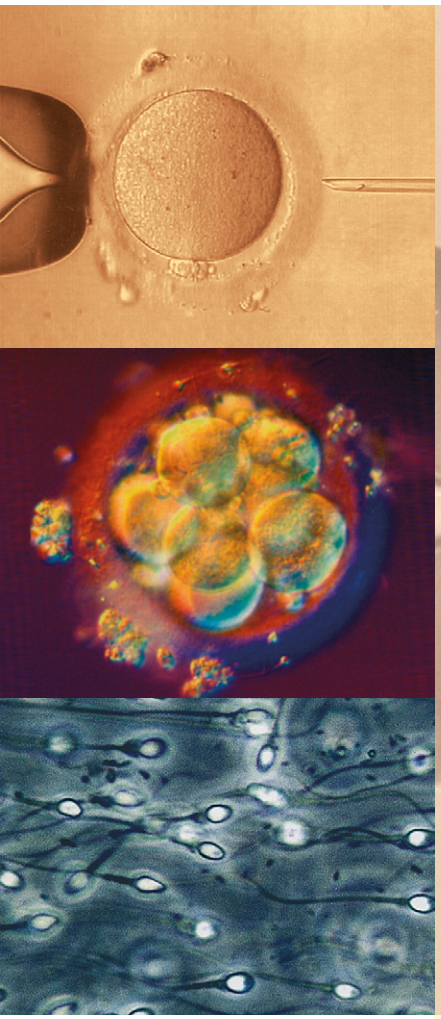
Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Mitteilungen der Gesellschaften

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2013; 10 (1), 49-77

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D·I·R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

SAVE THE DATE

11. DVR KONGRESS

27.11.-29.11.2025

Messe und Congress Centrum
Halle Münsterland **MÜNSTER**

Prof. Dr. rer. nat. Nina Neuhaus
Prof. Dr. med. Frank Tüttelmann
Prof. Dr. med. Volker Ziller

From Bench to Bedside and Back

AGRBM-Mitteilungen

AGRBM

Richtlinie 2012/39/EU der Kommission zur Änderung der Richtlinie 2006/17/EG hinsichtlich bestimmter technischer Vorschriften für die Testung menschlicher Gewebe und Zellen

Bestimmung der Infektionsserologie vor einer ART-Maßnahme

Mit der „EU-Richtlinie 2004/23/EG“ sollten einheitliche, EU-weit geltende Rahmenbedingungen für die Gewährleistung hoher Qualitäts- und Sicherheitsstandards bei der Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von Geweben und Zellen geschaffen werden. Die Hauptanwendungsgebiete der Richtlinie sind die Verwendung von menschlichen Geweben und Zellen für allogene Transplantationen und die Verarbeitung und Zubereitung von menschlichen Zellen und Geweben, aber auch Gameten-„Spenden“ (allgemein formuliert, hierunter zählen auch „Partnerspenden“) fallen unter diese Richtlinie. Zur Vermeidung der Übertragung von Infektionskrankheiten durch Gewebe und Zellen sollen „für Spender vorgeschriebene Laboruntersuchungen“ (§28 e) durchgeführt werden.

Die Richtlinie 2006/17/EG spezifiziert die technischen Anforderungen der EU-Richtlinie 2004/23/EG, die für „Spender“ von Gameten vorgeschriebenen Labortests werden in Anhang III genannt. Hiervon ausgenommen sind Gameten zur „Direktverwendung“ bei der Partnerspende (d. h. ART-Maßnahme ohne Kryokonservierung). Sobald jedoch Gameten nicht „direkt“ verwendet werden (d. h. verarbeitete und/oder gelagerte Keimzellen werden verwendet, die zur Kryokonservierung von Vorkernstadien oder Embryonen bestimmt sind), müssen Tests zum Nachweis von HIV 1 und 2, Hepatitis B und Hepatitis C durchgeführt werden. Wenn die genannten Tests positiv sind oder wenn keine Ergebnisse vorliegen, müssen die „Spenden“ getrennt gelagert werden. Bei Spenden von Dritten – beispielsweise bei der Donor-Insemination – sind weitere Tests erforderlich. Der Zeitrahmen für die Tests ist äußerst eng gesteckt, die Blutproben sind zum Zeitpunkt jeder Spende zu entnehmen.

Die Umsetzung der Richtlinie 2006/17/EG wurde in Deutschland mit der *Verordnung über die Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz (TPG-Gewebeverordnung – TPG-GewV)* vom 26.03.2008 realisiert. Demnach kann die Blutentnahme zur Bestimmung der Infektionsserologie innerhalb von 7 Tagen vor oder nach der Spende erfolgen [Anlage 3, 2. e) aa)], wenn zum Zeitpunkt der Spende keine Blutentnahme möglich ist.

Die Anforderungen an die Häufigkeit der Infektionsserologie bei einer „Partnerspende“ sind mit einem zusätzlichen Zeit- und Kostenaufwand für Patientenpaare und ART-Zentren verbunden, ohne den bereits üblichen hohen Sicherheitsstandard weiter zu erhöhen. Nach Beratungen der EU-Kommission durch Experten aus dem ART-Bereich wurden einige Anforderungen an Laboruntersuchungen mit der Richtlinie 2012/39/EU vom 26.11.2012 neu geregelt (www.agrbm.de/rechtundethik/richtlinien.php) Die bisher vorgeschriebene Testung bei jeder „Spende“ entfällt mit folgenden Begründungen:

„Was Partnerspenden von Keimzellen anbelangt, so belegen jüngste wissenschaftliche Erkenntnisse, dass die Anforderung, in festgelegten Zeitabständen von maximal 24 Monaten Tests durchzuführen, den Sicherheitsstandard der betreffenden Zellen nicht senken würde, sofern in den Gewebeeinrichtungen für Reproduktionsmedizin geeignete Sicherheits- und Qualitätssicherungssysteme gemäß Artikel 16 der Richtlinie 2004/23/EG angewandt werden. Während dieser Zeitintervalle können die Ergebnisse des beim betreffenden Spender zuvor durchgeführten Tests als zuverlässig gelten.“

„Die Testung zum Zeitpunkt jeder einzelnen Spende bewirkt einerseits keinen höheren Sicherheitsstandard der unter Partnern gespendeten Keimzellen, und andererseits hat die praktische Erfahrung gezeigt, dass diese Anforderung kostspielig und – sowohl für die Patienten als auch für die Gesundheitsversorgungssysteme – umständlich ist. Damit das angestrebte Sicherheitsniveau auf verhältnismäßigere Weise erreicht wird, sollte es den Mitgliedstaaten erlaubt sein, in festgelegten Zeitabständen eine Testung vorzuschreiben, wobei diese mindestens alle 24 Monate – anstatt wie bisher bei jeder Spende – erfolgen muss.“

Somit wird in Richtlinie 2006/17/EG der Punkt 4.2 in Anhang III *„Die Blutproben sind zum Zeitpunkt der Spende zu entnehmen.“* ersetzt durch *„Bei anderen Spenden als unter Partnern sind die Blutproben zum Zeitpunkt jeder Spende zu entnehmen. Bei Partnerspenden (nicht zur Direktverwendung) sind die Blutproben innerhalb von drei Monaten vor der ersten Spende zu entnehmen. Bei weiteren Partnerspenden desselben Partners sind weitere Blutproben entsprechend den nationalen Vorschriften, spätestens aber 24 Monate nach der vorherigen Probenahme, zu entnehmen.“*

Die Mitgliedstaaten sollen die Richtlinie bis zum 17. Juni 2014 umsetzen.

Autorin:
Dr. Ute Weißenborn
Frauenklinik Gyn. Endo. Repromed.
Med. Fakultät der RWTH Aachen
D-52074 Aachen, Pauwelsstraße 30
E-Mail: uweissenborn@ukaachen.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

AGRBM
Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V.
Ordentliches Mitglied im DVR e.V. | Mitglied im VBIO | www.agrbm.de

Einladung
zum 5. Praxisseminar der AGRBM vom 19.-21. April 2013 in Leipzig

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir möchten Sie und Euch ganz herzlich zum 5. Praxisseminar der AGRBM nach Leipzig einladen. Vom 19. bis 21. April 2013 wollen wir in bewährter Form zum Austausch von Erfahrungen und Meinungen zueinander finden. Nach 16 Jahren werden wir uns wieder einmal in Leipzig treffen. Nicht nur die Stadt hat sich in den vergangenen Jahren enorm entwickelt. Gerade auch unser Arbeitsgebiet ist geprägt von Veränderung und Weiterentwicklung. Verfolgen lässt sich das gut beim Besuch der Industrieausstellung, die seit dem Treffen 1997 in Leipzig ein wichtiger Bestandteil unserer jährlichen Tagung geworden ist. Wir freuen uns, auch diesmal wieder viele Vertreter der Industrie begrüßen zu können.

Auf eine Neuerung möchten wir besonders hinweisen. Auf Grund zahlreicher Nachfragen von jüngeren Kollegen wird es 2013 ein Forum für „Junge Biologen" geben, um sich den speziellen Fragestellungen von Neueinsteigern im IVF-Labor zu widmen. Einer guten Tradition folgend, laden wir am Samstagabend zu einem „Sächsischen Abend" im „Bayrischen Bahnhof" ein. Der Sonntagvormittag steht wieder ganz im Zeichen des Austausches von Tipps und Tricks sowie der Bewältigung des Troubleshootings im IVF-Labor in gewohnter offener Diskussionsrunde.

Wir freuen uns auf das gemeinsame Treffen, darauf vertraute Gesichter wieder zu sehen und neue willkommen zu heißen, Erfahrungen auszutauschen, zu diskutieren und zu schauen, was die Industrie für uns bereit hält – kurz: Wir freuen uns, Sie und Euch in Leipzig zu begrüßen.

Herzliche Grüße aus Mitteldeutschland

VERANSTALTUNGSORT:
Pentahotel Leipzig
Großer Brockhaus 3
04103 Leipzig
Tel. 0341/12920

Foto: LTM/M. Bader

AGRBM
Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V.
Ordentliches Mitglied im DVR e.V. | Mitglied im VBIO | www.agrbm.de

5. Praxisseminar der AGRBM vom 19.-21. April 2013 in Leipzig

Programm

Freitag,
19. April 2013
17.00 Uhr

Hauptversammlung der AGRBM
Come-together

Samstag
20. April 2013
8.30 - 17.00 Uhr

Wissenschaftlicher Teil

Use of the EmbryoScope in modelling a risk classification for aneuploidy in human embryos
(*Alison Campbell*, Manchester)

Kulturmedien in ART – ein Überblick
(*Karen Rosenberg*, Berlin)

Virtues and limitations of the mouse embryo assay used for QC of ART media
(*Michele Boiani*, Münster)

PKD und PID:
Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen
(*Andreas Hehr*, Regensburg)

Nabelschnurblut:
Stammzellquelle für die Behandlung maligner und nichtmaligner Erkrankungen
(*Erich Kunert*, Leipzig)

Stammzellen – nichts ist unmöglich?
(*Ursula Eichenlaub-Ritter*, Bielefeld)

Firmenpräsentation unter dem Motto:
Kulturbedingungen – alles für das Wohl von Keimzellen und Embryonen

Seminarteil:

Andrologie
WHO 2010 und die Umsetzung der RiLiBÄK
(*Verena Nordhoff, Sabine Strüwing*)

Forum Junge Biologen
Was ich noch nie gefragt habe, aber immer schon wissen wollte!
(*Marie Otte, Dorothee Weiss*)

Bedeutung morphologischer Auffälligkeiten von Eizellen und Embryonen
Diskussion anhand von aktuellem Bild- und Videomaterial
(*Thomas Ebner, Verona Blumenauer*)

Abendveranstaltung
20.00 Uhr
„Sächsischer Abend" im „Bayrischen Bahnhof"
Sächsische Mundart trifft bayrischen Gaumenschmaus

Sonntag,
21. April 2013
9.00 - 12.30 Uhr

Supervisoren-Treffen

Zusammenfassung der Seminare vom Samstag

Offene Diskussionsrunde

Veranstaltungsende gegen 12.30 Uhr

AGRBM
Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V.
Ordentliches Mitglied im DVR e.V. | Mitglied im VBIO | www.agrbm.de

5. Praxisseminar der AGRBM vom 19.-21. April 2013 in Leipzig

TEILNAHMEGEBÜHR

	bis 15.3.13	nach 15.3.13	Gesellschaftsabend
Mitglieder			
AGRBM / EFA	70,00 EUR	90,00 EUR	20,00 EUR
Nichtmitglieder	100,00 EUR	120,00 EUR	40,00 EUR

Die Teilnahmegebühren sind zu entrichten auf das Konto der AGRBM
Konto-Nr. 40005749
BLZ 508 501 50
Sparkasse Darmstadt
Stichwort: Leipzig 2013

ORGANISATION:

Verona Blumenauer, Kinderwunschzentrum Leipzig - Chemnitz
Ines Hoppe, Universitäts-Frauenklinik Jena
Bernd Junkersdorf, Kinderwunschzentrum Dresden
Katrin Pribbernow, Kinderwunschzentrum Magdeburg

Weitere Informationen auf
www.agrbm.de

UNTERKÜNFTE:

Pentahotel Leipzig
Großer Brockhaus 3
04103 Leipzig
Tel. 0341/12920

EZ 99,00 EUR
(Sonderpreis nur gültig bis zum 19.2.2013)
Zimmerreservierung bis zum 19.2.2013
unter dem Stichwort „IVF“

Weitere Hotels in der Nähe:

Hotel Ibis Leipzig
Zentrum Brühl 69
04109 Leipzig
Tel. 0341/21860

EZ ca. 55,00 EUR

Novotel Leipzig City
Goethestraße 11
04109 Leipzig
Tel. 0341/99580

EZ ca. 64,00 EUR

BRZ-Mitteilungen

BRZ

5. BRZ Intensivseminar, 24.–26. Januar 2013 – eine Nachlese

Kaum zu glauben – bereits das 5. BRZ Intensivseminar gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin liegt hinter uns. Es ist zur Institution geworden, ein MUSS für Weiterbildungsassistentinnen und -assistenten und viele zuweisende und interessierte niedergelassene Gynäkologinnen und Gynäkologen.

Drei Tage intensives Lernen und Austauschen untereinander, aber auch mit den Referenten, die in 20 Vorträgen den State of the Art vermittelten, fand sich ausreichend Möglichkeit zum Gespräch. Allen Referenten sei an dieser Stelle noch einmal herzlich gedankt, denn auch dieses Jahr erhielten sie kein Honorar für ihre Vorträge.

Um den praktischen Aspekt des Seminars noch zu verstärken, haben wir den Workshop „Praktische endokrinologische Befundung“ in das Programm genommen, der unter der Leitung von

Dr. med. Peter Sydow und Dr. med. Andreas Tandler-Schneider (beide Berlin).

Herrn **Professor Buehling** (Hamburg), Frau **Dr. Bullmann** (Hamburg) und Herrn **Dr. Jantke** (Berlin) sehr großen Zuspruch fand.

Auf dem GLS Campus, dem traditionellen Veranstaltungsort, fanden sich 90 Teilnehmer zusammen – die ideale Größe für das Seminar. Gleich zu Beginn lag der Syllabus jedem Teilnehmer vor und dient sicherlich als hervorragendes Nachschlagewerk lang über die Veranstaltung hinaus. Dank der finanziellen Unterstützung der drei relevanten Firmen auf dem Gebiet konnten die Kosten gering und der Standard der Rund-um-Versorgung hoch gehalten werden.

Das eingespielte Organisationsteam um **Monika Uszkoreit** hatte alles im Griff. Frau **Schworm** und Frau **Bohn** sei an dieser Stelle noch einmal herzlich gedankt.

Die ausschließlich begeisterten Anmerkungen auf den Evaluationsbögen – *„das beste Seminar, das wir je erlebt haben“* – hat uns nicht nur gefreut, sondern das wissenschaftliche Konzept von Herrn **Dr. Tandler-Schneider** und des BRZ-Vorstands bestätigt.

Das Datum für das 6. Seminar steht bereits fest: 24.–26. Januar 2014 gleiche Stelle – gleiche Welle!

Korrespondenzadresse:
Monika Uszkoreit
BRZ Geschäftsführung
E-Mail: uszkoreit@repromed.de

Ankündigung der Ordentlichen Mitgliederversammlung des Bundesverbandes Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ)

Freitag, 03.05.2013

19.00	Auftakt mit einem Vortrag

Samstag, 04.05.2013

9.00–13.00	Fortbildungsveranstaltung mit Vorträgen zum Komplex Kryokonservierung
14.00–ca. 18.00	Ordentliche Mitgliederversammlung

Anschließend gemeinsame Gestaltung des Abends

Sonntag, 05.05.2013

Berlin Spezial und Verabschiedung

Tagungsort (wie immer): Abion Hotel Berlin Spreebogen

Die Mitglieder des BRZ erhalten die offizielle Einladung und eine Tagungsordnung bzw. Ablaufbeschreibung Ende März 2013.

Satzungsleistungen einiger gesetzlicher Krankenkassen

Der BRZ hat seinen Mitgliedern das nachstehende Muster eines Patienteninformationsschreibens an die Hand gegeben, in dem die gesetzlichen Kassen aufgeführt sind, die Satzungsleistungen auf dem Gebiet „Künstliche Befruchtung“ anbieten. Zwar ist die Liste der Kassen ohne Anspruch auf Vollständigkeit und auch ohne Gewähr, die Ausführungen zur Abrechnung dieser Leistungen sind jedoch eindeutig und „mit Gewähr“.

Muster eines Patienteninformationsschreibens zur Abrechnung von Maßnahmen der „künstlichen Befruchtung“ als Satzungsleistung einer gesetzlichen Krankenkasse

Liebes Patientenpaar,

Sie sind beide Mitglied einer gesetzlichen Krankenkasse und unterliegen bei der anstehenden Kinderwunschbehandlung (IVF oder ICSI) daher bestimmten Vorgaben des Gesetzgebers, damit die Solidargemeinschaft 50 % der Behandlungskosten für 3 Zyklen IVF oder ICSI übernimmt:

– Alter der Frau 25–40 Jahre
– Alter des Mannes 25–50 Jahre
– Miteinander verheiratet
– Einreichung und Genehmigung eines Behandlungsplans

Seit Mitte des Jahres 2012 bieten nun einige gesetzliche Krankenkassen* Kinderwunschpaaren eine über die 50%-Regelung hinausgehende finanzielle Unterstützung und in manchen Fällen auch Vergünstigungen, die über die anderen Vorschriften (s. o.) hinausgehen. **Wir begrüßen diese Erleichterungen und werden Sie bei der Beantragung unterstützen.**

Zwei grundsätzlich unterschiedliche Verfahren bei der Abrechnung ergeben sich aus der Art der Zusatzregelung:

1. Bietet die Kasse dem anspruchsberechtigten Personenkreis (beide Mitglieder der gleichen Kasse!) Ausnahmen hinsichtlich der Altersgrenzen, des Familienstatus, oder die Kostenübernahme für Therapien zusätzlich zur maximal zulässigen Zahl an Behandlungszyklen, dann besteht für die Praxis keine Möglichkeit, Ihre Behandlung über die Chipkarte abzurechnen.

   Sie erhalten daher **eine Rechnung nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ), die Sie bei Ihrer Kasse zur Bezuschussung auf der Basis der „Kostenerstattung“ einreichen.**
2. Die Krankenkasse senkt den Eigenanteil der nach § 27a SGB V anspruchsberechtigten Patienten unter Beibehaltung der übrigen Anspruchsvoraussetzungen des § 27a SGB V (s. o.) von 50 oder gewährt einen festen Zuschuss.

   Die Abrechnung erfolgt über Ihre Chipkarte. Sie erhalten einen Behandlungsplan nach Muster 70 oder 70A und nach Behandlung die Eigenanteilsrechnung, die Sie dann Ihrer Krankenkasse zur Erstattung bzw. Bezuschussung auf der Basis der Satzungsleistung vorlegen. Die Kasse erstattet Ihnen zusätzlich zu den 50 % noch die Satzungsleistung.

* Von den seit 1.1.2012 gesetzlich eröffneten Möglichkeiten machen nach dem Kenntnisstand des BRZ bisher die folgenden Krankenkassen Gebrauch (Angaben ohne Gewähr!):

– Actimoda (früher BKK ALP plus)
– BKK Akzo Nobel Bayern
– BKK EWE
– BKK exklusiv
– BKK Scheufelen
– BKK Textilgruppe Hof
– BKK Wirtschaft & Finanzen
– BKK VBU (auch außerhalb der Altersgrenzen und Nicht-Verheiratete)
– AOK Rheinland Pfalz/Saarland
– HEK
– BKK B. Braun Melsungen (diese Kasse wird für ihre Versicherten den Eigenanteil völlig übernehmen!)
– BKK Verbund Plus
– atlas BKK ahlmann
– IKK gesund plus
– Knappschaft (zu 100 %)
– Bahn-BKK

Weitere Kassen sind dazu in interner Beratung. Daher macht es Sinn, dass Sie sich an Ihre gemeinsame Krankenkasse wenden und nach der Beteiligung an diesen Satzungsleistungen fragen.

Korrespondenzadresse:
Monika Uszkoreit
BRZ Geschäftssführung
E-Mail:uszkoreit@repromed.de

BRZ-Herbsttreffen 2012 – eine Zusammenfassung

Im Rahmen des XXVI. Symposiums der deutschen IVF-Zentren in Köln fand am 8. Dezember 2012 das traditionelle BRZ-Herbsttreffen im Museum Ludwig statt. An dieser Stelle danken wir noch einmal ausdrücklich den Veranstaltern des Jahrestreffens für das gelungene Konzept.

Auf der Tagesordnung des BRZ-Herbsttreffens standen erneut spannende Themen aus dem Bereich Berufsrecht, Politik und Abrechnung sowie diverse Verbandsinterna. Eine unter den Mitgliedern durchgeführte Umfrage zur Zufriedenheit mit den BRZ-Veranstaltungen und den Wünschen der Mitgliedszentren wurde ebenfalls vorgestellt.

Der 1. Vorsitzende, Herr **Dr. Hilland,** begrüßte die zahlreich erschienenen Mitglieder und trug seinen Bericht zur Berufspolitik und zu den facettenreichen Aktivitäten des Verbands vor. Eine Nachlese der sowohl von den Mitarbeitern der Zentren als auch von Vertretern der Versicherungswirtschaft gut besuchten vier Abrechnungsseminare wurde vorgestellt. Weitere Abrechnungsseminare – insbesondere für die Mitarbeiter der Einrichtungen – werden dieses Jahr folgen.

Die Abrechenbarkeit von Einmalführungshülsen als Sprechstundenbedarf, der rechtssichere Umgang mit dem Wahlrecht gemischt versicherter Paare und das unbedingt zu unterlassende Leistungssplitting (Abrechnung von IVF als Sachleistung und ICSI nach den Vorgaben der GOÄ) wurden diskutiert. Die laufenden Gespräche mit einzelnen privaten Krankenversicherern zur Verbesserung und Vereinheitlichung des Ablaufs bei berechtigten Anträgen der Versicherten auf Kostenerstattung wurden dargestellt und ein Informationsblatt der niedersächsischen Beihilifestellen vorgestellt, das hoffentlich Vorbildfunktion für andere Bundesländer haben wird.

Unklarheiten im Umgang mit den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) zu Ejakulatuntersuchungen, speziell bei der Abrechnung der EBM-Gebührenordnungsziffer 08540, bedürfen noch einer abschließenden Stellungnahme der BÄK.

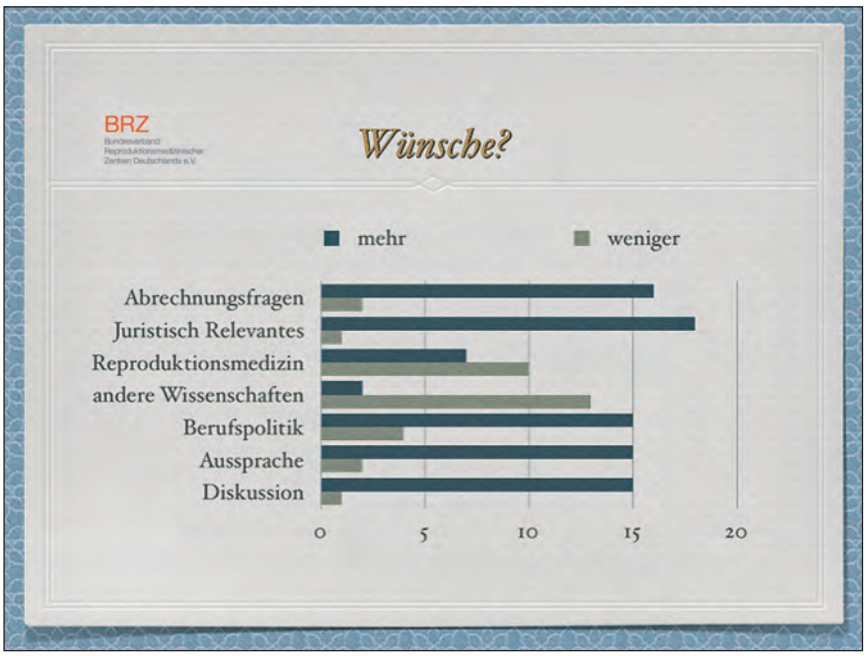


Abbildung 1: Geäußerte Wünsche zu den Inhalten der BRZ-Veranstaltungen

Herr **Dr. Gnoth** erläuterte in seinem Vortrag den bereits in der November-Ausgabe des FRAUENARZT erschienenen, gemeinsam mit Herrn Dr. Hilland verfassten Artikel zur Interpretation von Spermiogrammen bei unerfülltem Kinderwunsch. Die verwendete Studie ist besonders im Hinblick auf die lästigen und unzulässigen Verweise nicht nur der privaten Versicherer auf die Interpretation nach dem Laborhandbuch WHO 2010 von Bedeutung. Das Handbuch will ein Leitfaden für die Ejakulatuntersuchung sein – keine Leitlinie für die Indikation einer ICSI!

Die rechtssichere Vorgehensweise bei der Abrechnung von IVF- oder ICSI-Zyklen, bei denen im Notfall der Embryotransfer, beispielsweise aufgrund einer Hyperstimulation, nach einer Kryokonservierung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen muss, wurde diskutiert. Das Thema wird in der nächsten Sitzung des Arbeitskreises Abrechnung des BRZ weiter debattiert.

„Neues aus der Welt des Rechts“, der inzwischen als Klassiker geltende und bei den Mitgliedern sehr geschätzte Vortrag Herrn **Dr. Möllers,** befasste sich wieder mit den aktuellen rechtlichen Fragestellungen. Herr **Rechtsanwalt Eberlein** stellte die Details zu einem spannenden Prozess vor dem OLG Nürnberg in Sachen PKV-Abrechnung und der leider immer wieder auftauchenden Fehlinterpretation der Vorgaben des ESchG zur Anzahl der zu kultivierenden Embryonen dar.

Vor einem abschließenden Bericht von **Frau Uszkoreit** aus der Geschäftsstelle, stellte **Herr Nassar** die Ergebnisse der aktuellen Umfrage zur Zufriedenheit der Mitglieder mit den BRZ-Veranstaltungen vor. Die Mehrheit der Zentren hatte an der Umfrage teilgenommen: 74 % der Befragten äußerten den Wunsch, den zeitlichen Rahmen wie bisher bei 2 Veranstaltungen pro Jahr zu belassen, während sich 17 % für ein einzelnes Treffen im Jahr aussprachen und 9 % sich nicht festlegen wollten. Erfreuliche 82 % der befragten Mitglieder waren mit den derzeitigen Inhalten der beiden Veranstaltungen zufrieden, 12 % waren unzufrieden und 6 % machten diesbezüglich keine Angabe. Abbildung 1 stellt die geäußerten Wünsche zu den Inhalten der Veranstaltungen dar.

Mitglieder des BRZ finden die Vorträge sowie die Inhalte der Tagungsmappen im Mitgliederbereich des Internetauftritts www.repromed.de!

Korrespondenzadresse:
Najib Nassar
Schriftführer des BRZ
E-Mail: nassar@ivfzentrum.de

DGA-Mitteilungen

Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie hat bei der letzten Mitgliederversammlung in Berlin 2 neue Mitglieder in den Vorstand gewählt.

Zunächst sei an dieser Stelle aber Herrn Professor **A. Meinhardt** für einen zusammen mit Prof. **W. Weidner** exzellent organisierten DGA-Kongress und die damit verbundene Vorstandstätigkeit gedankt.

Weiterer großer Dank gilt dem scheidenden Sekretär Herrn Prof. **H.-C. Schuppe,** der das Sekretariat über 6 Jahre geleitet, geprägt und mit der Einführung einer Geschäftsstelle in das moderne Jetzt geführt hat.

Dr. **M. Beintker** hat die Tagungspräsidentschaft für 2015 zusammen mit dem DVR übernommen und das Sekretariat wurde Prof. **H. Sperling** übertragen.

Korrespondenz ist somit über:

die Geschäftsstelle der DGA c/o WICARA
D-44269 Dortmund, Amsterdamer Weg
E-mail: geschaeftsstelle@dgandrologie.de

oder

Prof. Dr. Herbert Sperling
Urologische Klinik
Kliniken Maria Hilf GmbH
D-41063 Mönchengladbach
Viersener Straße 450
E-Mail: herbert.sperling@mariahilf.de

möglich.

An dieser Stelle muss auch die neue Homepage erwähnt werden, die – von Dr. **F. Tüttelmann** initiiert und betreut – einen Besuch wert ist: http://www.dg-andrologie.de/

Schon vor der offiziellen Ausschreibung sei an den DGA-Forschungspreis erinnert, Weiteres folgt!

Im Namen des Vorstandes
Herbert Sperling
Sekretär

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Glander ist Ehrenmitglied der DGA

H.-J. Glander (Foto: privat)

Herr **Professor Dr. med. Hans-Jürgen Glander,** ehemaliger Leiter der Sektion Andrologie an der Universitätshautklinik Leipzig und Direktor des dortigen Ausbildungszentrums der European Academy of Andrology, wurde in Anerkennung seiner Grenzen überwindenden Verdienste um die Andrologie in Deutschland und seines Einsatzes für die Gesellschaft, unter anderem als langjähriges Vorstandsmitglied und Vizepräsident von 1991–1997, zum Ehrenmitglied der DGA gewählt.

Die Ernennung erfolgte im Rahmen des 7th European Congress of Andrology am 30. November 2012 in Berlin.

Prof. Dr. med. Hans Helmut Pusch zum 65. Geburtstag

H. H. Pusch (Foto: privat)

Am 5. Dezember 2012 hat **Professor Dr. Hans Helmut Pusch,** ein Wegbereiter der interdisziplinären Andrologie im deutschsprachigen Raum, seinen 65. Geburtstag begangen.

Hans Helmut Pusch wurde am 5. Dezember 1947 im steirischen Leoben in Österreich geboren. Nach Schulzeit und Matura wandte sich Hans Pusch der Humanmedizin zu und studierte von 1970–1976 an der Karl-Franzens-Universität in Graz. Mit erfolgreichem Abschluss und Promotion im Gepäck führten ihn „Wanderjahre" der Weiterbildung gen Norden, wo er zunächst als Medizinalassistent in der Chirurgie und der Inneren Medizin am Elisabeth-Krankenhaus in Essen tätig war, und schließlich 1978 an die Dermatologische Klinik des Universitätsklinikums in Hamburg-Eppendorf kam. Hans Pusch arbeitete hier in der Abteilung für Andrologie als Assistent von Prof. Dr. Carl Schirren und fasst diese berufliche „Initiation" selbst folgendermaßen zusammen: *„Als ich 1978 aus Österreich kommend eine Assistentenstelle bei Professor Schirren antrat, wurde mir sofort klar, dass ich einen äußerst strengen, aber überaus kompetenten Lehrer vor mir hatte, der sich durchaus der Qualität der Lehrinhalte, welche er vermittelte, bewusst war. Der Lohn dafür, die Zeit durchgestanden zu haben, zeigte sich in dem Moment, als ich in Graz andrologisch auf mich allein gestellt war. Fehlerfreies Arbeiten stellte kein Problem dar …"*

Zur damaligen Zeit war die Andrologie allerdings weit entfernt von einer Verankerung als eigenständiger Spezialdisziplin in der ärztlichen Weiterbildung. Folglich trat Hans Pusch nach seiner Rückkehr an die Alma Mater in Graz eine Facharztausbildung an der geburtshilflich-gynäkologischen Universitätsklinik an, war hier unter dem Ordinarius Prof. Dr. Erich Burghardt von 1979–1994 als Assistent und Oberarzt tätig. Mit Burghardt als Klinikchef, Modernisierer und Mentor konnten andrologisch-reproduktionsmedizinische Themen weiter bearbeitet und das Gebiet als Schwerpunkt in Patientenversorgung und Forschung etabliert werden. Neben zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen, nationalen und internationalen Vorträgen – unter anderem zu Fragen der klinisch-andrologischen Diagnostik, der Spermienfunktion und der Pharmakotherapie männlicher Fertilitätsstörungen – spiegelt sich dies in der 1988 eingereichten Habilitationsschrift mit dem Thema „The Importance of Sperm Motility for the Fertilization of Human Oocytes in vivo and in vitro" wider. In der Laufbahn als Hochschullehrer erfolgte 1992 die Zuerkennung des Titels „Universitätsprofessor".

Mit seinen Spezialgebieten, der Andrologie sowie der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, ist Hans Pusch nun bereits über Jahrzehnte erfolgreicher „Brückenbauer". Dies gilt für die ärztliche Zuwendung und Beratung seiner Patienten bzw. Paare mit unerfülltem Kinderwunsch, die er seit 1994 in eigener Ordination in Graz im „Ambulatorium für Andrologie und Reproduktionsmedizin" in Graz mit zusätzlichen Schwerpunkten für Osteoporose und Hormondiagnostik betreut.

Es gilt vor allem aber auch für die Belange der Andrologie, die Hans Pusch ganz im Sinne seines Lehrers Carl Schirren als interdisziplinäre Herausforderung auffasst. So darf an dieser Stelle an die Internationalen Grazer Andrologie-Symposien erinnert werden, die in den Jahren 1994 und 2000 zugleich als 6. bzw. 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie fungierten.

Aber Hans Pusch hat sich nicht nur als Tagungspräsident und hervorragender Gastgeber in seinem Heimatland, der Steiermark, um die Andrologie im deutschsprachigen Raum verdient gemacht, sondern auch als langjähriges Vorstands- und Beiratsmitglied der DGA, von 1994–1998 als Schatzmeister der Gesellschaft. Die Aktivitäten als Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie in späteren Jahren sollen hier ebenfalls nicht unerwähnt bleiben.

Was wünscht man nun einem „65er"?

Lieber Herr Pusch, mögen Sie zusammen mit Ihrer Frau und im Kreise Ihrer Familie gesunde und glückliche Dekaden verbringen, in denen Sie bei aller Schaffenskraft auch die Früchte Ihrer Arbeit genießen und sich „Müßiggängen" widmen dürfen!

Prof. Dr. Hans-Christian Schuppe
Gießen

DGE-Mitteilungen

Vortragspreis für Stammzellen und Gebärmutterkrebs an Frau Kristin Weiss

Auszeichnung bei der Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft in Frankfurt.

Die Preisträgerin Frau Kristin Weiss mit dem Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKM, Prof. Dr. Ludwig Kiesel.

Frau Kristin Weiss, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster (UKM), wurde mit dem ersten Vortragspreis „Neues aus der Wissenschaft“ der Deutschen Menopause Gesellschaft ausgezeichnet.

Der mit € 1250,– dotierte Preis wurde bei der Jahrestagung der Gesellschaft in Frankfurt am Main für den Beitrag „siRNA-vermitteltes Silencing des Stammzellmarkers Msi1 führt zur Hemmung des Endometriumkarzinoms in vivo“ verliehen.

Frau Weiss gelang es im Rahmen ihrer von Herrn Priv.-Doz. Dr. Martin Götte betreuten Doktorarbeit zu zeigen, dass das Ausschalten des Stammzellfaktors Msi1 zu einer Hemmung des Wachstums des Endometriumkarzinoms in einem Mausmodell führt. Eine molekulare Analyse konnte hierbei einen Zusammenhang zur Telomerase, einem weiteren für die Tumorenstehung wichtigen Stammzellfaktor herstellen. Die Daten im vorklinischen Tiermodell deuten darauf hin, dass die Hemmung endometrialer Tumorstammzellfunktionen einen wichtigen neuen Ansatz zur Therapie peri- und postmenopausaler Endometriumhyperplasien und des Endometriumkarzinoms liefern könnte.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. Ludwig Kiesel
Universitätsklinikum Münster
E-Mail: ludwig.kiesel@ukmuenster.de

Neue Mitglieder der Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin der DGE

Prof. Dr. Dr. Ralf Einspanier, Berlin
PD Dr. Martin Götte, Münster
Prof. Dr. Bernd Hoffmann, Gießen
Prof. Dr. Artur Mayerhofer, München
Prof. Dr. Ludwig Wildt, Innsbruck
Prof. Dr. Ludwig Kiesel, Münster (Sprecher)

DGGEF-Mitteilungen

Notfallkontrazeption – ein Update*

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V. – Update vom 6.2.2013

T. Rabe[1] (DGGEF e. V.) und C. Albring (BVF e. V.)[2]
zusammen mit dem Arbeitskreis „Postkoitale Kontrazeption": H-J. Ahrendt[3], E. Merkle[4], K. König[5], G. Merki[6]

Aus der [1]Universitäts-Frauenklinik, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Präsident der DGGEF e.V., Heidelberg; dem [2]Berufsverband der Frauenärzte e.V., Präsident, Hannover, der [3]Praxis für Frauenheilkunde, Klinische Forschung und Weiterbildung, Magdeburg, aus [4]Bad Reichenhall, vom [5]Berufsverband der Frauenärzte e.V., Steinbach/Ts. und aus der [6]Universitäts-Frauenklinik Zürich

Aus gegebenem Anlass möchten die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin und der Berufsverband der Frauenärzte im Folgenden eine kurze Stellungnahme abgeben.

Notfallkontrazeption in Deutschland

Mit mehr als 400.000 Verordnungen pro Jahr stellt die postkoitale Kontrazeption in Deutschland einen relevanten Aufgabenbereich in Praxis und Klinik dar, wobei durch die Notfallkontrazeption zahlreiche ungeplante Schwangerschaften einschließlich evtl. nachfolgender Schwangerschaftsabbrüche vermieden werden. 29 % der Verordnungen der Pille danach entfallen auf Patientinnen unter 20 Jahren (Abb. 1).

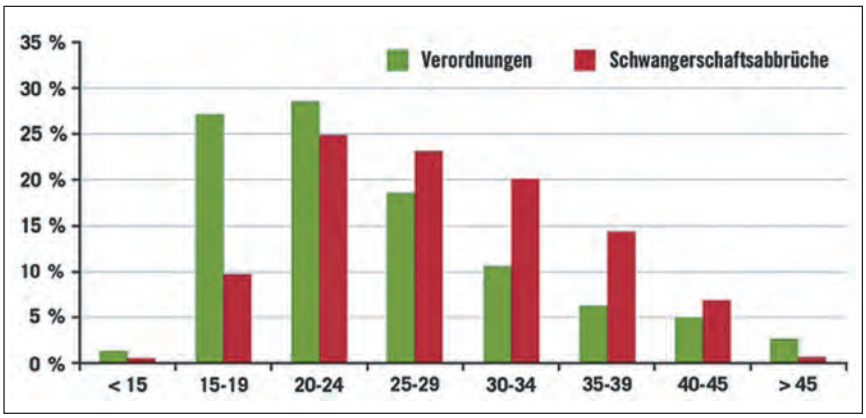


Abbildung 1: Verordnung oraler Notfallkontrazeptiva und Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland 2011 nach dem Alter der Patientinnen. Erstellt nach Daten aus [IMS, VIP 2011 & Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2012]: 57 % der Verordnungen oraler Notfallkontrazeptiva bei Frauen bis 25 Jahren vs. 35 % der Schwangerschaftsabbrüche, umgekehrte Verteilung in der Altersgruppe > 25–40 Jahre.

Methoden zur Notfallkontrazeption in Deutschland

Unter postkoitaler Kontrazeption versteht man die Anwendung von Kontrazeptionsmethoden nach ungeschütztem Verkehr oder inadäquater Anwendung von Kontrazeptiva zur Verhinderung ungewollter Schwangerschaften und Senkung der Rate an Schwangerschaftsabbrüchen. Die Schwangerschaftsrate bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr pro Zyklus liegt bei 8/100 Frauen. Einen Überblick über die in Deutschland zugelassenen Methoden Levonorgestrel- und Ulipristal- bzw. die „Off-label"-Anwendung der postkoitalen Einlage einer Kupferspirale (Ausnahme „Kupferkette" GyneFix®, das Multiload-Cu 250 [CE], Multiload-Cu 375 [CE] und das Multiload-Cu 375 SL [CE]) gibt Tabelle 1. Die „Pille danach" und die „Spirale danach" sind den Verhütungsmethoden zuzuordnen und eindeutig von der oralen Gabe von Mifepriston zum medikamentösen Schwangerschaftsabbruch abzugrenzen.

Derzeit sind in Deutschland zwei Wirkstoffe zur postkoitalen Verhütung zugelassen: Ulipristalacetat 30 mg (ellaOne®) und Levonorgestrel 1,5 mg (PiDaNa®). Hormonelle postkoitale Kontrazeptiva sind für die notfallmäßige Anwendung vorgesehen und eignen sich nicht zur regelmäßigen Schwangerschaftsverhütung, unter anderem, da sie der regelmäßigen Einnahme kombinierter oraler hormonaler Kontrazeptiva bezüglich der Sicherheit unterlegen sind (Tab. 1).

Wirkmechanismen der hormonellen Notfallkontrazeptiva

Ulipristalacetat 30 mg (ellaOne®) ist ein selektiver Progesteronrezeptor-Modulator (SPRM) mit einer Halbwertszeit von 32 Stunden. Rezeptor-Modulatoren haben gewebespezifisch agonistische oder antagonistische Aktivität. Dies beruht auf der unterschiedlichen gewebe-

* Vorversionen des Beitrages sind bereits als Serie in der Zeitschrift „Frauenarzt" (2009), „Gyne" (2011, 2012) und im „Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie" (2011) erschienen.

Tabelle 1: Postkoitale Kontrazeption – Übersicht.

Behandlungsschema	Zeitpunkt der Erstanwendung nach ungeschütztem Verkehr	Wirkmechanismus	Wirksamkeit	Datenlage	Kommentar
Ulipristalacetat (30 mg als Einzeldosis)	Einnahme so schnell wie möglich Zulassung bis 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr	Hemmung der Follikelreifung und Verschiebung der Ovulation	ca. 75–84 % (im Vergleich zu LNG überlegen) Abnahme der Effektivität in Abhängigkeit vom Abstand zwischen ungeschütztem GV und Einnahme der Medikation	Daten von 3368 Frauen aus 2 Vergleichsstudien	Neue Standard-Methode
Levonorgestrel (Einzeldosis von 1,5 mg)	Einnahme so schnell wie möglich Zulassung bis 72 Stunden nach ungeschütztem GV	Hemmung der Follikelreifung und Verschiebung der Ovulation	52–69 % Abnahme der Effektivität in Abhängigkeit vom Abstand zwischen ungeschütztem GV und Einnahme der Medikation	Daten von 3368 Frauen aus 2 Vergleichsstudien	Bisher Standard-Methode
Kupfer-IUD	Bis 120 Stunden nach ungeschütztem GV	Nidationshemmung	99 %	Meta-Analyse mit 20 Studien und mit > 8000 Frauen	z. B. GyneFix*, Multiload-Cu 250 (CE), Multiload-Cu 375 (CE) und Multiload-Cu 375 SL (CE) haben eine Zulassung für diese Indikation; IUD ohne Zulassung = „off-label"

* auch für Nullipara geeignet

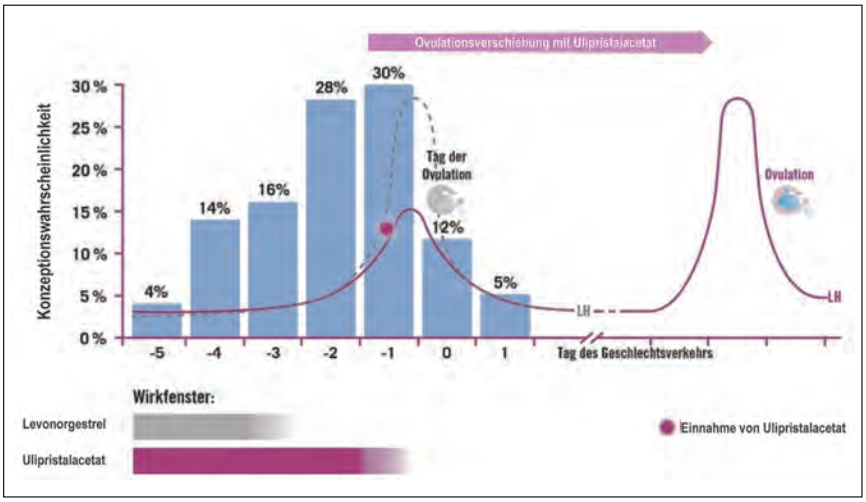


Abbildung 2: Bei Gabe kurz vor der Ovulation (im ansteigenden LH-Spiegel) kann nur Ulipristalacetat durch Senken des LH-Spiegels den Eisprung noch verzögern. An den beiden Tagen vor der Ovulation, wenn das Konzeptionsrisiko am größten ist, kann der Eisprung mit Levonorgestrel nicht mehr verhindert werden. Quelle: HRA Pharma Deutschland GmbH. Nachdruck mit Genehmigung.

spezifischen Verteilung der für die Progesteronwirkung notwendigen Kofaktoren des Progesteronrezeptors [1]. Auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse übt Ulipristalacetat eine agonistische Aktivität auf die Progesteronrezeptoren aus. Über negative Rückkopplung wird die LH-Produktion reduziert, der LH-Peak verhindert und somit der Eisprung verschoben. Ulipristalacetat kann als selektiver Progesteronrezeptor-Modulator auch noch bei ansteigendem LH-Spiegel das LH-Level wieder senken, den LH-Peak verschieben und somit die Ovulation verzögern [2] (Abb. 2). An den zwei Tagen vor der Ovulation ist das Konzeptionsrisiko am größten [3].

Levonorgestrel ist ein synthetisches Gestagen mit agonistischer Wirkung auf den Progesteronrezeptor mit einer Halbwertszeit von 43 Stunden. Dieses wirkt auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse. Über negative Rückkopplung wird die LH-Produktion reduziert, der LH-Peak verhindert und somit die Ovulation verschoben [4].

Die Wirkung der beiden hormonellen Methoden der Notfallkontrazeption mit Ulipristalacetat und Levonorgestrel besteht in der Hemmung der Follikelreifung und somit einer Verzögerung der Ovulation durch Unterdrückung des LH-Peaks. Im Gegensatz zu Ulipristalacetat kann Levonorgestrel bei bereits ansteigendem LH-Spiegel die Ovulation nicht mehr unterdrücken. Ulipristalacetat hingegen kann bei bereits ansteigendem LH-Spiegel und einer Follikelgröße von 18 mm die Ovulation noch verschieben [2]. Die verzögerte Ovulation erfolgt etwa 5 Tage später. Dies ist ausreichend, um das fertile Fenster zu schließen, da die Spermien im weiblichen Genitaltrakt (d. h. Uterus und Tuben) nur eine maximale Überlebenszeit von 3–5 Tagen haben [5].

Allerdings ist auch Ulipristalacetat nach erfolgtem LH-Peak und eingetretener Ovulation für die Lebensdauer der Oozyte – 12 bis 14 Stunden – unwirksam. Es besteht eine überlegene Wirksamkeit von Ulipristalacetat gegenüber Levonorgestrel im Zeitfenster von 0–24 bzw. 0–72 Stunden [6]. Im Gegensatz zu Levonorgestrel ist Ulipristalacetat zur Notfallkontrazeption bis 5 Tage nach ungeschütztem

Verkehr zugelassen, dennoch sollte es so frühzeitig wie möglich angewendet werden. Sowohl Levonorgestrel 1,5 mg als auch Ulipristalacetat 30 mg wirken in den verwendeten Dosen und bei einmaliger Gabe nicht implantationshemmend [7] und auch nicht abortiv.

Kupfer-IUD: Eine postkoital, bis zum 5. Tag nach ungeschütztem Verkehr eingesetzte Spirale (IUD) wirkt über eine Implantationshemmung.

Im Folgenden sind die wichtigsten Punkte, die bei der Anwendung der postkoitalen Notfallkontrazeption zu beachten sind, zusammengefasst.

1. Indikationen: Einnahme der Postkoital-Pille bei ungeschütztem Verkehr zu jedem Zykluszeitpunkt. Einen Sonderfall stellt die „vergessene Pille“ dar. Indiziert ist die „Pille danach“ bei folgenden Situationen: Vergessen einer reinen Gestagenpille ohne Ovulationshemmung, Vergessen von 2 oder mehr Pillen einer reinen Gestagenpille mit Ovulationshemmung oder eines Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparates (KOK) – auch bei versehentlicher Verlängerung der Pillenpause um mehr als einen Tag. Die Pille ist nach der Einnahme der „Pille danach“ weiter regulär einzunehmen. Bis zum Ende des Zyklus ist aber zusätzlich mit Barrieremethoden (Kondom) zu verhüten. Eine Gabe der Postkoital-Pille am Tag des Vergessens einer Kombinationspille ist nicht notwendig. Weitere Indikationen siehe WHO-Stellungnahme (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/en/index.html).

2. Kontraindikationen: Absolute Kontraindikation: Bestehende Schwangerschaft. Relative Kontraindikationen sind eine ausgebliebene Menstruation im vorangegangenen Zyklus und bereits mehrfach erfolgter ungeschützter Geschlechtsverkehr. Die „Pille danach“ sollte nur im Ausnahmefall mehrfach im Zyklus verordnet werden.

3. Voraussetzung für die Anwendung: Rechtliche Bestimmungen sind in Abhängigkeit vom Alter der Jugendlichen zu beachten. Die Einwilligungsfähigkeit ist bei Minderjährigen – besonders < 14 Jahren – zu überprüfen und zu dokumentieren. Hier sind die juristischen Empfehlungen von C. Halstrick [8–11] zu beachten. Ausschluss absoluter und relativer Kontraindikationen. Eigen- und Familienanamnese im Hinblick auf venöse Thromboembolien und kardiovaskuläre Erkrankungen sind zu erfragen und zu berücksichtigen.

Beide Methoden dürfen erst nach **Ausschluss einer Schwangerschaft** angewandt werden. Hierfür ist in der Regel eine Zyklusanamnese ausreichend: Hat die letzte Periode zum erwarteten Zeitpunkt, in üblicher Stärke und gewohnter Dauer stattgefunden? Im Zweifelsfall Schwangerschaftstest und/oder Ultraschall.

Die wichtigsten **Kontraindikationen** sind renale bzw. hepatische Störungen.

4. Beratungsgespräch: Die Patientin sollte über die verschiedenen Möglichkeiten der postkoitalen Kontrazeption (orale Notfallkontrazeption oder Kupfer-IUD) aufgeklärt werden. Die Patientin sollte wissen, dass im Vergleich zur Einlage einer Kupferspirale als postkoitale Kontrazeption mit der höchsten schwangerschaftsverhütenden Wirkung von > 99 % unter Ulipristalacetat bzw. Levonorgestrel ca. 1 bzw. 3 Patientinnen pro 100 pro Zyklus schwanger werden – ohne die „Pille danach“ wären es bis zu 8 Schwangerschaften pro 100 Frauen pro Zyklus.

Die Einlage eines Kupfer-IUDs als Notfallkontrazeption (*CAVE:* Implantationshemmung) kommt bei Wunsch nach hoher kontrazeptiver Sicherheit, langfristiger Verhütung oder Unverträglichkeit hormoneller Notfallkontrazeptiva in Frage – individuell muss das Wirkprinzip Implantationshemmung besprochen werden. Es müssen sowohl Probleme bei der Einlage (z. B. Nullipara, Uterusgröße) als auch Infektionsrisiken berücksichtigt werden. Allerdings zeigt das Kupfer-IUD bei ungeschütztem GV zum Zeitpunkt des Eisprungs und danach die beste kontrazeptive Wirkung. Zu beachten ist, ob das jeweilige Kupfer-IUD für diese Indikation zugelassen ist, wie z. B. das Kupferketten-IUD GyneFix® (auch für Nullipara geeignet), das Multiload-Cu 250 (CE), Multiload-Cu 375 (CE) und das Multiload-Cu 375 SL (CE) (Multiload nicht für Nullipara geeignet); bei IUDs ohne Zulassung zur Notfallkontrazeption bis 5 Tage (z. B. Cu Safe 300/Flexi T 300; auch für Nullipara geeignet) ist die Insertion ein „Off-label“-Eingriff. Das Levonorgestrel-IUS ist zur Notfallkontrazeption nicht geeignet.

Ulipristalacetat ist bis 5 Tage und LNG 1,5 mg nur bis 3 Tage postkoital zugelassen. Während des gesamten Zeitfensters übertrifft die Wirksamkeit von Ulipristalacetat jene von Levonorgestrel. Deshalb ist die Verordnung von UPA erste Wahl. In jedem Fall soll die Einnahme der Pille danach so früh wie möglich erfolgen. Übergewichtige Patientinnen sollten wissen, dass mit zunehmendem Körpergewicht (BMI) die kontrazeptive Sicherheit sowohl von LNG 1,5 mg als auch von Ulipristalacetat abnimmt. Dieser Effekt ist unter LNG stärker. Ab einem Körpergewicht von 70 kg sinkt die Effektivität für LNG deutlich. Eine Wirkreduktion tritt bei UPA erst ab 90 kg auf. Bei übergewichtigen Frauen (BMI > 25 kg/m²) wird Ulipristalacetat empfohlen [12]. Ab einem BMI > 35 kg/m² ist ein Kupfer-IUD zu empfehlen.

Mögliche Nebenwirkungen von Levonorgestrel und Ulipristalacetat unterscheiden sich nur geringfügig voneinander. Im Wesentlichen sind es Kopfschmerzen (ca. 20 %), Dysmenorrhoe (13–15 %) und Übelkeit (12–13 %).

Die Patientin ist über die Wirkungsweise, mögliche Nebenwirkungen und Risiken sowie Behandlungsalternativen umfassend aufzuklären. Bei der postkoitalen Einlage einer Kupferspirale ist je nach Medizinprodukt außerdem auf „Off label“-Use hinzuweisen. Die Aufklärung ist zu dokumentieren.

Nach Einnahme der „Pille danach“ erfolgt keine Abbruchblutung, meist tritt die nächste Periode zum gewohnten Zeitpunkt auf. Ein Schwangerschaftstest ist nach Einnahme der „Pille danach“ erforderlich, wenn die Menstruation eine Woche nach dem erwarteten Zeitpunkt noch nicht eingesetzt hat oder schwächer als üblich ausfällt.

5. Kosten: Bis zum vollendeten 18. Lebensjahr ist die Pille danach für die Patientin kostenfrei (GKV-Rezept), von 18 bis zum vollendeten 20. Lebensjahr ist zum GKV-Rezept eine Rezeptgebühr von € 5,– zu entrichten, ab 20 Jahren handelt es sich um eine Selbstzahlerleistung (Privatrezept). Bei allen Patientinnen sollte die höhere Wirksamkeit von ellaOne® den Ausschlag im Beratungs-

gespräch geben und nicht die Kostenfrage.

6. Rezeptpflicht: In Deutschland sind alle postkoitalen Kontrazeptiva verschreibungspflichtig.

7. Einnahmebeginn: Die Sicherheit der postkoitalen Kontrazeption ist bei Anwendung von Ulipristalacetat höher als bei Anwendung von Levonorgestrel. Je früher der Einsatz der postkoitalen Kontrazeption nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr erfolgt, desto höher ist die kontrazeptive Sicherheit.

8. Einnahmeempfehlungen:

- **Mögliche Arzneimittelinteraktionen:** UPA und LNG interagieren mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Griseofulvin, Ritanovir, Johanniskraut). Durch stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itroconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon) können die Plasmakonzentrationen von UPA erhöht werden.
- **Anwendung im Zyklus:** Beide Wirkstoffe (UPA und LNG) können zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Menstruationszyklus angewendet werden.
- **Gleichzeitige Anwendung von oralen hormonalen Kontrazeptiva:** Bei Ulipristalacetat und LNG möglich. Nach Einnahmefehlern der regulären Kombinations-Pille sollte die Pille während und nach der Einnahme des hormonellen Notfall-Kontrazeptivums weiter eingenommen werden, um verunsichernde Entzugsblutungen zu vermeiden. Der Verhütungsschutz ist für den betreffenden Zyklus nicht mehr gegeben und die Patientin sollte zusätzlich mit einer Barrieremethode (z. B. Kondom) verhüten.
- **Verhalten bei Erbrechen:** Tritt innerhalb von 3 Stunden nach Einnahme der Tablette Erbrechen auf, sollte unverzüglich eine weitere Tablette eingenommen werden.
- **Mehrfacheinnahme pro Zyklus:** Ulipristalacetat: Eine wiederholte Anwendung innerhalb eines Menstruationszyklus ist nicht zu empfehlen. Von einem Wechsel innerhalb eines Zyklus auf levonorgestrelhaltige postkoitale Kontrazeption ist abzuraten. Bei Mehrfachgabe von UPA in einem Zyklus ist die Patientin über den reduzierten Wirkeffekt aufzuklären. LNG: Eine wiederholte Anwendung innerhalb eines Menstruationszyklus sollte wegen der unerwünscht hohen Hormonbelastung für die Patientin und der Möglichkeit von Zyklusstörungen unterbleiben.
- **Wochenbett/Stillen:** Vor Einnahme der Tablette stillen, nach Ulipristal sollte 1 Woche und nach LNG 8 Stunden nicht gestillt werden (Fachinformation ellaOne®, PiDaNa®).

9. Anwendungshinweise bei Patientinnen mit Risiko für venöse Thromboembolien: Bei Risikopatientinnen für venöse Thromboembolien (pos. Eigen- oder Familienanamnese) muss die Patientin darüber aufgeklärt werden, dass für levonorgestrelhaltige Präparate bisher keine erhöhte VTE-Inzidenz gefunden wurde; Daten für Ulipristalacetat aus Zulassungsstudien ergaben ebenfalls keinen Zusammenhang. Im Einzelfall (z. B. bei kardiovaskulären Erkrankungen in der Eigenanamnese, einer positiven Familienanamnese in Bezug auf VTE, bei bekannter Thrombophilie aufgrund entsprechender Laboruntersuchungen) muss jedoch die Frage einer Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (bis zu 3 Tage) besprochen werden.

10. Risiko sexuell übertragbarer Erkrankungen: Unabhängig von der Frage der Kontrazeption sollte die Frage der Risikobewertung für sexuell übertragbare Erkrankungen angesprochen werden (z. B. Frage: „Glauben Sie, dass ihr Partner an einer sexuell übertragbaren Erkrankung leiden könnte und für Sie ein Risiko darstellt?“). Je nach Evaluierung sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

11. Schwangerschaften unter hormoneller Notfallkontrazeption: In seltenen Fällen kommt es trotz hormoneller Notfallkontrazeption zu Schwangerschaften. In diesem Falle wird die Beratung beim Gynäkologen empfohlen.

Informationen zur „Pille danach“

Internet

www.seminarbuch-gyn-endo.de
www.frauenaerzte-im-netz.de
www.verhuetung-danach.de
www.ellaone.de

Ärztliche Bereitschaftsdienste

Alle Bereitschaftsdienste sind über eine bundesweite Telefonnummer 116117 zu erreichen. Es erfolgt eine Verbindung mit dem örtlichen Dienst.

Telefon-Hotline der HRA Pharma Deutschland GmbH: Ab dem 01.04.2013 besteht unter folgender kostenfreien Telefonnummer die Möglichkeit, zuverlässige Informationen zur „Pille danach“ zu erhalten: 0800/5282828

Weitere Informationen für Ärzte siehe auch Übersichtsarbeit: Rabe T et al. „Pille danach“ in: Rabe T et al. (Hrsg.) Seminar in gynäkologischer Endokrinologie. Eigenverlag, Heidelberg, 2012; 368–94 (www.seminarbuch-gyn-endo.de).

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. med. Thomas Rabe
DGGEF e.V., Präsident,
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg,
D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9

Dr. med. Christian Albring
Berufsverband für Frauenärzte, Präsident, D-30657 Hannover, Elmstraße 14

Literatur:

1. Smith CL, O'Malley BW. Coregular function: A key to understanding tissue specifity of selective receptor modulators. Endocr Rev 2004; 25: 45–71.
2. Brache V, Cochon L, Jesam C, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. Hum Reprod 2010; 25: 2256–63.
3. Trussel J, Rodriquesz G, Ellerston C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen or emergency contraception. Contraception 1998; 57: 363–9.
4. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and International Consortium for Emergency Contraception (ICEC). "Mechanism of action: How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy?" International Federation of Gynecology and Obstetrics, London, 4. April 2011.
5. Behre H, Nieschlag E. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. Springer Verlag, Berlin, 2000.
6. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet 2010; 13: 555–62.
7. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P G L L.Emergency contraception – mechanisms of action. Contraception 2013; 87: 300–8.
8. Halstrick C. Juristische Aspekte der Mädchen-Sprechstunde: Der Behandlungsvertrag. Frauenarzt 2005; 46: 581–5.
9. Halstrick C. Juristische Aspekte der Mädchen-Sprechstunde: Verordnung von Kontrazeptiva. Frauenarzt 2005; 46: 660–3.
10. Halstrick C. Mädchen-Sprechstunde. Juristische Aspekte in der Mädchen-Sprechstunde. Rechtliche Fragen bei der Behandlung Minderjähriger in der frauenärztlichen Praxis. Teil 1: Der Behandlungsvertrag. Frauenarzt 2001; 52: 1110–4.
11. Halstrick C. Mädchen-Sprechstunde. Juristische Aspekte in der Mädchen-Sprechstunde. Rechtliche Fragen bei der Behandlung Minderjähriger in der frauenärztlichen Praxis. Teil 2: Ärztliche Schweigepflicht bei Minderjährigen, häufige Behandlungssituationen in der Frauenarztpraxis. Frauenarzt 2011; 52: 1224–9.
12. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception 2011; 84: 363–7.

Checkliste Notfallkontrazeption

Fragestellung	Erklärung	Handlungsempfehlung
Wann hat der ungeschützte Geschlechtsverkehr stattgefunden?	Vor weniger als 120 Stunden	**Einnahme immer so schnell wie möglich!**
In folgenden Situationen ist Notfallkontrazeption nach Geschlechtsverkehr indiziert	Es wurde kein Verhütungsmittel verwendet.	Notfallkontrazeption + Anwendung von Barrieremethoden bis Zyklusende
	Platzen eines Kondoms, Abrutschen eines Kondoms, oder unsachgemäße Anwendung.	Notfallkontrazeption + Anwendung von Barrieremethoden bis Zyklusende
	Fehlerhafte Einnahme hormonaler Kontrazeptiva – ≥ 1 Minipille* vergessen – Verlängerung der Pillenpause um ≥ 1 Tag – ≥ 2 kombinierte Pillen oder ≥ 2 Gestagenpillen mit Ovulationshemmung** vergessen	Notfallkontrazeption + Anwendung von Barrieremethoden bis Zyklusende
	Gleichzeitige Einnahme eines Arzneimittels (z.B. Antibiotika) oder Durchfall oder Erbrechen, sodass eine Beeinträchtigung der Wirkung der „Pille“ oder Minipille möglich ist. Weitere Indikationen der WHO (2012) siehe Anmerkungen***	Notfallkontrazeption + Anwendung von Barrieremethoden bis Zyklusende
Keine Notfallkontrazeption notwendig	Bei Vergessen von nur einer Tablette einer Kombinationspille	
Hat die letzte Periode zum erwarteten Zeitpunkt, in gewöhnlicher Stärke und Dauer stattgefunden?	Ja	Schnelle umgehende Verordnung von hormoneller Notfallkontrazeption
	Nein	Schwangerschaftstest und/oder Ultraschall, um eine bestehende Schwangerschaft auszuschließen
Welche Erkrankungen liegen vor?	– Schwere Leberfunktionsstörung – Schweres nicht steroidal kontrollierbares Asthma – Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff	Kupfer-IUD als Alternative****
	– Erhöhtes Thromboserisiko	Bewegung und Trinkmenge erhöhen; in Einzelfällen 1–3 Tagen heparinisieren.
Werden Medikamente derzeit eingenommen?	Antibiotika: keine Wirkreduktion	Keine
	Bei Einnahme von sog. CYP-3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Griseofulvin, Ritanovir, Johanniskraut)	Kupfer-IUD als Alternative****
Aufklärung der Patientin		– Notwendigkeit einer Notfallkontrazeption – Möglichkeiten der Notfallkontrazeption – Je nach Einzelfall Aufklärung über sexuell übertragbare Erkrankungen – Hinweis auf Notwendigkeit einer kontrazeptiven Beratung – Aufklärung über Wirkung, mögliche Nebenwirkungen, Risiken und Behandlungsalternativen
Dokumentation		Dokumentation der Beratung
Alter der Patientin?	≥ 20 Jahre	– Privatrezept
	< 20 Jahre	– Kassenrezept
	18–20 Jahre	– 5 € Zuzahlung auf Kassenrezept
	< 18 Jahre	– Überprüfung der Einwilligungsfähigkeit, bei Nichtvorliegen Zustimmung der Eltern bzw. eines Sorgeberechtigten
	< 14 Jahre	– Die Einwilligungsfähigkeit kann gegeben sein, ist jedoch besonders kritisch zu prüfen und zu dokumentieren

* Klassische Minipille (Präparate mit einem Gestagen ohne gleichzeitige Östrogengabe und ohne Ovulationshemmung) muss mit Zeitkonstanz von 3 Stunden pro Tag eingenommen werden.

** Gemeint sind alle kombinierten Präparate: Gestagen plus Östrogen (d. h. Ethinylestradiol, Estradiol oder Estradiolvalerat) und die östrogenfreie Pille mit Ovulationshemmung.

*** Zusätzliche in der Tabelle nicht genannte Indikationen nach WHO (2012) (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/en/index.html): Dislokation eines kontrazeptiven Vaginalrings; bei Anwendung des Vaginalrings: längere Entfernung während der Anwendungsdauer von mehr als 3 Stunden, mehr als zwei Wochen zu späte Anwendung einer Depotgestagenspritze (Depot-Medroxyprogesteronacetat oder Norethisteronenanthat), Ablösung, Verzögerung beim Aufkleben oder frühzeitige Entfernung eines Kontrazeptionspflasters, Bruch, Einreißen, Dislokation oder frühzeitige Entfernung eines Diaphragmas oder einer Portiokappe, fehlerhafter Coitus interruptus (z. B. Samenerguss in der Scheide oder im Bereich der äußeren Genitalien), spermizide Tablette oder Film löst sich nicht vor dem GV in der Scheide auf Fehler bei der Berechnung der fruchtbaren und nicht-fruchtbaren Tage bei Anwendung von Methoden der natürlichen Familienplanung oder GV an einem fruchtbaren Tag, IUD-Ausstoßung, in Fällen eines sexuellen Übergriffs, wenn die Frau nicht durch eine wirksame Verhütungsmethode geschützt war.

**** Bei der Einlage von Kupferspiralen zur Notfallkontrazeption überprüfen, ob das jeweilige Modell eine Zulassung zur Einlage bis 5 Tage nach ungeschütztem Verkehr hat, ansonsten „Off-Label“-Eingriff. Eine Zulassung haben u. a. die „Kupferkette“ GyneFix, das Multiload-Cu 250 (CE), Multiload-CU 375 (CE) und das Multiload-Cu 375 SL (CE).

Fortsetzung ▶

Checkliste Notfallkontrazeption (Fortsetzung)

Fragestellung	Erklärung	Handlungsempfehlung
Präparate		
ellaOne (Ulipristalacetat 30 mg)	Ulipristalacetat = aktueller Standard in der Notfallkontrazeption	Die „Pille danach" kann zu jedem Zeitpunkt im Zyklus und zu jeder Tageszeit eingenommen werden
PiDaNa (Levonorgestrel 1,5 mg)		Falls Verschreibung von Levonorgestrel bis max. 72 Stunden postkoital: Aufklärung der Patientin über höheres Risiko einer ungewollten Schwangerschaft gegenüber Ulipristalacetat und Dokumentation
Verhalten bei Erbrechen	Sollte die Patientin innerhalb von 3 h erbrechen	Weitere Dosis erforderlich
Mehrfachgabe pro Zyklus		– Wird nicht empfohlen – Nicht Wirkstoff wechseln – Aufklärung der Patientin über geringeren Schutz vor einer unerwünschten Schwangerschaft
Stillende Patientin	Möglicher Übertritt in die Muttermilch	– 1 Woche Stillpause nach UPA – 8 h Stillpause nach LNG
Einnahme der regulären Pille		– „Pille danach" und reguläre Pille können am gleichen Tag eingenommen werden – Reguläre Pille bis zur Zykluspause weiter einnehmen – Während des betreffenden Zyklus zusätzlich mit Kondomen verhüten
Verhütungsschutz nach hormoneller Notfallkontrazeption	Die „Pille danach" bietet keinen dauerhaften Verhütungsschutz bei weiterem Verkehr im Restzyklus.	Es muss zusätzlich mit Kondomen verhütet werden.
Übergewichtige Patientin	Abnahme der kontrazeptiven Sicherheit mit zunehmendem Körpergewicht	– Sicherheit von LNG ab 70 kg nicht mehr gegeben – UPA schützt ab 90 kg nicht mehr – Alternative: Kupfer-IUD****
Nächste Menstruation	Meist tritt nächste Periode zum gewohnten Zeitpunkt auf.	Falls Menstruation mehr als eine Woche später eintritt, ist ein Schwangerschaftstest erforderlich.
Schwangerschaft trotz Notfallkontrazeption	Die alleinige Tatsache, dass die Schwangerschaft trotz „Pille danach" eingetreten ist, ist noch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch. Bisher keine Hinweise auf Teratogenität; humane Daten beruhen auf einer geringen Fallzahl.	Bei Rückfragen Kontakt mit dem Produkthersteller aufnehmen: ab dem 1.4.2013 kostenfreie Telefonnummer 0800 5282828 Falls Entscheidung der Patientin Schwangerschaft auszutragen, entsprechende Ultraschall-Vorsorgeuntersuchungen mit der Patientin besprechen. Anmeldung durch den behandelnden Arzt beim Schwangerschaftsregister (http://www.hra-pregnancy-registry.com/de); hierdurch wird die Überwachung der Arzneimittelsicherheit unterstützt.

**** Bei der Einlage von Kupferspiralen zur Notfallkontrazeption überprüfen, ob das jeweilige Modell eine Zulassung zur Einlage bis 5 Tage nach ungeschütztem Verkehr hat, ansonsten „Off-Label"-Eingriff. Eine Zulassung haben u. a. die „Kupferkette" GyneFix, das Multiload-Cu 250 (CE), Multiload-CU 375 (CE) und das Multiload-Cu 375 SL (CE).

Buchbesprechung

Seminar in gynäkologischer Endokrinologie. Ein Praxisleitfaden.

Rabe T u. a., unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (e.V.), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (e.V.) und des Berufsverbands der Frauenärzte. Herausgeber, Verlag und Versand: T. Rabe, Heidelberg, 2012. ca. 550 Seiten, zahlreiche Abbildungen und Tabellen. ISBN 978-3-00-039077-7. € 98,– (Sonderpreis für JRE-Leser € 79,–) plus Versandkosten.

An vielen Standorten in Deutschland, aber auch im benachbarten Ausland wie in Österreich und der Schweiz, kommt die gynäkologische Endokrinologie in Theorie und Praxis während der Facharztweiterbildung viel zu kurz. Dies führt vielfach dazu, dass Frauenärztinnen und Frauenärzte, die sich niederlassen wollen, in Wochenendkursen und Seminaren die Grundkenntnisse in einem Teilgebiet des Fachs Frauenheilkunde die 40–60 % aller Patientinnen betreffen, erwerben müssen. Der Frauenarzt versteht sich vielfach auch als Hausarzt der Frau, der sich von der Pubertät bis zur Seneszenz um die Frauengesundheit kümmert. In der Sprechstunde geht es um die Pubertät und ihre Störungen, die Mädchensprechstunde mit der Frage nach der geeigneten kontrazeptiven Methode, die Möglichkeiten einer Notfallkontrazeption, zusätzliche positive Wirkungen der Pille auf Haut und Haare, auf das Körpergewicht, auf die Kontrolle möglicher Blutungsstörungen, die Abnahme der Dysmenorrhoe etc. Die Einnahme der „Pille“ soll aber auch nicht mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden sein. Bei der Frau im reproduktionsfähigen Alter spielen die Endometriose und das Auftreten von Myomen, nach den Wechseljahren die Beratung zu einer geeigneten Hormonersatztherapie – wenn überhaupt nötig – eine Rolle.

Auf einen Teil dieser Fragen soll der gemeinsame Ratgeber „Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie“, der von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe verfasst wurde, in Form von Expertenleitlinien und Stellungnahmen eine Antwort geben.

Schwerpunkt des ersten Bandes ist eine umfassende Stellungnahme zur Kontrazeption, die den aktuellen Wissensstand praxisgerecht auf Expertenniveau unter Einbeziehung zahlreicher Fachgesellschaften aufarbeitet. Kurz und prägnant im sogenannten „Kochbuchstil“ werden nach Vorstellung der allgemeinen Grundlagen und der kontrazeptiven Sicherheit die verschiedenen Verhütungsmethoden für die Frau und den Mann dargestellt. Ausführlich wird auf die Wirkungsweise der Methoden, die Indikationen, Kontraindikationen, Vor- und Nachteile sowie auf den eventuellen Zusatznutzen und die Möglichkeiten von Arzneimittelinteraktionen eingegangen. Zum Vergleich der zahlreichen Generika wurde eine Tabelle angefertigt, die Präparatenamen der verschiedenen Kontrazeptiva in Deutschland, Österreich und der Schweiz je nach Ausgangssubstanz vergleichend gegenüberstellt. Empfehlungen zur Kontrazeption der Kranken erfolgen auf der Grundlage einer WHO-Veröffentlichung und den Empfehlungen des Centres for Disease Control in den USA. Die heikle Frage zur Kontrazeption bei Menschen mit Behinderungen wird von einem Expertenteam länderübergreifend aufgegriffen.

Ein zentrales Kapitel ist die interdisziplinäre Stellungnahme zu Thrombophilie und Kontrazeption. Weitere Kapitel beschäftigen sich mit Blutungsstörungen unter Kontrazeptiva, Kontrazeption bei Epilepsie, Notfallkontrazeption, neuen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten bei Myomen, mit Diagnostik, sowie hormoneller und nicht-hormoneller Therapie von Androgenisierungserscheinungen, nicht-hormonellen Alternativen zur Hormonersatztherapie, Endometriose, Vitamin D und Humangenetik für Gynäkologen (nach den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes).

Die Inhalte des Buches werden in mehr als 400 Abbildungen und 150 Tabellen in verständlicher Form dem Leser nahe gebracht.

Sowohl der Berufsverband der Frauenärzte als auch der Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfehlen das von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin herausgegebene praxisorientierte Handbuch für alle, die sich rasch einen Überblick über dieses Themengebiet verschaffen wollen oder auch näher anhand von Entscheidungsbäumen und Übersichtstabellen in die Methodik einsteigen möchten. Kurz gesagt handelt es sich um ein Buch, das auf jedem Schreibtisch einer gynäkologischen Praxis liegen sollte.

Prof. Dr. Dr. med. habil. Wolfgang Würfel
Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

Informationen und Bestellschein unter:

www.seminarbuch-gyn-endo.de

12. Arbeitskreis Molekularbiologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

9.–10. November 2012, Essen

Abstracts*

Vom 9.–10. November 2012 fand zum 12. Mal das jährliche Treffen des Arbeitskreises Molekularbiologie der DGGEF statt, welches zum dritten Mal in Essen durchgeführt wurde. Zahlreiche, vor allem junge Wissenschaftler aus dem Bereich der Reproduktionsmedizin und -biologie waren auf Einladung von **Prof. Dr. Ruth Grümmer** (Universitätsklinikum Essen), **Prof. Dr. Peter Bielfeld** (Novum Essen) und der Firma Merck Serono zusammengekommen, um aktuelle Forschungsprojekte und Ergebnisse vorzustellen, lebhaft mit Fachkollegen zu diskutieren und neue Projektideen und Kooperationen zu entwickeln.

Einen sehr anschaulichen Eröffnungsvortrag hielt **Prof. Dr. Dr. Ralf Einspanier** von der Freien Universität Berlin zum Thema „Macht Fett unfruchtbar? Fruchtbarkeit und Ernährung aus Sicht der Tiermedizin". Das Spektrum der Vorträge der Teilnehmer war im Bereich Reproduktionsmedizin breit gefächert und reichte von den Auswirkungen extrem starker MRT-Magnetfelder auf die Fertilität über die Mechanismen der Plazentaentwicklung und die Rolle von Heparin, Metformin und mikro-RNAs im Endometrium bis hin zu den Pathomechanismen der Endometriose.

Der von der DGGEF ausgelobte mit € 500 dotierte Preis für den besten Vortrag ging in diesem Jahr an **Volker Buck**, Universitätsklinikum Aachen, für die Etablierung eines dreidimensionalen Zellkultursystems zum Studium der Interaktion von Trophoblast und Endometrium.

Die Abstracts der Tagungsvorträge sind im Folgenden zusammengestellt.

Prof. Dr. Ruth Grümmer
Universitätsklinikum Essen

Einfluss starker magnetischer Feldstärken im MRT auf Spermiogenese, Schwangerschaft, Embryonalentwicklung und fötale Programmierung

Y. Zahedi[1], G. Zaun[1], S. Maderwald[2], S. Orzada[2, 3], C. Pütter[4], A. Scherag[4], E. Winterhager[1], M. E. Ladd[2, 3], R. Grümmer[1]
[1]Institut für Molekularbiologie; [2]Erwin L. Hahn-Institut für Magnetresonanz; [3]Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie; [4]Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Duisburg-Essen

Hintergrund In der medizinischen MRT-Diagnostik nehmen die magnetischen Feldstärken sowie die Verweildauer im Magnetfeld immer weiter zu. Zur Abschätzung der Risiken für die Reproduktion wurden daher die Auswirkungen wiederholter Exposition mit starken statischen Magnetfeldern bis zu einer Flussdichte von 7 Tesla (T) auf die Spermiogenese sowie auf Schwangerschaft, Embryogenese und fötale Programmierung im Mausmodel untersucht.

Methoden und Ergebnisse Die Exposition erfolgte für 75 min tägl. über einen Zeitraum von 21 Tagen (männl. Mäuse) bzw. 18 Tagen (schwangere weibl. Mäuse) sowohl im Zentrum eines 1,5T- und eines 7T-MRT (Position der Patienten) als auch jeweils neben dem Eingang der Röhre (Position des medizinischen Personals). Als Kontrollen dienten scheinexponierte sowie unbehandelte Tiere.

Ein negativer Effekt des statischen Magnetfeldes auf die Spermiogenese konnte nicht beobachtet werden. Bei den schwangeren Weibchen ließ sich kein Effekt der Magnetfeldexposition auf Schwangerschaftsrate, Schwangerschaftsdauer, Wurfgröße oder das Auftreten von Fehlbildungen nachweisen. Die Jungtiere, die während ihrer Embryonalentwicklung *in utero* exponiert wurden, wiesen im Vergleich zu beiden Kontrollen ein bis zu einem Tag späteres Öffnen der Augen auf. Im Hinblick auf die spätere Fertilität erwiesen sich als ebenso fertil wie die Tiere der Kontrollgruppen. Bei den Nachkommen der *in utero* exponierten weiblichen Mäuse zeigte sich jedoch generell ein erniedrigtes Gewicht der Plazenten, das jedoch nur bei Exposition im Isozentrum des 7T-MRT auch zu einem erniedrigten Gewicht der Embryonen führte. Es bleibt zu klären, ob dieser Effekt direkt durch das Magnetfeld oder durch eine durch die Perzeption des Magnetfelds ausgelöste Ausschüttung von Stresshormonen zurückzuführen ist.

Schlussfolgerung Im Hinblick auf den Menschen kann aus den vorliegenden Untersuchungen nach Exposition im starken Magnetfeld nicht von einem negativen Effekt auf die Spermiogenese beim Mann ausgegangen werden. Ebenso besteht kein Anhaltspunkt für eine Störung der Embyroimplantation oder für eine vermehrte Fehlbildung bei den Föten.

Die Arbeiten wurden durch das Bundesamt für Strahlenschutz gefördert (BfS, StSch 4557).

Unterschiede zwischen den verschiedenen beta-Untereinheiten des humanen Choriongonadotropins (hCG)

S. Sohr[1], G. Zimmermann[1], K. Biskup[2], V. Blanchard[2], M. Berger[2], K. Engeland[1], H. Alexander[1]
[1]Forschungslabor Frauenklinik, Zentrum für Reproduktionsmedizin, gynäkologische Endokrinologie und Sexualmedizin, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig; [2]AG Glykodesign und Glykoanalytik, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das als Schwangerschaftshormon bekannte humane Choriongonadotropin (hCG) übt neben seiner klassischen endokrinen Funktion zur Aufrechterhaltung der Progesteronproduktion durch den Gelbkörper zahlreiche parakrine Funktionen vor allem in der Frühschwangerschaft des Menschen aus. So induziert hCG beispielsweise die lokale Immuntoleranz des Endometriums gegenüber dem Embryo und fördert dessen erfolgreiche Implantation sowie die Plazentation. hCG ist ein heterodimeres Glykoproteinhormon. Die beta-Untereinheit (CGB) wird von 6 verschiedenen Genen kodiert, von denen in der Schwangerschaft vor allem CGB3, 5, 7 und 8 von Bedeutung sind. CGB3, 5 und 8 kodieren für identische Proteine und werden vor

* Begutachtet und zusammengestellt von den Organisatoren. Ein alphabetisches Verzeichnis der Erstautoren finden Sie auf Seite 71.

allem von der Plazenta und von einigen Tumoren in hohem Maße exprimiert. CGB7 kodiert für ein Genprodukt, das sich in nur drei Aminosäuren von CGB3/5/8 unterscheidet.

Wir konnten zeigen, dass CGB7 ein deutlich abweichendes Expressionsmuster im Vergleich zu den anderen CGB-Varianten aufweist. So induziert der Tumorsuppressor und Transkriptionsfaktor p53 ausschließlich die Expression von CGB7 durch direkte Bindung an den CGB7-Promotor. Zudem wird CGB7 vom sekretorischen Endometrium zum Zeitpunkt der zu erwartenden Implantation produziert, was erstmals die Bedeutung der maternalen hCG-Sekretion hervorhebt.

Da Glykanseitenketten 30 % des Molekulargewichtes von hCG ausmachen und für die Funktion von hCG entscheidend sind, analysieren wir auch die Glykosylierung der verschiedenen CGB-Proteine. Dazu wurden durch stabile Transfektion Hek293-Zellen generiert, die rekombinant CGB7 bzw. CGB3/5/8 sekretieren, welches in der Glykanstrukturanalytik und für funktionelle Studien eingesetzt werden kann.

Trotz der vermeintlich geringen Unterschiede in ihrer Sequenz zeigen unsere Ergebnisse, dass sich CGB7 deutlich von den anderen CGB-Varianten abhebt und möglicherweise diagnostische und therapeutische Relevanz aufweist. Unsere Hypothese ist, dass CGB7 von mütterlicher Seite die Implantation fördert und damit als Implantationsmarker fungieren kann.

Die Arbeiten wurden durch das Nachwuchsförderprogramm der Medizinischen Fakultät Leipzig, von Merck-Serono und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Projekt SO 1231/1-1) gefördert.

Establishment of a 3D Cell Culture System for Studying Human Endometrial Epithelial Cell Polarity and Trophoblast-Endometrial Interaction

V. U. Buck[1], F. Flensberg[1], O. Krings[1], R. E. Leube[1], B. Gellersen[2], I. Classen-Linke[1]
[1]Institute of Molecular and Cellular Anatomy, RWTH Aachen University; [2]Endokrinologikum Hamburg

Purpose The human endometrium is subject to major structural and functional changes during the menstrual cycle to prepare for embryo implantation. During early human implantation luminal and glandular endometrial epithelial cells (EECs) form the first barrier for the invading trophoblast. A redistribution of adhering junctions has previously been observed in endometrial glands during the 'implantation window' of the human menstrual cycle. We propose that a change in endometrial epithelial cell polarity may weaken the EEC barrier and facilitate trophoblast invasion. Further investigations require suitable cell culture models. The aim of this study was to establish a 3D culture system in order to examine the effects of steroid hormones (17β-estradiol and medroxyprogesterone acetate) on EEC- polarity and their interaction with a trophoblast cell line within this *in vitro* system.

Methods Three human endometrial adenocarcinoma cell lines were chosen for this study with regard to different degrees of cell polarity as reported in the literature: RL95-2 (poorly polarized), Ishikawa (moderately polarized) and HEC-1-A (highly polarized). The EECs were grown in and on top of thick Matrigel gels and formed multicellular spheroids. To examine trophoblast-EEC interaction, EEC monolayers as well as spheroids were confronted with the human hybridoma cell line AC-1M88, which is derived from primary extravillous trophoblast cells fused with the choriocarcinoma cell line JEG-3. Immunofluorescence against ZO-1, α6-integrin, desmoplakin, desmoglein 2, and β-catenin was performed using confocal microscopy. The AC-1M88 cells were specifically stained for HLA-G.

Results For HEC-1-A and Ishikawa cell spheroids, ZO-1 and α6-integrin staining revealed apicobasal polarization towards internal lumina. In contrast, most RL95-2 spheroids lacked positive ZO-1 staining. Confronting the EECs with AC-1M88 cells led to different behavior of the trophoblast cells depending on the degree of EEC polarity. While AC-1M88 and the highly polarized HEC-1-A cells remained separated from each other without prominent cell-cell contacts, the less polarized RL95-2 cell line interacted with the AC-1M88 cell line and was strongly invaded by single trophoblast cells in monolayer cocultures.

Conclusion The newly developed 3D cell culture system provides a suitable tool for functional studies on the polarity of EECs. In addition, examining the trophoblast-endometrial interaction within this system will help to identify the preconditions of receptivity for early embryo implantation and their hormonal control.

Heparin inhibiert TNF-alpha-Effekte im humanen Endometrium durch die Interaktion mit NF-kappaB

J. Spratte, M. Zygmunt, H. Fluhr
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Greifswald

Hintergrund Klinische Beobachtungen sprechen für die mögliche Wirksamkeit von Heparinen bei der Prophylaxe von Implantationsstörungen und wiederholten Fehlgeburten. Es gibt Hinweise darauf, dass der Benefit von Heparin dabei nicht auf seiner antikoagulatorischen Wirkung beruht. Fehlerhafte Implantationen und habituelle Aborte gehen häufig mit einem erhöhten Level an „tumor necrosis factor"- (TNF-) alpha einher, das an den pathophysiologischen Ereignissen beteiligt zu sein scheint. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Heparin auf TNF-alpha vermittelte Effekte in humanen endometrialen Stromazellen in vitro untersucht.

Material und Methoden Endometriale Stromazellen wurden aus Hysterektomiepräparaten isoliert und *in vitro* mit 30 nM 17beta-Östradiol und 1 µM Progesteron dezidualisiert. Die Sekretion sowie Expression von Interleukin- (IL-) 6 und IL-8 wurden mittels ELISA sowie Real-time-RT-PCR gemessen. Mittels In-Cell-Western-Assay wurden „Inhibitor of 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells"- (IkappaB-) alpha und „Phospho-nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells-" (NFkappaB-) alpha detektiert. Die Immunfluoreszenzfärbung diente zur Bestimmung von Phospho-NFkappaB und dessen Translokation in den Zellkern. Im Zellkernextrakt wurde mittels Transkriptionsfaktor-Assay die DNA-Bindung von NF-kappaB gemessen. Die Aufnahme von Heparin wurde mithilfe eines radioaktiven Heparinaufnahme-Assays bestimmt.

Ergebnisse Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine (NMHs) hemmen in endometrialen Stromazellen signifikant die TNF-alpha-induzierte Hochregulation von IL-6 und IL-8. Auf die Degradation von I-kappa-B-alpha und die Translokation von Phospho-NF-kappaB hat Heparin keinen Einfluss. Der Angriffspunkt von Heparin scheint im Zellkern zu liegen. Es stört die Bindung von Phospho-NF-kappaB an seine konsensuelle DNA-Sequenz und inhibiert auf diese Weise seine Aktivität als Transkriptionsfaktor. Die Aufnahme von Heparin in die Zelle scheint über organische Anionentransporter vermittelt zu sein.

Schlussfolgerung TNF-alpha-induzierte inflammatorische Effekte im humanen Endometrium können in vitro durch die Zugabe von unfraktioniertem Heparin und NMHs gehemmt werden. Diese Wirkung scheint unabhängig von ihren klassischen antikoagulatorischen Effekten zu sein. Damit könnten Heparine und davon abgeleitete Substanzen im Hinblick auf die Prophylaxe bzw. Therapie von wiederholten Fehlgeburten immunologischer Genese potentielle Präparate darstellen.

Dosisabhängiger Einfluss von Metformin auf den Zuckerstoffwechsel in endometrialen Stromazellen

M.-L. Jung[1], R. Renke[1], O. Nowak[2], J. Jauckus[1], T. Strowitzki[1], A. Germeyer[1]
[1]Abteilung Gynäkologie Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik Heidelberg; [2]Abteilung Gynäkologie, GNR Gesundheitszentren, Schwetzingen

Fragestellung Insbesondere bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) und nachgewiesener Insulinresistenz wird Metformin, ein Antidiabetikum, zur Zyklusverbesserung eingesetzt. In vivo konnte eine vermehrte Zahl ovulatorischer Zyklen und eine Verbesserung der hyperandrogenen Stoffwechsellage bei betroffenen Frauen gezeigt werden. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise in vitro, dass Metformin einen Einfluss auf die endometriale Genexpression von Stromazellen aufweist. Da Metformin bekannterweise den Zuckerstoffwechsel und

damit den Energiestoffwechsel der Zellen reguliert, war Ziel der Untersuchungen, den möglichen Einfluss auf den lokalen Zuckerstoffwechsel anhand der Expression und Translation der einzelnen Insulin-like-growth factor-binding Proteine (IGFBP-1 bis -6), aber auch der Insulin-growth-Faktoren (IGF-1 und -2) und deren Rezeptoren (IGFBP-1R, -2R) näher zu analysieren.

Methoden Nach Einverständniserklärung (Ethikvotum der UFK Heidelberg) wurden 5 endometriale Biopsien regelmäßig menstruierender Frauen in der späten Proliferationsphase entnommen, aus denen Stromazellen nach enzymatischer Digestion isoliert wurden. Nach 2-maliger Passage in 6 Wellplatten mit 17β-Estradiol (10 nM), Progesteron (1 µM) und EGF(10 ng/ml) wurden diese mit verschiedenen Konzentrationen Metformin (0; 0,01; 0,1; 1; 10 mM) dezidualisiert, bzw. in 96Well-Platten für die Messung der Proliferation mittels CellTiter Glo-Assay (Promega) in entsprechender Weise ebenfalls behandelt. Nach Bestätigung der Dezidualisierung durch Prolaktinmessungen im Überstand der Zellen erfolgte das Sammeln des Überstandes und Lösen der Zellen in TRIZOL. Im Verlauf erfolgte die RNA-Isolation nach Angaben des Herstellers und die Transkription in cDNA zur Genexpressionanalyse mit Realtime-PCR für IGFBP-1 bis -6, IGF-1 und -2, sowie IGF-1R und -2R per Tagman-Primern (Applied Biosystems). RPL0 diente als Housekeeping-Gen. Zur Bestätigung der beobachteten Genexpressionveränderungen erfolgte die Proteinbestimmung mittels ELISA für IGFBP-1, -3 und -6.

Die Bestätigung des Proliferationsverhaltens unter Metformin erfolgte alle 3 Tage durch die Messung mittels CellTiter Glo-Assay. Zur Bewertung des alleinigen Östrogeneffektes erfolgte darüber hinaus die Kultur der Zellen mit17β-Estradiol und EGF alleine.

Die anschließende statistische Analyse der CT-Werte erfolgte mittels gepaartem Student's T-test, dabei wurde $p < 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt.

Ergebnisse Wie bereits in Vorversuchen nachgewiesen, konnte eine Reduktion der Dezidualisierung und eine parallel hierzu verlaufende Proliferationseinschränkung stromaler Zellen unter höheren Metformindosierungen bestätigt werden. Darüber hinaus zeigte Metformin einen deutlichen Einfluss auf Zuckerstoffwechselparameter im Endometrium: So fanden sich eine signifikante Reduktion von IGFBP-1 (Gen und Protein), IGFBP-3 (Gen) und IGFB-1R und -2R (Gen), sowie eine Hochregulation von IGFBP-5 (Gen) und -6 (Gen und Protein) unter höheren Metforminkonzentrationen (1; 10 mM). Diese Veränderungen ähnelten dem Zellverhalten unter alleiniger Östrogentherapie. Ein leichter Anstieg von IGFBP-2 (Gen) konnte nur bei 1mM Metformin verzeichnet werden. Niedrigere Metformindosen hatten dagegen kaum einen regulatorischen Einfluss auf die Expression der untersuchten Gene.

Schlussfolgerung Die vorliegende Untersuchung zeigt einen deutlichen lokalen Effekt von Metformin auf die Genexpression und Proliferation von endometrialen Stromazellen. Wir konnten erstmals eine deutliche Regulation von zahlreichen, am Energiestoffwechsel beteiligten Genen im Endometrium unter Metformin nachweisen und vermuten eine relevanten lokalen Effekt auf die maternale Vorbereitung auf die Einnistung des Trophoblasten, die ein entsprechendes Energieangebot zur Verfügung stellen muss. Ob und in wieweit Metformin bei systemischer Applikation relevante Konzentrationen im Endometrium erreicht, muss noch geklärt werden. Darüber hinaus wäre auch eine lokale Applikation bei entsprechender Indikation langfristig denkbar.

Einfluss der mikroRNA miR-142-3p auf Dezidualisierung, Zellviabilität und proinflammatorische Signaltransduktionsvorgänge in endometrialen Stromazellen

C. Kästingschäfer, M. Götte
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster

Hintergrund MikroRNAs (miRNAs) sind aus 19 bis 25 Nukleotiden bestehende nichtkodierende RNAs, die in Zellen natürlich im Zytoplasma vorkommen und die Genexpression regulieren. Der Mechanismus der Genregulation erfolgt über eine Anlagerung der miRNAs an mRNAs proteinkodierender Gene und eine damit einhergehende Verhinderung der Translation dieser mRNAs. Beeinflusst werden auf diese Weise unter anderem die Differenzierung, das Wachstum und die Apoptose der Zellen [1, 2]. Im Endometrium sind mindestens 65 der insgesamt über 1000 beim Menschen nachgewiesenen mikroRNAs exprimiert [3]. Für zahlreiche dieser mikroRNAs konnte eine Fehlregulation im pathologisch veränderten Endometrium, wie z. B. bei der mit Fertilitätsstörungen assoziierten Endometriose beschrieben werden [4]. Dies lässt aufgrund der wichtigen Rolle der mikroRNAs bei der Regulation ganzer Gengruppen und damit kompletter pathophysiologischer Prozesse einen Zusammenhang mit diesen Veränderungen vermuten. Auch die mikroRNA-142-3p gehört zu diesen herunterregulierten mikroRNAs [3, 4]. Eine bioinformatische Analyse möglicher Zielstrukturen der miR-142-3p ergab hierbei, dass Komponenten des Interleukin-6-Signalwegs, eine möglicherweise die Dezidualisierung beeinflussende Adenylatzyklase, sowie verschiedene Zytoskelettelemente durch diese miRNA reguliert werden könnten.

Fragestellung und Methoden Ziel der vorliegenden Studie war eine Identifizierung von Zielstrukturen der miRNA miR-142-3p und die Untersuchung der funktionellen Auswirkungen einer veränderten miRNA-Expression in endometrialen Stromazellen. Hierzu wurde in der immortalisierten endometrialen Stromazelline ST-T1 [5] sowie in primären endometrialen Stromazellen die Expression von miR-142-3p durch transiente Transfektion mit miRNA-Vorstufen erhöht und mittels qPCR bestätigt. Die Auswirkung auf die Expression von Zielgenen wurde mittels qPCR und Western-Blotting untersucht. Funktionelle Veränderungen wurden mittels MTT-Zellviabilitätsassays, CRH-induzierten In-vitro-Dezidualisierungs-Assays und Western-Blot-Signaltransduktionsanalysen untersucht.

Ergebnisse Eine erhöhte Expression von miR-142-3p führte zu einer signifikant reduzierten Expression der Adenylatzyklase ADCY9, des Interleukin-6-Rezeptors IL6ST, sowie zahlreicher Zytoskelettelemente. Auf funktioneller Ebene war die verminderte Expression der miR-142-3p-Zielgene mit einer verminderten In-vitro-Dezidualisierung und mit einer signifikant reduzierten Zellviabilität assoziiert. miR-142-3p-überexprimierende Zellen zeigten darüber hinaus eine reduzierte IL-6-vermittelte STAT3-Aktivierung und eine veränderte basale Expression des Transkriptionsfaktors NFκB.

Schlussfolgerung Die miRNA miR-142-3p reguliert in endometrialen Stromazellen Dezidualisierung, Zellviabilität und proinflammatorische Signalvorgänge. Diese Funktionen könnten die mechanistische Grundlage für eine Beteiligung fehlgeleiteter miRNA-Expression bei endometrialen Pathologien wie der Endometriose darstellen, und markieren die miR-142-3p als potentielle Zielstruktur dieser Erkrankungen.

Literatur:

1. Neubauer C et al. J Endometriosis 2012: 4: 1–16.
2. Götte M et al. Oncogene 2010; 29: 6569–80.
3. Ohlsson-Teague E et al. Mol Endocrinol 2009; 23: 265–75.
4. Pan M et al. Mol Hum Reprod 2007; 13: 797–806.
5. Brosens A et al. Endocrinology 1996; 137: 2225–31.

Förderung: Medizinische Fakultät Münster (für CK), IMF Münster GÖ-111110 (für MG)

Ultrastruktur-Analyse der Junktionalzone von Patientinnen mit Adenomyose

M. G. Ibrahim[1], M. L. Barcena de Arellano[1], M. Sachtleben[2], A. Schneider[1], C. Köhler[1], J. Plendl[2], S. Mechsner[1]
[1]Endometrioszentrum Charité, Klinik für Gynäkologie, Charité – Universitätsmedizin, Berlin; [2]Institut für Veterinär-Anatomie, Freie Universität, Berlin

Fragestellung Adenomyose (AM) ist eine gynäkologische Östrogen-abhängige Erkrankung, die durch das Vorkommen von ektopen, nicht-neoplastischen endometrialen Epithel- und Stromazellen charakterisiert ist. Die ektopen Inseln sind von hypertrophen und hyperplastischen Myometrium umgeben. Die Pathogenese der AM ist noch unbekannt. Möglicherweise ist sie aber durch eine uterine Hyperperistaltik bedingt, die zu einer Mikrotraumatisierung der Junktionalzone führt und so eine Infiltration der basalen Endometriumszellen in das Myometrium begünstigt. Neue Studien zeigen lichtmikroskopisch sichtbare Veränderun-

gen der Junktionalzone bei Patientinnen mit AM. Dabei stellt sich der Übergang vom Endometrium zum Myometrium deutlich zerklüftet dar. In dieser Studie soll die ultrastruktur der Junktionalzone näher untersucht werden. Mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) wurde die Junktionalzone von Patientinnen mit AM und ohne AM oder Endometriose (EM) untersucht.

Materialen und Methoden 10 Uteri von Patientinnen mit histologisch gesicherter AM und 10 Uteri von Patientinnen ohne AM oder EM wurden untersucht. Die Junktionalzone aus der Vorder- und Hinterwand der Sagittalebene, sowie aus der fundo-kornualen Raphe des Fundus uteri wurden direkt nach der laparoskopisch assistierten Hysterektomie präpariert und das Gewebe wurde fixiert. Das gewonnene Gewebe wurde für TEM-Untersuchungen weiter verarbeitet. Die Junktionalzone wurde in semi-dünnen Schnitten mittels Hematoxylin-Eosin-Färbung nachgewissen.

Ergebnisse Mittels TEM konnte die Infiltration von endometrialen Zellen im Myometrium bestätigt werden. Weiterhin zeigten die Zellen der Junktionalzone der AM-Präparate vielfältige weitere Veränderungen. Interessant war, dass die Epithelzellen eine auffällig unregelmäßige Anordnung aufweisen. Sie variieren von kompakt gelagert bis weit auseinander liegend. Die Epithelzellen weisen weiterhin unregelmäßige (zerklüftete) Kernmembranen auf. Manche Epithelzellen hatten keinen Zellkern mehr, hier sind möglicherweise Apoptosemechanismen aktiviert oder sie sind bereits nekrotisch geworden. Die veränderten Epithelzellen finden sich auch im Myometrium. Sehr interessant ist das Vorkommen von sehr aktiven, mitochondienreichen Zellen, deren Bedeutung noch unklar ist.

Diskussion Die Ultrastrukturanalyse der Junktionalzone von Patientinnen mit AM zeigte gravierende Veränderungen. Die ungeordneten, möglicherweise losgelösten Zellen lassen eine Infiltration ins Myometrium vermuten. Bei den mitochondrienreichen aktiven Zellen könnte es sich möglicherweise um Progenitorzellen handeln. Diese Zellen könnten durch die gestörte Peristaltik des Uterus ins Myometrium oder ins Peritoneum gelangen und so eine AM oder EM begünstigen. Die Charakterisierung der Zellen der Junktionalzone soll weitere Hinweise für die Entstehung dieser enigmatischen Erkrankung liefern.

Primate Endometriosis Model: Validation, Therapy and Behavioural Tests

A. Einspanier, C. Arnold, J. Lamp, O. Lamp, K. Ebert, R. Utsch
Institute of Physiological Chemistry, Veterinary Faculty Leipzig

Endometriosis (EM) is an estrogen-dependent gynaecological disease associated with pain and infertility, which occurs in humans and primates. The exact pathophysiology of this disease remains unclear. So far, the most accepted hypothesis assumes the reflux, attachment and growth of menstrual endometrium in the pelvic cavity [1]. The common marmoset (Callithrix jacchus) was used to study three different aspects of EM: firstly to test Sampson's theory of implantation, secondly to study the expression pattern of endometriotic foci (EF) and thirdly to gain knowledge on pain and impairment in these primates and it's improvement throughout therapy. EM was induced in common marmosets as previously described [2]. The EF were primarily located at the bladder, the uterus and ovaries. They displayed an increase in vascular supply and a high local expression of steroid receptors, aromatase, 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17βHSD1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and CD10 on gene and protein level. In contrast, 17βHSD2 was declined in the EF. Interestingly, there was a reduction of the up-regulated factors mentioned above on gene and protein expression under medical treatment by 17βHSD1 specific inhibitors or GnRH analoga. Amongst other things, symptoms of EM are based on chronic pain, however, there is no correlation between severity of this disease and patients' complaints in humans [3]. Therefore, the final aim of the present study was to evaluate pain and discomfort of the diseased monkeys with and without EM treatment. Females suffering from EM showed significant less social grooming and cognitive skills versus diseased females undergoing therapy and healthy females [4].

In summary, we were able to induce endometriosis based on the hypothesis of endometrial reflux in the common marmoset. The developed EF showed a high expression of the relevant EM markers, whereas under medical treatment their expression declined as well as cognitive skills and social behaviour were improved. Therefore, the common marmoset is a very suitable primate model for EM research.

References:

1. Sampson JA. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 422–69.
2. Einspanier A, et al. Molecul Hum Reprod 2006; 12: 291–9.
3. Bedaiwy MA, Falcone T. Clinica chimica acta 2004; 340: 41–56.
4. Arnold C, Einspanier A, Journal of Medical Primatology 2012 (submitted).

Die endometrialen Stammzellmarker Notch-1 und Numb bei Endometriose

A. N. Schüring, B. Dahlhues, A. Korte, L. Kiesel, C. Ruckert, M. Götte
Institut für Biomathematik und Statistik, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster

Einleitung Endometriale Stammzellen rücken als Ursache der Endometriose in den Vordergrund, ihr hohes proliferatives Potenzial und ihre Fähigkeit, sich in verschiedene Zell-Linien zu differenzieren könnte zum charakteristischen Erscheinungsbild der Endometriose beitragen. Die adulten Stammzellmarker Notch-1 und Numb bestimmen kontextspezifisch das Schicksal von Stammzellen. Wir untersuchten eine mögliche Assoziation der Stammzellmarker in eutopen Endometrium bei Endometriosepatientinnen vs. Kontrollen.

Material und Methode In einem universitären IVF-Zentrum wurden transzervikale Endometriumbiopsien von hinsichtlich ihrer Expression der Stammzellmarker Notch 1 und Numb untersucht. Es wurden nur Patientinnen eingeschlossen, bei denen im Verlauf einer Laparoskopie einen Endometriose bestätigt (n = 64) bzw. ausgeschlossen (n = 101) worden war.

Ergebnisse Endometriosepatientinnen wiesen eine stärkere distinkt membranöse Numb-Expression im Vergleich zu Kontrollen auf (p = 0,033). Die Numb-Färbung stomaler Zellnester war signifikant häufiger bei Patientinnen mit einem Endometrium im Vergleich zu anderen Endometriosepatientinnen (p = 0,024). Die Expression von Notch-1 in endometrialen Drüsen war stärker höher bei tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen (p = 0,045).

Zusammenfassung Die Expression der endometrialen Stammzellmarker Notch-1 und Numb bei Endometriose unterscheidet sich von der in Gesunden. Diese neuen Erkenntnisse könnten zu einem besseren Verständnis der Pathogenese von Endometriose beitragen und möglicherweise neue diagnostische und therapeutische Strategien ermöglichen.

Die Hemmung des Stammzell-assoziierten Notch-/Musashi-Signalweges induziert die Apoptose in Endometriosezellen

N. Achmad[1], M. Hubert[1], L. Kiesel[1], B. Greve[2], M. Götte[1]
[1]Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; [2]Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster

Die hohe regenerative Kapazität des Endometriums im Laufe des Menstruationszyklus wird nach aktuellen Forschungsergebnissen auf die Aktivität adulter Stammzellen zurückgeführt. Eine fehlregulierte Stammzellfunktion wird darüber hinaus mit der Pathogenese der Endometriose in Verbindung gebracht [1, 2]. Diese durch ein ektopes Wachstum von Endometriumgewebe charakterisierte Erkrankung ist mit einer reduzierten Fertilität und einer komplexen Schmerzsymptomatik assoziiert. Das unlimitierte Teilungsaktivität und das hohe Differenzierungspotenzial der Stammzellen könnte hierbei zum Pathogeneseprozess beitragen. In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der Interferenz mit dem Stammzell-assoziierten Notch-Signalweg in der epithelialen Endometriose-Zellinie 12Z untersucht. Hierzu wurden die Zellen einer Behandlung mit einem Gamma-Sekretase-Inhibitor (GSI), welcher die proteolytische Aktivierung von Notch hemmt, als auch mit

siRNA gegen 2 Modulatoren des Notch-Signalwegs, Musashi-1 und Musashi-2 [1] unterzogen. Beide Behandlungen führten zu einer Hemmung der Zellproliferation (MTT-Test), und der ALDH1-Aktivität, eines Surrogatmarkers der Stammzellaktivität [3]. Annexin-V-Assays zeigten einen Anstieg der Apoptoserate nach Notch-Inhibition. Mittels Taqman-low-density-PCR-Array-Analyse der GSI-behandelten Endometriosezell-Linie konnte eine Fehlregulation zahlreicher Stammzell-assoziierter Faktoren nachgewiesen werden. So konnte unter anderem mittels qPCR-Analysen eine signifikante Herabregulierung des LIF-Rezeptors unabhängig bestätigt werden. Unsere Daten unterstützen das Stammzellkonzept der Endometriose und deuten darauf hin, dass die pharmakologische Interferenz mit dem Notch-Signalweg eine lohnenswerte Strategie für die Endometriose darstellen könnte.

Literatur:

1. Götte M et al. J Pathol 2008; 215: 317–29.
2. Götte M et al. Fertil Steril 2011; 95: 338–41.
3. Greve B et al. Cytometry 2012; 81: 284–93.

Syndecan-1 moduliert die Invasivität endometrialer Zellen durch Dysregulation des proteolytischen Milieus und IL-6-Sekretion

C. Schneider, N. Kässens, L. Kiesel, M. Götte
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster

Einleitung Endometriose ist eine proliferative Erkrankung bei Frauen, die durch ein Wachstum endometrialen Gewebes außerhalb des Uterus charakterisiert ist. Sie wird oft mit Infertilität assoziiert und die Symptome sind vor allem starke abdominale Schmerzen. Die Pathogenese dieser Krankheit ist weitgehend unbekannt. Syndecan-1 ist ein Heparansulfat Proteoglykan, welches in verschiedenen Krankheitsprozessen eine wichtige Rolle spielt. Es wird potenziell von einer mikroRNA, miR-10b, posttranskriptionell reguliert. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Rolle von Syndecan-1 sowie miR-10b bei der Pathogenese der Endometriose.

Material und Methoden Die humane immortalisierte epitheliale Endometriosezelllinie 12Z wurde transient (1) mit Sdc-1 siRNA oder (2) mit einer Vorstufe der mikroRNA miR-10b transfiziert. Primäre endometriale Stromazellen wurden ebenfalls mit einer Vorstufe der mikroRNA miR-10b transfiziert. Mittels qPCR wurden (1) die ektope Expression bzw. (2) die verminderte Expression bestätigt und Veränderungen in der Expression von MMP-2 und -9 sowie PLAU untersucht. Durch Immunfluoreszenz-Analysen wurde ebenfalls die verminderte Sdc-1-Expression untersucht. Western-Blot-Analysen zeigten die Expressionsänderungen von PAI-1, Zymographie-Assays analysierten die Aktivität von MMPs. Mittels ELISA wurde die IL-6-Sekretion der Zellen untersucht. Veränderungen der Zellproliferation wurden mit MTT-Assays (1 und 2), und Veränderungen der Invasivität mittels Matrigel-Invasionskammer-Assays analysiert (1 und 2).

Ergebnisse Der erfolgreiche Knockdown von Sdc-1 in 12Z wurde mittels qPCR, Western Blot sowie Immunfluoreszenz nachgewiesen. Der Knockdown führt zu einer um 65 % reduzierten Invasivität der Zellen. Es wurden sowohl die verminderte mRNA-Expression von MMP-2, -9 und PLAU in Knockdown-Zellen gezeigt, sowie ein erhöhter Proteinlevel des MMP-Inhibitors PAI-1. Des Weiteren wurde eine verringerte Aktivität von MMP-2 mittels Zymographie gezeigt. Die IL-6-Sekretion ist in Knockdown-Zellen signifikant reduziert. Auch die Überexpression von miR-10b führt zu einer verringerten Invasivität sowie zu einer verringerten Proliferationsrate. Durch ein Luciferase-Assay konnte die direkte Regulation von Sdc-1 durch miR-10b in 12Z nachgewiesen werden. Die Überexpression von miR-10b in primären endometrialen Stromazellen führt ebenfalls zu einer verringerten Expression von Sdc-1.

Schlussfolgerung Der Knockdown von Sdc-1 in 12Z-Endometriosezellen führt zu einer stark verringerten Invasivität der Zellen. Dies wird vermutlich durch die Dysregulation des proteolytischen Milieus sowie die Beeinflussung der IL-6-Sekretion durch Sdc-1 reguliert. Auch in Tumorzellen wurde Sdc-1 bereits als wichtiger Modulator der Invasivität beschrieben. In 12Z-Zellen reguliert miR-10b posttranskriptionell die Expression von Sdc-1. Dies trifft vermutlich auch für primäre endometriale Stromazellen zu, da auch hier eine signifikant verringertes Sdc-1-mRNA-Level nach Überexpression von miR-10b gezeigt wurde. Sowohl Sdc-1 als auch miR-10b könnten als potenzielle therapeutische Target-Moleküle zur Behandlung der Endometriose gelten.

Rolle des TRPV1 in der Schmerzpathogenese der Endometriose

N. F. Pauly, M. L. Barcena de Arellano, A. Schneider, S. Mechsner
Endometrioszentrum Charité, Klinik für Gynäkologie, Charité – Universitätsmedizin, Berlin

Einleitung Endometriose (EM) ist eine chronisch-entzündliche, östrogenabhängige Erkrankung, die 15–20 % der Frauen im reproduktiven Alter betrifft. Hauptsymptome der EM sind zyklische und azyklische mittelstarke bis schwere Unterleibsschmerzen. Jüngste Studien zeigen eine Hyperinnervation mit sensorischen (se) Nervenfasern (NF) nahe peritonealer Endometriose Läsionen (pEL), die mit einer Minder-Innervation mit sympathischen (sy) NF in diesen Bereichen vergesellschaftet ist. Ein solches Ungleichgewicht der se und sy NF scheint zum chronisch-entzündlichen Zustand der EM beizutragen, da se NF pro-inflammatorische Neurotransmitter (NT) wie Substanz P (SP) oder CGRP sezernieren, anders als sy NF, die entzündungshemmenden Substanzen wie Noradrenalin, ATP oder endogene Opioide produzieren. Umso auffälliger ist in der Schmerzpathogenese der EM, dass der pro-inflammatorische Zustand der EM nicht mit der Schmerzintensität korreliert. Dies legt nahe, dass andere Entzündungs- und/oder Schmerzenmediatoren die Schmerzempfindung in der EM beeinflussen/modulieren.

Um diese Diskrepanzen bei der Schmerzempfindung in der EM zu klären, haben wir weitere Untersuchungen an einem für die periphere Sensibilisierung entscheidenden Faktor, dem Transient receptor potential vanilloid-Typ 1- (TRPV1-) Rezeptor, durchgeführt. In dieser Studie haben wir die Gegenwart des TRPV1 in der pEL mittels immunhistologischen Analysen gegen TRPV1 untersucht. Zusätzlich haben wir die Menge der TRPV1-RNA in neuronalen PC12-Zellen, die mit Peritonealflüssigkeit (PF) von Frauen mit und ohne EM inkubiert wurden, mithilfe der Real-time-PCR bestimmt sowie Western-Blot-Analysen (WB) mit den aus den Zellen extrahierten Proteinen durchgeführt.

Methoden 48 pEL und deren gematchte nicht-betroffene Peritoneen von Frauen mit pEM und 15 gesunden Peritoneen (GP) von Frauen ohne EM wurden mit anti-TRPV1 immunhistochemisch gefärbt. Weiterhin wurden die neuronalen Zellen PC12 mit 15 PF von Frauen mit pEM und 15 PF von Frauen ohne EM inkubiert. Anhand des Grades der Schmerzen wurden die EM- und die Kontrollgruppe (KG) in Gruppen unterteilt. Nach 120 Stunden Inkubation wurden die Zellen lysiert und die RNA und Protein extrahiert. Die relative RNA-TRPV1-Expression wurde in den verschiedenen Gruppen mittels Real-time-PCR ermittelt. Die Proteine wurden mittels WB analysiert.

Ergebnisse Die Dichte des TRPV1-positiven NF war nahe der Läsion signifikant erhöht im Vergleich zum nicht betroffenen Peritoneum von Frauen mit EM und gesunden Frauen ($p < 0,05$). Die relative RNA-Expression von TRPV1 war bei den Zellen, die in der PF von Frauen mit EM inkubiert wurden, im Vergleich signifikant höher als bei der KG ($p < 0,05$). Bei Zellen, die mit PF von Frauen mit starken Schmerzen inkubiert wurden, war die RNA-Expression des TRPV1 signifikant höher als bei Zellen, die in der PF von Frauen ohne Schmerzen inkubiert worden waren ($p < 0,05$). Im WB zeigte sich nur eine Expression bei den Zellen, die mit PF mit Frauen mit EM inkubiert worden waren.

Fazit Ein Ungleichgewicht von se und sy NF scheint zur chronischen entzündlichen Erkrankung in der EM beizutragen, was zur Schmerzempfindung führt. Doch der Schweregrad der Schmerzen bei EM korreliert nicht mit der se-NF-Dichte, was zu der Annahme führt, dass andere Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Schmerzvermittlung durch EM spielen. TRPV1 ist ein Kanal auf Nozizeptoren, der jene NF durch Capsaicin, H^+ oder Wärme aktiviert und entscheidend für die Sensibilisierung in der Schmerzentstehung ist. Die hier vorgestellten Untersuchungen bestätigten die Anwesenheit von TRPV1-positiven EM-assoziierten NF in pEL. Weiterhin konnte eine TRPV1-Überexpression auf RNA- und Proteinebene in PC12-Zellen, die mit PF von Frauen mit EM

inkubiert wurden, gezeigt werden. Dies legt nahe, dass die Expression von TRPV1 in pEL die periphere Schmerzsensibilisierung bei EM-Patientinnen induziert.

Die Rolle von Östrogen und seinen Rezeptoren (ERα/β) in der Modulation der Innervation peritonealer Endometrioseläsionen

J. Arnold, M. L. Barcena de Arellano, A. Schneider, S. Mechsner
Endometrioszentrum Charité, Klinik für Gynäkologie, Charité – Universitätsmedizin, Berlin

Fragestellung Endometriose (EM) ist eine chronisch-entzündliche, östrogen- (E2-) abhängige Erkrankung, deren diffuse Schmerzpathogenese noch ungeklärt ist. In peritonealen Endometrioseläsionen (pEL) zeigt sich eine chronische Entzündungsreaktion mit einer Hyperinnervation von sensiblen pro-entzündlichen und einer Hypoinnervation von sympathischen anti-entzündlichen Nervenfasern. Die Faktoren, die zu diesem Ungleichgewicht führen, sind noch weitestgehend unbekannt. pEL sind in Lage, E2 zu produzieren, welches neuromodulierende Eigenschaften aufweist; so reduziert sich die myometriale sympathische Nervenfaserdichte während der E2-reichen Phase des Zyklus. E2 führt außerdem zu einer Reduzierung der Schmerzerregungsschwelle sensibler, nozizeptiver C-Fasern und zu einer gesteigerten Neuritenaussprossung aus sensiblen Ganglien (DRG). In dieser Studie soll daher der Einfluss von E2 auf die veränderte Innervation pEL untersucht werden.

Methodik Die E2-Konzentration von Peritonealflüssigkeiten (PF) von Patientinnen mit pEL (n = 100) und von gesunden Kontrollen (GK) (n = 50) wurde mittels ELISA bestimmt. Östrogen-Rezeptoren (ER)α/β-Doppelfärbungen mit sensiblen (Substanz P) bzw. sympathischen (Tyrosinhydroxylase) Nervenmarkern wurden an pEL und GK (n = 15) durchgeführt. Mit einem in vitro neuronalen Wachstums-Assay wurde die Wirkung von E2 auf sensible und sympathischen Ganglien (n = 15), sowie die neuromodulatorischen Eigenschaften von PF von EM-Patientinnen und nicht EM-Patientinnen (GK) (n = 45) untersucht. Die Lysate der DRG aus dem neuronalen Wachstums-Assay (n = 20) wurden mittels Western-Blot und quantitativer rt-PCR auf eine ERα/β-Expression hin untersucht.

Ergebnis Die PF von EM-Patienten enthält signifikant höhere E2-Konzentrationen als die Kontrollgruppe (Mittelwert ± SD in nM: 0,81 ± 0,21, 0,07 ± 0,02, $p < 0,01$). Die immunhistochemischen Doppelfärbungen zeigen, dass beide ER auf sensiblen und sympathischen Nervenfasern in pEL exprimiert sind. E2 induzierte eine konzentrationsabhängige Neuritenaussprossung in DRG, während eine steigende E2-Konzentration zu einem Abfall der sympathischen Aussprossung führt ($p < 0,05$). Sensible und sympathische Ganglien, die mit der PF von EM-Patientinnen behandelt wurden, zeigten im Western-Blot als auch auf mRNA-Ebene signifikant höhere ERα-Level aber niedrigere ERβ-Level (mRNA und Protein) im Vergleich zu den Kontroll-Ganglien ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung Die hohe E2-Konzentrationen in der PF von EM-Patientinnen, die ERα/β-Expression auf EM-assoziierte Nervenfasern, sowie die In-vitro-Analysen lassen vermuten, dass E2 ein wesentlicher Modulator der EM-assoziierten Innervation ist und das Ungleichgewicht der sensiblen und sympathischen Nervenfasern in der EM bedingt. Dieses Phänomen scheint den pro-entzündlichen schmerzhaften Zustand der EM zu erklären und bietet neue Perspektiven in der EM-Prävention.

Neuroimmunregulation in der Pathogenese der Endometriose

C. Arellano Estrada, M. L. Barcena de Arellano, A. Schneider, S. Mechsner
Endometrioszentrum Charité, Klinik für Gynäkologie, Charité – Universitätsmedizin, Berlin

Einleitung Endometriose (EM) ist eine östrogenabhängige, chronisch-inflammatorische Erkrankung, die 10–15 % aller Frauen im reproduktiven Alter betrifft. Ein Leitsymptom ist der chronische Unterbauchschmerz. Die Pathogenese der Schmerzentstehung ist in weiten Teilen ungeklärt. Das Vorliegen eines Ungleichgewichtes von sensiblen Nervenfasern (seN) und sympathischen Nervenfasern (syN), welche jeweils pro-entzündliche und anti-entzündliche Neurotransmitter (Nt) sekretieren, sind sehr wahrscheinlich an der Aufrechterhaltung der Inflammation und somit an der Schmerzentstehung beteiligt.

Semaphorine (Semas) sind hochkonservierte sekretorische Proteine. Semaphorine Klasse 3 sind in der Lage, seN und/oder syN durch verschiedenen Mechanismen abzustoßen (z. B. Aktin-Zytoskelett-Reorganisation). Dies wurde bereits in unterschiedlichen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, nachgewiesen.

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Charakterisierung von Semaphorine in der Modulation syN in der EM. Es wurde die Expression von verschiedenen Semaphorine Klasse 3 und die Rezeptoren (NRP) in peritonealen EM Läsionen (pEL) und in gesunden peritonealen Biopsien (pB) von Frauen ohne EM untersucht.

Material und Methoden Das Expressionsmuster von Sema 3A, C, F und NRP wurde immunhistochemisch bestimmt, jeweils 40 pEL und 15 pB wurden analysiert. Zusätzlich wurde die Expression von CD68 (Marker für Makrophagen) in pEL und pB nachgewiesen. Mittels Doppelfärbung wurde auf Koexpression von den Semas mit CD68 positiven Zellen in pEL (n = 40) und pB (= 15) untersucht.

Ergebnisse Das Expressionsmuster von Sema 3A, C und F wurde in pEL und pB verglichen, dabei zeigte sich eine Hochregulierung der verschiedenen Semas in pEL ($p < 0,05$). Der Rezeptor NRP wurde sowohl in den Endothelzellen von pEL wie auch in den von pB detektiert, zusätzlich ist es in den pEL-Epithelzellen exprimiert. Zudem konnte eine höhere Dichte an Makrophagen in pEL als in pB nachgewissen werden ($p < 0,05$). Makrophagen in pEL exprimieren Sema 3A, C und F.

Diskussion Eine Depletion von syN führt zu einem Mangel an anti-entzündlichen Nt, dies kann die Entzündungsreaktion in EM wesentlich begünstigen. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass Sema 3A, C und F (syN-abstoßend) in pEL stärker exprimiert sind als in pB, was möglicherweise zu einer lokalen Reduktion der syN und somit der anti-entzündlichen Nt im EM-Gewebe führen kann. Durch die NRP-Expression wird belegt, dass die Semas ihre Funktion nachgehen können.

EM-assoziierte Makrophagen exprimieren Sema 3A, C und F, dies belegt die wichtige Rolle der Makrophagen in der Immunantwort und in der Pathogenese der EM.

Autorenindex (nur Erstautoren)

A
Achmad N. 69
Arellano Estrada C. 71
Arnold J. 71

B
Buck V. U. 67

E
Einspanier A. 69

I
Ibrahim M. G. 68

J
Jung M.-L. 67

K
Kästingschäfer C. 68

P
Pauly N. F. 70

S
Schneider C. 70
Schüring A. N. 69
Sohr S. 66
Spratte J. 67

Z
Zahedi Y. 66

DGRM-Mitteilungen

Bericht vom 8. Treffen der AG Ärztinnen in der Reproduktionsmedizin (ÄRE) in Weimar

Vom 11.–13. Mai 2012 lud die AG Ärztinnen in der Reproduktionsmedizin (ÄRE) erneut zu einem Wochenende nach Weimar ein. Zum mittlerweile **8. ÄRE-Treffen** in Folge kamen 18 Mitglieder und Interessenten zusammen, um sich dieses Jahr insbesondere genetischen Fragestellungen zu widmen.

Dr. Matthias Bloechle aus Berlin eröffnete mit seinem sehr spannenden Vortrag zur „*PID in Deutschland und eigene Erfahrung*“ den Vormittag. Dabei wurde insbesondere die Möglichkeit der Trophoektoderm-Biopsie, welche die Totipotenz der Blastomere nicht tangiert und damit nicht im Widerspruch zum Embryonenschutzgesetz (ESchG) steht, dargelegt. Sie stellt eine Möglichkeit zur Durchführung der PID in Deutschland bei schweren genetischen Krankheiten der Eltern dar. Die Durchführung der PID wird zur Zeit als Ordnungswidrigkeit geahndet und nicht als strafbare Handlung. Nicht untersucht werden darf dabei auf Krankheiten, welche sich erst ab dem 18. Lebensjahr manifestieren und z. B. Erkrankungen wie die Trisomie 21. Dem Gesetz zur Durchführung der Präimplantationsdiagnostik vom 08.12.2011 fehlen zurzeit Begleitvorschriften zur Umsetzung. Offen sind dabei Fragen zur medizinischen und psychosozialen Beratung der Patienten; Zusammensetzung, Wertung, Rechtswege, Antragsverfahren, Kosten und die Lokalisation einer interdisziplinären Ethikkommission; wer darf PID durchführen; wer lizensiert, wer wird lizensiert, welche Rechtswege existieren für Patienten und nicht-lizensierte Institute; wie viel Embryonen dürfen untersucht werden.

Ein wichtiges Problem ist die nur geringe Menge genetischen Materials, die aus der Trophoblast-Ektoderm-Zelle für die genetische Untersuchung gewonnen werden kann. Das heißt, dass z. B. Frauen über 40 Jahre, die in der Regel nur wenige Eizellen bilden, für eine PID nicht geeignet erscheinen.

In einem nachfolgenden sehr interessanten Vortrag von **PD Dr. Tina Buchholz** aus München zu „*Neue gesetzliche Regelungen in der Reproduktionsmedizin*“ wurde auf das Gendiagnostikgesetz eingegangen: Danach kann jeder Arzt eine genetische Diagnostik beantragen, aber eine prädiktive Diagnostik (ohne medizinischen Hinweis) nur durch Humangenetiker oder einen Facharzt mit Zusatzqualifikation im Rahmen des Fachgebietes erfolgen. Wichtige Punkte sind:

- Der Patient muss seine Zustimmung zur genetischen Untersuchung geben, das Ergebnis darf nur an den Patienten und seinen Zuweiser mitgeteilt werden.
- Die Mitteilung darf nicht ohne explizite Zustimmung des Patienten an die Krankenkasse oder den Arbeitgeber erfolgen.
- Der Patient muss vor der genetischen Untersuchung beraten werden, er kann bei unauffälligen Befund auf eine genetische Beratung verzichten (vorherige Verzichtserklärung).
- Er kann die Untersuchung ablehnen und er hat ein Recht auf Nichtwissen.
- Seine Befunde müssen nach 10 Jahren vernichtet werden, eine vorherige Vernichtung oder unverzügliche Vernichtung ist mit seiner Zustimmung möglich.
- Ebenso kann er auf eine Vernichtung verzichten.
- Sein DNA-Blut darf nur mit seiner Zustimmung länger als zur Untersuchung benötigt im untersuchenden Labor aufbewahrt werden.

Frau Buchholz ging außerdem auf die Inhalte und Qualifikationsvoraussetzungen für die Beratung nach dem Gendiagnostikgesetz ein. Sie verwies dabei auf das seit 01.01.2010 verändert geltende Schwangerschaftskonfliktgesetz. Neu ist hierbei, dass bei Verdacht auf eine Störung der Schwangerschaft (Krankheit des Kindes) das Hinzuziehen von Ärzten mit Erfahrung und die Möglichkeit (keine Verpflichtung wie bei Interruptio) zur psychosozialen Beratung angeboten werden muss.

Nach einer Mittagspause referierte Frau **Dr. Ute Hugo** aus Hamburg über das „*AGS in der gynäkologischen Endokrinologie*“. Diese autosomal-rezessiv vererbbare Erkrankung, die 90 % auf einer 21-Hydroxylase-Genmutation beruht, findet sich in 1:50 als Anlageträger in Mitteleuropa.

Sehr interessant und praxisbezogen beleuchtete die Referentin die Symptome, das diagnostische Vorgehen und die therapeutischen Möglichkeiten beim AGS in und außerhalb der Schwangerschaft.

Nach allen Vorträgen kam es zu einer intensiven und lebhaften Diskussion.

Den Abschluss der Tagung bildete die Wahl des **neuen ÄRE-Vorstandes,** welcher ab 01.10.2012 seine Tätigkeit aufnehmen wird.

Als neue Mitglieder wurden einstimmig gewählt:

- Dr. Astrid Gabert (Niederlassung Leipzig)
- Dr. Ingrid Nickel (Niederlassung Magdeburg)
- Dr. Daniela Seehaus (Niederlassung Heidelberg)
- Prof. Dr. Monika Bals-Pratsch (Niederlassung Regensburg)
- Dr. Christine Noeldechen (Niederlassung Berlin)

und als Vertreterin der Kliniken

- Dr. Anke Broessner (Uniklinik Magdeburg)

Wir laden sehr herzlich zum 9. ÄRE-Treffen vom 26.–28.4.2013 nach Weimar ein.

Dr. med. Astrid Gabert
Kinderwunschzentrum Praxisklinik City Leipzig
mit Standorten in Leipzig und Chemnitz
Hauptsprecherin der ÄRE

ÄRE-Wochenende Weimar

26.–28. April 2013

Freitag, 26.4.2013

bis 19:30	Individuelle Anreise
20:00	Gemeinsames Abendessen im „Anno 1900“

Samstag, 27.4.2013

09:00	Gemeinsames Frühstück im Hotel
10:00–ca.12:00	***Arraybasierte PID-Indikationen, Möglichkeiten und Grenzen*** *PD Dr. Tina Buchholz (München)* ***Reproduktionsmedizin in Israel*** *Prof. Monika Bals-Pratsch (Regensburg)* ***Reproduktionsmedizin in Österreich*** *Dr. Angelika Eder (Regensburg)*
anschließend	Gemeinsamer Mittags-Imbiss im Hotel
14:00–ca.16:00	***Natural cycle IVF/ICSI – Back to the roots oder Zukunftsmusik?*** *Dr. Sabine Rösner (Heidelberg)* ***Kritische Andrologie in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin*** *Prof. Hans-Christian Schuppe (Gießen)*
ca. 18:30	Gemeinsames Abendessen im „Erbenhof“
21:00	Gemeinsamer heiterer Abend im Theater im Gewölbe (Karte zu € 20,50 verbindlich bei Dr. D. Seehaus unter E-Mail: seehaus@kwz-hd.de zu bestellen)

Sonntag, 28.4.2013

ca. 09:30	Gemeinsames Frühstück
ca. 10:30	Kleine Stadtführung durch Weimar (Anmeldung erbeten) Individuelle Abreise

Unterkunft	Hotel Anna Amalia Geleitstraße 8–12, D-99423 Weimar Tel: + 49/(0)3643/49560 www.hotel-anna-amalia.de
Abendessen Freitag	Restaurant „Anno 1900“ Geleitstraße 12a, D-99423 Weimar (gleich neben dem Hotel) Tel.: +49/(0)3643/903571
Abendessen Samstag	Restaurant „Erbenhof“ Brauhausgasse 10, D-99423 Weimar Tel.: +49/(0)3643/4576715
Anmeldung & Auskunft	Dr. Ingrid Nickel E-Mail: dr.nickel@kiwumed.de Fax: +49/(0)391/5446624

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN E.V. (DGRM)

ARBEITSGEMEINSCHAFT

Reproduktionsgenetik

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
hiermit möchten wir Sie ganz herzlich

zur **Mitgliederversammlung der AG Reproduktionsgenetik**
im Rahmen der **24. Tagung der Gesellschaft für Humangenetik**
im **Internationalen Congress Center Dresden (ICD),**
Ostra-Ufer 2/Devrientstraße 10 in D-01067 Dresden
am Donnerstag, den 21. März 2013
von 14.15 bis 15.15 im Seminarraum 1

einladen.

Wichtige Themen sind die neue Vorstandswahl, sowie weitere inhaltliche Schwerpunkte und Vorgehensweise der AG Reproduktionsgenetik.

PD Dr. med Tina Buchholz
Für den Vorstand der AG Reproduktionsgenetik der DGRM

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN E.V. (DGRM)

ARBEITSGEMEINSCHAFT

Reproduktionsgenetik

Protokoll Mitgliederversammlung AG Reproduktionsgenetik am 10.11.2011 in Berlin

Vorsitz: PD Dr. Tina Buchholz

1. Genehmigung der Tagesordnung
   – Einstimmig genehmigt

2. Genehmigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
   – Einstimmig genehmigt

3. Bericht der Vorsitzenden
   – Letztes Treffen März 2010 in Hamburg mit Neuwahl des Vorstandes
   – Bericht über die Aktivitäten des letzten Jahres:
   – Zur Einschätzung, welche Themen die Mitglieder interessieren, wurde eine Doodle-Umfrage durchgeführt mit einer Liste von 6 Themenvorschlägen, die von keinem der Mitglieder außer dem Vorstand genutzt wurde. Im Rahmen einer Telefonkonferenz des Vorstandes wurde daraufhin beschlossen, dass folgende 4 Themen bearbeitet werden sollten:
     · PD Dr. Michael Ludwig übernahm die Bearbeitung der Empfehlung für Thrombophiliediagnostik bei Kinderwunschpaaren
     · PD Dr. Tina Buchholz die Bearbeitung des Themas PID/PKD
     · Dr. Frank Tüttelmann die Bearbeitung der Empfehlungen für genetische Beratung bei Kinderwunschpaaren und
     · Dr. Rixa Woitschach die Zusammenfassung der Literatur bezüglich der Array-Diagnostik pränatal.
   – Lediglich zur Thrombophiliediagnostik liegt ein begonnenes, sich kurz vor der Fertigstellung befindendes Manuskript vor, alle anderen Themen sind nicht ausreichend bearbeitet worden, daher in der heutigen Sitzung erneutes Überlegen, wie das weitere Vorgehen aussehen kann. Eine Zusammenarbeit mit mindestens 2–3 Mitgliedern für jedes Thema wurde nun geplant und für die Themen bereits entsprechende Gruppen gebildet. Sinnvoll sei es, die Mitglieder aktiv anzusprechen und um Mithilfe zu bitten.
   – Es soll eine Working group gebildet werden, die die Richtlinien der Gendiagnostikkommission für die Mitglieder zusammenfassen, insbesondere im Hinblick auf die Frage, wer genetisch beraten darf.
   – Die Homepage der DGRM wird umgestaltet, neues Logo geplant für die verschiedenen AGs, Aktualisierung und inhaltlicher Input für die Homepage wünschenswert.
   – Es wurde vom Vorstand darauf hingewiesen, dass die Gesellschaftsnachrichten in die entsprechenden Hefte der DGRM hineingehören und auch von der AG dort publiziert werden sollte, damit die AG dort mehr präsent ist.

4. Frage nach Wahl eines neuen Vorstandes, da PD Dr. Ludwig nicht mehr kandidieren möchte.
   – Die Satzung wurde durch den Vorstand verlesen, aus der hervor geht, dass die nächste Wahl des Vorstandes erst bei der nächsten Mitgliederversammlung anstünde, da der Vorstand für die Dauer von 2 Jahren gewählt ist. Satzungskonform würde daher die nächste Wahl 2013 anstehen. Abstimmung, dass nächste Vorstandswahl 2013 erfolgen soll: einstimmig angenommen.
   – Erneute Überlegung nach einem anderen Termin für die Mitgliederversammlung, die bisher im Wechsel während der Jahrestagung der DGRM oder der Humangenetiker stattfindet, da hierdurch immer nur ein Teil der Mitglieder überhaupt anwesend wäre. Überlegung einer Fortbildung im nächsten Jahr für die Mitglieder an einem möglichst zentralen Ort und dann dort stattfindender Mitgliederversammlung.
   – Als Fortbildungsthemen wurde die Zusammenfassung der Ergebnisse der oben genannten Themen überlegt. Erneute Doodle-Umfrage für die Mitglieder mit Terminvorschlägen geplant. Abstimmung über dieses Vorgehen: 5 Zustimmungen, 4 Enthaltungen, 1 Gegenstimme. Die Umfrage soll mit konkreten Fortbildungsthemen erfolgen.

5. Verschiedenes
   – Anfrage PD Dr. M. Stumm bezüglich der rechtlichen Situation, welche Labore dem Transplantationsgesetz unterliegen, Wunsch einer schriftlichen Stellungnahme durch die Geschäftsstelle hierzu.

Beginn 11.30 – Ende 12.30

Dr. Rixa Woitschek
Protokollführerin

PD Dr. Tina Buchholz
für den Vorstand der AG

PID bleibt eine große Hürde in Deutschland

Am 01.02.2013 hat der Bundesrat über den Entwurf der Rechtsverordnung zur PID, welcher vom Kabinett im November 2012 verabschiedet wurde, nur mit Einschränkungen zugestimmt.

Zunächst wurden die Lizensierungsbedingungen für die durchführenden PID-Zentren deutlich weiter reglementiert. Es besteht kein Zulassungsanspruch, selbst wenn die bereits im Entwurf vorhandenen weitreichenden Qualitätsanforderungen erfüllt sind. Die zuständige Behörde kann gemäß dem mutmaßlichen öffentlichen Interesse und je nach Bedarf die Zulassung verwehren. Eine verfassungswidrige Bestimmung wird hier nicht gesehen.

Die Ethikkommissionen, deren Zusammensetzung unverändert dem Vorschlag geregelt bleibt, deren Zuständigkeit aber nun landesübergreifend insbesondere auf wenige Kommissionen zusammengezogen werden darf, müssen ihre jeweilige Entscheidung nun mit Zweidrittel-Mehrheit fällen. Laut Entwurf zur Rechtsverordnung muss die Ethikkommission jeweils die Überprüfung der Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben, nun auch darüber hinaus gehend die psychische, soziale und ethische Situation der Antragsteller berücksichtigen. Damit soll der jeweiligen Einzelfall- und auch Ausnahme-Entscheidung einer solchen Situation Rechnung getragen werden.

Die Umsetzungsfrist der Einrichtung der Behörde mit den entsprechenden Aufgaben wurde nun auf 12 Monate verlängert.

Damit bleibt es für viele betroffene Paare bei einem weiteren langen Zeitraum banger Hoffnung auf eine seltene, aber notwendige medizinische Versorgung in unserem Land.

PD Dr. med Tina Buchholz
President elect der DGRM

Highlights vom 68. Jahrestreffen der ASRM, San Diego, Oktober 2012

Der **„Distinguished Researcher Award“** wurde **Serdar E. Bulun** von der Northwestern University, Feinberg School of Medicine verliehen, insbesondere für seine Forschungsergebnisse zu den epigenetischen, pathologischen und therapeutischen Aspekten der Steroide bei Endometriose und bei Myomen. Seine Arbeiten waren verantwortlich für die Einführung von Aromatase-Inhibitoren als Behandlungsoption für Endometriose.

Vom „ASRM Practice Committee“ wurde 2008 das Einfrieren reifer Eizellen als „experimentelles Verfahren“ eingestuft. Nun hat das Komitee über 1000 Publikationen zu diesem Thema untersucht und seine Einschätzung in einem aktuellen Report revidiert. Es habe sich gezeigt, dass das **Einfrieren von Eizellen** bei jungen Patientinnen **vergleichbare Schwangerschafts- und Geburtenraten** mit gesunden Kindern ermöglicht wie IVF mit frischen Eizellen. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass das Alter zum Zeitpunkt des Einfrierens eine entscheidende Rolle spielt. Außerdem gibt es zu wenig Daten, insbesondere zur Effektivität, zur Kosten-Nutzen-Abwägung und den potenziellen, emotionalen Risiken zu dieser Maßnahme, um sie als eine reine elektive Maßnahme ohne medizinische Indikation zum Verschieben des Kinderwunsches gut zu heißen.

In einer randomisierten Pilot-Studie haben nun Forscher aus Colorado zusammen mit Kollegen aus New Jersey gezeigt, dass eine **alle Chromosomen umfassende Untersuchungen an Embryonen tatsächlich den IVF-Erfolg steigert.** Bei Patientinnen mit einem höheren Risiko für Aneuploidien wurden von den Blastozysten mehrere Zellen entnommen und untersucht, während alle Blastozysten anschließend eingefroren wurden. Nach Transfer wurden Schwangerschafts- und Geburtenraten mit Patientinnen, im vergleichbaren Alter und mit vergleichbarem Behandlungsablauf, allerdings ohne Chromosomentestung, verglichen. Der gesteigerte Erfolg soll nun in einer großen Multicenter-Studie bestätigt werden.

Lebensführung, wie regelmäßige sportlichen Aktivität und gesunde Ernährung, gelten schon lange als begünstigende Faktoren für eine erfolgreiche Kinderwunschbehandlung und die Gesundheit der Nachkommen. Nun zeigte sich nach Auswertung von 444 SART-Kliniken in den USA von 2007, dass Staaten im Südwesten mit der höchsten UV-Strahlung höhere Lebendgeburtraten bei Eizellspenderinnen in ART-Zyklen verzeichnen als Staaten im Nordosten des Landes. Es wird daher vermutet, dass auch **Vitamin D,** welches UV-Strahlung zur endogenen Bereitstellung benötigt, **in der humanen Reproduktion eine Rolle spielt.**

Das „ASRM Practice Committee“ zeigt sich besorgt über den Mangel an validen Ergebnissen zu den Testverfahren zur ovariellen Reserve. Es gäbe bisher **keine allgemein gültige Definition für den Begriff „ovarielle Reserve“.** Der Vergleich mehrerer Testverfahren kommt zum Ergebnis, dass nicht ein Screening-Test allein ausreichend sein kann, sondern dass am ehesten die Kombination von Anti-Mueller-Hormon (AMH) mit der Anzahl der Antral-Follikel (AFC) die vielversprechendste Vorhersage liefern kann. Dennoch kommt das „ASRM Practice Committee“ zum Schluss, **dass es klare Hinweise gibt gegen eine Empfehlung, dass irgendein Test zur ovariellen Reserve als einziges Kriterium herangezogen werden kann, um den Erfolg von ART zu beurteilen.**

PD Dr. med Tina Buchholz
President elect der DGRM

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN E.V. (DGRM)

2013
Seminarreihe der Arbeitsgemeinschaft Traditionelle Chinesische Medizin
Akupunktur und TCM bei Infertilität und unerfülltem Kinderwunsch
Düsseldorf

Experten-Module für Akupunkteure und TCM-Therapeuten

Termine

Grundlagen
9.–10. März 2013

Diagnostik
20.–21. April 2013

Therapie der Infertilität I
5.–6. Oktober 2013

Therapie der Infertilität II
16.–17. November 2013

Kontakt und nähere Informationen:
DGRM Geschäftsstelle
Amsterdamer Weg 78, D-44269 Dortmund
Telefon 0231-909 80 23, Mobil 0173-238 57 73
Fax 0231-906 24 51
geschaeftsstelle@repromedizin.de
www.repromedizin.de

Dr. med. Stefan Englert
Marktstr. 8, 88212 Ravensburg
dr-st-englert@web.de

Kursort:
UniKiD Hörsaal, Frauenklinik, Gebäude 14.75
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Seminargebühr:
350,– € je Einzelseminar
1.400,– € Gesamt
(Frühbucherrabatt: 1.320,– € bis 10. Februar 2013)

Zielgruppe:
Ärzte mit gutem Basiswissen in Akupunktur und TCM, die sich zunehmend in der Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches qualifizieren möchten. Nach der erfolgreichen Teilnahme erfolgt die Aufnahme in eine Liste der DGRM, welche u.a. auf der DGRM-Homepage veröffentlicht wird.

Inhalt und Aufbau:
4 Wochenenden – zu je 20 Unterrichtseinheiten.

Es werden sowohl die Besonderheiten der Diagnostik und Therapie im Bereich der TCM als auch der westlichen Reproduktionsmedizin vorgestellt. Daher ist die Seminarreihe vor allem auch für Nicht-Repro-Mediziner geeignet.

Das erste Wochenende schließt dabei eine kurze Einführung in die chinesische Arzneimitteltherapie mit ein, um mit den Grundlagen der Rezeptierkunde und den häufig verwendeten Arzneikräutern vertraut zu werden.

Detaillierte Informationen zu den einzelnen Kursinhalten finden Sie unter **www.repromedizin.de**

Abschluss:
Abschlusstest-Zertifikat „Experte – TCM in der Repro-Medizin".

Voraussetzung:
Grundausbildung Akupunktur (200 UE) und
Chinesische Arzneimitteltherapie Grundlagen (z.B. 120 UE)
(Ausnahmen im Einzelfall möglich)

Referenten-Team:
für TCM: Dr. F. Sulistyo, Dr. St. Englert

für westliche Medizin: Dr. T. Emde, Dr. E. Boogen

(Änderungen bei der Reihenfolge der Themen und Referenten vorbehalten)

Inhalte der Experten-Module Infertilität

Termin	Seminar	Referent	UE
9.–10. März 2013 Sa 9 – 18.30 Uhr So 9 – 16 Uhr	**Grundlagen** **Die wichtigsten Einzelmittel der Materia Medica und Rezepturen in der TCM Kinderwunsch-Therapie** *Teilnehmer mit Vollausbildung in der chinesischen Phytotherapie müssen dieses erste WE nicht besuchen!*	**Dr. Franziscus Sulistyo**	**20 UE**
20.–21. April 2013 Sa 9 – 18.30 Uhr So 9 – 16 Uhr	**Diagnostik** **Grundlage – Einführung – Diagnostik in der Integrativen Kinderwunschbehandlung** **Endokrinologie – Diagnostik in der westlichen Repromedizin** **TCM Grundlage und Diagnostik in der Kinderwunschbehandlung**	**Dr. Stefan Englert** **Dr. Tanja Emde**	**20 UE**
5.–6. Okt. 2013 Sa 9 – 18.30 Uhr So 9 – 16 Uhr	**Therapie der Infertilität I** **Integrative Therapie TCM und ART bei Kinderwunschproblematik** **Die wichtigsten Therapien / Strategien in der Repromedizin IUI – IVF – ICSI – Kryo Transfer** **Verschiedene Stimulationsverfahren bei ART** **TCM Therapie-Möglichkeiten und TCM Begleitung bei ART**	**Dr. Franziscus Sulistyo** **Dr. Eva Boogen**	**20 UE**
16.–17. Nov. 2013 Sa 9 – 18.30 Uhr So 9 – 16 Uhr	**Therapie der Infertilität II** **Spezielle Themen in der TCM Kinderwunschtherapie** **Endometriose – Ovarielle Insuffizienz – Männliche Infertilität – Habituelle Aborte – PCOS**	**Dr. Stefan Englert**	**20 UE**

Abschlusstest-Zertifikat
„Experte – TCM in der Repro-Medizin"

In der Kursgebühr sind Ihre persönlichen Kursunterlagen sowie Frühstückspause und Nachmittagskaffee enthalten.
Die Teilnahmebescheinigung, Zertifizierung sowie die Finanzamtbescheinigung erhalten Sie am Ende der Veranstaltungsreihe.
Der TCM-Kurs 2012 wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung mit insgesamt 78 Punkten in Kat. C zertifiziert. Dies wird auch für 2013 beantragt.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**