

## In dieser Ausgabe:

### Thema

#### Oxidativer Stress

Altern, Atherosklerose,  
Präeklampsie, Osteoporose,  
Karzinogenese

Oxidativer Stress trägt bei  
Estrogen-defizienten post-  
menopausalen Frauen zur  
chronischen Vasokonstriktion  
in den Beinen bei

Oxidativer Stress bei der  
Einnahme oraler Kontrazeptiva  
vermehr?

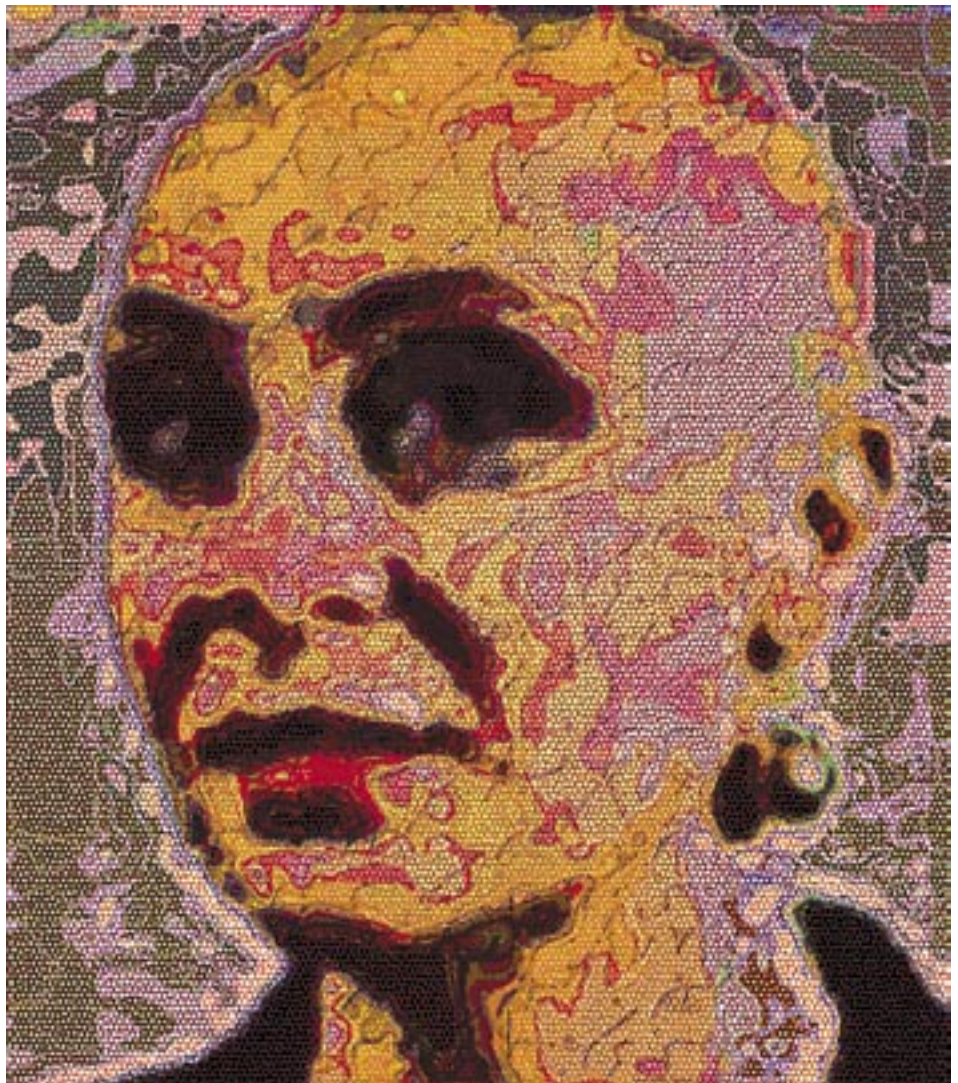
#### Mammakarzinom

Weniger Fernmetastasen  
und geringere Mortalität bei  
Brustkrebspatientinnen mit  
Hormonersatztherapie vor  
der Diagnose

Estrogenrezeptor-positives  
Mammakarzinom: Klinisch  
unterscheidbare molekulare  
Subtypen

#### Medizinrecht

Über juristische Risiken, Neben-  
und Wechselwirkungen eines  
Wechsels in der Medikation des  
Patienten





**Thema: Oxidativer Stress**

- 132\_ Altern, Atherosklerose, Präeklampsie, Osteoporose, Karzinogenese
- 136\_ Erhöht sich mit zunehmendem Alter der oxidative Stress in den Endothelien?
- 137\_ „Französisches Paradoxon“ Resveratrol stärkt die Widerstandskraft gegenüber oxidativem Stress
- 138\_ Oxidativer Stress trägt bei Estrogen-defizienten postmenopausalen Frauen zur chronischen Vasokonstriktion in den Beinen bei
- 138\_ Oxidativer Stress bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva vermehrt?
- 139\_ Beziehung der viszeralen und subkutanen Fettgewebsmasse zu Biomarkern für Entzündung und für oxidativen Stress

**Medizinrecht**

- 140\_ Über juristische Risiken, Neben- und Wechselwirkungen eines Wechsels in der Medikation des Patienten

**Fachliteratur**

- 143\_ Sexualsteroiden an der Entwicklung von Ödemen beteiligt?
- 143\_ Wie wirkt sich sexuelle Aktivität auf die Testosteronproduktion bei Frauen aus?
- 144\_ Reduzierte Knochenmineraldichte bei älteren Frauen unter SSRI-Anwendung

**Mammakarzinom**

- 145\_ Weniger Fernmetastasen und geringere Mortalität bei Brustkrebspatientinnen mit Hormonersatztherapie vor der Diagnose
- 146\_ Kontrollierte Studie beweist: Sport hebt Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen
- 146\_ Beeinflusst der Serum-Testosteronspiegel die Prognose von postmenopausalen Brustkrebspatientinnen?
- 147\_ Estrogenrezeptor-positives Mammakarzinom: Klinisch unterscheidbare molekulare Subtypen

**Ovarialkrebs**

- 148\_ Prognose-relevante Risikofaktoren in Verbindung mit okkulten Metastasen bei frühem Ovarialkrebs

**Darmkrebs**

- 149\_ Beeinflussen endogene und exogene hormonelle Faktoren das Darmkrebsrisiko

**Ethnomedizin**

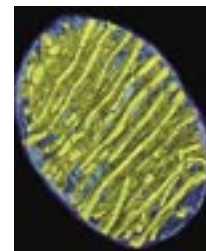
- 150\_ Bedeutung von Krankheiten in verschiedenen Kulturen

**Kongresse/Berichte**

- 152\_ Neue Therapieoption bei CIN getestet  
\_ Angeleitete „Selbstuntersuchung“ steigert Detektionsraten von Brustkrebs nicht  
\_ „Geklonte“ humane Stammzellen in Korea wohl parthenogenetisch entstanden  
\_ PID nach bisherigem Muster kann nur Abortraten senken
- 153\_ Thrombophile Mutationen des Vaters ohne Einfluss auf das Risiko wiederholter Aborte  
\_ Monogene Erkrankungen: Bisher acht gesunde Kinder in Regensburg  
\_ Grundlagenforschung für einen neuen Therapieansatz bei Endometriose  
\_ Endometriose erhöht Risiko für einige Krebsarten
- 154\_ „Bio“ oder Umweltverschmutzung: Von Schafen lernen  
\_ Assistierte Reproduktion: Je komplexer die Technik, desto eher Anomalien der Nabelschnur?

**Pharmaforum**

- 155\_ Therapie der Inkontinenz  
Kognitive Leistungsfähigkeit im Alter beachten
- 156\_ VITAplusSpende:  
Erweiterung des Nabelschnurblut-Bankings
- 157\_ ECCO-14: Neue und aktualisierte Daten zu Lapatinib in der Behandlung bestimmter Formen von Brustkrebs
- 158\_ Weichen stellen bei jungen und älteren Frauen:  
Der Frauenarzt als Präventologe
- 158\_ Let's talk about sex: Bessere Kommunikation über Sexualstörungen
- 159\_ HPV-Impfung: Breites Nutzenprofil von Gardasil
- 159\_ Brustkrebs – Was bewegt die Patientinnen?

**Impressum**

132\_ Oxidativer Stress



137\_ Das französische Paradoxon

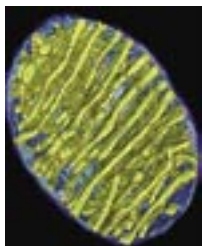


140\_ Medizinrecht



## Oxidativer Stress

# Altern, Atherosklerose, Präeklampsie, Osteoporose, Karzinogenese



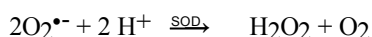
Die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS; reactive oxygen species) ist die unausweichliche Folge einer aeroben Lebensweise. Hierdurch wird der Stoffwechsel zur ständig sprudelnden Quelle äußerst aggressiver Moleküle – neben ROS sind auch reaktive Stickstoffverbindungen (RNS) beteiligt –, die sich auf genetisches Material und andere Zellbestandteile wie Proteine und Lipide „stürzen“ und deren Funktion durch Oxidation verändern oder inaktivieren. Erhöhte Spiegel an ROS beeinflussen eine Vielzahl zellulärer Prozesse und stehen im Zusammenhang mit dem Altern und zahlreichen, sich im Alter einstellenden Krankheiten wie Atherosklerose, Insulinresistenz, Osteoporose und Krebserkrankungen.

### *Oxidativer Stress – Ungleichgewicht der pro- und antioxidativen Systeme*

Menschliche Zellen sind von ATP abhängig, das in der mitochondrialen Atmungskette gebildet wird. Zugleich sind Mitochondrien der hauptsächliche Produzent von ROS. Diese freien Radikale (Wasserstoffperoxid gehört dazu, obwohl es kein freies Elektron besitzt) entstehen hierbei bildlich betrachtet durch ein Leck in der Elektronentransportkette.

Die Bildung von ROS erfolgt bei Bestrahlung durch UV-Licht sowie durch Röntgen- und Gammastrahlen. Sie entstehen ferner bei durch Metallionen katalysierten Reaktionen und werden von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten im Rahmen von Entzündungsprozessen produziert. Hauptquelle für ROS ist aber der Energiestoffwechsel.

Mitochondrien produzieren eine erhebliche Menge an Wasserstoffperoxid, dem Produkt des durch Superoxiddismutasen (SOD) katalysierten Abbaus von Superoxidanionen:



Das Superoxidanion selbst ist aufgrund der hohen SOD-Konzentration in Mitochondrien nur schwer nachzuweisen.

Im Laufe der Evolution haben Organismen eine Reihe von Schutzmechanismen entwickelt, mit denen ROS unschädlich gemacht werden. Normalerweise existiert ein ausbalanciertes Gleichgewicht zwischen der Produktionsrate von ROS und der Rate, mit der diese Moleküle unschädlich gemacht werden. Ist dieses Gleichgewicht in Richtung vermehrter Bildung verschoben – auch eine unausweichliche Folge des Alterns –, kommt es zu einer übermäßigen Belastung der Zellen mit ROS, d.h. zu oxidativem Stress.

### *Beteiligung von oxidativem Stress an der Entstehung von Gefäßkrankheiten [1]*

Oxidativer Stress kann die Funktion der Gefäße auf unterschiedliche Art und Weise beeinträchtigen: Direkte oxidationsbedingte Schäden, endotheliale Dysfunktion, verringerte Bioverfügbarkeit von NO, beeinträchtigte Kontraktilität, Thrombozytenaggregation, ROS-vermittelte Entzündungen und andere. Das spiegelt sich in einer Reihe experimenteller Befunde wider, die eine Beteiligung erhöhten oxidativen Stresses an der Pathogenese von Gefäßkrankheiten nahe legen. Dabei besteht insbesondere eine Verbindung zur endothelialen Dysfunktion.

Bei Vorliegen bekannter Risikofaktoren für Atherosklerose wie Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes, und Hypercholesterinämie ist die Produktion von ROS gesteigert. Diese ROS sind wahrscheinlich in die zur Atherosklerose führenden pathophysiologischen Ereignisse involviert, und haben damit Anteil an der Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten. Durch ROS kommt es zur Bildung oxidierter Low Density Lipoproteins (LDL) und einer Reihe weiterer Veränderungen, die an der Ausbildung von Atherosklerose beteiligt sind.

Zahlreiche Indizien sprechen für einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Hypertonie. Bei einer Reduktion der ROS lässt sich der Blutdruck senken oder wie im Tiermodell die Entwicklung einer Hypertonie verhindern. Es wurde auch über eine Verbesserung der Nierenfunktion berichtet.

### *Das aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erzeugt oxidativen Stress und verursacht kardiovaskuläre Insulinresistenz [2]*

Insulinresistenz stellt ein Bindeglied zwischen Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, chronischen Nierenkrankheiten und kardiovaskulären Krankheiten dar. Im kardiovaskulären Gewebe gibt es sowohl Insulin- als auch In-

sulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1 (IGF-1)-Rezeptoren. Eine verminderte Sensitivität dieser Rezeptoren tritt im kardiovaskulären Gewebe und Nierenparenchym ebenso auf wie klassischerweise in metabolischen Geweben wie der Skelettmuskulatur, dem Fettgewebe und der Leber.

Sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion sowie andere Herzfunktionen profitieren generell von der Insulin/IGF-1-Wirkung. Bei aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) im Herzen sind die positiven Insulin- und IGF-1-Effekte allerdings abgeschwächt. Hierzu tragen eine Veränderung des Insulin/IGF-1-Signalweges und die Bildung von ROS bei.

Im Rahmen eines kardiometabolischen Syndroms ist das RAAS aktiviert. Die hierbei erhöhten Spiegel an Angiotensin II und Aldosteron tragen dazu bei, das sich der Insulin/IGF-1-Signalweg verändert und es durch vermehrte ROS-Bildung zur endothelialen Dysfunktion und kardiovaskulären Krankheiten kommt. Der Herzmuskel ist sehr anfällig für oxidativen Stress, da er nur über eingeschränkte antioxidative Kapazitäten verfügt. Die vermehrte Bildung von ROS im Herzen steht im Zusammenhang mit ventrikulärer Hypertrophie und abnormer systolischer wie auch diastolischer Funktion.

Angiotensin II übt proinflammatorische Effekte aus und fördert vaskuläres Wachstum/Remodeling, Apoptose und Fibrose. Diese Wirkungen werden offenbar durch eine erhöhte ROS-Konzentration hervorgerufen, denn Angiotensin II bewirkt über die Aktivierung seines Typ-1-Rezeptors im Gefäßsystem eine gesteigerte ROS-Bildung. Bei einer Infusion von Angiotensin II wird die Endothel-abhängige Vasodilatation vermindert. Dieser Effekt lässt sich durch Ko-Infusion von Superoxiddismutase unterdrücken. Darüber hinaus wird NO durch die von Angiotensin II induzierten ROS inaktiviert.

#### *Oxidativer Stress als Bindeglied zwischen Adipositas und erhöhtem*

#### *Risiko für atherosklerotische Erkrankungen [3]*

Bei übergewichtigen und adipösen Patienten besteht im Vergleich zu normalgewichtigen Altersgenossen eine Überexpression der NAD(P)H-Oxidase p47<sup>phox</sup>. Solche Patienten haben ein erheblich erhöhtes Risiko, atherosklerotische Krankheiten zu entwickeln. Vermehrte Fettpolster, insbesondere die Anhäufung abdominalen Fettgewebes stehen im Zusammenhang mit verschlechterten NO-abhängigen endothelialen Funktionen, oxidativem Stress und vermehrter Produktion vasostrukturatorischer Proteine wie Endothelin-1.

Die bei adipösen Individuen erhöhte Expression von NAD(P)H-Oxidase (nachgewiesen als erhöhte Expression ihres akzessorischen Proteins NAD(P)H-Oxidase p47<sup>phox</sup>) wird zwar kompensatorisch von einer erhöhten Expression antioxidativer Enzyme begleitet, doch Indikatoren für oxidativen Stress wie die Bildung von Nitrotyrosin sind bei übergewichtigen/adipösen Patienten gegenüber normalgewichtigen signifikant erhöht. Diese Ergebnisse können als Indiz für die Rolle von oxidativem Stress als Vermittler zwischen Adipositas und einem erhöhten Risiko für atherosklerotische Krankheiten gewertet werden.

#### *Die Ursache von Präeklampsie ist weithin unklar, doch oxidativer Stress und ein generalisierter Entzündungszustand sind Merkmale des mütterlichen Syndroms [4]*

Seit längerem wird vermutet, dass der Plazenta eine Schlüsselstellung in der Pathogenese und Pathophysiologie der Präeklampsie zukommt. Für diese Hypothese spricht insbesondere der Rückgang der Symptome nach der Entbindung.

Die Plazenta ist eine wesentliche Quelle von Pro- und Antioxidantien. In der unkomplizierten Schwangerschaft steht der erhöhten Produktion von Prooxidantien eine vermehrte Bildung von Antioxidantien gegen-

über. Das Gleichgewicht ist bei Präeklampsie gestört. Denn kommt es – aus welchem Grund auch immer – zu einer Beeinträchtigung der Invasion des Trophoblasten, führt die unzureichende Perfusion der Plazenta zu oxidativem Stress. An der Bildung freier Radikale sind erhöhte Expressionsraten und Aktivitäten der Xanthin-Oxidase und der NAD(P)H-Oxidase wesentlich beteiligt.

Plazentarer oxidativer Stress kann sich direkt oder indirekt auf die mütterliche Zirkulation übertragen. Durch die Bildung freier Radikale kann es zur Freisetzung plazentaren Debris kommen, durch den mütterliche neutrophile Granulozyten aktiviert werden. Die Aktivierung der Abwehrzellen kann auch während der Passage durch die Plazenta erfolgen. Isolierte neutrophile Granulozyten von präeklampsischen Frauen produzieren mehr Superoxidanionen als die von normotensiven Schwangeren.

Da zudem bei Schwangeren mit Präeklampsie eine niedrige Konzentration von Vitamin C im Plasma festgestellt wurde, erscheint eine Therapie mit Antioxidantien wie Vitamin C und E eine vielversprechende Strategie zur Vermeidung von Präeklampsie zu sein. Gegenwärtig sind in mehreren Ländern Studien im Gange, in denen der prophylaktische Einsatz von Vitamin C und E geprüft werden soll. Die bisherigen Studienergebnisse mit Antioxidantien in der Behandlung und zur Vorbeugung von Präeklampsie sind eher ernüchternd. Insbesondere konnte die Inzidenz von Präeklampsie in einer großen Gruppe von Risikopatientinnen nicht reduziert werden (siehe *topgyn.info* September 2006, S. 4)

#### *Die Rolle von oxidativem Stress in der Theorie des Alterns [5-9]*

Über den Prozess des Alterns existieren zahlreiche, in die Hunderte gehende Theorien, die aufgrund ihrer jeweiligen Unzulänglichkeiten aber eher als Hypothesen eingestuft werden sollten [7]. Dennoch gelingt es auf molekularer Ebene den Alterungspro-

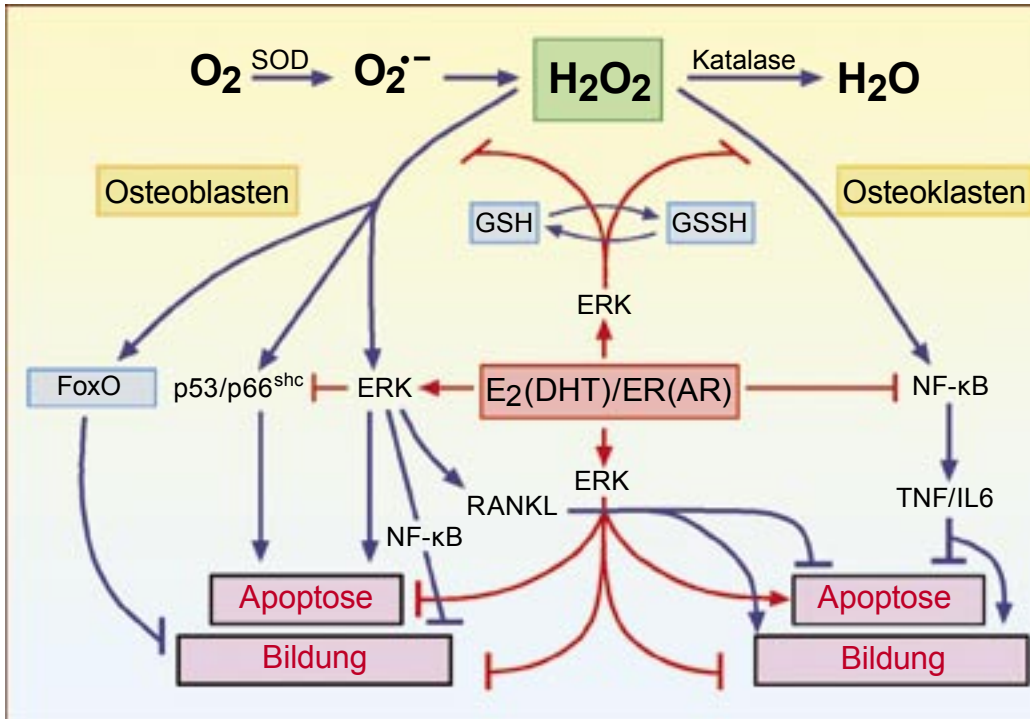


Abb. 1: ROS (hier H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)-aktivierte Signale, die die Bildung und Lebensdauer von Osteoblasten und Osteoklasten in einer für den Knochen ungünstigen Weise beeinflussen sind blau dargestellt. Gegenregulatorische Effekte der Sexualsteroiden in rot (nach [10]).

SOD = Superoxidation-Dismutase; GSH = Glutathion; GSSG = Disulfid von Glutathion; FoxO = Forkhead box (Familie ubiquitär vorkommender Transkriptionsfaktoren); ERK = extrazelluläre Signale-regulierende Kinasen; NF-κB = nukleärer Faktor κB (Transkriptionsfaktor); TNF = Tumornekrosefaktor; RANKL = Receptor Activator for Nuclear Factor κB; E<sub>2</sub> = Estradiol; DHT = Dihydrotestosteron; ER = Estrogenrezeptor; AR = Androgenrezeptor. Der p53 Tumorsuppressor und das Adapterprotein p66<sup>shc</sup> stellen die Schlüsselkomponenten eines Signaltransduktionsweges dar, der nicht nur durch eine erhöhte ROS-Konzentration aktiviert wird und zur Apoptose führt, sondern auch selbst die Bildung vom ROS in Mitochondrien bewirkt.

zess als Folge der Anhäufung molekularer Schäden zu charakterisieren. Oxidativer Stress ist ein Faktor, der hierzu wesentlich beiträgt.

In Mitochondrien und der mitochondrialen DNA wurde eine Vielfalt an Veränderungen beschrieben, die im Laufe des Alterungsprozesses eintreten. Hierzu zählen eine abnehmende bioenergetische Leistungsfähigkeit, eine Zunahme der ROS-Produktion und des oxidativen Schadens an der DNA, Proteinen und Lipiden, die Anhäufung von Punktmutationen und Deletionen größerer Genabschnitte, sowie eine verstärkte apoptotische Aktivität. Hinzu kommt, dass dem vermehrten oxidativen Stress geschwächte antioxidative Abwehrsysteme gegenüberstehen.

Durch Oxidation verursachter Schaden an der mitochondrialen DNA ist ca. 20-mal häufiger als

der an der Kern-DNA. Dem stehen effiziente Reparaturmechanismen gegenüber. Allerdings besitzt das DNA-Reparatursystem menschlicher Mitochondrien nicht die volle Kompetenz, um sämtliche durch ROS oder UV-Licht verursachte DNA-Schäden auszumerzen. Im Alter ist dann die Aktivität einiger Endonukleasen im Dienste der DNA-Reparatur heraufreguliert, während die von anderen unverändert oder herunterreguliert (z.B. Endonuklease G) ist. Da die effektive Beseitigung von DNA-Schäden nur bei konzentrierter Aktion einer Reihe von Enzymen gewährleistet ist, führt die altersassoziierte Abnahme oder das Ungleichgewicht der Aktivität verschiedener Reparaturssysteme zu einer stetigen Zunahme oxidativer Schäden und Mutationen in der mitochondrialen DNA.

Altersassoziierte oxidative Schäden und Mutationen der mitochondrialen DNA sind in Geweben mit hohem Energiebedarf am stärksten ausgeprägt. Nimmt die Produktionsrate von ROS in den Mitochondrien im Alter stark zu, können die Oxidantien das zelluläre Redox-Potenzial verändern und Apoptosen induzieren.

### Spielt oxidativer Stress die zentrale Rolle bei der Entstehung von Osteoporose? [10, 11]

Im Verständnis der Pathogenese der Osteoporose spielten Estrogene seit jeher die zentrale Rolle – bei Frauen und bei Männern. Jüngste Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen lassen jedoch darauf schließen, dass die altersassoziierte Zunahme von oxidativem Stress der bestimmende Faktor für skelettale Involutionsprozesse ist. Auch ohne Mangel an Sexualsteroiden kommt es bei einer erhöhten Konzentration an ROS bei zugleich erhöhter Aktivität einer Signalkaskade (p53/p66<sup>shc</sup>), die Apoptose und Lebensspanne von Zellen beeinflusst, zu einer Abnahme der Osteoblasten und einer verringerten Knochenbildungsrate (Abb. 1). Ferner wurde gezeigt, dass durch ROS ein Signalweg (Wnt/β-Catenin), der zur Osteoblastogenese führt, antagonisiert wird.

Bei einem experimentell herbeigeführten Sexualsteroiddefizit erhöhte sich der oxidative Stress akut. Hierdurch wird der Alterseffekt an den Knochen offensichtlich beschleunigt.

### Durch ROS-induzierte Karzinogenese [12]

Durch oxidativen Stress verursachte DNA-Mutationen sind ein entscheidender Schritt in der Karzinogenese. Zudem wird durch ROS die Transkription von Genen induziert, die das Wachstum der Zelle regulatorisch beeinflussen (Abb. 2).

In der durch oxidativen Stress induzierten Karzinogenese spielt die durch Metalle (Eisen, Kupfer, Chrom, Ko-



balt, Vanadin, Cadmium, Arsen, Nickel) vermittelte Bedeutung von freien Radikalen eine Rolle. Beispielhaft ist die Entstehung von Asbestose, die im Zusammenhang mit dem hohen Eisengehalt des Asbestes eine wesentliche Ursache für Lungenkrebs ist. Die auf Asbest zurückzuführende Karzinogenese wird allgemein mit freien Radikalen in Verbindung gebracht.

Berechnungen gehen davon aus, dass jede menschliche Zelle pro Tag ca. 150 000 oxidative „Treffer“ durch Hydroxylradikale und andere reaktive Verbindungen erhält. Das Hydroxylradikal reagiert sowohl mit Purin- als auch mit Pyrimidinbasen sowie mit dem Desoxyribose-Rückgrat der DNA. Solche oxidativ verursachten Veränderungen des genetischen Materials sind der erste Schritt zur Mutagenese und Karzinogenese.

Besondere Bedeutung kommt dem 8-Hydroxyguanin (8-OH-G) zu. Es wird sehr leicht gebildet und ist mutagen und karzinogen. Die Bestimmung von 8-OH-G im Urin kann als Gradmesser für oxidativen Stress dienen.

In der DNA einer normalen menschlichen Zelle ist eine von etwa 100 000 Guaninresten in 8-Stellung hydroxyliert. Diese Rate erhöht sich durch Tabakrauchen um 35-50 %, was aus Bestimmungen des 8-OH-G im Urin hervorgeht.

Neben der Verursachung von Schäden am genetischen Material haben ROS auch Einfluss auf intrazelluläre Signalwege. Sie interferieren mit der Expression von Genen, die den Zellzyklus steuern. Liegen ROS in niedriger Konzentration vor, können sie eine positive Reaktion hervorrufen, indem die Zellproliferation stimuliert wird. In hoher Konzentration können ROS hingegen den programmierten Zelltod auslösen oder gar Nekrosen verursachen.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

#### Literatur:

[1] Szasz T, Thakali K, Fink GD, Watts SW. 2007. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producers,

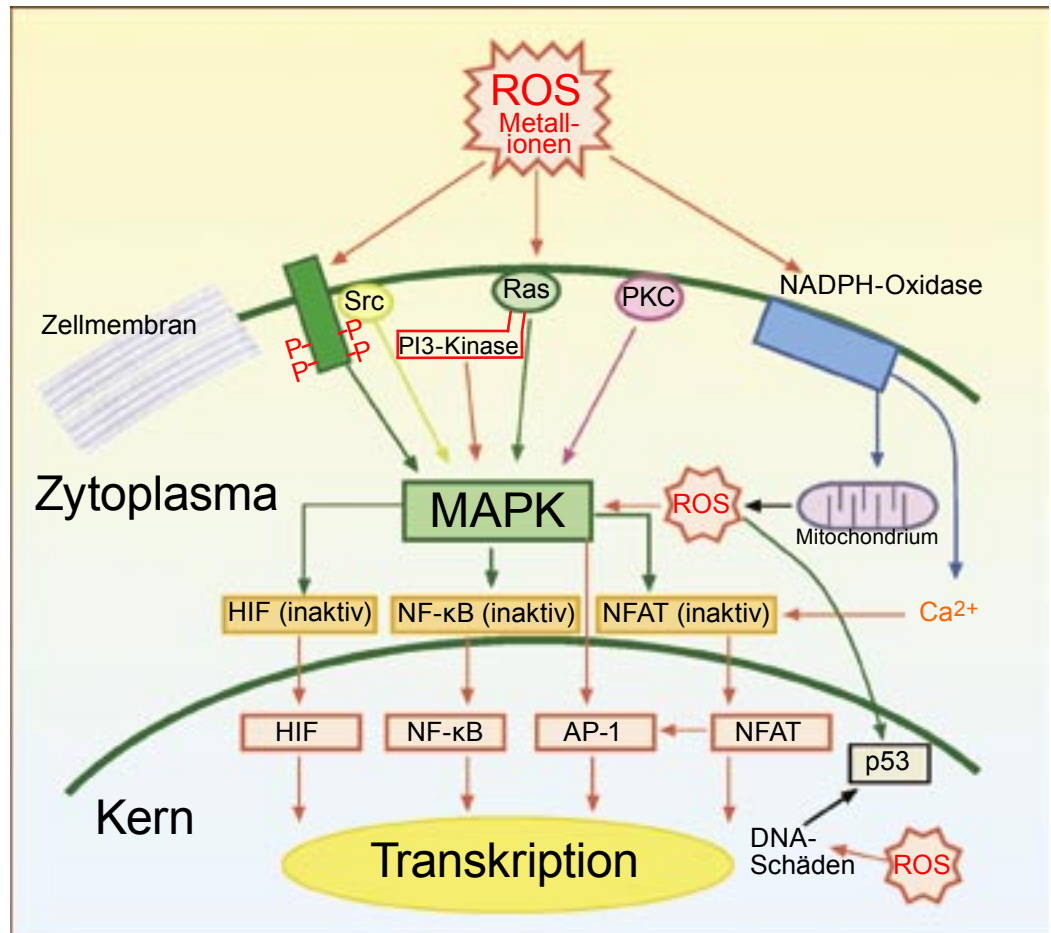


Abb. 2: Durch ROS und Metallionen induzierte Signalwege (nach [12]).

ROS = reaktive Sauerstoffverbindungen; NF-κB = Nukleärer Faktor κB; HIF = Hypoxie induzierbarer Faktor; AP-1 = Aktivatorprotein-1; NFAT = nukleärer Faktor aktivierter T-Lymphozyten; PKC = Proteinkinase C; PI3-Kinase = Phosphoinositol-3-Kinase; MAPK = mitogen activated protein kinase.

destroyers, function, and disease. *Exp Biol Med* 232:27-37.

[2] Cooper SA, Whaley-Connell A, Habbibi J, et al. 2007. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2009-H2023.

[3] Silver AE, Beske SD, Christou DD, et al. 2007. Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47<sup>phox</sup> expression and evidence of endothelial oxidative stress. *Circulation* 115:627-637.

[4] Raijmakers MTM, Dechand R, Poston L. 2004. Oxidative stress and preeclampsia. Rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 44:1-7.

[5] Lee H-C, Wei Y-H. 2007. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. *Exp Biol Med* 232:592-606.

[6] Wei Y-H, Lee H-C. 2007. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp Biol Med* 227:671-682.

[7] Rattan SIS. 2006. Theories of biological

aging: Genes, proteins, and free radicals. *Free Radical Res* 40:1230-1238.

[8] Rattan SIS, Ali RE. 2007. Hormetic prevention of molecular damage during cellular aging of human skin fibroblasts and keratinocytes. *Ann NY Acad Sci* 1100:424-430.

[9] Yin D, Chen K. 2007. The essential mechanisms of aging: irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions. *Exp Gerontol* 40:455-465.

[10] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. 2007. Skeletal involution by age associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 282:27285-27297.

[11] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. 2007. Oxidative stress antagonizes Wnt signaling in osteoblast precursors by diverting β-catenin from T cell factor-to forkhead box O-mediated transcription. *J Biol Chem* 282:27298-27305.

[12] Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem-Biol Interact* 160:1-40.

## Erhöht sich mit zunehmendem Alter der oxidative Stress in den Endothelien?

Das Endothel der Arterien spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen. Altern steht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der endothelialen Funktion. Das macht sich unter anderem durch verminderte Endothel-abhängige Dilatation der Gefäße bemerkbar. Vielfach wird hierfür die Zunahme von oxidativem Stress als ursächlich erachtet, ohne dass das direkt nachgewiesen worden ist. Solche direkten Beweise wurden jetzt experimentell erbracht (Donato AJ, et al., 2007):

Bei 51 gesunden, jüngeren (19-30 Jahre) und 44 gesunden, älteren Testpersonen (55-78 Jahre) wurde die Endothel-abhängige, flussvermittelte sowie die Endothel-unabhängige, durch sublinguales Nitroglycerin induzierte Dilatation der Arteria brachialis mittels Duplex-Ultraschographie untersucht. Ferner wurden aus der Arteria brachialis und der Vena cubiti Endothelzellen isoliert, auf Objektträger aufgebracht und mit Formaldehyd fixiert. Mittels Immunfluoreszenz wurden zahlreiche Zellproteine semiquantitativ bestimmt. Um Unterschiede zwischen verschiedenen Färbegängen auszugleichen, wurde das Verhältnis zur Proteinexpression in humanen Nabelschnur-Endothelzellen (HUVEC) bestimmt.

### Herabgesetzte Endothel-abhängige bei bewahrter Endothel-unabhängiger Gefäßdilatation im Alter

Die flussvermittelte Dilatation der Arteria brachialis war bei den älteren Teilnehmern etwa 50 % geringer als bei

den jüngeren Teilnehmern. Im Gegensatz dazu war die Dilatation der Arteria als Reaktion auf sublinguales Nitroglycerin bei beiden Altersgruppen etwa gleich stark (Abb.).

### Korrelation von altersabhängiger Zunahme oxidativen Stresses und Endothel-abhängiger Gefäßdilatation

Die Endothelzellen aus der Arteria brachialis und der Vena cubiti enthielten bei älteren Personen 105 % mehr bzw. 60 % mehr Nitrotyrosin als die jeweiligen Endothelzellen bei jüngeren Personen. Nitrotyrosin entsteht durch Nitratbildung an Tyrosinresten von Zellproteinen und ist ein Indikator für oxidativen Stress. Zwischen dem Nitrotyrosin in Endothelzellen und der altersassoziiert verminderten Endothel-abhängigen Vasodilatation bestand ein signifikanter Zusammenhang. Ferner wurde eine positive Verbindung des intraendothelialen Nitrotyrosins mit der Konzentration von oxidierten Low Density Lipoproteins (LDL) im Plasma registriert.

### Oxidase-Antioxidase-Gleichgewicht im Alter verschoben

Sowohl NAD(P)H-Oxidase als auch Xanthin-Oxidase katalysieren die Bildung von Superoxidanionen und werden mit der Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten in Verbindung gebracht. In den venösen Endothelzellen älterer Personen wurde signifikant mehr NAD(P)H-Oxidase-p47<sup>phox</sup>, einem obligatorischen, akzessorischen Protein bei der Bildung von Superoxidanionen, nachgewiesen als bei jüngeren Personen. Für die Xanthin-Oxidase wurden hingegen keine altersabhängigen Unterschiede festgestellt.

Antioxidans-Enzyme wie Mn- und CuZn-SOD katalysieren die Umwandlung von Superoxidanionen zu Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), das durch Katalase weiter zu Wasser und Sauerstoff reduziert wird. Ihre Expression in venösen Endothelzellen war bei jüngeren und älteren Personen nicht signifikant unterschiedlich.

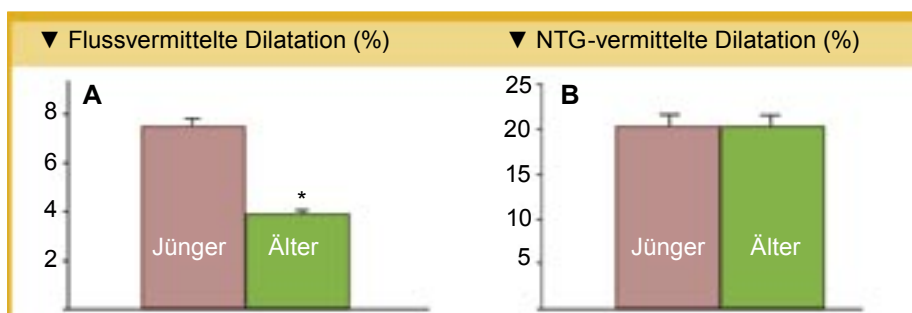
### Erhöhte Expression von NF-κB im Alter

Die Expression des nukleären Faktors (NF)-κB steigt mit dem Alter an und korreliert mit dem Nitrotyrosin in Endothelzellen. NF-κB war in den Endothelzellen aus der A. brachialis und der V. cubiti älterer Personen um 38 % bzw. 91 % höher konzentriert als entsprechend bei jüngeren Personen.

Der Transkriptionsfaktor NF-κB ist an der Regulation von Genen beteiligt, die eine Rolle bei Entzündungsreaktionen spielen. Hierzu zählt auch NAD(P)H-Oxidase, das die Bildung von Oxidantien katalysiert. Die erhöhte Expression von NF-κB steht im Einklang mit der Vorstellung, dass der Transkriptionsfaktor zur Entstehung von endotheliale oxidativen Stress im Laufe des Alters beiträgt. Alternativ könnte auch die vermehrte Expression von NF-κB als Auswirkung oxidativen Stresses aufgefasst werden.

jfs ◀

Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, et al. 2007. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans. Relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-κB. *Circ Res* 100:1559-1666.



(A) Endothel-abhängige Dilatation der A. brachialis. (B) Durch sublinguales Nitroglycerin (NTG) induzierte Endothel-unabhängige Dilatation der A. brachialis (nach Donato AJ, et al. 2007).



## „Französisches Paradoxon“

## Resveratrol stärkt die Widerstandskraft gegenüber oxidativem Stress

Bei Mittelmeer-Anrainern wie den Südfrauzosen kommen Herzerkrankungen trotz eines beträchtlichen Fettanteils in der Ernährung verhältnismäßig selten vor. Dieses als „Französisches Paradoxon“ bekannte Phänomen wurde verschiedentlich auf den regelmäßigen, relativ hohen Rotweinkonsum in den Bevölkerungen zurückgeführt. Allerdings konnte dieses Phänomen auf mechanistischer Ebene bislang nur unzureichend erklärt werden. Da bekannt ist, dass oxidativer Stress Endothelschäden bei altersassoziierten Veränderungen der Gefäße und der Atherogenese eine erhebliche Rolle spielen, wurde untersucht, ob Resveratrol die durch oxidativen Stress induzierte Apoptose von Endothelzellen hemmt (Ungvari Z, et al., 2007):

**P**rimäre arterielle Endothelzellen wurden mit und ohne Zusatz von Resveratrol kultiviert. Durch Zugabe von oxidierten Low Density Lipoproteins (LDL) oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) wurden Apoptosen induziert.

**Resveratrol wirkt oxidativer-Stress-induzierter Apoptose entgegen**

In kultivierten Endothelzellen erhöhen TNF- $\alpha$  und oxidierte LDL signifikant die Caspase-3/7-Aktivität, die ein Maßstab für apoptotischen Zelltod in Blutgefäßen ist. Durch Vorbehandlung mit Resveratrol wurde die durch TNF- $\alpha$  (Abb.) oder oxidierte LDL induzierte gesteigerte Caspase-3/7-Aktivität dosisabhängig inhibiert. Der protektive Effekt

von Resveratrol war in Gegenwart von Glutathion-Peroxidase und Häm-Oxidase-1 deutlich geschmälert.

**Resveratrol stärkt das antioxidative Enzymsystem**

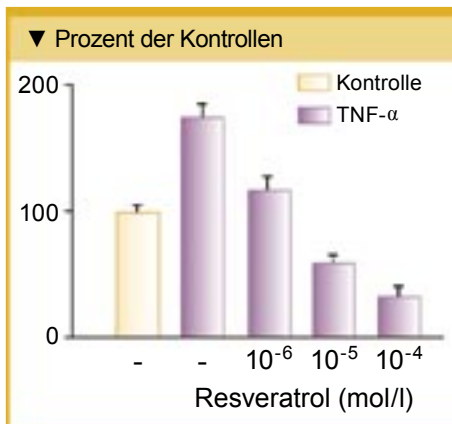
Durch die Behandlung mit Resveratrol wurde in kultivierten Endothelzellen die Expression antioxidativer Enzyme verstärkt. In konzentrationsabhängiger Weise wurden Katalase und Glutathion-Peroxidase hochreguliert. Keine signifikanten Effekte waren hingegen bei Superoxiddismutasen feststellbar.



**FAZIT:** Die kardioprotektive Wirkung von Resveratrol ist zumindest teilweise auf antioxidative und antiapoptotische Effekte der Substanz zurückzuführen.

→ Die Konzentrationen an Resveratrol, die in dieser Studie protektive Effekte an kultivierten Endothelzellen bewirkt haben, sind durch den Konsum von roten Weintrauben und/oder Rotwein in vivo erreichbar. Rotwein enthält pro Liter 1,5 bis 3 mg Resveratrol. *jfs* ◀

**Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, et al. 2007.** Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H2417-H2424.



Vorbehandlung der Endothelzellen mit Resveratrol inhibiert die durch Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (10 mg/ml)-induzierte Caspase-3/7-Aktivität dosisabhängig (nach Ungvari Z, et al. 2007).

**Resveratrol hat vielseitige Eigenschaften**

**R**esveratrol wurde in mehr als 70 Pflanzenarten nachgewiesen. Hierzu zählen Weintrauben, Vaccinium-Arten und Erdnüsse. Der Substanz werden antiatherogene Eigenschaften wie die Hemmung der LDL-Oxidation und der Thrombozyten-Aggregation beigemessen. Zudem soll Resveratrol eine regulierende Rolle bei der Proliferation von glatten Muskelzellen spielen.

Insbesondere dem reichlichen Konsum von Rotwein wird ein Schutz vor Herzerkrankungen nachgesagt. Weißwein fehlt die kardioprotektive Wirkung von Rotwein. Das erklärt sich durch die unterschiedliche Kelterung beider Weinsorten. Während bei der Weißweinherstellung die Schalen unmittelbar nach

dem Pressen entfernt werden, extrahiert man beim Rotwein aus den Schalen noch aromatische Substanzen.

Neuerdings wird die Ansicht vertreten, dass Resveratrol in zell- und dosisabhängiger Weise sowohl pro- als auch antiapoptotische Mechanismen auslösen kann. Zum einen wirkt Resveratrol als Chemotherapeutikum. In verschiedenen Krebszellen scheint Resveratrol Mechanismen zu aktivieren, die den programmierten Zelltod auslösen oder Krebszellen gegenüber Chemotherapeutika sensitivieren. Andererseits gibt es Befunde wonach Resveratrol in bestimmten malignen und nicht malignen Zellen die Caspase-Aktivität unterdrückt und damit Apoptosen verhindert.

## Oxidativer Stress trägt bei Estrogen-defizienten postmenopausalen Frauen zur chronischen Vasokonstriktion in den Beinen bei

Bei estrogendefizienten postmenopausalen Frauen ist der basale Gesamtblutfluss in der unteren Extremität im Vergleich zu prämenopausalen Frauen vermindert. Ob oxidativer Stress hierbei eine Rolle spielt, wurde bei prä- und postmenopausalen Frauen getestet, indem der Einfluss von Vitamin C – einem potenten Antioxidans – auf den femoralen Blutfluss bestimmt wurde (Moreau KL, et al., 2007):

Von den 29 Teilnehmerinnen waren neun prämenopausal (21 bis 27 Jahre) und 20 postmenopausal (48 bis 61 Jahre). Als Marker für oxidativen Stress wurden oxidierte Low Density Lipoproteins (LDL) bestimmt. Die Messung des Blutflusses in der Arteria femoralis erfolgte mit Duplex-Ultraschographie.

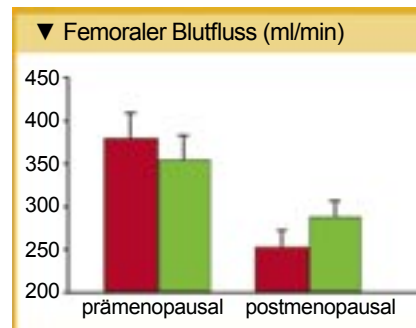
### Vitamin C erhöht den Blutfluss in der Arteria femoralis nur bei postmenopausalen Frauen

Die Konzentration an oxidierten LDL im Serum war bei postmenopausalen Frauen um ca. 50 % erhöht. Zugleich wurde ein signifikant niedrigerer Blutfluss (34 %) als bei prämenopausalen Frauen gemessen.

Unter einer Infusion mit Vitamin C erhöhte sich der Blutfluss in der A. femoralis bei postmenopausalen Frauen verglichen mit einer Kontrollinfusion mit Kochsalz um  $15 \pm 3$  %. Bei prämenopausalen Frauen wurde hingegen kein Effekt registriert (Abb.).

**FAZIT:** Die Ergebnisse stehen mit der Hypothese im Einklang, dass der Blutfluss in den Beinen bei estrogendefizienten postmenopausalen Frauen durch oxidativen Stress beeinträchtigt ist.

→ Oxidativer Stress nimmt im Alter generell zu. Die Ergebnisse lassen daher nur bedingt auf einen Einfluss von Estrogenen auf die Entwicklung von oxidativem Stress schließen. Dies zu klären, bedarf der Gegenüberstellung altersgleicher



Blutfluss in der A. femoralis während akuter Zufuhr von Salz oder Vitamin C bei prä- und postmenopausalen Frauen (nach Moreau KL, et al. 2007).

prä- und postmenopausaler Frauen. Andererseits sind antioxidative Effekte von Estradiol und seinen Metaboliten nachgewiesen worden. Die Autoren weisen zudem auf Befunde aus ihrem Labor hin, wonach postmenopausale Frauen unter einer Hormonersatztherapie (HRT) einen größeren femoralen Blutfluss haben als gleichaltrige postmenopausale Frauen ohne HRT. *jfs* ◀

**Moreau KL, DePaulis AR, Gavin KM, Seals DR. 2007.** Oxidative stress contributes to chronic leg vasoconstriction in estrogen-deficient postmenopausal women. *J Appl Physiol* 102: 890-895.

## Oxidativer Stress bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva vermehrt?

Die Anwendung oraler Kontrazeptiva (OC) steht seit längerem im Verdacht, an der Zunahme von oxidativem Stress beteiligt zu sein. Hierdurch ergäbe sich unter Umständen eine Verbindung mit dem Risiko, kardiovaskuläre Krankheiten oder Krebserkrankungen zu entwickeln. Als Beitrag zu der andauernden Diskussion analysierte eine belgische Arbeitsgruppe bei Frauen im Alter von 40 bis 48 Jahren, die entweder OC-Anwenderinnen waren, mit einem intrauterinen System verhüteten, oder keine Kontrazeption betrieben, verschiedene Antioxidantien, Spurenelemente und Marker für oxidative Schäden an Lipiden (Pincemail J, et al., 2007):

Die 209 Teilnehmerinnen im Alter von 40 bis 48 Jahren entstammten der 'Etude Liégeoise sur les ANtioxidants' (ELAN). Von den Frauen aus der Umgebung von Lüttich waren 49 (23 %) OC-Anwenderinnen, 119 (57 %) wendeten keine kontrazeptive Methode an und 41 (20 %) hatten sich für ein intraute-

ries System (IUD; hormonal, Kupfer) entschieden.

Bestimmt wurden Vitamin C,  $\alpha$ -Tocopherol,  $\gamma$ -Tocopherol, Cholesterin,  $\beta$ -Karin, Selen, Kupfer, Zink, Lipidperoxide, oxidierte Low Density Lipoproteins (LDL) und Antikörper gegen oxidierte LDL.

### Erhöhte Lipidperoxidation bei OC-Anwenderinnen

Verglichen mit Frauen, die keine kontrazeptive Methode anwandten oder mit einem IUD verhüteten, hatten OC-Anwenderinnen eine deutlich erhöhte Konzentration an Lipidperoxiden im Serum. Im Gegensatz dazu wurden keine Unterschiede in der Konzentration von oxidierten LDL und der gegen sie gerichteten Antikörper festgestellt. Die erhöhten Spiegel an Lipidperoxiden standen in enger Beziehung zu einer erhöhten Kupfer-Konzentration im Serum. OC-Anwenderinnen hatten gegenüber IUD-Anwenderinnen und Frauen, die nicht verhüteten, eine geschwächte Abwehr durch Antioxidantien. Ihr Plasmaselen war allerdings erhöht. Die Konzentrationen von Vitamin C und  $\alpha$ -Tocopherol im Plasma waren durch die OC-Anwendung nicht beeinflusst.

**FAZIT:** Bei 40- bis 48-jährigen Frauen, die orale Kontrazeptiva anwandten, wurde eine signifikant verstärkte Peroxidation von Lipiden registriert. → Die entscheidende Frage ist, ob OC-Anwenderinnen aufgrund vermehrten oxidativen Stresses nachteilige gesundheitliche Auswirkungen zu gewärtigen haben. Die aktuellen Ergebnisse lassen erkennen, dass unter OC-Anwendung die Kupferkonzentration und damit wohl die Lipidperoxidation im Serum bei 40- bis 48-jährigen Frauen erhöht ist. Andererseits waren zwei andere aussagekräftige Marker der Lipidperoxidation, oxidierte LDL und gegen sie gerichtete Antikörper,

nicht erhöht. Die Autoren glauben daher, dass OC mit weniger als 50 µg Ethinyl-estradiol und einem Gestagen der zweiten oder dritten Generation aus kardiovaskulärer Sicht als sicher anzusehen seien. Zu bedenken ist indes, dass die negativen Auswirkungen von oxidativem Stress mit fortschreitendem Alter zunehmen, und sich daher bei Frauen in den Vierzigern unter Umständen eher bemerkbar machen als bei jüngeren Frauen. Vielfach sind die Frauen in der untersuchten Altersgruppe wegen des erhöhten Risikos venöser Thromboembolien auch bereits auf eine andere Verhütungsmethode umgestiegen.

In In-vitro-Studien wurde mehrheitlich ein antioxidativer Effekt von Estrogenen nachgewiesen. Insbesondere mit Estradiol konnte der oxidative Schaden an Lipiden bei Exposition mit freien Radikalen in Grenzen gehalten werden. In den meisten In-vivo-Studien an Frauen mit Hormonersatztherapie wurde ein antioxidativer Effekt des Estrogens beobachtet. *rm* ◀

**Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, et al. 2007.** Effect of different contraceptive methods on oxidative stress in women aged 40-48 years from ELAN study in the province of Liège, Belgium. Hum Reprod 22:2335-2343.

## Beziehung der viszeralen und subkutanen Fettgewebsmasse zu Biomarkern für Entzündung und für oxidativen Stress

Adipositas ist ein Zustand chronischer, subklinischer Entzündung. In der Zirkulation findet sich eine erhöhte Konzentration an Entzündungsmarkern. Anhand von Daten aus früheren Arbeiten kamen die Untersucher der Framingham Heart Study zu der Hypothese, dass die Verbindung von viszeralem Fettgewebe mit Entzündungsmarkern stärker sei als die von abdominalem subkutanem Fettgewebe. Dies sollte durch computertomographische Messung der beiden Kompartimente und der Bestimmung einer Reihe systemischer Entzündungsmarker bei Teilnehmern der Framingham Heart Study geklärt werden (Pou KM, et al., 2007):

Die 1 250 Teilnehmer der Studie wurden aus der Framingham Offspring Multi-Detector CT Study ausgewählt. Unter ihnen waren 48 % Männer. Das mittlere Alter im Studienkollektiv betrug 60 + 9 Jahre.

### Positive Korrelation von subkutanem und viszeralem Fettgewebe mit zahlreichen Entzündungsmarkern

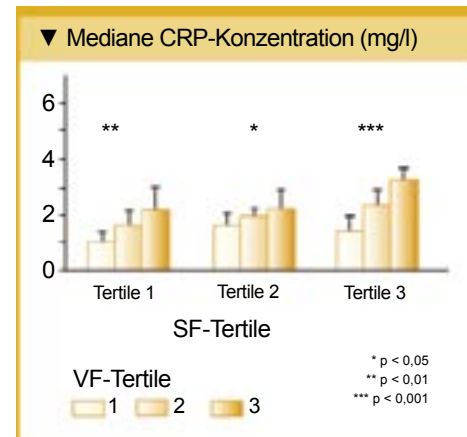
Abdominal subkutanes Fettgewebe und viszerales Fettgewebe waren beide positiv und mit ähnlichem statistischen Gewicht mit C-reaktivem Protein (PRC), Fibrinogen, dem interzellulären Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), Interleukin-6 (IL6), P-Selektin und Tumornekrosefaktor Rezeptor-2 korreliert. Hingegen war viszerales Fettgewebe im Vergleich zu abdominalem subkutanem Fettgewebe

stärker mit Urin-Isoprostan (Metabolit der Lipidperoxidation, der als Marker für oxidativen Stress dienen kann) und Monozyten-Chemoattraktionsprotein-1 assoziiert.

Die Abbildung verdeutlicht, dass CRP mit den zunehmenden Tertilen des abdominalen subkutanen und viszeralen Fettgewebes korreliert war.

**FAZIT:** Sowohl die abdominal subkutane als auch die viszerale Fettmasse waren mit erhöhten Konzentrationen einer Reihe von Entzündungsmarkern assoziiert.

→ Die Ergebnisse der Framingham Heart Study stehen im Widerspruch zu der weit verbreiteten Ansicht, dass insbesondere viszerales Fettgewebe zur Vermehrung des Risikos für eine Reihe kardialer und Stoffwechselkrankheiten beiträgt. Aller-



Abhängigkeit des CRP von Tertilen der abdominalen subkutanen Fettgewebsmasse (SF) gestaffelt nach Tertilen der viszeralen Fettmasse (VF) (nach Pou KM, et al. 2007).

dings wurde bereits in kleineren Querschnittsstudien eine positive Korrelation auch des subkutanen Fettes mit der CRP-Konzentration im Serum festgestellt. Hierbei zeigte sich bei Frauen eine stärkere Assoziation als bei Männern.

Die stärker ausgeprägte Korrelation von Isoprostan mit viszeralem als mit subkutanem Fettgewebe stützt die Hypothese, wonach viszerale Adipositas ein Korrelat für oxidativen Stress darstellt. *rm* ◀

**Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, et al. 2007.** Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress. The Framingham Heart Study. Circulation 116: 1234-1241.



# Über juristische Risiken, Neben- und Wechselwirkungen eines Wechsels in der Medikation des Patienten



Dr. iur.  
Matthias Krüger  
(Halle/Saale)

Der Beitrag befasst sich mit der Frage, welche Pflichten den Arzt treffen, wenn er die bislang erfolglose medikamentöse Therapie abbricht und den Patienten auf ein neues Präparat umstellt, ohne dessen Erfolgsaussichten im konkreten Fall (näher) beurteilen zu können. Im Vordergrund steht dabei die Frage, ob und in welchem Umfang der Arzt über Risiken, Neben- und Wechselwirkung des Folgemedikaments aufzuklären hat. Anlass ist ein Urteil des BGH, das sich damit auseinandersetzen hatte.

## Einleitung

In dem in haftungsrechtlicher Hinsicht bislang eher „stiefmütterlich“ behandelten Bereich der Arzneimittelgabe kann der Eindruck entstehen, dass er anderen, nämlich laxeren Kautelen als etwa die Aufklärung über eine Operation unterliegt. Bei näherer Betrachtung würden Ärzte indes einem diesbezüglichen Irrtum unterliegen. Die Gerichte lassen keinen Zweifel daran, dass eine Risikoaufklärung vor der Arzneimittelgabe obligatorisch ist, wobei sie immer wieder darauf hinweisen, dass der Arzt seiner Aufklärungspflicht durch den Hinweis auf den Beipackzettel und die Gebrauchsinformation nicht genügt [1]. Vielmehr hat der BGH im sog. – nach dem eingesetzten Medikament benannten – Cyclosa-Urteil vom 15. März 2005 judiziert, dass es Aufgabe des jeweiligen Arztes ist, dem Patienten die Nutzen-Risiko-Bilanz seiner Medikationsentscheidung individuell auf den einzelnen Behandlungsfall abgestellt zu erläutern. Wörtlich heißt es: „Bei der Aufklärung über eine [...] Medikation handelt es sich um einen Fall der sog. Eingriffs- oder Risikoaufklärung, die der Unterrichtung des Patienten über das Risiko des beabsichtigten ärztlichen Vorgehens dient, damit dieser sein Selbstbestimmungsrecht ausüben kann“ [2]. Wie der Arzt zu verfahren hat, wenn es zu einem Wechsel in der Medikation des Patienten kommt und welche juristischen Risiken, Neben- und Wechselwirkungen damit verbunden sind, hat

er dagegen erst im Urteil vom 17. April 2007 zu entscheiden.

Die Situation wird sich täglich unzählige Male in Arztpraxen abspielen: Nachdem eine medikamentöse Therapie bislang ohne Erfolg geblieben ist, wird der Patient auf ein anderes Medikament umgestellt, und zwar in der Hoffnung, dass sich dadurch sein Leiden lindern lässt. Dass das Folgemedikament in diesem Sinne indiziert sein muss, versteht sich von selbst, damit der Arzt nicht haftungsrechtlich belangt werden kann. Die Frage ist aber, ob und in welchem Umfang er (erneut) über Risiken, Neben- und Wechselwirkungen des neuen Präparats aufklären muss. Mit eben dieser alltäglichen Situation hatte sich der BGH in seinem Urteil vom 17. April 2007 befasst [3]. Dessen entscheidender Leitsatz lautet wie folgt:

„Der Arzt hat den Patienten vor dem ersten Einsatz eines Medikaments, dessen Wirksamkeit in der konkreten Behandlungssituation zunächst erprobt werden soll, über dessen Risiken vollständig aufzuklären, damit der Patient entscheiden kann, ob er in die Erprobung überhaupt einwilligen oder ob er wegen der möglichen Nebenwirkungen darauf verzichten will.“

Eben weil es sich um eine durchaus nicht unübliche Situation im Arzt-Patienten-Verhältnis handelt, soll das Urteil im Folgenden etwas näher beleuchtet werden. Die Klägerin war am Herzen erkrankt. Nachdem – nach den Feststellungen des Gerichts – die „vor-

herige Behandlung mit Beta-Blockern zur symptomatischen Besserung bei erheblichem Leidensdruck und ansonsten nicht ausreichend behandelbaren Vorhofflimmern nicht angeschlagen“ hat, wurde anstelle des bisherigen Herzrhythmus-Medikaments ein vergleichbares neues Präparat eingesetzt. Dass es als „Reservemedikament erst zum Einsatz kommen sollte, wenn andere weniger riskante Mittel nicht anschlagen“, wurde ebenfalls durch einen medizinischen Sachverständigen bestätigt. Der Fall weist aber folgende Besonderheit auf. Realisiert haben sich nicht die durchaus aus umfangreicheren Risiken und Nebenwirkungen des Folgepräparats. Vielmehr kam es zu einem Herzstillstand, wobei „das abgesetzte Medikament insoweit gefährlicher, die konkrete Gefahr durch den Einsatz [des neuen Medikaments] demnach vermindert worden“ ist. Gleichwohl ist hierüber scheinbar überhaupt nicht oder aber bloß unzureichend aufgeklärt worden.

Von daher verwundert es nicht, dass sich das Urteil vornehmlich auf die Frage konzentriert, ob ein Aufklärungsfehler vorgelegen hat, weil ein Behandlungsfehler wegen der entsprechenden medizinischen Indikation auszuschließen war [4]. Wenn man sich in die Situation der Beteiligten hineinversetzt, liegt es durchaus nicht allzu fern, dass eine erneute Aufklärung unterbleibt, zumal für den Fall, dass sich Risiken, Neben- und Wechselwirkungen der beiden Präparate bloß geringfügig unterscheiden. Die Sachlage ändert

sich freilich dramatisch, wenn das neue Medikament, wie im konkreten Fall geschehen, zu einer – durch einen Kreislaufstillstand verursachten – (Hirn-)Schädigung führt und hierüber nicht aufgeklärt worden ist. Wenngleich es im konkreten Fall um ein Herzrhythmus-Medikament ging, sind die dabei entwickelten Grundsätze für vergleichbare Fälle beim Haus- wie Facharzt ohne weiteres übertragbar.

### *Umfang der Aufklärung beim Wechsel des Medikaments*

„Eine korrekte ärztliche Berufsausübung verlangt, dass Ärztinnen und Ärzte beim Umgang mit Patientinnen und Patienten über die beabsichtigte Diagnostik und Therapie, ggf. über ihre Alternativen [...] in für Patientinnen und Patienten verständlicher und angemessener Weise informieren.“ § 2 Abs. 3 der (Muster-)Berufsordnung für Ärzte in Verbindung mit der entsprechenden Verhaltensregel stellt im vorgenannten Sinne eine der maßgeblichen Rechtsgrundlagen über die ärztliche Aufklärungspflicht dar [5]. Dass sie bloß zu Beginn der Therapie besteht, nicht aber oder bloß eingeschränkt, wenn später andere therapeutische Ansätze gewählt werden, nachdem sich die bisherigen Bemühungen als untauglich erwiesen haben, geht daraus schlechterdings nicht hervor. Insofern führt der BGH in seinem Urteil vom 17. April 2007 völlig zu Recht aus, dass „ein Arzt, der Medikamente, die sich als für die Behandlung der Beschwerden des Patienten ungeeignet erwiesen haben, durch ein anderes Medikament ersetzt, dessen Verabreichung für den Patienten mit dem Risiko erheblicher Nebenwirkungen verbunden ist, [...] den Patienten zur Sicherung seines Selbstbestimmungsrechts über den beabsichtigten Einsatz des neuen Medikaments und dessen Risiken aufzuklären“ hat (sog. Eingriffs- oder Risikoauflklärung). Wenn er sich nicht daran hält, „ist die Behandlung rechtswidrig, auch wenn der Einsatz des Medikaments an sich sachgerecht

war“. Die Folge dessen ist, dass er wegen eines Aufklärungsmangels haftungsrechtlich zum Schadensersatz verpflichtet ist.

In welchem Umfang dabei über Risiken und Nebenwirkungen des neuen Präparats aufzuklären ist, um der Haftung zu entgehen, hat sich am jeweiligen Einzelfall zu orientieren. Der Umfang der ärztlichen Aufklärungspflicht bestimmt sich situativ und individuell patientenbezogen [6]. Eine Besonderheit der Aufklärungspflicht liegt darin allerdings nicht. Vielmehr gilt insofern nahezu immer der berühmte Satz, den Ärzte von Juristen in solchen Fällen stets hören: „Es kommt drauf an.“ Einzig ein Aspekt bedarf besonderer Erwähnung. Wenn Wechselwirkungen mit dem bislang (erfolglos) eingesetzten Medikament medizinisch (noch) denkbar sind, ist hierüber in jedem Falle zu informieren.

Im Übrigen bezieht sich die Aufklärung unabhängig von der Häufigkeit oder Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Risikos insbesondere auf typische, schwere und potenziell die Lebensführung beeinträchtigende unerwünschte Arzneimittelwirkungen [7]. Fraglich ist freilich, ob sich daran etwas ändert, wenn über ein Risiko nicht aufgeklärt wird, dessen Möglichkeit der Realisierung sich von dem bislang eingesetzten Präparat nicht signifikant unterscheidet. Im konkreten Fall war das Folgepräparat zwar grundsätzlich risikoreicher. Hinsichtlich des verwirklichten Risikos war das abgesetzte Medikament im entschiedenen Fall sogar gefährlicher, sodass die konkrete Gefahr des Herzstillstandes, über die aber eben nicht aufgeklärt wurde, vermindert worden ist. Zunächst führt der BGH im Urteil vom 17. April 2007 seine bisherige Rechtsprechung fort. „Entscheidend für die ärztliche Aufklärung ist nicht ein bestimmter Grad der Risikodichte, insbesondere nicht eine bestimmte Statistik, sondern vielmehr, ob das betreffende Risiko dem Eingriff spezifisch anhaftet und es bei seiner Verwirklichung die Lebensführung des Patienten besonders belastet, so dass grundsätzlich auch

über derartige äußerst seltene Risiken aufzuklären ist.“ Dass sich das neue Präparat hinsichtlich des verwirklichten Risikos grundsätzlich als bislang überlegener im Vergleich zur abgesetzten Therapie erwiesen hat, tut der BGH mit der Bemerkung ab, dass „die Risiken einer zuvor erfolgten ärztlichen Behandlung nicht mit den Risiken der nunmehr vorgenommenen Behandlung »verrechnet« werden [können]. Vielmehr ist der Patient vor dem Einsatz eines neuen Medikaments über dessen Risiken vollständig aufzuklären.“

Dabei fällt die Betonung auf, dass „vollständig“ aufzuklären ist. Der BGH scheint davon auszugehen, dass die Aufklärungspflichten eher noch höher anzusiedeln sind als bei der Ersttherapie, wenngleich er es nicht expressis verbis ausspricht und erst recht nicht näher begründet. Im Ergebnis wie in der (denkbaren) Begründung bewegt er sich damit aber durchaus auf der Linie seiner (neueren) Rechtsprechung. Bei der fremdnützigen Blutspende hat der BGH entschieden, „dass ein Patient umso ausführlicher und eindrücklicher über Erfolgsaussichten und etwaige schädliche Folgen eines ärztlichen Eingriffs zu informieren ist, je weniger dieser medizinisch geboten ist“ [8]. Mehr zwischen den Zeilen knüpft er an diesen Grundsatz an. Wenn er im Urteil vom 17. April 2007 besonders betont, dass es sich um ein Medikament handelt, „dessen Wirksamkeit in der konkreten Behandlungssituation zunächst erprobt werden soll“, gibt er zu erkennen, dass aus eben diesem Grund, nämlich der Ungewissheit über die Erfolgsaussichten der nunmehr begonnenen Arzneimitteltherapie, gesteigerte Aufklärungspflichten bestehen, zumal nachdem sich die medizinisch vorzugswürdigere Primärtherapie als untauglich erwiesen hat.

### *Ausschluss der Haftung nach den Grundsätzen der hypothetischen Einwilligung*

Wenn die Information über Risiken, Neben- und Wechselwirkungen der nunmehr begonnenen medika-



mentösen Therapie gleichwohl unterbleibt oder unzureichend ist, stellt sich die Frage, ob die Haftung des Arztes ausnahmsweise dennoch entfallen kann. In dieser Hinsicht diskutiert der BGH in seinem Urteil vom 17. April 2007 die Grundsätze über die sog. hypothetische Einwilligung. Dabei bestätigt er zunächst seine bisherige Rechtsprechung, dass der Einwand der Behandlungsseite, dass sich der Patient einem Eingriff selbst bei zutreffender Aufklärung über dessen Risiken unterzogen hätte, grundsätzlich beachtlich ist. Es handelt sich dabei um einen Fall des rechtmäßigen Alternativverhaltens. Danach ist eine Haftung für Schäden ausgeschlossen, die selbst für den Fall eingetreten wären, dass man sich sorgfalts- und pflichtgemäß verhalten hätte. Solche Schäden werden vom Schutzzweck der Haftungsnormen nicht erfasst [9]. Dabei handelt es sich aber um Ausnahmen, wie es der BGH nochmals betont. Schließlich „muss im Auge behalten werden, dass an den Nachweis einer hypothetischen Einwilligung durch die Behandlungsseite grundsätzlich strenge Anforderungen zu stellen sind, damit das Aufklärungsrecht nicht auf diesem Wege unterlaufen wird“. Dessen ungeachtet führen die Grundsätze über das rechtmäßige Alternativverhalten bzw. über die hypothetische Einwilligung materiell-rechtlich zu einer Begrenzung der Haftung des Schädigers bzw. des in Regress genommenen Arztes.

Die Krux liegt aber im Prozess. Weil sich die hypothetische Einwilligung von daher als für den Arzt günstig erweist, trägt er aus allgemeinen Erwägungen insofern die Behauptungs- und Beweislast. Er ist, wie es der BGH in der Entscheidung vom 17. April 2007 nochmals bestätigt, dafür darlegungs- und beweispflichtig, dass der Patient selbst bei ordnungsgemäßer Aufklärung in die Behandlung eingewilligt hätte, wenn der Patient plausibel macht, dass er bei ausreichender Information über die Risiken vor einem echten Entscheidungskonflikt gestanden hätte, ob er sich

des Eingriffs unterzieht oder besser davon Abstand nimmt. Die Anforderungen an die Substantiierungspflicht bezüglich der Darlegung eines solchen Entscheidungskonflikts werden vom BGH wiederum nicht allzu hochgeschraubt.

Ob ein solcher Entscheidungskonflikt vorliegt, bemisst sich, wie es der BGH im Urteil vom 17. April 2007 unter Hinweis auf frühere Judikate betont, anhand der „Umstände des jeweiligen Einzelfalles“. Eine „schematische Beantwortung“ scheidet in jedem Falle aus. Im Regelfall erfolgt hierzu eine persönliche Anhörung des Patienten im Arzthaftungsprozess durch das (Tat-)Gericht. Im konkreten Fall bestand indes die Schwierigkeit, dass die Patientin (und Klägerin) infolge des Medikaments, über dessen Risiken nicht (ausreichend) aufgeklärt wurde, einen Kreislaufstillstand erlitt. Sie konnte zwar reanimiert werden. Gleichwohl kam es zu „schweren bleibenden Hirnschäden“. Damit stellt sich die Frage, ob sich die Unmöglichkeit der persönlichen Anhörung des Patienten zum Entscheidungskonflikt grundsätzlich zu Lasten des Arztes auswirkt. Wenn gleich es der BGH verneint, darf nicht übersehen, dass die Beweislast insofern beim Arzt verbleibt und jedenfalls ein „non liquet“ in dieser Frage zu seinen Lasten geht. Abschließend betont der BGH, dass allein „entscheidend ist, dass eine Konfliktlage zwischen dem Wunsch, die gegenwärtigen Beschwerden zu lindern, und der Gefahr, deshalb später erhebliche Gesundheitsschäden hinnehmen zu müssen, durchaus besteht und der Patient sich in diesem Konflikt eigenverantwortlich entscheiden muss“. Mit solchen (dogmatischen) Erwägungen verneint der BGH schlussendlich eine Berufung der Behandlungsseite auf die Grundsätze über die hypothetische Einwilligung.

Das Ergebnis lässt sich ebenso gut – oder vielleicht sogar besser – pragmatisch begründen. Wenn das nunmehr eingesetzte Medikament, und dies wiederum ist unstrittig, bloß „zweite Wahl“ ist, kann man dem

Patienten schlichtweg nicht unterstellen, dass er jedes Risiko trägt. Schließlich sind die Chancen einer Heilung grundsätzlich schlechter als bei der eigentlichen primären Therapie. Von daher ist ein (hypothetischer) Entscheidungskonflikt in solchen Konstellationen eher die Regel als die Ausnahme. Man wird sich mit anderen Worten als Arzt bei der Primärtherapie eher auf eine hypothetische Einwilligung berufen können, wohingegen dieser Weg weitaus steiniger ist, wenn man nach deren Erfolglosigkeit ein weniger aussichtsreiches Medikament verabreicht, ohne (ausreichend) über dessen Risiken, Neben- und Wechselwirkungen aufzuklären.

### Fazit

Der Wechsel in der Medikation des Patienten ist für Ärzte mit gewissen juristischen Risiken, Neben- und Wechselwirkungen verbunden. Im Prinzip aber sollte es eine Selbstverständlichkeit im Arzt-Patienten-Verhältnis sein, dass der Patient über sämtliche Maßnahmen in „verständlicher und angemessener Weise“ informiert wird. Eine neue haftungsrechtliche Falle, in die Ärzte tappen könnten, hat der BGH jedenfalls nicht aufgestellt. Wenn man zudem noch darauf achtet, nicht bloß den Wechsel der medikamentösen Therapie zu dokumentieren, sondern ebenso die Aufklärung über Risiken, Neben- und Wechselwirkungen des neuen Präparats [10], sind Ärzte vor zwar nicht vor diesbezüglichen Arzthaftungsprozessen überhaupt, wohl aber vor dessen (Beweis-) Risiken ausreichend gefeit. ◀

### (Literatur beim Verfasser)

**Verfasser:** Dr. iur. Matthias Krüger, Juristische und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06099 Halle/Saale



## Sexualsteroide an der Entwicklung von Ödemen beteiligt?

Die Bewegung von Flüssigkeit über die Gefäßwand wird durch den hydrostatischen und kolloidosmotischen (onkotischen) Druck reguliert. Hierauf üben sowohl Estradiol als auch Progesteron einen Einfluss aus. In einer aktuellen Studie wurde der Hypothese nachgegangen, wonach der Protein- und Flüssigkeitsstrom aus den Gefäßen durch Estradiol reduziert und durch Estradiol plus Progesteron erhöht wird (Stachenfeld NS Taylor HS., 2007):

Für die Untersuchung stellten sich acht gesunde junge Frauen ( $22 \pm 2$  Jahre) zur Verfügung. Ihre Estrogen- und Pro-

gesteronspiegel wurden für 16 Tage mit einem GnRH-Antagonisten unterdrückt. An den Tagen 5-16 wurde ein Estrogen-Pflaster ( $2 \times 0,1$  mg/die) und an den Tagen 13-16 Progesteron (200 mg/die) appliziert. Bestimmt wurden das Plasmavolumen, die transkapilläre Albumin-Austrittsrate sowie Starling-Kräfte (hydrostatischer Druck, onkotischer Druck) an den Tagen 2, 9 und 16 des Menstruationszyklus.

### Exogene Sexualsteroide verursachen keine Ödeme

Die Anwendung des GnRH-Antagonisten führte bei den Teilnehmerinnen innerhalb von 48 Stunden zu Estradiol- und Progesteronspiegeln auf postmenopausalem Niveau.

Bei Gabe von Estradiol war zwar die Permeabilität der Kapillaren für Proteine herabgesetzt, doch es resultierten keine

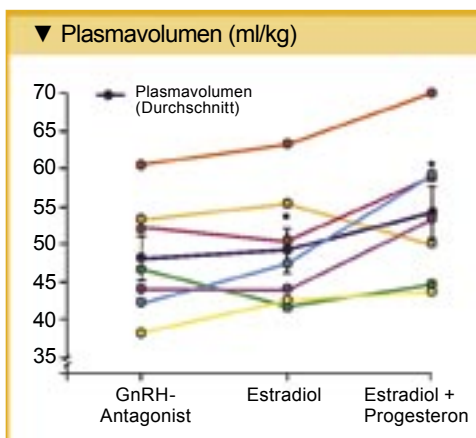
Effekte auf das Plasmavolumen (Abb.), die Plasma-Albuminkonzentration und den onkotischen Druck. Das Plasmavolumen stieg unter der Substitution von Estradiol und Progesteron trendmäßig an (Abb.).

**FAZIT:** Die durch Estradiol und Progesteron verursachten Veränderungen der transkapillären Permeabilität für Proteine reichen nicht aus, signifikante Änderungen des Plasmavolumens zu bewirken.

→ Exogenes Estradiol ohne und mit Progesteron führt nicht zur Extravaskularisierung von Flüssigkeit. Entgegen der Ausgangshypothese haben Sexualsteroidide demnach keinen direkten Einfluss auf die Bildung von Ödemen. Vielmehr kann geschlossen werden, dass Ödeme als Folge von Krankheitsprozessen entstehen, die auch im Zusammenhang mit erhöhten Sexualhormonspiegeln stehen (z.B. Präeklampsie). Diesbezüglich ist davon auszugehen, dass bei Hormontherapien und der Anwendung oraler Kontrazeptiva keine Gefahr der Verursachung oder Ausweitung von Ödemen besteht.

rm ◀

**Stachenfeld NS, Taylor HS. 2007.** Exogenous oestradiol and progesterone administration does not cause oedema in healthy young women. Clin Endocrinol 66:410-418.



Mittleres Plasmavolumen der einzelnen Probandinnen während der Anwendung eines GnRH-Antagonisten bei zusätzlicher Estradiol-Substitution sowie bei zusätzlicher Substitution mit Estradiol plus Progesteron (nach Stachenfeld NS, Taylor HS. 2007).

## Wie wirkt sich sexuelle Aktivität auf die Testosteronproduktion bei Frauen aus?

In einer Reihe von Untersuchungen sind bei Männern veränderte Androgenspiegel als Reaktion auf sexuelle Aktivitäten gemessen worden. Für Frauen liegen diesbezüglich kaum Daten vor, und es wurden insbesondere keine Vergleiche mit Kontrollaktivitäten vorgenommen. Dem wurde in einer aktuellen Studie Rechnung getragen, indem der Testosteronspiegel im Speichel bei Frauen vor und nach sexuellen wie auch anderen Aktivitäten bestimmt wurde (van Anders SM, et al., 2007):

Insgesamt 49 Frauen unterschiedlicher Ethnizität (mittleres Alter 21 Jahre) lieferten Speichelproben im Zusammenhang mit einem Geschlechtsverkehr, mit Liebkosungen/Umarmungen und mit sportlicher Ak-

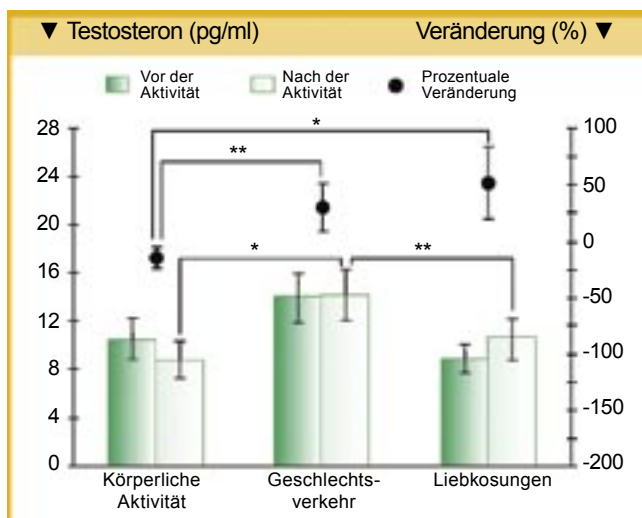
tivität. Der Speichelfluss wurde vor und nach der jeweiligen Aktivität sowie am Morgen danach durch Kauen von inertem Kaugummi angeregt, und eine Speichelprobe in ein Teströhrchen abgegeben.

### Erhöhte Testosteronsekretion bei Geschlechtsverkehr und intemem Körperkontakt

Höhere Testosteronspiegel wurden nach Liebkosungen und nach einem Geschlechtsverkehr ermittelt, während sportliche Aktivität zu einem Absinken des Testosteronspiegels führte. Der Testosteronspiegel war allerdings bereits vor einem Geschlechtsverkehr deutlich höher als vor den anderen Aktivitäten. Offenbar regt allein die Erwartung der sexuellen Aktivität die Testosteronproduktion an (Abb.).

Bei Frauen, die beim Geschlechtsverkehr einen Orgasmus hatten, stieg der Testosteronspiegel deutlich stärker an als

Mittlere Testosteronspiegel im Speichel von Frauen vor und nach verschiedenen Aktivitäten sowie prozentuale Veränderungen.  
 \*  $p < 0,05$ ;  
 \*\* Trend  $p < 0,1$  (nach van Anders SM, et al. 2007).



bei Frauen ohne Orgasmus. Die Teilnehmerinnen mit den höchsten Testosteronspiegeln gaben an, multiple Orgasmen gehabt zu haben.

Der Testosteronspiegel am Morgen danach wurde nicht durch die Art der vorausgegangenen Aktivität beeinflusst.

**FAZIT:** Vor und nach einem Geschlechtsverkehr, wie auch als Folge intimen Körperkontaktes haben Frauen einen erhöhten Testosteronspiegel.

→ Alle Aktivitäten haben eine physische Komponente, die offenbar ohne Auswirkung auf die Testosteronkonzentration ist. Vielmehr sind es der sexuelle Kontakt und intime körperliche Berührungen, die zu einer Erhöhung des Testosteronspiegels führen. Zudem besteht ein Zusammenhang mit Orgasmen.

Die Bestimmung von Testosteron im Speichel ist eine validierte Methode, um Veränderungen der Testosteronsekretion zu erfassen. *rm* ◀

van Anders SM, Hamilton LD, Schmidt N, Watson NV. 2007. Associations between testosterone secretion and sexual activity in women. *Horm Behav* 51:477-482.

## Reduzierte Knochenmineraldichte bei älteren Frauen unter SSRI-Anwendung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind vielfach angewandte Antidepressiva. Der Nachweis funktioneller Serotonin-Transporter in Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten sowie tierexperimentelle Befunde, wonach eine verringerte Expression von Serotonin-Transportern zu verminderter Knochenmineraldichte führt, waren Anlass für Untersuchungen der Knochenmineraldichte bei älteren Frauen unter SSRI-Anwendung (Diem SJ, et al., 2007):

Die Analyse erfolgte im Rahmen der sechsten und achten klinischen Untersuchung der Study of Osteoporotic Fractures. Bei beiden Untersuchungen im Abstand von knapp fünf Jahren wurden Knochendichtemessungen an der Hüfte vorgenommen. Ferner wurden beim sechsten Besuch Depressionssymptome anhand der Geriatric Depression Scale (GDS) ermittelt. Insgesamt gingen die Daten von 2 722 Frauen im mittleren Alter von 78,5 Jahren in die Analysen ein.

### Verringerte Knochenmineraldichte der Hüfte bei SSRI-Anwenderinnen

Aus dem Studienkollektiv gaben 198 (7,3 %) Frauen an, gegenwärtig SSRI einzunehmen, und 118 (4,3 %) nahmen

trizyklische Antidepressiva (TCA) ein. SSRI-Anwenderinnen hatten häufiger einen GDS-Score  $\geq 6$  und waren physisch weniger leistungsfähig als die anderen Teilnehmerinnen.

Im Durchschnitt war die altersadjustierte Knochenabbaurate bei den SSRI-Anwenderinnen signifikant höher als bei den TCA-Anwenderinnen und den Nichtanwenderinnen von Präparaten beider Substanzklassen. Dieser Befund änderte sich nach Adjustierung für Störfaktoren wie Alter, Rasse, Gesundheitszustand, körperliche Leistungsfaktoren, Rauchen, Kalzium/Vitamin-D-Supplementierung, Body Mass Index nicht wesentlich.

Die TCA-Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Knochenabbauraten.

**FAZIT:** Frauen, die aktuell SSRI anwandten, hatten eine signifikant geringere Knochenmineraldichte als die Kontrollen – nicht aber die Anwenderinnen von trizyklischen Antidepressiva.

→ Dass SSRI den Knochen direkt schädigen können, geht aus den Ergebnissen von Laboruntersuchungen hervor. Tierexperimentelle Befunde belegen darüber hinaus eine physiologische Rolle für Serotonin-Transporter im Knochenmetabolismus.

Andererseits werden SSRI häufig aufgrund von Depressionen verschrieben, und Depressionen selbst wurden mit einer vermehrten Knochenabbaurate in Verbindung gebracht. In Subanalysen, bei denen Frauen mit einem GDS-Score  $\geq 6$  ausgeschlossen wurden, verringerte sich dementsprechend die Lücke zwischen SSRI-Anwenderinnen und -Nichtanwenderinnen.

Bei TCA-Anwenderinnen war die Knochenabbaurate nicht verstärkt, obwohl TCA ebenfalls die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen. Die Autoren erklären das damit, dass TCA häufig bei anderen Indikationen als Depressionen und in geringerer Dosierung verschrieben werden. *rm* ◀

Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. 2007. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. *The Study of Osteoporotic Fractures. Arch Intern Med* 167:1240-1245.

## Weniger Fernmetastasen und geringere Mortalität bei Brustkrebspatientinnen mit Hormonersatztherapie vor der Diagnose

Die Hormonausgleichstherapie (HRT) ist die häufigste und wohl effektivste Prophylaxe und Behandlungsmethode klimakterischer Beschwerden. Ihr wird jedoch eine geringfügige aber dennoch statistisch signifikante Erhöhung des relativen Brustkrebsrisikos angelastet. Andererseits ist nicht abschließend geklärt, ob bzw. inwieweit sich eine HRT vor der Brustkrebsdiagnose auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Diesbezüglich wurde an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg die Tendenz zur Ausbildung von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben bei Brustkrebspatientinnen in Abhängigkeit von einer präoperativen HRT analysiert (Schütz F, et al., 2007):

In der retrospektiven Analyse wurden Daten von Frauen ausgewertet, die sich zwischen 1990 und 1999 einer Brustkrebsoperation unterzogen hatten. Insgesamt konnten 1 072 Brustkrebspatientinnen nachverfolgt werden. Diese Frauen wurden drei Gruppen zugeordnet:

- Prämenopausale Frauen (n = 279),
- Postmenopausale Frauen, mit präoperativer HRT (HRT(+); n = 320) und
- Postmenopausale Frauen ohne präoperative HRT (HRT(-); n = 473).

Als HRT(+) galten Frauen, die präoperativ mindestens zwölf Monate Estrogene allein oder Estrogene in Kombination mit einem Gestagen eingenommen hatten. Keine der Patientinnen erhielt nach der Operation eine HRT.

Das Gesamtüberleben war hauptsächlich statistischer Parameter der Untersuchung.

### Günstigere Prognose für Brustkrebspatientinnen mit HRT vor der Erkrankung

Die ungünstigsten prognostischen Voraussetzungen bezüglich Tumorgöße, Nodalstatus, Tumorgad und Rezeptorstatus hatten die 279 als prämenopausal eingestuft Frauen. In dieser Patientinnengruppe war die Rate an primär adjuvanten Chemotherapien am höchsten und die von endokrinen Therapien am geringsten.

Die postmenopausalen HRT(+)-Patientinnen hatten prognostisch günstigere Parameter als die HRT(-)-Patientinnen. Ihre Tumoren waren zu 45 % T1, zu 42 % T2 und zu 13 % T3. Zudem wa-

ren die Tumoren der HRT(+)-Patientinnen signifikant niedrigeren Grades als die der HRT(-)-Patientinnen. Befallene axilläre Lymphknoten wurden bei beiden postmenopausalen Gruppen annähernd gleich häufig registriert. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bezüglich des Hormonrezeptorstatus und der Lokalrezidive. Ferner waren die Therapien in beiden Gruppen nahezu identisch.

Die HRT(+)-Patientinnen hatten weniger Fernmetastasen in den Knochen, den Lungen und der Leber ( $p < 0,001$ ).

Das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren in der HRT(+)-Gruppe signifikant günstiger als in der HRT(-)-Gruppe (Abb. 1, 2).

**FAZIT:** Bei Frauen mit einer HRT vor der Brustkrebsdiagnose wurden weniger Rezidive und ein höheres Gesamtüberleben registriert als bei Brustkrebspatientinnen ohne vorausgegangene HRT.

→ Die Autoren werfen die Frage auf, warum Brustkrebs vornehmlich in die Knochen metastasiert. Sie verweisen darauf, dass die Zeit um die Menopause die Periode mit der höchsten Rate an metabolischen Veränderungen im Knochen ist. Zugleich ist es der Zeitraum, zu dem vielfach mit einer HRT begonnen wird – unter anderen auch um einer Osteoporose vorzubeugen. Hinzu kommt, dass die meisten Mammakarzinome bei Frauen zwischen 50 und 60 Jahren diagnostiziert werden. Der Mangel an Sexualhormon, wie er sich in der Perimenopause einstellt, forciert den Skeletttumbau. Osteoklasten werden aktiviert, so dass vermehrt

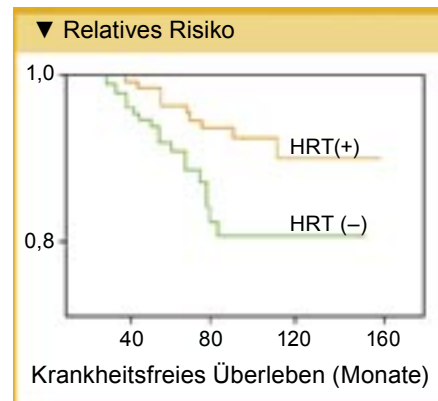


Abb. 1: Kaplan-Meier-Analyse des krankheitsfreien Überlebens von postmenopausalen Brustkrebspatientinnen: HRT-Anwenderinnen vs. HRT-Nichtanwenderinnen (nach Schütz F, et al. 2007).

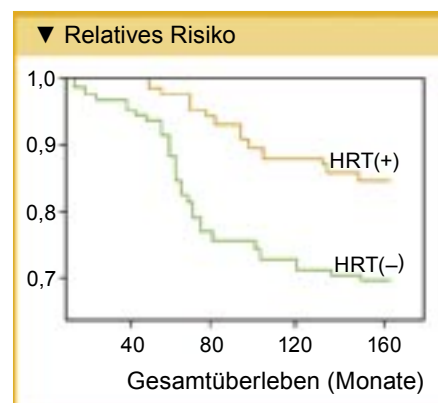


Abb. 2: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens von postmenopausalen Brustkrebspatientinnen: HRT-Anwenderinnen vs. HRT-Nichtanwenderinnen (nach Schütz F, et al. 2007).

Knochensubstanz abgebaut wird. Zudem werden verstärkt physiologische Mediatoren sezerniert, die in der ausgedünnten Knochenmatrix ein für die Ansiedelung von Metastasen günstiges Milieu schaffen (seed and soil theory). Folglich wäre ein gesunder, nicht in „Auflösung“ begriffener Knochen das beste Bollwerk gegen eine „Unterwanderung“ mit Metastasen. Diese Hypothese steht im Einklang mit Befunden, wonach Bisphosphonate einen gewissen Schutz vor Osteoporose und Knochenmetastasen bieten. *rm* ◀

**Schütz F, Diel IJ, Püschel M, et al. 2007.** Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 196:342e1-342e9.



## Kontrollierte Studie beweist: Sport hebt Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen

Die vielfach berichtete Erfahrung, dass sich durch Sport die Lebensqualität von Krebspatienten bessern lässt, wurde bisher noch nicht durch Ergebnisse aus kontrollierten Studien bestätigt. In einer britischen Untersuchung wurde jetzt bei einem Vergleich zwischen Training und üblicher Nachsorge unter Einbeziehung einer Placebo-Sport-Gruppe der Nachweis erbracht, dass sich körperliche Aktivität positiv auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen auswirkt (Daley AJ, et al., 2007):

An der Placebo-kontrollierten Untersuchung beteiligten sich insgesamt 108 Brustkrebspatientinnen. Von ihnen kamen 34 Frauen randomisiert in

eine Gruppe, die über acht Wochen ein angeleitetes extensives aerobes Training absolvierte. Die „Placebo-Gruppe“ umfasste 36 Frauen, die nur leichte Bewegungübungen (Body Conditioning; Stretching) durchführten. Die 38 Frauen einer weiteren Gruppe erhielten die übliche Nachsorge. Die Trainingstherapie und das Placebo-Training fanden jeweils dreimal wöchentlich statt.

### Trainingstherapie effektvoller als vermehrte Zuwendung

In beiden Trainingsgruppen verbesserte sich die Lebensqualität der Frauen sowohl gemessen am Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) als auch am FACT-Breast (FACT-B) (Abb.). Im Vergleich zu üblicher Betreuung wurden mit der Sporttherapie 9,8 Punkte im FACT-G mehr erreicht ( $p = 0,004$ ). Die

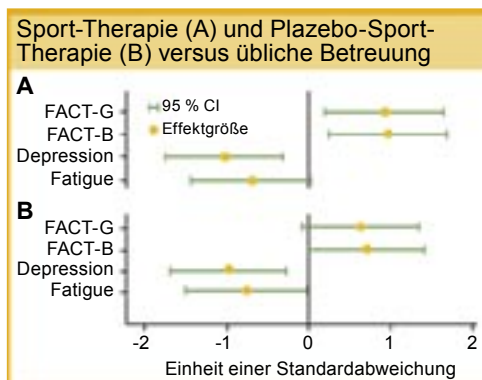
Verbesserung mit der Placebo-Sporttherapie erreichte gerade noch statistische Signifikanz ( $p = 0,049$ ).

In der Sport-Gruppe und in etwas geringerem Maße auch in der Placebo-Sport-Gruppe wurden für Brustkrebs-Subskalen, sowie in den Domänen emotionales Wohlbefinden, Beziehung zum familiären und sozialen Umfeld, körperliches Wohlbefinden höhere Bewertungen erreicht. Hingegen schnitten die Frauen mit üblicher Betreuung signifikant besser in den Bewertungen für Fatigue und Depressionen ab (Abb.).

**FAZIT:** Die aerobe Bewegungstherapie bewirkte einen erheblichen, klinisch bedeutsamen, allerdings nur kurz anhaltenden Anstieg der Lebensqualität.

→ Der psychologische Nutzen für Krebspatientinnen, die sich einem sportlichen Trainingsprogramm unterziehen, könnte zum Teil auch auf die dabei erfahrene Zuwendung zurückzuführen sein. Die Höhe der ermittelten Effekte – insbesondere in FACT-G – waren aber erheblich größer, als sie von anderen Interventionen wie z.B. psychologischer Betreuung berichtet worden sind. *rm* ◀

**Daley AJ, Crank H, Saxton JM, et al. 2007.** Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol* 25:1713-1721.



Unterschiede in den Veränderungen zwischen Trainingstherapie und üblicher Betreuung (A) und Placebo-Training und üblicher Betreuung (B) für Lebensqualität und psychologische Parameter. FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-B = FACT Breast (nach Daley AJ, et al. 2007).

## Beeinflusst der Serum-Testosteronspiegel die Prognose von postmenopausalen Brustkrebspatientinnen?

Das Risiko Brustkrebs zu entwickeln, hängt unter anderem von Faktoren ab, die wie die reproduktive Vorgeschichte und die Lebensführung einen Einfluss auf die Höhe der endogenen Sexualhormonspiegel haben. In einem Kollektiv postmenopausaler Brustkrebspatientinnen wurde untersucht, ob speziell dem Serum-Testosteronspiegel auch eine prognostische Rolle hinsichtlich eines von Krebs verursachten Ereignisses freien Überlebens zukommt (Micheli A, et al., 2007):

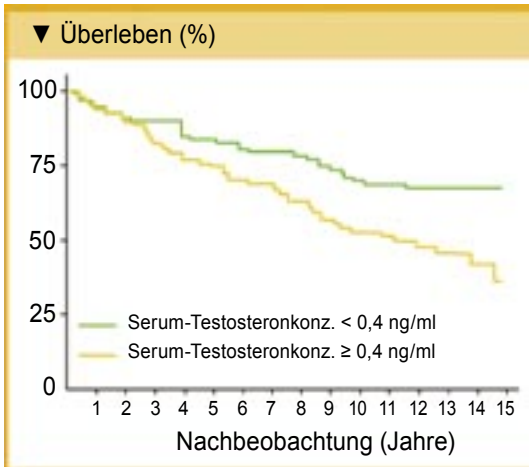
Das Studienkollektiv bestand aus 194 postmenopausalen Frauen, die mit einem frühen Brustkrebs (T1-2N0M0) operiert worden waren und zu keinem Zeitpunkt eine Chemotherapie oder endokrine Therapie erhalten hatten. Blutproben der Teilnehmerinnen waren im

Mittel drei Monate nach der Operation gesammelt und das Plasma bis zur Testosteronbestimmung bei  $-80^{\circ}$  Celsius gelagert worden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 14 Jahre. Hauptendpunkte waren jedes mit Krebs im Zusammenhang stehende Ereignis.

### Längeres Überleben bei niedrigem Testosteronspiegel

Die Teilnehmerinnen wurden auf zwei gleich große Gruppen mit Serum-Testosteronspiegeln  $< 0,4$  ng/ml und Serum-Testosteronspiegeln  $\geq 0,4$  ng/ml verteilt. Die grundlegenden Charakteristika der Patientinnen wie Alter, Tumorgröße, Histologie und Behandlung (brusterhaltende Op. oder Mastektomie) unterschieden sich in beiden Gruppen nicht wesentlich.

Das ereignisfreie Überleben war in der Gruppe der Frauen mit einem Testosteronspiegel  $\geq 0,4$  ng/ml signifikant kürzer als in der Gruppe mit niedrigerem Testosteronspiegel (Abb.). Der Unterschied war nach dem dritten Nachbeobachtungsjahr deutlich.



Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens von postmenopausalen Patientinnen mit einem operierten frühen Brustkrebs gesondert nach einem Serum-Testosteronspiegel < 0,4 ng/ml (n = 97) und ≥ 0,4 ng/ml (n = 97). Als Ereignisse wurden berücksichtigt: lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernmetastasen, ipsilateraler Brustkrebs, kontralateraler Brustkrebs und ein sekundärer primärer nicht-mammärer Krebs (nach Micheli A, et. al. 2007).

Bei einer Kategorisierung der Patientinnen nach Tertilen der Testosteronspiegel zeigte sich ein signifikanter linearer Trend: Unter Berücksichtigung jedes mit Krebs im Zusammenhang stehenden Ereignisses betragen die Hazard Ratio (HR) für die aufsteigenden Tertilen 1,0-2,0 und 2,41. Die entsprechenden HR für Brustkrebsereignisse waren 1,0-1,83-1,98 und für einen zweiten nicht mammären Krebs 1,0-3,36-5,46.

**FAZIT:** Bei einem hohen Serum-Testosteronspiegel haben postmenopausale Brustkrebspatientinnen (ohne adjuvante Therapie) eine schlechtere Prognose als bei niedrigem Testosteronspiegel.

→ Die retrospektiv ausgewerteten Daten entstammten klinischen Untersuchungen, deren Konzipierung fast zwei Jahrzehnte zurückliegt. Das verschafft den Vorteil einer langen Nachbeobachtungszeit, hat aber zugleich den Nachteil, dass das da-

malige diagnostische und therapeutische Vorgehen nicht unbedingt heutigen Standards entspricht. Insbesondere wurden in damaliger Zeit prognostische Faktoren wie der Hormonrezeptorstatus, HER2- und die p53-Expression nicht systematisch bestimmt. Die Autoren vermerken allerdings, dass sich die Ergebnisse nicht wesentlich änderten, wenn der Estrogenrezeptorstatus – in Fällen, in denen er bekannt ist – in eine multivariate Analyse mit einbezogen wurde. Auch diese Studienteilnehmerinnen erhielten damals keine adjuvante endokrine Therapie.

Ein hoher Serum-Testosteronspiegel gilt als etablierter Risikofaktor für die Entwicklung von Brustkrebs. Dass auch die Prognose des Mammakarzinoms durch den Testosteronspiegel beeinflusst wird, berichteten die Autoren der aktuellen Studie bereits von einer kleineren Untersuchung mit kürzerer Nachbeobachtungszeit. rm ◀

**Micheli A, Meneghini E, Secretò G, et al. 2007.** Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 25:2685-2690.

## Estrogenrezeptor-positives Mammakarzinom: Klinisch unterscheidbare molekulare Subtypen

Mittels Microarray-Technik lassen sich von Mammakarzinomen aufgrund bestimmter Gen-Expressionsmuster Subtypen von Tumoren klassifizieren. Solche Subtypen können prognostisch auf einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf und Krankheitsausgang hinweisen. In einer aktuellen Analyse sollte untersucht werden, ob sich anhand eines indizierten Gen-Expressionsmusters Estrogenrezeptor (ER)-positive Subtypen identifizieren lassen (Loi S, et al., 2007):

Insgesamt wurden aus verschiedenen Datenbanken 666 Fälle von ER-positivem Brustkrebs ausgewertet (417 Fälle ohne systemische Therapie, 249 Fälle mit adjuvanter Tamoxifen-Monotherapie). Die verwendbaren Proben wurden anhand des mit einem Ligandenbindungs-Assay ermittelten ER-Status ausgewählt. Der Expressionsgrad des Estrogen- und Progesteronrezeptors wurde mittels Microarray bestimmt. Als Genomic Grade Index (GGI) wurde ein Index definiert, der einen histologischen Grad auf

der Basis von Gen-Expressionsmustern ausdrückt.

### Genomischer Grad als bestimmende prognostische Variable

Bei einer Einteilung der Tumoren in niedrigen/hohen genomischen Grad, schwache/starke ER-Expression und schwache/starke Expression des Progesteronrezeptors zeigten sich statistisch hoch signifikante Vorteile im kumulativen Überleben für einen niedrigen

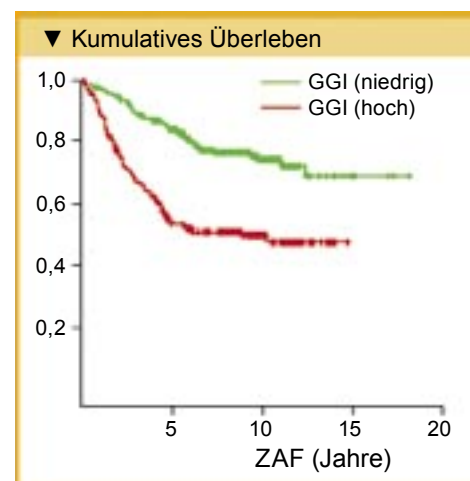


Abb. 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (ZAF) für Patientinnen mit einem Brustkrebs mit niedrigem oder hohem Genomic Grade Index (GGI) ohne systemische Therapie (nach Loi S, et al. 2007).

GGI (Abb. 1) und für starke Expression von Progesteronrezeptoren (Abb. 2). Hingegen hatte die Expressionsrate der ER keine prognostische Bedeutung (Abb. 3). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patientinnen mit einer adjuvanten Tamoxifen-

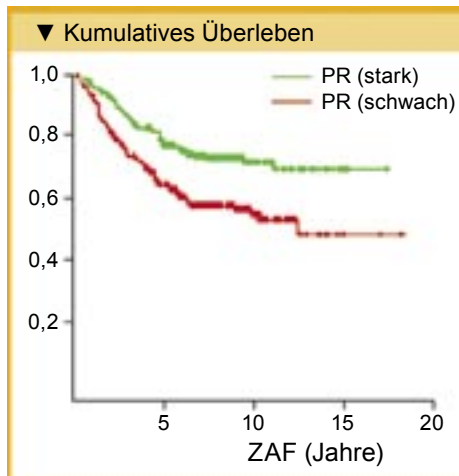


Abb. 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (ZAF) für Patientinnen mit einem Brustkrebs mit starker oder schwacher Progesteronrezeptor (PR)-Expression ohne systemische Therapie (nach Loi S, et al. 2007).

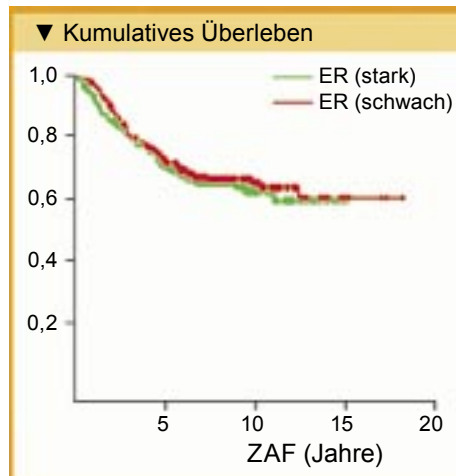


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (ZAF) für Patientinnen mit einem Brustkrebs mit starker oder schwacher ER-Expression ohne systemische Therapie (nach Loi S, et al. 2007).

xifen-Monotherapie zeigten einen ähnlichen Verlauf.

In multivariaten Analysen mit herkömmlichen prognostischen Kovariablen behielten nur der GGI, die Pro-

gesteronrezeptorkonzentration und der histologische Grad bei den nicht adjuvant behandelten Patientinnen signifikante prognostische Aussagekraft. In der Gruppe der Tamoxifen-behandelten Frau-

## Prognose-relevante Risikofaktoren in Verbindung mit okkulten Metastasen bei frühem Ovarialkrebs

Ziel einer Untersuchung türkischer Onkogynäkologen war es, Risikofaktoren zu identifizieren, die im Zusammenhang mit okkulten Metastasen bei frühem epithelialen Ovarialkrebs prognostische Bedeutung hinsichtlich des Überlebens haben (Ayhan A, et al., 2007):

Für die retrospektive Analyse wurden Daten von 169 Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom der Stadien I und II verwendet. Ausgewertet wurden Angaben zu Alter, Zahl der entfernten Lymphknoten, histologischer Typ und Grad, Unversehrtheit der Kapsel, Ca-125-Spiegel, Aszites, Peritonealspülungen sowie Überleben.

### Upstaging reduziert die Überlebenswahrscheinlichkeit erheblich

Das mittlere Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung betrug 47 Jahre (19 bis 90 Jahre). Die Ovarialkarzinome waren überwiegend serös (69), muzinös (52), endometrioid (15) und gemischtförmig

(14). Insgesamt wurde bei 53 Patientinnen ein Upstaging aufgrund von okkulten Metastasen verschiedener Lokalisation vorgenommen (Omentum, Appendix, Lymphknoten, maligne Zytologie, etc).

Tumorgrad, Auftreten von Aszites und ein Ca-125-Spiegel  $\geq 500$  U/ml waren signifikant mit einem Upstaging korreliert.

Achtundachtzig Prozent der Patientinnen ohne Upstaging überlebten fünf Jahre, während diese Marge nur von 66 % der Patientinnen mit einem Upstaging erreicht wurde (Abb. 1). Die Fünfjahres-Überlebensraten bei zytologischem Upstaging waren 88,2 %, für Patientinnen mit okkulten Metastasen im Appendix

en war hingegen allein der GGI von prognostischem Wert.

**FAZIT:** Anhand des Genomic Grade Index lassen sich zwei Estrogenrezeptor-positive Mammakarzinom-Subtypen mit deutlich unterschiedlicher Prognose identifizieren.

→ Die Ergebnisse machen deutlich dass sich von ER-positiven Mammakarzinomen auf molekularer Ebene klinisch klar unterscheidbare Subtypen identifizieren lassen. In ähnlicher Weise können ErbB2-gleiche Subtypen mit unterschiedlichem Krankheitsergebnis identifiziert werden. Hierin zeigt sich, dass die klinische Heterogenität von Brustkrebs einen biologischen Hintergrund besitzt. Die Methode ist unter Verwendung zahlreicher Datenbanken in hohem Maße reproduzierbar.

jfs ◀

Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. 2007. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. J Clin Oncol 25:1239-1246.

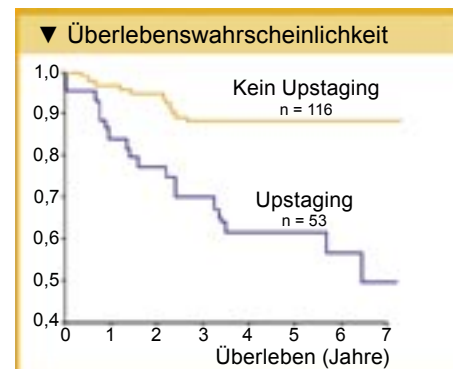


Abb. 1: Überlebensvergleich der Patientinnen mit und ohne Upstaging (nach Ayhan A, et al. 2007).

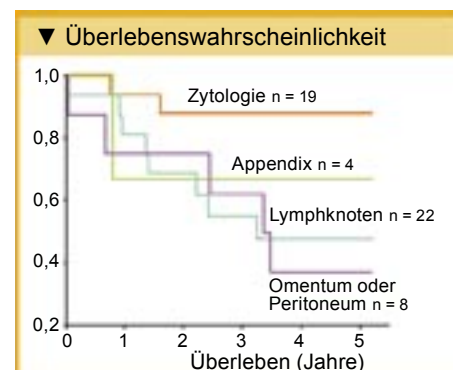


Abb. 2: Überleben bei Upstaging nach Lokalisation okkulten Metastasen (nach Ayhan A, et al. 2007).



66,7 %, mit Metastasen in den Lymphknoten 48,1 % und für Patientinnen mit omentalen oder peritonealen okkulten Metastasen nur 37,5 % (Abb. 2).

**FAZIT:** Neben den bekannten Orten für okkulte Metastasen bei Ovarialtumoren

wie Lymphknoten, Omentum und Peritoneum spielt diesbezüglich auch der Appendix eine Rolle. Insbesondere Patientinnen mit einem hohen Ca-125-Spiegel und positiver Zytologie haben ein erhöhtes Risiko für ein Upstaging

→ Ein exaktes Staging ist insbesonde-

re bei epithelialen Ovarialtumoren (Stadium I) zur Vermeidung einer Unter- oder Übertherapie von Bedeutung. *jfs* ◀

**Ayhan A, Gultekin M, Celik NY, et al. 2007.** Occult metastasis in early ovarian cancer: risk factors and associated prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 196:81e1-e6.

## Beeinflussen endogene und exogene hormonelle Faktoren das Darmkrebsrisiko?

Die Frage, ob endogene und/oder exogene hormonelle Faktoren das Risiko für kolorektale Karzinome beeinflussen, ist trotz zahlreicher diesbezüglicher Studien nicht geklärt. Daher wurden aktuell Daten einer sehr großen Kohorte von Frauen unter dem Aspekt ausgewertet, welche Rolle die Einnahme oraler Kontrazeptiva (OC) und verschiedene Faktoren, die den Sexualhormonspiegel verändern, bei der Entwicklung von Darmkrebs spielen könnten (Lin J, et al., 2007):

Die Analyse wurde mit den Daten von 39 680 Teilnehmerinnen der Women's Health Study ( $\geq 45$  Jahre, ohne Konzeptionswunsch sowie ohne vorherige Herz- und Krebserkrankung; von 1992 bis 2004 durchgeführt. In einem Eingangsfragebogen wurden Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva, reproduktionsbezogene Faktoren (Anzahl der Schwangerschaften, Alter bei der ersten Schwangerschaft, Anzahl von Fehlgeburten, Alter bei Menarche und Menopause), die medizinische Vorgeschichte und potentielles Darmkrebsrisiko sowie verschiedene Trink- und Essgewohnheiten des Vorjahres festgehalten. Im ersten Jahr der Studie wurde halbjährlich, später einmal im Jahr nach Neuerkrankungen inklusive Darmkrebs gefragt.

### Positiver Einfluss von OC-Einnahme auf Darmkrebsrisiko

Im elfjährigen Beobachtungszeitraum traten 267 Fälle von kolorektalen Krebserkrankungen auf, davon 205 Kolon- und 55 Rektumkarzinome. Bei sieben Frauen waren Kolon und Rektum betroffen.

Kolorektale Karzinome traten mit einem relativen Risiko von 0,61 bei Frauen, die ein OC für sechs Monate bis < 3 Jahre eingenommen hatten, seltener auf als bei denjenigen, die das nie getan haben. Bei

einer längeren Anwendungsdauer stieg das Risiko sogar wieder leicht an (0,79 bei 36–60 Monaten OC-Einnahme und 0,68 bei mehr als 60 Monaten).

Die meisten reproduktionsbezogenen Faktoren ließen keinen Einfluss auf das Darmkrebsrisiko erkennen. Bei später Menopause ( $\geq 52$  Jahre) erhöhte sich das Risiko tendenziell geringfügig. Eine schwache Assoziation zeigte sich zum Schweregrad des Tumors, jedoch keine zu seiner Lage im Darm.

**FAZIT:** Die Einnahme oraler Kontrazeptiva verringert das Risiko für kolorektale Karzinome.

→ Im Studienkollektiv haben etwa 70 % der Frauen orale Kontrazeptiva angewendet, mehr als ein Drittel davon länger als fünf Jahre. In vorausgegangenen Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen betrug der Anteil der OC-Anwenderinnen zum Teil weniger als 20 %. Die inverse Beziehung der Risikosenkung zur Dauer der OC-Anwendung wurde noch ausgeprägter in der Nurses' Health Study nach achtjähriger Anwendung gefunden, nicht aber in Untersuchungen mit kürzeren Beobachtungszeiten. Daraus wird geschlossen, dass nur mit genügend langen Follow-up ein sicherer Nachweis möglich ist. Der Befund, dass exogen zugeführte Sexualhormone einen Einfluss zeigen, endogene, durch reproduktionsbezogene

Faktoren hervorgerufene hormonelle Veränderungen aber nicht, wird damit erklärt, dass im Untersuchungszeitraum 1992 bis 2004 überwiegend noch die älteren, höher dosierten oralen Kontrazeptiva eingenommen wurden.

Als biologischer Mechanismus, der den weiblichen Sexualhormonen eine Krebschutzwirkung verleiht, könnte eine verringerte Synthese oder Sekretion von Gallensäuren infrage kommen, die für karzinogen gehalten werden. Ebenso wird diskutiert, dass Estrogenrezeptoren alpha und beta die Proliferation maligner Darmzellen hemmen. Schließlich weisen neueste Untersuchungen darauf hin, dass auch höhere Progesteronspiegel zum Schutz vor kolorektalen Karzinomen beitragen können.

Die Aussagekraft der vorliegenden Analyse ist allerdings begrenzt: Es wurde der besonders gesundheitsbewusste Lebensstil zahlreicher Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, nicht umfassend genug mitbewertet. Ferner konnten weder das Alter, in dem mit der oralen Kontrazeption begonnen wurde, noch die unterschiedliche Zusammensetzung der OC-Präparate in die Analyse einbezogen werden.

Kolorektale Karzinome kommen bei Frauen und weiblichen Tieren seltener vor als beim männlichen Geschlecht. Experimentelle und klinische Befunde legen die Vermutung nahe, dass das etwas mit den weiblichen Sexualhormonen zu tun hat. Die Autoren zitieren neun Studien, in denen ein verringertes Risiko für kolorektale Karzinome im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva ermittelt wurde. Zugleich zitieren sie aber auch acht Studien, in denen das nicht beobachtet wurde. *jfs* ◀

**Lin J, Zhang SM, Cook NR, et al. 2007.** Oral contraceptives, reproductive factors, and risk of colorectal cancer among women in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 165:794-801.

## Einblicke in die Ethnomedizin

# Bedeutung von Krankheit in verschiedenen Kulturen



In der Ethnomedizin (engl. „medical anthropology“) geht es um Fragen der Gesundheit, Krankheit und Heilung unter Berücksichtigung des kulturellen Kontextes und der Gesellschaft. Eine der ethnomedizinischen Hauptaussagen ist, dass Medizinsysteme kulturell relativ und sozial konstruiert sind. Dies verweist die westliche Schulmedizin in ihre kulturellen (westlichen) Schranken und mindert ihren globalen Überlegenheitsanspruch. Ihre somatische Orientierung und die Technikfixierung finden weder in den eigenen noch in anderen Kulturkreisen immer Zursprich.

### *Medizinisches Wissen ist kulturell relativ und sozial konstruiert*

„Ich gehe zum Pulsfühlen“ sagt man in China anstelle unseres westlichen Ausdrucks „Ich gehe zum Arzt“. Die Pulsdiagnostik ist auch heute noch trotz starken Einflüssen der westlichen Schulmedizin ein zentraler Bestandteil in der chinesischen Krankheitsbehandlung.

Die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) arbeitet nach einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen. Demnach ist ein Mensch gesund, wenn sich seine Energieflüsse im harmonischen Gleichgewicht befinden. Der Ursache für eine Krankheit ist immer in einer Störung desselben zu suchen. Daher zielt die chinesische Krankheitsbehandlung darauf ab, die „yin und yang Organe“ des Körpers wieder ins Gleichgewicht zu bringen und somit den Energiefluss zu harmonisieren [9].

Diese Sichtweise mag für die moderne Schulmedizin zu weit oder zu verallgemeinert erscheinen, basiert ihre Heilmethode doch auf dem cartesianischen Dualismus, der Trennung von Körper und Geist. Der menschliche Körper wird als Maschine und der menschliche Geist als Computer beschrieben. In der biomedizinischen Krankheitsbehandlung wird beim Körper mithilfe externer Eingriffe „die Batterie wieder aufgeladen“ oder „ein Körperteil ersetzt“; Geisteskrankheiten werden versucht „umzuprogrammieren“ [9].

Dieser Vergleich soll zeigen, dass unser Verständnis von Gesundheit und Krankheit kulturell geprägt ist. In jeder Kultur existieren unterschiedliche Definitionen über Gesundheit und Krankheit und dementsprechend gibt es unterschiedliche Heilmethoden. Auch die Krankheitsbilder unterscheiden sich beispielsweise in westlichen und nicht-westlichen Kulturen. In westlichen Kulturen gehören Diabetes mellitus, Adipositas, Allergien, Herzkrankheiten, Haltungsschäden, Krebs, Anorexia, Bulimie sowie Sexualstörungen zu den sogenannten „Zivilisationskrankheiten“, die in vielen anderen Kulturkreisen nicht auftreten.

Medizinisches Wissen ist jedoch nicht nur kulturell relativ. Es ist außerdem noch sozial konstruiert und daher nicht objektiv. Die Sicht des Sozialkonstruktivismus fordert vor allem die westliche Schulmedizin heraus, indem sie aussagt, dass es kein objektives neutrales Wissen über Gesundheit und Krankheit gibt. Jedes Wissen über den menschlichen Körper und seine gesunden und kranken Zustände sind aus sozialen Erfahrungen hervorgegangen [1, 4].

### *Was ist Krankheit? Unterscheidung von illness-disease-sickness*

Der sozialkonstruktivistische Aspekt kommt noch deutlicher zum Vorschein, wenn man betrachtet wie Krankheitsbilder konstruiert

werden. Hier scheint die angelsächsische Unterscheidung von illness-disease-sickness aufschlussreich, da sie verschiedene Ebenen von Krankheit ausdrückt: Mit dem Begriff „illness“ wird auf die subjektive Einschätzung der leidenden Person aufmerksam gemacht. Im Deutschen könnte für diese Art der Krankheitsunterscheidung der Ausdruck „Sich-krank-fühlen“ stehen [5, 11].

Der Begriff „disease“ drückt im Englischen die biomedizinische Sicht des Arztes aus, der auf der Basis von Normwerten und Funktionsgrößen ein Krankheitsbild definieren kann. Eine deutsche Bezeichnung hierfür könnte „(definierte) Krankheit“ heißen [5, 11].

Mit „sickness“ ist die Krankheit gemeint, die gesellschaftlich relevant und anerkannt ist. Im Deutschen kann diese gesellschaftliche Perspektive von Krankheit mit „Status des Krankseins / Kranksein“ übersetzt werden. Dazu gehören die Übernahme der Rolle des Kranken und der Anspruch auf soziale Hilfeleistungen der Gesellschaft [16].

Diese drei Unterscheidungen von Krankheit zeigen unterschiedliche Sichtweisen auf – die eigene, die fremde und die gesellschaftliche. Außerdem verdeutlicht diese dreiteilige Unterscheidung, dass es der Arzt ist, der ein „Sich-krank-fühlen“ (illness) in eine „Krankheit definiert“ (disease).

In der Arzt-Patienten-Beziehung konstruiert der Arzt aus Aussagen

des Patienten und mithilfe medizinischer Technologien ein Krankheitsbild. Ob jedes menschliche Leiden in einem Krankheitsbild ausgedrückt werden kann, und ob Ärzte den Ursprung der Symptome immer richtig erkennen (können), sei dahin gestellt und bleibt zweifelhaft [9].

### Soziale Faktoren sind ausschlaggebend für einen Arztbesuch

Geht man nun „zum Puls fühlen“ oder „zum Arzt“ – es sind hauptsächlich nicht-physiologische Gründe, die darüber entscheiden, ob eine Person einen Arzt aufsucht oder nicht. Darunter fallen vor allem Faktoren wie: Verfügung von medizinischer Versorgung, Behandlungskosten, Scheitern von volkstümlichen Behandlungsmethoden, die subjektive Sichtweise des Patienten auf das Problem sowie seine Besorgnis, wie andere Menschen der sozialen Gemeinschaft ihn und sein Problem wahrnehmen [9, 17].

Diese Faktoren erklären, warum manche Menschen trotz sichtbarer Symptome nicht zum Arzt gehen. Die Fragen „Wie verhalten sich Menschen aus meiner Gesellschaft, wenn sie krank sind?“ „Wie gehen Menschen in meiner Gesellschaft mit Kranken um?“ und „Werden bestimmte Krankheitsbilder stigmatisiert?“ sind ausschlaggebend für die persönliche Entscheidung zur Krankheitsbehandlung.

Krankheit und Heilung sind also nicht nur ein physisches, sondern vielmehr ein soziales und kulturelles Phänomen. Ein Medizinsystem ist immer von kulturellen und sozialen Aspekten beeinflusst [12].

### Ist die Schulmedizin in einer Krise?

Es ist nicht zu bestreiten, dass die Biomedizin im Falle von akut lebensbedrohlichen Zuständen oder bei infektiösen Erkrankungen meist allen anderen Behandlungsansätzen überlegen ist. Pharmazeutische Zubereitungen und Medizintechnologie können

für diese Art von lebensbedrohlichen Erkrankungen effektiv eingesetzt werden. Bei psychosomatischen Krankheitsbildern, chronischen Krankheiten sowie den sogenannten „Zivilisationskrankheiten“ rangiert der Erfolg der biomedizinischen Behandlungsmethoden jedoch durchaus nicht an oberster Stelle.

Das von der Bakteriologie ausgehende bis zur heutigen Biomedizin geprägte westliche Medizinwissen ist im Verlauf der letzten hundert Jahre globalisiert worden. Die Globalisierung der Biomedizin verlief jedoch nicht immer reibungslos. Ethnomedizinische Untersuchungen zeigen, dass biomedizinische Heilmethoden in Entwicklungsländern nicht immer erfolgreich angenommen und übernommen werden: Stehen moderne Heilmethoden mit gesellschaftlichen Glaubensvorstellungen in Widerspruch, scheitern biomedizinische Behandlungsansätze [7].

Verdrängen kann die westliche Schulmedizin lokale Medizinsysteme nicht. In vielen afrikanischen Ländern bleibt die traditionelle Medizin die bevorzugte Form der Krankheitsbehandlung – oft auch aus Kostengründen. Vor allem in asiatischen Ländern ist ein pluralistisches Gesundheitssystem erkennbar, wo die westliche Biomedizin gleichwertig neben lokalen Medizinformen existiert [2, 15].

Auch in westlichen Gesellschaften ist ein Wandel zu einem gemischten Medizinsystem erkennbar. Immer mehr Menschen wenden sich von der biomedizinischen Behandlung ab – hin zu den Alternativmedizinen. Menschen aus westlichen Kulturen sehnen sich nach einer „natürlichen“ Krankheitsbehandlung: Vor allem Akupunktur und Pflanzenheilkunde erleben einen derzeitigen Ansturm [2, 10, 15].

Wird zukünftig in der Biomedizin ein radikales Umdenken hin zu einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen stattfinden? Oder wird sich die westliche Gesundheitsfürsorge zu einem noch breiteren Angebot von Alternativmedizinen entwickeln? Mög-

licherweise werden wir erleben, dass auch in westlichen Gesellschaften die Biomedizin mit Alternativmedizinen gleichgestellt wird.

### Literatur:

- [1] Berger P, Luckmann T. 2007. Die gesellschaftliche Konstruktion der Wirklichkeit. 20. Auflage. Frankfurt: Fischer.
- [2] Bodeker G, Kronenberg F. 2002. A public health agenda for traditional, complementary, and alternative medicine. American Journal of Public Health. 92: 1582-1591.
- [3] Brody H. 2003. Stories of Sickness. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press.
- [4] Bury M. 1986. Social constructionism and the development of medical sociology. Sociology of Health and Illness 4: 167-182.
- [5] Eisenberg L. 1977. Disease and illness: distinctions between professional and popular ideas of sickness. Cult. Med. Psychiatry 1:9-23.
- [6] Good B. 1994. Medicine, Rationality, and Experience: An Anthropological Perspective. Cambridge: Cambridge University Press.
- [7] Green EC. 1994. AIDS and STDs in Africa: Bridging the Gap between Traditional Healing and Modern Medicine. Boulder: Westview Press.
- [8] Greifeld K. 2003. Ritual und Heilung. Eine Einführung in die Medizinethnologie. Berlin: Reimer.
- [9] Helman CG. 2007. Culture, Health and Illness. 5th edn. London: Hodder Arnold.
- [10] Kapthuk TJ, Eisenberg DM. Varieties of healing. 1: Medical pluralism in the United States. Ann. Intern. Med. 2001:189-195.
- [11] Kleinman A. 1980. Patients and Healers in the Context of Culture. California: University of California Press.
- [12] Landy D. 1977. Culture, Disease and Healing: Studies in Medical Anthropology. London: Macmillan.
- [13] Lupton D. 2003. Medicine as Culture: Illness, Disease and the Body in Western Societies. London: Sage.
- [14] Sargent C, Johnson T. (eds.). 1996. Handbook of Medical Anthropology: Contemporary Theory and Method. Oxford: Greenwood.
- [15] World Health Organization. 2002. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. Geneva: WHO.
- [16] Young M. 1982. The anthropologies of illness and sickness. Annual Review of Anthropology 11:257-285.
- [17] Zola IK. 1973. Pathways to the doctor: from person to patient. Soc. Sci. Med. 7: 677-689.



Pulsfühlen

Verfasserin: Nadja Klafke, Wiesbaden ◀





## Neue Therapieoption bei CIN getestet

Die Anwendung des photoaktiven Porphyrins Hexaminolävulinsäure (HAL) leistet bei der Fluoreszenz-Endoskopie von Blasenkarzinomen gute Dienste. In Zukunft könnte die Substanz auch zur photodynamischen Therapie zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) eingesetzt werden.

In einer Pilotstudie mit 24 Patientinnen hat sich das Verfahren als gut durchführbare und wiederholbare Therapieoption erwiesen. Die Resultate präsentierte Dr. Philipp Soergel und Prof. Dr. Peter Hillemanns von der Medizinischen Hochschule Hannover beim Kongress in Göttingen in einem Posterbeitrag. Von ursprünglich sieben Patientinnen mit persistierender CIN 1, zehn Frauen mit CIN 2 und sieben Patientinnen mit CIN 3 zeigten 15 sechs Monate nach 1–3 Zyklen photodynamischer Therapie eine komplette Remission – auch im Test auf high-risk-HPV-DNA. Die entsprechenden Remissionsraten für die unterschiedlichen Stadien lagen bei 71, 50 bzw. 71 %.

Anders als in der Dermatologie ist das Verfahren an der Portio relativ schmerzfrei und gut verträglich, da dieses Areal nicht sehr gut innerviert ist. Einige Patientinnen verspüren leichte menstruationsartige Unterbauchmerzen, nur wenige klagen nach den Erfahrungen von Soergel und Hillemanns über starken Schmerz.

Die Hannoveraner Gynäkologen erhoffen sich von dieser Therapieform aber nicht nur akut geringe Nebenwirkungen, sondern auch längerfristig weniger Risiken: Bei den etablierten Verfahren mit operativen Eingriffen ist das Risiko für spätere Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtslichkeit erhöht.

Das technische Vorgehen: 10 ml HAL-Gel wurden für 3–5 Stunden auf die Zervix aufgetragen, danach erfolgte die Bestrahlung von Endo- und Ektozervix mit einem speziellen

Lichtapplikator und einem PDT-Laser (1000 s., 633 nm). Bei Nicht-Ansprechen nach drei Monaten wurde die Behandlung wiederholt. *Le ◀*

## Angeleitete „Selbstuntersuchung“ steigert Detektionsraten von Brustkrebs nicht

Die gezielte Instruktion für das Abtasten der Brust zum Auffinden von Mammakarzinomen steigert am Silikonmodell das Auffinden von Karzinomen nicht. Eine spezielle Tastfolie verminderte sogar die Detektionsraten.

Gynäkologen aus Greifswald und Gießen haben 50 Männer und 50 Frauen in eine Untersuchung eingeschlossen, bei der die Teilnehmer das Instruktionsvideo der „Aktion Bewusstsein für Brustkrebs“ vorgespielt bekamen oder aber die Brustmodelle mit Hilfe einer speziellen Tastfolie (Vital BSE Aid-System) „untersuchen“ sollten. Die Teilnehmer mussten dann 24 verschiedenen große Silikon-Brustmodelle abtasten; in 19 davon waren Tumoren mit Durchmesser von 0,8 bis drei Zentimetern enthalten.

Die mittlere Trefferquote innerhalb einer Zeitspanne von 20 Sekunden blieb unbeeinflusst davon, ob die Männer und Frauen das Video gesehen hatten oder nicht, auch das Geschlecht der „Untersucher“ machte keinen Unterschied. Signifikant niedriger fiel jedoch die detektionsrate bei denjenigen Teilnehmern aus, die bei der Untersuchung die Tastfolie verwendeten.

Dieses Ergebnis bestätigt die Resultate großer randomisierter Studien, die keinen Vorteil für die Selbstuntersuchung der Brust ausweisen. Trotzdem propagieren viele Organisationen diese „Vorsorgeuntersuchung“. *Le ◀*

Berichte von der 123. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, 7. bis 9. September 2007 in Göttingen

## „Geklonte“ humane Stammzellen in Korea wohl parthenogenetisch entstanden

Die vermeintlich geklonten südkoreanischen humanen embryonalen Stammzellen, sind aus heutiger Sicht wahrscheinlich die ersten, die durch eine „versehentliche“ Parthenogenese humaner Eizellen entstanden sind.

Wie Dr. Tobias Cantz vom Max-Planck-Institut Münster in seinem Gastvortrag bei einem Arbeitskreis weiter ausführte, haben die Wissenschaftler um Prof. Hans Schöler inzwischen Mausembryonen parthenogenetisch aktiviert und dadurch embryonale Stammzellen gewonnen. Mit diesen lassen sich als proof-of-principle für ihre Reprogrammierungspotenzial auch Fusionshybride (tetraploid) mit somatischen Zellen herstellen, die als Grundlage für die Differenzierung in Zellen aller drei Keimblätter dienen könnten. Das langfristige Ziel dieser Forschungen ist es, eine Art „Masterzelle“ zu entwickeln, die das vollständige Reprogrammieren somatischer Zellen in diploide Fusionskonstrukte ermöglicht. *Le ◀*

## PID nach bisherigem Muster kann nur Abortraten senken

Das Problem der Präimplantationsdiagnostik hat Professor Andreas Schmutzler auf den Punkt gebracht: „Solange wir Sonden für Chromosomen einsetzen, die mit einem erhöhten Abortrisiko einhergehen, können wir als Ergebnis auch nur ein vermindertes Abortrisiko erwarten“, so der Kieler Gynäkologe. Propagiert wird die Untersuchung jedoch zur Erhöhung der Schwangerschaftsraten.

Im eigenen Kollektiv, in dem die Indikation weit gestellt wurde, waren viele junge Frauen unter den 72

Patientinnen. Trotzdem zeigte sich ein erschreckend hoher Prozentsatz aneuploider Eizellen: Bei 78 % der Frauen wurden bei mehr als der Hälfte der Eizellen chromosomale Fehlverteilungen festgestellt.

Die Schwangerschaftsraten lagen mit 25 % vergleichbar dem deutschen Durchschnitt (28 %), so dass durch die Polkörperbiopsie zumindest kein Schaden entsteht, meinte der Gynäkologe. *Le ◀*

## Thrombophile Mutationen des Vaters ohne Einfluss auf das Risiko wiederholter Aborte

Das Risiko für habituelle Aborte (RSA) wird definitiv durch maternale, nicht aber durch paternale Thrombophilien gesteigert.

Zu diesem Ergebnis kam eine Untersuchung am Klinikum Großhadern, die Franziska Focke präsentiert hat. Hintergrund der Fragestellung war die Tatsache, dass die extraembryonalen Membranen – der wesentliche Teil des plazentaren Perfusionsgebietes – zu gleichen Teilen von partenalen und maternalen Genen kodiert werden. Deshalb könnten thrombophile Mutationen des Vaters durchaus auch eine Rolle spielen.

Dass dies jedoch nicht der Fall ist, zeigt die Auswertung von 151 Paaren mit RSA-Anamnese und 157 Kontrollpaaren der Kinderwunsch-Sprechstunde am Klinikum Großhadern. Mutationen im Faktor-V-Leiden-, Prothrombin- und MTHFR-Gen lagen in beiden Gruppen vergleichbar selten vor. *Le ◀*

## Monogene Erkrankungen: Bisher acht gesunde Kinder in Regensburg

Die Regensburger Humangenetiker des IVF-Teams sind Vorreiter bei der Detektion monogener Erkrankungen in Polkörpern humaner Eizellen. „Fertige“ Testsysteme sind

etabliert für fünf monogene Erkrankungen: zystische Fibrose, Chorea Huntington, Norrie-Syndrom, myotone Dystrophie und fragiles-X-Syndrom.

Die bisherige Bilanz: In 26 Zyklen assistierter Reproduktion wurden 167 Eizellen gewonnen, 26 davon trugen nachweislich nicht die gesuchte Mutation und wurden in 17 Zyklen transferiert, so Dr. Andreas Hehr als Humangenetiker. Aus diesen Transfers resultierten sechs klinische Schwangerschaften (35 %/ET) und acht gesunde Kinder (2 x Gemini).

Die relativ hohe Schwangerschaftsraten erklärt sich für den Referenten durch die Tatsache, dass die Fertilität dieser Paare nicht beeinträchtigt ist: „Sie haben „nur“ genetische Probleme.“

Die Etablierung eines individuellen Testsystems ist allerdings aufwändig, dauert rund ein Jahr und kostet im ersten Zyklus 5 000 Euro. Für Nachfolgezyklen werden jeweils 2 000 Euro berechnet, zusätzlich zu den IVF- und PKD-Kosten. *Le ◀*

## Grundlagenforschung für einen neuen Therapieansatz bei Endometriose

Die Erkrankung Endometriose ist assoziiert mit chronischer lokaler Inflammation und verminderter Apoptose. In beide Prozesse könnten „toll-like“ Rezeptoren (TLR), Schlüsselsubstanzen des angeborenen Immunsystems, involviert sein.

In Lübeck wurde deshalb die Expression des TLR3 in Endometriomen und im Endometrium von Endometriose-Patientinnen auf mRNA-Ebene untersucht. Im Vergleich mit gesunden Kontrollen fand nach Angaben von Frau Schima Djalali sich ein signifikant erniedrigter Wert. Im Vergleich mit gesundem Gewebe war auch die Apoptoserate nach spezifischer Stimulation deutlich vermindert.

Dies könnte für die Referentin ein Grund für die Persistenz von Endometrioseherden sein und gleich-

zeitig einen potenziellen pathophysiologischen Ansatz für die Erprobung von TLR3-Agonisten darstellen. Diese Substanzen werden derzeit in der adjuvanten Therapie von Krebspatientinnen geprüft. *Le ◀*

Berichte vom 7. Arbeitskreis Molekularbiologie der DGGEF in Münster, 19. bis 20.10.2007

## Endometriose erhöht Risiko für einige Krebsarten

Unabhängig von einer Schwangerschaft oder Geburt erhöht eine Endometriose das Risiko einer Patientin für bestimmte Krebsarten – speziell ein Ovarialkarzinom.

Das Team um Dr. Anna-Sofia Melin (Stockholm) hat über eine umfangreiche Analyse die gängige Hypothese widerlegt, nach der Endometriose und Nulliparität mehr als additiv wirken sollen. Als Grundlage für ihre Berechnungen haben Wissenschaftler des Karolinska Instituts anhand des nationalen Krebsregisters 63 630 Frauen nachverfolgt, die im Zeitraum zwischen 1969 und 2002 mit der Diagnose Endometriose aus schwedischen Kliniken entlassen wurden. In diesem Kollektiv traten 3 822 Krebsfälle auf.

Das Risiko für Ovarialkarzinome war im Vergleich zur Normalbevölkerung bei diesen Frauen um mehr als ein Drittel (37 %) erhöht. Eine Steigerung in der gleichen Größenordnung berechnete sich für endokrine Tumoren (38 %), Nierenkarzinome (36 %) und Schilddrüsenkarzinome (33 %). Etwas weniger stark fiel die Steigerung bei Gehirntumoren (27 %) und malignen Melanomen (23 %) aus, das Brustkrebsrisiko war nur wenig (8 %) erhöht.

Wie die Referentin weiter ausführte, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nulliparae und Frauen, die von einem oder mehreren Kindern entbunden worden waren. Das Ovarialkarzinom-Risiko war bei mehrfachen Müttern zwar



23. Jahreskongress  
1.-4. Juli 2007 in Lyon

trendmäßig, aber nicht signifikant vermindert. „Diese Daten legen die Möglichkeit nahe, dass die Endometriose selbst – und nicht die Unfruchtbarkeit – kausal mit dem Krebsrisiko verbunden sein dürfte.“

Als praktische Relevanz forderte die Gynäkologin, die Endometriose als Krankheit ernst zu nehmen und möglichst frühzeitig eine effektive Behandlung einzuleiten.

### Hoffnung auf neue Therapieoptionen

Wie Tiermodelle nahe legen, könnten sich in Zukunft auch neue Behandlungsstrategien etablieren, die der Angiogenese als zentralem Krankheitsgeschehen entgegen wirken: Im Nacktmausmodell reduzierte die Gabe von Dopamin-Agonisten die Bildung neuer Blutgefäße in Endometrioseherden. Beim Menschen sind Dopamin-Rezeptoren in diesen Läsionen nachgewiesen. „Wenn wir die Neoangiogenese im ektopen Endometrium vermindern können, lassen sich dadurch vielleicht auch die Rezidivraten nach operativen Eingriffen und langfristig möglicherweise auch das erhöhte Krebsrisiko reduzieren“, meinte Dr. Eburne Novella-Maestre (Valencia).

Ein Kollege der Harvard Universität setzt wiederum auf Strategien, die sich gegen dendritische Zellen richten. Diese Immunzellen unterstützen die Neoangiogenese, indem sie das Wachstum von Gefäßen fördern – auch bei intraabdominellen Tumoren.

Le ◀

### „Bio“ oder Umweltverschmutzung: Von Schafen lernen

Das in ländlichen Gegenden verbreitete „Odeln“ – das Ausbringen menschlichen Fäkalschlammes auf Felder – ist langfristig wohl ungünstig für den Nachwuchs von Schafen. Wenn weibliche Tiere vor und während der Trächtigkeit auf diesen „bio-

logisch gedüngten“ Wiesen grasen, fanden sich bei den Feten deutlich weniger Eizellen in den Ovarien als bei Feten, deren Mütter auf anorganisch gedüngten Wiesen weideten.

Die schottischen Wissenschaftler um Dr. Paul Fowler (Aberdeen) wollten langfristige Effekte von niedrigen Mengen gängiger Umweltstoffe erfassen und haben dazu bewusst das Schaf als „Versuchskaninchen“ gewählt. Anders als Mäuse und Ratten haben Schafe eine relativ lange Tragezeit, wodurch schädigende Einflüsse stärker zum Tragen kommen dürften.

Um den Effekt zu quantifizieren, haben die Schotten die Ovarien der Feten am 110. Tag der Trächtigkeit – entsprechend der 27. Schwangerschaftswoche beim Menschen – untersucht. Sie fanden nicht nur weniger Eizellen in den fetalen Ovarien, sondern auch eine Reihe von Veränderungen bei Protein-Untersuchungen. Bei männlichen Feten wurden ein reduzierter Testosteronspiegel und eine verringerte Zahl von Hodenzellen ermittelt. Dies weist darauf hin, dass der sich entwickelnde Fetus höchst empfindlich auf Umweltschadstoffe wie endokrine Disruptoren reagiert.

Die Wissenschaftler hoffen jetzt auf weitere finanzielle Unterstützung, um herausfinden zu können, wie sich der Nachwuchs weiter entwickelt – ob die Pubertät und langfristig auch die Fertilität gestört sind. Parallel dazu sind „Bio“-Weide-Experimente zu unterschiedlichen Zeiten der Trächtigkeit geplant, um Aufschluss über die Zeit der höchsten Sensitivität zu erhalten.

Le ◀



### Assistierte Reproduktion Je komplexer die Technik, desto eher Anomalien der Nabelschnur?

Kinder, die nach assistierter Reproduktion zur Welt kommen, sind häufiger untergewichtig. Den Grund für das erhöhte Risiko haben belgische Kliniker möglicherweise in Form von Plazentationsproblemen ermittelt: Je aufwendiger das angewandte Verfahren, desto häufiger waren Nabelschnur-Komplikationen.

Bei der Untersuchung in Ghent haben Dr. Ilse Delbaere und Kollegen Nabelschnur-Komplikationen bei mehr als 4 000 Zwillingschwangerschaften verglichen. Anhand des Ostflandrischen prospektiven Zwillingsregisters wurden 2 119 spontan konzipierte dizygote Zwillinge mit 2 234 dizygote IVF- und ICSI-Gemini ermittelt.

Anomalien des Nabelschnuransatzes – speziell eine Insertio velamentosa – waren bei spontan konzipierten Zwillingen in 3,6 % der Fälle dokumentiert. Bei IVF-Gemini war diese Rate doppelt so hoch (7,4 %) und bei ICSI-Zwillingen gar auf 10,4 % gesteigert.

Die Referentin vermutet aufgrund dieser Daten, dass die Implantation nach assistierter Reproduktion anders verlaufen könnte als im Normalfall: Wenn der Embryo beim Transfer an einer Stelle deponiert wird, an der die Wachstumsbedingungen nicht optimal sind, könnte sich die Plazenta „verlagern“ und dadurch eine initial zentrale Lage des Nabelschnuransatzes zu einer peripheren werden lassen. Dies wiederum würde einen erhöhten „fetal distress“ nach sich ziehen.

Das Team will jetzt prüfen, ob das Geburtsgewicht von IVF- und ICSI-Kindern immer noch erniedrigt ist, wenn Fälle mit Nabelschnur-Komplikationen aus der Statistik ausgeschlossen werden.

Le ◀



## Therapie der Inkontinenz

# Kognitive Leistungsfähigkeit im Alter beachten

Die Menschen in den Industrieländern werden immer älter. Als Kehrseite der Medaille leiden immer mehr Menschen an therapiebedürftigen altersassoziierten Krankheiten wie Harninkontinenz. Bei Blasenfunktionsstörungen handelt es sich um komplexe Krankheitsbilder, die nach einem differenzierten Diagnose- und Therapiemanagement verlangen, erläuterte Prof. Mark Goepel (Velbert) auf einem wissenschaftlichen Symposium während der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Berlin.

*„In der medikamentösen Therapie bei Blasenfunktionsstörungen sollte darauf geachtet werden, dass das gewählte Medikament die Gedächtnisleistung nicht negativ beeinflusst.“*

Die konservative Therapie der Blasenfunktionsstörungen wird von Anticholinergika dominiert. „Generell“, so Goepel, „sind alle zur Verfügung stehenden Substanzen ähnlich gut wirksam“. Allerdings, und das ist aus klinischer Sicht wichtig, unterscheiden sich Anticholinergika deutlich in ihrem Nebenwirkungsspektrum. Das betrifft insbesondere negative Effekte verschiedener Substanzen auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Gerade bei älteren, zumeist multimorbiden Menschen, sollte daher ein Therapeutikum gewählt werden, welches die Gedächtnisleistung allenfalls minimal tangiert, sagte Goepel. Mit Darifenacin (Emselex®) steht eine solche Substanz seit einiger Zeit zur Verfügung.

### Weitgehend selektive Blockade der M3-Rezeptoren

Anticholinergika wirken in der Behandlung der überaktiven Blase durch kompetitive Hemmung des

Acetylcholins an Muskarinrezeptoren. Die dabei angewandten antimuskarinergen Substanzen besitzen sämtlich eine unterschiedlich ausgeprägte Bindungsaffinität zu Muskarinrezeptoren. Von den fünf Rezeptorsubtypen (M1 bis M5) hat M3 die wesentliche kontraktionsvermittelnde Rolle in der Muskulatur der Harnblase. Wichtigster Muskarinrezeptor-Subtyp im Gehirn ist M1. Durch dessen Aktivierung oder Deaktivierung im frontalen Kortex und im Hippokampus werden kognitive Funktionen wie Orientierungs-, Konzentrations- und Merkfähigkeit beeinflusst. Deshalb kann eine Schwächung der Acetylcholin-Stimuli bei älteren Menschen – sei es durch Verlust von M1-Rezeptoren im Alter, oder durch eine Behandlung mit Antimuskarinika, die ins Gehirn gelangen und M1-Rezeptoren blockieren können – unter Umständen zu kognitiven Leistungseinbußen kommen.

Das Wirkprofil von Darifenacin zeichnet sich durch eine hohe in vitro Selektivität für M3-Rezeptoren aus. Eine Blockade der M1-Rezeptoren findet dagegen in therapeutischer Konzentration kaum statt. Als Folge davon treten unerwünschte zentralnervöse Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Darifenacin höchst selten auf.

***Darifenacin-Patienten schnitten hinsichtlich ihrer geprüften Gedächtnis- und Lernfunktion genauso gut ab wie unter Placebo***

Von der M3-Selektivität des Muskarinrezeptor-Antagonisten Darifenacin profitieren insbesondere ältere Inkontinenz-Patienten – auch solche die unter zentral-nervösen Erkrankungen oder Beschwerden leiden. Die Erfahrung mit dem Medikament sind heu-

te bei weitem ausreichend, um die Auswirkungen einer Behandlung mit Darifenacin auf die kognitiven Leistungen (vor allem auf die kognitiven Leistungen) beurteilen zu können. Goepel stellte hierzu die Ergebnisse einer klinischen Studie vor, an der 129 ältere Probanden mit einem mittleren Alter von 71 Jahren teilgenommen hatten. In einem Cross-over-Studiendesign wurde doppelblind die Wirkung unterschiedlich hoher Dosen von Darifenacin (7,5 und 15 mg) auf die kognitiven Funktionen überprüft. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo.

In einer weiteren, von Goepel erwähnten Studie, wurde Darifenacin mit Oxybutynin ER (Extended Release) verglichen (Darifenacin Dosierung bis zu 15 mg, Dosierung von Oxybutynin ER bis zu 20 mg). An dieser klinischen Studie waren 150 gesunde Probanden ab einem Alter von 60 Jahren beteiligt, 12,7 % der Teilnehmer waren über 75 Jahre alt. Das Studiendesign sah eine computergestützte Testbatterie zur Beurteilung der Substanzeffekte auf die Gedächtnisleistung am Ende von Woche eins, zwei und drei vor. Wie die Auswertung dieser Studie belegt, kam es unter der Therapie mit Oxybutynin retard zu einer signifikanten Reduktion der Gedächtnisleistung (Namen-Gesichter-Assoziationstest), nicht jedoch unter Darifenacin.

### Fazit

Insgesamt, so Goepel zusammenfassend, zeigt sich, dass mit Darifenacin ein sehr effektives Therapeutikum zur Behandlung der überaktiven Blase zur Verfügung steht. Besonders vorteilhaft ist die Tatsache, dass die Gedächtnisleistung unter der Therapie mit Darifenacin nicht negativ beeinflusst wird.

Red. ◀

Quelle: Vortrag Prof. Dr. med. M. Goepel „Inkontinenz im Alter“ auf dem Satellitensymposium „Neue Herausforderungen in der Urologie“ am 27. September 2007 in Berlin. Veranstalter: Bayer Schering Pharma.



Prof. Dr. med.  
Mark Goepel  
(Velbert)

## VITApusSpende: Erweiterung des Nabelschnurblut-Bankings



Prof. Dr. med.  
Wolfgang Holzgrewe  
(Basel)

„Nabelschnurblut ist eigentlich zu wertvoll, um es wegzuworfen.“

Eltern von Kindern, die ab dem 1. Januar 2008 geboren werden, können bei VITA 34 das Nabelschnurblut für ihr eigenes Kind und zugleich in ein öffentliches Spendenregister einstellen lassen. Diese erweiterte Möglichkeit der Stammzelleinlagerung kommt als VITApusSpende den Wünschen von 85 Prozent der schwangeren Frauen und Mütter entgegen, die – einer Umfrage der Zeitschrift „Eltern“ zufolge – das eingestellte Nabelschnurblut zwar in erster Linie für das eigene Kind reserviert sehen wollen, es aber spenden würden, wenn es einem anderen Kind das Leben retten kann.

Entscheiden sich künftige Eltern für die VITApusSpende, wird nach der Entbindung zunächst eine für sie kostenfreie HLA-Typisierung (Human Leukocyte Antigen) des Nabelschnurblutes vorgenommen, um die individuellen spezifischen Gewebemerkmale zu bestimmen, erläuterte Dr. Eberhard Lampeter, Vorstandsvorsitzender und ärztlicher Leiter der VITA 34 AG, auf einer Pressekonferenz in Leipzig. Diese Daten werden dann im gemeinnützigen Norddeutschen Knochenmark- und Stammzellspenderregister (NKR) – *Initiative Leben Spenden* gespeichert und über das nationale Zentralregister weltweit für Patienten, die eine Fremdspende benötigen, zur Verfügung gestellt, ergänzte Frau Dr. Marlena Robin-Winn vom NKR. Stimmen die Daten mit denen eines potentiellen Empfängers überein, werden die Eltern des Spenders benachrichtigt. Diese können dann entscheiden, ob sie die Stammzellen aus dem Nabelschnurblut dem Patienten zur Verfügung stellen oder weiter für ihr Kind aufbewahren möchten.

*„Die Idee der VITApusSpende ermöglicht es, Grenzen zwischen öffentlicher und privater Stammzell-Spende zu überwinden, ...“*

... kommentierte Prof. Wolfgang Holzgrewe (Basel) auf der Pressekonferenz. Denn jetzt brauchen sich Schwangere, die das Nabelschnurblut ihres Kindes aufbewahren wollen, nicht mehr ad hoc entscheiden, ob sie das Nabelschnurblut spenden, oder für ihr Kind aufbewahren möch-

ten. Die kombinierte, neue Option, bei der die Eltern dennoch das volle Verfügungsrecht über das Nabelschnurblut ihres Kindes behalten, entspricht auch einer vielfach von Ärzten vorgebrachten Anregung. Das neue Modell ist insbesondere auch von Gynäkologen positiv aufgenommen worden.

Falls sich die Eltern nach Benachrichtigung für eine Spende entscheiden, werden ihnen sämtliche Kosten zurückerstattet. Alle Mehrerlöse werden dem NKR zur Finanzierung von Stammzellspenden gestiftet.

### *Der Einsatz von Stammzellen aus Nabelschnurblut gewinnt zunehmend an Bedeutung.*

Allein in Europa helfen Stammzelltransplantationen jedes Jahr ca. 25 000 Menschen, lebensbedrohliche Krankheiten zu besiegen. In erster Linie sind es Krebserkrankungen und Störungen der Blutbildung. Zwei Drittel dieser Patienten benötigen eigene Stammzellen. Bei den anderen Patienten sind Stammzellen eines nahen Verwandten, im Idealfall eines Geschwisters, die erste Wahl.

Aufgrund größerer immunologischer Verträglichkeit von Nabelschnurblut müssen Spender und Empfänger in weniger Merkmalen übereinstimmen als bei Knochenmarkspenden. Die Auswertung einer US-Studie ergab, dass von 785 Kindern unter 16 Jahren mit akuter Leukämie die rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation von Nabelschnurblut mit einer Abweichung in einem oder zwei HLA-Merkma-

len genauso hoch war wie nach der Transplantation eines HLA-identischen Knochenmarks [1].

Im Gegensatz zu den Stammzellen aus dem Blut Erwachsener oder Knochenmark stehen Stammzellen aus dem Nabelschnurblut bei Bedarf sofort zur Verfügung. Das erspart dem Patienten eine längere Wartezeit, die bei den durch Chemo- oder Strahlentherapie stark geschwächten Patienten oft sehr kritisch ist. Zudem sind Stammzellen aus dem Nabelschnurblut aufgrund ihrer pluripotenten Eigenschaften über die Grenzen der Leukämiebehandlung hinaus einsetzbar. Stammzellpräparate von VITA 34 wurden bereits mehrfach zur Behandlung von Patienten sowie im Rahmen der medizinischen Forschung zur Herzinfarkt- oder Schlaganfalltherapie eingesetzt.

Vita 34 ist die führende Nabelschnurblutbank im deutschsprachigen Raum und feiert in diesem Jahr ihr 10-jähriges Jubiläum. Bislang haben bei VITA 34 über 43 000 Eltern das Nabelschnurblut ihres Kindes eingelagert. Durch die Kooperation von VITA 34 mit 900 Geburtskliniken ist die öffentliche Spende von Nabelschnurblut erstmals bundesweit möglich.

Malgorzata Klafke

[1] Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. 2007. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 369:1947-1954.

Quelle: Pressekonferenz „10 Jahre VITA 34“ am 15. November 2007 in Leipzig. Veranstalter: VITA 34 AG.

## ECCO-14: Neue und aktualisierte Daten zu Lapatinib in der Behandlung bestimmter Formen von Brustkrebs

Anlässlich des diesjährigen Treffens der führenden europäischen Onkologen, bei der 14<sup>th</sup> European Cancer Conference ECCO in Barcelona wurden neue und aktualisierte Daten zu Lapatinib vorgestellt: 1. Eine Analyse der Biomarker unter Lapatinib plus Paclitaxel versus Paclitaxel als First-Line-Therapie bei 580 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (abstract 2097) und 2. Aktualisierte Daten zu Wirksamkeit und Tumorgenetik aus einer Prüfung von Lapatinib plus Capecitabin bei ErbB2-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs (abstract 2096).

Lapatinib ist ein relativ kleines hydrophiles Molekül („small molecule“). Es ist ein Kinase-Inhibitor, der die Tyrosinkinase-Aktivität des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) und des ErbB2-Rezeptors hemmt. Als Targeted Therapy wird das Molekül bei Brustkrebs und weiteren Indikationen geprüft – darunter bei Nierenkrebs und bei Kopf- und Halstumoren.

Die Substanz ist in der Schweiz und den USA sowie einigen weiteren Ländern in der Kombination mit Capecitabin bei ErbB2-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom für Patientinnen zugelassen, die zuvor mit Taxanen, Anthrazyklinen und einer Trastuzumab-basierten Therapie behandelt worden sind. Die Zulassung für Deutschland und weitere europäische Länder ist beantragt.

### *Lapatinib hat sich in Kombination mit Paclitaxel bei nicht vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem ErbB2-positivem Brustkrebs als wirksam erwiesen*

In der Studie EGF 30001 wurde Lapatinib plus Paclitaxel mit Paclitaxel plus Placebo als First-Line-Therapie bei 580 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs verglichen. Die Untersucher um Prof. Richard Finn (Los Angeles) analysierten Biomarker bei Brustkrebspatientinnen, deren HER2-Status bei der Aufnahme in die Phase-III-Studie nicht bekannt war.

Die ersten Ergebnisse der Studie bestätigen den direkten Zusammenhang zwischen der Überexpression von ErbB2 und der Wirksamkeit von Lapatinib. In den Analysen korrelierten Biomarker bei 579 Patientinnen mit der klinischen Effektivität. Bei 91 Patientinnen ergab die retrospektive Beurteilung einen HER2-positiven Brustkrebs. In dieser Untergruppe wurden im Paclitaxel/Lapatinib-Arm statistisch signifikant bessere Behandlungsergebnisse erzielt als im Paclitaxel/Placebo-Arm:

- Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 34,4 Wochen in der Paclitaxel/Lapatinib-Gruppe und 22,6 Wochen in der Paclitaxel/Placebo-Gruppe ( $p = 0,007$ ).
- Die mediane Zeit bis zur Progression betrug entsprechend 35,1 Wochen gegenüber 25,1 Wochen ( $p = 0,01$ ).
- Ein vollständiges oder partielles Ansprechen wurde bei 60 % gegenüber 36 % der Patientinnen registriert.

Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs brachte die Kombination von Paclitaxel mit Lapatinib keinen zusätzlichen Nutzen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen betrafen Hautausschläge, Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen, Neutropenie und Schleimhautentzündungen. Todesfälle im Zusammenhang mit schweren unerwünschten Ereignissen waren im Kombinationsarm häufiger (2,7 vs. 0,6 %).

### *Aktualisierte Daten bestätigen die längere Zeit bis zur Progression der Erkrankung bei Einsatz*

### *von Lapatinib plus Capecitabin im Vergleich zu Capecitabin alleine*

In der Studie EGF 100151 verglichen Prof. John Crown (Dublin) et al. Lapatinib plus Capecitabin mit Capecitabin alleine bei 339 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2-positivem Brustkrebs, die zuvor mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab – nicht aber mit Capecitabin – behandelt worden waren.

Die Patientinnen erhielten randomisiert entweder 1 250 mg Lapatinib täglich plus Capecitabin 2000 mg/m<sup>2</sup>/Tag jeweils an den ersten 14 Tagen dreiwöchiger Zyklen oder das Capecitabin-Schema allein. Die Behandlung wurde so lange fortgeführt bis sich Zeichen der Krankheitsprogression einstellten oder die Toxizität nicht länger toleriert wurde.

Die Ergebnisse der Studie zeigten klare Vorteile für die Kombination Capecitabin/Lapatinib:

- Verlängerung der Zeit bis zur Progression um 46 % (27 versus 19 Wochen;  $p = 0,00013$ ).
- Gesamtansprechrate: 24 % versus 14 % ( $p = 0,017$ ).
- Ferner ließ sich durch die zusätzliche Gabe von Lapatinib das Risiko für Hirnmetastasen verringern 2 % versus 11 % mit Capecitabin alleine ( $p = 0,0445$ ).

Letzteres ist klinisch höchst bedeutsam, da sich bei etwa jeder dritten Patientin mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs Hirnmetastasen entwickeln. Mit den gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten überlebt von diesen Frauen nur jede fünfte länger als ein Jahr.

Unter der Behandlung mit Capecitabin plus Lapatinib traten Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen sowie das Hand-Fuß-Syndrom und Hautausschläge auf. jfs ◀

**Finn R, et al. 2007.** Biomarker analysis of lapatinib with paclitaxel as a first line treatment in 580 patients with metastatic breast cancer. 14<sup>th</sup> ECCO, abstract # 2097.

**Crown J, et al. 2007.** Lapatinib plus capecitabine in HER2+ advanced breast cancer (ABC): report of updated efficacy and genearray data. 14<sup>th</sup> ECCO, abstract # 2096.



## Weichen stellen bei jungen und älteren Frauen: Der Frauenarzt als Präventologe

Mit der Messung von Bauchumfang, Blutdruck und wenigen Laborparametern vor der Verschreibung von Hormonen oder einer Vakzinierung könnte



Prof. Dr. med.  
Armin Heufelder  
(München)

der Gynäkologe die Prävention in der Frauengesundheit noch effektiver machen, riet Prof. Armin Heufelder (München) als Präsident der Deutschen Gesellschaft für präventive Medizin bei der Jahrestagung in Tegernsee.

Hormone sind zwar ein wichtiger, aber eben nur ein Stein im Baukasten der Prävention. Zur Frauengesundheit gehört auch die Einschätzung des individuellen Risikos einer Patientin – selbst in jungen Jahren, denn Übergewicht entsteht nicht erst nach der Menopause. Mit der massiven Zunahme jugendlicher Adipositas ist eine Welle von Diabetes-Patientinnen vorprogrammiert. Deshalb ist das Maßband das wichtigste und einfachste Messinstrument. Ist der Bauchumfang größer als 94 cm, besteht meist schon eine Insulinresistenz. Dann sollte der Nüchtern-Insulinspiegel bestimmt werden. Ideal wäre ein Glukosetoleranztest. Auch das regelmäßige Blutdruckmessen sollte zum Standardprogramm gehören.

### Kritisches Zeitfenster nutzen, physiologische Hormone einsetzen

Ausschlaggebend ist das Alter: „Bei Frauen über 60 Jahren ist es heute obsolet, eine Hormontherapie zu beginnen. Beim Start kurz nach der Menopause dagegen überwiegt der Nutzen die Risiken bei weitem“, so sein Fazit fünf Jahre nach den ersten Ergebnissen der Woman's Health Initiative (WHI), der Subgruppenanalyse zum Koronarrisiko und der Anschlussstudie zum Koronarkalk bei frühen postmenopausalen Frauen. Heufelder plädiert jedoch grundsätzlich für eine risikominimierte Hormontherapie

hinsichtlich Thrombose und Brustkrebs durch die gezielte Auswahl der physiologischen Hormone und die transdermale Applikation der Estrogene.

Das Thromboserisiko steigt mit dem Alter, Übergewicht und bei oraler Estrogengabe. Zumindest alle übergewichtigen Frauen sollten deshalb transdermal behandelt werden, rät Heufelder, der selbst generell nur perkutanes Estradiol einsetzt.

Beim Brustkrebsrisiko unter kombinierter Hormontherapie haben sich synthetische Gestagene als ungünstig erwiesen. Natürliches Progesteron ist nach einer französischen Kohortenstudie mit dem geringsten Risiko verbunden.

### Vor dem Absetzen erneuter Gesundheitsstatus

Der Endokrinologe ist überzeugt, mit dieser individuell angepassten, risikoadaptierten Hormontherapie bei frühen postmenopausalen Frauen mit klimakterischen Symptomen Koronar-Erkrankungen und Osteoporose sinnvoll vorzubeugen. Um individuelle Risiken zu berücksichtigen, reichen wenige Laborparameter aus: Triglyzeride, LDL, HDL, bei familiärem Risiko zusätzlich Lipoprotein a.

Eine Frau mit erhöhten Triglyzeriden und LDL, Hypertonie und einem Bauchumfang über 94 Zentimeter ist ein klarer „Fall“ für den Internisten. Bei Ex-Raucherinnen mit normalen Fettwerten gibt die Intima-Media-Dicke an den Karotiden Aufschluss über mögliche atherosklerotische Veränderungen – auch hier ist eine orale Hormontherapie ungünstig.

Bei Frauen mit niedrigem Risiko spricht laut Heufelder alles für eine Hormontherapie, wenn Hitzewallungen bestehen. Die niedrigste wirksame Dosis ist am einfachsten mit einem Gel (etwa Gynokadin® Dosiergel) zu ermitteln.

Ob Hormone tatsächlich nur kurzfristig gegeben werden sollten, darüber ist seiner Ansicht nach noch nicht das letzte Wort gesprochen, wenn die Therapie im kritischen Zeitfenster begonnen wurde und eine Prävention das Ziel ist. Soll die Therapie aber beendet werden, emp-

fehlt der Endokrinologe ein graduelles Ausschleichen, wofür sich ebenfalls die Gelform anbietet. „Vorher sollten jedoch erneut die Risikofaktoren erhoben werden“, so Heufelder. *Red.* ◀

Quelle: „Prevention Days“, Jahressymposium der Deutschen Gesellschaft für präventive Medizin, 19.–21.10.2007, Tegernsee

## Let's talk about sex: Bessere Kommunikation über Sexualstörungen

Viele Patientinnen trauen sich nicht „Ihr vermindertes sexuelles Verlangen in der Praxis von sich aus anzusprechen“ erzählte Dr. Anneliese Schwenkhagen beim Medienseminar „Let's talk about sex“ in Hamburg. Die Gründe sind oft Scham oder die Unwissenheit über Therapiemöglichkeiten.

Die Initiative beim Thema Lustlosigkeit sollte vom Arzt ausgehen. In dem Gespräch kann der Arzt/die Ärztin das Thema sensibel einleiten, zum Beispiel mit der Frage „Viele Frauen leiden in den Wechseljahren an Lustlosigkeit – Wie ist es bei Ihnen?“ veranschaulichte Dr. Anneliese Schwenkhagen gemeinsam mit Prof. Dr. Johannes Bitzer.

Ärzte sollten Techniken der Gesprächsführung erlernen, damit sie sich nicht unsicher und überfordert in einem Gespräch über Sexualität wiederfinden. Auch der neue Kurzfragebogen B-PFSF® (Brief Profile of Female Sexual Function) kann als Hilfsmittel verwendet werden, um die Kommunikation über die sexuelle Lustlosigkeit in der ärztlichen Praxis zu thematisieren.

Bei der Behandlung weiblicher Sexualstörungen sollten jedoch auch immer andere ganzheitliche Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden, denn im seltensten Fall liegen ausschließlich physische Ursachen vor. Auch Paarberatung, Psychotherapie, Sensate Focus oder einfach nur die Stärkung der persönlichen Interessen und Fähigkeiten der Patientin helfen, sexuelle Lustlosigkeit zu überwinden. *nk* ◀

Quelle: Medienseminar „Let's talk about sex“ am 15. November 2007 in Hamburg. Veranstalter: Procter and Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH

## HPV-Impfung: Breites Nutzenprofil von Gardasil

Der Impfstoff Gardasil® ist weltweit in bisher 86 Ländern zugelassen. In Deutschland wird er seit einem Jahr eingesetzt. Der tetravalente Impfstoff richtet sich gegen die vier humanen Papillomavirustypen 6, 11, 16 und 18. „Das besondere Potenzial des Impfstoffs in der Vermeidung HPV-assoziiierter Genitalerkrankungen liegt in seinem breiten Nutzenprofil“ betonte Dr. Friederike Giseking (Hamburg) während einer Pressekonferenz in Berlin. „Zusätzlich zu Gebärmutterhalskrebs und Vorstufen des Vulvakarzinoms kann die Impfung auch Genitalwarzen vermeiden, die sich bereits wenige Wochen nach Infektion mit den HPV-Typen 6 und 11 bilden können.“

„Im Beratungsgespräch weisen wir besonders darauf hin, dass die HPV-Impfung kein Ersatz für die regelmäßige Krebsfrüherkennung ist“, berichtete Dr. Sabine Anthuber (München) auf der Presseveranstaltung. „Die Impfung kann vor Krebsvorstufen und Gebärmutterhalskrebs, der durch HPV 16 und 18 verursacht wird – das trifft auf fast drei Viertel der Zervixkarzinome zu – schützen. Die Früherkennung ist hingegen keine primärpräventive Maßnahme – sie hilf

aber, bereits pathologisch veränderte Zellen zu erkennen und entsprechend zu behandeln. Die optimale Vorbeugung liegt für Mädchen und Frauen in der Kom-

bination aus Impfung und Früherkennung“ sagte die Gynäkologin. *Red.* ◀

Quelle: Pressegespräch „Ein Jahr Gardasil: Ein Impfstoff setzt neue Maßstäbe“ am 26. Oktober 2007 in Berlin. Veranstalter: Sanofi Pasteur MSD GmbH.

## Brustkrebs – Was bewegt die Patientinnen?

Die Initiative „Brustkrebs bewegt“ will an Brustkrebs er-



krankten Frauen helfen und widmet sich verstärkt dem Thema Psycho-Onkologie. Nach der Diagnose und in den darauf folgenden Monaten empfinden es betroffene Frauen meist als sehr hilfreich, wenn sie psycho-onkologische Unterstützung bekommen. Leider, so zeigt eine aktuelle Umfrage der Initiative unter Brustkrebspatientinnen, erfahren viele Frauen nichts von den Möglichkeiten einer Beratung und Hilfestellung und fühlen sich auf sich allein gestellt. Die Frauen, die eine psycho-onkologische Begleitung in Anspruch genommen haben, empfinden dieses Angebot als sehr hilfreich und wünschen sich einen Ausbau der vorhandenen Möglichkeiten, so die Umfrage. Die Ini-

tiative „Brustkrebs bewegt“ stellte im Rahmen einer Pressekonferenz ein neues Angebot vor: Ab sofort steht allen interessierten Frauen und ihren Angehörigen und Freunden die Broschüre „Psycho-Onkologie: Was meiner Seele gut tun kann“ zur Verfügung.

Entgegen der landläufigen Meinung, dass die Erstdiagnose für betroffene Frauen die schwierigste Situation sei, fürchten Ärzte und Patientinnen vielmehr den Rückfall, das Wiederauftreten der Erkrankung oder die Entdeckung von Metastasen. *Red.* ◀

Die Broschüre zur Psycho-Onkologie und alle weiteren Materialien der Initiative können angefordert werden bei der Initiative „Brustkrebs bewegt“, Postfach 130 120, 50495 Köln, [www.brustkrebsbewegt.de](http://www.brustkrebsbewegt.de)

### IMPRESSUM

#### Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.  
Joachim F. Schindler

#### Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

#### Redaktion:

M. Klafke (mk), S. Brandis (sb),  
I. Maison (mai), H. Schorn (her)

#### Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. A. Heufelder  
Dr. med. J. Kociszewski  
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl  
Prof. Dr. med. H.v. Mathiessen  
Prof. Dr. med. A.O. Mueck  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

#### Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le)  
Dr. R. Manz (rm)

#### Verlag:

pro anima medizin medien OHG  
Amselstr. 18  
45472 Mülheim a.d. Ruhr  
Tel.: (0208) 3056-166,  
Fax: (0208) 3056-167  
E-Mail: [info@pro-anima.de](mailto:info@pro-anima.de)

#### Layout/Satz:

Tobias Schindler

#### Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG  
Amselstr. 18  
45472 Mülheim a.d. Ruhr  
Karin Burghardt  
Tel.: (02054) 15529,  
Fax: (02054) 15528  
E-Mail: [anzeigen@pro-anima.de](mailto:anzeigen@pro-anima.de)

#### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom  
01. Januar 2007

#### Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 14 000

#### Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

#### Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)  
Euro 60,- inkl. Porto und Versand, Einzelheft: Euro 12,-

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

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

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019

