

In dieser Ausgabe:

Ist Hormonmangel ein
Risikofaktor für Altersdiabetes?

Sarkopenie:
Der Verlust an Muskelmasse
und Kraft im Alter führt zur
Behinderung und Morbidität

Medikamentöse Therapie
des Prostatakarzinoms:
GnRH-Antagonisten ante portas

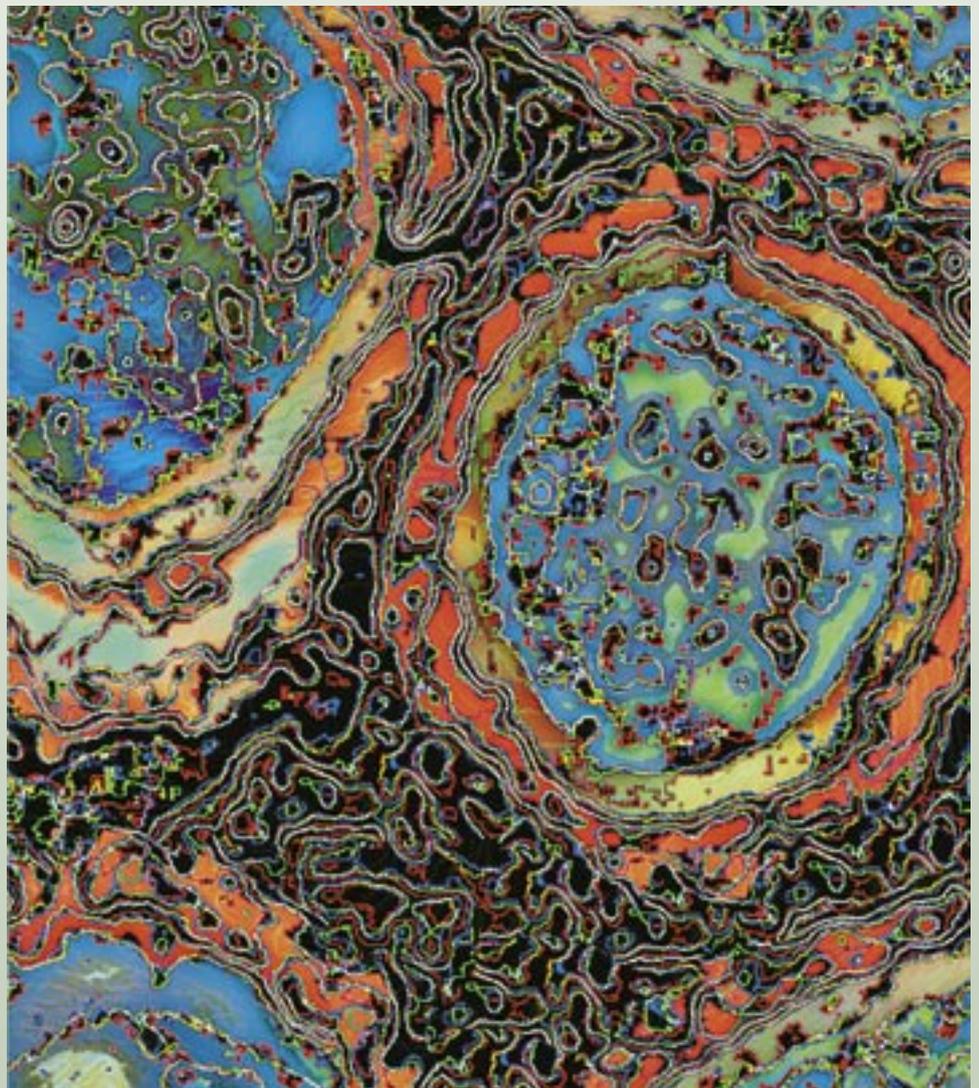
Erektile Dysfunktion:
Meist sind endotheliale
Funktionen gestört

Androgenrezeptor
Polymorphismus:
Beeinflussen Mikrosatelliten
das Prostatakarzinom-Risiko?

Männergesundheit:
Sich die Lebensfreude bis ins
hohe Alter bewahren

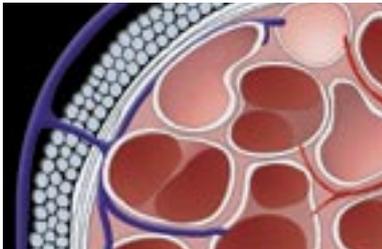
Immunsystem:
Proteine mit antibakterieller
Aktivität im männlichen
Urogenitaltrakt

Bisphosphonate:
Spürbare Therapieerfolge
bei Knochenmetastasen

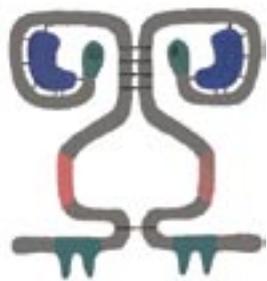




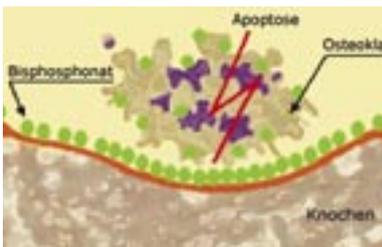
8



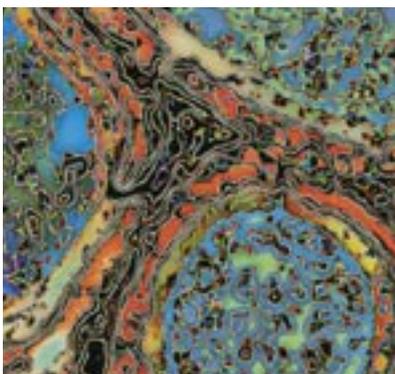
11



14



22



Titelbild: Ductus epididymidis
(Histologie computerisiert).

Inhalt

Stoffwechsel

Ist Hormonmangel ein Risikofaktor für Altersdiabetes?

4

Aging Male

Sarkopenie: Der Verlust an Muskelmasse und Kraft im Alter führt zur Behinderung und Morbidität

8

Kongressbericht

Medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms: GnRH-Antagonisten ante portas

10

Sexualfunktionen

Erektile Dysfunktion: Meist sind endotheliale Funktionen gestört

11

Endokrinologie

Androgenrezeptor-Polymorphismus: Beeinflussen Mikrosatelliten das Prostatakarzinomrisiko?

14

Schützt eine ausreichende Versorgung mit Selen vor Prostatakrebs?

15

Bericht

Männergesundheit: Sich die Lebensfreude bis ins hohe Alter bewahren

16

Immunsystem:

Proteine mit antibakterieller Aktivität im männlichen Urogenitaltrakt

20

Onkologie

Bisphosphonate: Spürbare Therapieerfolge bei Knochenmetastasen

22

Kongressbericht

Prävention durch Phytos – ja, aber...

26

Pharma-Informationen

Testosteron-Gel: Innovatives, patientenfreundliches, effektives Präparat zur Androgen-Ausgleichstherapie

27

Tadalafil (Cialis®): Wirksamkeit des selektiven Phosphodiesterase-5-Inhibitors bei erektiler Dysfunktion

29

AT-1-Blocker verbessert die Vita sexualis von Hypertonikern

30

Kongresse, Termine

31

Impressum

31

Männergesundheit

An sich selbst denkt der brave Mann zuletzt

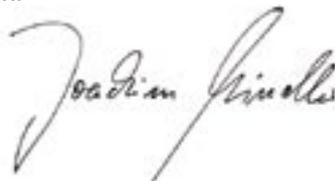
Wer sich an der Literatur vom Kiosk orientiert, gelangt vielleicht zur Ansicht, dass manche Aktion auf dem Gebiet der Männergesundheit nur daraufhin angelegt ist, der Pharmaindustrie neue, ergiebige Märkte zu erschließen. Krankheitsbilder würden schlichtweg erfunden und gesunde Männer kurzerhand zu behandlungsbedürftigen Patienten erklärt – so etwa der Spiegel in seiner Ausgabe vom 14. April 2003. Doch warum sollte es Männern auf diesem Schlachtfeld der Meinungsbildung besser ergehen als Frauen?

Wendet man sich der Fachliteratur zu, ist zu konstatieren, dass die Zahl wissenschaftlicher Arbeiten, die sich spezifisch mit den vielfältigen Gesundheitsproblemen des Mannes befasst, ständig im Wachsen begriffen ist. So gesehen wird Männern nach bislang eindeutigen Präferenzen für Frauen offenbar doch ein gebührender Platz in der medizinischen Forschung eingeräumt. Es ist ohnehin kaum nachvollziehbar, dass Männer angesichts der geschlechterbezogenen

Krankheitsstatistiken und vergleichsweise geringeren Lebenserwartung nicht längst aus ihrem diesbezüglichen Schattendasein herausgetreten sind.

Um Männergesundheit als Thema im Bewusstsein von Arzt und Patient zu etablieren, ist es notwendig, die Lücke zwischen hehrer Wissenschaft und alltäglicher Praxis zu schließen. Seit Anfang 2003 besteht www.andrologen.info als Informationsportal für andrologisch tätige Ärzte. Der in diesem Forum integrierten Online-Zeitschrift wird mit vorliegendem Heft eine inhaltlich erweiterte, gedruckte Version an die Seite gestellt. Hierin ist die Essenz aus Originalarbeiten der internationalen Wissenschaftsjournale zu allgemein verständlichen Themenübersichten zusammengefasst und bietet die Möglichkeit, sich umfassend über die weltweit neuesten Ergebnisse zum Thema Männergesundheit zu informieren.

Ihr



Prof. Dr. Dr.
Joachim F. Schindler,
Mülheim/Ruhr

Ist Hormonmangel ein Risikofaktor für Altersdiabetes?

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen nimmt die Produktion verschiedener anaboler Hormone mit zunehmendem Alter ab. Das ist insbesondere für die Sexualsteroidoide, das adrenale Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. dessen Sulfat (DHEA-S), das Wachstumshormon, den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF)-I und in geringem Umfang auch für das Trijodthyronin nachgewiesen worden. Insofern liegt es nahe, nach Zusammenhängen zwischen Hormonmangelzuständen und alters-assoziierten Krankheiten zu fahnden. Hierzu zählen insbesondere Störungen des Glukosestoffwechsels, unter denen die Insulinresistenz am weitesten verbreitet ist. Ein Großteil älterer Menschen ist davon betroffen. Oft ist die Insulinresistenz aber nur die Vorstufe eines sich entwickelnden nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus vom Typ 2 (Altersdiabetes).

Ist der Testosteronspiegel ein Prädiktor für Insulinresistenz?

i Zusammenhänge zwischen dem Testosteronspiegel und Störungen des Glukosestoffwechsels ergeben sich über die Verbindung zur Adipositas. Hormonelle Einflüsse, die eine abdominale Fettverteilung begünstigen, führen zur Insulinresistenz.

Männer weisen im Alter einen niedrigeren Testosteronspiegel auf als in jüngeren Jahren. Sinkt der Wert für das Gesamttestosteron in den hypogonadalen Bereich, ist das ein prognostischer Faktor für die Entwicklung eines nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus [1]. Doch selbst wenn noch ausreichend Testosteron produziert wird, kann die Konzentration des freien bzw. des bioverfügbaren Testosterons bereits sehr niedrig sein, und andererseits liegt unter Umständen die Menge des zirkulierenden Sexualsteroidhormon-bindenden Globulins (SHBG) unterhalb der Norm. Allerdings sind weder ein niedriger Spiegel an bioaktivem Testos-

teron noch ein niedriger SHBG-Spiegel unabhängige Prädiktoren für eine Insulinresistenz [2]. Vielmehr wird diese Rolle der zumeist damit verbundenen Adipositas zugeschrieben.

Nicht-Diabetiker mit einem niedrigen Spiegel an freiem Testosteron sind häufig adipös, wobei das Fettgewebe vornehmlich eine subkutane Verteilung aufweist. Im Gegensatz dazu befinden sich die Fettdepots der Männer mit niedriger Plasma-SHBG-Konzentration überwiegend im abdominalen (viszeralen) Bereich [2]. Diese Form der Adipositas birgt bekanntermaßen ein erhebliches Risiko für die Entwicklung eines Altersdiabetes.

Das Absinken der SHBG-Produktion bei adipösen Männern kann auf einen bereits erhöhten Insulinspiegel zurückzuführen sein und vorübergehend sogar zu einer höheren Bioverfügbarkeit des Testosterons führen. Mit zunehmender Adipositas werden dann aber sowohl die Testosteron- als auch die SHBG-Produktion supprimiert. Man vermutet, dass noch nicht identifizierte Faktoren die hormonelle Signalübertra-

gung auf der gonadalen Achse Hypothalamus-Hypophysen-Hoden beeinträchtigen. Doch unabhängig davon, worauf eine Supprimierung der Hormonproduktion zurückzuführen ist, bestehen Wechselwirkungen zwischen dem Testosteronspiegel, dem SHBG-Spiegel und einer Adipositas, so dass die Ausbildung einer Adipositas wahrscheinlich als Bindeglied zwischen einem Testosteronmangel und Störungen des Glukosestoffwechsels fungiert.

Kann DHEA vor Diabetes mellitus vom Typ 2 schützen?

i Durch DHEA wird bei Labornagern die Aufnahme von Glukose in die Adipozyten vermehrt. Ob bzw. inwieweit DHEA auch beim Menschen die Glukose-Utilisation verbessern kann, wird gegenwärtig untersucht.

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen, geht der Serum-DHEA(S)-Spiegel im Alter erheblich zurück. Hierauf gründet die Verwendung von DHEA als Anti-Aging-Drug

– insbesondere in den USA. Unter den zahlreichen Effekten, die dem DHEA in diesem Zusammenhang zugeschrieben werden, zählt auch der Schutz vor einer Insulinresistenz und damit die mögliche Vermeidung eines Diabetes mellitus vom Typ 2.

In Untersuchungen an diabetischen Labornagern hat sich DHEA als ein Stimulator der Glukose-Utilisation erwiesen [3]. Dieser Effekt kommt durch die Aktivierung zweier Kinasen (phosphorylierende Enzyme) zustande, die an der Transduktion verschiedener Signale in die Zelle beteiligt sind. Zudem wird die Bildung von Diazetylglycerin gesteigert.

Bei Typ-2-Diabetikern mit schlechter Blutzuckerkontrolle findet man niedrige Spiegel an DHEA und DHEA-S, während der Kortisonspiegel deutlich erhöht ist. Dies ist auf eine erniedrigte Aktivität des Enzyms 17,20-Desmolase und eine erhöhte Aktivität des Enzyms 17 α -Hydro-

xylase zurückzuführen. Es wird vermutet, dass eine erhöhte Serum-Insulinkonzentration wie bei einer Insulinresistenz zur Erniedrigung der DHEA- und DHEA-S-Spiegel beiträgt [4].

Trijodthyronin stimuliert die Glukose-Utilisation:

ⓘ Schilddrüsenhormone tragen zu einer vermehrten Aufnahme von Glukose in Muskelfasern und Fettzellen bei. Sie bewirken, dass sich die Syntheserate der Glukosetransporter (GLUT) erhöht. Trijodthyronin stimuliert die Expression des GLUT4-Gens.

Funktionsstörungen der Schilddrüse nehmen im Alter zu. Etwa 10 % der Frauen und ca. 2 % der Männer über 60 Jahre entwickeln einen Hypothyreoidismus. Dies ist allerdings weniger dem Prozess

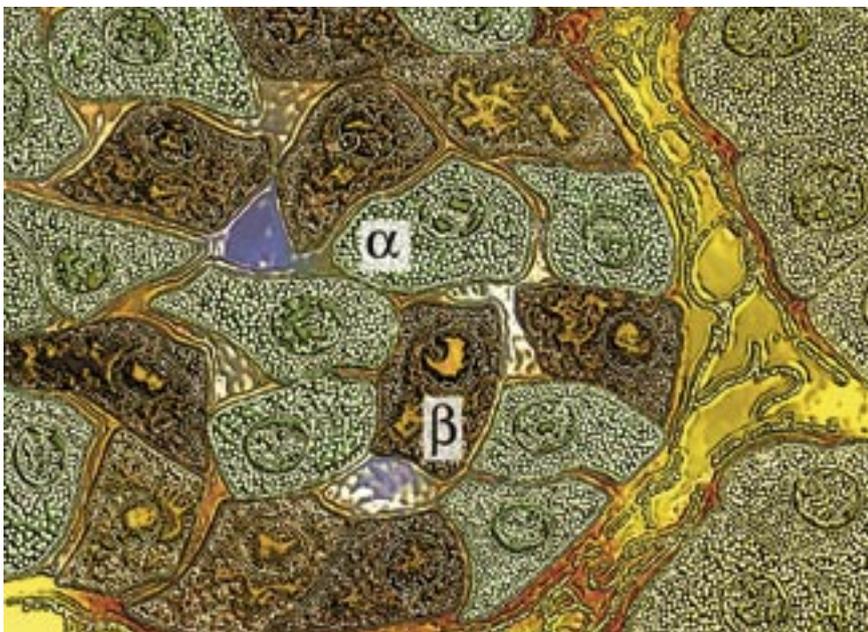
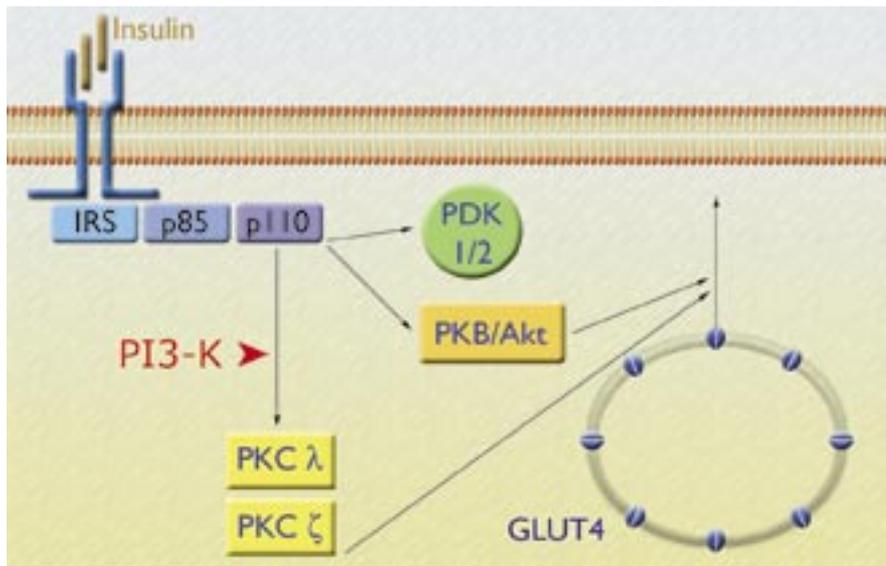


Abb.1: Langerhanssche Inseln im Pankreas: Nach wie vor wird zum Teil kontrovers diskutiert, ob die Masse der Insulin-produzierenden β -Zellen im Pankreas bei einem Diabetes mellitus vom Typ 2 abnimmt, etwa gleich bleibt oder gar zunimmt. Die erste bei der Entstehung der Stoffwechselkrankheit nachweisbare Veränderung ist eine Insulinresistenz. Diese Störung kann zunächst durch eine erhöhte Insulinproduktion seitens der β -Zellen kompensiert werden. Im weiteren Verlauf der Krankheit dekomensieren die β -Zellen, so dass die Glukose-induzierte Insulinfreisetzung drastisch reduziert ist. Neueren Untersuchungen zufolge ist die Masse an β -Zellen bei nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vom Typ 2 aber nicht reduziert.



Mechanismus des Insulin-stimulierten Transports: Die Translokation des Glukosetransporters 4 (GLUT4) zur Plasmamembran wird über einen Signalweg bewirkt, der von der Aktivität der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-K) abhängig ist. IRS = Insulinrezeptor-Substrat.

des Alterns selbst als vielmehr alters-assoziierten Krankheiten zuzuschreiben. Der Abfall des Plasma-Trijodthyronin-spiegels bei gesunden älteren Menschen führt normalerweise nicht in den hypothyreoiden Bereich.

An der Skelettmuskulatur von Ratten wurde nachgewiesen, dass die basale und in gewissem Umfang auch die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme durch Trijodthyronin stimuliert wird. Diese Befunde stehen im Einklang mit einer Reihe von Angaben in der Literatur, wonach bei hyperthyreoiden Menschen die Glukose-Utilisation erhöht ist.

Aus verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen geht weiterhin hervor, dass GLUT4 (mRNA wie auch das Protein) unter dem Einfluss von Trijodthyronin verstärkt exprimiert wird. Bei Untersuchungen des GLUT4-Gens hat man in dessen regulatorischem Abschnitt tatsächlich Bindungsstellen für den Trijodthyronin-Rezeptor gefunden [5, 6]. Daraus lässt sich berechtigterweise schließen, dass die Transkription des GLUT4-Gens, d.h. die Bildung von GLUT4-mRNA direkt durch Trijodthyronin stimuliert wird.

Verhindert oder induziert das Wachstumshormon (GH) eine Insulinresistenz?

❗ GH hat Insulin-antagonistische Wirkungen. Ein chronisch erhöhter GH-Spiegel führt zur Insulinresistenz. Nicht geklärt ist, inwieweit eine GH-Ausgleichstherapie einer Insulinresistenz entgegenwirkt.

Das Wachstumshormon und der Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor I (IGF-I) gehören zu den anabolen Hormonen, deren Produktion im Alter zurückgeht. Somit stellt sich die Frage, ob ein daraus resultierender GH-Mangel zur Entwicklung einer Insulinresistenz beiträgt. Dies zu beantworten wird insbesondere dadurch erschwert, als solche Patienten oft eine Reihe von Risikofaktoren mit negativen Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel aufweisen. In dieser Hinsicht kommt in erster Linie der Übergewichtigkeit eine unrühmliche Rolle zu.

Als Folge einer exogenen Zufuhr von GH wird auch vermehrt IGF-I in den Kreislauf abgegeben. Da der Wachstumsfaktor am Insulinrezeptor agonistisch wirkt, ist es schwer, den Effekt einer

GH-Substitutionstherapie auf den Glukosestoffwechsel vorherzusagen. In Untersuchungen an Patienten, deren GH- und damit verbundener IGF-I-Mangel auf eine ererbte oder krankheitsbedingte Hypophysen-Unterfunktion zurückzuführen ist, hat sich mehrfach gezeigt, dass es unter einer GH-Ausgleichstherapie zu keiner Verbesserung der Insulinsensitivität kommt, obwohl sich das viszerale Fettgewebe reduziert und die fettfreie Körpermasse ansteigt. Andererseits lassen die Ergebnisse einer siebenjährigen Studie den Schluss zu, dass eine längerfristige GH-Ausgleichstherapie durchaus den altersbedingten Abfall der Insulinsensitivität bei GH-defizienten Patienten verhindern kann [7]. In diese Richtung zielen auch Befunde, wonach in bestimmten Zellkulturen durch eine Behandlung mit GH kurzfristig – wie mit Insulin – eine Translokation von GLUT4 zur Zelloberfläche ausgelöst wird [8]. Insofern könnte tatsächlich ein günstiger Einfluss des GH auf die Insulinresistenz existieren, der aber unter Umständen durch anderweitige negative Effekte auf den Glukosemetabolismus überlagert ist.

Eindeutig dokumentiert ist ein Insulin-antagonistischer Effekt des Wachstumshor-

mons: Ein chronisch erhöhter GH-Spiegel wie bei Akromegalie und GH-produzierenden Tumoren führt zu einer Insulinresistenz und nicht selten auch zu einem Diabetes mellitus vom Typ 2. Solche Insulin-antagonistischen Wirkungen kommen über Störungen der intrazellulären Signaltransduktion zustande [9].

Literatur:

- [1] Oh J-E, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. 2002. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernado Study. *Diabetes Care* 25:55-60.
- [2] Abate N, Haffner SM, Garg A, et al. 2002. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4522-4527.
- [3] Ishizuka T, Kajita K, Miura A, et al. 1999. DHEA improves glucose uptake via activations of protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol* 276:E196-E204.
- [4] Ueshiba H, Shimizu Y, Hiroi N, et al. 2002. Decreased steroidogenic enzyme 17,20-lyase and increased 17-hydroxylase activities in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 146:375-380.
- [5] Torrance CJ, Usala SJ, Pessin JE, Dohm GL. 1997. Characterization of low affinity thyroid hormone receptor binding site within rat GLUT4 gene promoter. *Endocrinology* 138:1215-1223.
- [6] Torrance CJ, Devente JE, Jones JP, et al. 1997. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology* 138:1204-1214.
- [7] Svensson J, Fowelin J, Landin K, et al. 2002. Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2121-2127.
- [8] Yokota I, Hayashi H, Matsuda J, et al. 1998. Effect of growth hormone on the translocation of GLUT4 and its relation to insulin-like and anti-insulin action. *Biochim Biophys Acta* 1404:451-456.
- [9] Takano A, Haruta T, Iwata M, et al. 2001. Growth hormone induces cellular insulin resistance by uncoupling phosphatidylinositol 3-kinase and its downstream signals in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 50:1891-1900.

Neuere Reviews:

- Jeffcoate W. 2002. Growth hormone therapy and its relationship to insulin resistance, glucose intolerance and diabetes: a review of recent evidence. *Drug Saf* 25:199-212.
- Livingstone C, Collison M. 2002. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci* 102:151-166.

Start der größten Studie zur Testosteronsubstitution

Die bislang umfassendste klinische Studie zum Testosteronausgleich bei älteren hypogonadalen Männern wird gegenwärtig in den USA gestartet. Binnen zwei Jahren sollen etwa 6.000 Patienten jenseits des 65. Lebensjahres für die randomisierte, doppelblinde Studie rekrutiert werden.

Führende klinische und wissenschaftliche Institutionen wie das National Institute on Aging und das Baylor College of Medicine in Houston werden sich an der Studie beteiligen. Die Größenordnung des Projektes wurde von der nationalen Akademie der Wissenschaften der USA auf einer Tagung festgelegt,

Zehn Prozent der Studienteilnehmer sollen Amerikaner afrikanischer Abstammung sein. Es werden nur Männer aufgenommen, deren Serum-Testosteronkonzentration weniger als 350 ng/dl (12 nMol/l) beträgt. Als weitere Bedingung für die Aufnahme in die Studie wurde festgelegt, dass der Allgemeinzustand der Patienten ein Überleben der nächsten vier Jahre wahrscheinlich erscheinen lässt. Über diese vier Jahre soll die Verlaufsbeobachtung andauern.

Es gibt bisher mehrere kleine Studien, die einen Nutzen der Testosteron-Substitutionstherapie vermuten lassen, deren Dauer reicht aber nicht aus, um festzustellen, welche Männer im fortgeschrittenen Lebensalters am ehesten von einem Testosteronausgleich profitieren können.

Testosteron kann auf unterschiedliche Weise substituiert werden: oral, intramuskulär, subkutan oder transdermal. Letztere Applikationsart wird bei den Teilnehmern der Studie in Form eines Gels angewandt. Die Männer tragen täglich 75 mg dieses Gels oder eines Placebos auf den Rumpf auf. Unterstützend erhalten alle Patienten 500 mg Kalzium und 400 IU Vitamin D pro Tag.

Das Primärziel der Studie ist es – so Dr. Glenn R. Cunningham (Houston) – herauszufinden, ob die durch Testosteronsubstitution die Inzidenz von Knochenbrüchen aufgrund von Osteoporose gesenkt werden kann. Man spekuliert auf einem solchen Benefit, da Jugendliche mit normalem Testosteronspiegel sich nur halb so oft Frakturen zuziehen wie Heranwachsende mit einem Hypogonadismus.

Weiterhin soll geklärt werden, ob durch die Testosteronzufuhr ein den Herzmuskel und die Gefäßmuskulatur schützender Effekt entsteht, durch den die Inzidenz von Myokardinfarkten gesenkt wird und der zu einer Abnahme kardial bedingter Todesfälle und von Schlaganfällen führt. Die Therapiesicherheit bezüglich der Prostata steht im Zentrum der Kontrolluntersuchungen.

Red. ♦

Sarkopenie: Der Verlust an Muskelmasse und Kraft im Alter führt zur Behinderung und Morbidität



Der Begriff Sarkopenie steht für den nicht beabsichtigten Verlust von Skelettmuskulatur und der damit verbundenen Abnahme an Körperkraft [1]. Beides sind Merkmale eines natürlichen Alterungsprozesses, dessen Ausprägung zu einem bestimmten Zeitpunkt jedoch starken interindividuellen Schwankungen unterliegt. Ab einer nicht genau festzulegenden Grenze, besteht bei verringerter Körperkraft das Risiko der Invalidität. Daher muss es das Bestreben sein, die im Alter unabwendbare Sarkopenie so weit in Grenzen zu halten, dass sie keinen Krankheitscharakter annimmt. Für ältere Menschen hängt davon unter Umständen die Möglichkeit ab, ein unabhängiges Leben führen zu können.

Welche Auswirkungen hat die Sarkopenie?

Mit zunehmendem Alter verändert sich die Zusammensetzung der Körpermasse insofern, als insbesondere der prozentuale Anteil an Fettgewebe größer wird. Doch neben der quantitativen Reduktion kommt es auch zu qualitativen Veränderungen der fettfreien Masse. Bei 20- bis 30-jährigen Männern machen die zellulären Bestandteile knapp 60% der fettfreien Körpermasse aus. Im Alter sinkt dieser Anteil bei den über 80-jährigen auf etwa 45% ab. Da jedoch die fettfreie Masse insgesamt deutlich abnimmt, ist der absolute Verlust an Zellmaterial noch deutlich größer. An ihrer Stelle nimmt das interstitielle Bindegewebe mit vermehrten Wassereinlagerungen einen immer größeren Raum ein. Der

Hauptteil der verloren gegangenen Zellmasse sind Muskelzellen und kontraktile Muskelzellproteine.

Neueren epidemiologischen Untersuchungen zufolge beginnt sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Masse der Skelettmuskulatur bereits schon nach der zweiten Lebensdekade allmählich abzunehmen [2]. Ältere Männer haben deutlich weniger Skelettmuskel-Fasern als jüngere Männer. Insbesondere gehen im Laufe der Jahre Typ-II-Fasern verloren. In gleichem Maße nehmen das intramuskuläre faserige Bindegewebe und das Fettgewebe zu.

Parallel zur Abnahme der Muskelmasse sind mit zunehmendem Alter eingreifende physische Einbußen hinzunehmen. Neben der verminderten Kraft ist auch die Arbeitsleistung pro Zeiteinheit herabgesetzt [2]. Zu-

dem sind Männer mit Sarkopenie etwa vierfach häufiger behindert als Männer mit normal großer Muskelmasse [3].

Welche Mechanismen führen zur Sarkopenie?

i Im Alter sind die anabolen Stimuli reduziert bzw. sie sind nicht mehr gleich wirksam. Hierzu zählen die nervale Versorgung, das Testosteron, die Östrogene, das Wachstumshormon, das Insulin, die Proteinzufuhr und die körperliche Aktivität. Zudem gewinnen katabole Stimuli zunehmend die Oberhand.

Auch bei aktiven, athletisch trainierten Menschen ändert sich mit zunehmenden Alter die Zusammensetzung des Körpers. Offenbar laufen mit der

Zeit physiologische Prozesse ab, die unabwendbar zur Sarkopenie führen. Ob sich daraus allerdings ein klinisch relevantes Problem entwickelt, hängt von einer Reihe von Faktoren ab.

Als Ursachen der Sarkopenie werden verschiedene Mechanismen diskutiert [3]:

- Abnahme des Wachstumshormons und der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren;
- Androgenmangel;
- Östrogenmangel;
- Verlust von α -Motoneuronen im Rückenmark;
- Unzureichende Proteinaufnahme;
- Rückgang der Umsatzrate von Muskelproteinen;
- Dysregulierte katabol wirkende Zytokine;
- Bewegungsmangel.

Durch Sexualsteroiden erfährt die Muskulatur direkt anabole Impulse. Diese werden auch

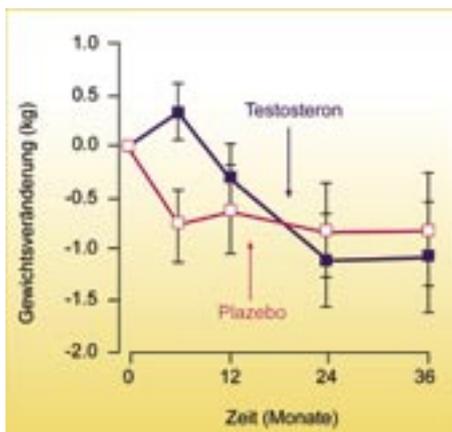


Abb. 1: Durchschnittliche Änderung der Körpermasse bei über 65-jährigen hypogonadalen Männern unter einer Testosteronbehandlung: Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). Die Veränderung gegenüber Placebo ist nicht signifikant (nach Snyder et al., 1999).

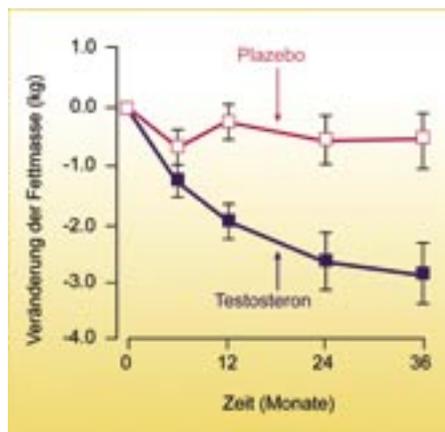


Abb. 2: Durchschnittliche Änderung der Fettmasse bei über 65-jährigen hypogonadalen Männern unter einer Testosteronbehandlung: Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). Die Veränderung gegenüber Placebo ist signifikant ($P < 0,005$) (nach Snyder et al., 1999).

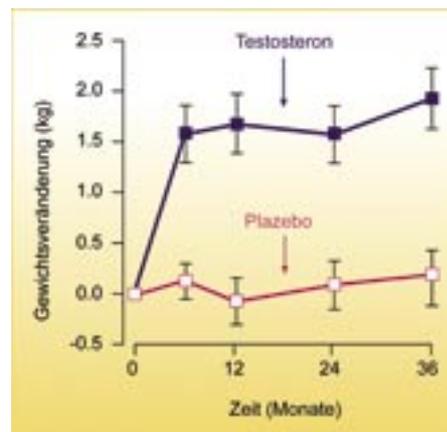


Abb. 3: Durchschnittliche Änderung der fettfreien Masse bei über 65-jährigen hypogonadalen Männern unter einer Testosteronbehandlung: Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). Die Veränderung gegenüber Placebo ist signifikant ($P < 0,005$) (nach Snyder et al., 1999).

beim Mann im Alter geringer, denn die Testosteronproduktion sinkt pro Jahr im Durchschnitt um um 1 bis 2% ab. Dieser Rückgang wirkt sich noch deutlicher beim freien Testosteron aus. Neben dem Verlust an anabolen Stimuli führt ein Testosteronmangel auch zur Einbuße an anti-katabolen Effekten, denn das Sexualsteroid inhibiert die Bildung kataboler Interleukine wie IL-1 und IL-6.

Zur Entwicklung der Sarkopenie trägt sicher auch die im Alter nachlassende Insulinwirkung bei. Das betrifft in erster Linie Diabetiker, aber auch die bei älteren Menschen zunehmende Resistenz gegenüber dem Insulin begrenzt dessen anti-katabole Wirkung. Hierbei spielen neben dem Alter auch die Zunahme des viszeralen Fettgewebes und Bewegungsarmut eine zentrale Rolle. Insbesondere Einflüsse, die zu einer Erhöhung der Konzentration an Tumor-Nekrosefaktor- α (TNF- α) beitragen, beeinträch-

tigen die Funktion der Insulinrezeptoren.

Wie lässt sich der Sarkopenie begegnen?

Der Hauptteil der im Alter verloren gegangenen Zellmasse sind Muskelzellen und kontraktile Muskelzellproteine.

Die einfachste als auch wirkungsvollste Maßnahme, einer Sarkopenie entgegenzuwirken, ist ausreichendes körperliches Training. Damit lassen sich auch bereits eingetretene Verluste an Muskelmasse rückgängig machen, so dass eine altersbezogen günstige Fett-Muskel-Relation hergestellt werden kann.

Allein durch eine Substitution von Testosteron lässt sich bei hypogonadalen Männern eine moderate Vermehrung der Muskelmasse insbesondere des Rumpfes und eine Verminderung der Fettmasse insbesondere in den Extremitäten erreichen, ohne dass

jedoch die Muskelkraft (Beugen und Strecken des Kniegelenks) signifikant zunimmt [5]. Andere Arbeiten weisen allerdings auch eine geringgradige Zunahme der Muskelkraft nach. Offenbar aber muss die Funktionalität der Muskulatur durch Belastungstraining hart erarbeitet werden.

Auch die Behandlung älterer Männer mit rekombinantem menschlichen Wachstumshormon (r-hGH) erbrachte zwar eine Optimierung der Muskel-Fett-Relation, nicht jedoch eine Zunahme der Muskelkraft [6]. Neuere Untersuchungen mit niedrig dosiertem r-hGH in Kombination mit einer Testosteronsubstitution erbrachten günstigere Ergebnisse als mit der jeweiligen Monotherapie [7].

Literatur:

- [1] Rosenberg IH. 1997. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 127:990S-991S.
- [2] Joszi AC, Campbell WW, Joseph L, et al. 1999. Changes in power with resistance training in older and younger men and women.

J Gerontol Med Sci 54A:M591-M596.

- [3] Baumgartner RM, Koehler KM, Gallagher D, et al. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147: 755-763.
- [4] Holloszy JO. 1995. Workshop on sarcopenia: muscle atrophy in old age. *J Gerontol* 50A:1-161.
- [5] Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. 1999. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2647-2653.
- [6] Papadakis MA, Grady D, Black D, et al. 1996. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 124:708-716.
- [7] Ivey FM, Herman SM, Hurley BF, et al. 1999. Effects of GH and/or sex-steroid administration on thigh muscle and fat by magnetic resonance imaging in healthy elderly men and women. Proc 81st Meeting of the endocrine Soc, San Diego, CA.

Neuere Reviews:

Bhasin S, Buckwalter JG. 2001. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl* 22:718-731. Roubenoff R, Hughes VA. 2000. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol* 55A:M716-M724. Bross R, Javanbakht M, Bhasin S. 1999. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3420-3430.

Dr. Rolf Manz, Regensburg

Bericht vom 7. International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction, Amsterdam 6.-9.2.2003

Medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms: GnRH-Antagonisten ante portas



In der medikamentösen Therapie des Prostatakarzinoms haben GnRH-Agonisten einen festen Platz. Welche Vorteile sich durch Antagonisten abzeichnen und welche Substanzen in der klinischen und präklinischen Forschung sind, dazu haben Experten beim jüngsten Kongress über GnRH-Analoga in Amsterdam Stellung bezogen. Die Rolle von Genetik und Umwelt bleibt komplex, etwas handfester sind Empfehlungen zur Prävention.

Das Prostatakarzinom ist inzwischen die häufigste Krebsform beim Mann; es fordert

jährlich 12 000 Tote allein in Deutschland. Die Therapie des androgenabhängigen Karzinoms basiert auf der Hormondeprivation – chirurgisch oder medikamentös. Hier haben sich seit Jahren GnRH-Analoga bewährt, da sowohl androgen-sensitive als auch –insensitive Karzinomzellen GnRH-Rezeptoren aufweisen. Mit Depot-Agonisten gelingt es verlässlich, die Hormonwerte auf Kastrationsniveau zu senken – allerdings erst nach einem anfänglichen Flare-up-Effekt. Die klinischen Probleme, die mit diesem Hormonpeak verbunden sind, werden

in der gängigen Praxis durch die Gabe eines Antiandrogens abgefangen.

Durch den Einsatz eines Antagonisten liesse sich dieser unerwünschte Anstieg vermeiden, zudem tritt die medikamentöse Kastration zeitlich wesentlich früher ein. Wie Dr. Christian Doehn aus Lübeck berichtete, sind bereits acht Tage nach dem Start einer Antagonistherapie viele Männer hormonell auf Kastrationsniveau; gemessen am Rückgang der PSA-Werte werden unter Agonisten erst ab Tag 50 oder gar später vergleichbar niedrige Testosteron-Konzentrationen gemessen wie unter Antagonisten.

Verschiedene Unternehmen entwickeln deshalb Antagonisten, am weitesten gediehen ist ein synthetisches Decapeptid des Unternehmens Praecis Pharmaceuticals. Als Depot über vier Wochen wirksam, wurde die Substanz (Abarelix) bereits in vier Phase-III-Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem PCA randomisiert geprüft, unter anderem im Vergleich mit Bicalutamid und dem Antiandrogen in Kombination mit Leuprorelin-Depot. Hinsichtlich der Wirksamkeit war die neue Substanz überzeugend, wie Dr. Mark Garnick als Vertreter des Unternehmens ausführte, deshalb

wurde in den USA und Europa die Zulassung beantragt. Die Behörden verweigerten diese jedoch aufgrund von fünf Fällen, bei denen es unter Abarelix zu systemischen anaphylaktoiden Reaktionen kam. Neue Studienergebnisse bei Patienten mit schwerer klinischer Symptomatik sollen nun die Behörden überzeugen.

Zwei weitere Antagonisten sind ebenfalls vorgestellt worden – eine orale applizierbare Substanz mit 24-Stunden-Wirkung (TAK 013) sowie ein weiteres Non-Peptid-Produkt des Unternehmens Neurocrine Biosciences Inc. Beide werden jedoch bisher nicht bei der Indikation Prostatakarzinom, sondern bei hormonabhängigen Tumoren der Frau oder aber zur „titrierten“ Senkung der Gonadotropine in der Postmenopause geprüft.

Flare-up unter Agonisten klinisch signifikant?

Derzeit erhalten alle Patienten mit Prostatakarzinom routinemäßig ein Antiandrogen, wenn eine Therapie mit GnRH-Agonisten begonnen wird. Ob dies in allen Fällen notwendig ist, hat Dr. Christian Doehn aus Lübeck hinterfragt.

Das Antiandrogen wird appliziert, um mögliche klinische Probleme zu unterdrücken, die durch den anfänglichen „Testosteronschub“ bei einer Agonistherapie entstehen können: Verstärkung von Knochenschmerzen, kardiovaskulären Problemen und Blasenauflass-Störungen beispielsweise. Derartige Probleme sind laut Doehn jedoch maximal bei fünf bis zehn Prozent der Patienten zu erwarten und eindeutig abhängig von der Tumormasse. Die gängige Praxis einer routinemäßigen Gabe von Antiandrogenen bei GnRH-Therapie sei deshalb zu überdenken.

Wenn eine Flare-up-Prävention aufgrund der Gesamtsituation indiziert ist, empfiehlt der Urologe, eine Woche vor der Downregulation zu beginnen und die Antiandrogene über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen zu verabreichen.

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ♦

Erektile Dysfunktion: Meist sind endotheliale Funktionen gestört

Der Penis ist ein vaskuläres Organ, dessen Fähigkeit zu erigieren intakte endotheliale Funktionen voraussetzt. Diese Erkenntnis hat zu einer Umorientierung bei der Suche nach den Ursachen für eine erektile Dysfunktion geführt. Wurden Erektionsstörungen früher eher im Zusammenhang mit psychischen Problemen gesehen, werden heute häufiger organische Funktionsstörungen als ursächlich erachtet.

Bei der Vasodilatation, die zur Erektion des Penis führt, spielen hämodynamische Prozesse an den Gefäßendothelien eine wichtige Rolle. Daher können atherosklerotische Veränderungen in den Arterien des kleinen Beckens und/oder des Penis, durch die vaskuläre Funktionen gestört sind, die Erektionsfähigkeit herabsetzen. Häufig sind Herz und Penis von atherosklerotischen Läsionen gleichermaßen betroffen. Somit erhöhen kardiovaskuläre Risikofaktoren zudem das Risiko, eine erektile Dysfunktion zu entwickeln. Ferner wird diskutiert, ob nicht umgekehrt auch aus einer erektilen Dysfunktion auf latent vorhandene kardiovaskuläre Schädigungen geschlossen werden kann

Risikofaktor Fettstoffwechsel-Störungen:

Erhöhte Spiegel an Low Density Lipoprotein (LDL) und Gesamtcholesterin, sowie ein erniedrigter Spiegel an High Density Lipoprotein (HDL) sind nicht nur klassische Risikofaktoren für Erkrankungen der Koronarien und der zerebralen Gefäße, sondern wirken sich auf das gesamte Gefäßsystem aus. Somit können auch in den penilen Arterien und den zuführenden Beckengefäßen atherosklerotische Veränderungen verursacht werden.

Auf die Frage, ob bzw. inwieweit eine bestehende erektile Dysfunktion durch eine rigorose Senkung des Cholesterinspiegels gebessert werden kann, gibt es keine schlüssige Antwort. Zudem stehen Statine und Fibrate im Verdacht, an der Entstehung von Erektions-

störungen beteiligt zu sein. Andererseits sollen Statine nächtliche penile Tumescenzen sogar verstärken.

Risikofaktor Bluthochdruck:

Über ursächliche Zusammenhänge zwischen einem Bluthochdruck und eingeschränkten sexuellen Funktionen gibt es mannigfaltige Anhaltspunkte. Hypertoniker sind um ein Vielfaches häufiger von erektiler Dysfunktion betroffen als der Durchschnitt aller Männer [1,2]. Bei einem Großteil dieser Patienten lassen sich arterielle Gefäßschäden im Penis nachweisen.

Verschiedene Medikamente wie Thiazide und β -Blocker, die bei Hochdruck-Patienten eingesetzt werden, können eine erektile Dysfunktion auch erst hervorrufen. Daher findet man unter

den behandelten Hypertonikern sogar prozentual mehr Männer mit Erektionsstörungen als unter den nicht behandelten Männern. Neueren Untersuchungen zufolge können sich Angiotensin-Rezeptorenblocker aber günstig auf eine erektile Dysfunktion auswirken [3].

Risikofaktor Diabetes mellitus:

Diabetes mellitus rangiert unter allen Risikofaktoren für eine organisch bedingte erektile Dysfunktion an vorderster Stelle. Bei Diabetikern liegt die Prävalenz einer erektilen Dysfunktion bei etwa 50%. Das Risiko für Erektionsstörungen ist um so höher, je älter die Patienten sind, je länger die Krankheit besteht und je gravierender die Stoffwechsellentgleisungen sind.

Die Erektionsfähigkeit wird durch den Diabetes auf mehr-

fache Weise beeinträchtigt. Neben Neuropathien wie z.B. das Degenerieren nitrogener Nerven, spielen vaskuläre Mechanismen eine wesentliche Rolle. Aus Untersuchungen an diabetischen Kaninchen weiß man, dass infolge der Stoffwechselkrankheit etwa die Hälfte des Trabekelendothels zugrunde geht. Infolge dessen ist die NO-Synthaseaktivität im Penis erheblich reduziert.

Risikofaktor Rauchen:

Rauchen gilt seit jeher als Gefäßschädigend. Daher werden negative Auswirkungen auf die Erektionsfähigkeit als sehr wahrscheinlich angesehen. Diese Annahme wird insbesondere durch epidemiologische Daten gestützt. Auch die groß angelegte Massachusetts Male Aging Study kommt in einer ihrer Fortführungen zu dem Ergebnis, dass

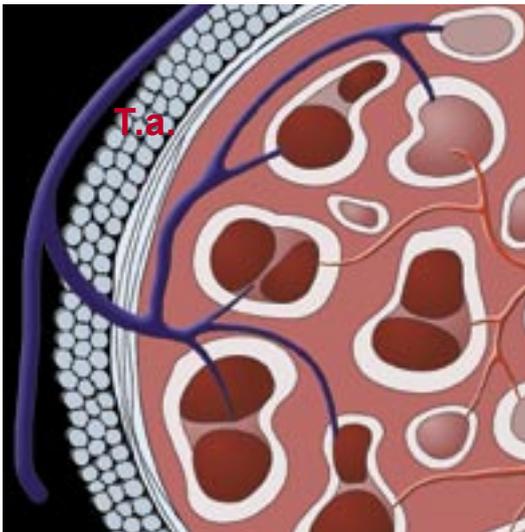


Abb. 1: Corpus cavernosum bei erschlafftem Penis: Die arteriellen Gefäße und die Sinusoide sind durch die kontrahierte glatte Muskulatur eng gestellt. T.a. = Tunica albuginea.

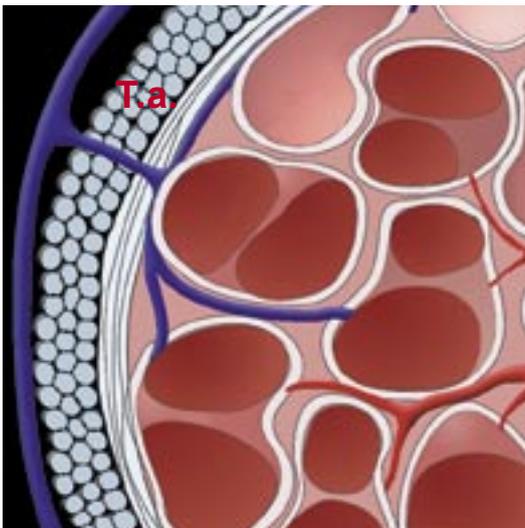


Abb. 2: Corpus cavernosum bei erigiertem Penis: Ist die glatte Muskulatur erschlafft, kommt es zur prallen Füllung der Sinusoidalräume des Corpus cavernosum. Die Venulen werden gegen die derbe Tunica albuginea (T.a.) gedrückt und somit der Abfluss behindert.

das Rauchen von Zigaretten ein Risikofaktor für die Entwicklung einer erektilen Dysfunktion ist.

Für viele ehemalige starke Raucher mag die Erkenntnis betrüblich sein, wonach Änderungen im Lebensstil während der Lebensmitte unter Umständen zu spät kommen, um eine drohende erektilen Dysfunktion noch abzuwenden.

Literatur:

[1] Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al. 2000. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 164:1188-1191.
 [2] Jensen J, Lendorf A, Stimpel A, et al. 1998. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 12:271-275.

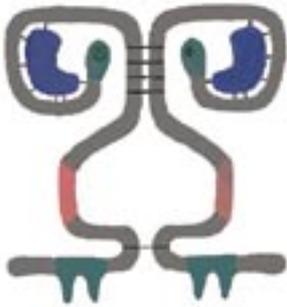
[3] Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. 2001. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 14:27-31.
 [4] Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. 2000. Erectile dysfunction and coronary risk factors: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prevent Med.* 30:328-338.
 [5] Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, et al. 2000. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 56:302-306.

Neuere Reviews:

Kloner RA, Speakman M. 2002. Erectile dysfunction and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 4:397-401.
 McVary KT, Carrier S, Wessells H, for the Subcommittee on smoking and erectile dysfunction. 2001. Socioeconomic Committee, Sexual Medicine Society of North America: Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol* 166:1624-1632. *jfs* ♦

Anzeige

Androgenrezeptor-Polymorphismus: Beeinflussen Mikrosatelliten das Prostatakarzinom-Risiko?



Das Gen für den Androgenrezeptor (AR) befindet sich auf dem X-Chromosom. Das hat zur Folge, dass Frauen über zwei Genkopien des AR in ihrem Erbgut verfügen, Männer aber nur über eine. Und diese eine Genkopie ist nicht bei allen Männern identisch. Denn in der Bevölkerung gibt es eine ziemliche Vielfalt unterschiedlicher AR. Dieser Polymorphismus bedingt interindividuelle Unterschiede der Androgenizität und führt unter Männern offenbar zu einer ungleichen Verteilung des Risikos, einem Prostatakarzinom (PCa) zu erliegen.

Mikrosatelliten im Androgenrezeptor-Gen

Funktionell gehört der AR in die große Gruppe der Liganden-aktivierten Transkriptionsfaktoren. Als Proteinmolekül wird er der Überfamilie der Steroidhormon-Rezeptoren zugeordnet. Deren Strukturen weisen eine Reihe von Übereinstimmungen auf, die sich insbesondere auf die Bereiche beziehen, deren Funktion durch Interaktionen mit dem Liganden und der DNA gekennzeichnet ist.

Das AR-Gen enthält 8 Exons, aus deren Transkripten sich die mRNA für das Androgenrezeptorprotein zusammensetzt (Abb.). Im Exon 1 sind zwei sogenannte Mikrosatelliten (Poly-Q und Poly-G) lokalisiert. Dabei handelt es sich um Wiederholungen der Codons für die Aminosäuren Glutamin (Q = CAG) bzw. Glycin (G = GGN). Die Länge der Satelliten-DNA ist ein polymorphes Merkmal in der Bevölkerung, d.h. es gibt nicht nur einen, sondern zahlreiche verschiedene Androgenrezeptor-

toren, die sich in der Länge von Poly-Q und/oder Poly-G unterscheiden. Unter Umständen reagieren Männer mit ungleichen AR-Isotypen unterschiedlich auf vergleichbar starke androgene Signale.

Die Länge der CAG-Mikrosatelliten beeinflusst die Androgenizität

In der menschlichen Bevölkerung variiert die Anzahl der CAG-Wiederholungen im N-terminalen Abschnitt des AR-Gens normalerweise zwischen 8 und 31. In gewissem Umfang kommen aber auch Abweichungen nach unten und nach oben vor.

Die Länge des Polyglycin-Traktes im Androgenrezeptor variiert von ca. 10 bis ca. 30 Glycin-Resten. Über funktionelle Auswirkungen, die auf Veränderungen der Länge dieses Mikrosatelliten zurückzuführen sind, ist noch wenig bekannt.

Androgenrezeptoren mit einem verlängerten Polyglutamin-

Abschnitt weisen eine reduzierte Transkriptionsaktivität und damit eine graduelle Androgeninsensitivität auf. Träger des entsprechenden Gens sind von einer seltenen neurologischen Krankheit, dem spinalbulbären Muskelschwund (Kennedy-Syndrom), betroffen [1,2].

Verschiedene Ergebnisse aus Untersuchungen mit Reportergenen weisen darauf hin, daß ein Zusammenhang zwischen der Länge der Glutamin-Wiederholungen und einer Schwächung der Transkriptionsaktivität des Androgenrezeptors besteht [4]. Letztere könnte indirekt durch eine Destabilisierung der Androgenrezeptor-mRNA oder direkt durch suboptimale Wechselwirkung mit den Androgen-Response-Elementen der DNA zustandekommen.

Als alternative Hypothese zur Erklärung der verminderten Transkriptionsrate bei Androgenrezeptoren mit einem langen (Gln)_n-Abschnitt ist, dass solche Rezeptoren in verminderter Zahl exprimiert werden [4].

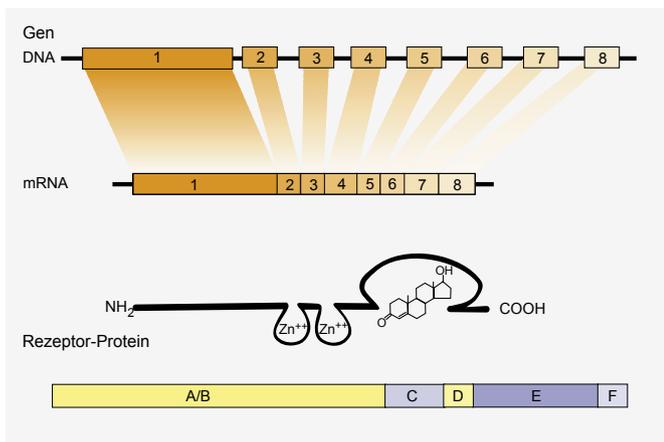
Kurze CAG-Mikrosatelliten im AR-Gen erhöhen das Prostatakarzinom-Risiko

Die Proliferationsrate, das Wachstum und die Differenzierung von Prostataepithelzellen unterliegen Androgen-abhängigen Regulationsmechanismen.

Bei Männern mit einem kurzen CAG-Mikrosatelliten im AR werden öfter als bei Männern mit einem langen CAG-Mikrosatelliten PCa diagnostiziert, die eine Tendenz zur frühen Metastasierung haben und häufiger zum Tode führen [5].

Sind ethnische Unterschiede des PCa-Risikos im AR-Polymorphismus begründet?

Die Inzidenz klinisch manifesten PCa variiert je nach Rassenzugehörigkeit. Afroamerikaner haben z.B. ein erheblich höheres PCa-Risiko als ihre weißen



Schematische Darstellung des Androgenrezeptor-Gens, der mRNA und des Rezeptorproteins: Die Gene der Steroidhormonrezeptoren bestehen jeweils aus acht Exons unterschiedlicher Größe. Das Androgenrezeptorprotein besteht aus über 900 linear miteinander verknüpften Aminosäuren. Es lässt sich aus funktioneller Sicht in sechs Domänen (A-F) unterteilen.

Landsleute. Und deren relatives PCa-Risiko ist wiederum deutlich größer als das von Asiaten. Dieser Reihenfolge entspricht der steigende Durchschnitt an CAG-Wiederholungen im AR in diesen ethnischen Gruppen.

Das spezifisch ethnisch determinierte PCa-Risiko beruht offenbar aber nicht auf der Veranlagung zur Krebsentstehung, sondern eher auf der zur Progression. Denn es ist bekannt, dass die Prävalenz latenter Prostatatumoren bei allen Völkern in etwa gleich hoch ist [6].

Literatur:

- [1] Mhatre AN, Trifiro MA, Kaufman M, et al 1993 Reduced transcriptional regulatory competence of the androgen receptor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 5:184-188
- [2] Kazemi-Esfarjani P, Trifiro MA, Pinsky L 1995 Evidence for a repressive function of the long polyglutamine tract in

the human androgen receptor: possible pathogenetic relevance for the (CAG)*n*-expanded neuronopathies. *Hum Mol Genet* 4:523-527

- [3] Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al. 1997. The CAG repeat within the androgen receptor and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:3320-3323
- [4] Choong CS, Kempainen JA, Zhou Z-x, Wilson EM. 1996. Reduced androgen receptor gene expression with first exon CAG repeat expansion. *Mol Endocrinol* 10:1527-1535.
- [5] Hsing AW, Gao Y-T, Wu G, et al. 2000. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res* 60: 5111-5116.
- [6] Breslow N, Chan C, Dhom G, et al. 1977. Latent carcinoma of the prostate autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 20:680-688.

Review:

Nelson KA, Witte JS. 2002. Androgen receptor CAG repeats and prostate cancer. *Am J Epidemiol* 155:883-890. *Red. ♦*

Schützt eine ausreichende Versorgung mit Selen vor Prostatakrebs?

Selen ist ein lebensnotwendiges Spurenelement, das unter anderem zur Produktion verschiedener Enzyme (z.B. Glutathion-Peroxydasen) benötigt wird. Zu den Selen-abhängigen Proteinen gehören auch so genannte Schutzenzyme, deren Funktion es ist, im Intermediärstoffwechsel entstehende reaktionsfreudige Sauerstoffverbindungen (freie Radikale) unschädlich zu machen. Bislang war allerdings nicht bekannt, wie Selen, das mit der Nahrung aufgenommen wird, zu den Zielorganen gelangt.

Ist das hepatische Selen-Transportsystem überlebenswichtig?

Wie Selen aus der Nahrung im Organismus verbreitet wird, konnte jetzt von einer Arbeitsgruppe um Dr. Lutz Schomburg und Prof. Dr. Josef Köhrle vom Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité zusammen mit Kollegen aus Würzburg und Braunschweig aufgeklärt werden (*Biochem J* 370: 397-402, 2003). In ihrer Arbeit, die mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe durchgeführt wurde, wiesen die Forscher nach, dass Selen in der Leber in das Selenprotein P eingebaut wird. In dieser Form gelangt das Halbmetall auf dem Blutweg zu den zahlreichen Zielorganen im gesamten Organismus. Die Untersuchungen wurden an Mäusen vorgenommen, denen das Gen für das Selenprotein P entfernt worden war. Solche Knock-out-Mäuse erlitten verschiedene

Funktionsausfälle und starben zum Teil verfrüht.

Erhöht Selenmangel das Krebsrisiko?

Werden zu wenig selenhaltige Schutzenzyme gebildet, können freie Radikale die Erbsubstanz dauerhaft schädigen und unter Umständen Krebs auslösen. Neuerdings legen zahlreiche Befunde nahe, dass durch einen Selenmangel die Entstehung verschiedener Krebsarten (Prostata, Darm und Lunge) begünstigt wird. Andererseits soll eine hinreichende Versorgung mit dem Spurenelement Tumorerkrankungen vermeiden helfen. Derzeit wird in den USA in einer Studie mit rund 33.000 Männern überprüft, ob dies für die Häufigkeit von Prostatakrebs zutrifft.

Dr. med. Silvia Schattenfroh, Charité, Berlin ♦

Männergesundheit

Sich die Lebensfreude bis ins hohe Alter bewahren

Wenn auch die Lebenserwartung der Männer in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen ist, geht das zu einem Großteil auf das Konto des medizinischen Fortschritts. Doch dieser Fortschritt ruft sogleich eine neue Medizin auf den Plan. Denn es genügt eben nicht, Lebensjahre hinzuzugewinnen. Man(n) will diese Jahre auch genießen können. Und oft sind es nicht die gefährlichen, lebensbedrohenden Krankheiten, durch die Lebensqualität verloren geht, sondern es sind vielmehr diffuse Beschwerden, deren Existenz Männer früher hartnäckig ignorierten, und die richtig einzuordnen, ihnen zum Teil immer noch schwer fällt.

Die moderne Forschung hat in den letzten zehn, zwanzig Jahren viel erreicht: Unliebsame Altersphänomene der Männer werden nicht weiterhin als bloße Befindlichkeitsstörungen abgetan. Denn zunehmend kristallisiert sich ein Beschwerdenkomplex mit definierten Symptomen heraus, aus dem ein klarer Zusammenhang mit Defiziten im Sexualsteroidhormon-Haushalt ersichtlich wird. Beim Mann ist ein Absinken der Testosteronproduktion in den hypogonadalen Bereich kein physiologisch determinierter Prozess. Insofern ist der Testosteronmangel ein krankhafter Zustand und somit eine Indikation zur Substitution – sofern keine Kontraindikation vorliegt. Doch der Hormonmangel kann nicht isoliert von Themen um die richtige Ernährung, die Fitness und die sexuellen Funktionen betrachtet werden. Diese und weitere Aspekte der Männergesundheit gilt es in ein Gesamtkonzept für gesundes Altern zu integrieren und in das Bewusstsein einer möglichst breiten Ärzteschaft zu transferieren. Eine Gelegenheit dazu bot das Testogel®-Einführungssymposium der Jenapharm GmbH & Co KG am 21. bis 23. März in Hannover. Unter der Leitung von E. Nieschlag (Münster) vermittelten renommierte Experten einen umfassenden Überblick.

Die Ernährung dem Alter anpassen

Eigentlich sollte man nicht erst mit fortgeschrittenem Alter erkennen, wie wichtig eine richtige Ernährung für die Gesundheit und das Wohlbefinden ist. Doch im Alter wiegen viele der diesbezüglich gemachten Fehler doppelt schwer.

Wenn sich im Laufe der Jahre der Anteil des Fettgewebes an der Körpermasse erhöht, reduziert sich parallel dazu der Grundumsatz. Werden die Lebens- und Essgewohnheiten dem nicht angepasst, wandert die überschüssige Energie unwei-

gerlich in die Fettdepots. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass Fette in zwei Kategorien einzuteilen sind: Solche vorwiegend tierischer Herkunft, die überwiegend gesättigte Fettsäuren enthalten, werden bevorzugt zu Depotfett umgewandelt. Den pflanzlichen Ölen entstammende ungesättigte Fettsäuren werden hingegen für den Aufbau von Plasmamembranen benötigt. Besonders wertvoll sind die im Fisch reichlich vorhandenen ω 3-Fettsäuren.

Mit zunehmendem Alter sollte man aber auch verstärkt darauf achten, sich ausgewogen zu er-

nähren. Das richtige Verhältnis der Grundnährstoffe zueinander ist bei einer abwechslungsreichen Ernährung mit reichlich Gemüse, vielen Vollkornprodukten, mehr Fisch und weniger Fleisch von selbst gegeben. Bei älteren Menschen ist unter Umständen der Glukosestoffwechsel gestört, so dass der glykämische Index verschiedener Nahrungsstoffe beachtet werden sollte. Aussagekräftiger ist allerdings der „glykämische load“, der berücksichtigt wieviel Glukose-Einheiten eine typische Mahlzeit mit diesem Nahrungsstoff enthält.

In ihrem Referat betonte Frau

U. Gola (Berlin) jedoch, dass es keinen Sinn macht sich zu kasteien. Auch wer ab und zu mal über die Stränge schlägt, kann das durch entsprechend asketische Ausgleichstage wieder ins Lot bringen. Manchen Genießer mag es zudem beruhigen, dass auch ein tägliches Gläschen Wein oder Bier der Gesundheit durchaus zuträglich sein kann.

Prävention und Behandlung der erektilen Dysfunktion

Die glatte Muskulatur spielt für die Erektionsfähigkeit des Pe-

nis eine besondere Rolle. Wenn sich im Alter das mengenmäßige Verhältnis von glatter Muskulatur zu den bindegewebigen



Prof. Dr.
Christina Wang,
Torrance (USA).

Anteilen des Corpus cavernosum verringert, trägt das zur Entwicklung einer erektilen Dysfunktion bei. Hierfür ist eine verminderte Sauerstoffzufuhr als entscheidender Faktor erkannt worden.

Häufige und länger anhaltende nächtliche Tumescenzen führen zu einer guten Oxygenierung des Corpus cavernosum und beugen der Entwicklung einer erektilen Dysfunktion vor. Im Alter werden diese Erektionsphasen während des Schlafens allerdings kürzer und



PD Dr.
Frank Sommer
(Köln).

seltener. Um dieses Defizit auszugleichen, sind spezielle Trainingsprogramme geeignet, die Oxygenierung des Corpus cavernosum zu verbessern.

Mit gezielten Übungen für die Beckenbodenmuskulatur lassen sich bei erektiler Dysfunktion nach F. Sommer (Köln) unter

Umständen sogar bessere Erfolge erzielen als mit Viagra®. Das ist das Ergebnis einer Placebo-kontrollierten Studie, bei der 80% der Männer, die die Beckenübungen ausführten, eine Besserung der erektilen Dysfunktion feststellten. In dieser Gruppe war auch eine deutlich erhöhte Rigidität messbar.

Hormonelle Störungen sind auch bei hypogonadalen Männern selten die alleinige Ursache einer erektilen Dysfunktion. Meist führt aufgrund endothelialer Funktionsstörungen nur eine Kombination von Testosteronausgleich und der Anwendung spezifischer, die Erektion fördernder Medikamente zu einer deutlichen Besserung.

Nach H. Porst (Hamburg) lässt sich die Potenz nach schonender Prostatektomie bei einem hohen Prozentsatz der Patienten erhalten, wenn postoperativ vorsorglich mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmer behandelt wird. Um die endothelialen Funktionen zu verbessern, empfiehlt sich die tägliche Einnahme eines Viertels der Höchstdosierung von Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil.

Klinische Erfahrungen mit dem Testosteron-Gel

Die gegenwärtig gebräuchlichste Form der Testosteron-Applikation ist die intramuskuläre Injektion. Die hierbei verwendeten Testosteron-Ester diffundieren aus dem Depot im Muskel allmählich in die Zirkulation und werden relativ rasch gespalten.

Anhand von Computer-Simulationen demonstrierte H. Behre (Halle) die Pharmako-

kinetik von Testosteron-Enantat bei regelmäßigen Injektionsintervallen. Mit einer Einzeldosis von 250 mg Testosteron-Enantat wird initial ein supraphysiologischer Serum-Testosteronspiegel erreicht, der relativ rasch abfällt, so dass nach ca. 14 Tagen die untere Normgrenze wieder unterschritten wird. Dennoch hat sich diese Dosierung bei dreiwöchigen Injektionsintervallen als durchaus praktikabler Kompromiss herausgestellt.

Eine deutlich verbesserte Pharmakokinetik wird mit dem Testosteron-Gel erreicht. Bei täglicher Anwendung stellt sich ein Testosteronspiegel ein, der sich konstant im Normalbereich bewegt. Je nach Besserung der Symptomatik kann durch eine Dosisanpassung eine Serum-Testosteronkonzentration im unteren oder oberen Referenzbereich eingehalten werden.

Aus ihren Untersuchungen mit der Testosterone Gel Study Group berichtete Frau Ch. Wang (Torrance, Kalifornien): Im Verlauf einer 30-monatigen Behandlung mit einem Testosteron-Gel verloren die Patienten im Durchschnitt 2,5 kg ihres Fettgewebes und legten an fettfreier Masse durchschnittlich 3,5 kg zu. Innerhalb von sechs Monaten erhöhte sich die Mineraldichte der Wirbelkörper um ca. 4% und die des Beckenknochens um etwa 2%. Sowohl die Motivation zu sexueller Aktivität als auch die diesbezügliche Leistungsfähigkeit lassen sich bei hypogonadalen Männern steigern und über einen mehrjährigen Zeitraum aufrechterhalten, wenn der Testosteronspiegel in den physiologischen Bereich angehoben wird.



Prof. Dr.
Eberhard
Nieschlag
(Münster).

Kein zusätzliches Risiko für die Prostata

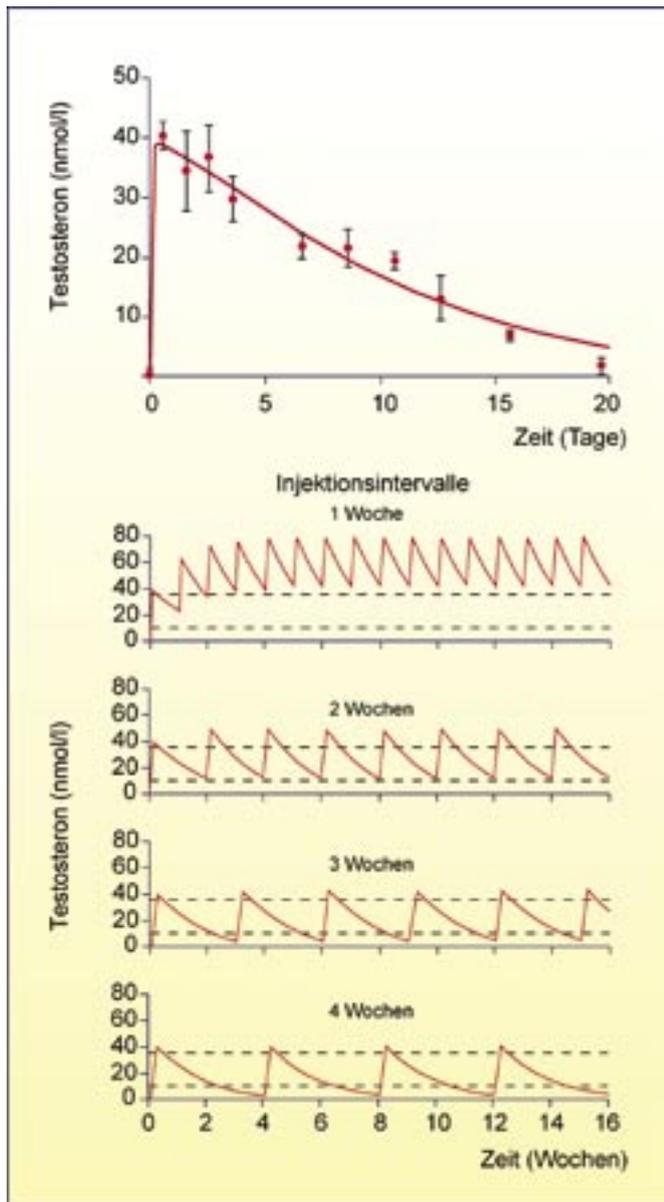
Sexualsteroidhormone beeinflussen das Wachstum der Prostata. Dieser Tatsache wird man sich spätestens bewusst, wenn es gilt malignes Wachs-



Prof. Dr.
Herrmann
Behre
(Halle).

tum der Prostata einzudämmen. Falsch wäre es allerdings, daraus Rückschlüsse auf die Tumorentstehung zu ziehen. Nach allen bisherigen Erkenntnissen ist Testosteron nicht kanzerogen, d.h. es verursacht keine genetischen Veränderungen die zur Krebsentstehung beitragen.

Dennoch gilt es, bei der Testosteron-Ausgleichstherapie vorsichtig zu sein, denn es besteht ja immerhin die Möglichkeit, dass ein bereits latent vorhandener maligner Fokus aus seinem „Dornröschenschlaf“ erweckt wird. Das damit verbundene Risiko wird minimiert, indem unter der Therapie engmaschige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Insbesondere das Prostata-spezifische Anti-



Pharmakokinetik bei einer einzelnen Injektion von 250 mg Testosteron-Enantat. Mittelwerte und Standardabweichungen der Serum-Testosteronkonzentration bei sieben hypogonadalen Patienten.

Computer-Simulation der Pharmakokinetik bei multiplen Injektionen von jeweils 250 mg Testosteron-Enantat in Abhängigkeit von den Injektionsintervallen. Die Normwerte der Serum-Testosteronkonzentration liegen zwischen den gestrichelten Linien (nach H.M. Behre und E. Nieschlag).

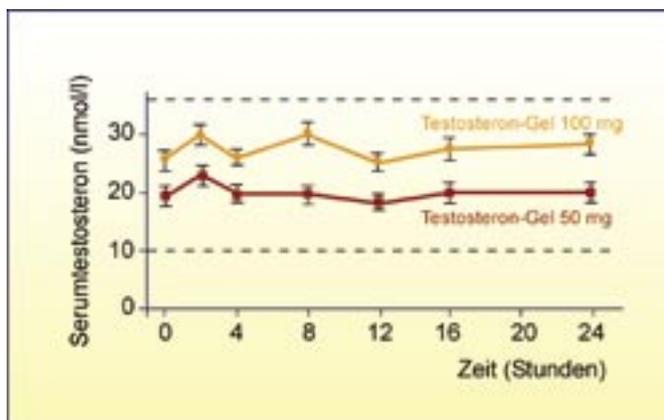
gen (PSA) wird vor Beginn einer Substitution und später in halbjährigen Abständen bestimmt.

Anhand publizierter Studienergebnisse zeigte Th. Ebert (Fürth/Bay.), dass es unter einer Hormon-Ausgleichstherapie zwar zu einem leichten Anstieg des Serum-PSA-Spiegels kommt, doch wird in aller Regel kein annähernd kritischer Wert um etwa 4 ng/ml erreicht. Die Zunahme der PSA-Produktion erklärt sich durch eine gering gradige Vergrößerung der Prostata. Insgesamt stellen sich bei den Patienten ähnliche Verhältnisse ein, wie sie bei ihren eugonadalen Altersgenossen vorgefunden werden.

Was bringt die Zukunft für den alternden Mann?

In einem Ausblick auf zukünftige Entwicklungen regte M. Oettel (Jena) an, sich weniger darauf zu konzentrieren, durch Substitution von allem und jedem den Hormonstatus eines jungen Mannes wieder herstellen zu wollen, als vielmehr das Gewicht stärker darauf zu legen, ein ausgeglichenes Verhältnis von anabolen und katabolen Stimuli aufrechtzuerhalten. Denn durch „hormone displacement“ kommt es im Alter häufig zu einem unverhältnismäßigen Überwiegen kataboler Stoffwechseleinflüsse. Diese Verschiebung ist insbesondere dann vorprogrammiert, wenn die Testosteron- und/oder Schilddrüsenhormon-Produktion in einen insuffizienten Bereich absinkt und unvermindert Glukokortikoide gebildet werden.

jfs ♦



Serum-Testosteronspiegel am 90. Tag nach täglicher Applikation des Testosteron-Gels (nach Swerdloff RS, et al. 2000, JCE&M 85:4500).

Anzeige

Immunsystem: Proteine mit antibakterieller Aktivität im männlichen Urogenitaltrakt

Alle mit der Außenwelt in Verbindung stehenden Körperoberflächen sind ständig dem Angriff einer Übermacht an Mikroorganismen ausgesetzt. Trotzdem kommt es relativ selten zu infektionsbedingten entzündlichen Reaktionen. Dies ist im Wesentlichen einer Reihe angeborener Abwehrmechanismen zu verdanken, deren Wirksamkeit im männlichen Genitaltrakt von besonderer Bedeutung ist. Denn die Lumina von Hoden, Epididymis, Seminalvesikel und Prostata sind durch spezialisierte Zellhaften in den Gangepithelien gegenüber Blut und Organparenchym hermetisch abgeschirmt, so dass die adaptive zelluläre und humorale Immunabwehr an diesen Orten nicht aktiv werden kann. Aszendierende Pathogene werden mit verschiedenen Proteinen und Peptiden bekämpft, die von den Epithelzellen sezerniert werden.

Mucine fangen aszendierende Pathogene ab

Muköse Sekrete bilden im Urogenitaltrakt eine mechanische Barriere gegen aszendierende Mikroorganismen. Dieser gelatinöse Schleim wird von den Epithelzellen gebildet und auf ihre Oberfläche abgesondert. Das Sekret besteht aus Mucinen. Das sind langkettigen Peptide, die mit voluminösen Kohlenhydratkomponenten umhüllt sind.

Die Epithelien bedeckt eine dünne, schützende Schleimschicht, die ständig erneuert und abgestoßen wird. Bakterien und Viren binden spezifisch an die Mucine und werden mit diesen nach außen befördert.

Defensine perforieren die Zellwand von Bakterien

Zahlreiche Epithelien sezernieren Peptide mit antibakterieller Wirkung. Hierzu zählen insbesondere die β -Defensine, deren Vorkommen im männlichen Urogenitaltrakt weit verbreitet ist. Gemeinsames Merkmal in dieser Peptidfamilie sind

sechs Cystein-Reste, die zur Stabilisierung der Molekülstruktur beitragen.

Beim Menschen wird β -Defensin 1 sehr reichlich in den Nieren gebildet [1]. Darüber hinaus ist es im weiblichen Genitaltrakt weit verbreitet – insbesondere während einer Schwangerschaft. Bei Männern kommt dieses Defensin in deutlich geringerer Konzentration vor als bei Frauen.

Die höchste Konzentration an β -Defensin 4 wird beim Menschen in den Hoden erreicht [2]. Dies erklärt unter Umständen, warum Orchitiden relativ selten vorkommen. Hervorzuheben ist die besondere Wirksamkeit von β -Defensin 4 gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

Defensine mischen sich unter die Phospholipide der Bakterienzellwand und formieren sich zu röhrenförmigen Strukturen. Derart perforierte Bakterien laufen aus und sterben ab. Da Defensine reichlich positiv geladene Aminosäuren enthalten, bilden die negativ geladenen Phospholipide der Bakterienzellwand das Hauptangriffsziel. Hingegen sind die elektrisch neutralen Phospholipide der Epithelzell-Plasmamembran für

die kationischen Peptide weniger angreifbar.

Cathelicidine schützen Spermatozoen vor Mikroben

Cathelicidine bilden eine weitere Peptidfamilie mit antimikrobieller Aktivität. Als einziges menschliches Cathelicidin wird hCAP18 im Nebenhoden in großer Menge produziert. Mehrere Millionen dieser Moleküle werden pro Spermatozoon gebunden. Man geht davon aus, dass dies dem Schutz der Keimzellen vor mikrobiellen Angriffen dient.

Mono- und Oligomere von hCAP18 haften sich an die Oberfläche von Bakterien, von wo aus einzelne Moleküle in die Phospholipidschicht der Bakterienzellwand eindringen und diese in der Art von Detergentien zersetzen. Ferner bindet Cathelicidin an die Lipopolysaccharide Gramnegativer Bakterien und kann auf diese Weise einem Endotoxinschock entgegenwirken. Humanes CAP18 hat sich gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*

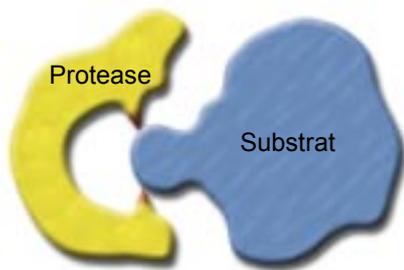


Abb. 1: Pathogene bedienen sich proteolytischer Enzyme, um Zielgewebe effektiver zu infizieren.

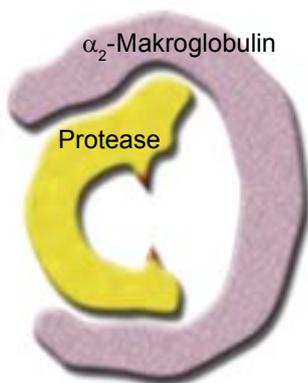


Abb. 2: Der unspezifische Proteinase-Inhibitor α_2 -Makroglobulin wird im männlichen Genitaltrakt exprimiert.

aureus und Methicillin-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* als wirksam erwiesen.

Lysozym katalysiert die Auflösung der bakteriellen Zellwand

Lysozym kommt in praktisch allen Geweben und Körperflüssigkeiten vor. Es wirkt bakterizid, da es spezifisch Bestandteile der Bakterienzellwand zerstört.

Lysozym tötet Gram-positive Bakterien ab, indem es in deren Zellwand die Spaltung von Peptidoglykanen bewirkt. Als Muramidase katalysiert es die Hydrolyse von N-Acetylmuraminsäure und N-Acetylglukosamin.

Gegen Gram-negative Bakterien wirkt Lysozym weniger aggressiv, obwohl die

Lipopolysaccharide (Endotoxine) in deren äußerer Membran zerstört werden. Nicht alle destruktiven Lysozymeffekte an Gram-negativen Bakterien beruhen auf der enzymatischen Aktivität.

Proteinase-Inhibitoren verringern die Virulenz von Pathogenen

Infektiöse Mikroorganismen verfügen über proteolytische Enzyme, mit deren Hilfe sie Barrieren zerstören, die ihnen das Eindringen ins Gewebe versperren [4]. Dieser Strategie begegnet der Wirtsorganismus mit der Absonderung von Proteinase-Inhibitoren. Auch in der Samenflüssigkeit sind verschiedene Proteinase-Inhibitoren nachgewiesen worden.

Durch α_2 -Makroglobuline werden Proteinasen unterschiedlicher Mikroorganismen blockiert. Diese nicht-spezifischen Proteinase-Inhibitoren wickeln Proteinase regelrecht ein und versperren dadurch den Kontakt mit deren Substraten. Phagozytierende Zellen, die auf ihrer Oberfläche α_2 -Makroglobulinrezeptoren tragen, nehmen Komplexe aus Proteinase und dem Proteinase-Inhibitor auf, und führen sie der lysosomalen Verdauung zu. Eine derartige Funktion von α_2 -Makroglobulinen wird im Rete testis vermutet.

Literatur:

- [1] Valore EV, Park CH, Quayle AJ, et al. 1998. Human β -defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest* 101:1633-1642.
- [2] García J-R C, Krause A, Schulz S, et al. 2001. Human β -defensin-4: a novel inducible peptide with a specific salt-sensitive spectrum of antimicrobial activity. *FASEB J* 15:1819-1821.
- [3] Hamil KG, Liu Q, Sivashanmugam P, et al. 2002. Cystatin 11: a new member of cystatin type 2 family. *Endocrinology* 143: 2787-2796.
- [4] Armstrong PB. 2001. The contribution of proteinase inhibitors to immune defense. *Trends Immunol* 22:47-52.

Neueres Review:

Hall SH, Hamil KG, French FS. 2002. Host defense proteins of the male reproductive tract. *J Androl* 23:585-597. *jfs*♦

Bisphosphonate:

Spürbare Therapieerfolge bei Knochenmetastasen

Bei mehr als 80 % der Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickeln sich Knochenmetastasen. Diese Patienten haben dennoch eine relativ lange Lebenserwartung von durchschnittlich etwa zweieinhalb Jahren. In dieser Zeit können sich eine Reihe höchst unangenehmer Komplikationen der ossären Metastasen einstellen. Die Folgen sind häufig Knochenschmerzen, Frakturen, eine Rückenmarkskompression und in selteneren Fällen eine Tumor-induzierte Hyperkalzämie.

Als Standardtherapie bei skelettalen Komplikationen und zu deren Vermeidung werden seit einigen Jahren Bisphosphonate mit Erfolg eingesetzt. Diese Substanzklasse ist von ursprünglich nur mäßig aktiven Wirkstoffen mit mangelnder Bioverfügbarkeit zu höchst effektiven Medikamenten weiter entwickelt worden. Neben der Tumor-induzierten Hyperkalzämie hat die Substanz Zoledronat jetzt auch die Zulassung zur Prävention von Skelettkomplikationen durch Knochenmetastasen erhalten. Bei der Entwicklung weiterer Einsatzgebiete der Bisphosphonate dürfte man sich zukünftig auf die Verhinderung der Metastasierung konzentrieren.

Saat-und-Boden-Theorie (Paget, 1889)

i Metastasen eines Prostatakarzinoms finden im Knochen ein humorales Milieu vor, das ihnen die Ansiedelung erleichtert.

Metastasen können sich grundsätzlich in allen Geweben bzw. Organen des Körpers ansiedeln und Tochtergeschwülste bilden. Doch bestimmte Tumorentitäten wie insbesondere das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom siedeln sich bevorzugt im Skelett ab; andere wie das Bronchialkarzinom immerhin zu einem relativ hohen Prozentsatz.

Für das Mammakarzinom war die Präferenz zur Metastasierung ins Skelett bereits vor mehr als hundert Jahren erkannt worden. In seiner diesbezüglichen Veröffentlichung in der ersten Ausgabe des Lancet im Jahre 1889 lieferte S. Paget zugleich eine Hypothese für den beobachteten Osteotropismus. Nach dieser

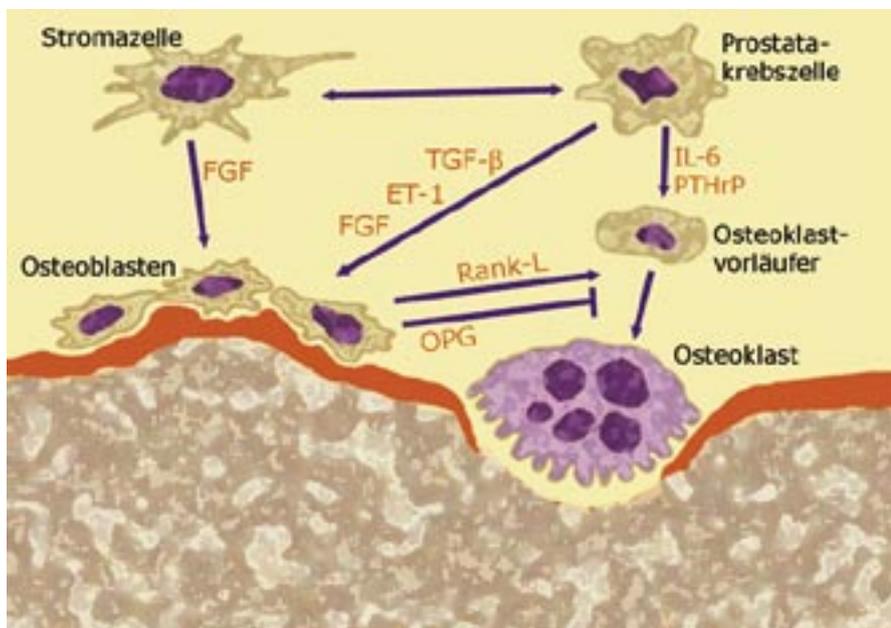


Abb. 1: Knochenmetastasen eines Prostatakarzinoms sezernieren parakrine Faktoren wie TGF-β (transforming growth factor-β), ET-1 (Endothelin-1) und FGF (fibroblast growth factor), die Osteoblasten zur Knochenbildung aktivieren. Als Begleiterscheinung kann die osteoklastische Aktivität erhöht sein: Von den Prostatakarzinom-Zellen werden unter anderem PTHrP (parathyroid hormone related peptide) und IL-6 (Interleukin 6) freigesetzt, die die Rekrutierung und Differenzierung von Osteoklasten stimulieren. RANK-L = receptor activator of nuclear factor κB ligand; OPG = Osteoprotegerin.

so genannten Saat-und-Boden-Theorie sollte der Knochen als Boden den Metastasen als Saat ein Mikromilieu bieten, das das Anwachsen und die Proliferation begünstigt.

Im Prinzip hat sich an Pagets Theorie bis heute nichts geändert. Allerdings kann man einige Dinge konkretisieren: So beruht die Fruchtbarkeit des Knochen als Boden für Metastasen offenbar auf einem reichhaltigen Angebot an humoralen Faktoren. Beim Tumor-induzierten Knochenabbau entstehen Produkte, die das Wachstum maligner Zellen stimulieren, so dass sich bei der Metastasierung in den Knochen offenbar ein regelrechter Circulus vitiosus etabliert [1].

Prostatakarzinomzellen proliferieren verstärkt, wenn sie einem konditionierten Medium aus Knochenmark kultiviert werden. Weitere In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass aus dem Knochen stammendes TGF- β die Adhäsion von Metastasen an Bestandteile der Knochenmatrix fördert.

Osteoblastische Metastasierung:

i Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms aktivieren in erster Linie die osteoblastische Aktivität. Die neu gebildete Knochenmasse trägt aber nicht zur Stabilität bei.

Skelettmetastasen des Prostatakarzinoms haben vorwiegend osteoblastischen Charakter. Das lässt darauf schließen, dass maligne Prostatatumoren über Eigenschaften verfügen, die sie von anderen Karzinomen unterscheiden. Offenbar produzieren osteoblastische Metastasen lösliche, die Knochenbildung anregende Faktoren. Als solche sind TGF- β (transforming growth factor- β), IGF-I (insulin-like growth factor I), IGF-II, Proteasen wie z. B. PSA (Protein-spezifisches Antigen), FGF (fibroblast growth factor), ET-1 (Endothelin 1) und so genannte BMP (bone morphogenetic proteins) erkannt worden (Abb. 1).

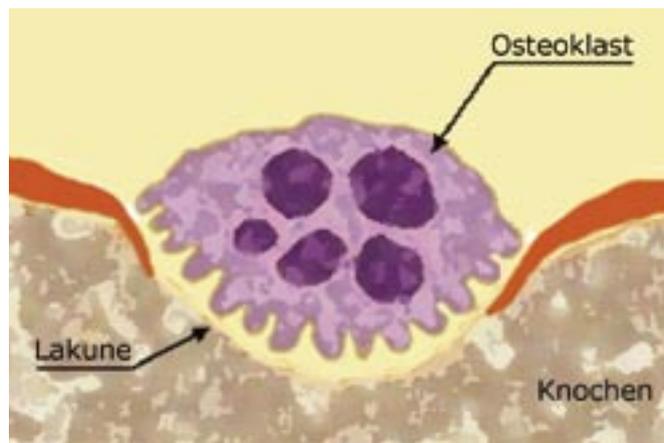


Abb. 2a: Erosion des Knochens durch einen Osteoklasten: Bei der enzymatischen Auflösung der mineralisierten Knochenoberfläche von der Oberfläche her entsteht eine Howshipsche Lakune.

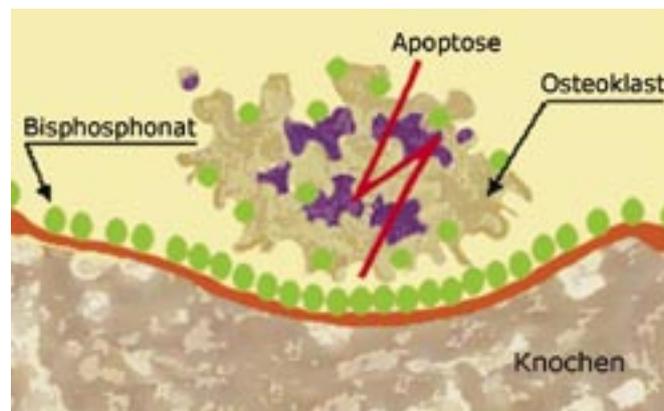


Abb. 2b: Hemmung des Knochenabbaus durch Bisphosphonate: Bisphosphonate lagern sich oberflächlich auf Knochengewebe - insbesondere in Resorptionslakunen - ab und bewirken dadurch einen verminderten Knochenabbau. Zudem dringen Bisphosphonate in Osteoklasten ein und lösen den Apoptose-Mechanismus aus.

Obwohl die Aktivierung der osteoblastischen Aktivität zur vermehrten Anlagerung von Osteoid und nachfolgender Mineralisation führt, trägt sie nicht zur Stabilität des Knochens bei. Die Resorption und die Anlagerung von Knochen-substanz geschehen unkoordiniert an unterschiedlichen Stellen der trabekulären Oberfläche.

Der durch osteoblastische Metastasen bewirkte Knochenaufbau bindet eine ganze Menge Kalzium. Dieser als Hunger-Syndrom des Knochens benannte Effekt bewirkt einen Hyperparathyroidismus und führt damit zu einem generalisierten, d.h. nicht auf metastasierte Orte beschränkten Knochenabbau.

Auch wenn für das Prostatakarzinom gemeinhin die osteoblastische Metastasierung als charakteristisch angesehen wird, spielen osteolytische Aktivitäten im Krankheitsprozess eine wesentliche Rolle.

Hemmung des Knochenabbaus:

i Verschiedene Wirkmechanismen der Bisphosphonate zielen auf die Inaktivierung und Abtötung der Osteoklasten ab.

Bisphosphonate werden von alkalischer Phosphatase nicht gespalten. Daher können sie in den Knochen eindringen und sich an Hydroxylapatit-Kristalle anlagern. Das findet bevorzugt an den Resorptionsstellen statt, weil dort die Knochenmineralien von den Osteoklasten freigelegt worden sind. Auf diese Weise wird der weitere Knochenabbau gehemmt (Abb. 2a + 2b).

Die osteoklastische Erosion wird aber nicht nur durch eine Art mechanische Blockade erreicht, sondern die Osteoklasten selbst sind das Ziel verschiedener Bisphosphonat-Wirkmechanismen: Es rek-

rutieren sich weniger Osteoklasten aus ihren Vorläuferzellen, ihre Fähigkeit zur Adhäsion an den Knochen ist herabgesetzt, ihre Aktivität ist gehemmt und ihre Lebensspanne verkürzt sich.

Bisphosphonate mit einer Stickstoff-haltigen Seitenkette inhibieren Biosynthesewege, bei denen Mevalonat als Zwischenstufe auftritt wie die Cholesterinsynthese und die Prenylierung bestimmter Enzyme. Zu letzteren gehören auch GTPasen wie z.B. Ras und Ros, die für die Regulierung verschiedener intrazellulärer Prozesse in Osteoklasten essentiell sind. Können diese Enzyme nicht durch Prenylierung aktiviert werden, ist die Signalübertragung innerhalb der Zelle gestört. Als Folge davon treten nicht nur Funktionsausfälle der Osteoklasten auf, sondern es wird unter Umständen der programmierte Zelltod (Apoptose) ausgelöst.

Störung des Kalziummetabolismus:

❗ Symptome einer Hyperkalzämie kommen bei metastasiertem Prostatakarzinom relativ selten vor. Häufiger kommt es zur Hypokalzämie.

Osteolytische Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und dem Knochen führen zur Freisetzung von Kalzium, sodass es bei 20 bis 40% der Patienten zu einer Tumor-induzierten Hyperkalzämie kommt. Relativ häufig ist das bei Mammakarzinom-Patientinnen der Fall. Patienten mit Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms sind aber deutlich seltener von hyperkalzämischen Symptomen betroffen als vergleichsweise Mammakarzinom-Patientinnen.

In erster Linie wird durch die osteoblastische Natur der Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom Kalzium im Knochen gebunden. Zudem wird angenommen, dass das von Krebszellen sezernierte Parathormon-verwandte Peptid durch das Prostata-spezifische Antigen (PSA) inaktiviert wird. Daher führen Störungen des Kalziummetabolismus beim metas-

tasierten Prostatakarzinom eher zur Hypokalzämie.

Prävention von Skelettkomplikationen

❗ Pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, die Notwendigkeit einer Radio oder Operation des Knochens können die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken.

In einer randomisierten, internationalen Phase-III-Studie mit 643 Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom konnte erstmalig eine signifikante Reduktion von Skelettkomplikationen durch ein Bisphosphonat (Zoledronat) bewiesen werden [2]. Signifikant weniger Patienten erlitten unter Zoledronat-Therapie eine Skelettkomplikation als dies unter Placebo der Fall war (44,2% versus 33,2%; $p = 0,021$). Darüber hinaus konnte auch das Auftreten der ersten Komplikation signifikant unter Zoledronat verzögert werden ($p = 0,011$).

Reduzierung von Knochenschmerzen:

❗ Infolge einer verminderten Freisetzung verschiedener Zytokine werden nozizeptive Nervenfasern weniger stark gereizt.

Bei einem hohen Prozentsatz der Patienten, die aufgrund von Knochenmetastasen eines Prostatakarzinoms mit Bisphosphonaten behandelt werden, sind sehr gute analgetische Effekte festzustellen [3]. Die Linderung der Knochenschmerzen ist derart überzeugend, dass man eine der ersten diesbezüglichen Studien stoppte, weil man eine Weiterführung gegenüber dem Placeboarm für unethisch hielt [4].

Die analgetischen Eigenschaften der Bisphosphonate stehen heute außer Zweifel, doch ihr Zustandekommen ist längst nicht geklärt. Offenbar stehen sie im Zusammenhang mit Wirkungen auf verschiedene Zelllinien wie Osteo-

klasten, Makrophagen und Tumorzellen, bei denen unter Umständen apoptotische Prozesse in Gang gesetzt werden. Solche Zellen sezernieren Substanzen wie Prostaglandine, Bradykinine, Substanz C und eine Reihe weiterer Zytokine, die nozizeptive Nervenfasern reizen können.

Antitumoröse Effekte:

❗ Mehrfach wurde gezeigt, dass durch Bisphosphonate das Wachstum von Metastasen im Knochen direkt gehemmt wird.

In letzter Zeit mehren sich Berichte, wonach den Bisphosphonaten auch antitumoröse Eigenschaften zukommen. Deutliche Hinweise hierauf lieferte bereits eine Untersuchung an 302 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, denen Clodronat, ein älteres, nicht Stickstoff-haltiges Präparat oral verabreicht worden war. Die Inzidenz von Fernmetastasen war unter der Bisphosphonat-Behandlung deutlich geringer [5].

Neuere höchst potente Bisphosphonate inhibieren das Wachstum verschiedener Zelllinien aus Prostatakarzinomen und veranlassen die Zellen zur Apoptose [6-8]. Diesbezüglich wurde ein synergistischer Effekt mit Taxanen nachgewiesen [9]. In vivo ließ sich mit Zoledronat das Wachstum osteoblastischer und osteolytischer Prostatakarzinom-Metastasen signifikant hemmen [8]. Antitumoröse Effekte der Bisphosphonate kommen wahrscheinlich auch über deren antiangiogene Eigenschaften zustande [10].

Literatur:

- [1] Mundy GR. 1997. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 80:1546-1556.
- [2] Saad F, Gleason DM, Murray R et al. 2002. A randomized, Placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-68.
- [3] Vorreuther R. 1993. Bisphosphonates as an adjunct to palliative therapy of bone metastases from prostate cancer. A pilot study on clodronate. *Br J Urol* 72:792-795.

[4] Adami S, Mian M. 1989. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 116:567-572.

[5] Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. 1998. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 339:357-363.

[6] Lee MV, Fong EM, Singer FR, Guenette RS. 2001. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer Res* 61:2602-2608.

[7] Virtanen SS, Väänänen HK, Härkönen PL, Lakkakorpi PT. 2002. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. *Cancer Res* 62:2708-2714.

[8] Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. 2003. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 9:295-306.

[9] Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM, et al. 2001. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 84:1126-1134.

[10] Fournier P, Boissier S, Filleul S, et al. 2002. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro

and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62:6538-6544.

Neuere Reviews:

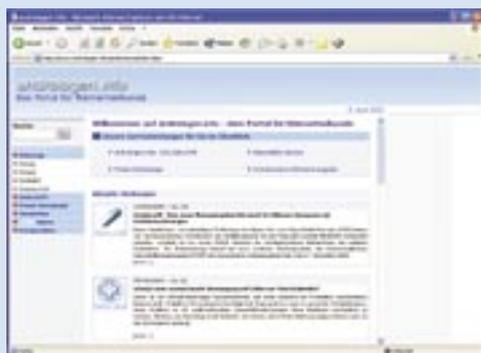
Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. 2001. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 166:2023-2031.

Fleisch H. 1998. Bisphosphonates: Mechanism of action. *Endocr Rev* 19:80-100.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◆

www.andrologien.info

das Informationsportal für den andrologisch tätigen Arzt

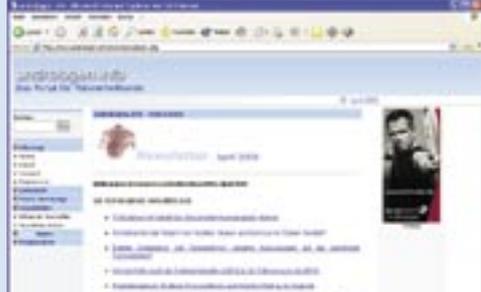


Medizinisch-wissenschaftliche und praxisorientierte Informationen aus den Bereichen Andro-Endokrinologie, Aging Male, Prostataerkrankungen, Sexualstörungen, Infertilität, Ernährung, Fitness.

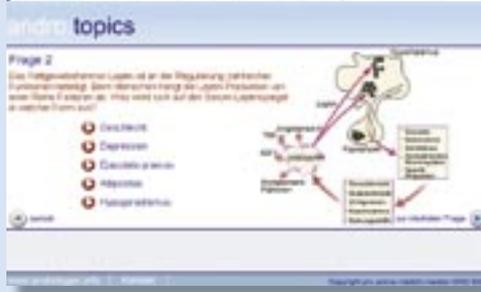
Diese Informationsdienste finden Sie auf www.andrologien.info



Zeitschrift online - Übersichtsartikel, Praxisinformationen und Kongressberichte. Vierteljährlich erscheint **andrologien.info** in gedruckter Form.



NEWSLETTER erscheint monatlich und informiert in komprimierter Form über neueste Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Andrologie. Bezug nur per E-Mail. Teilen Sie uns doch einfach Ihre E-Mail-Adresse mit.



andro.topics – aktuelle Kurzinformationen verbunden mit Wissenstraining



Ja, ich bestelle das Abonnement von **andrologien.info** (4 Ausgaben im Jahr) inklusive Online-Nutzung zum Preis von nur € 30,00 inkl. MwSt. und Versand. Senden Sie bitte den Bestellcoupon an:

pro anima medizin medien OHG, Amselstr. 18, 45472 Mülheim/Ruhr

Tel.-Bestellung: 0208 / 3056-166, Fax: 0208 / 3056-167, E-Mail: info@pro-anima.de

Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail-Adresse

Unterschrift

Prävention durch Phytos – ja, aber...



unklar. Neben genetischen Komponenten spielen Umwelt und Ernährung wohl eine nicht unerhebliche (wichtige?) Rolle. Als Bestandteile der Nahrung werden sekundäre Pflanzenstoffe mit phytoöstrogenen Wirkung, aber auch Antioxidantien wie Lycopin und verschiedene Vitamine, ausserdem gesättigte Fette und die Kalorienzufuhr insgesamt mit der Entstehung des Karzinoms in Verbindung gebracht.

Trotz zahlreicher indirekter Hinweise auf die präventive Wirksamkeit von Phytoöstrogenen – etwa aus drei kanadischen Fall-Kontroll- und zwei US-Kohortenstudien – ist die Datenlage für Schmitz-Dräger zwar unbefriedigend, aber durchaus richtungweisend. Für Lycopine scheint ein präventiver Effekt besser abgesichert. Eine Primärprävention mit Vitamin E könne nur Rauchern empfohlen werden. Vitamin C hat offensichtlich keinen Einfluss auf die Entstehung urologischer Karzinome.

Stichhaltige Beweise fehlen auch für den protektiven Einfluss einer fett- und kalorienreduzierten Ernährung, so der Referent. Demgegenüber haben neuere Untersuchungen Hinweise auf einen Effekt bei manifestem Prostatakarzinom ergeben: Unter fettarmer Diät ist eine verzögerte Tumorprogression und ein signifikant verlängertes Überleben beschrieben.

„Es existieren durchaus widersprüchliche Befunde zum Thema Ernährung und Prostatakrebs. Keine der Studien erlaubt den direkten Rückschluss, dass ein Patient mit der frisch gestellten Diagnose Prostatakarzinom seine Ernährung ad hoc ändern muss“, bemerkte Professor Dieter Jocham aus Lübeck kritisch. „Was raten Sie Ihren Patienten guten Gewissens?“ Die klare Antwort des Referenten: Viel Gemüse und Obst und Nahrungsmittel mit einem hohen Anteil an Phytoöstrogenen und Lycopin. Gemüse und Obst sind wichtige Quellen für Flavone und Isoflavone, in Leinsamen, Körnern und Hülsenfrüchten sind reichlich Lignane enthalten – und als Lycopin-reiche Kost bieten sich Tomaten und Tomatenprodukte an.

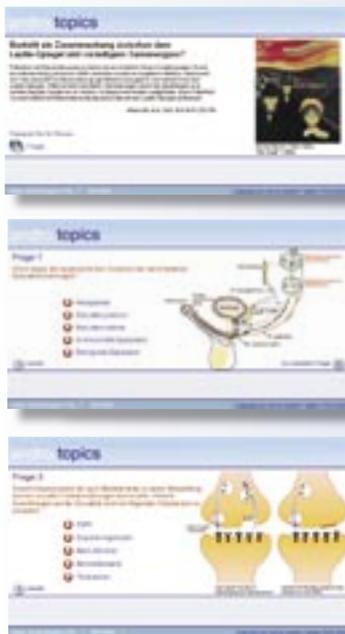
Schmitz-Dräger sieht in diesem Zusammenhang zwar durchaus die wissenschaftlich noch unbefriedigende Datenlage. Es bestehe jedoch kein Zweifel daran, dass die Ernährung den Androgenstoffwechsel beeinflusst. Damit werde auf natürliche Art und Weise ein etabliertes Behandlungskonzept – die Hormontherapie – ergänzt. Die divergierenden Ergebnisse aus den verschiedenen Studien könnten möglicherweise durch Polymorphismen verschiedener Suszeptibilitätsgene oder aber auch bei der Signaltransduktion bedingt sein.

Ein „wasserdichter“ Beweis dafür, dass Phytoöstrogene etwa am Verlauf eines Prostatakarzinoms ändern, ist bis heute nicht erbracht. Trotzdem sieht es Professor Bernd Schmitz-Dräger aus Fürth auf Grundlage der vorlie-

genden Daten als gerechtfertigt an, Patienten dazu zu raten.

Wie der Urologe beim 7. Internationalen Symposium über GnRH-Analoga in Amsterdam darlegte, sind die Ursachen des Prostatakarzinoms weitgehend

andro.topics



Ein Internetservice von www.andrologen.info

andro.topics bietet aktuelle Kurzinformationen zum Thema Männergesundheit in Verbindung mit Praxisbezogenem Wissenstraining.

andro.topics ist Flash-animiert und hilft fast spielerisch, das Gedächtnis aufzufrischen.

Teilen Sie uns Ihre E-Mail-Adresse mit, damit wir Sie bei der nächsten Aussendung berücksichtigen können.

Kontakt:
E-Mail: info@pro-anima.de
Tel.: 0208 / 3056-166
Fax: 0208 / 3056-167.

Testosteron-Gel: Innovatives, patientenfreundliches, effektives Präparat zur Androgen-Ausgleichstherapie

Die Testosteron-Ausgleichstherapie bei hypogonadalen älteren Männern ist für zahlreiche Ärzte längst zur Routine geworden und in Einzelfallschilderungen werden ihre Erfolge vielfach in den rosigen Farben dargestellt. Insofern sollte diese Behandlungsmethode bei den in Frage kommenden Patienten auf eine breite Resonanz stoßen. Dass dem bislang aber nur bedingt so ist, liegt nicht zuletzt an den Unzulänglichkeiten der bis dato auf dem Markt befindlichen Testosteronpräparate.

Mit der Einführung eines Testosteron-Gels (Androtop® Gel) geben die Firmen Dr. Kade/Besins Pharma (Berlin) und Solvay Arzneimittel (Hannover) behandlungsbedürftigen Männern eine Applikationsform an die Hand, die mehrheitlich gut vertragen und gut toleriert wird. Das innovative Präparat entstammt der Forschung von Besins International, Frankreich. Das Unternehmen besitzt die europäische Zulassung und ist weltweit Hersteller des Gels.

Wichtig ist, eine Testosteronmangel-Symptomatik als solche zu erkennen

Auch Männer verhalten sich zunehmend gesundheitsbewusster. Zum Teil hat es sich sogar schon bis zu den Stammtischen herumgesprochen, dass manche der Beschwerden, die im Alter vielfach die Freude am Leben einschränken, quasi haus-

gemacht sind. Unter den Ursachen für so genannte Altersbeschwerden spielen die Fehlernährung und ein Mangel an körperlicher Aktivität, sowie das eine oder andere Laster eine wichtige Rolle. Dies zu beheben liegt in jedermanns eigenem Ermessen.

Weniger bewusst ist vielen Männern bislang, dass ihre vermeintlich altersbedingten gesundheitlichen Probleme und

Leistungseinbußen sehr häufig auch durch den Rückgang ihrer Testosteronproduktion bedingt sein können (Abb. 1). Umso wichtiger ist es, dass ein Arzt, dessen Patient ihn mit den Symptomen eines Testosteronmangels konfrontiert, für das Erkennen etwaiger Zusammenhänge sensibilisiert ist.

Der Testosteronausgleich bei hypogonadalen älteren Männern ist physiologisch begründet

Die Serum-Testosteronkonzentration eugonadaler Männer bewegt sich konstant innerhalb eines als physiologisch definierten Normbereichs zwischen etwa 12 nMol/l und 40 nMol/l. Ein darunter liegender Testosteronspiegel steht oft im Zusammenhang mit einer Symptomatik, wie sie weitgehend von postmenopausalen Frauen her bekannt ist (Tabelle). Doch anders als bei Frauen, ist ein Absinken des Sexualsteroidhormon-Spiegels in den insuffizienten Bereich zu keiner Zeit im Leben eines Mannes als physiologisch anzusehen, und ein Großteil der hochbetagten Senioren bleibt ohnehin davon verschont. Insofern ist die Substitution von Testosteron bei hypogonadalen Männern die Behebung eines krankhaften Zustan-

Klinische Zeichen eines Androgendefizits

Osteoporose

- ✓ Rückenschmerzen
- ✓ Frakturen
- ✓ Abnahme der Körpergröße

Sexualfunktionen

- ✓ Libidoverlust
- ✓ Erektile Dysfunktion

Körperzusammensetzung

- ✓ Zunahme des Fettgewebes
- ✓ Abnahme des fettfreien Gewebes

Anämie

- ✓ chronische Müdigkeit
- ✓ Leistungsschwäche

Muskelkraft

- ✓ Atrophie
- ✓ nachlassende Kraft
- ✓ Leistungsschwäche

Haut

- ✓ Trockenheit
- ✓ fehlende Sebumproduktion
- ✓ reduzierte Sek.-Behaarung

Vegetative und subjektive Beschwerden

- ✓ Hitzewellen, vermehrtes Schwitzen
- ✓ Depressive Verstimmung, Antriebsschwäche
- ✓ Leistungsschwäche, Müdigkeit

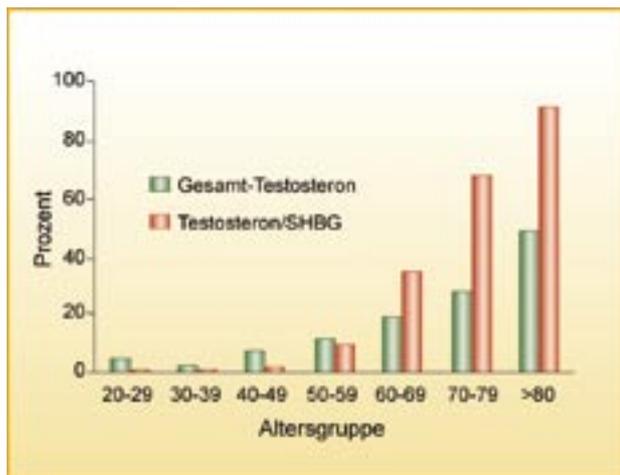


Abb. 1: Häufigkeit des männlichen Hypogonadismus (Konsensus-Konferenz der Am. Endocrine Soc., 2001).

des und nur bedingt mit dem Hormon- ausgleich bei postmenopausalen Frauen vergleichbar.

Das Testosteron-Gel ist die nahezu ideale Applikationsform

Die Applikation von Testosteron kann prinzipiell auf allen denkbaren Wegen erfolgen. In der Praxis sind aber nur wenige dieser Wege gangbar bzw. werden von den Patienten toleriert. Gegenwärtig ist noch die intramuskuläre Injektion von Testosteronestern die am häufigsten angewandte Applikationsform. Deren Wirksamkeit ist zwar unbestritten, doch führt sie zu einem stark schwankenden Hormonspiegel, der aus dem hypogonadalen Bereich in kürzester Zeit in den sup-

ra-physiologischen Bereich hochschießt, um anschließend wieder unterhalb des Normalbereichs abzusinken.

Um den Testosteronspiegel konstant im Normbereich zu halten, ist die transdermale Zufuhr am besten geeignet. Der Wirkstoff zieht relativ rasch in die Hornschicht der Epidermis ein und bildet dort ein Reservoir, aus dem er protrahiert in den Blutkreislauf abgegeben wird. Die seit einigen Jahren zur Verfügung stehenden Testosteronpflaster erreichten allerdings aufgrund des schlechten Tragekomforts und häufiger Hautreizungen keine hohe Popularität. Mit dem neu entwickelten Testosteron-Gel haben die Patienten solche Unannehmlichkeiten nicht zu gewärtigen. Sie verreiben das 1%ige Gel großflächig auf Schulter, Oberarm

oder Bauch und können bereits kurz darauf duschen, ohne die Wirkstoffaufnahme zu beeinträchtigen. Hautirritationen kommen nur äußerst selten vor.

Das Androtop® Gel wird in Beuteln mit 2,5 g und 5 g Gel mit 25 mg bzw. 50 mg Testosteron zur Verfügung stehen. Die empfohlene Standarddosis beträgt 50 mg Testosteron pro Tag. Eine Dosisanpassung ist problemlos möglich. Die Behandlung kann – falls erforderlich – von einem Tag auf den anderen beendet werden.

Studienergebnisse belegen die Effektivität des Testosteron-Gels

Die Wirksamkeit einer sechsmonatigen Behandlung mit entweder 5 g oder 10 g Testosteron-Gel wurde durch die Ergebnisse einer Multizenterstudie an 227 hypogonadalen Männern mit einem mittleren Alter von 51 Jahren belegt (Wang et al. 2000. J Clin Endocrinol Metab 85: 2839; Swerdloff et al. 2000. J Clin Endocrinol Metab 85:4500). Als Referenzpräparat wurde in einer dritten Gruppe ein Testosteronpflaster mit getestet.

Nach einer Behandlungsdauer von 90 Tagen wurde in allen Gruppen sowohl in den Armen als auch in den Beinen (Abb. 2) eine Zunahme der Muskelkraft registriert. Zu einer prozentualen Abnahme des Fettanteils an der Körpermasse kam es nur unter der Behandlung mit dem Gel, wobei sich die höhere Testosterondosierung als effektiver erwies.

Die mit Testosteron-Gel behandelten Patienten wiesen eine signifikante Zunahme der Knochendichte auf. Bei Applikation des Testosterons mit dem Pflaster war hingegen keine Änderung der Knochendichte feststellbar.

Durch das Anheben des Testosteronspiegels in den physiologischen Bereich steigerte sich die Motivation für sexuelle Aktivitäten. Mit der zugleich verbesserten Leistungsfähigkeit wie steiferen Erektionen hatten die Männer auch mehr Freude am Sex. Zudem besserte sich die Stimmungslage insgesamt. *jfs* ♦

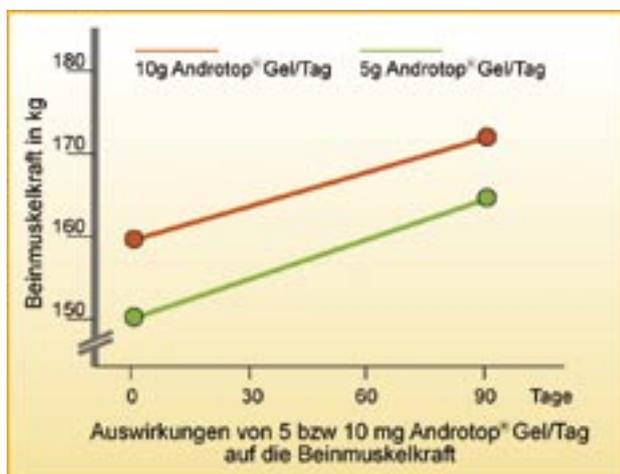


Abb. 2: Stärkung der Beinmuskelfraft unter einer Behandlung mit 5 g bzw. 10 g Testosteron-Gel (nach Wang et al. 2000).

Tadalafil (Cialis®): Wirksamkeit des selektiven Phosphodiesterase-5-Inhibitors bei erektiler Dysfunktion

In der Behandlung von Männern mit Erektionsstörungen hat sich seit der Einführung des Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmers Sildenafil in Form eines oral zu verabreichenden Präparates im Jahr 1998 eine tiefgreifende Wende vollzogen. Die Akzeptanz dieser therapeutischen Option wird voraussichtlich durch die Weiterentwicklung der PDE5-Inhibitoren mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften weiter zunehmen.

Tadalafil hat eine grundlegend andere Struktur als die beiden Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil und Vardenafil. Offenbar verleiht ihm das eine größere Selektivität für das Isoenzym PDE5, so dass insbesondere kaum noch Affinität zum retinalen Isoenzym PDE6 besteht. Mit einer Halbwertszeit von 17,5 Stunden ist davon auszugehen, dass eine lang anhaltende Wirkung erzielt wird, bzw. sich ein größeres Wirkzeitfenster öffnet.

Höchst effektive Therapie mit relativ leichten Nebenwirkungen

Die Wirksamkeit von Tadalafil wurde unter anderem in einer klinischen Prüfung der Phase 2 unter Beweis gestellt, an der 179 Männer teilnahmen, die über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten von erektiler Dysfunktion betroffen waren. Die Patienten lebten alle in einer stabilen sexuellen Beziehung und waren zuvor nicht ohne Erfolg mit Sildenafil behandelt worden. Außerdem waren Männer mit einer unbehandelten Endokrinopathie, Ejaculatio praecox, radikaler Prostataktomie, Diabetes mellitus und einer weniger als sechs Monate zurückliegenden neurologischen oder kardiovaskulären Erkrankung ausgeschlossen.

Anhand von Fragen des IIEF (International Index of Erectile Function) und eines Tagebuchs über sexuelle Aktivitäten ließ sich die Effektivität der Behandlung mit Tadalafil über einen weiten Dosisbereich verifizieren. Durch die eindeutig verbesserte erektile Funktion war es den Männern signifikant häufiger möglich, in ihre Partnerin einzudringen und ihre Bemühungen den Sexualakt zu

vollenden waren zahlenmäßig erfolgreicher (Abb. 1).

Als Nebenwirkungen einer Behand-

lung mit Tadalafil werden am häufigsten Kopfschmerzen, eine Dyspepsie und Rückenschmerzen verspürt. Deren Häufigkeit nimmt mit der Erhöhung der Dosis zu. Mit zunehmender Dauer der Behandlung treten Nebenwirkungen aber deutlich seltener auf. Insbesondere sind Störungen des Farbsehens äußerst selten.

Über 24 Stunden anhaltend gleichmäßiges Wirkprofil

Bereits 30 Minuten nach Einnahme von 20 mg Tadalafil ist bei einer Mehrheit der Patienten ein Wirkungseintritt zu verzeichnen. Die Männer erreichen eine Gliedsteife, die sie zur Vollendung eines Geschlechtsverkehrs befähigt. Die Potenz bleibt über einen Zeitraum von 24 Stunden unverändert aufrechterhalten (Abb. 2). Bei relativ raschem Wirkungseintritt und einer lang anhaltenden Stärkung der erektilen Funktion sind auch spontane sexuelle Aktivitäten möglich.

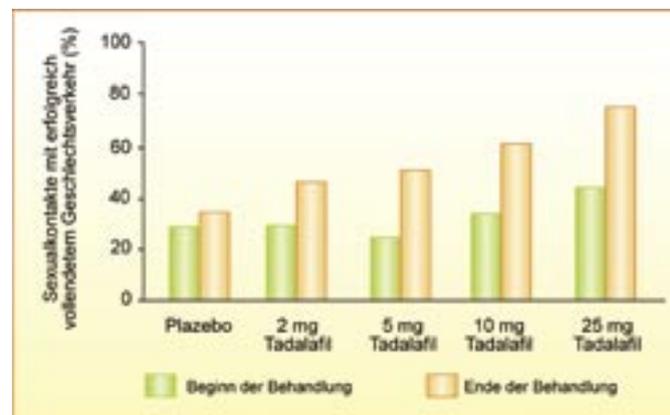


Abb. 1: Wirksamkeit verschiedener Dosierungen von Tadalafil: Der Prozentsatz vollendeter Geschlechtsakte an der Anzahl sexueller Bemühungen steigt mit zunehmender Tadalafil-Dosis (nach Padma-Nathan et al., 2001)

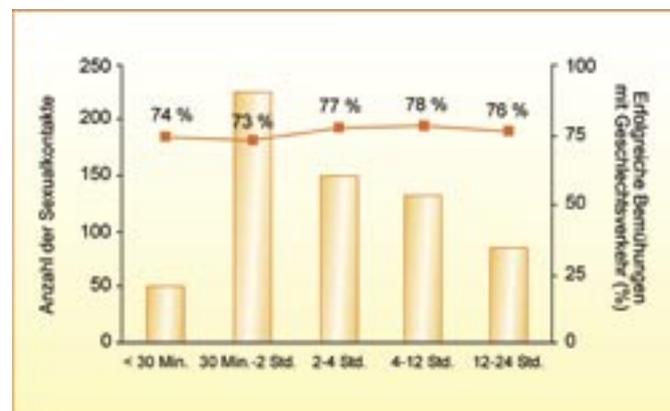
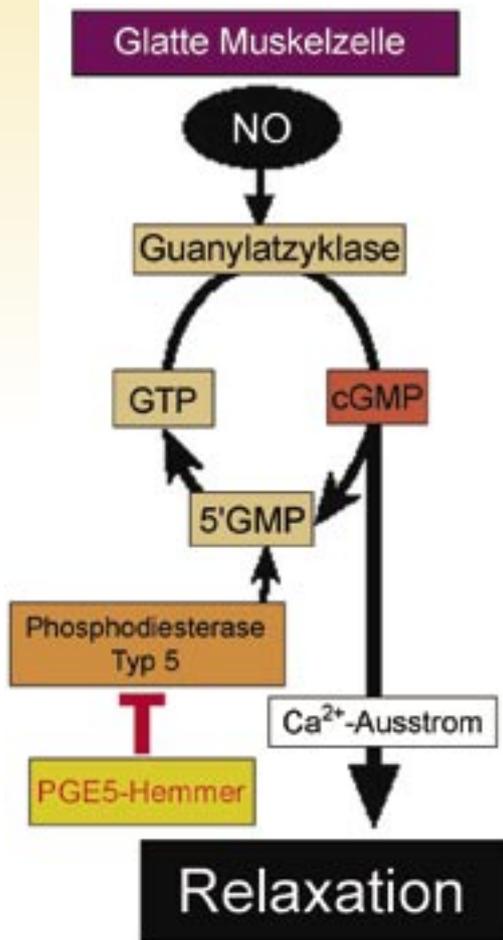


Abb. 2: Der Anteil erfolgreich verlaufener Versuche eines Geschlechtsverkehrs bleibt bei einer Dosis von 20 mg Tadalafil über 24 Stunden etwa konstant hoch (nach Padma-Nathan et al., 2001).



Tadalafil wirkt auch bei Diabetikern mit erektiler Dysfunktion

Männer mit Diabetes mellitus stellen bezüglich einer indizierten Behandlung bei erektiler Dysfunktion eine ausgesprochene Problemgruppe dar. Mit PDE5-Hemmern lassen sich die therapeutischen Schwierigkeiten aber weitgehend in den Griff bekommen.

An einem Kollektiv von 216 Typ-1- und Typ-2-Diabetikern erwies sich Tadalafil bei erektiler Dysfunktion als wirksam. Bei ihren Bemühungen einen Geschlechtsakt zu vollziehen, gelang es den Männern signifikant häufiger, in ihre Partnerin einzudringen und die Erektion danach aufrechtzuerhalten. Die Verbesserung der erektilen Funktion ist offenbar vom Typ des Diabetes unabhängig.

Literatur:

Eardley I, Cartledge J. 2002. Tadalafil (Cialis™) for men with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 56:300-304.
Padma-Nathan H, McMurray JG, Pullman WE, et al. 2001. On-demand IC351 (Cialis™) enhan-

ces erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int J Imp Res* 13:2-9.
Saenz de Tejada I, Emmick J, Anglin G, et al. 2001. The effect of IC351 taken as needed for the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Eur Urol* 39(Suppl 5):56 (abstract). ♦

AT-1-Blocker verbessert die Vita sexualis von Hypertonikern

Bei einem Hypertonus kommt es zu atherosklerotischen Veränderungen in den Gefäßwänden. Infolge der dadurch gestörten endothelialen Funktion ist die Kommunikation zwischen der Gefäßwand und dem strömenden Blut beeinträchtigt. Bei den damit verbundenen Risiken stehen koronare und zerebrale Erkrankungen im Vordergrund. Somit ist eine antihypertensive Therapie dringend geboten.

Wenn auch die Arterien des kleinen Beckens und des Penis arteriosklerotische Läsionen aufweisen, können Erektionsstörungen auftreten. Allerdings ist dieses Risiko unter Umständen auch durch eine antihypertensive Therapie erhöht.

Die Option lautet heute aber nicht etwa nur mehr Herzinfarkt oder erektile Dysfunktion, denn mit modernen AT-1-Blockern lassen sich der Blutdruck senken und zugleich die sexuellen Funktionen verbessern. Dies belegen aktuelle Studienergebnisse mit dem AT-1-Blocker Valsartan (Diovan® 80 mg), die auf dem 26. wissenschaftlichen Kongress der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks in Dresden am 16. November 2002 vorgestellt wurden.

In einer prospektiven, doppelblinden Cross-over-Vergleichsstudie untersuchte R. Fogari (Pavia, Italien) die antihypertensiven Wirkungen des β -Blockers Carvedilol und des AT-1-Blockers Valsartan in Verbindung mit deren Einflüssen auf die sexuellen Aktivitäten. Die beteiligten 166 Hypertoniker waren alle verheiratet und es hatte sich bei ihnen noch keine erektile Dysfunktion bemerkbar gemacht. Bezüglich der Blutdrucksenkung waren beide Präparate vergleichbar gut. Sie wirkten sich jedoch sehr unterschiedlich auf die Vita sexualis aus: Bei Männern, die mit dem β -Blocker behandelt wurden, reduzierte sich die Koitushäufigkeit von durchschnittlich 8,3 mal im Monat auf nur noch 3,7 mal. Unter der Behandlung mit dem AT-1-Blocker stieg

diese Frequenz allerdings von monatlich 8,3 mal auf 10,2 mal.

Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Anwendungsbeobachtung VALED (VALsartan und Erektile Dysfunktion) an der Universitätsklinik Bonn unter der Leitung von R. Düsing. In einem Patientenkollektiv von 3502 Hypertonikern im Alter zwischen 40 und 80 Jahren wurde unter einer sechsmonatigen Behandlung mit Valsartan eine Verbesserung der Erektionsfähigkeit, des sexuellen Verlangens, der Libido, der Befriedigung beim Geschlechtsverkehr und der allgemeinen Zufriedenheit mit dem Geschlechtsleben registriert. Auch in dieser Studie wurde eine deutlich gesteigerte sexuelle Aktivität festgestellt. Dies traf auf antihypertensiv vorbehandelte und unvorbehandelte Patienten gleichermaßen zu.

Red. ♦

Veranstaltungen:**München, 23. bis 24. Mai 2003**

Rekonstruktive Chirurgie des Urogenitaltrakts – Internationales Symposium mit Live-Operationen;

Auskunft: Dr. med. B. Liedl, Frau Piwon-Eichenauer, Urolog. Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München, Tel.: 089 7095-6524, Fax: 089 7095-6533, E-Mail: Marion.Piwon-Eichenauer@uro.med.uni-muenchen.de

Wien, 12. bis 14. Juni 2003

29. Gemeinsame Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) und der Bayerischen Urologenvereinigung;

Auskunft: EMC – Eva Maier Congress, Postfach 46, A – 1095 Wien, Tel.: +49 1 4080059, Fax: +49 1 4022030, E-Mail: emc@nexta.at

München, 11. bis 13. September 2003

Gemeinsame Tagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie und der Deut-

schen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin;

Auskunft: PD Dr. med. F.-M. Köhn, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, TU München, Biedersteiner Str. 29, 80802 München, Tel.: 089 41403178, Fax: 089 41403127, E-Mail: Frank.Koehn@lrz.tu-muenchen.de

Hamburg, 24. bis 27. September 2003

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie – DGU;

Auskunft: DGU, Uerdinger Str. 64, 40474 Düsseldorf, Tel.: 0211 516096-0, Fax: 0211 516096-60, E-Mail: info@dgu.de, Internet: www.dhu.de

Elm/au/Bayern, 25. bis 28. September 2003

3rd International Symposium on Testosterone: Action, Deficiency, Substitution;

Auskunft: Prof. Dr. E. Nieschlag, Anne Olerink, Institut für Reproduktionsmedizin, Universität Münster, Domagkstr. 11, 48129 Münster, Tel.: 0251 8356096, Fax: 0251 8356093, E-Mail: nieschl@uni-muenster.de; olerink@uni-muenster.de

Istanbul, 12. bis 15. Oktober 2003

6th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research (ESSIR);

Auskunft: ESSIR Sekretariat, Stephanie Arnds, Neuer Jungfernstieg 6c, 20354 Hamburg, Tel.: 040 35015916, Fax: 040 350159-17, E-Mail: essir@wt.net.de, Internet: www.essir.com

Berlin, 14. bis 15. November 2003

15. Deutscher Kongress der Gesellschaft für Inkontinenzhilfe e.V. (GIH);

Auskunft: Anne-Katrin Döbler, GIH e.V., Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart;

Anmeldung: GIH Geschäftsstelle, Friedrich-Ebert-Str. 124, 34119 Kassel, Tel.: 0561 780604, Fax: 0561 776770, E-Mail: GIH-kassel@t-online.de

Prag, 26. bis 29. Februar 2004

4th World Congress on the Aging Male;

Auskunft: Congress Secretariat, Kenes International, 17 Rue du Cendrier, P.O. Box 1726, CH-1211 Geneva, Tel.: +41/22/9080488, Fax: +41/22/7322850, E-Mail: aging@kenes.com, Internet: www.kenes.com/aging ♦

IMPRESSUM**Herausgeber:**

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

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim/Ruhr
Tel.: 0208 3056-166,
Fax: 0208 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Chefredaktion und Schriftleitung:

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

Redaktion:

N. Schulten, M. Klafke, S. Brandis, H. Wagner, K. Weber

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller, Dr. R. Manz,
Dr. med. I. Maison

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. H. Greven, Prof. Dr. med. A. Heufelder, Prof. Dr. med. F. Husmann, ,
Dr. med. H. Schorn

Layout/Satz:

Nicolai Schulten

Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: 0208 3056-166
Fax: 0208 3056-167

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten Nr. 1 vom 14. Februar 2003

Druck:

Walter Perspektiven GmbH
46145 Oberhausen

Auflage: 4.500

Erscheinungsweise:

4 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (4 Ausgaben) Euro 30,-- inkl. Porto und Versand, Einzelheft: Euro 8,--

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

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

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck, Reproduktion bedürfen schriftlicher Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

Anzeige