NEWSLETTER

3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e.V.

INHALT

BGGF Kongress 2020
- ▶Eröffnungsvortrag „Frauenheilkunde in den 20er-Jahren“
- ▶Anwendung Misoprostol/ Cytotec: Pro & Contra Kainer/Husslein
- ▶Wissenschaftspreis 2020
- ▶Posterpreise 2020

Junges Forum
- ▶Sprecher JF gesucht
- ▶Kursprogramm u. a.
  Basiskurs ‚Urogynäkologie‘ 20.+21.11.2020, Memmingen
  Basiskurs ‚Der Weg in die Niederlassung‘ 23./24.10.2020, Ingolstadt

SPOTLIGHT

‚BGGF 2020'
- **▶Anwendung Misoprostol/ Cytotec: Pro & Contra Kainer/Husslein**

Die BGGF ist rund um die Uhr für Sie da! Besuchen Sie uns und informieren Sie sich über das Kursprogramm des Jungen Forums der BGGF unter: **www.bggf.de**

Sie haben Fragen, Anregungen, wünsche? Mailen Sie uns: **info@bggf.de**
Wir sind gerne für Sie da!

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Heute hätte der Vorhang sich heben sollen. Nach einer anregenden, sicherlich auch kontrovers zu diskutierenden Eröffnungssitzung im großes Thomas-Dachser-Auditorium wären wir in den Gartenanlagen der Hochschule Kempten spazieren gegangen, hätten den persönlichen Austausch gepflegt. Das Wetter herrlich, und somit das Allgäu sich von seiner besten Seite zeigend. Leider kam dann SarsCoV-2, und dieser Kongress bleibt eine Erinnerung an eine Veranstaltung, die es nie gegeben hat.

Natürlich ist auch eine Hybrid-Veranstaltung, wie sie nun die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe für ihren Kongress plant, diskutiert worden. Dem Vorstand der BGGF war eine solche Lösung aber zu unsicher. Allein die zeitgerechte Absage erschien uns geeignet, unsere Gesellschaft vor weiterem, auch finanziellem Schaden zu bewahren.

Dieser Newsletter soll nun zumindest einige Inhalte des geplanten Kongresses wiedergeben. So finden Sie die Kurzfassungen der Eröffnungsvorträge von Wolfgang Küpker und Ricardo Felberbaum zum Kongress-Motto „Frauenheilkunde in den 20er-Jahren“. Außerdem die mit Spannung erwarteten Pro- und Contra-Beiträge von Franz Kainer und Peter Husslein zur Diskussion um eine Verwendung von Misoprostol für die Geburtseinleitung.

Den Abschluss bilden dann die mit den Posterpreisen prämierten Abstracts, sowie die mit dem Wissenschaftspreis der BGGF ausgezeichnete Arbeit.

Wir wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen dieses Kongress-Newsletters!

Mit herzlichen Grüßen verbleiben wir

Ricardo Felberbaum	Achim Wöckel	Christian Dannecker	Alexander Puhl
1. Vorsitzender	2. Vorsitzender	1. Schriftführer	2. Schriftführer

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Eröffnungsvortrag
„Frauenheilkunde in den 20er-Jahren“
Wolfgang Küpker

Die Zwanziger…….

Der Grosse Krieg ist vorbei. An die 20 Millionen Menschen haben ihr Leben gelassen. Die dritte Pandemie-Welle der Spanischen Grippe ebbt ab. Weitere 50 Millionen haben sie nicht überlebt. Der grosse deutsche Ökonom Max Weber ist ihr erlegen. Ernst Wertheim stirbt in Wien ebenfalls an der Grippe. Carl Clauberg beginnt sein Medizinstudium.

Es beginnt ein Jahrzehnt der Widersprüche, der Exzesse und der gesellschaftlichen und politischen Unsicherheit. Der Jazz erobert die Herzen, Flappers tanzen bis zur Besinnungslosigkeit bis tief in die Nacht. Drogen helfen in Zeiten, eine unklare Zukunft auszuhalten. Mondänes Großstadtleben kontrastiert Armut und Elend. Die Neue Sachlichkeit spiegelt das Leben illusionslos und nüchtern. Die Erfahrung von Sinnlosigkeit und Zerstörung wütet literarisch im Dadismus.

Die deutsche Demokratie der Weimarer Republik lernt täglich dazu. Revolution und linker Agitprop sind erfolglos. Politische Morde und Übergriffe rechter Terrororganisationen bedrohen Staat und Existenzen. Ausländisches Kapital begründet jedoch einen stetigen ökonomischen Aufschwung.

1920 erscheint der Grundriss der menschlichen Erblichkeitslehre und Rassenhygiene, publiziert von den Professoren Bauer, Fischer und Lenz. Rassenhygienische Theorien und Veröffentlichungen sind nicht neu. Bereits 1904 konstatierte Forel ‚Wenn dann die schlechteste Menschenware Dutzende von Dummköpfen, Verbrechern, Krüppeln, Tuberkulösen und sonstigen Missgestalten erzeugt hat, bauen wir überall Irrenanstalten, Siechenhäuser, Korrektionshäuser, Idiotenanstalten, Epileptikeranstalten, Altersasyle und Zuchthäuser, um die schlimmsten Früchte ihrer Entartung auf unsere Kosten zu versorgen. Und wir merken nicht, dass diese Art Humanität die Kulturmenschheit allmählich zugrunde richtet'.

Zu Beginn der Weimarer Republik nahm der neu gegründete Reichsgesundheitsrat Massnahmen zur Überwachung und Kontrolle des Reproduktions- und damit des Sexualverhaltens der gesamten Bevölkerung an, um die Bevölkerung nach erbbiologischen Kriterien lenken zu können. 1927 wurde das Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, Menschliche Erblehre und Eugenik gegründet, gewissermassen als wissenschaftliches Pendant zu einer eugenisch orientierten Sexual- und Familienpolitik. Über eheberatende Institutionen hinaus war eine gesetzgebende Festschreibung einer gelenkten Eugenik jedoch parlamentarisch (noch) nicht durchsetzbar. Gleichwohl bestand seitens der deutschen Bevölkerung starkes Interesse an der Thematik. Dem Rechnung tragend eröffnete Magnus Hirschfeld eine Sexualberatungsambulanz im 1919 gegründeten Institut für Sexualwissenschaft.

Zweifelsfrei stand die Weimarer Republik unter extremem sozioökonomischen Druck. Die gesellschaftliche Problematik biologistisch umzudeuten, um der liberalen Moderne Einhalt zu gebieten und ein völkisch determiniertes Erbgut zu gewährleisten, lag in der Kontinuität lange vorbestehendem eugenischen Gedankengutes, in erster Linie eine Errungenschaft von vornehmlich Medizinern.

Explizite Forderungen nach Auslöschung unwerten Lebens wurden 1920 vom Freiburger Psychiatrie-Professor Erich Hoche und dem Juristen Karl Binding in der Schrift 'Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens' niedergelegt. Solch Forderungen wurden jedoch in der wissenschaftlichen Gemeinde seinerzeit stark kritisiert, wenngleich solch

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Eröffnungsvortrag
„Frauenheilkunde in den 20er-Jahren“
Wolfgang Küpker

spezifisches Gedankengut auch international Fürsprecher hatte. Immerhin gab es umfassende Publikationen zur eugenischen Sterilisation aus den USA.

Auch die deutsche Gynäkologie, allen voran Walter Stoeckel, sieht hier noch keine klinische Notwendigkeit, serielle Sterilisationen aus Gründen der Volksgesundheit zum Programm zu machen. Das wird sich nach 1933 substantiell ändern. Die Gynäkologie erfreut sich an Innovationen wie der Einführung der Zervixzytologie durch George Papanicolaou und die Kolposkopie durch Hans Hinselmann. Der Gleichschritt in das Verderben wird später vollzogen und vergiftet nahezu die gesamte deutsche Frauenheilhunde.

Noch ist die deutsche Wissenschaft international geprägt, wenngleich ihr Superstar Albert Einstein zunehmend reaktionär gestimmter deutscher Universitätsdogmatik ausgesetzt ist. Die Atmosphäre akademischer Freiheit wird zunehmend dunkler durch national und völkisch geprägte Denkungsart.

1924 veröffentlicht Thomas Mann seinen Roman 'Der Zauberberg'. In der Höhe der Schweizer Alpen in Davos werden wir Zuhörer der politischen und menschlichen Zerrissenheit jener Jahre.

Gleichsam als Abbild in der Realität findet 1929 die Davoser Hochschulwoche statt. Hier werden wir Zeuge einer berühmten Disputation zwischen dem jungen Martin Heidegger und dem arrivierten Philosophie-Professor Ernst Cassirer, in der es in der Rückschau um nichts anderes geht als um das zukünftige Menschenbild. Während Cassirer eine rationale und vernunftsbetonte Kultur adressiert, brilliert Heidegger mit einem neuen düsteren Menschenbild, das den Menschen auf sein unerträgliches Sein zum Tode festlegt. Während Cassirer die Kultur als Anker eines gelingenden Lebens auswirft, will Heidegger den Menschen aus kulturellen Bequemlichkeiten herausreißen, ihn in seine eigentliche Existenz zwingen. Nicht eine denkende Vernunft, sondern ein radikales Abwenden hin zu einer neuen Lebenswirklichkeit, ist die Devise. Es ist hinlänglich bekannt, dass sich Heidegger nur wenig später dem Nationalsozialismus andient, derweil Cassirer, der jüdische Rektor der Universität Hamburg, nach Amerika ins Exil muss.

Es kommt ganz anders. Gerade hat die neue deutsche Demokratie seine ersten Gehversuche erfolgreich begonnen, kommt der New Yorker Börsencrash 1929. Die grosse Rezession naht, die Weltwirtschaftskrise trifft hart. Antihumanismus, antidemokratisches Gedankengut und vernunftsfreier Nationalismus haben leichtes Spiel. Das Desaster naht.

Prof. Dr. med. Wolfgang Küpker
IVF Baden-Baden
Kinderwunschzentrum
Beethovenstraße 2
76530 Baden-Baden
Telefon 07221-7021701
Fax 07221-7023193
E-Mail: info@ivf-badenbaden.com
www.ivf-badenbaden.com

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Eröffnungsvortrag
„Frauenheilkunde in den 20er-Jahren“
Ricardo Felberbaum

Frauenheilkunde in den 20er-Jahren

Wo stehen wir ?
Wo treibt es uns hin ?

Der Traum der Vernunft gebiert Monster. Die Richtigkeit dieser Sentenz von Francisco de Goya, im 18. Jahrhundert in seinen Capriccios niedergelegt, hat Wolfgang Küpker in seinem das vergangene Jahrhundert betrachtenden Vortrag belegt. Wenn die Wissenschaft, und hier besonders die Medizin, und ja, besonders wenn die Frauenheilkunde und Fortpflanzungsmedizin – zu der ich auch die Geburtshilfe zähle – sich ihrer Menschlichkeit entledigt, wenn sie diese Entmantelung zulässt, wenn eine sprituelle Leere ersetzt wird durch andere Theoreme, dann kann Schreckliches geschehen.

Mehr oder weniger durch Zufall in dieses Amt gekommen, so wie auch durch Fügung und großes Glück in diesem schönen Teil Bayerns angekommen – nun zum Wechsel des Jahrzehnts nach der Darstellung der geistigen Situation der Zeit in den 20er Jahren des vorigen Jahrhunderts, und in dem Wissen, worin dieser wissenschaftliche „stream of consciousness“ dann damals mündete, eine Standortbestimmung unseres Fachs und unserer eigenen Situation vorzunehmen, das fällt mir wirklich nicht leicht. Denn natürlich bin ich davon überzeugt, dass sich die Geschichte nicht wiederholen wird, und natürlich glaube ich mit unverbesserlichem Optimismus, dass Alles sich zum Besseren entwickeln wird. Auch wenn natürlich jeder, der mit einer gewissen Sensibilität in diesen Dingen ausgestattet ist, bemerkt, wie sich brauner Dreck in unserer Gesellschaft wieder bemerkbar macht. Und es stellt sich schon die Frage, welche Art von Gesundheitspolitik in diesen Köpfen sich entwickelt, die eine Änderung unserer Erinnerungskultur um 180 Grad fordern.

„Die Finanzierung unseres Gesundheitswesens wird durch allgemeine politische Fehlentwicklungen bedroht: Die von den Kassen zu tragenden Kosten für Migranten, Flüchtlinge und Asylbewerber laufen aus dem Ruder und durch die verfehlte Zinspolitik der europäischen Zentralbank können die kapitalgedeckten privaten Krankenversicherungen keine ausreichenden Rücklagen mehr bilden.“

„Unser Sozialstaat kann nur erhalten bleiben, wenn die geforderte finanzielle Solidarität innerhalb einer klar definierten und begrenzten Gemeinschaft erbracht wird.“

So steht es im Wahlprogramm der AFD 2017. Wir als Deutsche Ärzteschaft, und ja, wir als bayerische Gynäkologen und Geburtshelfer müssen all unsere Kräfte sammeln, um eine solche auf eine klar definierte und begrenzte Gemeinschaft definierte Solidarität, die Nichts anderes als eine Ausgrenzung der nicht zu dieser völkischen Gemeinschaft gehörenden Menschen aus der Gesundheitsversorgung bedeutet, zu verhindern und zu verdammen!

Aber auch ohne das Wiedererstarken der nationalen Rechtspopulisten hinsichtlich seiner Bedeutung für die Entwicklung unseres Gesundheitswesens weiter zu thematisieren, so sind die aktuellen Stolpersteine, die Fehlentwicklungen in der Medizin, und hier unter besonderer Betrachtung der Frauenheilkunde zu erkennen, lokal, national, und weltweit. Wir erleben eine Auseinandersetzung mit apokalyptischen, unseren ganzen Planeten betreffenden Szenarien, bleiben aber völlig regungslos angesichts des Flüchtlingselends. Wie mag die Versorgung der Frauen und Schwangeren in einem Lager wie das auf der Insel Lesbos sich gestalten? Ich mag es mir nicht vorstellen. Wo sind die Hunderttausenden von Schulkindern, die gegen das Elend ihrer Altergenossen in diesen Lagern

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Eröffnungsvortrag
„Frauenheilkunde in den 20er-Jahren“
Ricardo Felberbaum

aufbegehren? Wo ist die heilige Greta der Flüchtlingskinder? Sind wir alle schon so abgestumpft? Ich taumele manchmal regelrecht bei all diesem Gewusel der Gedanken in meinem Kopf. Hier bei uns Jugend-, Schönheits- und Gesundheitswahn, dabei fortschreitende sprituelle Entleerung und ertrinkende Menschen im Mittelmeer. Ich bekomme das nicht mehr in ein geordnetes Bild, und ich könnte mir vorstellen, dass es Ihnen ebenso geht. Wo und wie soll das enden? Die Covid 19-Pandemie erscheint mir im Vergleich dazu als vergleichsweise leicht zu beschreibendes Problem. Also konzentriere ich mich nun auf die Dinge, die ich besser zu verstehen glaube.

Mit den Grundentscheidungen im Rahmen der GKV-Gesundheitsreform im Jahr 2000 zur Einführung eines DRG-Fallpauschalensystems wurde die Krankenhausfinanzierung umfassend neu ausgerichtet. Es war die Rede von der „größten Strukturreform im Gesundheitswesen seit knapp 30 Jahren“, so zumindest mit den Worten des Bundesgesundheitsministeriums. Es galt, für mehr Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zu sorgen. Das Fallpauschalengesetz von 2001 forderte dann mehr Transparenz, Wirtschaftlichkeit und Qualität. Seit diesem Zeitpunkt haben wir erlebt, wie in unseren Kliniken die Ökonomie den Primat vor der Medizin zugesprochen bekam. Geschäftsführungen formulierten Ziele wie das der Umformung unserer Kliniken zu „Profit-Zentren“, wobei dieses Unwort aus gutem Grund auch von diesen Geschäftsführungen selbst nicht mehr in den Mund genommen wird. Und auch wenn ich mich dafür verbürge, dass die Qualität der medizinisch erbrachten Leistungen nicht gelitten, ja sicherlich im Vergleich zu dem Stand der Wissenschaft vor fast 20 Jahren ohne jeden Zweifel sich verbessert hat, so haben wir doch eine Verdichtung der Arbeit, eine Setzung falscher sog. „incentives“ und eine Entmenschlichung unserer Krankenhausrealität erlebt, die wir uns früher nicht hätten vorstellen können. Während die Bedeutung der “sprechenden Medizin“ immer wieder betont wurde, entwickelte sich in den Kliniken eine Fließbandmentalität, der nur mit größter Anstrengung Widerstand geleistet werden konnte. Und es ist tatsächlich Zeit, sich mit höchstem Respekt bei unseren Krankenpflegerinnen und Krankenpflegern zu bedanken, die trotz immer radikalerer Reduzierung ihrer Schichtbesetzungen an ihrem Berufethos festgehalten haben. Völlig unabhängig von den durch die Covid 19-Pandemie geforderten Anstrengungen. Pandemie erscheint mir im Vergleich dazu als vergleichsweise leicht zu beschreibendes Problem.

Die sich nun anbahnende Verschlechterung der finanziellen Lage wird aber die Toxizität des Fallpauschalensystems weiter erhöhen. Rabiat wird eine Bereinigung der Krankenhauslandschaft betrieben, die ich ablehne! Wenn geburtshilfliche Stationen geschlossen werden, weil sie als wirtschaftlich nicht rentabel angesehen werden, wenn das Heil alleine in der Zentralisierung, und damit in der weiteren Vermassung unserer Tätigkeit gesehen wird, dann haben wir die schiefe Ebene längst betreten.

Und hier muss ohne Wenn und Aber die Entscheidung der bayerischen Staatsregierung gelobt werden, mit entsprechender finanzieller Unterstützung Geburtshilfen in der Größenordnung von 300 – 800 Geburten per anno, die fraglos eine Existenzberechtigung haben – umso mehr in einem Flächenstatt wie Bayern – die weitere Existenz zu ermöglichen.

Unser Fach macht zur Zeit sprunghafte Fortschritte. Die Heilung des Unheilbaren scheint möglich zu werden. Vorträge zu diesen Entwicklungen sollten sie hier in den Tagen des 94. Kongresses der BGGF hören. Triumphe der Wissenschaft und Triumphe des wissenschaftlichen Willens. Aber möglicherweise nicht mehr bezahlbar. Die soziale Spaltung kann zu einer Klassenmedizin führen, die mit dem, was wir hier bei

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Eröffnungsvortrag
„Frauenheilkunde in den 20er-Jahren“
Ricardo Felberbaum

uns diskutieren – seien dies nun Bürgerversicherung oder Terminvergabegesetz – Nichts mehr zu tun hat. Auf der anderen Seite Übergriffigkeiten, wie die Veränderung der Keimbahn mit Hilfe der Reproduktionsmedizin und der Technik des Genetic-Engineerings – wie unlängst in China geschehen – , die einem „genomic enhencement“ dienen sollen, Ideen die zu anderen Zeiten als Traum der Vernunft bereits Fürchterliches bewirkten. Und dies im Zusammenspiel mit alten überkommenden Frauenbildern, die wieder die Mutterschaft als einzig sinnstiftendes Ereignis im Leben einer Frau plakatieren. Sie sehen, dass das Feld der Diskussionen weit ist.

Dabei ist es hohe Zeit, wieder den Primät der Medizin vor dem der merkantilistischen Verwaltung unserer Kliniken einzufordern! Um dies aber zu erreichen, muss auch der Blick auf unseren eigenen Berufsstand sich wieder ändern! Dabei ruht meine Hoffnung auf der nun in das Berufsleben eintretenden Generation, die sich hoffentlich von dem völlig verfehlten Konzept der „Work-Life-Balance“ wieder entfernen wird. Denn unser Beruf, der der Frauenheilkunde und Geburtshilfe wird und muss immer integraler Bestandteil unseres Lebens sein, wenn er erfolgreich und für uns erfüllend sein soll. „Work“ und „Life“ sind untrennbar miteinander verwoben!

Diese manichäisch anmutende Trennung von Arbeit und Leben ist ein Fehler! Sie hat zur spirituellen Entleerung unseres Berufes, unserer Berufung mit beigetragen, in unsäglicher konzertierter Aktion mit der reinen Ökonomisierung unserer Kliniken. Und die sich abzeichnende Rezession – durch die aktuelle Pandemie verstärkt – , die auch vor unseren Krankenhäusern natürlich nicht halt machen wird, wird uns Anstrengungen abfordern, die wir, wenn wir unseren Versorgungsauftrag erfüllen wollen, nicht mit optimierten Arbeitszeiten werden leisten können. Ich flehe Sie regelrecht an, sich mit Begeisterung, Mut und einem gewissen Maß von Bereitschaft zur Aufopferung in Ihren Beruf zu werfen. Nur unser Beruf, den ich weiterhin für den schönsten aller Künste und Handwerke halte, den des Arztes, und hier ganz besonders den der Frauenärztin und des Frauenarztes, kann uns, – völlig unabhängig von unserem religösen Hintergrund – wenn wir nur das Fundament der Mitmenschlichkeit und des Humanismus nicht verraten, immer eine Sinnstiftung geben.

Und damit ende ich – überzeugt davon, dass auch in 25 Jahren unser Fach in einem sozial gerechten, demokratischen und vom braunen Dreck gereinigten Deutschland blühen wird.

Ich wünsche Ihnen allen, uns allen, einen schönen Kongress, einen schönen BGGF 2020!

Ricardo E. Felberbaum, am 30.7.2020

Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum
Ärztlicher Direktor
Klinikum Kempten & Klinik Immenstadt
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikverbund Allgäu gGmbH
Robert-Weixler-Str. 50, 87439 Kempten
Tel. 0831 530-3393, Fax 0831 530 3457
ricardo.felberbaum@klinikum-kempten.de
www.klinikum-kempten.de

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Kurzbeitrag für den entfallenen Beitrag auf dem Bayerischen Kongress in Kempten.

PRO „Cytotec“ in der Geburtshilfe

Franz Kainer

Wissenschaftliche Diskussionen sollten in Fachjournalen und nicht in der Laienpresse stattfinden. Aber wie man im Management der derzeitigen Pandemie sieht, können sich Wissenschaftler nicht in ein Glashaus zurückziehen, sondern müssen sich der öffentlichen Debatte stellen, wenn es um wissenschaftliche Probleme geht die Konsequenzen für einen Teil der Bevölkerung haben. Das wissenschaftliche Problem der Geburtseinleitung ist nun zweifelsohne ein Thema, das für eine große Anzahl von Patientinnen von hoher klinischer Relevanz ist.
So hat ein Beitrag in der Süddeutschen Zeitung vom 12.02.2020 mit dem Titel „Cytotec hat zahlreiche Todesfälle verursacht“ vermittelt, dass Ärzte dieses gefährliche Mittel verwenden, obwohl es nicht zugelassen ist. Als Grund wurde angegeben, dass das gefährliche Mittel bevorzugt eingesetzt wird, weil es billiger ist als die zugelassenen Medikamente zur Geburtseinleitung. Zusätzlich wurde das Thema auch vom BR-Fernsehen am 11.02.2020 um 21.45h im Ersten Programm in der Sendung „reportMünchen“ mit dem Titel „Geburtseinleitung: Ärzte geben gefährliche Tablette“ thematisiert. Es ist nun zunächst erfreulich, dass geburtshilfliche Themen als so wichtig eingestuft werden, dass sie einem breiten Publikum zugänglich gemacht werden. Die schlecht recherchierte und fachlich einseitige Darstellung hat jedoch verständlicherweise Empörung darüber ausgelöst, dass Ärzte aus finanziellen Gründen Frauen und Kinder bewusst schädigen und zudem war die Angst bei vielen Schwangeren sehr groß, dass Ihnen nun auch das todbringende Medikament verabreicht wird. Würden die Meldungen in der Laienpresse auf gut recherchierte Tatsachen beruhen, dann wäre eine Diskussion “PRO Cytotec“ ethisch kaum noch vertretbar. Was sind nun aber fachliche Gründe, die den Einsatz von Cytotec® in der Geburtshilfe weiterhin rechtfertigen:

Cytotec ®und Schwangerschaftsbeendigung bei abgestorbenem Feten oder bei Schwangerschafts-abbruch aus psychosozialer Indikation:

In einer Stellungnahme der DGGG (218. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zum Vorgehen beim medikamentösen Schwangerschaftsabbruch, 09.06.2015) wird Cytotec® neben dem zugelassenen Prostaglandinpräparat Gemeprost (Cergem®) als Mittel der Wahl für diese Indikation angesehen. Da Cergem® nur vaginal verabreicht werden kann, ist Cytotec® das einzige Präparat, das oral zur Verfügung steht.

Cytotec® und postpartale Blutung: Der Einsatz von Cytotec® bei atoner Nachblutung ist anerkannt und wird vor allem in Ländern eingesetzt, wo Oxytocin- und zugelassenen Prostaglandinpräparate zur Atoniebehandlung nicht ausreichend zur Verfügung stehen. Aber auch in der gemeinsamen Leitlinie von ÖGGG, SGGG und DGGG zur Behandlung der peripartalen Blutung (AWMF-Registernummer 015/063 Leitlinienklasse S2k) wird Cytotec bei vitaler Indikation empfohlen, wenn keine Alterativen zur Verfügung stehen. Cytotec® gehört weltweit wahrscheinlich zu den Medikamenten mit dem größten Einfluss auf die Senkung der Müttersterblichkeit. Nicht ohne Grund hat die WHO das Präparat Misprostol im Jahre 2005 in die „Essential Medicines List“ für die Behandlung der postpartalen Blutung aufgenommen.

Cytotec® und Geburtseinleitung:
Cytotec® wird für die Geburtseinleitung in einer Dosierung von 200µg Misoprostol in sämtlichen wissenschaftlichen Arbeiten seit über 20 Jahren als zu hoch dosiert eingestuft. Auch in keinem aktuellen Lehrbuch für Geburtshilfe aus den letzten 20 Jahren wird Cytotec® in der Dosierung von 200µg zur Einleitung empfohlen. Es kann daher Cytotec® im Zusammenhang mit Geburtseinleitung nicht diskutiert werden, da die Dosierung von Misoprostol mit 200µg in der Tablette Cytotec® als kontraindiziert angesehen wird. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Kurzbeitrag für den entfallenen Beitrag auf dem Bayerischen Kongress in Kempten.

PRO „Cytotec“ in der Geburtshilfe

Franz Kainer

Medizinprodukte (BfArM) hat im Rote Handbrief nochmals dezidiert darauf hingewiesen, dass das Arzneimittel Cytotec® *„nicht zur Geburtseinleitung zugelassen ist. Zudem sind Cytotec®-Tabletten nicht für eine Teilung konzipiert, so dass bei Teilung eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann. Cytotec® ist lediglich zur oralen Einnahme vorgesehen“.* Man kann daher im Zusammenhang mit Geburtseinleitung nur von Misoprostol sprechen, da Cytotec® dafür ungeeignet ist. Der Einsatz von Misoprostol hat sich seit den ersten Vergleichsstudien vor 30 Jahren als effektives und gut steuerbares Medikament zur Geburtseinleitung etabliert. So wird in dem renommiertesten Lehrbuch der Geburtshilfe im deutschprachigen Raum (Schneider/Husslein/ Schneider) der Einsatz von Misoprostol als „ein ausgezeichnetes Mittel zur Geburtseinleitung“ empfohlen. Bei der Anwendung von Misoprostol wird im Vergleich zu Oxytocin und PGE2-Analoga über einen besseren Einleitungserfolg berichtet, dies bei gleichzeitig niedriger Sektio- und vaginaler Entbindungsrate. In einer prospektiv randomisierten Untersuchung wurde bereits 1997 gezeigt, dass trotz besserer Effektivität bei der Geburtseinleitung die bekannte Rate an Nebenwirkungen nicht erhöht ist. Da für die Anwendung im deutschsprachigen Raum kein oral zugelassenes Medikament mit dem Wirkstoff Misoprostol zur Verfügung stand, wurde Misoprostol in niedriger Dosierung meist von Apotheken in Dosierungen von 25-50µg Misoprostol hergestellt. Die Firmen hatten bislang kein, oder wenig Interesse ein zugelassenes Medikament auf den Markt zu bringen. Zugelassene Medikamente (Misodel®) wurden nach kurzer Zeit wegen finanzieller Unrentabilität wieder vom Markt genommen. Es steht nun ein oral zugelassenes Präparat Angusta® zur Verfügung. Für die vaginale Applikation steht weiterhin kein zugelassenes Präparat mit dem Inhaltsstoff Misoprostol zur Verfügung.

Da sich Misoprostol jedoch als sehr effektiv in der Geburtseinleitung gezeigt hat, wird dieses Medikament mit sehr großer Wahrscheinlichkeit weiterhin trotz Off-Label-Use zum Einsatz kommen, da die Nebenwirkungen im Vergleich zu herkömmlichen Prostaglandinen und dem Oxytocin als gleichwertig einzuschätzen sind. In Bezug auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen ist dem Misoprostol der Vorzug zu geben. Die optimale Dosierung sollte sicher noch anhand von prospektiven Untersuchungen verfeinert werden. Aufgrund der umfangreichen Daten zur Anwendung von Misoprostol im Rahmen der Geburtseinleitung sollte das Präparat weiterhin zur Geburtseinleitung zur Anwendung kommen, da das Präparat vaginal, rektal als auch oral eingesetzt werden kann und unterschiedliche, individuell angepasste Dosierungen zur Verfügung stehen.

Fazit: Misoprostol ist eines der wichtigsten Medikamente in der Geburtshilfe.
Es ist sowohl für die Abortinduktion in der ersten Schwangerschaftshälfte als auch für die Geburtseinleitung ein unverzichtbares Arzneimittel geworden. Das Nebenwirkungsprofil ist mit den herkömmlichen wehenfördernden Präparaten vergleichbar. Für die Anwendung sollte, wenn vorhanden, ein zugelassenes Medikament eingesetzt werden. Wenn dies nicht vorhanden ist, dann sollte die entsprechende Darreichungsform in der Apotheke hergestellt werden.

Prof. Dr. Franz Kainer
Chefarzt Geburtshilfe und Pränatalmedizin
DIAKONEO KdöR, Klinik Hallerwiese-Cnopfsche Kinderklinik, Geburtshilfe und Pränatalmedizin
St.-Johannis-Mühlgasse 19, 90419 Nürnberg
Tel.: 0911 3340-2300, Fax: 0911 3340-2301
E-Mail: franz.kainer@diakoneo.de
Internet: www.klinik-hallerwiese.de
Facebook: www.facebook.com/diakoneo

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Kurzbeitrag für den entfallenen Beitrag auf dem Bayerischen Kongress in Kempten.

CONTRA „Cytotec“ in der Geburtshilfe

Peter Husslein

Geburtseinleitung mit Misoprostol (Cytotec®)
Brauchen wir das überhaupt – und wenn ja, wird es derzeit sinnvoll eingesetzt?

Die Anwendung von Cytotec® zur Geburtseinleitung ist in jedem Fall ein „Off-Label-Use“. Ein Off-Label-Use ist nicht grundsätzlich abzulehnen, sondern ist manchmal sogar unumgänglich notwendig, wenn es für eine bestimmte Indikation – was vor allem bei seltenen Erkrankungen der Fall ist – kein geeignetes registriertes Präparat gibt.
Das ist bei der Geburtseinleitung allerdings nicht der Fall, es stehen ausreichend registrierte Präparate zur Verfügung; trotzdem kann man daraus nicht unbedingt ableiten, dass eine Geburtseinleitung mit Cytotec® schon aus dieser Perspektive heraus nicht vorgenommen werden darf, es erfordert aber eine klare Kommunikation der Situation, eine besonders aufwendige Aufklärung und „last not least“ ein besonders umsichtiges auf die vorhandenen Daten aufbauendes Vorgehen.
Warum wird Cytotec® überhaupt – an manchen geburtshilflichen Kliniken so gerne – eingesetzt:

- Cytotec® ist außerordentlich wirksam (deswegen kann es ja so erfolgreich zur Schwangerschaftsbeendigung – zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft – eingesetzt werden).
- Für Geburtshelfer, die Schwangerschaftsrisken, vor allem solche am Termin hoch einschätzen und eine niedrige Sectiorate für wichtig halten, ist Cytotec® daher ein besonders attraktives Medikament, was dann aber auch die Gefahr einer unnötig weiten Indikationsstellung in sich birgt.

So wie jedes hochwirksame Antihypertensivum die Gefahr von Hypotonieanfällen erhöht oder ein stark wirksames Insulin mit dem Risiko von hypoglykämischen Anfällen verbunden ist, ist es nur natürlich, dass auch die Anwendung von Cytotec® mit uterinen Überstimulationen und den sich daraus ergebenden Komplikationen vergesellschaftet ist.

In den dazu veröffentlichten Studien sind milde Nebenwirkungen wie eine erhöhte Rate von Mekoniumabgang und – beherrschbare – Überstimulationen im Vergleich mit anderen Wehenmitteln gut dokumentiert, seltenere Fälle entgehen einem naturgemäß bei kleineren Untersuchungskollektiven.
Diese fallen erst auf, wenn man ein Medikament „wirklich breit anwendet“.
Und seit Cytotec® wirklich breit angewendet wird, gab es immer wieder Diskussionen um ernste z.T. sogar katastrophale Komplikationen wie intrauterine Asphyxien mit der Notwendigkeit akuter Kaiserschnitte, hypoxische Hirnschäden, Uterusrupturen und eben auch mütterliche Todesfälle.
Diese Komplikationen wurden – leider – nicht ausreichend ernst genommen und wenn sie diskutiert wurden auf andere Faktoren zurückgeführt.
Die Berichterstattung in der Süddeutschen Zeitung im Frühjahr dieses Jahres hat innerhalb kürzester Zeit mehr als 350 Betroffene motiviert, ihre aus ihrer Sicht unbefriedigenden und z.T. katastrophalen Geburtsverläufe nach Cytotec®-Anwendung der Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit zu melden. Ich habe die Möglichkeit gehabt, diese Fälle durchzusehen – der rote Faden ist Überstimulation/unangenehmes Geburtserlebnis/intrauterine Asphyxie/z.T. hypoxischer Hirnschaden/Uterusruptur/mütterlicher Todesfall.
Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat die Problematik meiner Ansicht nach nicht ernst genug genommen und nachweislich auch versucht, die Publikation eines katastrophalen Geburtsverlaufs mit einem hypoxisch geschädigten Kind und einer toten Mutter im Frauenarzt zu verhindern.
Deshalb habe ich mich motiviert gesehen, ein eigenes „Cytotec®-Heft“ in der von mir herausgegebenen Zeitschrift Speculum zusammenzustellen, das im

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Kurzbeitrag für den entfallenen Beitrag auf dem Bayerischen Kongress in Kempten.

CONTRA „Cytotec“ in der Geburtshilfe

Peter Husslein

Sommer dieses Jahres erscheinen wird. In diesem Heft wird der oben angesprochene Fallbericht ausführlich dargelegt, aber die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat auch die Möglichkeit, ihre Position darzulegen.

- Wenn man also der Auffassung ist „man braucht Cytotec® weil es so wirksam ist“, dann sollte man meiner Ansicht nach wenigstens die Anwendung klar regeln.
  Hier muss sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe den Vorwurf gefallen lassen, dass sie es bis heute verabsäumt hat, für dieses – jedenfalls nicht unproblematische – Medikament, das für die Geburtseinleitung gar nicht zugelassen ist, von deren Anwendung sich die produzierende Firma distanziert und es daher einen Off-Label-Use darstellt, bis heute keine präzise Leitlinie erarbeitet zu haben.
- Das nächste Problem bei der Anwendung von Cytotec® ist die Schwierigkeit/das eigentliche Unvermögen eine „vernünftige Menge von Misoprostol“ (also 25 bzw. max. 50 µg) qualitätskontrolliert zu applizieren. Die Cytotec®-Tablette ist schlicht nicht teilbar und kann in Wasser nicht ordentlich aufgelöst werden; dieses Problem ist auch durch die Herstellung einer entsprechenden Menge von Misoprostol (Cytotec®) durch eine hauseigene Apotheke nicht ausreichend qualitätsgesichert lösbar. Hier wird man auf die Herstellung durch eine pharmazeutische Firma warten müssen (Angusta® wird wahrscheinlich im Herbst 2020 auch in Deutschland und Österreich registriert werden). Dieses Präparat wird dann nicht nur qualitätsgesichert die richtige Dosierung beinhalten, sondern das Medikament ist auch durch die für eine Registrierung in Europa notwendige aufwendige Studiendokumentation erprobt – im Gegensatz zu der bisher vorhanden Cytotec®-Literatur, die – etwas jovial formuliert – aus Amtsstudien von z.T. „Jungassistenten“ ohne behördliche Kontrolle besteht.

Zusammenfassend stehe ich auf dem Standpunkt, dass die Kombination eines wirksamen, aber daher auch potentiell gefährlichen, oft unkritisch angewendeten Medikaments, verbunden mit punktuell schlechter geburtshilflicher Betreuungsqualität (durch die bedauerliche erzwungene Umsetzung des europäischen Arbeitszeitgesetzes) das Risiko für folgeschwere Komplikationen naturgemäß erhöht.
Die „Lösung des Cytotec-Problems“ kann nur:
- Die Verwendung eines registrierten Präparates einer pharmazeutischen Firma und
- die rigorose Einhaltung einer durchdachten – vorsichtigen – Leitlinie einer verantwortungsbewussten wissenschaftlichen Gesellschaft sein.

Ein mir befreundeter renommierter deutscher Ordinarius hat mir im Rahmen einer Diskussion erklärt, er verwendet Cytotec®/Misoprostol an seiner Klinik so gerne, weil es
- so effektiv ist und er sich
- in den letzten Jahren einige Millionen Euro in seinem Budget erspart habe....

Ja, genau das ist es – Misoprostol (Cytotec®) ist wirklich wirksam, daher kann man es bei jedem auch kleinsten angenommenen Problem in der Schwangerschaft zur Geburtseinleitung einsetzen, es reduziert die Sectiorate und ist daher für Geburtshelfer, die das als ein wichtiges Qualitätskriterium ansehen, sehr hilfreich und es ist billig.... Aber wenn man sich kritisch mit den Komplikationen, die bei breiter unkritischer Anwendung zwangsläufig entstehen müssen, auseinandersetzt, ist der Preis der dafür gezahlt wird sehr hoch!

o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein
Vorstand der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien und Leiter der Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien
Tel.: +43 1 40 400 - 28210, Fax: -28620
peter.husslein@meduniwien.ac.at,www.akhwien.at

NEWSLETTER

3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Preisträger 2020
BGGF Wissenschaftspreis & Posterpreise

Die Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde (BGGF) verleiht im Jahr 2002, trotz Kongressabsage, ihren **BGGF Wissenschaftspreis** sowie die geplanten **Posterpreise** aus allen Abstractbeiträgen für den Kongress.

Alle Preise wurden von einer Jury bzw. externen Gutachtern bewertet.

Wir freuen uns Ihnen die Preisträger wie auch deren Arbeiten auf den folgenden Seiten vorstellen zu dürfen!

Der **BGGF Wissenschaftspreis 2020**, dotiert mit 2.500 €, wird verliehen an:

Frau **Dr. med. Carolin J. Curtaz** aus der Universitäts-frauenklinik Würzburg für ihre ausgezeichnete wissenschaftliche Arbeit:
„Serum-derived factors of breast cancer patients with brain metastases alter permeability of a human blood-brain barrier model“.

Bei den **Posterpreisen** lobt die BGGF 2020 insgesamt vier Arbeiten aus. Es gibt zweimal einen 1. Sieger und zweimal einen 2. Sieger, da die Abstracts im Ranking punktgleich waren.

Die beiden erst platzierten Posterpreise in Höhe von jeweils 500 € gehen an:

Julia Fritz aus der Universitätsfrauenklinik Ulm für das Abstract **„Auswirkung einer verkürzten Antibiotika-therapie bei vorzeitigem Blasensprung vor der 34. Schwangerschaftswoche auf Schwangerschafts-verlängerung und Schwangerschaftsdauer“**

und Herrn **Dr. Maximilian Murtinger**, NEXTCLINIC IVF Zentren Prof. Zech, Bregenz. Das Abstract von Herrn Dr. Murtinger lautet: **„Risikobewertung einer Extrauteringravidität bei Kinderwunschpatientinnen im Rahmen einer IVF Therapie“**.

Die beiden 2. Plätze erhalten jeweils 250 € Preisgeld. Folgende Arbeiten und Preisträger wurden ausgelobt:

„Bedeutung der pelvinen Lymphonodektomie beim Plattenepithelkarzinom der Vulva (VSCC) – Subgruppenanalyse der AGO-CaRE-1 Studie“ von **PD Dr. med. Julia Jückstock** aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, LMU München

sowie

„Beckenboden und Sexualfunktion bei Frauen 6 Monate postpartal. Eine prospektive Studie mit 200 Teilnehmerinnen.“ von **Dr. Sabine Schütze & Miriam Uhde** aus der Universitätsfrauenklinik Ulm.

Herzlichen Glückwunsch, liebe Preisträgerinnen und Preisträger!

Alle Arbeiten und Abtracts unserer Preisträger finden Sie auf den folgenden Seiten. Viel Freude beim Lesen.
Alle Abstracts zum BGGF Kongress finden Sie zudem in der Juliausgabe der GebFra!

Curtaz *et al. Fluids Barriers CNS* (2020) 17:31
https://doi.org/10.1186/s12987-020-00192-6

Fluids and Barriers of the CNS

RESEARCH Open Access

Serum-derived factors of breast cancer patients with brain metastases alter permeability of a human blood–brain barrier model

Carolin J. Curtaz[1†], Constanze Schmitt[2†], Saskia-Laureen Herbert[1], Jonas Feldheim[3], Nicolas Schlegel[4], Fabien Gosselet[5], Carsten Hagemann[3], Norbert Roewer[2], Patrick Meybohm[2], Achim Wöckel[1] and Malgorzata Burek[2*]

Abstract

Background: The most threatening metastases in breast cancer are brain metastases, which correlate with a very poor overall survival, but also a limited quality of life. A key event for the metastatic progression of breast cancer into the brain is the migration of cancer cells across the blood–brain barrier (BBB).

Methods: We adapted and validated the $CD34^+$ cells-derived human in vitro BBB model (brain-like endothelial cells, BLECs) to analyse the effects of patient serum on BBB properties. We collected serum samples from healthy donors, breast cancer patients with primary cancer, and breast cancer patients with, bone, visceral or cerebral metastases. We analysed cytokine levels in these sera utilizing immunoassays and correlated them with clinical data. We used paracellular permeability measurements, immunofluorescence staining, Western blot and mRNA analysis to examine the effects of patient sera on the properties of BBB in vitro.

Results: The BLECs cultured together with brain pericytes in transwells developed a tight monolayer with a correct localization of claudin-5 at the tight junctions (TJ). Several BBB marker proteins such as the TJ proteins claudin-5 and occludin, the glucose transporter GLUT-1 or the efflux pumps PG-P and BCRP were upregulated in these cultures. This was accompanied by a reduced paracellular permeability for fluorescein (400 Da). We then used this model for the treatment with the patient sera. Only the sera of breast cancer patients with cerebral metastases had significantly increased levels of the cytokines fractalkine (CX3CL1) and BCA-1 (CXCL13). The increased levels of fractalkine were associated with the estrogen/progesterone receptor status of the tumour. The treatment of BLECs with these sera selectively increased the expression of CXCL13 and TJ protein occludin. In addition, the permeability of fluorescein was increased after serum treatment.

Conclusion: We demonstrate that the $CD34^+$ cell-derived human in vitro BBB model can be used as a tool to study the molecular mechanisms underlying cerebrovascular pathologies. We showed that serum from patients with

*Correspondence: Burek_M@ukw.de
†Carolin J. Curtaz and Constanze Schmitt contributed equally as first authors
[2] Department of Anaesthesia and Critical Care, University of Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

cerebral metastases may affect the integrity of the BBB in vitro, associated with elevated concentrations of specific cytokines such as CX3CL1 and CXCL13.

Keywords: Metastatic breast cancer, Blood–brain barrier, In vitro models, CX3CL1, CXCL13

Introduction

The blood–brain barrier (BBB) is a natural barrier that specializes in protecting the brain from harmful substances, including anti-tumour drugs. In vitro models can help to better understand the mechanisms and changes at the BBB in cancer patients and can provide information for future therapies. In vitro BBB models have been used over the past five decades to investigate molecular mechanisms underlying physiological and pathological processes at the BBB and central nervous system (CNS) and to perform drug discovery studies. Central to these models are the brain microvascular endothelial cells, which form a tight barrier through cell–cell contacts, tight, adherens and gap junctions. Specific transporter and receptors are responsible for supplying the brain with energy and clearing it of toxic substances. Rat, mouse, pig and bovine in vitro models are commonly used to study BBB characteristics [1, 2]. Human primary brain microvascular endothelial cells rapidly lose their properties when removed from their natural environment [3] and show high permeability when immortalized [1]. The development of stem cell-based technologies opened up a new opportunity to generate human in vitro BBB models. Induced pluripotent stem cells (iPSCs)-derived brain-like endothelial cells (BLECs) can be obtained by specific differentiation protocols [4–11]. Another published method is the use of umbilical cord blood-derived hematopoietic stem cells for differentiation into endothelial cells, followed by the induction of BBB properties by co-culture with brain pericytes [12–14]. These advances in in vitro BBB modelling contribute to advances in the understanding of CNS disorders, such as brain metastases of breast cancer [15–17].

Breast cancer is the world's most common malignant tumour in women and causes the highest tumour-related death among them in western industrialised countries. Fortunately, nowadays, primary breast cancer is a well treatable disease with high overall survival. In contrast, tumour metastases such as visceral, bone and cerebral metastases at later stages of this cancer play an important role for overall survival and mortality. However, appearance of metastases also means that a level of systemic tumour disease was reached and therefore describes a palliative situation. Overall, about 10–15% of the breast cancer patients develop cerebral metastases, one of the most severe metastases types, which is associated with a very poor prognosis with only 20% one-year survival [18]. Particularly, histological cancers of the triple-negative (estrogen receptor, progesterone receptor and epidermal growth factor receptor 2 negative) and epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu) subtypes have a high potential for cerebral metastases [19, 20]. The mechanism of metastatic progression of breast cancer into the brain and the migration of cancer cells via the BBB remains not well understood in detail.

More than 40 chemokines, small proteins of 8–14 kDa, were identified in humans. They are grouped into four classes based on the position of their N-terminal cysteine residues: CC, CXC, XC and CX3C. They play a role in numerous biological processes like immune system homeostasis, cell proliferation and differentiation. Recent evidence indicates that chemokines also play a role in cancer progression and metastatic dissemination of solid tumours [21].

In the present study, we used a $CD34^+$ cells-derived in vitro BBB model in co-culture with brain pericytes to study the differential effects of breast cancer patient sera on BBB properties. We analysed chemokine levels in the sera of breast cancer patients with primary cancer, bone, visceral or cerebral metastases relative to a healthy control group. We identified two chemokines that were selectively elevated in the group with cerebral metastases and these sera displayed impairing effects towards the BBB integrity in vitro.

Materials and methods

Patient samples

All human samples were collected from donors after signing an informed consent form in accordance with German legislation rules. Hereby, we followed and strictly adhered to the Ethical Guidelines of the University of Würzburg (reference number: 137/18-me), which are in accordance to the Helsinki Declaration of 1975 and its revision of 1983. We collected blood samples from 103 patients with breast cancer and a healthy control group of 15 women (Table 1). These samples where pseudonymised and classified into five distinct groups: cancer-free individuals (healthy control, C, n = 15), breast cancer patients with primary cancer (PC, n = 26), breast cancer patients with visceral (VM, n = 30), bone (BM, n = 20) and cerebral metastases (CM, n = 12). The blood specimen were centrifuged at 2000 g, the sera collected and stored at − 80 °C until use.

Table 1 Summary of clinical data

	C	PC	VM	BM	CM
Patient characteristics					
Total number	15	26	30	20	12
Median age	66	57.6	60	66.3	62.1
Deceased					5
Pre-/postmenopausal	1/14	10/16	6/24	2/18	2/10
Tumour characteristics					
ER/PR positive		15	17	16	1
HER2/neu positive		8	11	3	11
Triple negative		2	2		
Grading					
Well differentiated (G1)		2	4	0	0
Moderately differentiated (G2)		18	11	16	6
Poorly differentiated (G3)		6	15	4	6
% of Ki67 positive cells (median)		25%	40%	15%	30%
Other					1

BM bone metastases, *C* control group of healthy donors, *CM* cerebral metastases, *ER* estrogen receptor, *Her2/neu* human epidermal growth factor 2, *PC* primary cancer, *PR* progesterone receptor, *VM* visceral metastases

Brain pericytes

The brain pericytes have been isolated and purified as previously published [22, 23]. Briefly, brain capillaries were isolated from bovine brain as previously described [24]. Then, these microvessels were mechanically dissociated and immediately dispatched into 12 Matrigel-coated dishes containing DMEM supplemented with 20% FCS, 2 mM L-glutamine, 50 g/mL gentamicin, and 1 ng/mL basic fibroblast growth factor (bFGF). On the following day, 60 mm Petri dishes were carefully screened for large vessels and each of them was scraped and discarded. Pericytes that migrated out of the capillaries rapidly divided and invaded the whole surface of the dish. Confluent cultures were dissociated with 0.05% trypsin/0.02% EDTA saline buffer (Biochrom AG, Berlin, Germany), and cells were frozen in liquid nitrogen. At last, brain pericytes were thawed and immortalized with the SV40 antigen.

$CD34^+$ cells-derived human in vitro BBB model

The written informed consent was obtained from the infants' parents prior to collection of the infants' umbilical cord blood. $CD34^+$ hematopoietic stem cells-derived human endothelial cells were isolated and purified as described previously and adapted in our laboratory using already published procedures. The cells were grown in 6- or 12-well transwells in monoculture or co-culture with brain pericytes for 6 days to induce BBB-like properties and are termed brain-like endothelial cells (BLECs) [12, 14, 25]. Shortly, 80×10^3 or 325×10^3 BLECs were cultured on Matrigel coated 12- or 6-well transwell inserts respectively (pore size 0.4 µm, Corning) for two days in Microvascular Endothelial Cell Growth Medium (ECM) (PLEOBiotech) supplemented with 5% fetal calf serum (FCS). Brain pericytes [12] were cultured on gelatine-coated plates in DMEM (Sigma) supplemented with 20% FCS, 2 mM L-glutamine and 50 µg/ml gentamycin. For co-cultures, 50×10^3 brain pericytes were seeded into 12-well plates and grown in ECM along with the BLECs on transwell inserts for 5 days to induce BBB-characteristics of the latter. Endothelial cells grown alone or in co-culture with brain pericytes were used to determine paracellular permeability and to isolate RNA and protein. For the incubation experiments, BLECs were treated with ECM supplemented with 2% patient sera for 24 h before transcriptional, immunofluorescent and permeability studies.

Immunofluorescence

$CD34^+$-derived endothelial cells were grown on their own or in co-culture with pericytes as described above, with or without 2% patient serum in the medium for 24 h. Separate treatments were done with individual sera. Cells were stained on transwell inserts with anti-claudin-5 antibody, conjugated to Alexa Fluor 488 (Thermo Fisher Scientific) as described previously [26].

Real-time PCR

Real-time PCR was performed as previously described [26–28]. Briefly, RNA was isolated using the RNA isolation kit NucleoSpin® RNA (Machery-Nagel) according to manufacturer's instruction. Total RNA (500 ng) was reverse transcribed using the High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific). The commercially available TaqMan probes Hs00170162_m1 (OCLN), Hs00533949_s1 (CLDN5), Hs00184500_m1 (ABCB1), Hs00988717_m1 (ABCC4), Hs01053790_m1 (ABCG2), Hs00892681_m1 (SLC2A1), Hs00355476_m1 (CCL20), Hs03676656_m1 (CXCL12), Hs00234140_m1 (CCL2), Hs00757930_m1 (CXCL13), Hs00173527_m1 (CXCR5), Hs00171086_m1 (CX3CL1) and Hs00365842_m1 (CX3CR1) were used with the TaqMan® Fast Advanced Master Mix in the StepOne-Plus Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific). Calnexin (CANX) (Hs01558409_m1) was used for normalization. Relative expression was calculated by the comparative Ct method.

Western blot analysis

Western blot was performed as recently described [29, 30]. Twenty micrograms of protein were subjected to SDS-PAGE followed by transfer to a PVDF membrane (Bio-Rad Laboratories) and blocked with 5% (w/v)

non-fat milk in phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4). The membranes were incubated with the respective primary antibodies diluted in PBS containing 1% Bovine Serum Albumin (BSA, pH 7, Sigma) at 4 °C overnight. Following antibodies were used: anti-BCRP (1:100, Abcam, #Ab-24114), CLDN5 (1:500, Thermo Fisher Scientific #35-2500), GLUT-1 (1:2000, Millipore, #07-1401), MCT1 (1:200, Santa Cruz Biotechnology, #sc-14917), MRP4 (1:500, ENZO, #ALX-801-039-C100), LRP1 (1:1000, Abcam, #Ab92544), P-Glycoprotein (P-GP, 1:200, Santa Cruz Biotechnology, #sc55510), RAGE (1:200, Santa Cruz Biotechnology, #sc-8230), Transferrin Receptor (TFR, 1:500, Thermo Fisher Scientific, #13-6800). After incubation with respective secondary antibodies, images were taken using Enhanced Chemiluminescence solution and FluorChem FC2 Multi-Imager II (Alpha Innotech). The intensity of protein bands was measured with ImageJ software.

Endothelial permeability measurements

Coated transwell inserts and inserts containing confluent BLECs were placed into a plate with 1.5 ml HEPES-buffered Ringer's solution (pH 7.4). 500 µl of the same solution containing 1 mM fluorescein (Sigma) was added to the upper compartment. During the 1-hour assay, the inserts were placed into a new well with fresh buffer solution every 20 min and aliquots from the receiver compartment were collected. Aliquots from the donor solution were taken at the beginning and at the end of the experiment. All samples were measured at 490/516 nm wavelengths using a microplate reader Tecan Microplate Reader (Thermo Fisher Scientific). For each treatment condition, at least three inserts with and without cells were tested.

Cell viability measurement

BLECs were grown to confluence in a 96-well plate and were treated with recombinant human BCA-1 (PeproTech, #300-47) or/and fractalkine (PeproTech, #300-31) in concentrations of 0.5, 5, 50 and 500 ng/ml for 24 h. After the incubation, 100 µl MTT solution (1 mg/ml, Sigma) prepared in DMEM without phenol red was added and incubated at 37 °C for 4 h. Untreated cells were used as a control. The MTT solution was removed and the formazan crystals were solubilized with 100 µl of isopropanol followed by absorbance measurement at 560 nm and 690 nm using Tecan Microplate Reader (Thermo Fisher Scientific).

Cytokine immunoassay

Concentrations of human CCL2, CCL5, CCL20, CXCL12, CXCL13 and CX3CL1 were measured in duplicate in individual patient sera using a multi-analyte immunoassay and Luminex® bead technology with reagent kits (Merck Millipore) according to manufacturer's instructions.

Statistical analysis

GraphPad Prism 7 (GraphPad Software) was used for statistical analyses. Data are expressed as mean ± standard deviation (SD) unless otherwise stated. Differences among groups were analysed either using the ANOVA with Tukey's multiple comparison test or a non-parametric Kruskal–Wallis test with Dunn's multiple comparison post hoc test. Mann–Whitney U test was used to compare two groups. Statistical significance was assumed for $p < 0.05$. The Spearman-Rho correlation coefficients were calculated for any two measurements of chemokines and of chemokines and tumour properties within the patient population ($n = 103$). Correlation analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 23 Software (IBM Corporation).

Results

Validation of human in vitro BBB model

After 6 days co-culture with brain pericytes expression of TJ proteins, occludin and claudin-5 was induced in BLECs (Fig. 1a). The solute carrier transporter GLUT-1 was also induced. Among the cellular receptors and efflux pumps, only the LRP-1 and P-GP showed induction. Other analysed proteins were slightly downregulated (Fig. 1a). Measurement of paracellular permeability of fluorescein (400 Da) yielded low permeability values ($0.21 \pm 0.02 \times 10^{-3}$ cm/min), which were more than 80% lower than in $CD34^+$-derived endothelial cells monoculture ($1.13 \pm 0.06 \times 10^{-3}$ cm/min), (Fig. 1b). In addition, the endothelial cells were stained with anti-claudin-5 antibody (Fig. 1c). Only BLECs in co-culture with pericytes formed a monolayer with the correct localization of claudin-5 at the TJs. Next, mRNA expression of BBB markers was evaluated. All analysed transcripts were significantly altered in BLECs co-cultured with pericytes compared to $CD34^+$-derived endothelial cells monoculture (Fig. 1d). While ABCB1, SLC2A1 and occludin mRNAs were downregulated, ABCC4, ABCG2 and claudin-5 mRNAs were significantly upregulated. There is a discrepancy between protein and mRNA levels for GLUT-1, P-gp and OCLN. Protein levels are induced due to co-culture, while mRNA levels are reduced. The reason for this could be posttranscriptional regulation that can interfere with translation, e.g. regulation by microRNA [31]. These results indicate that co-culture with brain pericytes is

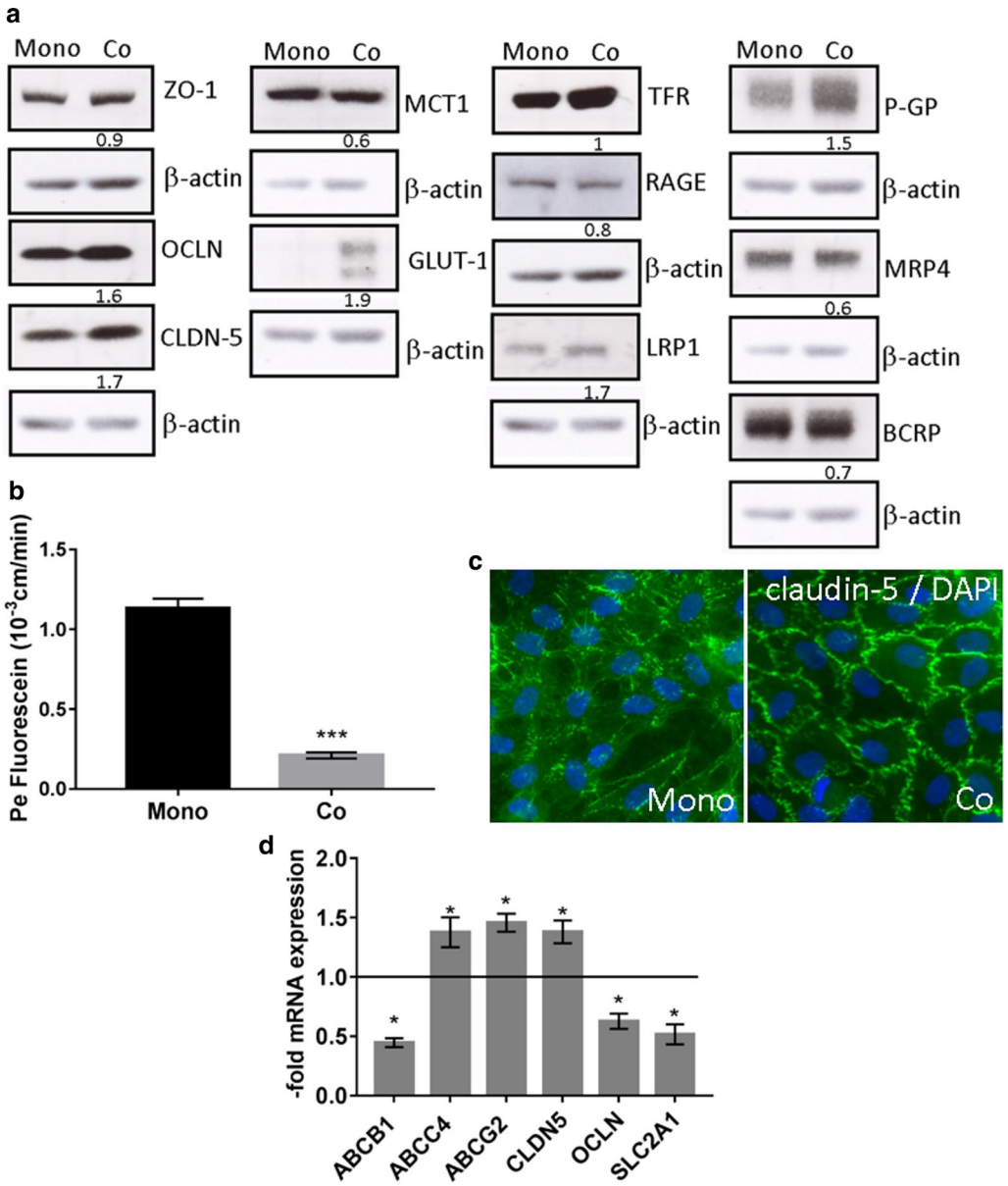

Fig. 1 BLECs in co-culture with pericytes develop a tight barrier. CD34$^+$-derived endothelial cells were cultured as monoculture or co-culture with brain pericytes for 6 days in a transwell system. **a** Expression of selected BBB marker proteins was induced in co-culture (Co) in comparison to monoculture (Mono) as shown by Western blot. Numbers under the representative bands indicate protein levels normalised to β-actin and to monoculture control. **b** Paracellular permeability for fluorescein of CD34$^+$-derived endothelial cells monolayers either cultured alone or together with pericytes. Data are shown as mean ± SD (n = 3), ***p < 0.001. **c** Expression of claudin-5 in CD34$^+$-derived endothelial cells cultured alone or in co-culture with brain pericytes shown by immunofluorescence. Magnification ×400, green: claudin-5, blue: DAPI nuclear staining. **d** Messenger RNA expression of transporters and tight junction proteins in BLECs was quantified by qPCR. Target gene expression was normalized to endogenous control and shown as fold over control, which was arbitrarily set as 1 (control level marked in graph). Data are shown as mean ± SD of three experiments. *p < 0.05 statistically significant versus control. *BCRP* breast cancer resistance protein (ABCG2), *CLDN5* claudin-5, *GLUT-1* glucose transporter type 1 (SLCA1), *LRP1* LDL receptor related protein 1, *MCT1* monocarboxylate transporter 1 (SLC16A1), *MRP4* multidrug resistance-associated protein 4 (ABCC4), *OCLN* occludin, *P-GP* P-glycoprotein 1 (ABCB1), *RAGE* receptor for advanced glycation end-products (AGER), *TFR* transferrin receptor (TFRC), *ZO1* zonula occludens 1 (TJP1)

indispensable for the induction of BBB-properties in $CD34^+$-derived endothelial cells.

Quantification of chemokines in patient serum

We compared the concentration of selected chemokines in the sera of healthy controls (C), breast cancer patients with primary cancer (PC), breast cancer patients with visceral (VM), bone (BM) and cerebral metastases (CM) using an immunoassay (Fig. 2). Mean serum concentrations of BCA-1 (CXCL13) and fractalkine (CX3CL1) were significantly higher in the sera of breast cancer patients with cerebral metastases compared to all other patient populations or controls. CCL20 showed a similar tendency. No differences between the groups were found for the mean serum concentrations of MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5) and SDF-1a/b (CXCL12) (Fig. 2). In the patient population a statistically significant correlations between MCP-1 and RANTES ($r = 0.238$, $p = 0.04$), BCA-1 and CCL20 ($r = 0.362$, $p < 0.01$), and histological grading and Ki67 staining ($r = 0.456$, $p < 0.01$) were seen (Table 2). Patients with ER and PR negative tumours had statistically significant higher fractalkine concentrations in serum (Fig. 3). A statistically significant negative correlation between BCA-1 concentrations and the histological grading ($r = -0.808$, $p = 0.003$) was seen in patients with cerebral metastases ($n = 12$).

Patient serum and recombinant chemokines lead to reduced barrier properties of BLECs

After identifying two selectively elevated chemokines in the sera of breast cancer patients with brain metastases, we asked if such sera could affect BBB integrity. To test this hypothesis, we treated BLECs for 24 h with 2% control sera or sera from breast cancer patients with brain metastases (Fig. 4). Serum-derived factors significantly increased the paracellular permeability of the endothelial monolayer (Fig. 4a). In addition, staining of serum-treated cells with anti-claudin-5 antibody revealed areas with reduced claudin-5 staining within the monolayer, suggesting a leaky barrier at that site (Fig. 4b, white arrow). Next, we analysed the mRNA expression of chemokines and BBB-markers after serum treatment (Fig. 4c). We detected a significant increase in occludin and BCA-1 mRNA levels in cells treated with sera of breast cancer patients with cerebral metastases compared to cells treated with the control serum. Other markers and chemokines such as ABCB1, ABCG2, claudin-5, CCL2, CCL20, CXCR5 (CXCL13 receptor), CX3CL1, CX3CR1 (CX3CL1 receptor) were not significantly altered (Fig. 4c). These results suggest that even low levels

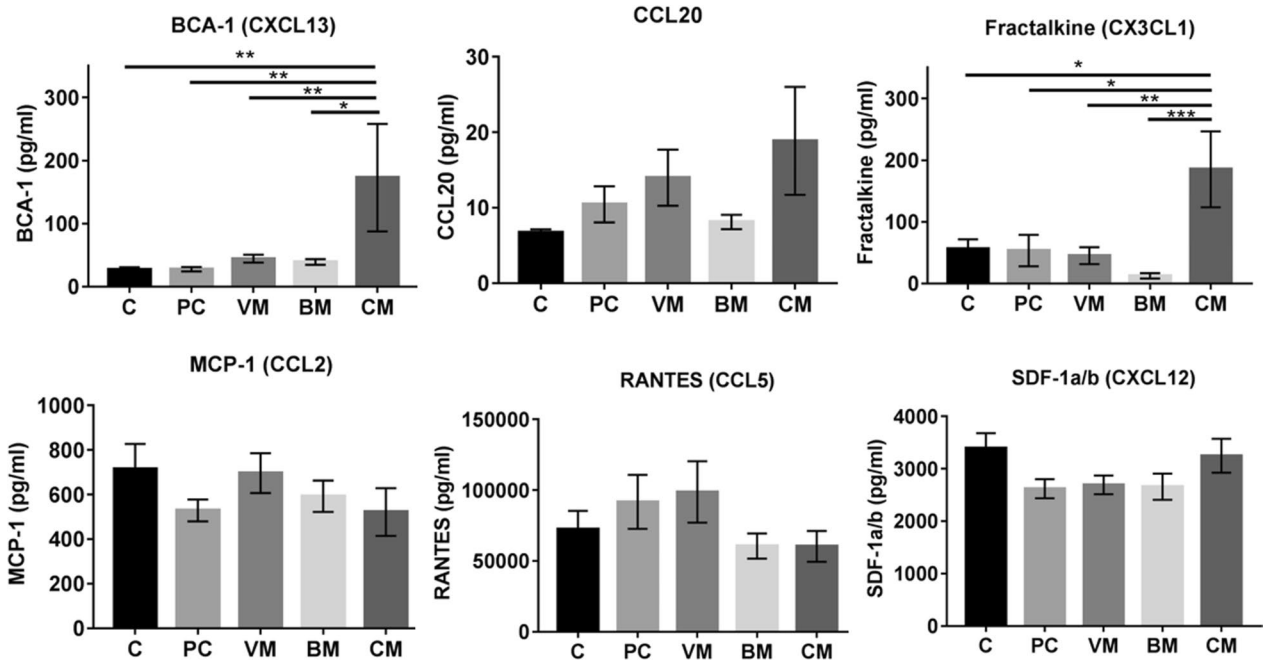

Fig. 2 Serum levels of cytokines and chemokines measured in serum from healthy donors and breast cancer patients. Cytokines and chemokines were measured in the sera by multi-analyte immunoassay in following groups: persons without cancer (C), breast cancer patients with primary cancer (PC), breast cancer patients with visceral (VM), bone (BM) and cerebral metastases (CM). Data are presented as mean ± SEM. *$p < 0.05$, **$p < 0.01$, ***$p < 0.001$

Table 2 Correlation analysis of chemokine concentrations and tumour characteristics

Correlates with:		MCP-1 (pg/ml)	RANTES (pg/ml)	SDF-1a/b (pg/ml)	BCA-1 (pg/ml)	CCL20 (pg/ml)	Grading	Ki67 staining
Fractalkine (pg/ml)	r	−0.03	0.09	0.18	0.19	0.04	0.13	0.18
	p	0.83	0.45	0.12	0.11	0.73	0.33	0.20
MCP-1 (pg/ml)	r		0.238*	0.13	−0.12	0.00	−0.04	0.02
	p		0.04	0.26	0.29	0.99	0.79	0.87
RANTES (pg/ml)	r			0.20	0.04	0.05	−0.09	0.19
	p			0.05	0.68	0.60	0.44	0.11
SDF-1a/b (pg/ml)	r				0.02	−0.12	−0.09	0.17
	p				0.83	0.24	0.41	0.15
BCA-1 (pg/ml)	r					0.362**	−0.04	0.08
	p					< 0.01	0.72	0.51
CCL20 (pg/ml)	r						0.00	0.15
	p						0.98	0.24
Grading	r							0.456**
	p							< 0.01

r correlation coefficient (the positive "r" means positive correlation, while the negative "r" means negative correlation; the closer r value to 1 or −1, the greater the correlation)

p: p value indicating statistical significance

*p < 0.05; **p < 0.01

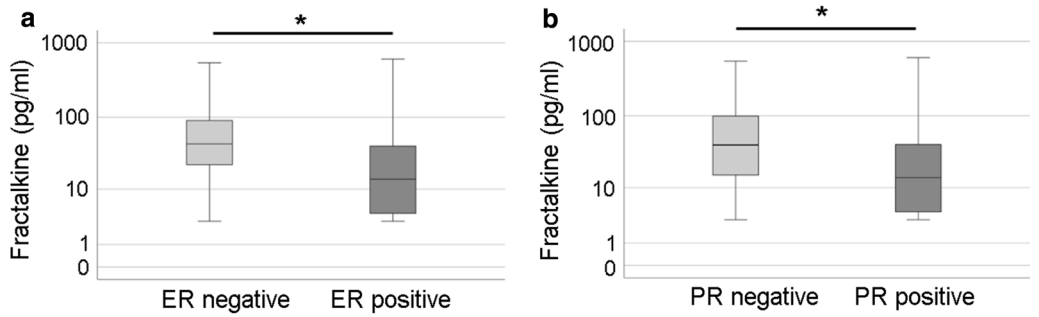

Fig. 3 Box plots of fractalkine serum concentrations in patients with different estrogen and progesterone receptor status of the tumour. The values of fractalkine concentrations (pg/ml) are shown on a logarithmic scale. *ER* estrogen receptor, *PR* progesterone receptor, *p < 0.05

of patient serum (2%) can increase paracellular permeability and alter the expression and cellular localization of TJ proteins responsible for sealing of the BBB. We next examined the effects of recombinant BCA-1 and fractalkine on BLECs (Fig. 5). We tested the dose-dependent effects of both chemokines on cell viability using MTT assay (Fig. 5a). BCA-1 led to an increased cell proliferation in concentrations of 0.5 and 5 ng/ml. This effect was also observed in combination with 0.5 ng/ml fractalkine. Fractalkine alone showed inhibitory effects on cell viability at a concentration of 0.5, 50 and 500 ng/ml, similar to BCA-1/fractalkine in concentration of 500 ng/ml. We measured the CLDN5 and OCLN mRNA expression in cells treated with 0.5, 5 and 500 ng/ml BCA-1 or/and fractalkine. A significant increase in CLDN5 mRNA was observed in samples treated with 0.5 ng/ml fractalkine and 5 ng/ml BCA-1/fractalkine. The OCLN mRNA was reduced after treatment with 5 ng/ml fractalkine and 500 ng BCA-1/fractalkine (Fig. 5b). In addition, we measured the permeability to fluorescein in cells treated with 0.5, 5 and 500 ng/ml BCA-1 or/and fractalkine (Fig. 5c). Interestingly, after a treatment with 5 ng/ml BCA-1 alone and in combination with fractalkine, we found a strong increase in the paracellular permeability. Chemokines at the lowest concentration, which was similar to the chemokine level measured in patient sera, had no effect on the paracellular permeability.

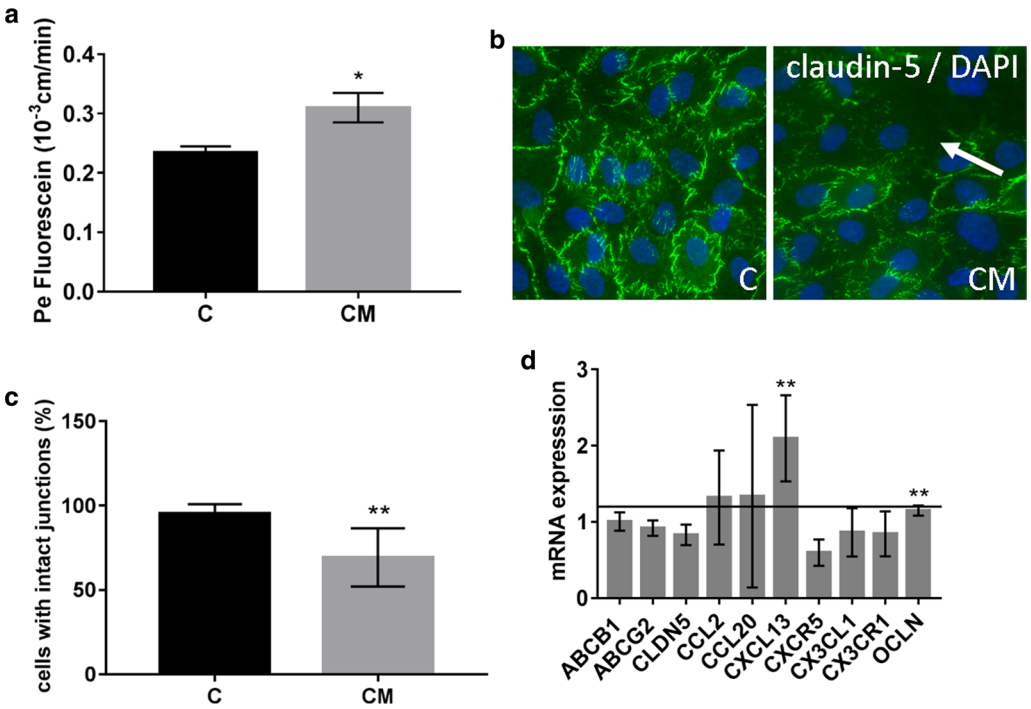

Fig. 4 BLECSs treated with serum from patients with cerebral metastases show decreased barrier properties. BLECS were co-cultured with brain pericytes for 6 days in a transwell system. **a** BLECs were treated with the control sera (C) and sera from breast cancer patients with cerebral metastases (CM) for 24 h followed by measuring the paracellular permeability for fluorescein. Data are shown as mean ± SD of three independent experiments, *p < 0.05. **b** Immunostaining of claudin-5 in BLECs co-cultured with pericytes and treated either with serum from healthy donors (C) or breast cancer patients with cerebral metastases (CM). The arrow indicates loss of claudin-5 staining at the tight junctions of BLECs treated with serum from breast cancer patients with CM. Shown is one representative image of n = 6. Magnification ×400, green: claudin-5, blue: DAPI nuclear staining. **c** Quantification of cells with intact claudin-5 junctions presented in B. **d** Messenger RNA expression of chemokines and BBB-markers in BLECs treated with control serum and serum from breast cancer patients with cerebral metastases. The mRNA was quantified by qPCR. The target gene expression was normalized to endogenous control and shown as fold over control, which was arbitrarily set as 1 (control level marked in graph). Data are shown as mean ± SD of n = 4 (control sera) and n = 5 (CM). **p < 0.01 statistically significant versus control. C-X-C Motif Chemokine Receptor 5 (CXCR5), C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1 (CX3CR1)

Discussion

The integrity of the BBB is a key feature responsible for protecting the brain from harmful substances, regulating entry and efflux of macromolecules and immune cells to and from the brain, and maintaining homeostasis of the CNS [32, 33]. Inflammation can affect the barrier properties of the BBB. However, clinical and in vitro data on inflammation and underlying pathomechanisms at the BBB in breast cancer patients with cerebral metastases are limited. Therefore, we designed the present study to analyse serum-derived chemokines in breast cancer patients with different cancer characteristics and to test the effects of patient sera on the BBB properties in vitro.

We utilized the $CD34^+$ cells-derived in vitro BBB model first published by Cecchelli et al. in 2014 [12]. Similar to the first report on this model, we observed the induction of TJ proteins, multiple transporters and cellular receptors either at the protein or mRNA level when the cells were co-cultured together with pericytes. Pericytes have been chosen, because they induce BBB characteristics in $CD34^+$ cells-derived hematopoietic stem cells [12] and they are known to play a role in the maturation and stabilization of the BBB [34, 35]. Induction of TJ-protein expression was accompanied by low paracellular permeability for fluorescein. The permeability values were similar to previously published values for this [12] and also for other in vitro BBB models [36]. However, fluorescein is a transport substrate for organic anion transporter 3 (OAT3) and multidrug resistance protein 2 (MRP2) [37]. These two transporters act in the mammalian BBB in the basolateral-to-apical direction, therefore they limit the apical-to-basolateral flux of fluorescein. This could lead to an underestimation of the paracellular fluorescein diffusion in our model system. However, the differences between the control and the treated cells should still be clearly visible. It can be assumed that a 6 day-co-culture with brain pericytes is sufficient to induce BBB properties in $CD34^+$ cells-derived hematopoietic stem cells.

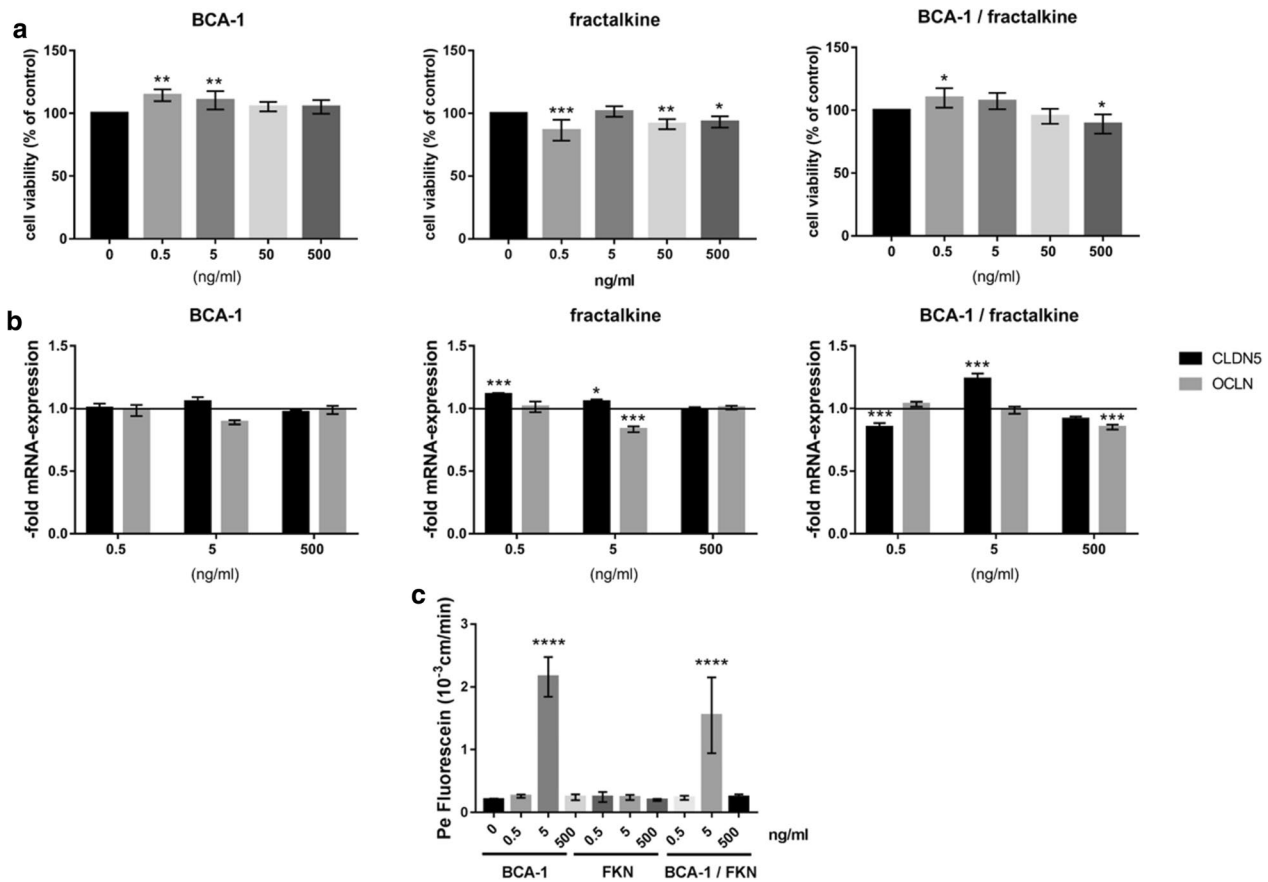

Fig. 5 Effects of recombinant BCA-1 and fractalkine treatment on BLECs. **a** BLECs were treated with indicated concentration of BCA-1, fractalkine or a combination of both for 24 h. Cell viability was assessed using MTT. **b** Messenger RNA expression of claudin-5 (CLDN5) and occludin (OCLN) in BLECS treated with indicated concentrations of BCA-1, fractalkine or a combination of both for 24 h. The target gene expression was normalized to endogenous control and shown as fold over control, which was arbitrarily set as 1 (control level marked in graph). Data are shown as mean ± SD. **c** Paracellular permeability for fluorescein of BLECs treated with indicated concentration of BCA-1, fractalkine (FKN) or a combination of both for 24 h. Data are shown as mean ± SD (n = 3). *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001

Differentiated BLECs can be used to study molecular mechanisms underlying brain disorders, such as brain metastases.

In general, inflammatory mediators are mainly expressed by macrophages such as microglia, but also by astrocytes, oligodendrocytes and vascular endothelial cells [38]. Numerous mediators play a role in this out-balanced process, including anti-inflammatory cytokines, pro-inflammatory cytokines, chemokine-ligands and receptors. A correlation between cancer metastases and cytokine expression is discussed for various tumour entities [39, 40], including breast cancer [41, 42]. Therefore, we examined chemokines in the sera of breast cancer patients with and without cerebral metastases in comparison to healthy donors. Among the chemokines tested, CX3CL1 and CXCL13 were selectively and significantly increased in patients with cerebral metastases of breast cancer. The chemokines levels correlated with the tumour properties and the presence of other chemokines in patient sera. We identified a statistically significant correlation between RANTES and MCP-1 as well as BCA-1 and CCL20. RANTES and MCP-1 co-expression in breast cancer was associated with more advanced stages of the disease [43]. High CCL20 levels contribute to the formation of bone metastases in breast cancer [44]. CX3CL1 (also known as fractalkine or neurotactin) is a membrane-bound chemokine that can facilitate intercellular interactions, interacts with the TNFα-converting enzyme ADAM17 and is released in its shed form by apoptotic cells to recruit professional phagocytes to the site of cell death [45, 46]. Fractalkine serum concentrations were higher in patients with the ER/PR negative tumours, which is in line with the literature. Andre et al. showed in a study with 142 patients that a high CX3CL1 expression in the primary cancer

correlates with brain metastases in a 13-year median-follow up [47]. Similarly, Tsang et al. postulated that CX3CL1 expression is associated with poor outcome in breast cancer patients [48]. High levels of CX3CL1 in cells can attract those cancer cells expressing its receptor CX3CR1 and trigger them to invade the tissue and form metastases as seen e.g. in breast cancer spinal metastases [49]. In our study, we showed that CX3CL1 is selectively elevated in the serum of breast cancer patients with cerebral metastases. CX3CL1 may therefore be involved in the formation of metastases in the brain, but further investigations are needed to fully elucidate the underlying mechanisms. Another elevated chemokine in the serum of breast cancer patients with brain metastases was CXCL13 (also known as B cell-attracting chemokine 1, BCA-1). Our results are consistent with other reports showing elevated BCA-1 serum concentrations in patients with metastatic disease [50]. A negative correlation between BCA-1 and the histological grading in patients with brain metastases indicates that high BCA-1 serum concentrations can lead to brain metastases from moderately differentiated tumours with low histological grading. However, our analysis is limited by a small number of samples. In breast cancer cell lines, CXCL13 induced changes of epithelial-to-mesenchymal transition marker expression. It upregulated vimentin, Snail, Slug, N-cadherin, MMP9 and RANKL and downregulated E-cadherin [51]. The endothelial-to-mesenchymal transition of brain endothelial cells has been described [52] and could also play a role in our in vitro model. We detected the mRNA of CXCR5 and CX3CR1 in BLECs, which are chemokine receptors for BCA-1 and fractalkine, respectively. The presence of mRNA expression of these receptors also indicates protein expression in BLECs. The receptors can bind BCA-1 and fractalkine present in sera or cell culture medium and transmit their signals. However, the cells treated with recombinant BCA-1 and fractalkine showed an increase in paracellular permeability only at high chemokine concentrations, with no effects in the concentration range observed in patient sera. This suggests that the BCA-1 and fractalkine require other synergistic factors in serum to affect the barrier. Induction of CXCL13 and CX3CL1 accompanied by compromised barrier integrity, has been reported in brain endothelial cells that overexpress claudin-1 and during ischemia/reperfusion injury in animal models [53]. It appears that CXCL13 and CX3CL1 are part of the endothelial inflammatory phenotype that plays a role in various cellular processes.

One of the limitations of our study may be the moderate number of serum samples taken from breast cancer patients, especially those with cerebral metastases. It will be interesting to increase the number of samples for chemokine analyses and to further evaluate serum effects on BBB properties. In vitro BBB models are valuable tools for studying cellular responses to factors such as patient sera. However, we need to consider that these are model systems that do not fully restore the microenvironment present in the human body.

Conclusion

The $CD34^+$ cell-derived human in vitro BBB model shows high barrier properties, accompanied by the expression of BBB and endothelial cell markers. It was used in the present study to analyse the mechanisms underlying the formation of cerebral metastases in breast cancer. Sera with elevated CX3CL1 and CXCL13 levels displayed barrier-compromising effects in vitro and therefore could contribute to the formation of brain metastases by breast cancer cells in vivo.

Acknowledgements
Special thanks go to Elisabeth Wilken, Anja Neuhoff and Mariola Dragan for an excellent technical assistance. We acknowledge the donors of blood samples for contributing to this study.

Authors' contributions
CJC, CS, JF, CH, SLH, MB performed and analysed experiments and wrote the manuscript. FG, NS, NR, AW, PM provided crucial reagents. All authors read and approved the final manuscript.

Funding
This work was supported by the Open Access Publication Fund of the University of Würzburg, Universitätsbund Würzburg and institutional funds.

Availability of data and materials
The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate
All human samples were collected from donors only after signing an informed consent form in accordance with German legislation rules. Herby we followed and strictly adhered to the Ethical Guidelines of the University of Würzburg (Reference number: 137/18-me), which are in accordance to the Helsinki Declaration of 1975 and its revision of 1983.

Consent for publication
Not applicable.

Competing interests
None.

Author details
[1] Department of Gynecology and Obstetrics, University of Würzburg, Würzburg, Germany. [2] Department of Anaesthesia and Critical Care, University of Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg, Germany. [3] Department of Neurosurgery, Tumour Biology Laboratory, University of Würzburg, Würzburg, Germany. [4] Department of Surgery I, University of Würzburg, Würzburg, Germany. [5] Blood–Brain Barrier Laboratory, Université d'Artois, UR 2465 Lens, France.

Received: 1 February 2020 Accepted: 13 April 2020
Published online: 22 April 2020

References

1. Helms HC, Abbott NJ, Burek M, Cecchelli R, Couraud PO, Deli MA, et al. In vitro models of the blood-brain barrier: an overview of commonly used brain endothelial cell culture models and guidelines for their use. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;36(5):862–90.
2. Wilhelm I, Krizbai IA. In vitro models of the blood-brain barrier for the study of drug delivery to the brain. Mol Pharm. 2014;11(7):1949–63.
3. Urich E, Lazic SE, Molnos J, Wells I, Freskgard PO. Transcriptional profiling of human brain endothelial cells reveals key properties crucial for predictive in vitro blood-brain barrier models. PLoS ONE. 2012;7(5):e38149.
4. Appelt-Menzel A, Cubukova A, Gunther K, Edenhofer F, Piontek J, Krause G, et al. Establishment of a human blood–brain barrier co-culture model mimicking the neurovascular unit using induced pluri- and multipotent stem cells. Stem Cell Reports. 2017;8(4):894–906.
5. Katt ME, Xu ZS, Gerecht S, Searson PC. Human brain microvascular endothelial cells derived from the BC1 iPS cell line exhibit a blood–brain barrier phenotype. PLoS ONE. 2016;11(4):e0152105.
6. Katt ME, Linville RM, Mayo LN, Xu ZS, Searson PC. Functional brain-specific microvessels from iPSC-derived human brain microvascular endothelial cells: the role of matrix composition on monolayer formation. Fluids Barriers CNS. 2018;15(1):7.
7. Lim RG, Quan C, Reyes-Ortiz AM, Lutz SE, Kedaigle AJ, Gipson TA, et al. Huntington's disease iPSC-derived brain microvascular endothelial cells reveal WNT-mediated angiogenic and blood-brain barrier deficits. Cell Rep. 2017;19(7):1365–77.
8. Lippmann ES, Azarin SM, Kay JE, Nessler RA, Wilson HK, Al-Ahmad A, et al. Derivation of blood–brain barrier endothelial cells from human pluripotent stem cells. Nat Biotechnol. 2012;30(8):783–91.
9. Lippmann ES, Al-Ahmad A, Azarin SM, Palecek SP, Shusta EV. A retinoic acid-enhanced, multicellular human blood–brain barrier model derived from stem cell sources. Sci Rep. 2014;4:4160.
10. Ribecco-Lutkiewicz M, Sodja C, Haukenfrers J, Haqqani AS, Ly D, Zachar P, et al. A novel human induced pluripotent stem cell blood-brain barrier model: applicability to study antibody-triggered receptor-mediated transcytosis. Sci Rep. 2018;8(1):1873.
11. Praca C, Rosa SC, Sevin E, Cecchelli R, Dehouck MP, Ferreira LS. Derivation of brain capillary-like endothelial cells from human pluripotent stem cell-derived endothelial progenitor cells. Stem Cell Reports. 2019;13(4):599–611.
12. Cecchelli R, Aday S, Sevin E, Almeida C, Culot M, Dehouck L, et al. A stable and reproducible human blood-brain barrier model derived from hematopoietic stem cells. PLoS ONE. 2014;9(6):e99733.
13. Boyer-Di Ponio J, El-Ayoubi F, Glacial F, Ganeshamoorthy K, Driancourt C, Godet M, et al. Instruction of circulating endothelial progenitors in vitro towards specialized blood-brain barrier and arterial phenotypes. PLoS ONE. 2014;9(1):e84179.
14. Lyck R, Lecuyer MA, Abadier M, Wyss CB, Matti C, Rosito M, et al. ALCAM (CD166) is involved in extravasation of monocytes rather than T cells across the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(8):2894–909.
15. Drolez A, Vandenhaute E, Delannoy CP, Dewald JH, Gosselet F, Cecchelli R, et al. ST6GALNAC5 expression decreases the interactions between breast cancer cells and the human blood–brain barrier. Int J Mol Sci. 2016;17(8):1309.
16. Drolez A, Vandenhaute E, Julien S, Gosselet F, Burchell J, Cecchelli R, et al. Selection of a relevant in vitro blood-brain barrier model to investigate pro-metastatic features of human breast cancer cell lines. PLoS ONE. 2016;11(3):e0151155.
17. Vandenhaute E, Drolez A, Sevin E, Gosselet F, Mysiorek C, Dehouck MP. Adapting coculture in vitro models of the blood-brain barrier for use in cancer research: maintaining an appropriate endothelial monolayer for the assessment of transendothelial migration. Lab Invest. 2016;96(5):588–98.
18. Rick JW, Shahin M, Chandra A, Dalle Ore C, Yue JK, Nguyen A, et al. Systemic therapy for brain metastases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;142:44–50.
19. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010;28(20):3271–7.
20. Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, Taghian AG, Lin NU, Abi-Raad RF, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. Breast Cancer Res Treat. 2012;136(1):153–60.
21. Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2017;17(9):559–72.
22. Saint-Pol J, Vandenhaute E, Boucau MC, Candela P, Dehouck L, Cecchelli R, et al. Brain pericytes ABCA1 expression mediates cholesterol efflux but not cellular amyloid-beta peptide accumulation. J Alzheimers Dis. 2012;30(3):489–503.
23. Vandenhaute E, Dehouck L, Boucau MC, Sevin E, Uzbekov R, Tardivel M, et al. Modelling the neurovascular unit and the blood-brain barrier with the unique function of pericytes. Curr Neurovasc Res. 2011;8(4):258–69.
24. Meresse S, Dehouck MP, Delorme P, Bensaid M, Tauber JP, Delbart C, et al. Bovine brain endothelial cells express tight junctions and monoamine oxidase activity in long-term culture. J Neurochem. 1989;53(5):1363–71.
25. Wimmer I, Tietz S, Nishihara H, Deutsch U, Sallusto F, Gosselet F, et al. PECAM-1 stabilizes blood-brain barrier integrity and favors paracellular T-cell diapedesis across the blood–brain barrier during neuroinflammation. Front Immunol. 2019;10:711.
26. Dilling C, Roewer N, Forster CY, Burek M. Multiple protocadherins are expressed in brain microvascular endothelial cells and might play a role in tight junction protein regulation. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(10):3391–400.
27. Burek M, Konig A, Lang M, Fiedler J, Oerter S, Roewer N, et al. Hypoxia-induced microRNA-212/132 alter blood–brain barrier integrity through inhibition of tight junction-associated proteins in human and mouse brain microvascular endothelial cells. Transl Stroke Res. 2019;10(6):672–83.
28. Gerhartl A, Hahn K, Neuhoff A, Friedl HP, Forster CY, Wunder C, et al. Hydroxyethylstarch (130/0.4) tightens the blood–brain barrier in vitro. Brain Res. 2019;1727:146560.
29. Kaiser M, Burek M, Britz S, Lankamp F, Ketelhut S, Kemper B, et al. The influence of capsaicin on the integrity of microvascular endothelial cell monolayers. Int J Mol Sci. 2018;20(1):122.
30. Salvador E, Burek M, Forster CY. Stretch and/or oxygen glucose deprivation (OGD) in an in vitro traumatic brain injury (TBI) model induces calcium alteration and inflammatory cascade. Front Cell Neurosci. 2015;9:323.
31. Vogel C, Marcotte EM. Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. Nat Rev Genet. 2012;13(4):227–32.
32. Blanchette M, Daneman R. Formation and maintenance of the BBB. Mech Dev. 2015;138(Pt 1):8–16.
33. Williams JL, Holman DW, Klein RS. Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers. Front Cell Neurosci. 2014;8:154.
34. Armulik A, Genove G, Mae M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, et al. Pericytes regulate the blood–brain barrier. Nature. 2010;468(7323):557–61.
35. Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA. Pericytes are required for blood–brain barrier integrity during embryogenesis. Nature. 2010;468(7323):562–6.
36. Deli MA, Abraham CS, Kataoka Y, Niwa M. Permeability studies on in vitro blood–brain barrier models: physiology, pathology, and pharmacology. Cell Mol Neurobiol. 2005;25(1):59–127.
37. Hawkins BT, Ocheltree SM, Norwood KM, Egleton RD. Decreased blood–brain barrier permeability to fluorescein in streptozotocin-treated rats. Neurosci Lett. 2007;411(1):1–5.
38. Le Thuc O, Blondeau N, Nahon JL, Rovere C. The complex contribution of chemokines to neuroinflammation: switching from beneficial to detrimental effects. Ann N Y Acad Sci. 2015;1351:127–40.
39. Liu JF, Tsao YT, Hou CH. Fractalkine/CX3CL1 induced intercellular adhesion molecule-1-dependent tumor metastasis through the CX3CR1/PI3K/Akt/NF-kappaB pathway in human osteosarcoma. Oncotarget. 2017;8(33):54136–48.
40. Erreni M, Siddiqui I, Marelli G, Grizzi F, Bianchi P, Morone D, et al. The fractalkine-receptor axis improves human colorectal cancer prognosis by limiting tumor metastatic dissemination. J Immunol. 2016;196(2):902–14.
41. Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature. 2001;410(6824):50–6.

42. Lv M, Xiaoping X, Cai H, Li D, Wang J, Fu X, et al. Cytokines as prognstic tool in breast carcinoma. Front Biosci (Landmark Ed). 2011;16:2515–26.
43. Soria G, Yaal-Hahoshen N, Azenshtein E, Shina S, Leider-Trejo L, Ryvo L, et al. Concomitant expression of the chemokines RANTES and MCP-1 in human breast cancer: a basis for tumor-promoting interactions. Cytokine. 2008;44(1):191–200.
44. Lee SK, Park KK, Kim HJ, Park J, Son SH, Kim KR, et al. Human antigen R-regulated CCL20 contributes to osteolytic breast cancer bone metastasis. Sci Rep. 2017;7(1):9610.
45. Jones BA, Beamer M, Ahmed S. Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases. Mol Interv. 2010;10(5):263–70.
46. Sokolowski JD, Chabanon-Hicks CN, Han CZ, Heffron DS, Mandell JW. Fractalkine is a "find-me" signal released by neurons undergoing ethanol-induced apoptosis. Front Cell Neurosci. 2014;8:360.
47. Andre F, Cabioglu N, Assi H, Sabourin JC, Delaloge S, Sahin A, et al. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer. Ann Oncol. 2006;17(6):945–51.
48. Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Shao MM, Kwok YK, Chan KW, et al. CX3CL1 expression is associated with poor outcome in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2013;140(3):495–504.
49. Liang Y, Yi L, Liu P, Jiang LB, Wang HL, Hu AN, et al. CX3CL1 involves in breast cancer metastasizing to the spine via the Src/FAK signaling pathway. J Cancer. 2018;9(19):3603–12.
50. Panse J, Friedrichs K, Marx A, Hildebrandt Y, Luetkens T, Barrels K, et al. Chemokine CXCL13 is overexpressed in the tumour tissue and in the peripheral blood of breast cancer patients. Br J Cancer. 2008;99(6):930–8.
51. Biswas S, Sengupta S, Roy Chowdhury S, Jana S, Mandal G, Mandal PK, et al. CXCL13-CXCR5 co-expression regulates epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells during lymph node metastasis. Breast Cancer Res Treat. 2014;143(2):265–76.
52. Krizbai IA, Gasparics A, Nagyoszi P, Fazakas C, Molnar J, Wilhelm I, et al. Endothelial-mesenchymal transition of brain endothelial cells: possible role during metastatic extravasation. PLoS ONE. 2015;10(3):e0123845.
53. Sladojevic N, Stamatovic SM, Johnson AM, Choi J, Hu A, Dithmer S, et al. Claudin-1-dependent destabilization of the blood–brain barrier in chronic stroke. J Neurosci. 2019;39(4):743–57.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Preisträger 2020
Posterpreise

Auswirkung einer verkürzten Antibiotikatherapie bei vorzeitigem Blasensprung vor der 34. Schwangerschaftswoche auf Schwangerschafts-verlängerung und Schwangerschaftsdauer

J. Fritz, D. Stuck, T. Braun, A. deGregorio, W. Janni, F. Reister, N. deGregorio

Universitätsfrauenklinik Ulm

Ziel: Die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt gibt keine klaren Empfehlungen zur Dauer der prophylaktischen Antibiotikatherapie im Falle eines frühen vorzeitigen Blasensprungs. In dieser Arbeit wird die Auswirkung einer auf 14 Tage beschränkten Antibiotikatherapie im Vergleich zur antibiotischen Dauertherapie bis zur Entbindung auf das kindliche Outcome, Schwangerschaftsdauer und Schwangerschaftsverlängerung untersucht.

Material und Methoden: Die medizinischen Daten aller Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung, die im Zeitraum 2013-2016 in der Universitätsfrauenklinik Ulm behandelt wurden, wurden retrospektiv erhoben und ausgewertet. 2013 und 2014 erhielten diese Patientinnen eine antibiotische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam dauerhaft bis zur Entbindung, ab 2015 wurde die Gabe von Ampicillin/Sulbactam auf maximal 14 Tage beschränkt. Eine Einmalgabe Azithromycin wurde zusätzlich bei allen Patientinnen durchgeführt. Bei Medikamentenallergien oder auffälligen Vaginalabstrichen wurde vom Therapieschema abgewichen.

Ergebnisse: Bezüglich des durchschnittlichen Gestationsalters bei Entbindung zeigte sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten der verkürzten Antibiotikatherapie (30,3 vs. 31,48 SSW). Hinsichtlich der Latenzzeit von Blasensprung bis Entbindung und der neonatalen Mortalität unterschieden sich die beiden Vergleichsgruppen statistisch jedoch nicht signifikant voneinander (14,26 vs. 11,9 d). In der Fallgruppe mit verkürztem Antibiotikaregime traten allerdings signifikant weniger Fälle mit Atemnotsyndrom (29,9 % vs. 45,7 %) oder intraventrikulärer Blutung (2,1% vs. 9,6 %) auf als in der Vergleichsgruppe, sodass sich von einer reduzierten neonatalen Morbidität unter verkürzter Antibiotikatherapie sprechen lässt.

Zusammenfassung: Wie unsere Arbeit zeigen konnte, ist die verkürzte Antibiotikatherapie (14 Tage) bei frühem vorzeitigem Blasensprung einer Antibiotikadauertherapie bis zur Entbindung bezogen auf Schwangerschaftsverlängerung und kindliches Outcome nicht unterlegen.

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Preisträger 2020
Posterpreise

**Risikobewertung einer Extrauteringravidität
bei Kinderwunschpatientinnen in Rahmen einer IVF Therapie**

M. Murtinger

Nextclinic IVF Zentren Prof. Zech, Bregenz, Österreich

Abstract: Mehrere Publikationen benennen die IVF (immer noch) als einen Risikofaktor für eine extrauterine Gravidität (EUG). Aber wie hoch sind die Häufigkeiten einer extrauterinen Gravidität bei Kinderwunschpatientinnen tatsächlich und wo liegen die Hauptrisikofaktoren für EUG bei einer IVF-Therapie? Um diese Frage zu beantworten haben wir retrospektiv die Daten von über 12.000 Blastozysten-Transfers im Zeitraum von 8 Jahren aus unserem Zentrum in Bregenz ausgewertet.

Ergebnisse: Bei 43 von 5.061 Patienten, bei denen eine Schwangerschaft nachgewiesen wurde, wurde eine EUG diagnostiziert was etwa einer Inzidenz von 0,85% entspricht. Postulierte potentielle Risikofaktoren wie ein fortgeschrittenes weibliche Alter (36,7 vs. 35,8 Jahre), oder die Transferqualität konnten dabei nicht bestätigt werden. Andere bereits beschriebene Risikofaktoren wie eine vorausgegangen EUG bestätigten sich hingegen auch in der untersuchten Kohorte als EUG Risikofaktor (OR 3,26). Interessanterweise führte neben diversen uterinen Pathologien ein suboptimaler Endometriumaufbau (OR 4,46-5,31) und eine retardierte Blastozystenentwicklung im Sinne einer verminderten Expansionsgrades zu einem signifikant erhöhten EUG-Risiko (OR 2,59).

Fazit: In unserem Zentrum zeigt sich eine niedrige EUG Rate, die mit den in der Literatur beschriebenen EUG Raten bei spontanen Konzeptionen vergleichbar ist. Damit ist die These, dass IVF zu höheren EUG Raten führt, nach dem heutigen Stand und Therapieoptionen nicht mehr haltbar. Die in unserer retrospektiven monozentrischen Studie identifizierten EUG Risikofaktoren wie suboptimaler Endometriumaufbau und niedriger Blastozystenexpansionsgrad werfen ein neues Licht auf die die Bedeutung einer optimalen embryonal-maternalen Synchronisation und unterstreichen die Notwendigkeit einer optimierten Endometriumpräparation und die Übertragung möglichst expandierter Blastozysten – gegebenenfalls in einem Kryo-Zyklus.

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Preisträger 2020
Posterpreise

Beckenboden und Sexualfunktion bei Frauen 6 Monate postpartal. Eine prospektive Studie mit 200 Teilnehmerinnen.

S. Schütze*, M. Uhde*, M. Heinloth, M. Tzschaschel, W. Janni, M. Deniz
*geteilte Erstautorenschaft

Universitätsfrauenklinik Ulm

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war es, sowohl die Beckenbodenfunktion als auch das Sexualleben 6 Monate postpartal zu erheben. Es ist bekannt, dass eine Schwangerschaft und eine Entbindung einen erheblichen Einfluss auf den Beckenboden und auf das postpartale Sexualleben haben. Beide Themenbereiche sind weiterhin tabuisiert und damit von großem Interesse, um Frauen auch in diesen Bereichen postpartal adäquat mitbetreuen zu können.

Material und Methoden: Es wurden 200 Primipara eingeschlossen und 6 Monate postpartal nachuntersucht. Die Teilnehmerinnen erhielten den „Beckenbodenfragebogen für Schwangere, Frauen nach Geburt“ (je niedriger desto weniger Beschwerden) und den „Female Sexual Function Index“-Fragebogen (je höher desto weniger Beschwerden). Zusätzlich erhielten sie eine Untersuchung zur Beurteilung eines Deszensus, der Beckenbodenkontraktilität und einer Belastungsinkontinenz.

Ergebnisse: Insgesamt haben 56% spontan entbunden, 23% per Vakuumexktraktion und 21% mit Sectio. Es zeigte sich eine Belastungsinkontinenz bei 41%, eine Senkung bei 67 % und eine Windinkontinenz bei 62 %. Eine Vakuumextraktion ging mit einer höheren Rate an Belastungs-, Windinkontinenz einher. Die Sectio wies den niedrigsten Beckenboden-Gesamtscore auf und somit die wenigste Beeinträchtigung. Von den befragten Frauen gaben 11% an, nicht sexuell aktiv zu sein, 51% selten und 38% regelmässig. Es wurde ein durchschnittlicher FSFI Score von 22.02 (maximal 36) angegeben. Im Bereich der Schmerzempfindung in den letzten 4 Wochen gaben 22% keinen Geschlechtsverkehr an, 31% «fast nie oder nie» Schmerzen und 47% Schmerzen. In Bezug auf den Entbindungsmodus zeigte der Spontanpartus den höchsten Gesamtscore (Spontanpartus 22,5; Sectio 21,8; Vakuumextraktion 20,7).

Zusammenfassung: Diese Daten zeigen eine deutliche Beeinträchtigung des Beckenbodens und der Sexualfunktion. Es konnten deutliche Beckenbodendysfunktionen aufgezeigt werden, weshalb die frühzeitige Diagnostik notwendig ist, um protektiv die Frauen unterstützen zu können. Im Bereich der Sexualität zeigt sich eine schwere sexuelle Dysfunktion bei den Frauen sowie ein hoher Anteil mit Dyspareunie. Diese Studie unterstreicht die Notwendigkeit, diese weiterhin tabuisierte Themenbereiche in die postpartalen Betreuung einzubauen und Unterstützung anzubieten.

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Preisträger 2020
Posterpreise

Bedeutung der pelvinen Lymphonodektomie beim Plattenepithelkarzinom der Vulva (VSCC) – Subgruppenanalyse der AGO-CaRE-1 Studie

J. Jueckstock (1), S. Fuerst (1), M. Bommert (2), P.Harter (2), K. Prieske (3), C. Eulenburg (4), F. Hilpert (5), N. deGregorio (6), S. Iborra (7), J. Sehouli (8), A. Ignatov (9), P. Hillemanns (10), A. Jaeger (3), H.-G. Strauss (11), K. Baumann (12), F. Thiel (13), A. Mustea (14), W. Meier (15), P. Wimberger (16), L. Hanker (17), B. Schmalfeldt (3), U. Canzler (16), T. Fehm (15), A. Luyten (18,) M. Hellriegel (19), J. Kosse (20), C. Heiss (13), P. Hantschmann (21), P. Mallmann (22), B. Tanner (23), J. Pfisterer (24), L. Woelber (3), S. Mahner (1)

1 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, LMU München
2 Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, Evang. Kliniken Essen-Mitte, Essen
3 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
4 Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
5 Onkologisches Kompetenzzentrum, Krankenhaus Jerusalem, Hamburg
6 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Ulm
7 Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Uniklinik RWTH Aachen
8 Klinik für Gynäkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin
9 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Magdeburg
10 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover
11 Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Halle
12 Frauenklinik am Klinikum Ludwigshafen
13 Frauenklinik mit Gynäkologie und Geburtshilfe, Alb Fils Kliniken, Klinik am Eichert, Göppingen
14 Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Bonn
15 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf
16 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum, Technische Universität Dresden
17 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
18 Frauenklinik, Klinikum Wolfsburg
19 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Göttingen
20 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana Klinikum Offenbach
21 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kreiskliniken Altötting-Burghausen, Altötting
22 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Uniklinik Köln
23 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Oberhavel Klinik Oranienburg
24 Zentrum für Gynäkologische Onkologie, Kiel

Hintergrund: Die Publikation der S2k-Leitlinie im Jahr 2015 veränderte die Empfehlungen zur pelvinen Lymphonodektomie (pLAE) bei VSCC grundlegend: Demnach wird pLAE für alle Patientinnen mit Risikofaktoren für einen pelvinen Lymphknoten (LK)-Befall empfohlen. Diese Risikofaktoren sind jedoch nicht eindeutig definiert, und die postoperative Morbidität ist hoch.

NEWSLETTER
3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Preisträger 2020
Posterpreise

Fortsetzung: Bedeutung der pelvinen Lymphonodektomie beim Plattenepithelkarzinom der Vulva (VSCC) – Subgruppenanalyse der AGO-CaRE-1 Studie

Patientinnen und Methodik: In der AGO-CaRE-1 Studie wurden Daten von 1618 Patientinnen mit Erstdiagnose eines VSCC FIGO Stadium ≥1B aus insgesamt 29 deutschen Zentren im Zeitraum von 1998 – 2008 in einer zentralen Datenbank erfasst. Die vorliegende Subgruppenanalyse beschränkt sich auf Patientinnen mit pLAE (n=70)

Ergebnisse: Meist lagen T1b/T2 Tumore vor (UICC version 6; n=47; 67,1%); in 22 Fällen war das Tumorstadium unbekannt. Der mediane Durchmesser betrug 40mm (2-240mm). Nur 42/70 Patientinnen (60%) zeigten inguinale LK-Metastasen, allerdings waren bei pelvinem LK-Befall (14/42 Patientinnen, 33%, mediane Anzahl befallener pelviner LK 2.5(1-12)), immer auch inguinale LK-Metastasen vorhanden. Diese 14 Patientinnen hatten im Median 7 (1-30) inguinale LK-Metastasen mit einem medianen maximalen Durchmesser von 42,5mm (12-50). Bei 12 Patientinnen war sowohl die Anzahl befallener inguinaler als auch pelviner LK bekannt: 10 Patientinnen zeigten mindestens 6 positive Leisten-LK, während eine Patientin 3 befallene LK und eine weitere Patientin eine singuläre inguinale LK-Metastase aufwies, deren Größe nicht bekannt ist. ROC (Receiver-Operating-Characteristics) Analysen zeigten eine AUC (Area under the curve) von 0,85 mit einer Sensitivität von 83,3% und einer Spezifität von 92,6% in Bezug auf die Prädiktion pelviner LK-Metastasen im Falle von mindestens 6 befallenen Leistenlymphknoten. Die Prognose verschlechterte sich durch das Vorliegen pelviner LK-Metastasen mit einem Rezidiv-freien Überleben von nur 12,5 Monaten. In der Gruppe der Patientinnen mit positiven pelvinen LK traten keine Lokalrezidive auf, allerdings entwickelten 28,6% (4/14 Patientinnen) Fernmetastasen.

Schlussfolgerung: Ein pelvines LK-Staging ist für die Mehrheit der Patientinnen mit VSCC und inguinaler LK-Metastasierung überflüssig. Ein relevantes Risiko für eine pelvine LK-Beteiligung scheint lediglich bei ausgedehnter inguinaler Metastasierung gegeben zu sein. Um eine valide Aussage bezüglich einer Relation zwischen inguinaler und pelviner LK-Metastasierung beim VSCC treffen zu können, sind weitere Analysen nach Umsetzung der Leitlinie von 2015 notwendig.

NEWSLETTER

3/2020 • Juli

JUNGES FORUM
Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Nachfolge „Fabian Winterholler“ Sprecher Junges Forum gesucht

Das Junge Forum (JF) ist die Vertretung der Mitglieder in der BGGF, die sich in der Facharztweiterbildung oder in einer Schwerpunkt-Weiterbildung befinden.

Das JF hat zwei paritätisch gewählte Sprecher, die sich auf unterschiedlichen Ebenen der Weiterbildung befinden. Es werden alternierend die Sprecher gewechselt, sodass der Neueinstieg für einen neuen Sprecher erleichtert wird. Die Sprecher nehmen regelmäßig an den Vorstandssitzungen der BGGF teil.

Fabian Winterholler ist seit 5 Jahren im Amt. Nun wird ein Nachfolger gesucht, der mit Saskia-Laureen Herbert die Interessen des Jungen Forums vertritt und weitere Projekte umsetzen wird.

Bewerbungen schicken Sie bitte mit einem tabellarischen Lebenslauf und einem kurzen Motivationsschreiben an die Sprecher des Jungen Forums:

Saskia-Laureen Herbert
(Herbert_S1@ukw.de)
Fabian Winterholler
(fabian.winterholler@gmail.com)

Kursprogramm des JF

Das Junge Forum bietet ein eigenes Fortbildungsprogramm zu folgenden Themenbereichen an:
- Geburtshilfe
- Endokrinologie/Reproduktionsmedizin
- Urogynäkologie
- Onkologie
- Notfälle im Dienst
- MIC
- Der Weg in die Niederlassung

Die Kurse richten sich an Ärzte in der Fort-/Weiterbildung der Frauenheilkunde. Die Kurse werden, aufgrund ihrer Praxisrelevanz, Interaktivität und der tollen Atmosphäre einer Kleingruppe, von den Teilnehmern sehr geschätzt.

Derzeit arbeitet das Junge Forum daran, für die aufgrund der Covid-19-Pandemie abgesagten Kurse, Ersatztermine für den Herbst oder Anfang 2021 zu finden.

Folgende **Basiskurs-Termine** stehen bereits fest:
- **Urogynäkologie,** 20./21.11.20, Memmingen
- **Der Weg in die Niederlassung**, 23./24.10.20, Ingolstadt NEU!

Den Programmflyer Basiskurs Urgyn finden Sie im Anhang des Newsletters. Weitere Informationen, Termine etc. finden Sie unter: www.bggf.de/cms/kursprogramm.html

Ein Gruß aus dem Allgäu - W.-G.-Sebald-Literaturpreis geht an die Autorin Esther Kinsky

Der W.-G.-Sebald-Literaturpreis, der in diesem Jahr erstmals von der Deutschen Sebald Gesellschaft in Verbindung mit den Städten Kempten (Allgäu) und Sonthofen sowie der Gemeinde Wertach vergeben wird, geht an die Schriftstellerin und Übersetzerin Esther Kinsky für ihren Text „Kalkstein“. Dies entschied eine fünfköpfige Jury, welcher Hans Jürgen Balmes (S. Fischer Verlag), Prof. Dr. Claudia Öhlschläger (Universität Paderborn), Prof. Dr. Jürgen Ritte (Université Sorbonne Nouvelle Paris), Marie Schmidt (Süddeutsche Zeitung) und Dr. Kay Wolfinger (Ludwig-Maximilians-Universität München) angehören. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert und wird am 21. November 2020 im Rahmen einer literaturwissenschaftlichen Fachtagung in Sonthofen im Oberallgäu verliehen. Die Jury wählte Esther Kinskys Text unter 900 anonym eingereichten Beiträgen aus. Bewerben konnten sich Autor*innen aus dem In- und Ausland mit einem unveröffentlichten deutschsprachigen Prosatext (Erzählung oder Auszug aus einem größeren Projekt), der sich mit dem Themenkomplex „Erinnerung und Gedächtnis“ beschäftigt. Der Preis widmet sich damit zentralen Themen des im Jahr 2001 verstorbenen Schriftstellers W. G. Sebald.
Zur Begründung ihrer Entscheidung für „Kalkstein“, den Text von Esther Kinsky, teilte die Jury mit: „Wir zeichnen damit einen Text aus, der in beeindruckender Weise eine Erinnerungspoetik des Gesteins und der Landschaft entfaltet und der die Themen von W. G. Sebalds Werk auf völlig eigenständige Art und Weise artikuliert und weiterführt.“
Ansprechpartner:
Prof. Dr. Ricardo Felberbaum, felberbaum@sebald-gesellschaft.de; Dr. Kay Wolfinger, wolfinger@sebald-gesellschaft.de

NEWSLETTER

3/2020 • Juli

Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe
und Frauenheilkunde e.V.

Veranstaltungsinformation • Veranstaltungen Sommer 2020 im bayerischen Raum oder Umgebung

Angaben ohne Anspruch auf Vollständigkeit

Basiskurs
Modernes Stillmanagement
9.-11. September 2020 ● Augsburg

Wissenschaftliche Leitung:
Erika Nehlsen, IBCLC, EFNB

Kurzinformation:
Ausbildungszentrum Laktation und Stillen,
Hessental 28, 32457 Porta Westfalica
Tel. 05155-9512360
info@stillen.de
Web: www.stillen.de

Curriculum Psychosomatische Grundversorgung
18.-20. September 2020 ● Heidelberg

Themen: Besonderheiten der Arzt-Patientin Beziehung in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe / Psychosomatische Aspekte von gynäkologischen Erkrankungen / Sexualmedizin in Gynäkologie und Geburtshilfe

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. Hans-Christoph Friederich

Kurzinformation:
if-kongressmanagement GmbH
Inselkammerstr. 4
82008 Unterhaching
Telefon 089-61209689
www.if-kongress.de/veranstaltungen/

DGGG Kongress
63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
7.-10. Oktober 2020 ● München

Anmeldung/Weitere Informationen:
KelCon GmbH, Tauentzienstraße 1, 10789 Berlin
Tel. +49 (0) 30 –679 66 88 500, Fax +49 (0) 30 –679 66 88 55
dggg-kongress@kelcon.de, www.dggg2020.de

Kursprogramm des JF

Das Junge Forum bietet ein eigenes Fortbildungsprogramm zu folgenden Themenbereichen an:
Geburtshilfe, Endokrinologie/Reproduktionsmedizin, Urogynäkologie, Onkologie, Notfälle im Dienst, MIC, Der Weg in die Niederlassung.
Die Kurse richten sich an Ärzte in der Fort-/Weiterbildung der Frauenheilkunde. Die Kurse werden, aufgrund ihrer Praxisrelevanz, Interaktivität und der tollen Atmosphäre einer Kleingruppe, von den Teilnehmern sehr geschätzt.
Derzeit arbeitet das Junge Forum daran, für die aufgrund der Covid-19-Pandemie abgesagten Kurse, Ersatztermine für den Herbst oder Anfang 2021 zu finden.

Folgende **Basiskurs-Termine** stehen bereits fest:
- **Urogynäkologie,** 20./21.11.20, Memmingen
- **Der Weg in die Niederlassung**, 23./24.10.20, Ingolstadt NEU!

Den Programmflyer Basiskurs Urgyn finden Sie im Anhang des Newsletters. Weitere Informationen, Termine etc. finden Sie unter: www.bggf.de/cms/kursprogramm.html

Impresssum

verantwortlicher Herausgeber

1. Vorsitzender der BGGF e.V.
Professor Dr. med. Ricardo E. Felberbaum

Ärztlicher Direktor
Klinikum Kempten & Klinik Immenstadt
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikverbund Allgäu gGmbH
Robert-Weixler-Str. 50, 87439 Kempten

BGGF e.V.
Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Salachweg 14a
86807 Buchloe

Telefon: 08241 9600 270
Telefax: 08241 9600 271

info@bggf.de
www.bggf.de