. Die ungefähre VTE-Inzidenz liegt bei kombinierten oralen Kontrazeptiva (COCs) mit niedriger Östrogendosis (< 50 µg EE) bei bis zu 4 Fällen pro 10'000 Frauenjahre verglichen mit etwa 0,5–3 Fällen pro 10'000 Frauenjahre bei Nichtanwenderinnen. Die zur Zeit verfügbaren klinischen Daten zu NuvaRing® erlauben hinsichtlich VTE-Risiko noch keine abschliessende Beurteilung. Das Risiko venöser und/oder arterieller thromboembolischer Erkrankungen nimmt zu mit: steigendem Alter, Rauchen. Deshalb soll Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, eindringlich geraten werden, nicht zu rauchen, besonders wenn sie älter als 35 Jahre sind oder wenn andere arterielle Risikofaktoren bestehen. Bei Verdacht auf hereditäre Prädisposition soll vor Beginn der Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums der Rat eines Spezialisten eingeholt werden. Bei Verdacht auf Auftreten einer Thrombose, muss das COC abgesetzt werden. Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von COCs hin. Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko (RR) der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die COCs einnehmen, geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist.

NuvaRing® ist nicht geeignet für Frauen mit manchen Krebsarten und Frauen, die schwanger sind. NuvaRing® bietet keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Die Wirksamkeit von NuvaRing® kann durch die gleichzeitige Verwendung anderer Medikamente beeinträchtigt werden. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter NuvaRing® waren vaginale Infektionen, Gewichtszunahme, Depression, Akne, Kopfschmerzen und Brustschmerzen. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz, www.documed.ch.

Kopie der Studienpublikation kann bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden. Zulassungsinhaber: MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern.

* Eingetragene Markenzeichen MSD Merck Sharp & Dohme AG. Copyright © 2012 MSD Merck Sharp & Dohme AG.



MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werftstrasse 4, 6005 Luzern



Konferenz für Reproduktionsmedizin: Wie lässt sich das Follikelwachstum kontrollieren?

Die zentrale Frage „How to manage follicular growth?“ diskutierten rund 50 nationale und internationale Reproduktionsmediziner im Rahmen der 2. „Conference on Reproductive Medicine“ am 27. und 28. Januar 2012 in Saanenmöser. Eine Zusammenfassung.

Chairman Dr. Felix Häberlin (St. Gallen) begrüßte die Spezialisten von Fertilitätszentren aus der ganzen Schweiz zu sieben spannenden Referaten internationaler und nationaler Experten. Das grosse Interesse an der Tagung äusserte sich durch eine rege Teilnahme an den Diskussions- und Fragerunden, welche jeden Vortrag abschlossen. Initiiert und unterstützt wurde die Konferenz von MSD Merck Sharp & Dohme AG, zusammen mit dem Partner MCL Medizinische Laboratorien AG.

GnRH-Agonisten als Auslöser im Antagonistenprotokoll

Den Anfang machte Professor Human Fatemi, Medical Director am Centre for Reproductive Medicine Brüssel (Belgien), mit seinen Ausführungen zur Verwendung von GnRH-Agonisten in Antagonistenprotokollen bei IVF-Patientinnen. Er zeigte auf, wie in GnRH-Antagonistenprotokollen die Ovulation mittels GnRH-Agonisten (GnRHa) ausgelöst werden kann. GnRHa verdrängen die GnRH-Antagonisten von den GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse, was einen sprunghaften Anstieg von LH und FSH auslöst. Dies stimuliert die Ovulation. Der Vorteil dieser Methode liegt – im Vergleich zur Auslösung durch hCG – im geringeren Auftreten von OHSS und in einer gesteigerten Produktion von MII-Oozyten. Somit erhöht sich der Therapieerfolg bei gleichzeitig gesteigerter Sicherheit für die Patientin.

Unterstützung der Gelbkörperphase in stimulierten IVF-Zyklen

In seinem zweiten Referat sprach Professor Fatemi über die Unterstützung der Gelbkörperphasen. Während nach derzeitigem Stand der Wissenschaft in natürlichen Zyklen keine Unterstützung der Gelbkörperphase benötigt wird, ist bei stimulierten Zyklen eine solche angezeigt. Dazu eignet sich insbesondere Progesteron. Zur Applikation wird generell vaginales Progesteron einer oralen oder intramuskulären Gabe vorgezogen. Studien zeigen weiter, dass der Lutealphasensupport zwischen dem Zeitpunkt der Oozytenentnahme und dem dritten Tag danach am wirksamsten ist und dass Progesteron gefahrlos abgesetzt werden kann, sobald ein positiver hCG-Wert erreicht wurde.

Endokriner Support der hormonellen Stimulation

Als zweiter internationaler Gastreferent trat Professor Renato Fanchin auf, Chef der Division Reproduktionsmedizin am Hôpital Antoine Béchère, Universität Paris-Sud (Frankreich). Fanchin hielt ebenfalls zwei Vorträge, den ersten zum Thema der endokrinen Unterstützung der IVF-Stimulation. Er ging zunächst von möglichen Lösungen für ovarielle Funktionsdefekte aus, was er als eine der wesentlichen Herausforderungen der Fertilitätsmedizin in der nahen Zukunft deutet. Professor Fanchin konzentrierte sich im Vortrag auf FSH-unabhängige

Strategien. Er zeigte, dass die Applikation von Androgenen bei „poor responders“ mit einer erhöhten Wachstumstätigkeit der Follikel zu korrelieren scheint. Die optimalen Protokolle hierzu fehlen jedoch noch, da die Nutzbarkeit des Androgens stark von der LH-Aktivität und der Aromatase-Hemmung abhängig ist. Der Referent hob weiter das „Follicle Output Rate“- (FORT-) Konzept als Messgrösse für die ovarielle Reaktion hervor. Diese ist unabhängig von der Anzahl vorexistierender antraler Follikel und ist der einzige klinische Weg für die Beeinflussung antraler Follikel durch FSH. FORT eröffnet somit neue Betrachtungsweisen in der Behandlung von „poor responders“.

Einfluss der Gebärmutter-Dynamik auf die Reproduktion

Im zweiten Referat belegte Professor Fanchin anhand verschiedener Methoden, dass Gebärmutterbewegungen einen Einfluss auf bedeutende Vorgänge im Reproduktionsprozess, vor allem den Spermatransport und die Embryoimplantation, haben. Diese Dynamik gilt es zur verbesserten Therapie zu überwachen, wobei Ultraschall-Bilder eine gute Technik dafür sind. Zur Verminderung der Kontraktibilität bieten sich Utero-Stimulations- oder Utero-Relaxationstherapien an.

Natural Cycle IVF

Über einen neuen Trend in der IVF sprach Professor Michael von Wolff, Leiter der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Inselspital Bern: Natural Cycle IVF oder Monofollikuläre IVF. Diese schonende Therapie resultiert in höheren Embryoqualitäten, Vermeidung von OHSS sowie einer sehr kleinen Wahrscheinlichkeit für Zwillinge. Weitere Vorteile sind: wenige benötigte Konsultationen, eine einfache und schmerzfreie (monatliche) Aspiration, ein tiefes Risikoprofil und eine hohe Erfolgsrate. Andererseits ist Natural Cycle IVF eine anspruchsvolle Methode, da es ohne Hormoneinsatz eine vorzeitige Ovulation zu verhindern gilt. Dazu ist viel Erfahrung seitens des behandelnden Teams und grosse Flexibilität des Paares nötig. Mögliche Lösungen sind die Behandlung mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern (Prostaglandininhibitoren) oder Clomifencitrat zur Freisetzung von natürlichem LH und FSH. Noch sind diese Therapien kaum erforscht oder gar standardisiert. Professor von Wolff und das Berner Team erreichten jedoch bereits ermutigende Resultate mit Schwangerschaftsraten von bis zu 15 % pro Zyklus. Anzumerken ist noch, dass Natural Cycle IVFs nicht das Potenzial haben, stimulierte Zyklen zu ersetzen. Natural Cycle IVF ist nur bei einer kleinen Gruppe Patientinnen einzusetzen, bei denen auch COS die Erfolgsraten nicht erhöhen würde.

Stimulation bei reduzierter ovarieller Reserve

Dr. Markus Nitzschke ist Arzt am Milagro Kinderwunschzentrum Bodensee in Kreuzlingen. Sein Vortrag befasste sich mit dem Problem reduzierter ovarieller Reserve und möglichen Therapien. Er präsentierte dabei seine im Laufe der Zeit gemachten Beobachtungen. Konkrete wissenschaftliche Beweise für diese Theorien sind bis dato noch ausstehend. Die reduzierte ovarielle Reserve lässt sich in vier Stadien unterteilen: die Kom-

pensionsphase, den asynchronen Zyklus, die pathologische vorzeitige LH-Ausschüttung und das unterdrückte Follikelwachstum. Die Zyklusstörungen in den Stadien 2–4 werden mit Infertilität in Verbindung gebracht, was jedoch relativ einfach behandelt werden kann: Im Stadium 2 wird der Zyklus in der lutealen Phase mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (COCP) re-synchronisiert. Im Stadium 3 wird die LH-Ausschüttung mithilfe von Clomifencitrat gebremst. Und im Stadium 4 werden FSH und LH mit Ethinylestradiol unterdrückt. Laut Dr. Nitzschke sind trotz guter Ergebnisse weitere Untersuchungen zur Effizienz dieses Behandlungsansatzes nötig.

Probleme mit Oozyten-Qualität und -Quantität

Den Abschluss der diesjährigen Fertilitätskonferenz machte Professor Dominique de Ziegler, Leiter der Abteilung Gynäkologische Endokrinologie an der Universitätsklinik Cochin, Saint Vincent de Paul, Paris (Frankreich). Professor de Ziegler präsentierte Problemstellungen und Lösungsansätze im Zusammenhang mit der Qualität und Quantität der Oozyten nach der Follikel-Stimulation. Zunächst klärte er eine andauernde Konfusion auf: Eine schlechte (quantitative) ovarielle Reaktion bedeutet nicht inhärent eine schlechte Qualität und hat ihre Ursachen nicht im Alterungsprozess des Ovums. Fast 20 % aller fruchtbaren Frauen stellen sich als „poor responders“ heraus. Professor de Ziegler zeigte anhand von Studien deutlich auf, dass diese wirkungsvoll mit Wachstumshormonen behandelt werden können. Als Kontrast dazu stellte er mit der ovariellen Toxizität ein qualitatives Oozyten-Defizit vor. Dieses Problem

ergibt sich etwa aufgrund einer Chemotherapie oder durch regelmässigen Nikotinkonsum. Die Kernaussage des Referenten zum Umgang mit einer potenziell toxisch geschädigten Eizelle lässt sich einfach auf den Punkt bringen: Eine erfolgversprechende reproduktive Therapie kann frühestens 6 Monate nach der Eliminierung der Toxizitätsquelle, also zum Beispiel dem Rauchstopp, begonnen werden. Diesen Zeitrahmen benötigen die Follikel für eine vollständige Wiederherstellung der Fertilität.

Nach zwei Halbtagen des intensiven Austauschs rund um diese Präsentationen zog Dr. Gabriel de Candolle (Genf), Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (SGRM) und Honorary Chairman, ein positives Fazit über die „Conference on Reproductive Medicine“ 2012. Er schloss die Konferenz mit Dankesworten an die Referenten, Chairpersons der einzelnen Sessionen, Initianten und Organisatoren.

© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. Diese Publikation ist eine Dienstleistung von MSD für Ärzte. Die hier präsentierten Informationen widerspiegeln die unabhängigen Meinungen und Erfahrungen des Autors und nicht unbedingt die von MSD. Alle in dieser Publikation erwähnten Präparate sollten im Einklang mit der vom Hersteller publizierten Fachinformation eingesetzt werden.

Weitere Informationen:

*MSD Merck Sharp & Dohme AG
CH-6005 Luzern, Werfstrasse 4*

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 präantralen 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

Impressum

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

Herausgeber und Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20.
PD Dr. med. Petra Stute,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital,
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

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: Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8.

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 unaufgeforderte 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.

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-

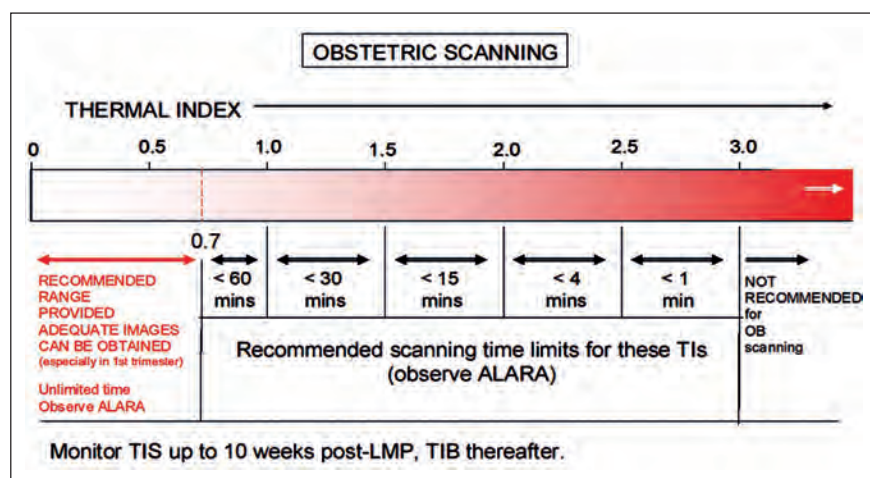
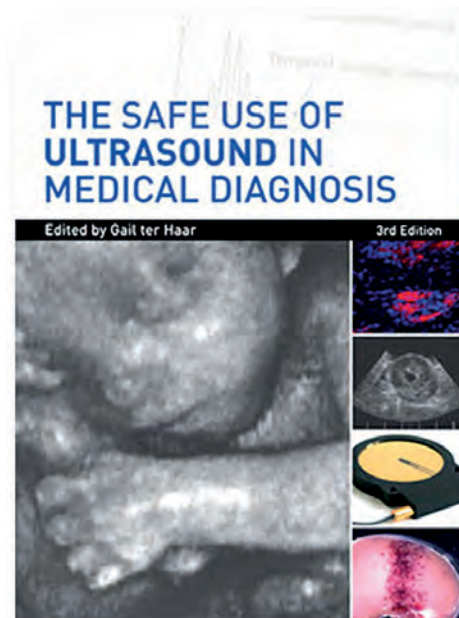


Abbildung 1: Britische Empfehlungen für die Zeit, wie lange eine Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft in Abhängigkeit zum TI („thermal index“) dauern darf. Der TI muss bei jedem in den USA und in der EU verkauften Ultraschallgerät am Monitor im Display erkennbar sein. Bis zur 10. SSW soll der TI-S („soft tissue“) und danach der TI-B („bone“) verwendet werden. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: [ter Haar G (ed). The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnose. 3rd ed. British Institute of Radiology, London, 2012].



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



Zestica™ Kinderwunsch – Gib den Spermien eine Chance!

Beweglichere Spermien erhöhen die Befruchtungswahrscheinlichkeit. In der Schweiz haben jedes Jahr ca. 20.000 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 wurde 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. M. S. Majid, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH, Baden, Schweiz: „Zestica Kinderwunsch stellt für mich eine große Bereicherung des frühen Kinderwunsches dar. Besonders bei Paaren, die noch keine größeren Therapien beanspruchen möchten, sehe ich es als sinnvoll. Sowie auch als psychischen Anstoß, um den Paaren eine leichte, aber wirkungsvolle Hilfe zu bieten.“

Erhältlich in Apotheken, bei Zur Rose und für Ärzte über Grossisten. Publikumspreis: CHF 44,90.

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
Österreich/Autriche/Austria

Tel.: +43 2236 710 777

E-Mail:

office@kairos-life.com

Nützen Sie die Welt

von Kairos:

www.kairos-life.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

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen

– 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

Calcimagon®-D₃ Forte leistet mehr für den Therapieerfolg!¹

800 IE Vitamin D

Bisphosphonate, PTH,
SERMs, HRT, Calcitonin,
Denosumab

1000 mg Calcium

Calcimagon®-D₃ Forte unterstützt die Compliance:

- **Kleinere Tablette** für eine einfachere Einnahme
- **1 x tägliche** Dosierung für eine bis zu 40% bessere Compliance²

**Einzige Kautablette mit 800 IE Vitamin D
und 1000 mg Calcium³**



¹ Tang BMP et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370:657-666.

² Saini D et al. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases, Am J Manag Care. 2009; 15(6):e22-e33.

³ Liste der zugelassenen Arzneimittel, www.swissmedic.ch, Stand 01.06.2012.

Calcimagon®-D₃/Calcimagon®-D₃ Forte: **Z:** Calcimagon®-D₃; Calcii carbonas 1250 mg (entspr. 500 mg elementares Calcium), Cholecalciferoli concentras 10 µg (entspr. Cholecalciferol 400 I.E.); Calcimagon®-D₃ Forte: Calcii carbonas 2500 mg (entspr. 1000 mg elementares Calcium), Cholecalciferoli concentras 20 µg (entspr. Cholecalciferol 800 I.E.) Hilfsstoffe: Aspartamum, Aromatica (Calcimagon®-D₃: Zitronen-, Spearmint- und Orangenaroma; Calcimagon®-D₃ Forte: Zitronenaroma), Antiox.: E320 (bei Orangenaroma), Excip. pro compresso. Darreichungsform: Kautablette. **I:** Therapie und Prophylaxe eines Calcium-/Vitamin-D-Mangels bei älteren Patienten. Unterstützung der Vorbeugung und der Therapie der Osteoporose. **D:** 1-2 Calcimagon®-D₃ bzw. 1 Calcimagon®-D₃ Forte Kautabletten pro Tag. **K:** Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Nephro- oder Urolithiasis, Hypervitaminose D; länger dauernde Immobilität, Niereninsuffizienz, Phenylketonurie. **V:** Leberinsuffizienz. **IA:** Phenytoin, Barbiturate, Digitalis-Präparate, Tetrazykline, Chinolinantibiotika, Levothyroxin, Natriumfluorid, Bisphosphonate, Eisenpräparate, Kortikosteroide, Thiaziddiuretika. **UAW:** Hyperkalzämie und Hyperkalziurie, gastrointestinale Beschwerden. Bei entsprechender Veranlagung und längerer Therapie mit hohen Dosen: Bildung von Konkrementen in den Harnwegen. **P:** Calcimagon®-D₃: 20*, 60* und 120*; Calcimagon®-D₃ Forte: 14, 30*, 60* und 90* Kautabletten. **Abgabekategorie:** D. **Vertrieb:** Takeda Pharma AG, Freienbach. Ausführlichere Informationen: vgl. Arzneimittelkompendium der Schweiz. *Kassenzulässig. 2012-CAL-010

Calcimagon®-D₃ Forte
Starke Kombination für starke Knochen

