

# Sitzungsberichte der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin (GGGB, gegr. 1844)

Sitzungsperiode September – Dezember 2010

## Proceedings of the Berlin Society of Obstetrics and Gynecology (founded 1844)

Session Period September – December 2010

### Berichtersteller

A. D. Ebert

### Institut

GGGB, Kaiserin-Friedrich-Haus, Berlin-Mitte

### Sitzung vom 15. September 2010



#### Vorsitzender:

A. D. Ebert (Vivantes Humboldt-Klinikum)

#### Stellv. Vorsitzende:

Anke Kleine-Tebbe (DRK Kliniken Berlin-Köpenick)

### Begrüßung und Glückwünsche zur neuen Sitzungsperiode

A. D. Ebert (Berlin)

Die Sitzungsperiode wird mit einem Kurzvortrag über die historische Bedeutung des anhaltenden Imports Jenenser Gynäkologen mit entsprechendem „Know-how-transfer“ für die Berliner Universitätsmedizin eröffnet, in dem vergleichend die Lebensläufe von Eduard Arnold Martin (XIX. Jahrhundert), Karl Franz (XX. Jahrhundert) und Achim Schneider (XXI. Jahrhundert), anlässlich dessen 60. Geburtstag, dargestellt und auf jeweiligen Innovationen verwiesen wurde.

### 3–2–1 meins! – Das dritte Brustkrebsgen!

A. Meindl (München)

Das familiäre Mammakarzinom ist eine der häufigsten Erberkrankungen. BRCA1 und BRCA2 spielen als monogene brustkrebsassoziierte Gene eine essenzielle Rolle. Als Einschlusskriterien für BRCA-Diagnostik gelten folgende Kriterien: 1. drei oder mehr Fälle an Brustkrebs (Breast cancer, BC) 2 Fälle jünger als 51 Jahre (A); 2. drei oder mehr Fälle an BC, 1 Fall jünger als 51 Jahre (B); 3. genau zwei Fälle an BC jünger als 51 (C); 4. genau zwei Fälle an BC, 1 Fall jünger als 51 (D); 5. mindestens ein BC, mindestens ein Ovarialkarzinom (E, H); 6. zwei oder mehr Fälle mit Ovarialkarzinom (F); 7. ein Fall BC jünger als 36 Jahre (G) sowie 8. eine Frau mit bilateralem BC, 1 Fall jünger als 51 Jahre (I). Familiäre Fälle von Brustkrebs werden nur zum Teil durch Mutationen in BRCA1/2 erklärt: 1. mehrere Fälle an Brustkrebs (> 3) davon zwei vor dem 51. Lebensjahr: in ca. 35–40%; 2. mehrere Fälle von Brust- und Eierstockkrebs: in ca. 55–70%; 3. Familien mit mindestens zwei Fällen von Eierstockkrebs: in ca. 50% und 4. „Familien“ mit genau zwei Fällen Brustkrebs (1 vor 51): in ca. 10%.

Zu den seltenen penetranten Genen zählen u.a. das Ataxia teleangiectasia mutated (ATM), BRCA1 interacting protein C-terminal

helicase 1 (BRIP1), Checkpoint kinase2 (CHEK2), Partner and localizer of BRCA2 (PALB2) und RAD50 homolog (RAD50).

Molekulare Mechanismen wie Protein-truncating und „missense mutations“ spielen u.a. bei PALB2 eine Rolle. Kürzlich wurde klar, dass höhere Odds-Ratios (ORs) für moderat penetrante Mutationen im familiären Kontext vorliegen: (2,34 vs. 4,8), wobei dies speziell für CHEK2 gilt. Bis jetzt konnten außerdem 14 unterschiedliche Niedrigrisikovarianten gefunden werden, so z.B. ein intronischer SNP im FGFR2-Gen (Fibroblast growth factor receptor type 2). Es fanden sich Niedrigrisikovarianten in Familien und den Mutations-trägerinnen, z.B. beim FGFR2-heterozygot (p value: 1.24E-12; OR = 1,43 [1,26]) sowie homozygot: (p value: 2.33E-12; OR = 2,05 [1,63]). Zusätzlich wird die Rolle neuer BRCA1-Modifier untersucht, wobei zu dem BRCA1-Komplex u.a. BARD1, Abraxas 1, RAP80, BRCC36, BRCC45 gehören, die für den Erhalt der BRCA1/BARD1-Ubiquitin-Ligase stehen und offensichtlich mit triple-negativen Tumoren assoziiert sind. Andere Modifier spielen eine wichtige Rolle bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, hier speziell bei den BRCA-Mutationsträgerinnen. Dabei zeigte sich für die Niedrigrisikovariante beim Ovarialkarzinom der locus 9p22.2 (rs3814113) = BCN2 (basonuclin 2, nuclear processing of mRNA) mitverantwortlich. Hier ergibt sich ein reduziertes Risiko für OvCa bei BRCA1-Mutationsträgerinnen: HR = 0,78 (4,8 × 10<sup>-9</sup>) während sich ein reduziertes Risiko von 0,78 (5,5 × 10<sup>-4</sup>) bei BRCA2-Mutationsträgerinnen ergibt. Was spricht konkret für das neue BRCA3-Gen (RAD51C): 1) es ist mutiert in BC- und OvCa-Familien (6 in 480); 2) es ist hoch penetrant, weist aber eventuell einen mildereren Verlauf auf; 3) es handelt sich um ein Tumor-Suppressor-Gen mit LOH; 4) die Histologie ähnelt der beim BRCA2 und 5) es gibt moderat penetrante „Missense“-Mutationen (16 in 480).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten: A) 5,0% aller Brustkrebsfälle sind durch Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 verursacht. B) Weitere 5,0% entstehen durch Mutationen in „mehreren“ BRCA3-Genen, wie z.B. RAD51C! C) Weitere 10% an Brustkrebsfällen sind das Resultat der kombinierten Aktion einer moderat penetranten Mutation (PALB2, ATM, CHEK2, BRIP1 – One out of 100?) und wenigen Niedrigrisikovarianten („Five out of 1000 variants?“) = höhere ORs für beide in familiären Fällen! D) Sporadische Fälle (80%) sind die Konsequenz einer moderat penetranten Mutation („One out of 100 variants?“) und mehreren Niedrigrisikovarianten („Fifty out of 1000 variants?“), natürlich in Kombination mit Umweltfaktoren. Sollten sich daher Auswirkungen auf die BRCA-Diagnostik ergeben?

- ▶ Macht derzeit das massive parallele Sequenzieren von 21 Genen Sinn? Nein!
- ▶ Werden neben BRCA1/2 in Zukunft auch andere moderat penetrante Gene wie z.B. CHEK2 eine klinisch-relevante Rolle spielen? Ja!

- ▶ Soll das neue Gen *RAD51C* schon heute in die Routinediagnostik aufgenommen werden? Nein!
- ▶ Ist die Bestimmung von „Modifiern“ bei *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationsträgerinnen derzeit schon sinnvoll? Ja!

#### Literaturempfehlung

- 1 Antoniou AC, Beesley J, McGuffog L et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res* 2010; 70: 9742–9754
- 2 Antoniou AC, Wang X, Fredericksen ZS et al. A locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers and is associated with hormone receptor-negative breast cancer in the general population. *Nat Genet* 2010; 42: 885–892
- 3 Engel C, Versmonld B, Wappenschmidt B et al. Association of the variants *CASP8 D302H* and *CASP10 V410I* with breast and ovarian risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2010; 19: 2859–2868
- 4 Fletcher O, Johnson N, dos Santos Silva I et al. Missense variants in *ATM* in 26,101 breast cancer cases and 29,842 controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2143–2151
- 5 Meindl A, Hellebrand H, Wiek C et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish *RAD51C* as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010; 42: 410–414
- 6 Ramus SJ, Kartsonaki C, Gayther SA et al. Genetic variation at 9p22.2 and ovarian cancer risk for *BRCA1*. *J Natl Cancer Inst* 2010; Dec 17 [Epub ahead of print]
- 7 Walker LC, Fredericksen ZS, Wang X et al. Evidence for *SMAD3* as a modifier of breast cancer risk in *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R102 [Epub ahead of print]
- 8 Wang X, Pankratz VS, Fredericksen Z et al. Common variants associated with breast cancer in genome-wide association studies are modifiers of breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2886–2897

### Moderne Diagnostik und Therapie dysplastischer Veränderungen der Zervix uteri

K. U. Petry (Wolfsburg)

Die Einführung der Exfoliativzytologie nach Papanicolaou ist von der amerikanischen Krebsgesellschaft als einer der größten Erfolge des 20. Jahrhunderts bei der Prävention von Krebs bezeichnet worden. Tatsächlich ist es in nahezu allen Regionen, die zytologiebasierte Vorsorgeprogramme eingeführt haben, zu einem teils dramatischen Rückgang der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms gekommen, während in Ländern ohne Vorsorge keine Änderungen eintraten. Ohne Vorsorge beträgt das Lebensrisiko für die Erkrankung am Zervixkarzinom 3–5%, das Robert Koch-Institut (RKI) gibt das aktuelle Lebensrisiko für Deutschland mit lediglich 0,9% an. Der Wirkmechanismus der Vorsorge ist die Entdeckung von Krebsvorstufen und deren operative Entfernung. Hierdurch wird der natürliche Zyklus der Karzinogenese unterbrochen und die Entstehung des Zervixkarzinoms aktiv verhindert. Trotz des unzweifelhaften Erfolgs weist die Zytologie dabei erstaunliche Mängel auf. So ist die Sensitivität für die gesuchten Vorstufen (zervikale intraepitheliale Neoplasien Grad 2 und 3 = CIN 2/3) viel geringer als angenommen, in einer Metaanalyse mit mehr als 60000 Frauen lag sie lediglich bei 53%. Jede zweite der gesuchten Vorstufen wird somit durch den einmaligen Abstrich nicht erfasst. Wie bei jedem Alarmsystem gibt es auch in der Vorsorge neben diesem Versagen durch ausbleibende Alarmmeldung in der Gefahrensituation auch noch die Möglichkeit eines Fehlalarms. So werden 2–3% aller an der jährlichen Vorsorge teilnehmenden gesunden Frauen einen auffälligen zytologischen Befund erhalten. Bei regelmäßiger Teilnahme wird die Mehrzahl der gesunden Frauen durchschnittlich somit mindestens einen solchen Fehlalarm erleben. Die Abklärung auffälliger Vorsorgebefunde erfolgt in Deutschland in mehr als 80% durch Kontrollabstriche und/oder Messerkonisationen, die wiederum in zwei Metaanalysen mit einer signifikant erhöhten perinatalen Mortalität und Rate an Frühgeburten assoziiert

iert waren. Große randomisierte Studien konnten belegen, dass die Abklärung mittels Kolposkopie und gezielten Biopsien durch einen erfahrenen Untersucher genauso zuverlässig CIN3 und Karzinome erfasst, wie die sofortige Konisation. Eine solche qualitätsgesicherte Kolposkopie verhindert somit Überdiagnostik und -therapie.

Die durch humane Papillomviren (HPV) bedingte, sehr gut belegte monokausale Genese des Zervixkarzinoms und neue Untersuchungen zum Stellenwert der Kolposkopie bieten Möglichkeiten, die derzeitige Effizienz der Vorsorge weiter zu verbessern. HPV-Infektionen sind insbesondere bei jungen Frauen sehr häufige und meist harmlose Infektionen, die in den meisten Fällen folgenlos und dauerhaft ausheilen. Bei nicht geimpften jungen Frauen Anfang 20 liegt die Prävalenz in Deutschland deshalb bei über 30%, bei Frauen Anfang 50 nur noch bei 2%. Bei der Minderheit der Frauen, die schließlich doch am Zervixkarzinom erkranken, dauert die Latenzzeit von der initialen HPV-Infektion bis zum Karzinom meist Jahrzehnte, nur ausnahmsweise wird ein Zeitraum von 10 Jahren unterschritten, die Mindestzeit liegt offensichtlich bei 7–8 Jahren. Hieraus ergeben sich folgende für die Klinik relevante Aussagen:

1. Es ist nicht Besonderes, HPV-positiv zu sein, sondern nur, es zu bleiben.
2. Eine HPV-negative Frau kann in den nächsten Jahren nicht am Zervixkarzinom erkranken, selbst wenn sie sich kurzfristig infiziert, wird sie in diesem Zeitraum maximal eine Präkanzerose entwickeln.

Die Veröffentlichungen von sechs randomisiert kontrollierten Studien (randomized controlled trials = RCTs) mit mehr als einer Viertelmillion Teilnehmerinnen und Verlaufsbeobachtungen von bis zu acht Jahren bestätigten, dass mit HPV-Testung eine bessere Erfassung von Krebsvorstufen gelingt. In einer Metaanalyse ergab sich für die erste Vorsorgeuntersuchung eine um 50% gesteigerte Detektionsrate von Krebsvorstufen und Krebs, bei der zweiten Vorsorgeuntersuchung fünf Jahre später, fanden sich bei zuvor mittels HPV-Test untersuchten Frauen nur halb so viele CIN3 wie im zytologischen Vergleichsarm. Dies lässt sich nur dadurch erklären, dass mittels HPV-Testung tatsächlich fast alle vorliegenden Neoplasien entdeckt und fünf Jahre später nur im Intervall tatsächlich neu entstandene Vorstufen gefunden werden. In einem RCT führte dies bereits zu einer signifikanten Senkung der Neuerkrankungen am Zervixkarzinom im HPV-Arm verglichen mit dem konventionellen Arm. Die aktuellen Empfehlungen der EU konstatieren die Vorteile einer HPV-Test-basierten Vorsorge, empfehlen diese aber nur bei Frauen über 30 Jahre in organisierten Vorsorgeprogrammen bei gleichzeitiger Intervallverlängerung auf mindestens fünf Jahre für alle Teilnehmerinnen mit unauffälligen Befunden.

Die Grundidee eines HPV-Screenings ist es, der großen Mehrheit der HPV-negativen Frauen eine Überdiagnostik mit der Gefahr von unnötigen Behandlungen zu ersparen, und umgekehrt der Minderheit der HPV-positiven Frauen, bei denen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko vorliegt, einen besseren Schutz zu bieten. Studienergebnisse lassen sich nicht immer eins zu eins in den klinischen Alltag übertragen, deshalb sind Pilotprojekte erforderlich, die untersuchen, ob eine veränderte, auf dem HPV-Test basierte Vorsorge von Teilnehmerinnen akzeptiert wird und sich in der Routine auch tatsächlich umsetzen lässt.

Das erste europäische Pilotprojekt startete im Februar 2006 in Wolfsburg. Es basiert auf einem Vertrag der Deutschen BKK mit allen niedergelassenen Gynäkologen und dem Klinikum Wolfsburg. Weiblichen Versicherten der Deutschen BKK, die älter sind als 30 Jahre und noch ihre Gebärmutter besitzen, wird die Teilnahme am Projekt empfohlen. Bei unauffälliger Zytologie und negativem HPV-Test (nur Hochrisikotypen mit Hybrid Capture 2) erfolgen die nächsten Abstriche nach fünf Jahren, die weitere Teilnahme an der übrigen jährlichen Vorsorge wird aber empfohlen. Bei auffälligen Befunden werden die betroffenen Frauen entweder sofort (auffällige Zytologie und positiver HPV-Test) oder nach 6–12 Monaten mit persistierenden Auffälligkeiten in die Dysplasiesprechstunde überwiesen.

In vier Jahren nahmen mehr als 18000 Frauen am Projekt teil. Die Teilnehmerate lag damit bei ca. 90%. Weniger als 1% der Frauen wünschten eine Fortführung der Vorsorge mit jährlichen zytologi-

schen Abstrichen. 93% der Teilnehmerinnen waren HPV-negativ und hatten eine unauffällige Zytologie. Nur bei 3,1% aller Teilnehmerinnen wurde eine Überweisung zur Kolposkopie erforderlich. Im Vierjahreszeitraum wurde bei insgesamt 142 Frauen eine CIN3 oder ein Zervixkarzinom diagnostiziert, mit Ausnahme eines Falles waren alle HPV-positiv. Dagegen wiesen exakt 50% (n = 71) dieser Patientinnen unauffällige zytologische Befunde der Klassen Pap I/II auf und wurden erst im Verlauf durch auffällige Kontrollabstriche nach 6 oder 12 Monaten (n = 35) oder aber lediglich aufgrund des persistierenden HPV-Nachweises überwiesen.

Bemerkenswert ist auch, dass die Teilnehmerinnen an der jährlichen gynäkologischen Routineuntersuchung höher war als bei Versicherten anderer Kassen, bei denen die jährlichen Zytoabstriche beibehalten wurden. Während 82% der Versicherten der Deutschen BKK, die im Jahr 2006 in das Projekt eingeschlossen wurden, bis Ende 2008 mindestens einmal zu einer Routineuntersuchung in die gleiche Praxis zurückkehrten, war dies bei Versicherten anderer Kassen nur bei knapp 60% der Fall. Zusammenfassend bietet die Kombination aus primärer HPV-Testung/Zytologie und Kolposkopie eine risikoadaptierte Vorsorge, die Fehlbehandlungen bei Gesunden vermeidet, zu einer besseren Detektion von CIN3 und einen besseren Schutz vor dem Zervixkarzinom führt. In Deutschland fehlen für eine Umsetzung aber die Voraussetzungen für ein organisiertes Screening und ein flächendeckendes Netz an Einrichtungen für eine qualitätsgesicherte Differenzialkolposkopie.

### Literaturempfehlungen

- 1 *Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: 1284
- 2 *Arbyn M, Ronco G, Meijer CJ et al.* Trials comparing cytology with human papillomavirus screening. *Lancet Oncol* 2009; 10: 935–936
- 3 *Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L et al.* Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370: 1764–1772
- 4 *Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095–1101
- 5 *Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L et al.* Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs. conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1612–1623
- 6 *Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al.* Human papillomavirus versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579–1588
- 7 *Naucler P, Ryd W, Törnberg S et al.* Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589–1597
- 8 *Petry KU, Breugelmans JG, Benard S et al.* Cost of screening and treatment of cervical dysplasia in Germany. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 345–349
- 9 *Petry KU, Menton S, Menton M et al.* Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 1570–1577
- 10 *Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al.* Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249–257

### Die radikale vaginale Trachelektomie ist ein onkologisch sicheres und fertilitätserhaltendes Therapiekonzept

H. Hertel (Hannover)

In den letzten drei Jahrzehnten erfolgte auf dem Gebiet der operativen Laparoskopie eine rasante technische Entwicklung. Diese ist die Grundlage für die Einführung dieser Verfahren in die gynäkologische Karzinomchirurgie, insbesondere beim Zervixkarzinom. Die Möglichkeit der Entfernung pelviner, parametraner und paraaortaler Lymphknoten zur Evaluierung der lymphogenen Tumorausbrei-

tung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom führte zu einer Renaissance der vaginalen Radikaloperation nach Schauta. Auf dieser Grundlage modifizierte der französische Gynäkologe Daniel Dargent (1937–2005) für Patientinnen mit frühinvasiven Zervixkarzinom und Kinderwunsch ein laparoskopisch-assistiertes vaginales Verfahren, bei dem innerer Muttermund und Corpus uteri erhalten bleiben; die radikale vaginale Trachelektomie (nach Dargent) (griechisch: trachelos, deutsch: Hals, Nacken). Kriterien für die Durchführung der radikalen vaginalen Trachelektomie sind: geplante Schwangerschaft/Wunsch nach Uteruserhalt, Tumorgöße < 2 cm, keine Kombination aus Befall des lymphovaskulären und angiovasculären Raumes, tumorfreie pelvine und parametranen Lymphknoten, endozervikaler Absetzungsrand 5–10 mm, Restzervix 10 mm, keine neuroendokrine Differenzierung des Tumors.

Der Eingriff erfolgt in zwei Abschnitten, dem laparoskopischen und dem vaginalen Teil. Laparoskopisch wird die pelvine und parametranen Lymphknotendissektion durchgeführt. Die Sentinellymphknotentechnik kommt dabei heute zusätzlich zur Anwendung. Ist die Schnellschnittuntersuchung der Sentinellymphknoten negativ, erfolgt die vaginale Trachelektomie. Dabei werden die zervixnahen Anteile der Lig. sacrouterina und der Parametrien abgesetzt und  $\frac{2}{3}$  der Zervix uteri reseziert, wobei mindestens 10 mm Restzervix verbleiben müssen. Durch Readaptation der Scheide an den Zervixrest und Anlegen einer permanenten Cerclage wird die Fertilität erhalten. Diese Operationsmethode wurde 1995 in Deutschland erstmals eingeführt und prospektiv evaluiert. Die Ergebnisse der offenen, prospektiven Multicenterstudie der Organisationskommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-Studie „Uterus VI“) zeigen, dass die Trachelektomie onkologisch sicher ist. Das geschätzte 5-Jahres-rezidivfreie Überleben liegt für 100 Patientinnen (ATP) bei 97% und für die 108 Patientinnen (ITT) bei 96%. Das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt für beide Gruppen (ITT und ATP) bei 98%. Weltweit wurden bis 2008 über 900 Patientinnen durch radikale Trachelektomie behandelt. In einer Metaanalyse fassten Miliken und Shephert die onkologischen und geburts-hilflichen Daten von 790 Patientinnen nach radikaler vaginaler Trachelektomie zusammen. Sie zeigen eine Rezidivrate von 4% und beschreiben in 2% Todesfälle. Bei 302 beschriebenen Schwangerschaften kam es bei 192 Patientinnen zu Lebendgeburten. Die Frühgeburtlichkeit unter der 32. Schwangerschaftswoche liegt bei 10%. Dies bedingt eine intensive Überwachung der Schwangerschaften. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Trachelektomie als onkologisch sichere Methode anzusehen ist.

2010 erschienen zwei Übersichtsarbeiten zum Thema Trachelektomie. Neben der radikalen vaginalen Trachelektomie, die onkologisch sicher und bei Kinderwunsch zurzeit als Standardverfahren gilt, kommen alternative fertilitätserhaltende Behandlungsmethoden zur Sprache. Die abdominale Trachelektomie stellt eine Modifikation der offenen radikalen Hysterektomie dar. Die Erfahrungen sind gering. Es sind weltweit bisher ca. 150 Fälle mit einer Rezidivrate von 5% und ca. 30 Schwangerschaften beschrieben. Weiterhin gibt es Bestrebungen, die Radikalität des vaginalen Operations-schritts nach erfolgtem pelvinen Lymphknotenstaging im Vergleich zur fertilitätserhaltenden radikalen Trachelektomie zu verringern (Konisation bis Stadium 1a2, einfache Trachelektomie im Stadium 1b1), oder bei Tumoren > 2 cm eine neoadjuvante Chemotherapie durchzuführen. Die Resultate dieses experimentellen Vorgehens bedürfen weiterer Untersuchungen.

Die radikale vaginale Trachelektomie kombiniert mit der laparoskopischen pelvinen und parametranen Lymphonodektomie erweitert das Spektrum der Chirurgie von Zervixkarzinompatientinnen um einen einzigartigen Faktor. Sie ist heute das Standardverfahren zur fertilitätserhaltenden Therapie des Zervixfrühkarzinoms. Unter Einhaltung standardisierter Auswahlkriterien ermöglicht die Methode für Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom und Kinderwunsch die Fertilitätserhaltung. Die onkologische Sicherheit ist durch mehrere Arbeitsgruppen erwiesen und vergleichbar mit den Ergebnissen der radikalen Hysterektomie. Die Schwangerschaftsraten nach radikaler vaginaler Trachelektomie sind hoch. Das unterstreicht zusätzlich das Konzept in seiner Wertigkeit. Wegen der geringen Restzervixlänge und dem Risiko der damit assozi-

ierten Probleme (Zervixinsuffizienz, Infektion, vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom) sind schwangere Patientinnen in enger Zusammenarbeit mit dem Geburtshelfer zu betreuen.

#### Literaturempfehlung

- 1 Dargent D, Brun JL, Roy M et al. La trachélectomie élargie (T.E.), une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *Jobgyn* 1994; 2: 285–292
- 2 Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 350–357
- 3 Hertel H, Kohler C, Grund D et al.; for the German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: Prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 506–511
- 4 Mülken DA, Shephert JH. Fertility preserving surgery for carcinoma of the cervix. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 575–580
- 5 Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-preserving surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2010; Jul 7 [Epub ahead of print]
- 6 Schneider A, Krause N, Kühne-Heid R et al. Erhaltung der Fertilität beim frühen Zervixkarzinom: Trachelektomie mit laparoskopischer Lymphonodektomie. *Zentralbl Gynäkol* 1996; 118: 6–8

### Radikalität und Komplikationsraten bei der operativen Sanierung der tief infiltrierenden Darmendometriose

A. D. Ebert (Berlin-Reinickendorf)

Wenn über die radikale operative Therapie der tief infiltrierenden Endometriose (TIE) gesprochen werden soll, so muss neben den operativen Optionen zumindest auch über die modernen Aspekte der Ätiologie und der Pathogenese, über die Symptomatik, die Ausbreitungsdiagnostik, über die endokrine Therapie, die Schmerztherapie, die experimentellen Therapiemöglichkeiten, aber auch speziell über die Adenomyosis uteri, die Blasen- und Ureterendometriose, die Bauchdeckenendometriose, die Zwerchfellendometriose, die Problematik der kombinierten sowie der asymptomatischen Endometriosen – und über die Optionen der Rehabilitation, der Psychosomatik sowie die Bedeutung der Endometriose-Selbsthilfegruppen, des Qualitätsmanagements und der Zentrenbildung gesprochen werden. Man muss sicherstellen, dass dort, wo „Zentrum“ drauf steht, auch tatsächlich ein Zentrum drin ist!

**Ziele der operativen Therapie:** a) Histologische Sicherung, b) Staging (rASRM, ENZIAN), c) komplette Entfernung aller Endometrioseherde („Sanierung“), d) Rekonstruktion der Anatomie, e) Verbesserung der Symptomatik & der Lebensqualität, f) Verbesserung der Fertilität. Einige dieser Ziele können im individuellen Fall nicht umsetzbar sein. Deshalb empfiehlt sich eine optimale präoperative Diagnostik und Beratung der betroffenen Patientin, ggf. mit ihrem Partner.

**Operativ-technische Probleme:** Bei der laparoskopischen (oder offenen Sanierung) einer ausgedehnten TIE kommt man in direkten Kontakt mit Nervenstrukturen, wie den Plexus hypogastricus superior, den N. pudendus, den Plexus hypogastricus inferior, den neurovaskulären Bündeln (Walsh). Das ventrale Mesorektum ist zart und adhärenz zum inneren Genitale. Die biologischen Eigenschaften der Endometriose und die Operationstechniken können zu primären oder sekundären Alterationen der Nervenstrukturen mit entsprechenden Konsequenzen führen. Aufgeklärt werden müssen die Patientinnen über Komplikationen wie Blasenfüllungs- und Blasenentleerungsstörungen bis hin zur neurogenen Blase mit der Folge einer lebenslangen Selbstkatheterisierung bzw. einer neurogenen Blasenstimulation. Aber auch Stuhlentleerungsstörung bei tiefer Anastomose, Anastomosenstrikturen und Fisteln sind gut dokumentiert. Weniger bekannt und weniger gut untersucht (als bei männlichen Patienten) sind Sexualfunktionsstörungen.

**Operationstechniken:** Zur Verfügung stehen die Laparotomie sowie laparoskopisch assistierte Techniken, kombinierte vaginal-laparoskopische Techniken, kombinierte vaginal-laparoskopisch-minio-

fene Techniken sowie transvaginal-laparoskopische Operations-techniken.

**Resultate:** Untersucht wurden die Kurzzeitkomplikationen (< 7 Tage) von 95 Patientinnen mit tiefer anteriorer Rektumresektion wegen symptomatischer rektovaginaler TIE (Schmerz, gastrointestinale Symptome, Dyspareunie, Stenose, Blutung, primäre Sterilität) aus dem Deutschen Endometriosezentrum Berlin (DEZB) 1/2006–9/2010: 1 Relaparotomie wegen Hämatom (Voroperationen: 1 Laparoskopie (LSK), 2 Laparotomien; massiver Adhäsionssitus); 1 Nahtdehiszenz mit Reoperation und sekundärer Anlage eines passageren protektiven Ileostoma (Kettenraucherin); 1 Relaparotomie bei Douglas-Abszess mit 11 Voroperationen inklusive Darmteilresektion extern (Kettenraucherin), 1 Relaparotomie wegen Nahtinsuffizienz mit sekundärer Anlage eines passageren, protektiven Ileostoma bei massivem Adhäsionssitus sowie bei simultaner primärer Ureterimplantation beidseits wegen bilateraler intrinsischer Ureterendometriose; 1 Relaparotomie mit Darmnaht bei ausgedehntem Adhäsionssitus, 1 Relaparotomie wegen Douglas-Abszess mit ausgedehntem Adhäsionssitus, 3 frühe Nahtdehiszenzen (innerhalb von 4 postoperativen Tagen) bei ausgedehnter Parametrieninfiltration mit Reoperation und sekundärer Anlage eines passageren Ileostoma, 2 Ureterverletzungen (bemerkter Anschnitt) intraoperativ von vaginal bei ausgedehnter Parametrieninfiltration und extrinsischer Ureterendometriose (intraoperative antegrade DJ-Einlage mit vaginaler und laparoskopische Ureternaht).

**Zusammenfassung:** Die operative Therapie der TIE ist komplex. Die Einbeziehung der Patientin ist eine *Conditio sine qua non*. Die Indikation muss klar sein, die Patientin darf nicht zur OP überredet werden. Der erste, entscheidende Risikofaktor ist der primär behandelnde Arzt – der zweite Risikofaktor ist der Primär-Operateur. Es bedarf scharfer Indikationsstellungen, wobei Schmerzen, gastrointestinale Symptome, Darmblutungen und Stenosen im Mittelpunkt stehen. Eine konsequente interdisziplinäre Kooperation sowie die konsequente Nachbehandlung in spezialisierten Endometriosezentren ist zu empfehlen. Die schwerwiegendste Komplikation der Endometriose-therapie ist das Rezidiv mit den nachfolgenden invasiven und endokrinen Behandlungen und der Chronifizierung der Erkrankung.

#### Literaturempfehlung

- 1 Ballester M, Santulli P, Bazot M et al. Preoperative evaluation of posterior deep-infiltrating endometriosis demonstrates a relationship with urinary dysfunction and parametrial involvement. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 36–42
- 2 Darai E, Dubernard G, Coutant C et al. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg* 2010; 251: 1018–1023
- 3 Donnez J, Nisolle M. Advanced laparoscopic surgery for the removal of rectovaginal septum endometriotic or adenomyotic nodules. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9: 769–774
- 4 Halis G, Mechnser S, Ebert AD. Diagnosis and treatment of deep-infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 446–455
- 5 Kössi J, Setälä M, Enholm B et al. The early outcome of laparoscopic sigmoid and rectal resection for endometriosis. *Colorectal Dis* 2010; 12: 232–235
- 6 Kondo W, Bourdel N, Tamburro S et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011; 118: 292–298
- 7 Koovor E, Nassif J, Miranda-Mendoza I et al. Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17: 600–604
- 8 Mereu L, Ruffo G, Landi S et al. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: short-term morbidity. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 463–469
- 9 Possover M, Schneider T, Henle KP. Laparoscopic therapy for endometriosis and vascular entrapment of sacral plexus. *Fertil Steril* 2010; Sep 24 [Epub ahead of print]
- 10 Possover M, Diebolder H, Plaul K et al. Laparoscopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 304–307
- 11 Roman H, Rozsnay F, Puscasiu L et al. Complications associated with two laparoscopic procedures used in the management of rectal endometriosis. *JSL* 2010; 14: 169–177

- 12 Ruffo G, Scopelliti F, Scioscia M et al. Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases. *Surg Endosc* 2010; 24: 63–67
- 13 Seraccioli R, Manuzzi L, Mabrouk M et al. A multidisciplinary, minimally invasive approach for complicated deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93: 1007.e1–1007.e3

## Laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie (LARVH) versus vaginale assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH)

Kati Hasenbein und Ch. Köhler (Berlin-Mitte)

**Einleitung:** Die total laparoskopische radikale Hysterektomie (TLRH) hat häufig das technische Problem, dass man eine entsprechend der Tumorgröße adäquate Scheidenmanschette bilden kann. Der dazu notwendige Einsatz von Manipulatoren kann potenziell Tumorzellen verstreuen ebenso wie die am Ende der Operation notwendige Eröffnung der Scheide, wodurch der Tumor dem zirkulierenden CO<sub>2</sub> ausgesetzt wird. Die laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie (LARVH) ist mit einer signifikant erhöhten Rate urologischer Komplikationen gegenüber der abdominalen radikalen Hysterektomie (ARH) behaftet. Deshalb wurde nach Alternativen gesucht.

**Material und Methoden:** Die neue Technik der VALRH umfasst 3 Schritte: 1) das laparoskopische Staging inklusive der pelvinen ± paraaortalen Lymphonodektomie, 2) die Bildung einer tumoradaptierten Scheidenmanschette und die Resektion des unteren Anteils des Rektumpfeilers von vaginal, 3) die laparoskopische Ureterpräparation und die Durchtrennung der Parametrien. Das Operationspräparat wird von vaginal geborgen. Die Daten von 122 Patientinnen, die eine VALRH wegen eines frühen Zervixkarzinoms oder eines vermuteten Stadium II eines Endometriumkarzinoms zwischen Januar 2007 und September 2009 an der Charité Berlin, Campus Mitte und Benjamin Franklin, hatten, wurden retrospektiv analysiert.

**Resultate:** Alle 122 Patientinnen wurden im Sinne einer vom Typ B oder C radikalen Hysterektomie operiert; es war keine Konversion zur Laparotomie notwendig. Die präoperative Diagnose umfasste bei 110 Frauen ein Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom n = 67, Adenokarzinom n = 40, extensive CIN III n = 1, neuroendokrines Karzinom n = 2) und bei 12 ein endometrioides Endometriumkarzinom im vermuteten Stadium II. Die mittlere Operationszeit betrug 300 Minuten, der Blutverlust 123 ml. Im Durchschnitt konnten 36 Lymphknoten (21 pelvine und 15 paraaortale) gewonnen werden. Es trat nicht eine intraoperative Komplikation auf. Die postoperative Komplikationsrate betrug 13,1%. Die Resektion erfolgte bei allen Patientinnen im Gesunden (R0). Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 19 Monaten (4–40) beträgt die Gesamtrezidivrate 6,7%. Das Disease-Free Survival (DFS) und das Overall Survival (OS) für alle 110 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom betragen 94 bzw. 98%, für die Subgruppe der Frauen (n = 90) mit Tumoren ≤ pT1b1 N0 V0 L0/1 R0 97 bzw. 98%.

**Schlussfolgerungen:** Die VALRH ist eine valide Alternative zur abdominalen radikalen Hysterektomie (ARH) und zur LARVH für Patientinnen mit einem frühen Zervixkarzinom oder einem Endometriumkarzinom Stadium II mit minimaler intraoperativer Komplikationsrate und identischem onkologischem Ergebnis.

### Literaturempfehlung

- Mehra G, Weekes A, Vantrappen P et al. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma: morbidity and long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 304–308
- Naik R, Jackson KS, Lopes A et al. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy – a randomised phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *BJOG* 2010; 117: 746–751
- Oleszczuk A, Köhler C, Paulick J et al. Vaginal robot-assisted radical hysterectomy (VRARH) after laparoscopic staging: feasibility and operative results. *Int J Med Robot* 2009; 5: 38–44

- Pahisa J, Martínez-Román S, Torné A et al. Comparative study of laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy and open Wertheim-Meigs in patients with early-stage cervical cancer: eleven years of experience. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 173–178
- Persson J, Reynisson P, Borgfeldt C et al. Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 185–190
- Roy M, Plante M. Place of Schauta's radical vaginal hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; Jan 5 [Epub ahead of print]
- Zarchi MK, Mousavi A, Malekzadeh M et al. Conservative treatment in young patients with cervical cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 589–594

### Sitzung vom 27. Oktober 2010



#### Vorsitzender:

A. D. Ebert (Vivantes Humboldt-Klinikum)

#### Schriftführer:

J. Sehoul (Charité/Campus Virchow-Klinikum)

### Intramurale Schwangerschaft nach Embryotransfer: Diagnostik und Therapie

K. Wohlfahrt, M. Werling, A. Siemann, G. Stief, A. Tandler-Schneider, H. Kantenich (Berlin-Charlottenburg)

Vorgestellt wird der Fall einer 36-jährigen 2 G 1 P, bei der anamnestisch eine Sectio caesarea (9/2006), eine Gravidität nach Clomifenstimulation gefolgt von einem Abort mit Kürettage (6/2007) sowie einer Spontan gravidität bekannt waren. Seit 2007 bestand erneuter Kinderwunsch. Die gynäkologische Untersuchung war unauffällig. Die Ovarien erschienen sonografisch beiderseits multifollikulär. Der Hormonstatus zeigte keine Auffälligkeiten. Beide Tuben waren offen. Beim Ehemann bestand jedoch eine Asthenozoospermie. Im Rahmen der Kinderwunschbehandlung wurden seit 2007 folgende Therapien durchgeführt: 3 × Clomifenstimulation mit GV-Empfehlung, 4 × Insemination nach Clomifenstimulation sowie 3 × ICSI. Eine Gravidität trat darunter nicht ein. Weiterhin war eine aktuelle ICSI in Tschechien bekannt. Der HCG lag am 12.6.2009 bei 484 U/l, d.h. die Frau war in der 4 + 4 SSW schwanger. Der Ultraschall vom 23.6.2009 (6 + 1 SSW) ergab die Diagnose einer intramuralen Schwangerschaft. Eine PubMed-Recherche mit dem Schlagwort *Intramural ectopic pregnancy* ergab im Zeitraum von 1951–2010 insgesamt 51 Artikel. Als Hauptkomplikation wurde die Uterusruptur angegeben, während als prädisponierend die Adenomyosis uteri, Narben am Uterus und ein vorheriger Embryotransfer angegeben wurden. Als Therapiestrategien finden Anwendung Methotrexat (MTX) lokal und systemisch, MTX systemisch, Laparoskopie mit Organerhalt, Laparotomie mit Organerhalt oder die Hysterektomie. Bei unserer Patientin erfolgte im Juni 2009 die Applikation von 600 mg Mifepriston (23.6.2009), die transvaginale Aspiration der Fruchthöhle (24.6.2009) sowie Applikation von 5 mg MTX in die Fruchthöhle, gefolgt von der systemischen MTX-Applikation (50 mg, 26.6.2009). Im September 2009 folgte nach βHCG-Kontrollen die systemische Gabe von 50 mg MTX (8.9.2009) sowie im November 2009 die systemische Gabe von 70 mg MTX (12.11.2009). Wegen einer überregulierten Blutung erhielt die Patientin 11 Tage später Misoprostol für 2 Tage. Die β-HCG-Kontrollen im Dezember 2009 und Januar 2010 lagen dreimal unter 1,00 mIU/ml. Seit Januar 2010 kam es wieder zur Regelblutung.

**Zusammenfassung:** Die intramurale Schwangerschaft stellt eine sehr seltene Form der ektopen Schwangerschaft beim Menschen dar. Im Tierreich werden bei den meisten Säugetieren zwar abdominale, aber keine tubare Schwangerschaften beschrieben. Tubare Graviditäten treten dagegen nur beim Menschen oder bei Primaten auf; nur bei diesen Spezies scheint das Epithel in der Tube für Schwangerschaften prinzipiell empfänglich zu sein. Beim seltenen Fall einer intramuralen Schwangerschaft beim Menschen müssen also Gegebenheiten bestehen, die eine Einnistung im Myometrium

begünstigen. Dies scheint entweder durch vorhandenes intramurales Endometriumgewebe i.S. einer Adenomyosis uteri oder durch Manipulationen (Embryotransfer) oder postoperative Veränderungen der Fall zu sein. Bei rechtzeitiger Diagnose ist ein konservatives fertilitätserhaltendes Management möglich.

#### Literaturempfehlung

- 1 Choi DH, Kwon H, Kim YS et al. Intramural pregnancy associated with adenomyosis after in vitro fertilization and embryo transfer: a case report. *J Reprod Med* 2009; 54: 255–258
- 2 Corpa JM. Ectopic pregnancy in animals and humans. *Reproduction* 2006; 131: 631–640
- 3 Ginsburg KA, Quereshi F, Thomas M et al. Intramural ectopic pregnancy implanting in adenomyosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 354–356
- 4 Hamilton CJ, Legarthy J, Jaroudi KA. Intramural pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57: 215–217
- 5 Jin H, Zhou J, Yu Y et al. Intramural pregnancy: a report of 2 cases. *J Reprod Med* 2004; 49: 569–572
- 6 Karakök M, Balat O, Sari I et al. Early diagnosed intramural ectopic pregnancy associated with adenomyosis: report of an unusual case. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29: 217–218
- 7 Ko HS, Lee Y, Lee HJ et al. Sonographic and MR findings in 2 cases of intramural pregnancy treated conservatively. *J Clin Ultrasound* 2006; 34: 356–360
- 8 Kucera E, Helbich TH, Klem I et al. Systemic methotrexate treatment of interstitial pregnancy – magnetic resonance imaging (MRI) as a valuable tool for monitoring treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 772–775
- 9 Lee GS, Hur SY, Kown I et al. Diagnosis of early intramural ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 190–192
- 10 Marchiolé P, Gorlero F, de Caro G et al. Intramural pregnancy embedded in a previous Cesarean section scar treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 307–309
- 11 Neiger R, Weldon K, Means N. Intramural pregnancy in a cesarean section scar. A case report. *J Reprod Med* 1998; 43: 999–1001
- 12 Ohtsuka T, Hirata T, Tsukiyama T et al. A very rare case of an ectopic cervical intramural pregnancy. *Fertil Steril* 2010; Jun 17
- 13 Park WI, Jeon YM, Lee JY et al. Subserosal pregnancy in a previous myomectomy site: a variant of intramural pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 242–244
- 14 Tucker SW. Laparoscopic management of an intramural pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2: 467–470

### Gigantomastie bei einer 11-jährigen Patientin

Kerstin Brandt und J.-U. Blohmer (Berlin-Zehlendorf)

Vorgestellt wird eine 11 Jahre und 10 Monate alte Patientin mit Gigantomastie beidseits, wobei die rechte Mamma mehr dominiert als die linke Brust. Die Patientin war durch die Gigantomastie sowohl körperlich als auch psychisch sehr stark beeinträchtigt: sie hatte bereits starke Rückenschmerzen, nahm seit geraumer Zeit nicht mehr am Sportunterricht teil, wurde von ihren Klassenkameradinnen verlacht und schämte sich ihres Körpers. Laut Angaben der Mutter bestand das Brustwachstum seit 1,5 Jahren. Die körperliche Untersuchung war bis auf die beeindruckende Gigantomastie unauffällig. Es bestand eine deutliche Druckdolenz beider Mammæ. Gynäkologisch handelte es sich um eine Virgo intacta mit östrogenisiertem Hymen. Der Hormonstatus entsprach einem Tanner-Stadium 4, womit eine frühnormale Pubertät gegeben war. Eine Menstruation i.S. der Menarche wurde bisher nicht berichtet. Das Blutbild war ebenso wie die Elektrolyte, die Leber- und Nierenwerte sowie die Schilddrüsenwerte im Normbereich. Es gab keinen Hinweis für eine endokrine Ursache der Makromastie. Die Gonadotropine zeigen nach Stimulation im GnRH-Test einen pubertären Anstieg, der etwa dem eines Tanner-Stadium 4 entsprach. Anamnestisch war ein Guillain-Barré-Syndrom mit Therapie vor 2 Jahren und vollständiger Remission bekannt. Das damalige Schädel-MRT war ohne Tumornachweis ebenso wie eine aktuelle CMRT-Kontrolle. Die Sonografie der Mammæ zeigte bis auf einen fraglichen Herdbefund rechts oben innen unauffälliges Brustdrüsengewebe. Die Sonografie des inneren Genitales ergab unauffällige Ovarien, ei-

nen unauffälligen Uterus mit strichförmig abgrenzbarem, wenig aufgebaute Endometrium. Das MRT der Mammæ ergab erwartungsgemäß eine Gigantomastie mit asymmetrischer, rechtsbetonter, massiver Hyperplasie der Drüsenläppchen auf beiden Seiten ohne Tumornachweis (BI-RADS2 bds.). Die Lymphabflusswege waren allseits unauffällig.

Im Verlauf der mehrmaligen Vorstellung zeigt sich in kürzester Zeit eine Zunahme des Brustvolumens rechts mehr als links mit zunehmenden Ulzerationen bei Überspannung der Haut. Aufgrund der Gesamtsymptomatik erfolgte eine Mammareduktionsplastik beidseits. Intraoperativ fand sich retromamillär noch gesundes Gewebe, das belassen werden konnte. Histologisch zeigt sich eine adoleszente Makromastie mit pseudo-angiomatöser Stromahyperplasie und teils nodulärer Mantelgewebs- und Epithelproliferation, die Ähnlichkeiten mit Fibroadenom und klinisch ein benignes Verhalten aufweist. Als mögliche Genese wird eine hepatogene Stoffwechselstörung mit besonderer Sensibilität des Brustdrüsengewebes auf Choriongonadotropin vermutet. Das Riesenfibroadenom (früher fälschlich als Cystosarcoma phylloides bezeichnet) tritt häufig einseitig auf und entartet selten. Während der Mammareduktion erfolgte die Entfernung von 1550 g Mammagewebe links sowie 3270 g Mammagewebe rechts mit regelrechten Haut- und Unterhautexzisionen beidseits.

Als Therapieoptionen wurden historisch Rotlicht und feuchte Umschläge angegeben, aber auch die Tamoxifengabe (20 mg/d, Off-Label-Use). Mamma-Reduktionsplastiken sowie die subkutane Mastektomie mit oder ohne Implantateinlage haben sich bewährt. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein gutes kosmetisches Ergebnis, mit dem die Patientin sehr glücklich war. Sie hatte keine Rückenschmerzen mehr und erlebte seit Jahren zum ersten Mal wieder ein positives Körpergefühl.

#### Literaturempfehlung

- 1 Dafydd H, Roehl KR, Phillips LG et al. Redefining gigantomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64: 160–163
- 2 Dancey A, Khan M, Dawson J et al. Gigantomastia – a classification and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 493–502
- 3 Gentimi F, Loupatatzi AC, Euthimoglou KP et al. Juvenile gigantomastia in a 12-year-old girl: a case report. *Aesthetic Plast Surg* 2010; Oct 7 [Epub ahead of print]
- 4 Kazakov DV, Spagnolo DV, Kacerovska D et al. Lesions of anogenital mammary-like glands: an update. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 1–28
- 5 Kulkarni D, Beechey-Newman N, Hamed H et al. Gigantomastia: A problem of local recurrence. *Breast* 2006; 15: 100–102
- 6 Liang MI, Ramaswamy B, Patterson CC et al. Giant breast tumors: surgical management of phylloides tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 117
- 7 Mojallal A, Moutran M, Martin E et al. Re: Gigantomastia – a classification and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 262–263. Author reply 263–264
- 8 Rahman GA, Adigun IA, Yusuf IF. Macromastia: a review of presentation and management. *Niger Postgrad Med J* 2010; 17: 45–49

### Moderne Diagnostik und Therapie der dysplastischen Vulvaveränderungen

P. Hantschmann (Altötting)

**Einführung:** Bei den präinvasiven Vulvaneoplasien werden plattenepitheliale und nichtplattenepitheliale Formen unterschieden. Die plattenepithelialen vulvären intraepithelialen Neoplasien stellen dabei die dysplastischen Veränderungen im engeren Sinne mit einer möglichen Unterteilung in verschiedene Schweregrade abhängig von der Ausdehnung der dysplastischen Zellen innerhalb des Epithels dar. Nichtplattenepitheliale, auf das Epithel beschränkte Vulvaneoplasien sind der extramammäre Morbus Paget und das Melanoma in situ.

**Klinik:** Die makroskopische Diagnose ist aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes der Vulvaerkrankung häufig sehr schwierig bzw. unmöglich. Bei der VIN kann es sich um weißliche, rötliche

oder auch pigmentierte Läsionen handeln, die im Hautniveau, erhaben oder auch ulzeriert sein können. Als Symptome werden Brennen und Pruritus angegeben, allerdings sind VIN-Läsionen häufig asymptomatisch.

**Diagnostik:** Der diagnostische Algorithmus bei Vulvaveränderungen umfasst neben der Anamnese die exakte Inspektion, die durch Essigsäureanwendung mit Vulvoskopie ergänzt werden sollte. Aufgrund der zum Teil multizentrischen Erkrankung, insbesondere bei der HPV-assoziierten VIN, ist eine exakte diagnostische Abklärung des unteren Genitaltraktes sowie des Anus erforderlich. Entscheidend für die Diagnose ist die Stanzbiopsische histologische Abklärung, die außer bei Einnahme gerinnungshemmender Substanzen problemlos in Lokalanästhesie ambulant im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung durchgeführt werden kann. Bei multifokalen Läsionen sind meist allerdings mehrere Stanzbiopsien erforderlich, um eine mögliche frühe Invasion und damit ein okkultes Karzinom zu erkennen.

**Histologie und Nomenklatur:** Die histologische Nomenklatur der VIN ist dabei in den vergangenen Jahren deutlich überarbeitet worden. Aufgrund klinischer, histologischer und molekularbiologischer Daten wurden zwei verschiedene Typen der VIN definiert. Der klassische undifferenzierte Typ entspricht dem gewohnten Bild der Dysplasie mit einem basaloiden Subtyp, der der CIN ähnlich ist, und einem kondylomatösen Subtyp. Diese VIN tritt vornehmlich bei jüngeren Frauen mit einem Durchschnittsalter < 50 Jahren auf, ist HPV-(meist HPV-16-)assoziiert und entsprechend häufig multifokal und multizentrisch ausgeprägt. Abzugrenzen davon ist der differenzierte VIN-Typ, der seitens der Pathologen deutlich seltener diagnostiziert wird, nachdem die Erkrankung schwerer zu definieren und histologisch zu klassifizieren ist. Dieser VIN-Typ tritt eher in höherem Alter auf, zeigt keine Assoziation zu einer HPV-Infektion und geht mit einer p53-Mutation einher. Zur Abgrenzung in Zweifelsfällen können daher p53-Immunfärbungen herangezogen werden. Dieser Typ zeigt eine enge Assoziation zum Lichen sclerosus und der squamösen Hyperplasie.

Die Einteilung in Schweregrade hat sich dagegen bei der VIN nur bedingt bewährt. Studien haben eine extrem hohe Inter- und Intraobserver-Variabilität bei der Graduierung ergeben. Entsprechend schwer ist die Festlegung der weiteren klinischen Konsequenzen. Die International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD) hat deshalb die Nomenklatur der VIN in ihrer aktuellen Terminologie umgestellt und grenzt lediglich die beiden VIN-Typen voneinander ab, verzichtet aber komplett auf eine Graduierung in Schweregrade.

**Prävention:** Relativ neu bei den Vulvadysplasien ist der Aspekt der Primärprävention. Da die HPV-assoziierten Typen vorwiegend durch HPV-16 hervorgerufen werden, ist eine HPV-Impfung vorbeugend wirksam gegen die Infektion und damit auch die konsekutive Krankheitsentwicklung, wenn sie vor der Infektion durchgeführt wird. Ob auch eine konsequente Therapie der assoziierten Hauterkrankungen bei der differenzierten VIN, insbesondere die Kortikosteroidbehandlung des Lichen sclerosus, der Krankheitsentwicklung vorbeugen kann, ist bislang nicht ausreichend geklärt.

**Therapie:** Die adäquate Therapie der dysplastischen Vulvaveränderungen richtet sich nach der Ausprägung. Die früher als VIN 1 bezeichnete reaktive Epithelatyypie bedarf dabei keiner Therapie. Bei der Behandlung höhergradiger Dysplasien sind wesentliche Ziele der Therapie neben der Progressionsvermeidung zum Vulvakarzinom die Symptombeseitigung und der Ausschluss einer okkulten Invasion, dabei ist aber auch der Erhalt der Vulvaanatomie und -sensibilität soweit möglich. Als Therapieverfahren kommen neben der klassischen Exzision und der Laserexzision die destruirenden Verfahren zur Anwendung. Alle Verfahren können die relativ hohe Rezidivrate bei ca. 30% der Patientinnen nicht verhindern. Relativ ermutigende Daten liegen in den letzten Jahren für die Anwendung von Imiquimod vor. Die komplette Ansprechrare wird dabei mit 51%, die partielle Remissionsrate mit 25% abgegeben. Die Rezidivrate liegt bei 16%. Allerdings kann eine Anwendung von Imiquimod nur im Off-Label-Use erfolgen und der Versuch sollte ausschließlich auf Zentren mit besonderer Expertise in der Therapie von Vulverkrankungen beschränkt bleiben.

**Nachsorge:** Schließlich ist es bei den Vulvadysplasien aufgrund der hohen Rezidivwahrscheinlichkeit auch nach längerem rezidivfreien Intervall angezeigt, eine qualitativ gute Nachsorge in dreimonatigen Intervallen durchzuführen.

## Literaturempfehlung

- 1 Crosbie EJ, Winter-Roach B, Sengupta P et al. The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surg Oncol* 2010; 19: e150-e154
- 2 Eckert L. Screening for anal dysplasia in women with cervical, vaginal, or vulvar dysplasia: yes, no, maybe? *Obstet Gynecol* 2010; 116: 566-567
- 3 Heller DS, van Seters M, Marchitelli C et al. Update on intraepithelial neoplasia of the vulva: proceedings of a Workshop at the 2009 World Congress of the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases, Edinburgh, Scotland, September 2009. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 363-373
- 4 Horn LC, Schierle K, Klostermann K et al. [Pathoanatomical preparation and reporting of specimens from precancerous lesions and carcinomas of the vulva]. *Pathologe* 2009; 30: 56-64
- 5 Lai KW, Mercurio MG. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia. *Dermatol Ther* 2010; 23: 477-484
- 6 Nugent EK, Brooks RA, Barr CD et al. Clinical and pathologic features of vulvar intraepithelial neoplasia in premenopausal and postmenopausal women. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15: L15-L19
- 7 Selim MA, Hoang MP. A histologic review of vulvar inflammatory dermatoses and intraepithelial neoplasm. *Dermatol Clin* 2010; 28: 649-667
- 8 Terlou A, van Seters M, Ewing PC et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2011; Jan 14 [Epub ahead of print]
- 9 Ueda Y, Enomoto T, Kimura T et al. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer* 2011 [Epub 2010 Sep 28]
- 10 van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 297-305
- 11 Venkatesan A. Pigmented lesions of the vulva. *Dermatol Clin* 2010; 28: 795-805
- 12 Villa LL. HPV prophylactic vaccination: The first years and what to expect from now. *Cancer Lett* 2010; Dec 27 [Epub ahead of print]

## Diagnostik und Therapie der Gynäkomastie

Elke Keil (Berlin-Weissensee)

Die Gynäkomastie ist definiert als bilaterale oder unilaterale hormonabhängige Vergrößerung der männlichen Brustdrüse. Sie beruht auf einer Dysbalance zwischen freien Östrogenen und Androgenen mit vielfältigen Ursachen. Histopathologisch wird die Gynäkomastie – je nach Proliferationsgrad von Drüsen- und Bindegewebe – in drei ineinander übergehende Phasen eingeteilt: aktive oder floride, intermediäre und fibröse Gynäkomastie.

Für die Ausprägung der Gynäkomastie existieren verschiedene Stadieneinteilungen. Gebräuchlich ist die Einteilung nach Simon (1986). In Stadium 1 besteht eine diskrete Vergrößerung der Brust ohne Ptose oder Hautüberschuss, in Stadium 2 eine mäßige Brustvergrößerung mit wenig Hautüberschuss und in Stadium 3 bildet die Brust eine submammäre Falte, es besteht Hautüberschuss und Ptose sowie eine weibliche Brustform.

Die benigne Proliferation glandulären Gewebes der männlichen Brust ist eine relativ häufige klinische Erscheinung. Die Prävalenz der Gynäkomastie schwankt je nach untersuchtem Kollektiv und entsprechender Definition in den einzelnen Untersuchungen zwischen 4% und 40% in der Pubertät und zwischen 36% und 65% im Erwachsenenalter. Bezüglich des Auftretens einer Gynäkomastie in Abhängigkeit vom jeweiligen Lebensalter lassen sich 3 Häufigkeitsgipfel eindeutig differenzieren: Der 1. Gipfel liegt bereits unmittelbar post partum, wobei ca. 60-90% aller Neugeborenen aufgrund einer transplazentaren Östrogenpassage eine transiente Gynäko-

mastie entwickeln. Der 2. Gipfel liegt in der Pubertät, wobei die pubertäre Gynäkomastie in den meisten Fällen ebenfalls lediglich temporär auftritt. Der 3. Gipfel schließlich liegt im Erwachsenenalter zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr.

Ein Ungleichgewicht zugunsten der Östrogene bzw. zuungunsten der Androgene kann durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen bedingt sein. Aufgrund dieser Zusammenhänge kann eine Gynäkomastie mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert sein. Eine vermehrte Östrogenwirkung kann durch Aromatisierung von Präkursoren (zum Beispiel bei Übergewicht), durch Verdrängung aus SHBG-Bindung (zum Beispiel unter Ketokonazol), durch eine vermehrte Synthese (testikuläre oder adrenale Tumoren) oder durch vermehrte Aufnahme (äußerliche Anwendung, berufliche Exposition) hervorgerufen werden. Antiandrogen wirksame Medikamente können ebenfalls eine Gynäkomastie verursachen. Dazu gehören die Medikamente der Therapie des Prostatakarzinoms wie Bicalutamid (Casodex®), GnRH-Analoga oder Ketokonazol, oder auch Chemotherapeutika, Histamin-2-Blocker, Kardiaka/Alldosteron-Antagonisten, Psychopharmaka und Drogen. Eine verminderte Androgenwirkung tritt zum Beispiel beim Klinefelter-Syndrom sowie bei einem Androgenrezeptordefekt (z. B. bei der testikulären Feminisierung) auf. Weitere mögliche Ursachen der Gynäkomastie sind Allgemeinerkrankungen wie das Nebennierenrindenzinon, eine Niereninsuffizienz, die Leberzirrhose, die Hyperthyreose, endokrin-aktive Hodentumoren, ein Hypophysentumor und AIDS.

In der Diagnostik der Gynäkomastie sollten im Rahmen der Anamnese Fragen zum Beginn, Verlauf, zum Beschwerdebild, zu Begleitkrankheiten, Medikamenteneinnahme, Alkohol- und Drogenabusus gestellt werden. Bei Verdacht auf Mammakarzinom ist auf die Familienanamnese zu achten. Die klinische Untersuchung umfasst den Allgemeinzustand, den Lokalbefund der Gynäkomastie, die Suche nach akzessorischem/aberrierendem Brustgewebe, den Lymphknotenstatus sowie den andrologischen Genitalbefund. Die Labordiagnostik beinhaltet die Bestimmung von Testosteron, Östradiol, LH, FSH und Prolaktin und optional weitere Parameter.

Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik hat die sonografische Darstellung der Gynäkomastie Priorität. Es finden sich verschiedene sonografische Muster. Beschrieben werden je nach Fortschreiten der Fibrosierung des Gewebes noduläre, diskret rundliche oder ovale hypoechoogene Läsionen retroareolär, schlecht abgegrenzte, gering hypoechoogene Regionen retroareolär oder auch ein flammen- bzw. fingerartiges, irreguläres hypoechoogenes Areal mit Ausläufern in das umgebende Gewebe. Häufig besteht ein (vergrößerter) Areola-Pectoralisabstand im Bereich der Mamille von > 1 cm. Eine Mammografie ist im Verdachtsfall auf einen malignen Tumor oder bei sonstigen sonografisch unklaren Befunden angezeigt. Das Mammakarzinom stellt sich mammografisch häufig als scharf begrenzte Raumforderung dar, selten finden sich Spiculae, die Herde sind rund, oval, irregulär, häufig lobuliert. Mikrokalkifizierungen sind grobkörniger und insgesamt seltener als bei der Frau. Zusätzlich zur Mammadiagnostik ist die Hodensonografie unbedingter Bestandteil jeder Abklärung einer Gynäkomastie. Optional kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) der Hypophyse und Sonografie/CT der Nebennieren durchgeführt werden.

Da die Gynäkomastie im eigentlichen Sinne keinen objektiven Krankheitswert besitzt und es in den meisten Fällen zur Spontanremission kommt, besteht häufig keine Indikation für eine therapeutische Intervention. Bei Beschwerden ist in der proliferativen Phase eine medikamentöse Therapie als individueller Heilversuch möglich. Die Therapie der Wahl ist Tamoxifen 20 mg/d für 3 (-6) Monate. Therapiealternativen sind mit Clomifencitrat (50 mg/d), Danazol (200 mg 2 × täglich), lokale Applikation von Dihydrotestosteron, Testolacton (450 mg/d), Anastrozol (1 mg/d) in sehr kleinen Studien publiziert. Diese Therapien sind gegenüber Tamoxifen weniger wirksam. Sollte die medikamentöse Behandlung nicht zum gewünschten Erfolg führen, so besteht letztlich die Option einer chirurgisch-operativen Korrektur. Hierbei hat sich, angepasst an das vorliegende Stadium und Ausprägung der Gynäkomastie, die Kombination aus Liposuktion und Exzision des Drüsengewebes bewährt, welche in über 90% zu einem akzeptablen Ergebnis führt.

## Literaturempfehlung

- 1 Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 15–21
- 2 Cigna E, Tarallo M, Fino P et al. Surgical correction of gynecomastia in thin patients. *Aesthetic Plast Surg* 2010; Nov 12 [Epub ahead of print]
- 3 Dalvi Humzah M. Treatment of gynecomastia – the orthopaedic option. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; Nov 22 [Epub ahead of print]
- 4 Nuttall FQ. Gynecomastia. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 961–962
- 5 Prado AS, Castillo P. Gynecomastia: evolving paradigm of management and comparison of techniques. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 2291–2292. Author reply 2292–2294
- 6 Wibowo E, Schellhammer P, Wassersug RJ. Role of estrogen in normal male function: clinical implications for patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2011; 185: 17–23

## Sitzung vom 24. November 2010



### Vorsitzender:

A.D. Ebert (Vivantes Humboldt-Klinikum)

### Schatzmeisterin:

Heike Rosendahl (Vivantes Klinikum am Urban)

Ernst Beinder, Direktor der Charité-Kliniken für Geburtsmedizin, wurde auf eigenen Antrag und folgenden Vorstandsbeschluss Mitglied der Gesellschaft.

## Vor 75 Jahren: Gründung des „Lebensborn e. V.“ – Anmerkungen zur Rolle der beratenden Gynäkologen

M. David (Berlin-Wedding)

In der Gynäkologie kam es auf Initiative von Stauber und Kindermann auf der 50. Tagung der DGGG in München 1994, fast 50 Jahre nach Kriegsende, zur „späten Entschuldigung“ bei den Opfern von Zwangssterilisation und anderen inhumanen Maßnahmen in der Frauenheilkunde (Stauber 1995). Ob und wie sich die Aktivitäten von Ärzten, insbesondere Ärzten unseres Fachgebiets, in den Heimen des Lebensborn e. V. in diesen Kontext einordnen, wurde juristisch in den 1950er-Jahren nur ungenügend bewertet. Auch in den Nürnberger Ärzteprozessen spielte „Lebensborn“ keine Rolle. Bisher gibt es keine wissenschaftliche Publikation zu den geburtshilflichen Daten der Lebensborn-Heime und zur Rolle der beteiligten sog. beratenden Gynäkologen. Aus Anlass der Gründung des „Lebensborn e. V.“ vor 75 Jahren sollen dazu hier erste Fakten und einige Dokumente präsentiert werden. Der Lebensborn e. V. wurde am 12. Dezember 1935 „auf Veranlassung des Reichsführers SS“ Heinrich Himmler von zehn SS-Führern in Berlin gegründet. „Lebensborn“ war Teil der nationalsozialistischen Geburtenpolitik, die auch eine weitgehende Gleichstellung der *unehelich* mit den *ehelich* Geborenen propagierte, um mit der Förderung unehelicher Geburten dem Bevölkerungsdefizit begegnen zu können und letztlich Abtreibungen zu verhindern. Der Verein unterhielt, verteilt über das Reichsgebiet, bis kurz vor Kriegsende acht Entbindungs- und vier Kinderheime. Als Voraussetzung erfolgreicher Arbeit betrachtete die Lebensbornführung die Geheimhaltung. Einerseits sollten so die unverheirateten Frauen vor Diskriminierung geschützt werden. Andererseits konnte der Verein so seine ideologischen Absichten besser verfolgen. Eigene Heimstandesämter verhinderten, dass das Geburtsstandesamt der Mutter von der Geburt eines unehelichen Kindes unterrichtet wurde. In den Heimen fanden weltanschauliche Schulungen der Mütter statt. Namensgebung, mit der das Neugeborene in die SS-Sippengemeinschaft aufgenommen wurde, ersetzte die christliche Taufe (Lilienthal 1993). Mit speziellen Fragebogen, die anfangs nur von einem SS-Arzt, später von jedem „deutschen Arzt“ ausgefüllt werden konnten, hatten die Frauen ihre gesundheitliche und rassische Tauglichkeit nachzuweisen. Ab 1938 wurde ergänzend der sog. RF-Fragebogen eingeführt, der für den Reichsführer SS persönlich bestimmt war und vom ärztlichen Heimleiter und der Oberschwester aus-



gefüllt wurde. Dieser „RF-Fragebogen“ war streng geheim und wurde ohne Wissen der Mütter angelegt. Neben persönlichen Daten wurde das rassische Erscheinungsbild der Mutter notiert sowie ihr Verhalten im Heim und gegenüber dem Neugeborenen.

Die Mehrzahl der Heimärzte war tätig, ohne ausreichend für Geburtshilfe, Frauenheilkunde oder Kinderheilkunde qualifiziert zu sein. In Notfällen wurde Hilfe von benachbarten Krankenhäusern oder ortsansässigen Spezialisten gewährleistet bzw. es erfolgte eine Verlegung. Offenbar schon in den ersten Jahren nach der Gründung des Lebensborn wurde daher Professor Günther K.F. Schultze als Berater verpflichtet. Ihm wurden zunächst jeden Monat klinische Berichte zur Auswertung geschickt. Für Sterilitätsfragen gab es eine eigene Beratungsstelle der SS im Rasse- und Siedlungshauptamt von Prof. Günther von Wolff. Als die Säuglingssterblichkeit in den Heimen anstieg, gelangten Himmler und die Lebensborn-Führung zu der Überzeugung, dass externer Sachverstand erforderlich sei. So wurden Anfang 1940 drei „beratende Fachärzte“ für den Lebensborn berufen: SS-Obersturmführer Prof. Joseph Becker für Kinderkrankheiten, SS-Sturmbannführer Prof. Wilhelm Pfannenstiel für Hygiene und SS-Untersturmführer Dr. Hans Mackenrodt für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten. Die Tätigkeit der beratenden Fachärzte war ehrenamtlich. Sie unterstanden Dr. Georg Ebener, dem Leiter des Gesundheitswesens des Lebensborn e.V., und hatten mit ihm, zumindest in den frühen 40er-Jahren, zweimal im Jahr sämtliche Heime zu inspizieren. Außerdem hatten sie, wie es z.B. Hans Mackenrodt tat, vierteljährlich die geburtshilflichen Statistiken der Heime auszuwerten und aus fachärztlicher Sicht zu interpretieren bzw. zu kommentieren. Schließlich wurden von den „Beratern“ Vorträge auf den Heimleitertagungen erwartet. Die drei genannten Gynäkologen, Prof. G.K.F. Schultze, Prof. Günther von Wolff und Dr. Hans Mackenrodt, der ab ca. 1943 ebenfalls einen Professortitel führte, sind dem medizinhistorisch Eingeweihten keine Unbekannten. Alle drei haben eine direkte Beziehung zu Berlin.

Bis heute kursieren Gerüchte zum Thema Lebensborn bis hin zur „SS-Zuchtanstalt“, die jeder Grundlage entbehren. Vorläufig zusammenfassend kann gesagt werden (weitere medizinhistorische Untersuchungen sind geplant), dass der Lebensborn e.V. mit seinen deutschen Entbindungs- und Kinderheimen gegenüber den aufgenommenen Müttern und Kindern eine karitative Tätigkeit ganz im Sinne der nationalsozialistischen Ideologie und Bevölkerungspolitik ausübte. Wenngleich die eigentlichen Heimärzte beispielsweise im Sinne des Auslesegedankens Säuglinge auch mittelbar der Euthanasie zuführten, wie diese Dokumente beweisen, so gibt es derzeit keine Hinweise, dass die genannten beratenden Gynäkologen, die ihre Karrieren eng mit der SS verbanden, an solchen oder ähnlichen Maßnahmen mitgewirkt haben.

### Literaturempfehlungen

- 1 *Bundesarchiv Berlin*. BDC-Akten Guenther von Wolff, Hans Mackenrodt, Lebensborn-Akten
- 2 *IST Internationaler Suchdienst Bad Arolsen*. Lebensborn-Ordner
- 3 *Lilienthal G.* Medizin und Rassenpolitik. Der „Lebensborn e.V.“ der SS. In: Bleker J, Jachertz N, Hrsg. Medizin im „Dritten Reich“. Köln: Dt. Ärzteverlag; 1993
- 4 *Stauber M.* Gynäkologie im Nationalsozialismus – oder „Die späte Entschuldigung“. Arch Gynecol Obstet 1995; 257: 753–771
- 5 *Universitätsarchiv der Humboldt-Universität zu Berlin*. Personalakten Günther von Wolff, Günter K. F. Schultze

## Verheimlichte Schwangerschaft nach arrangierter Ehe mit Abbruchversuch in der 31. SSW

Susanne Klinge (Berlin-Kreuzberg)

Eine junge Migrantin (22 Jahre, II Gravida, 0 Para), fließend und fehlerfrei Deutsch sprechend, wurde unverschleiert in der Rettungsstelle vorstellig. Sie klagte über seit 2 Tagen anhaltende Fieberschübe (bis 38,9°C), über Gliederschmerzen, krampfartiges Ziehen in Leisten und Unterbauch und gab eine Schwangerschaft unklaren Schwangerschaftsalters an, die die Patientin selbst etwa auf 4 Monate schätzte (letzte Zwischenblutung 2 Monate zuvor, Kindesbewegungen seit ca. 4 Wochen). Aktuell hatte sie abnehmende Kindesbewegungen beobachtet. Abgang von Fruchtwasser wurde nicht berichtet. Es lagen keine Vorsorgeuntersuchungen vor, es gab keinen Mutterpass, da die Schwangerschaft unerwünscht war und sie das Kind zur Adoption freigeben wollte.

**Untersuchungsbefunde:** schlanke, normgroße Patientin; guter AZ/EZ; Temperatur 36,0°C; RR 110/70 mmHg; **vaginale Untersuchung:** Vulva + Vagina o.p.B., Portio glatt, Fluor bröckelig, milchkaffeeartig, pH 4; Nativabstrich: Döderlein-Flora, Amni-check negativ; Zervikalkanal geschlossen, Portio sakral auf 1½ cm verkürzt, weich, VT fest auf Beckeneingang; Uterus mit erhöhtem Tonus, Fundusstand 4 QF ↑ Nabel (NL bds. frei); **Vaginalsonografie:** CK auf 22 mm ohne inneren Trichter verkürzt; **Abdominalsonografie:** I. BEL, Schätzgewicht 1800 g, Biometrie entsprechend der 30+5 SSW, Plazenta Vorderwand/Fundus; Granum 0°/unauffällig, Fruchtwassermenge normal; Nierensono bds. unauffällig; Doppler-Sonografie: NSA, ACM, Aa. uterinae o.B.; **Labor:** unauffällig, Urinstix: o.B.; **CTG:** silentes Oszillationsmuster, Baseline 140 bpm, keine Akzelerationen, keine Dezelerationen. Anfangs vereinzelt Kontraktionen, dann anhaltend hoher Uteruston → Indikation zur Notsectio bei Verdacht auf eine vorzeitige Plazentalösung. **Partus:** problemloser Verlauf der Notsectio; Plazenta folgt mit der Entwicklung des Kindes, was den Verdacht auf die vorzeitige Plazentalösung bestätigt (normgewichtige Frühgeborenenplazenta, frische retroplazentare Haemorrhagien mit fokaler flacher Impression der Basalplatte und angrenzenden Zottennekrosen). Kind: ♀, 1700 g; Apgar 6/7/8; NapH 7,33; Reife entsprechend der 30.SSW; Spontanatmung. Es erfolgt die Verlegung in die Kinderklinik im Vivantes Klinikum im Friedrichshain.

**Weitere Entwicklung der Situation:** Postoperativ berichtete die aufgeregte Hebamme, dass beim Umräumen der persönlichen Gegenstände aus der Handtasche der Patientin eine leere Packung Cytotec® gefallen war. Die Patientin bestätigt auf Anfrage, dass sie seit 2 Tagen 10 × 200 µg = 2 mg Cytotec® genommen hat, das sie illegal am „Kotti“ (Cottbusser Tor) erworben habe. Aufgrund der abnehmenden Kindesbewegungen hatte sie Angst bekommen und Hilfe in der Klinik gesucht, wobei sie Unrechtsgefühl angab. Sie wünschte Sicherheit und forderte, dass keine Informationen an die Eltern über den Grund ihres Krankenhausaufenthalts gegeben werden (Auskunftssperre). Am 2. p.o. Tag erfolgt auf Wunsch der Patientin die Entlassung.

**Hintergründe:** Die Patientin berichtet während der Untersuchungen, dass sie von den Eltern zwangsverheiratet worden sei. Ein Jahr zuvor reiste ihr Vater mit ihr in das ostanatolische Dorf seiner Jugend und traf hier mit seinem Jugendfreund das Heiratsarrangement mit dessen Sohn. Die Heirat fand an Ort und Stelle nach islamischem Brauch statt. Zurück in Deutschland zog sie zu ihrem Ehemann in eine deutsche Großstadt. Dieser schlägt und vergewaltigt sie. Als sie ihrem Vater davon erzählt, erlaubt er ihr, aufgrund der Gewalttätigkeiten den Mann zu verlassen und wieder zur Familie nach Berlin zu kommen. Sie will ein selbstbestimmtes Leben führen und beginnt eine Berufsausbildung als Bankkauffrau. Die Schwangerschaft bemerkt sie erst spät, verheimlicht diese jedoch vor ihrem sozialen Umfeld. Warum? Hätten die Eltern von der Schwangerschaft erfahren, wäre sie zu ihrem Ehemann zurückgeschickt worden! **Gewalt im Namen der Ehre:** Gewalt zur Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Familienehre hat viele Facetten: emotionale Erpressung, psychischer Druck, physische und sexualisierte Gewalt, Zwangsheiraten + „Ehrenmorde“. Die **Familienehre** ist in stark patriarchal geprägten Gesellschaften abhängig vom „richtigen“

Verhalten weiblicher Familienmitglieder, denn deren Verstöße beschädigen bzw. zerstören die Familienehre bzw. das gesellschaftliche Ansehen (auch Verdacht, Gerücht, Vergewaltigung); die Aufgabe der Männer besteht in Kontrolle und Bewahrung der Familienehre. Falls dies erfolglos bleibt, besteht die Möglichkeit zur Wiederherstellung nur durch Ermordung (Frau gilt als Besitz des Mannes). Die Religion dient als Begründung (Sexualität nur in der Ehe erlaubt).

**Situation in Europa:** Gewalt im Namen der Ehre betrifft häufig Frauen aus Familien mit Migrationshintergrund. Das patriarchale Rollenverständnis steht im Gegensatz zum Wunsch nach einem gleichberechtigten Leben. Genaue Daten wurden bisher nicht publiziert. In Großbritannien wurde 2008 eine erste Bestandsaufnahme veröffentlicht, wonach ca. 3000 junge Frauen/Jahr Opfer von Zwangsheirat werden. Terre des Femmes berichtet, dass ca. 20% von ihnen Morddrohungen erhalten.

**Situation in Deutschland:** Die bekannten Zwangsverheiratungen wurden bisher fast nie strafrechtlich verfolgt. Terre des Femmes berichtete über > 1000 Zwangsehen/Jahr. Mindestens 2500 Frauen sind von Zwangsheirat bedroht. Entsprechend dem Gesetzentwurf des Bundeskabinetts vom 27. 10. 2010 wird die Zwangsheirat nun Straftatbestand (derzeit schwere Nötigung) und Frauen, die im Ausland verheiratet wurden, dürfen innerhalb von 10 Jahren nach Deutschland zurückkehren (derzeit 6 Monate); **Hilfsangebote Berlin:** AKARSU e.V.; BERABERCE e.V.; BIG Hotline; Frauenberatung TARA; Frauenberatungsstelle BORA; FrauenKrisen Telefon e.V.; Frauenprojekt Mariposa; Gleichstellungsbeauftragte des Bezirks Friedrichshain – Kreuzberg (Berliner AK gegen Zwangsheirat, AG Schulaktion gegen Gewalt); JugendNotDienst/Mädchennotdienst; Lara e.V.; Mädchennotdienst Wildwasser e.V.; MaDonnaMädchenkult.Ur e.V.; PAPTATYA SOLWODI BERLIN; Strohhalm e.V.; TIO e.V.; Türkischer Frauenverein Berlin e.V.; Zweites Autonomes Frauenhaus Berlin; Zuff e.V. sowie **bundesweit:** Terre des Femmes.

#### Literaturempfehlung

- 1 Brown RP, Ostermann LL, Barnes CD. School violence and the culture of honor. *Psychol Sci* 2009; 20: 1400–1405
- 2 Henry PJ. Low-status compensation: A theory for understanding the role of status in cultures of honor. *J Pers Soc Psychol* 2009; 97: 451–466
- 3 Koehn CV. Women's perceptions of power and control in sexual abuse counseling. *J Child Sex Abus* 2007; 16: 37–60
- 4 Vandello JA, Cohen D. Male honor and female fidelity: implicit cultural scripts that perpetuate domestic violence. *J Pers Soc Psychol* 2003; 84: 997–1010

### Glattmuskulärer uteriner Tumor mit unsicherem malignem Potenzial – STUMP (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential)

Anne-Christine Storck und J.-U. Blohmer (Berlin-Zehlendorf)

Es erfolgt die Vorstellung einer 64-jährige Patientin, bei der nach fraktionierter Abrasio ein proliferationsaktiver, zellreicher glattmuskulärer Tumor mit geringgradiger stromaler und perivaskulärer Differenzierung sowie leichten Kernatypien, aber fehlenden Tumorzellnekrosen nachweisbar war, welcher in einem gynätopathologischen Referenzzentrum (Mannheim) als **glattmuskulärer Tumor von ungeklärtem malignem Potenzial** (STUMP) identifiziert wurde. Die Patientin wurde daraufhin in das St. Gertrauden-Krankenhaus (Berlin) überwiesen, wo 3 Monate nach der Erstdiagnose die untere mediane Laparotomie mit Hysterektomie und beidseitiger Adnexektomie sowie mit Peritonealbiopsien und der Gewinnung von zytologischem Untersuchungsmaterial erfolgte. Das Abdomen war bei der Exploration unauffällig. Nach vollständiger Aufarbeitung des Uterus (Gewicht: 44 g) wurde histologisch ein 3 mm großer, intramuraler Rest des vordiagnostizierten STUMP-Tumor nachgewiesen.

Es erfolgte die Vorstellung in der interdisziplinären Online-Tumor-konferenz (Charité Comprehensive Cancer Center und NOGGO e.V.) mit der Fragestellung, ob eine Nachsorge und die Kontrolle eines präoperativ erhobenen Milzbefundes unklarer Dignität mittels erneuter CT-Untersuchung nach 6 Monaten ausreichend sei oder ob der Patientin eine weiterführende Therapie angeboten werden müsse. Im Ergebnis wurde hier die Läsion im Bereich der Milz eher nicht als maligne eingestuft, eine einmalige Kontrolluntersuchung des Befundes wurde empfohlen. Für die Entdeckung eines möglichen Rezidivs wurde eine engmaschige Nachsorge mit allgemeiner gynäkologischer Untersuchung und vaginaler Sonografie innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung angeraten. Eine Indikation zu einer adjuvanten Therapie wurde nicht ausgesprochen. Die kleine Struktur ventral der Milz konnte durch ein Kontroll-CT **als sicher benigne eingestuft** werden. Die Patientin ist im Beobachtungszeitraum von 19 Monaten seit der Erstdiagnose bis heute tumorfrei.

**Histopathologische Klassifikation:** Historisch werden glattmuskuläre Tumoren des Uterus in benigne Leiomyome und maligne Leiomyosarkome unterschieden. Die seltenen STUMP-Tumoren lassen sich bei Beurteilung der 3 Hauptkriterien zur histologischen Klassifikation (Zellatypien, Mitose-Index, Tumorzellnekrosen) keiner dieser beiden Gruppen eindeutig zugeordnen; die Bezeichnung begründet jedoch keine eigene Tumorentität, sondern sie ist Ausdruck der limitierten verfügbaren Beurteilungskriterien bei grenzwertig atypischen Tumormerkmalen.

**Klinik und primäre Therapie:** Das Auftreten von irregulären Blutungen und eine Verdrängungssymptomatik sind mögliche Symptome, die histologische Sicherung eines STUMP-Tumors gelingt nach einer Abrasio uteri nur selten. Die wenigen Erkenntnisse aus den geringen Fallzahlen in der Literatur bieten nur eine begrenzte Entscheidungshilfe für die weitere Therapieplanung. Exemplarisch zeigen drei weitere Kasuistiken, dass der klinische Verlauf bei STUMP-Tumoren nicht vorhersehbar ist.

**Rezidivkrankung:** In der bisher größten veröffentlichten Studie wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 41 Patientinnen mit STUMP-Tumoren analysiert und 3 Rezidivfälle beschrieben. Vereinzelt wurde ein STUMP-Rezidiv in Form eines Leiomyosarkoms beobachtet. Der Verzicht auf Hysterektomie und Adnexektomie zeigte keinen Einfluss auf die Rezidivrate.

**Prognose:** Es wurde bislang kein sicherer Prognosemarker für den klinischen Verlauf oder die Rezidivwahrscheinlichkeit bei STUMP-Tumoren gefunden. Selten treten Rezidive in anderen Organen auch einige Jahre nach der Erstdiagnose auf (in insgesamt ca. 7% der Fälle), unabhängig von der Radikalität der Primäroperation. Eine komplette operative Sanierung ist meist möglich, und die Prognose ist auch nach einem Rezidiv sehr gut (Gesamtüberleben nahezu 100%).

**Fazit für die Praxis:** Für die Nachsorge nach Diagnose eines STUMP-Tumors sind in Anbetracht des Rezidivrisikos engmaschige klinische Kontrollen über mehrere Jahre mit gynäkologischer Untersuchung und Vaginalsonografie anzuraten. Bei fraglichem Benefit ist der Verzicht auf eine sekundäre Radikaloperation zu diskutieren, eine adjuvante Therapie wird generell nicht empfohlen.

#### Literaturempfehlungen

- 1 Bell SW, Klempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. a clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 535–358
- 2 Berretta R, Rolla M, Merisio C et al. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a three-case report. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1121–1126
- 3 Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML et al. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A retrospective analysis. *Gynecologic Oncology* 2009; 113: 324–326
- 4 Ng JSY, Han A, Chew SH et al. A clinicopathologic study of uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP). *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 625–628
- 5 Peters WA, Howard DR, Andersen WA et al. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 1015–1020

## XY-Gonadendysgenese – Klinik und humangenetische Abklärung

H. Lübbert (Berlin-Charlottenburg) und R.-D. Wegner (Berlin-Charlottenburg)

Wenn bei einem jungen Mädchen von 14 Jahren die Regelblutungen noch nicht eingesetzt haben, dann sollte eine der ersten Fragen lauten: Wie steht es mit der Brustentwicklung? Lässt sich in einem solchen Fall auch nicht der Ansatz einer beginnenden Thelarche, d. h. eines Drüsenkörpers ertasten, dann besteht Grund zu erheblicher Besorgnis. Als Erklärung für die fehlende Östrogenwirkung bzw. -bildung kommen 2 Störungen ganz unterschiedlicher Tragweite in Betracht:

- ▶ Entweder handelt es sich um eine hypothalamisch-hypophysäre Störung (meist i.S. eines verzögert ausreifenden Gn-RH-Puls-generators) die relativ harmlos ist.
- ▶ Oder aber es handelt sich um eine schwere gonadale Entwicklungsstörung, die leider immer mit Sterilität verbunden ist.

Wegweisend in der Diagnostik sind hier einfache Laborparameter. An erster Stelle steht das FSH, welches bei der Gonadendysgenese immer deutlich erhöht ist.

Ein extrem niedriges E<sub>2</sub>, sowie hohe Gonadotropine – bei normalem Prolaktin, Testosteron und DHEA-S, bestätigen die primäre Gonadeninsuffizienz und sind damit eine absolute Indikation zur Chromosomenanalyse.

Eine frühzeitige Diagnose ist aus folgenden Gründen wichtig: A) dysgenetische Keimdrüsen mit einem Y-Chromosomen bilden zu einem hohen Prozentsatz (> 30%) Dysgerminome [1,2]; B) Eine zeitgerechte Pubertätsinduktion verhindert: a) psychosoziale Schäden, b) wirkt osteoprotektiv (Osteopenie, Osteoporose) und c) schützt vor eunuchoidem Knochenwachstum („zu lange Beine und zu lange Arme“). Um die o.g. Schäden abzuwenden, sollte die Therapie in folgenden Schritten erfolgen:

1. vollständige Aufklärung (von Patientin u. Eltern)
2. Salpingo-Gonadektomie (laparoskopisch)
3. Hormonersatztherapie (z. B. Femoston® 2/10)
4. später eventuelle Eizellspende

Nach den Empfehlungen des „Chicago-Konsensus 2006“ sind Ausdrücke wie „Intersexualität“ oder „Pseudohermaphroditismus“ nicht mehr zeitgerecht. Stattdessen wird als Oberbegriff die Bezeichnung „Disorders of Sex Development“ (DSD) vorgeschlagen. Untergruppen werden mit dem Präfix des Kerngeschlechts (z. B. XY,X0) gebildet. Die 46,XY-Gonadendysgenese gehört daher in die Gruppe der „46,XY-DSD“. Weitere „Mitglieder“ dieser Gruppe sind (Differenzialdiagnose):

1. das Androgen-Insensitivitäts-Syndrom (AIS)
  2. der 5 $\alpha$ -Reduktionsmangel
  3. andere Defekte der Testosteron-Biosynthese
- Hervorzuheben ist, dass alle Personen mit XY-DSD („XY-Frauen“), bei denen eine **komplette** Störung der Testosteronbildung oder -wirkung vorliegt, weiblich identifiziert sind. Eine Geschlechtsdysphorie bei XY-Frauen mit Gonadendysgenese oder einem kompletten Androgen-Insensitivitäts-Syndrom (CAIS) ist daher nicht häufiger als in der normalen weiblichen Bevölkerung. In dem hier vorliegenden Fall (14-jähriges Mädchen, 148 cm) entwickelte die Patientin nach 1½ Jahren Behandlung mit Femoston® 2/10 eine normale Brust und eine normale (wohlproportionierte) Körperlänge von 157 cm – bei einer (fehl-)prognostizierten Endgröße von 153 cm. Im Folgenden wird der Ablauf der genetischen Diagnostik bei einer Patientin mit Gonadendysgenese vorgestellt, um einerseits das heutige methodische Spektrum aufzuzeigen und andererseits die grundsätzliche Problematik einer korrekten Diagnose bei Mosaiken vorzustellen.

Bei der 14-jährigen Patientin wurde eine Chromosomenanalyse aus Lymphozyten wegen Minderwuchs und Ausbleiben der Menarche veranlasst. Nach Analyse von 20 Metaphasen nach GTG-Bandenfärbung wurde der Chromosomensatz 46,XY in 18 von 20 Zellen gefunden. Zwei Mitosen wiesen den Verlust eines Y-Chromosoms auf, zwei weitere den Verlust anderer Chromosomen. Die Unterscheidung zwischen reiner XY-Gonadendysgenese mit präparationsbedingtem Chromosomenverlust und einer XY/X-Gonaden-

dysgenese erfolgte durch Auswertung von zusätzlichen Metaphasen sowie durch eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) mit Zentromerproben für das X- und das Y-Chromosom. Unter 100 ausgewerteten Metaphasen fanden sich acht Zellen mit 45,X-Chromosomensatz (8%), nach FISH-Analyse waren 29 von 200 Zellkernen (14,5%) ohne Y-Chromosom. Damit wurde das Vorliegen einer reinen XY-Gonadendysgenese ausgeschlossen und eine chromosomal bedingte Gonadendysgenese auf Grund eines XY/X-Mosaiks bewiesen.

Derartige Mosaik zeigen häufig Umbauten des Y-Chromosoms, die als ursächlich für die Mosaikentstehung angesehen werden können. Drei zusätzlich durchgeführte differenzielle Bandenfärbungen zeigten alle übereinstimmend das Bild eines dizentrischen (dic) Isochromosoms (i) mit Bruchpunkt in Bande Yq11.23, also ein aberantes Y-Chromosom. Der Befund wurde auch durch die oben aufgeführte FISH-Analyse bestätigt. Damit lautet der Karyotyp aus Lymphozyten der Patientin nach ISCN-Nomenklatur: mos 46,X, idic(Y)(q11.23) (92%)/45,X (8%).

Um die Zusammensetzung des idic(Y)-Chromosoms genauer zu bestimmen wurde eine molekulare Diagnostik durchgeführt. Diese erlaubt (nicht quantitative) Aussagen zum Vorliegen des Testes-terminierenden Faktors (SRY-Gen) sowie zur AZF-(Azoospermiefaktor-)Region, die aus den drei Abschnitten AZFa, AZFb und AZFc besteht. Die Integrität dieser Region ist notwendig, um beim Mann eine normale Spermio-genese zu ermöglichen. Die Untersuchung des idic(Y)-Chromosoms wies das Vorliegen des SRY-Gens sowie der intakten AZF-Region nach. Zusammengefasst mit den zytogenetischen Befunden liegen damit dieser Bereich sowie das SRY-Gen in doppelter Dosis vor. Damit ist (sind) auch das (die) Risikogen(e) für Gonadoblastome (GBY-Gen[e]) doppelt vorhanden und eine Entfernung der Streakgonaden der Patientin indiziert. Die Diskrepanz zwischen den genetischen Befunden nach Lymphozytenanalyse und dem klinischen Bild wurde dann durch die Analyse von Gonadengewebe aufgeklärt. In den untersuchten Fibroblasten der Streakgonade lag der Anteil der 45,X-Zelllinie bei etwa 73% (Humangenetik der Charité). Somit erreichten im vorliegenden Fall die Genprodukte des SRY-Gens während der Embryonalentwicklung offensichtlich nicht den Schwellenwert um die undifferenzierte Gonade in männliche Richtung zu differenzieren. Zusammenfassend wurde gezeigt, dass in Fällen von Gonadendysgenese durch das methodische Repertoire der genetischen Diagnostik problematische Fälle korrekt diagnostiziert und damit auch adäquat behandelt werden können.

### Literaturempfehlung

- 1 Cools M, Looijenga LH, Wolfenbittel KP et al. Disorders of sex development: update on the genetic background, terminology and risk for the development of germ cell tumors. *World J Pediatr* 2009; 5: 93–102
- 2 Hersmus R, de Leeuw BH, Stoop H et al. A novel SRY missense mutation affecting nuclear import in a 46,XY female patient with bilateral gonadoblastoma. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1642–1649
- 3 Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 119–134
- 4 Hughes IA. The quiet revolution: Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 159–162
- 5 Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW et al. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 480–495
- 6 Looijenga LH, Hersmus R, de Leeuw BH et al. Gonadal tumours and DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 291–310
- 7 Michala L, Goswami D, Creighton SM et al. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG* 2008; 115: 737–741
- 8 Michala L, Creighton SM. The XY female. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24: 139–148
- 9 Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Arch Dis Child* 2010; 95: 618–623
- 10 Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Impact of the consensus and the new DSD classification system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 187–195
- 11 Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW et al. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev* 2010; 4: 259–269

## Nur ein kleiner Unterschied – wie relevant ist Gender in der Medizin?

Sabine Oertelt-Prigione (Berlin)

**Definition und Entwicklung der Gender Medizin:** Geschlechterforschung, oder „Gender Medizin“, eine Disziplin, die sowohl die Rolle des biologischen Geschlechts – „Sex“ – als auch des gesellschaftlichen Geschlechts – „Gender“ – einbezieht, befasst sich mit der Rolle dieser Faktoren in der Entstehung, der Entwicklung, der Therapie und den Folgeerscheinungen von Krankheitsbildern. Geschlechtsbezogene Unterschiede werden oft im klinischen Alltag erkannt, es fehlte jedoch lange Jahre an einer systematischen wissenschaftlichen Darstellung dieses Phänomens. Die Gender Medizin entwickelte sich als eigenständige Forschungsrichtung ab Anfang der 90er-Jahre, unter anderem aufgrund der steigenden Berichte von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei kardiologischen Erkrankungen, wie z.B. Myokardinfarkt und koronare Herzerkrankung. Das weltweit erste fachspezifische Zentrum wurde an der Columbia University in New York gegründet, wenige Jahre später folgten ähnliche Institute am Karolinska Institut in Stockholm und an der Charité in Berlin. Gleichzeitig änderten sich auch die rechtlichen Grundlagen, vor allem durch die Verabschiedung der sogenannten „Gender Guideline“ vonseiten des amerikanischen FDAs im Jahre 1993 und einer Ergänzung 1997, die eine ähnliche Leitlinie aus dem Jahre 1977, welche den Ausschluss von Frauen in gebärfähigem Alter von klinischen Studien forderte, offiziell widerlegte.

**Unterschiede in der Lebenserwartung:** Die Lebenserwartung von Frauen liegt in allen Industriestaaten und in den meisten Entwicklungsländern weit über der von Männern. Gründe für diese Unterschiede sind in vielfältigen Faktoren zu finden, sowohl in biologischen und genetischen Unterschieden, als auch in umweltbedingten Faktoren, wie z.B. unterschiedliches Risikoverhalten bei den beiden Geschlechtern. Besonders am Beispiel des Tabakkonsums ist dieser Unterschied sehr markant; mit gesteigertem Konsum in jüngeren Jahren stieg die Inzidenz von Lungenkarzinom in der weiblichen Bevölkerung erheblich. Dieser Effekt wird aber durch biologische Unterschiede, wie z.B. die erhöhte Suszeptibilität des weiblichen Lungengewebes für kanzerogene Effekte des Zigarettenrauchs, noch verstärkt.

Obwohl die durchschnittliche Lebenserwartung von Frauen bis zu 7–8 Jahren über der der männlichen Bevölkerung liegen kann, haben zahlreiche deutsche und internationale Studien bewiesen, dass diese längere Lebenszeit meist nicht mit einer erhöhten Lebensqualität einher geht. Frauen beklagen häufiger einen schlechteren Gesundheitszustand als Männer, in fast allen Altersgruppen. **Unterschiede bei Krankheitssymptomen:** Neben Unterschieden in der Lebenserwartung stellen Unterschiede in der Krankheitssymptomatik eines der relevantesten Forschungsgebiete dar. Typisches Beispiel sind in diesem Rahmen die potenziell unterschiedlichen Symptome beim Myokardinfarkt. Neben der klassischen Symptomatik des linken Thoraxschmerzes mit Einbeziehung des linken Armes und Ausstrahlung bis zum Unterkiefer ist bei Frauen eine sogenannte „atypische“ Symptomatik mit Luftnot, Übelkeit und Rückenschmerzen häufig beschrieben worden. Dies stellt kein ausschließlich weibliches Bild des Herzinfarkts dar, diese Symptome sind dennoch häufiger bei Patientinnen als bei Patienten verzeichnet worden. Die konsequente Übermortalität aufgrund des Herzinfarkts, die vor allem bei jüngeren Frauen verzeichnet wurde, mag auf mehreren Faktoren basieren.

Einerseits gelten Herzerkrankungen nach wie vor als „Männerkrankheit“. Einer aktuellen Forsa-Umfrage zufolge glauben 60% der Befragten, dass Männer ein höheres Risiko haben, an den Folgen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu sterben, als Frauen. Neueste Zahlen des Statistischen Bundesamts belegen jedoch, dass im Jahr 2008 knapp 210 000 Frauen und 150 000 Männer einem Herzinfarkt erlagen oder an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung starben. Dies assoziiert einerseits mit einer potenziell reduzierten Aufmerksamkeit vonseiten der Mediziner und andererseits mit einer mangelnden Erkenntnis des subjektiven Risikos und der potenziell akuten Gefahr von Seiten der Betroffenen. Ähnliche Unterschiede

konnten bei zahlreichen weiteren Erkrankungen identifiziert werden; so können sich zum Beispiel die Symptomatik von Asthma, Morbus Alzheimer und systemischem Lupus erythematodes erheblich bei Patientinnen und Patientinnen unterscheiden. Häufig können diese Unterschiede zu einer verspäteten Diagnose und infolgedessen zu einer verspäteten Therapie führen. Bei all diesen Erkrankungen und vielen anderen spielt auch unsere Wahrnehmung der Erkrankung als Ärztinnen und Ärzte eine Rolle. So werden zum Beispiel Depressivität, Osteoporose und Autoimmunerkrankungen häufiger einem Geschlecht und der damit verbundenen geschlechtstypischen Symptomatik zugeordnet. Mehr Offenheit in der Diagnose könnte bei vielen Erkrankungen die bekannten epidemiologischen Prävalenzdaten vielleicht verschieben; wie es zum Beispiel bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den letzten zehn Jahren geschehen ist. **Unterschiede in der Pharmakologie:** Das QT-Intervall ist bei Frauen durchschnittlich länger als bei Männern und kann durch hormonelle Einflüsse, wie z.B. den weiblichen Zyklus, verändert werden. Folglich führen Arzneimittel, die eine Verlängerung der QT-Zeit induzieren, bei Frauen häufiger als bei Männern zu malignen Arrhythmien, wie z.B. die *Torsade des pointes* (TdP). Zu den QT-Zeit verlängernden Substanzen gehören nicht nur Kardiaka, sondern auch gastrointestinale wirksame Arzneimittel, Antibiotika, Antimalariamittel und Antipsychotika. Betrachtet man die Zahl der Arzneimittel, die von der FDA in den späten 90er-Jahren dem Markt entzogen wurden, so wurde bei 4 von 11 Produkten die TdP als Grund angegeben – eine fast ausschließlich bei Patientinnen identifizierte Nebenwirkung. Insgesamt sind Arzneimittelnebenwirkungen bei Frauen etwa 1,5-mal häufiger als bei Männern, was sowohl auf biologische Gründe als auch mögliche Unterschiede im Meldungsverhalten zurückgeführt werden kann. Frauen unterscheiden sich von Männern im Arzneimittelbedarf und Arzneimittelstoffwechsel. Sie sind in der Regel kleiner und leichter und haben einen höheren Körperfettanteil und eine niedrigere Nierenfunktion. Primäre Arzneimittel-verstoffwechelnde Enzyme in der Darmwand und in der Leber, die Cytochrom-P-450-Familie, haben bei Frauen und Männern unterschiedliche Aktivität, und ihre Substrate werden unterschiedlich abgebaut. Abschließend kann man erkennen, wie Geschlechterunterschiede alle Aspekte des Krankheitsentstehung, -entwicklung und Therapie beeinflussen können und wie erweiterte Kenntnisse auf diesem Gebiet beiden Geschlechtern zu Gute kommen können.

### Literaturempfehlung

- 1 Baird KL. The new NIH and FDA medical research policies: targeting gender, promoting justice. *J Health Polit Policy Law* 1999; 24: 531–565
- 2 Kim AM, Tingan CM, Woodruff TK. Sex bias in trials and treatment must end. *Nature* 2010; 465: 688–689
- 3 Legato MJ. Beyond women's health the new discipline of gender-specific medicine. *Med Clin North Am* 2003; 87: 917–937
- 4 Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590–2597
- 5 Oertelt-Prigione S, Parol R, Krohn S et al. Analysis of sex and gender-specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines. *BMC Med* 2010; 8: 70 ff.
- 6 Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Gender aspects in cardiovascular pharmacology. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2: 258–266
- 7 Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gend Med* 2007; 4 (Suppl. B): S133–S146
- 8 Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 425–438
- 9 Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med* 2005; 353: 671–682
- 10 Zucker I, Beery AK. Males still dominate animal studies. *Nature* 2010; 465: 690