

In dieser Ausgabe:

BRCA1-/BRCA2-Mutationen:

Auch bei Männern ist das familiäre Krebsrisiko drastisch erhöht

Verantwortung übernehmen:

Im Kampf gegen den Krebs darf niemand abseits stehen

Vasektomie:

Durchtrennung des Samenleiters führt zu veränderter epididymaler Gen-Expression

Pulmonale Hypertonie:

Sildenafil verbessert langfristig die Hämodynamik im Niederdruckkreislauf

Die Syphilis:

Geschichten der Vergangenheit oder Problem der Gegenwart?

Y-Chromosom:

Ungeschlechtliche Vererbung vom Vater auf den Sohn

Libidomangel:

Jeder dritte Diabetiker hat bereits bei der Diagnose einen Testosteronmangel

Akuter Harnverhalt:

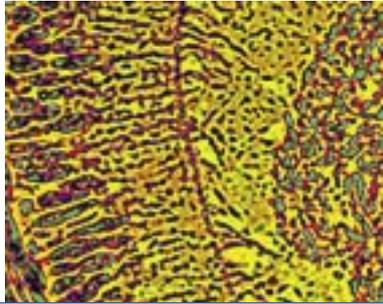
Einsatz von Alpha1-Blockern bei BPH-bedingten Notfällen



auch im Internet: www.andrologen.info



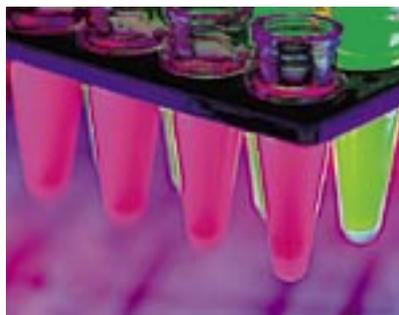
36



45



48



54



Titelbild: X- und Y-Chromosom.

Inhalt

BRCA1-/BRCA2-Mutationen

Auch bei Männern ist das familiäre Krebsrisiko drastisch erhöht 36

Verantwortung übernehmen

Im Kampf gegen den Krebs darf niemand abseits stehen 38

Männergesundheitsstag

Der Urolisk machte Station auf dem Deutschen Krebskongress 40

Hormonrefraktäres PCa

Mit Taxanen erstmals Überlebensvorteil durch Chemotherapie? 41

Targeted Therapy

Gezielter Angriff auf die Tumorzelle 42

Nachgefragt

Zoledronat-Effekte bei fortgeschrittenem
Prostatakarzinom klinisch relevant? 43

Vasektomie

Durchtrennung des Samenleiters führt zu
veränderter epididymaler Gen-Expression 45

Antihypertensiva

Mehrheit der Hypertoniker benötigt
mindestens eine Zweierkombination 46

Pulmonale Hypertonie

Sildenafil verbessert langfristig die Hämodynamik
im Niederdruckkreislauf 48

Die Syphilis

Geschichten der Vergangenheit oder Problem der Gegenwart? 50

Vita sexualis

Wie wichtig ist Patienten die Wirkdauer
eines Medikaments bei Erektionsstörungen? 53

Y-Chromosom

Ungeschlechtliche Vererbung vom Vater auf den Sohn 54

Libidomangel

Jeder dritte Diabetiker hat bereits bei
der Diagnose einen Testosteronmangel 58

Migräne

Lange Wirkdauer von Frovatriptan reduziert Recurrence-Risiko 59

Rückenschmerzen effektiv bekämpfen 59

Akuter Harnverhalt

BPH-bedingte Notfälle als erweitertes
Indikationsgebiet für Alpha1-Blocker 60

PDE5-Hemmer: Erfahrungen mit Vardenafil 62

Kongresse, Termine 63

Impressum 63

Das Y-Chromosom

Wie Phönix aus der Asche

Muss man sich um die Zukunft des Mannes etwa Sorgen machen? Selbst wenn heute noch ein paar stattliche Exemplare herumlaufen, mit deren Y-Chromosom ist kein Staat mehr zu machen. Dieses wurde im Laufe der evolutionären Entwicklung immer mickriger. Nur noch schlafte fünf bis zehn Millionen Jahre und das Y-Chromosom soll sich endgültig verabschiedet haben. Darauf laufen jedenfalls die Berechnungen australischer Forscher um Jennifer Graves hinaus. Doch auch wenn ein derartiges Szenario nicht von vornherein auszuschließen ist, deuten neueste Erkenntnisse eher auf ein erstaunlich regeneratives Chromosom hin. Diese Auffassung vertritt wiederum David C. Page vom Whitehead Institute in Cambridge, Mass., der an der Spitze einer Gruppe von Genetikern steht, der jüngst die Sequenzierung des Y-Chromosoms gelang.

Noch vor knapp 50 Jahren war das Y-Chromosom vom Genetiker Carl Stern zum genetischen Ödland – zur evolutionären Schutthalde – erklärt worden. Erst in jüngerer Vergangenheit gelangen einige überraschende Einsichten in die Daseinsberechtigung und die Überlebensstrategien des Geschlechtschromosoms. Auch die Anzahl der Gene auf dem Y-Chromosom mit essentiellen Funktionen – insbesondere für die Reproduktionsfähigkeit des Mannes – ist doch größer als zuletzt angenommen.

Auch wenn das Ergebnis des Sequenzierens erkennen lassen, dass sich das Y-Chromosom sogar selbst vor dem evolutionären Verfall schüt-

zen kann, wurden in Teilen der Laienpresse – allen voran im Spiegel – vorwiegend die alten Klischees bedient. Ein gefundenes Fressen für Sexisten beiderlei Couleur, die mittels Leserpost vehement aufeinander eindroschen.

Zwischenzeitlich haben sich die Rauchschwaden des letztjährigen Geschlechterkrieges verzogen, so dass ein ungetrübter Blick auf die doch sehr spannenden Ergebnisse der Sequenzierung des Y-Chromosoms möglich ist. Auch wenn auf den ersten Blick der Eindruck einer trostlosen DNA-Wüste mit endlosen Wiederholungen entsteht, steckt offenbar gerade hierin das Geheimnis, wie sich ein unpaares Chromosom über evolutionäre Zeitspannen hinweg behaupten kann.

Wenn Frauen allerdings darauf hoffen, im Y-Chromosom Erklärungen dafür zu finden, warum sie männliches Verhalten so oft nicht verstehen, werden sie enttäuscht sein. Dennoch scheinen unerwartete Entdeckungen nicht ausgeschlossen. Unter Umständen liegt in Y-chromosomalenen Genen auch der Schlüssel für die geringere Lebenserwartung der Männer.

Alles in allem hat das Y-Chromosom im letzten Jahrzehnt in der Wissenschaft eine wahre Renaissance durchgemacht, die der Zukunft des Mannes doch wieder Perspektiven eröffnet. Totgesagte leben länger.

Irene
Irene Maisson

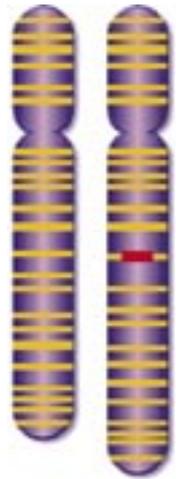
Editorial



Dr. med. Irene Maisson,
Bad Bevensen

BRCA1-/BRCA2-Mutationen

Auch bei Männern ist das familiäre Krebsrisiko drastisch erhöht



Nachdem bereits im Altertum aufgefallen war, dass bei den Frauen einiger Familien gehäuft Mammakarzinome auftreten, gelang es dann in den frühen 90er Jahren des letzten Jahrhunderts mit *BRCA1* ein so genanntes Krebs-Suszeptibilitätsgen zu identifizieren [1]. Kurz darauf kam durch die Entdeckung von *BRCA2* ein weiteres Brustkrebs-Gen hinzu [2]. Mutationen dieser Gene werden über die Keimbahn vererbt und prädestinieren die weiblichen Familienmitglieder für die Entwicklung von Mamma-, Ovar-, Tuben- und Peritonealkarzinomen. Wie sieht es aber mit den männlichen Familienmitgliedern aus, die eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation ererbt haben? Auch bei ihnen treten verschiedene Krebserkrankungen gehäuft auf, wobei Träger von *BRCA2*-Mutationen insbesondere für Brust-, Prostata- und Pankreaskarzinome mit dem höheren Risiko behaftet sind.

BRCA1/2 kodieren für Zellkern-Proteine

Die Proteinprodukte von *BRCA1* (1.863 Aminosäuren) und *BRCA2* (3.418 Aminosäuren) sind außergewöhnlich groß und weisen sowohl untereinander als auch mit anderen bekannten Proteinen keinerlei Ähnlichkeiten auf. Interessanterweise hat man im Erbgut von Hefen, Würmern und Fliegen keine entsprechenden Gene gefunden, sodass sich *BRCA1* und *BRCA2* während der Evolution offensichtlich erst relativ spät herausgebildet haben. Für Genetiker ist das ein Hinweis darauf, dass die BRCA-Proteine höchst spezialisierte und möglicherweise gewebsspezifische Funktionen erfüllen.

Die BRCA-Proteine lassen sich im Zellkern nachweisen. Das deutet darauf hin, dass sie

mit der DNA in Wechselwirkung treten. Als weiteres Indiz hierfür, lässt sich ihr zyklisches Auftreten während der Synthese-Phase und der G2-Phase im Zellzyklus deuten.

BRCA-Proteine erfüllen Hausmeister-Funktionen

Bei den Krebs-Suszeptibilitätsgenen unterscheidet man zwischen „Pförtnern“ (gatekeepers) und „Hausmeistern“ (caretakers). Zu ersteren gehören Gene, deren Proteinprodukte an der Kontrolle des Zellzyklus mitwirken. Fällt ihre Funktion aus, begünstigt das unkontrollierte Zellteilungen. Die „Hausmeister“ sind insbesondere für die Stabilität des Erbgutes zuständig.

Die BRCA-Proteine sind an grundlegenden zellulären Prozessen beteiligt, deren Ziel es ist, die Stabilität des Erbguts auf-

rechtzuerhalten. Hierzu zählen Mechanismen der DNA-Reparatur, der Rekombination, der Überwachung von Kontrollposten im Zellzyklus und der Transkription. Daraus ist zu folgern, dass den BRCA-Proteinen die Rolle von Tumor-Suppressoren zukommt.

Heterozyositätsverlust bei familiären Karzinomen

Bei den klassischen Tumor-Suppressor-Genen wie z. B. dem Retinoblastom-Gen oder dem Gen für p53 führt erst die Inaktivierung beider Allele sowohl zur familiären als auch zur sporadischen Krebsentwicklung. Das so genannte Zwei-Treffer-Modell nach Knudsen erklärt einleuchtend, warum ein über die Keimbahn ererbtes inaktiviertes Allel eines Tumor-Suppressor-Gens, die Anfälligkeit für

Krebserkrankungen drastisch erhöht (Abb.).

Für *BRCA*-Mutationen ist die Zwei-Treffer-Hypothese nur insofern zutreffend, als bei familiär erkrankten Personen stets der Verlust beider Allele (Loss of Heterozygosity; LOH) nachgewiesen werden kann. Im Gegensatz dazu findet man bei sporadischen Krebserkrankungen fast immer ein intaktes *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-Allel.

Hereditärer Brustkrebs bei Männern

Brustkrebs kommt bei Männern verhältnismäßig selten vor und macht insgesamt weniger als ein Prozent aller Krebserkrankungen aus. Ist ein Mann allerdings Träger einer *BRCA2*-Mutation, hat er im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein 80- bis 100-mal größeres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken [3].

Auch für Männer, die ein in-

aktiviertes *BRCA1*-Gen über die Keimbahn mitbekommen haben, ist das Brustkrebsrisiko erhöht. In einer Untersuchung an 483 Trägern einer *BRCA1*-Mutation aus 147 Familien wurde für betroffene Männer ein 58-fach erhöhtes Risiko ermittelt, an Brustkrebs zu erkranken [4].

Männer aus *BRCA*-Familien sollten angewiesen werden auf Veränderungen an der Brust zu achten und sich ähnlich wie Frauen in Abständen selbst abzutasten. Bei Männern wird ein Brustkrebs meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert als bei Frauen. Die Prognose ist dementsprechend schlechter.

Familiäre Veranlagung für Prostatakrebs

Die Träger einer *BRCA1*-Mutation haben nach neueren Untersuchungen ein relatives Risiko von 1,8, unter 65 Jahren

an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Danach gleicht sich das Risiko dem in der Gesamtbevölkerung an [5].

Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Prostatakarzinom-Risiko und *BRCA2*-Mutationen ist deutlicher ausgeprägt als für *BRCA1*-Mutationen. Das relative Prostatakarzinomrisiko für Träger einer *BRCA2*-Mutation ist nach einer großen diesbezüglichen Studie bis zum 65. Lebensjahr immerhin 7,33 [6].

Allgemein erheblich erhöhtes Karzinomrisiko

Die beiden Brustkrebsgene werden ubiquitär exprimiert, sodass sich bei ihrer Inaktivierung in zahlreichen Geweben bzw. Organen Karzinome entwickeln können. Zwar ist das Brust- und Ovarialkrebsrisiko bei Trägerinnen von *BRCA1*-Mutanten exzeptionell hoch, doch kommen insbesondere auch Kolon-, Pankreas- und Magenkarzinome gehäuft vor. Für männliche Träger einer *BRCA1*-Mutation wurde ein mehr als doppelt so hohes Krebsrisiko wie für Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation ermittelt (ohne Brust- und Ovarialkarzinome).

Bei Pankreaskarzinomen besteht eine stärker ausgeprägte Beziehung zu *BRCA2*- als zu *BRCA1*-Mutationen. Träger einer erbten *BRCA2*-Mutation haben ein etwa 3,5-faches Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, als der Rest der Bevölkerung [6]. Zudem tritt die Erkrankung meist bereits in jüngeren Jahren auf als bei den sporadischen Pankreaskarzinomen. Das erhöhte Pankreaskarzinomrisiko für Träger einer *BRCA2*-Mutation wurde auch durch Untersuchungen in Fami-

lien mit mehr als einem erkrankten Verwandten ersten Grades bestätigt. Bei 12 % der erkrankten Personen wurde eine solche Mutation gefunden [7].

Verschiedene Quellen geben das relative Risiko, ein Kolonkarzinom zu entwickeln, für Träger einer *BRCA1*-Mutation mit zwei an [4, 5]. Hingegen besteht nach Untersuchungen des Breast Cancer Linkage Consortiums für Träger einer *BRCA2*-Mutation kein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko [6].

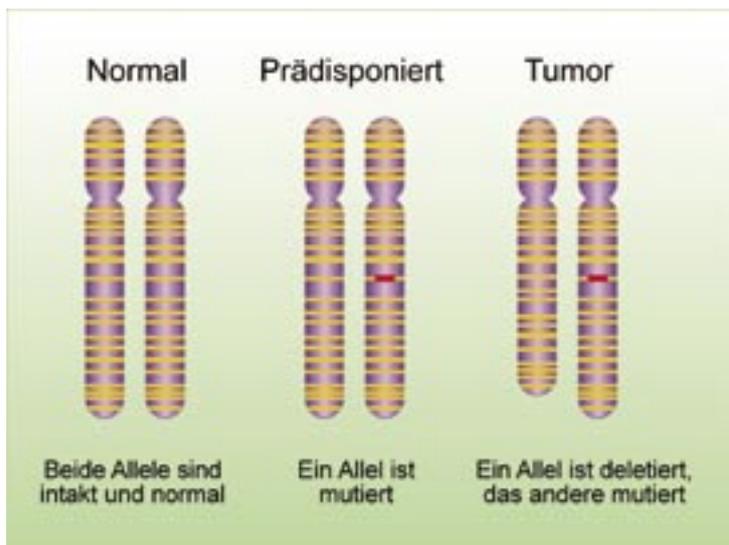
Literatur:

- [1] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71.
- [2] Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-792.
- [3] Thompson D, Easton DF. 2001. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 68:410-419.
- [4] Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. 2002. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 94:1365-1372.
- [5] Thompson D, Easton DF. 2002. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94:1358-1365.
- [6] The Breast Cancer Linkage Consortium. 1999. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1310-1316.
- [7] Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. 2003. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95:214-221.

Neuere Reviews:

- [1] Liede A, Karlan BY, Narod SA. 2004. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 22:735-742.
- [2] Venkitaraman AR. 2002. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 108:171-182.
- [3] Scully R. 2001. Interactions between BRCA proteins and DNA structure. *Exp Cell Res* 264:67-73.

Prof. Dr. Dr. JF Schindler, Mülheim/Ruhr ♦



Zwei-Treffer-Hypothese von Knudsen: Tumor-Suppressor-Gene tragen nur zur Krebsentstehung bei, wenn nacheinander beide Allele inaktiviert werden. Bei Trägern einer erbten Mutation sind alle Zellen quasi vorgeschädigt. Kommt in einer Zelle eine sporadische Mutation des intakten Allels wie z.B. durch Deletion hinzu, ist die Tumor-Suppressor-Funktion ausgeschaltet. Hingegen ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass in einer Zelle beide Allele sporadisch mutieren.

26. Deutscher Krebskongress vom 27. Februar bis 1. März 2004 in Berlin

Verantwortung übernehmen

Im Kampf gegen den Krebs darf niemand abseits stehen

Mit ca. 7.000 Teilnehmern aus Medizin, Wirtschaft, Politik und Öffentlichkeit ist der Deutsche Krebskongress das größte onkologische Forum in Europa. An vier Tagen diskutierten in Berlin renommierte Referenten aus dem In- und Ausland mit anderen Tagungsteilnehmern über aktuelle Trends und Perspektiven in der Krebsbekämpfung. „Verantwortung übernehmen“ lautete das Motto der diesjährigen Veranstaltung. Dieser Aufruf zum Engagement richtete sich an Betroffene wie auch an Gesunde, an die behandelnden Ärzte und Pflegeteams ebenso wie an die Gesundheitspolitik, Krankenkassen und andere Kostenträger im Gesundheitswesen.



Leitthema: Alle stehen in der Pflicht

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 340.000 Menschen neu an Krebs und mehr als 200.000 versterben daran. Diese hohe Zahl an Krebstoten könnte jedoch um rund ein Drittel niedriger sein, wenn alle gesellschaftlichen Gruppen den ihnen möglichen Beitrag im Kampf gegen den Krebs leisteten. In diesem Sinne stellte der diesjährige Tagungspräsident Prof. M. Bamberg (Tübingen) den Deutschen Krebskongress unter das Motto: „Verantwortung übernehmen“.

In der Verantwortung stehen zunächst einmal alle Gesunden. Sie könnten durch ihr gesundheitsbewusstes Verhalten zahlenmäßig am meisten zur Verbesserung der Krebsstatistik

beitragen. Man geht davon aus, dass mehr als 100.000 Neuerkrankungen pro Jahr allein auf das Konto einer falschen Ernährungsweise und weiterer vermeidbarer Gesundheitsrisiken gehen.

Die Ärzteschaft trägt ebenfalls ein hohes Maß an Verantwortung. Denn auch durch Verbesserungen an den Therapien, mehr interdisziplinäre Zusammenarbeit, und eine umfassende Qualitätssicherung lässt sich die Anzahl krebsbedingter Todesfälle reduzieren. Dies unterstreicht die Notwendigkeit regelmäßiger Fortbildungsaktivitäten, wie sie der Deutsche Krebskongress auf hohem wissenschaftlichen Niveau bietet.

Nicht zuletzt fällt der Politik und den verschiedenen Kostenträgern Verantwortung zu. Ihnen obliegt es in letzter

Konsequenz, die optimale Versorgung der Krebspatienten sicherzustellen.

Schwerpunktthema: Urologische Tumoren

In Deutschland gibt es jedes Jahr ca. 65.000 tumorbedingte Neuerkrankungen der Niere, Blase, Prostata, Hoden und des äußeren Genitale. Die Vielfalt des Krankheitsgeschehens erfordert bei den meisten dieser Tumorentitäten eine interdisziplinäre Abstimmung der Therapiekonzepte. Dem wurde in Berlin insofern Rechnung getragen, als urologische Tumoren eines der Schwerpunktthemen auf dem diesjährigen Deutschen Krebskongress waren.

Die häufigste maligne Erkrankung des Mannes in den westlichen Industrieländern

ist der Prostatakrebs. Allein in Deutschland sterben daran jährlich 11.000 Männer. Diese Zahl erscheint angesichts der Tatsache, dass die Heilungsrate beim Prostatakrebs im Frühstadium bei 90 % liegt, erschreckend hoch und sollte Anlass sein, insbesondere die Anstrengungen auf dem Gebiet der Prostatakrebsfrüherkennung zu verstärken. Hinweise darauf, dass die Mortalitätsrate beim Prostatakrebs gesenkt werden kann, kommen aus den USA. Dort gilt der Rückgang der Mortalität aufgrund einer hohen Beteiligung an Früherkennungsmaßnahmen als gesichert.

Insbesondere das lokal rezidivierende bzw. metastasierende Prostatakarzinom stellt eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. In die-

ser Indikation stehen neben hormonalen, radiologischen und nuklearmedizinischen zukünftig wohl auch effektive chemotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Laufende Verbesserungen der Therapien wie die Nerven erhaltende Operationstechnik führen zu einer Reduktion der Fälle mit bleibender Inkontinenz und/oder Impotenz.

Wenn es allmählich gelingt, beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinom durch Therapieverbesserungen auch Überlebensvorteile herauszuschlagen, stellt das zwar einen beachtlichen Erfolg dar, doch aus Sicht des Patienten ist es vielleicht sogar noch wichtiger, bei fortgeschrittener Erkrankung einen Gutteil an Lebensqualität aufrechterhalten zu können. Da sich dieser Gesichtspunkt auch aus Sicht der Mediziner immer weiter in den Vordergrund schiebt, rückt auch die Supportivtherapie zunehmend in den Blickpunkt des Interesses. Beim Prostatakarzinom betrifft dies in hohem Maße die Linderung bzw. Vermeidung von Komplikationen durch Knochenmetastasen. Aber auch dem Fatigue-Syndrom, das viele Krebspatienten stark belastet, sollte vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Tabuthema: Verdrängen kann tödlich sein

Urologische Beschwerden gehören vielfach immer noch zu den Krankheiten, über die man nur ungern oder gar nicht spricht. Bei Männern bezieht sich diese Scheu in erster Linie auf die als beschämend empfundenen Begleit- bzw. Folgeerscheinungen

sowohl gutartiger als auch maligner Prostataveränderungen. Oft ist es einfach die Angst vor einer vermeintlich notwendigen Operation und die damit verbundene Befürchtung, impotent und/oder inkontinent zu werden, aufgrund derer die längst fällige Konsultation eines Urologen immer wieder hinausgeschoben wird.

Männer sind bekanntermaßen „Vorsorgemuffel“ und zudem Meister im Verdrängen. Erst einmal in die Fänge der Medizin geraten – so denkt ein Großteil von ihnen – gibt es kein Entrinnen mehr. Somit waren bisher alle Bemühungen, dem Prostatakrebs durch Früherkennungsmaßnahmen beizukommen von wenig Erfolg gekrönt.

Es ist also an der Zeit neue Wege zu beschreiten. Mit dem Unternehmen UroLisk, in dem Ärzte, Patientengruppen und der Sponsor Takeda Pharma zusammenwirken, wird unter Zuhilfenahme künstlerischer Elemente, ohne erhobenen Zeigefinger und unter Vermeidung von Schwarzmalerei ganz auf die Macht der Aufklärung gesetzt. In diesem Sinne fand in Berlin auch der Männergesundheitstag statt (siehe Artikel S. 40). Derartige Aktionen sollen letztendlich dazu beitragen, das Thema Prostatakrebs zu enttabuisieren und den Umgang mit dem Krankheitsrisiko auf eine rationale Basis zu stellen.

Streitthema: Für oder wider PSA-Screening

Die Urologen können sich wahrhaft glücklich schätzen, mit dem Prostata-spezifischen Prote-

in (PSA) praktisch als einzige über einen wirklich organspezifischen Marker zu verfügen. Zur Verlaufkontrolle in der Therapie des Prostatakarzinoms ist dieser Marker unumstritten von hohem Wert. Als Screeningmethode hat die PSA-Bestimmung allerdings ihre Kritiker, die sich auch auf dem Deutschen Krebskongress zu Wort meldeten.

Verfechter und Gegner des PSA-Screenings setzen unterschiedliche Prioritäten: Auf Seiten der Pro-Anwälte steht der an Prostatakrebs erkrankte Patient absolut im Vordergrund. Ihm kann bei rechtzeitigem Erkennen der Krankheit durch die notwendigen Behandlungsmaßnahmen viel Leid erspart bleiben. Dem setzt die Kontra-Fraktion das Wohlergehen der gesunden Männer entgegen. Diese würden bei einem PSA-Screening massenweise falsch positiv getestet und büßten durch unnötige Behandlungen viel an Lebensqualität ein. Zudem sei es noch nicht hinreichend bewiesen, dass durch ein PSA-Screening die Mortalitätsrate gesenkt wird. Zwei große Screening-Studien (in Europa ERSPC) laufen noch. Deren Auswertung wird erst für die Jahre 2005 bzw. 2008 erwartet.

Auf einer Pressekonferenz stellte sich der Initiator des Berliner Männergesundheitstages, Prof. K. Miller (Charité), voll und ganz hinter die PSA-Bestimmung zur Prostatakrebsfrüherkennung. Er betonte, dass ein erhöhter PSA-Wert zunächst einmal nur den Hinweis auf ein Karzinom liefere, dem weitere Schritte zur Abklärung folgten. Zudem erfordert nicht jedes frühe Pros-



tatakarzinom automatisch eine Behandlung.

Trotz aller Risiken der Überdiagnose und Übertherapie sei es besser, bewusster und informierter mit einer potentiellen Bedrohung umzugehen als nicht darauf vorbereitet zu sein und „mit Knochenmetastasen aufzuwachen“. Überdiagnose müsse nicht zwangsläufig zur Übertherapie führen. Vielmehr stelle die Methode des „Abwartens und Beobachtens“ eine Vorgehensweise dar, die zunehmend Eingang in die klinische Praxis finde.

Nur der informierte Patient könne Entscheidungen treffen, betonte Prof. Miller und ging auf eine Umfrage der Stiftung Warentest ein, die deutlich macht, dass gegenwärtig noch ein Aufklärungsdefizit seitens der Urologen besteht. Andererseits nimmt der Beratungsbedarf bezüglich alternativer Diagnose- und Therapieentscheidungen zu. Doch das gegenwärtige Gesundheitssystem ist aus seiner Sicht nicht darauf eingestellt. Gemeint ist die schlechte Honorierung von Beratungsleistungen. *Red ♦*

Männergesundheitstag

Der Urolisk machte Station auf dem Deutschen Krebskongress

Eindringliche Appelle bedürfen außergewöhnlicher Ausdrucksformen. Das dachten sich wohl auch die Initiatoren der Aktion „Urolisk“, als sie die Symbolkraft eines Obeliskens auserkoren, um ihrer Botschaft an den deutschen Mann Nachdruck zu verleihen. In ihr engagieren sich Urologen und Selbsthilfegruppen und der Arzneimittel-Hersteller Takeda Pharma ganz klar für die Prostatakrebsfrüherkennung. Quasi im Sinne einer konzertierten Aktion haben die Urologen Berlins unter Leitung von Prof. K. Miller (Charité) auf dem diesjährigen Krebskongress den Männergesundheitstag ins Leben gerufen. Alle Berliner waren eingeladen, sich aus berufenem Munde über Krankheitssymptome, Vorbeugung und Behandlungsmethoden des Prostatakrebses informieren zu lassen.

Öffentliche Auseinandersetzung mit dem Krebs

In Deutschland erkranken dieses Jahr wieder etwa 31.500 Männer neu an Prostatakrebs. Voraussichtlich werden 11.000 dieser Männer an der Krankheit versterben. Diese trotz aller Therapieverbesserungen immer noch sehr hohe Sterblichkeitsrate ist es, die Urologen zunehmend bewegt, sich auch mit unkonventionellen Mitteln um eine intensivere Aufklärung der Patienten zu bemühen. Denn aus ihrer Sicht könnten viel mehr Patienten mit einem Prostatakarzinom geheilt werden, würde der Krebs nur in einem früheren Stadium entdeckt.

Um auch jene Männer zu erreichen, die noch nie eine urologische Praxis von innen gesehen haben, wurde die Aktion Urolisk ins Leben gerufen, mit der das Anliegen der Aufklärung über den Prostata-

krebs und seine Früherkennung weithin sichtbar in die Öffentlichkeit getragen wird. Gründungsväter des Unternehmens sind die Professoren Weißbach, Wirth, Fornara, der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V., Soziologen und der Aachener Arzneimittel-Hersteller Takeda Pharma, der die Aktion bundesweit finanziert. Bereits im September 2003 anlässlich der 3. Aachener Männertage wurde der Urolisk erstmals aufgestellt und trat von dort seine einjährige Reise durch eine Reihe großer deutscher Städte an. Während des 26. Deutschen Krebskongresses machte er Station in Berlin.

Im Vordergrund der Urolisk-Aktion steht die Aufklärung. Am Fuß des Steinkolosses mahnt eine Inschrift, sich über die Prostatakrebsfrüherkennung zu informieren: „Nur der Wissende kann Entscheidungen treffen“. Die Mah-

nung gilt der Auseinandersetzung mit dem PSA-Test, denn dieser ist die einzige effektive Maßnahme zur Prostatakrebsfrüherkennung.

An den jeweiligen Stationen hinterlassen Patienten, Selbsthilfegruppen und Ärzte auf dem Monument unter künstlerischer Anleitung ein in Stein gemeißeltes Zeugnis ihrer Ängste, Hoffnungen, Erfolge und wohl auch Niederlagen. So entsteht am Ende der Reise eine nationale Geschichte über die Auseinandersetzung mit dem Prostatakrebs.

„Krebsfrüherkennung – heikel oder hilfreich???“

Die Besucher des Berliner Männergesundheitstages hatten Gelegenheit, kostenlos einen PSA-Test durchführen zu lassen. Vor ihrer Entscheidung für oder wider die Teilnahme am Screening konnten sich die Männer darü-



Der Urolisk – elf Meter hohes und 4,5 Tonnen schweres Monument – am kleinen Stern vor dem Kongresszentrum (Photo: Takeda Pharma).

ber informieren, welche Konsequenzen unter Umständen mit einem positiven Testergebnis verbunden sein könnten.

Unter dem Motto „Krebsfrüherkennung – heikel oder hilfreich???“ stellten sich Prof. P. Fornara (Halle), Prof. L. Weißbach (EuromedClinik Fürth), C. Ligensa (Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe) und K. Koch (Wissenschaftsjournalist und Koautor von „Mythos Krebsvorsorge“) anlässlich einer Podiumsdiskussion den Fragen des Publikums.

Man versuchte dem Phänomen auf den Grund zu gehen, warum sich so wenige Männer auf die Vorsorgeuntersuchung einlassen. Eigentlich sollte jeder für sich die Kernfrage beantworten: „Will ich

bei mir einen Krebs früh erkennen?“ Wer hierauf eine Antwort sucht, kommt nicht umhin, sich mit dem Für und Wider der Krebsfrüherkennung auseinanderzusetzen. Um das Problembewusstsein zu schärfen und mehr Männer zu erreichen, ist es notwendig bei der Aufklärung neue Wege zu beschreiten.

Das Ziel der Vorsorgeuntersuchung besteht darin, Prostatakarzinome frühestmöglich zu diagnostizieren, denn nur organbegrenzte Tumoren sind heilbar. Dann hilft die Früherkennung Leben zu retten. Hierin waren sich die Experten einig und empfahlen, dass alle Männer ab dem 50. Lebensjahr regelmäßig zur PSA-Früherkennungsuntersuchung gehen. Männer, in deren Familie die Krankheit bereits aufgetreten ist, sollten bereits ab dem 45. Lebensjahr die Früherkennungsuntersuchung in Anspruch nehmen.

Die Crux des PSA-Screenings liegt darin, dass damit zum Teil auch Krebserkrankungen entdeckt werden, bei denen sich eine Therapie aufgrund des langsamen Wachstums erübrigt. Da sich aber „Haustierkrebs“ und „Raubtierkrebs“ nicht unterscheiden lassen und somit unnötige Behandlungen nicht auszuschließen sind, forderte K. Koch, dass jeder Mann vor der Blutabnahme offen über die Möglichkeit und Häufigkeit gesundheitlicher Schäden, die sich aus einer Behandlung ergeben können, aufgeklärt wird.

In diesem Punkt bestand weitgehende Einigkeit. Ferner sollte die Strategie des kontrollierten Abwartens häufiger angewandt werden. *mk ♦*

Hormonrefraktäres PCa

Mit Taxanen erstmals Überlebensvorteil durch Chemotherapie?

Chemotherapien galten bei Prostatakarzinomen (PCa) bis vor kurzem als nicht wirksam bzw. allenfalls als palliativ wirksam (Schmerzlinderung). Über eine durchschnittliche Lebenserwartung von zehn bis zwölf Monaten kam man bei Patienten mit einem hormonrefraktären PCa mit keiner Behandlungsmethode heraus. Erst mit dem Einsatz der Taxane scheint sich die Situation grundlegend zu ändern. Zum ersten Mal lassen Phase-II-Studien erkennen, dass mit einer Chemotherapie nach Versagen der Hormontherapien noch eine Überlebensverlängerung erreicht werden kann. Noch in diesem Jahr werden Ergebnisse aus Phase-III-Studien mit Docetaxel (Taxotere®) erwartet, die eine Zulassung dieser Substanz bei hormonrefraktärem PCa rechtfertigen.

Chemotherapie bislang nur palliativ wirksam

Die Kombination von Mitoxantron mit Prednison erwies sich gegenüber dem Prednison allein als palliativ wirksamer (Schmerzlinderung). Dies hat insofern Bedeutung, als etwa 80 % der Betroffenen schmerzhafte Knochenschmerzen haben. Aufgrund dieses Effektes erlangte das Mitoxantron bislang als einziges Chemotherapeutikum eine Zulassung beim PCa. Ein Überlebensvorteil ist mit dem Einsatz von Mitoxantron allerdings nicht verbunden.

Erstmals Überlebensvorteil in Taxan-haltiger Phase-II-Studie

In einer von K. Miller (Berlin) geleiteten Phase-II-Studie wurden Männer mit einem symptomatischen, hormonrefraktären Prostatakarzinom wöchentlich mit Docetaxel und intermittie-

rend mit Estramucin behandelt. Hierbei wurden einerseits sehr gute analgetische Effekte erzielt: 28 Prozent der Patienten waren schmerzfrei und bei 78 Prozent reduzierte sich der Schmerz um mehr als die Hälfte. Andererseits wurde durch die Taxan-haltige Chemotherapie ein überraschend hoher Überlebensvorteil erzielt. Statt der erwarteten 50 Prozent der Patienten überlebten sogar 69 Prozent der Männer das erste Jahr. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3) hatten 12 Prozent und sehr schwere (Grad 4) 6 Prozent der Patienten.

Phase-III-Studien auf der Grundlage von Docetaxel

Zwischenzeitlich sind auch zwei große Phase-III-Studien abgeschlossen, deren Ergebnisse im Juni auf dem ASCO-Kongress in New Orleans offiziell bekannt gegeben werden.

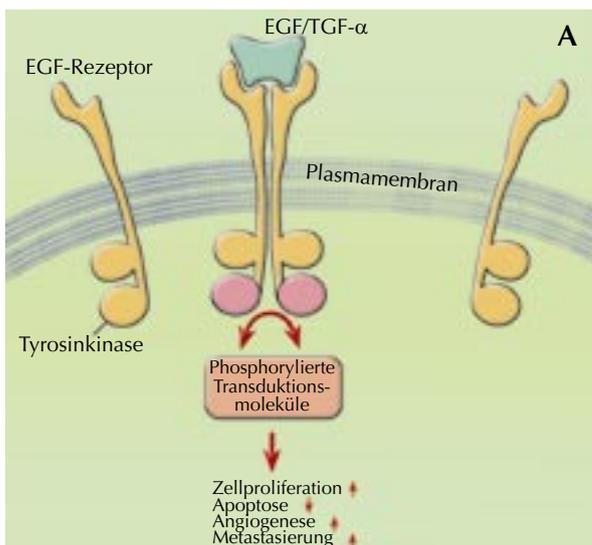
Zum einen wurden Docetaxel plus Estramucin und Prednison plus Mitoxantron miteinander verglichen. Für die von der Southwest Oncology Group (SWOG) angeführten Studiengruppe wurden 770 Patienten mit einem fortgeschrittenem, hormonrefraktären Prostatakarzinom rekrutiert. Aufgrund der positiven Erfahrungen aus vorangegangenen Phase-II-Studien erwartet man eine 33-prozentige Überlebensverlängerung im Docetaxel-Arm. Untersucht werden unter anderem auch die Einflüsse auf die Lebensqualität der Patienten und Auswirkungen auf Knochenschmerzen.

In der Zulassungsstudie TAX 327 wurden zwei Dosierungen von Docetaxel jeweils plus Prednison mit der gegenwärtigen Standardtherapie aus Mitoxantron und Prednison an 1.004 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom miteinander verglichen. *Red ♦*

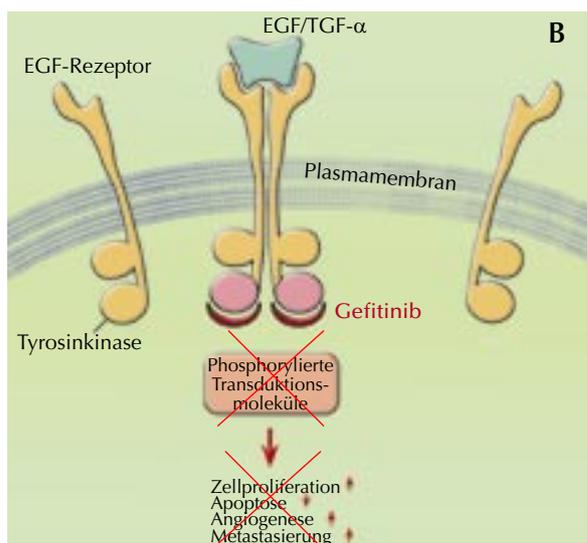
Targeted Therapy

Gezielter Angriff auf die Tumorzelle

Die zielgerichtete Therapie – targeted therapy – hat gegenüber der klassischen Chemotherapie den Vorteil, ihre Wirkungen weitgehend selektiv am Tumorgewebe zu entfalten. Hierbei werden maximale Effekte bereits in einem Dosisbereich erzielt, der deutlich unterhalb der maximal tolerierten Dosis liegt. Insbesondere wird nicht der gesamte Organismus belastet, so dass die Behandlung allgemein relativ gut vertragen wird. Über hochwirksame Substanzen und innovative Wirkmechanismen, mit denen gezielt gegen Tumorzellen vorgegangen werden kann, sprach Dr. K. Feldmann von AstraZeneca (Wedel) auf einer Pressekonferenz im Rahmen des Deutschen Krebskongresses in Berlin.



Inhibitoren der vaskulären Wachstumsfaktoren hemmen die Signalübertragungswege in der Zelle und verhindern so die Aktivierung bestimmter Proto-/Onkogene, die als Auslöser vieler Krebserkrankungen gelten. Die Angiogenese der Tumoren wird gehemmt und sie „hungern aus“. Bei zahlreichen soliden Tumoren ist der Epidermal Growth Factor Receptor (EGF-R) überaktiv. Gefitinib (Iressa[®]) hemmt diesen Wachstumsrezeptor, indem es die intrazelluläre Tyrosinkinase blockiert und so gezielt die unkontrollierte Zellproliferation hemmt. Viel versprechende Daten liegen zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), Kopf-Hals-Tumoren, Kolorektalkarzinom, hormonrefraktären Prostatakarzinom sowie Mamma- und Ovarialkarzinom vor.



A: Der EGF-Rezeptor wird sowohl durch EGF als auch durch TGF- α aktiviert. Die zytosolische Domäne des aktivierten Rezeptors wirkt als Tyrosinkinase. Diese katalysiert die Phosphorylierung von Proteinen, die als Signaltransduktoren fungieren. Erreicht das Wachstumssignal den Zellkern, wirkt sich das auf das Tumorwachstum aus.

B: Der oral anwendbare Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib (Iressa[®]) verhindert an der zytosolischen Domäne des aktivierten EGF-Rezeptors, dass Signaltransduktoren phosphoryliert werden. Somit werden Wachstumssignale nicht weitergeleitet.

Hemmung intrazellulärer Signaltransduktionswege

Gefitinib (Iressa[®]) bindet an die zytosolische Domäne des Epidermal Growth Factor (EGF)-Rezeptors und unterbindet so die Signalübertragung in die Zelle (Abb.). Ausbleibende Wachstumsimpulse verhindern die Zellproliferation oder können auch zur Auslösung des programmierten Zelltodes (Apoptose) führen.

Gefitinib ist bereits in einigen Ländern zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen. Die Substanz zeigt aber auch bei anderen soliden Tumorentitäten Therapieerfolge. Aufgrund des selektiven Wirkmechanismus verursachte Gefitinib in entsprechenden Studien weder hämatologische, neurotoxische, kardiotoxische noch nephrotoxische Wirkungen.

Antitumoröse Wirkungen durch Hormonentzug

Eine gewisse Tumorselektivität wird bei hormonalen Therapien erreicht, wenn Tumorzellen essenziell auf Hormone angewiesen sind. Bei Prostata- und Mammakarzinom unterdrückt der LHRH-Agonist Goserelin die Bildung des tumorwachstumstimulierenden Hormons. Es kann als schonende Alternative zur chirurgischen Kastration angewandt werden.

Goserelin wird als Depot unter die Haut injiziert. Die Schutzhülle des neuen Safesystems[®] umschließt die Kanüle nach der Anwendung dauerhaft und sicher, so dass ein Risiko für Infektionsübertragungen nicht besteht. Red ♦

Nachgefragt

Zoledronat-Effekte bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom klinisch relevant?

Das hormonrefraktäre, metastasierte Prostatakarzinom stellt als symptomatische, progressive Erkrankung eine Herausforderung für die palliative Medizin dar. Die Patienten leiden insbesondere häufig unter gravierenden Skelettkomplikationen. Als eklatanter therapeutischer Fortschritt sind die Ergebnisse einer Studie der Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group (F. Saad et al.) zu werten, wonach Patienten, bei denen bereits Knochenmetastasen nachgewiesen wurden, unter einer Zoledronat-Behandlung gegenüber Placebo signifikant weniger Skelettkomplikationen erlitten bzw. solche erst deutlich später auftraten [1]. Nach Erscheinen dieser Arbeit kam es zwischen einigen Skeptikern, die es noch einmal ganz genau wissen wollten, und den Verfassern der Studie zu einer interessanten Korrespondenz [2].

Wie gravierend waren die „skeletal-related events“?

Die Kernaussage der Studienergebnisse von Saad et al. betrifft die Reduktion von Skelettkomplikationen – so genannten skeletal-related events (SRE) – unter einer Behandlung mit Zoledronat (Zometa®) alle drei Wochen [1]. Bei der engmaschigen Kontrolle der Knochen – argwöhnnte C.D. Atkins (New York) – könnte es doch sein, dass auch asymptotische Frakturen der Wirbelkörper mit einer begrenzten klinischen Relevanz jeweils als eine Skelettkomplikation gezählt wurden.

In ihrer Antwort hierauf versichern Saad et al., dass bei der Auswertung ihrer Studienergebnisse nur SRE berücksichtigt wurden, die gravierende Auswirkungen auf die Morbidität haben können und unter Umständen auch das Überleben beeinträchtigen. Nur etwa 3 % der mit 4 mg Zometa

behandelten, aber ca. 10 % der Patienten, die ein Placebo erhielten, erlitten eine Knochenfraktur, durch die ein medizinischer Eingriff erforderlich wurde.

Wie erklärt sich der Schmerzmittelverbrauch?

Für M. Rosenthal (Melbourne, Australien) wurde der von Saad et al. betonte Benefit bezüglich der Schmerzsymptomatik nicht ausreichend erkennbar. Dieser wurde nicht durch einen erhöhten Schmerzmittelverbrauch bei den Patienten in der Placebogruppe dokumentiert.

Das Konzept der Studie sah allerdings nicht vor, Aussagen anhand des Analgetikaverbrauchs zu treffen. Wenn Schmerzen auftraten, wurden diese häufig auch durch eine Bestrahlung gelindert. Diese Maßnahme wurde von den Patienten in der Placebogruppe deutlich öfter in Anspruch genommen als von den mit Zoledronat behandelten Patienten.

Induktion eines sekundären Hyperparathyreoidismus?

Mit einer interessanten Frage wandten sich A. Berruti et al. (Orbassano, Italien) an die Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: Sie wollten wissen, wie sich die Behandlung mit Zoledronat bei Patienten auswirkt, bei denen das Parathormon (PTH) unter der Behandlung mit dem Bisphosphonat ansteigt.

Es ist seit längerem bekannt, dass die osteoblastischen Metastasen eines Prostatakarzinoms zur Hypokalzämie führen können. Die aktivierten Osteoblasten „fordern“ naturgemäß Kalzium. Über die Induktion eines sekundären Hyperparathyreoidismus werden Osteoklasten veranlasst, einen „Steinbruch“ abseits der metastatischen Herde aufzumachen.

Bei gesonderter Auswertung von Patienten mit normalem und erhöhten PTH-Spiegeln stellten Saad et al. in der Gruppe von

Patienten mit normalem PTH-Spiegel zwar ein etwas besseres Ansprechen auf die Zoledronat-Behandlung fest, ohne dass der Unterschied jedoch statistische Signifikanz erreichte.

Macht sich ein „osteoblastischer Flare“ bemerkbar?

Wirkungen des Zoledronats auf den Knochenstoffwechsel machen sich durch den Abfall biochemischer Marker für den Kollagenabbau rasch bemerkbar. Der ebenfalls erwartete Abfall der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (AlkPase), der auf den Rückgang der osteoblastischen Aktivität schließen lässt, hinkt dem hingegen hinterher. Berruti et al. (Orbassano, Italien) vermuteten, dass dahinter ein Phänomen stecken könnte, das als osteoblastischer Flare beschrieben wurde. Ein solch vorübergehender Anstieg des Knochenaufbaus erfolgt unter Umständen als Reaktion auf eine systemische Behandlung der Krankheit.

Tatsächlich kam es bei einem Großteil der Patienten zu einem vorübergehenden Anstieg der knochenspezifischen AlkPase. Bei einem Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne diesen Anstieg der AlkPase konnte allerdings kein Unterschied bezüglich der SRE-Häufigkeit festgestellt werden.

Literatur:

- [1] 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* 94:1458-1468.
- [2] Correspondence. 2003. *J Natl Cancer Inst* 95:332-334. Red ♦

Vasektomie

Durchtrennung des Samenleiters führt zu veränderter epididymaler Gen-Expression

In Deutschland lassen sich jährlich ca. 30.000 Männer durch Vasektomie sterilisieren. In etwa sechs bis zehn Prozent der Fälle besteht aufgrund geänderter Lebensumstände irgendwann der Wunsch zur Refertilisation. Nach Reanastomose des durchtrennten Samenleiters (Vasovasostomie) findet man bei ca. 85 % der Männer wieder normale Spermogramme. Allerdings liegt die Fertilitätsrate deutlich darunter. Neben einer Reihe anderer möglicher Ursachen, kommen hierfür auch Vasektomie-verursachte Veränderungen der Gen-Expression in den verschiedenen Abschnitten des Ductus epididymidis in Frage (Légaré et al, 2004).

Segmentale Gen-Expression im Ductus epididymidis

Der Nebenhoden ist nicht nur Speicherorgan für die männlichen Keimzellen, sondern vom Epithel des Ductus epididymidis werden zahlreiche Proteine in die Samenflüssigkeit sezerniert, die insbesondere der Reifung und dem Schutz der Sper-

mien dienen. Zum Teil werden in den einzelnen Abschnitten des Nebenhodens dem Kopf, dem Körper und dem Schweif – jeweils bestimmte Gene exprimiert, so dass von koordinierten Interaktionen zwischen Proteinen und Spermien auszugehen ist.

Als Beispiele für die segmentale Gen-Expression im Nebenhoden können das HE2 (human epididymis), HE5 und P34H die-

nen: Im Caput epididymidis wird HE2 exprimiert, dessen hauptsächliche Gen-Produkte HE2 α und HE2 β 1 antibakterielle Eigenschaften haben.

Von den Zellen des Corpus epididymidis wird P34H in die Samenflüssigkeit sezerniert. Das Protein lagert sich an die akrosomale Kappe der Spermien an. Es spielt vermutlich eine Rolle bei der Bindung des Spermiums an die Zona pellucida der Oozyte. Interessanterweise findet man P34H auf den Spermien aller fertilen Männer, während es bei etwa der Hälfte der infertilen Männer fehlt.

In der Cauda epididymidis wird HE5 exprimiert. Das Gen kodiert für ein kleines Glykoprotein, das aus der Plasmamembran der epididymalen Epithelzellen in die Spermienmembran gelangt. Dort trägt es zur Glykokalyx (Zuckerkerch) der Spermienoberfläche bei.

Im Gegensatz zu HE2, HE5 und P34H wird HE1 im gesamten Nebenhoden exprimiert. Das

zugehörige Proteinprodukt fungiert wahrscheinlich als Transportmolekül, dessen Funktion es ist, die Sättigung der Spermienmembran mit Cholesterin zu gewährleisten.

Veränderte Gen-Expression nach Vasektomie

Von den untersuchten epididymalen Genen bzw. Proteinprodukten sind bei HE2 und HE5 keine Veränderungen nach Vasektomie feststellbar. Hingegen wird die Expression von P34H bei den sterilisierten Männern vom Corpus epididymidis in den Caput epididymidis verlagert. Die Expression von HE1 wird nach Vasektomie nahezu völlig eingestellt.

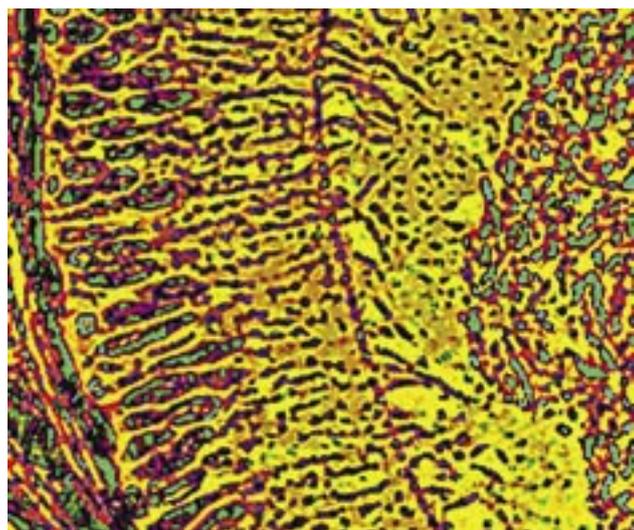
Über die Ursachen der veränderten Gen-Expression nach Vasektomie lässt sich bislang nur spekulieren. Insbesondere wird der Druckanstieg durch die Ansammlung von Flüssigkeit im Lumen des Nebenhodenganges hierfür verantwortlich gemacht. Am Epithel macht sich dies durch eine erheblich geringere Zellhöhe bemerkbar.

Noch ist nicht bekannt, ob bzw. inwieweit die veränderte Gen-Expression auch nach einer Vasovasostomie bestehen bleibt. Andererseits findet man bei einem gewichtigen Prozentsatz von Männern, deren Spermogramm nach einer Vasovasostomie normal erscheint, kein P34H auf den Spermien. Hierin wird eine Ursache für Infertilität gesehen.

Literatur:

- [1] Légaré C, Verville N, Sullivan R. 2004. Vasectomy influences expression of HE1 but not HE2 and HE5 genes in human epididymis. *J Androl* 25:30-43

Red ♦



Antihypertensiva

Mehrheit der Hypertoniker benötigt mindestens eine Zweierkombination

Bei mehr als 60 Prozent aller Männer im Alter zwischen 25 und 74 Jahren befindet sich der Blutdruck nicht im normalen Bereich. Daraus resultiert eine hohe Prävalenz verschiedener Folgeerkrankungen und letztlich die hohen kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsraten in Deutschland. Mit der überwiegend angewandten Monotherapie werden die Grenzwerte von 140 mm Hg systolisch und 90 mm Hg diastolisch zumeist nicht erreicht. „Somit bedeutet die Behandlung eines Hypertonikers noch lange nicht, dass sich sein Blutdruck normalisiert.“ Diese drastische Aussage traf Prof. R. Düsing (Bonn) anlässlich der Einführungspresskonferenz für die Fixkombination von Valsartan 160 mg und Hydrochlorothiazid (HCTZ) 25 mg (Provas®160maxX) der Schwarz Pharma (Monheim) in Berlin.

Häufige Therapieanpassungen im ersten Behandlungsjahr

Hypertonie ist die weitaus am häufigsten gestellte Diagnose eines primärärztlichen Mediziners. In 85 % der Fälle erfolgt eine medikamentöse Behandlung. Diese beginnt bei 70 % aller Patienten als Monotherapie und wird innerhalb eines Jahres vielfach ein- oder mehrmals umgestellt.

Nach Meinung von Prof. Düsing wird in Deutschland vielfach zu lange an der Monotherapie festgehalten. Zwei Drittel der Hypertoniker benötigten zumindest eine Zweierkombination. Es empfiehlt sich daher, bereits mit einer Zweierkombination einzusteigen, wenn abzusehen ist, dass die Zielblutdruckwerte mit einer Monotherapie nicht erreichbar sind.

Gewinn an Blutdrucksenkung durch Kombination

In Dosisfindungsstudien wurde ermittelt, dass Kombinationen des AT₁-Rezeptorenblockers Valsartan und HCTZ in verschiedenen Dosierungen den Monotherapien sogar in der jeweils höheren Dosierung überlegen sind (Benz et al. 1998). Als Fixkombination gab es bisher das Provas®160comp aus dem Valsartan (160 mg) und 12,5 mg HCTC. Mit der neu eingeführten Kombination Provas®160maxX mit nunmehr 25 mg HCTZ wird durch das höher dosierte Thiazid die antihypertensive Wirksamkeit nochmals deutlich gesteigert. Nach den Placebo-kontrollierten Daten der Benz-Studie werden mit Valsartan 160 mg/HCTZ 25 mg im systolischen Bereich Blutdrucksenkungen wie mit einer Dreierkombination erreicht (Abb.).

Kompensation von Nebenwirkungen

Prof. Düsing bescheinigte der Kombination Valsartan 160 mg/HCTZ 25 mg eine ausgezeichnete Verträglichkeit. Dies ist auf einen sinnvollen Antagonismus der beiden Substanzen zurückzuführen. Der durch das Diuretikum bewirkten Verringerung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens wird über die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Valsartan entgegengewirkt.

Durch Valsartan werden Nebenwirkungen des HCTZ kompensiert: Insbesondere verringert sich die Häufigkeit von Hypokaliämien auf etwa ein Drittel im Vergleich zu Monotherapien mit dem Thiazid. Auch ungünstige Effekte von HCTZ auf den Glukosestoffwechsel werden durch Valsartan neutralisiert.

Verbesserung gestörter Sexualfunktionen?

Hypertoniker leiden überdurchschnittlich häufig unter Erektionsstörungen. Aber nicht nur die Störung endothelialer Funktionen infolge des Hochdrucks bzw. dessen Folgeerkrankungen können eine erektile Dysfunktion bewirken, sondern auch verschiedene Antihypertensiva tragen unter Umständen dazu bei.

Nach Untersuchungen von R. Fogari (Pavia, Italien) sinkt bei Patienten, die mit einem β -Blocker antihypertensiv behandelt werden, die Neigung zu sexueller Aktivität drastisch ab. Hingegen hatten Männer, die mit Valsartan behandelt wurden, sogar häufiger Geschlechtsverkehr als zuvor. Red ♦

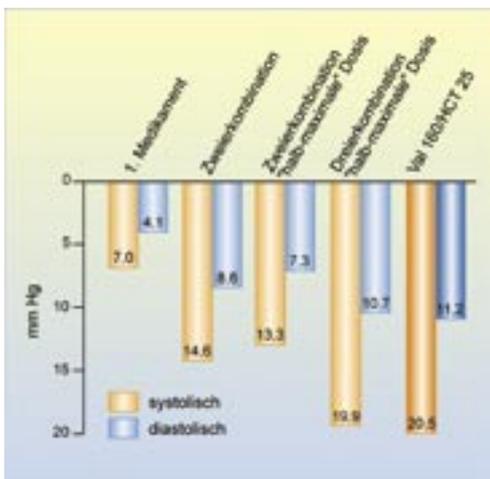


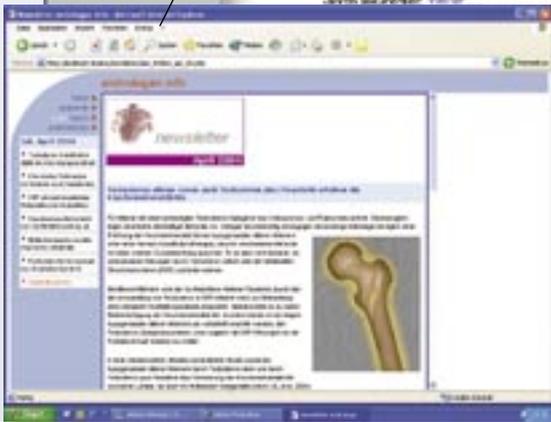
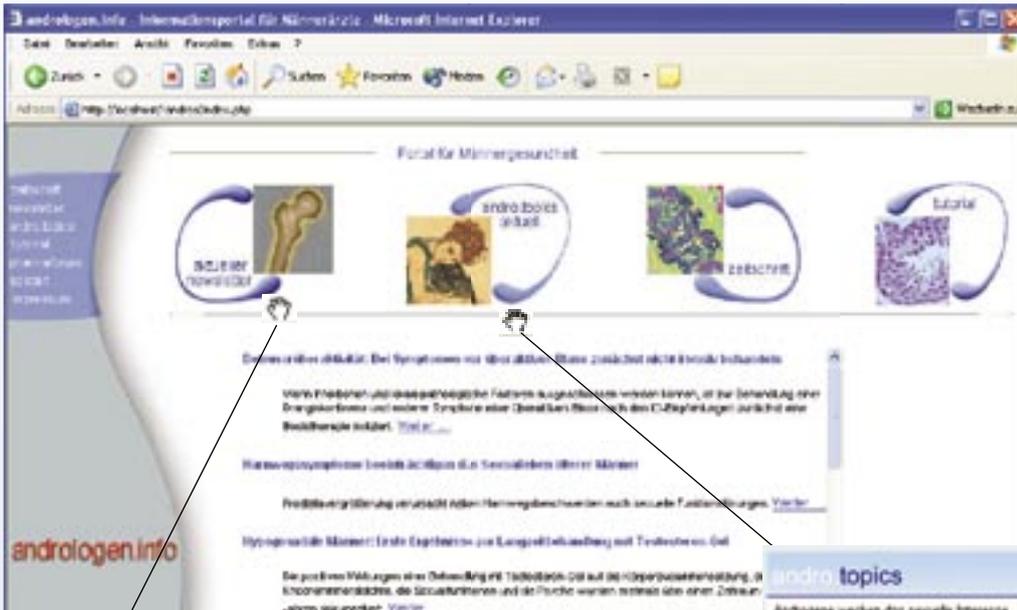
Abb.: Nach einer Metaanalyse von 354 randomisierten prospektiven Hypertensionstudien im British Medical Journal steigt die der Gewinn an Blutdrucksenkung von der Monotherapie über die Zweierkombination bis hin zur Dreierkombination an. Valsartan 160 mg/HCTZ 25 mg erreicht die blutdrucksenkende Wirkung einer Dreierkombination (nach Daten von Benz JR et al. 1998. J Hum Hypertens 12:861-866).

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



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.

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.

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



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.,

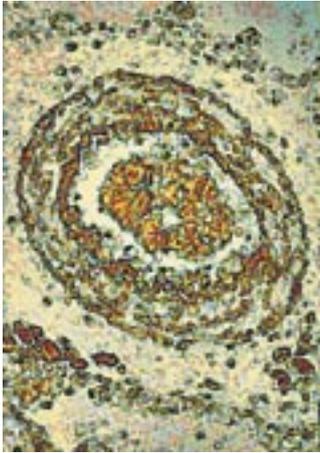
PLZ, Ort

E-Mail-Adresse

Unterschrift

Pulmonale Hypertonie

Sildenafil verbessert langfristig die Hämodynamik im Niederdruckkreislauf



Das Wirkprinzip der Phosphodiesterase (PDE)-Hemmung erklimmt durch den PDE5-Hemmer Sildenafil (Viagra®) innerhalb kürzester Zeit einen über alle Fachgrenzen hinwegreichenden, ungeahnt hohen Bekanntheitsgrad. Neueren Untersuchungen zufolge verspricht die Substanz bald auch über die Behandlung der erektilen Dysfunktion hinaus, als therapeutische Option bei pulmonaler Hypertonie Bedeutung zu erlangen. Dieses Krankheitsbild entsteht durch eine starke Verengung der präkapillären Lungengefäße und führt zu einer gravierend eingeschränkten Lungenfunktion mit ungünstiger Prognose. Sildenafil schafft eine akute Entlastung durch die Verringerung des vaskulären Widerstands. Die Wirksamkeit und Sicherheit des PDE5-Inhibitors als Vasodilatator zur längerfristigen Verbesserung der Hämodynamik bei pulmonaler Hypertonie ist bereits in mehreren Untersuchungen nachgewiesen worden. Mit dem Abschluss der Zulassungsstudie wird in naher Zukunft gerechnet.

Vasokonstriktive vs. vasoproliferative Prozesse

Das Spektrum der pulmonalen arteriellen Hypertonie umfasst verschiedene Formen des Hochdrucks im Lungenkreislauf, deren Ursache bei der primären bzw. idiopathischen Hypertonie unbekannt ist. Hingegen entwickeln sich andere assoziierte Formen des Lungenhochdrucks im Rahmen von Krankheiten wie einer Leberzirrhose, einer HIV-Infektion oder angeborenen Herzfehlern.

Die Pathogenese der pulmonalen Hypertonie ist nach heutiger Auffassung weitgehend durch proliferative Prozesse gekennzeichnet. Infolge des abnormen Wachstums der Gefäßmedia kommt es zur Vasokonstriktion (Abb.). Verschie-

dene Therapiekonzepte sehen daher heute auch weniger den Einsatz reiner Vasodilatoren wie den von Kalziumkanal-Blockern vor. Vielmehr werden Substanzen bevorzugt, mit denen auch das vaskuläre Remodeling behandelt werden kann. In dieser Hinsicht könnte sich auch Sildenafil als wirksam erweisen. Denn in der Behandlung der erektilen Dysfunktion sowie insbesondere auch bei der prophylaktischen Anwendung nach radikaler Prostatektomie hat der PDE5-Hemmer gefäßprotektive Eigenschaften.

Selektive Wirkung im Lungenkreislauf

Die Rationale für den Einsatz von Sildenafil bei pulmonaler Hypertonie ist im Wesentlichen

die gleiche wie für die Behandlung der erektilen Dysfunktion: Der PDE5-Inhibitor verhindert in glatten Muskelzellen den zu raschen Abbau des sekundären Botenstoffs zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und sorgt für eine anhaltende Muskelrelaxation. Im Penis wird hierdurch die erektile Funktion gestärkt, während in der Lunge die Gefäße dilatieren und der vaskuläre Widerstand abnimmt.

Neben der Isoenzympezifität spielt beim Einsatz von PDE-Inhibitoren die Organspezifität eine unter Umständen noch größere Rolle, um ein günstiges Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen zu erzielen. Der Schutz des cGMP vor dem PDE5-katalysierten Abbau durch Sildenafil ist offenbar auf die glatte Muskulatur

des Penis und der pulmonalen Blutgefäße beschränkt. Im Penis kommt die Wirkung allerdings erst nach Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) infolge sexueller Stimulation zustande. Auswirkungen auf den systemischen Blutdruck sind nach bisherigen Erkenntnissen vernachlässigbar.

Sildenafil als effektiver pulmonaler Vasodilatator

Bereits zu Beginn der Sildenafil-Ära ließen einige Fallberichte zur Vasodilatation mit dem PDE5-Inhibitor bei pulmonaler Hypertonie aufhorchen. Seit dem wird diese sich abzeichnende Therapieoption beim Lungenhochdruck konsequent weiter verfolgt. In einer erst jüngst veröffentlichten Beobachtungsstudie am Klinikum Großhadern in München wurde die akute vasodilatatorische Wirkung von Sildenafil mit der von inhaliertem NO und Iloprost-Aerosol bei Patienten mit einer primären pulmonalen Hypertonie verglichen [1]. Die Untersucher kommen zu dem Ergebnis, dass alle drei Substanzen zu einer Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik führen.

Alle Patienten, die auf inhaliertes NO ansprachen, taten das auch auf Sildenafil. Das ist insofern plausibel, als die vasodilatatorische Wirkung von NO via cGMP vermittelt wird.

Additive Effekte von Sildenafil und Prostazyklin

Ermutigende Befunde, die weltweit für Aufsehen gesorgt haben, kommen aus der Arbeitsgruppe von H.A. Ghofrani (Gießen):

Bei Patienten mit primärer, pulmonal-arterieller Hypertonie und Patienten mit chronischer thromboembolischer Hypertonie war die Behandlung mit inhaliertem Iloprost plus oralem Sildenafil wesentlich effektiver als mit der jeweiligen Monotherapie [2]. Die klinisch höchst relevante Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstands wird von den Autoren sogar auf synergistische Effekte zwischen dem Prostazyklin und dem PDE5-Inhibitor zurückgeführt.

Auch bei einem Therapieversagen von Iloprost erweist sich Sildenafil als wirksam. Patienten mit pulmonaler Hypertonie, deren Zustand sich unter einer Behandlung mit Iloprost-Areosol verschlechterte, bekamen über 9 bis 12 Monate zusätzlich oral Sildenafil. Erstaunlicherweise stabilisierte sich der Zustand dieser Patienten nicht nur, sondern es trat sogar wieder eine deutliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit ein [3].

Die vasodilatatorischen Effekte von Iloprost (stabiles Prostazyklin-Analogon) und Sildenafil werden durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bzw. cGMP vermittelt. Ersteres wird durch PDE3/4, letzteres hingegen durch PDE5 abgebaut.

Literatur:

- [1] Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, et al. 2004. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 125: 580-586.
- [2] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. 2002. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 136:515-522.
- [3] Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. 2003. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 42: 158-164. *Red ♦*

René Baumgart-Forschungspreis erstmalig vergeben: Wirkstoff von Viagra kann gegen Lungenhochdruck helfen

Dr. Ardeschir Ghofrani von der Universitätsklinik Gießen ist der erste Preisträger des Forschungspreises der René Baumgart-Stiftung. Mit seiner Arbeit „Sildenafil bei pulmonaler Hypertonie“ überzeugte Ghofrani die Jury in puncto Originalität, Innovation und klinische Relevanz. Insgesamt waren sieben Arbeiten eingereicht worden.

Die Preisverleihung fand am 12. März 2004 in Frankfurt am Main im Rahmen des Gesellschaftsabends der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) anlässlich des 45. DGP-Kongresses statt. Der Vorstandsvorsitzende der René Baumgart-Stiftung, Prof. Dr. Werner Seeger, übergab dem Preisträger eine Urkunde und einen Scheck über das Preisgeld von 5.000 Euro. Ziel des Preises ist die Forschungsförderung auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie.

Dr. Ardeschir Ghofrani leitet eine Arbeitsgruppe im Sonderforschungsbereich „Kardiopulmonales Gefäßsystem“. Er beschreibt seine Studie als „Grundlagenarbeit, die die mögliche Wirkung von Sildenafil bei Lungenhochdruck aufzeigt“. In der preisgekrönten Arbeit werden die Wirkmechanismen von Sildenafil beschrieben und seine Anwendung als



Dr. Ardeschir Ghofrani

Mono- ebenso wie als Kombinationspräparat. Das ist die Entwicklung neuer medikamentöser Therapieoptionen für Lungenhochdruckpatienten voranzutreiben. Für die endgültige Zulassung des Präparates im Indikationsgebiet der pulmonalen Hypertonie ist eine Phase-III-Studie erforderlich, deren Ergebnisse in Kürze erwartet werden.

Die René Baumgart-Stiftung wurde 2001 vom Selbsthilfverein Pulmonale Hypertonie e.V. gegründet. Die Stiftung hat den Zweck, die medizinische Forschung im Krankheitsbild des Lungenhochdrucks bei Kindern und Erwachsenen zu fördern.

René Baumgart war ein junger Mann, der mit 19 Jahren die Diagnose „idiopathische Pulmonale Hypertonie“ erfuhr und mit 23 Jahren an dieser tückischen Krankheit verstarb. Er erlernte den Beruf des Druckers und war vor seinem Tod dabei, die Meisterprüfung abzulegen. ♦

Die Syphilis

Geschichten der Vergangenheit oder Problem der Gegenwart?



Treponema pallidum
(Dunkelfeldaufnahme).

Bekannt als englische oder auch französische Lustseuche war die Syphilis im Mittelalter eine gefürchtete Erkrankung, die häufig zu geistigem Zerfall, Lähmungserscheinungen und nicht zuletzt zum Tode führte. Die erste 1497 von Leonicensus beschriebene Luesepidemie reicht in das Jahr 1495 zurück. Sie betraf die Gegend um Neapel und breitete sich über sexuelle Kontakte in rasender Geschwindigkeit über ganz Europa aus. Initial noch auf Seefahrer und Söldner beschränkt, machte der so genannte harte Schanker durch die zunehmende Verstädterung auch vor namhaften Persönlichkeiten in allen Gesellschaftsschichten keinen Halt. Erst mit der Entdeckung des Penicillins gelang es die Seuche weitgehend in den Griff zu bekommen. So galt die Syphilis in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts sogar schon als beinahe „ausgerottet“. Doch zwischenzeitig registriert man wieder eine ansteigende Zahl von Neuinfektionen in der westlichen Welt. Heute zählt die Syphilis zu den modernen Indikatorerkrankungen für sexuelle Risikobereitschaft und korreliert eindeutig mit steigenden HIV-Inzidenzen.

Vom Quecksilber über Salvarsan zum Penicillin

Bereits im Jahre 1564 beobachtete der Italiener Gabriele Fallopio Ulzerationen im Genitalbereich mit nachfolgenden Hautausschlägen und empfahl beim Geschlechtsverkehr mit Quecksilber getränkte Leinenbeutel anzuwenden. Im Prinzip entsprach das den heute verwendeten Latexkondomen.

Es sollte noch etliche Jahrhunderte dauern, bis 1905 endlich der Syphilis-Erreger, der Spirochät *Treponema pallidum*, isoliert wurde. Wenige Jahre später im Jahr 1909 wurde die Lues erfolgreich, aber mit teils schweren Nebenwirkungen durch das

von Paul Ehrlich eingesetzte Salvarsan behandelt. Die in verschiedenen Stadien verlaufende Erkrankung verlor im vergangenen Jahrhundert durch die Verfügbarkeit von Penicillin ihre Schrecken. Frühzeitig eingesetzt führt das Antibiotikum zur Restitutio ad integrum.

Nur noch bei Frauen rückläufige Meldezahlen

Gegenwärtig steigt die Zahl der gemeldeten sexuell übertragbaren Erkrankungen (STD) insgesamt wieder an, nachdem die Meldungen zwischen 1990 und 2000 bereits rückläufig waren. Auch bei der Syphilis wurde im Jahr 2000 erstmals wieder ein Anstieg der Neu-

infektionen in der westlichen Welt registriert, nachdem deren Inzidenz seit 1941 erfreulicherweise konstant gesunken war. Bemerkenswert ist, dass Deutschland die höchste Sy-



Primäreffloreszenz der Syphilis:
Die hautfarbene Papel.



Primäraffekt bei einem Patienten mit HIV-Infekt.



Papulosquamöses Syphilid.



Palmares Syphilid.



Clavi syphilitici.

philisinzidenz in Westeuropa aufweist (2.8).

Bei Frauen ist das Auftreten von STD's zur Zeit noch regredient. Die rückläufigen Meldungen bei Frauen reflektieren auch abnehmende Fallzahlen konnataler Syphilis, die zwischen 1989 und 1991 zunächst noch einen dramatischen Anstieg mit häufig schweren Folgen aufwiesen. Unbehandelt führt eine Infektion mit *Treponema pallidum* in der Frühschwangerschaft in bis zu 40 % der Fälle zum intrauterinen Fruchttod. Bei einer einige Jahre vor der Schwangerschaft erworbenen Lues latens seropositiva kommt es in mehr als 60 % der Fälle zur Übertragung des Erregers auf das Ungeborene.

Hohe sexuelle Risikobereitschaft in Ballungszentren

Neue statistische Erhebungen liefern erschreckende Daten über regelrechte Syphilis-Epidemien in großstädtischen Ballungszentren wie z.B. San Francisco. Diesen folgt wenige Jahre später eine Zunahme der HIV-Infektionen. In einer umfassenden Studie konnten Katz MH et al. (2002) in San Francisco einen Anstieg der Syphilis-Infektionen um 140 %, der Fälle von rektaler Gonorrhoe um 200 % und die Inzidenz von HIV-Infektionen um 300 %

zeigen, entsprechend der sexuellen Risikobereitschaft und angewandter Sexualpraktiken (häufig wechselnder rezeptiver Analverkehr). Dukers N et al. (2001) beschrieben eine ähnliche epidemiologische Entwicklung mit ungefähr der gleichen Zunahme an HIV- und Syphilis-Infektionen.

In einem Bericht von Chaisson et al. (2003) konnte die immanente Rolle moderner Medien und der Telekommunikation für die Verbreitung sexuell übertragbarer Erkrankungen nachgewiesen werden. Im Rahmen einer anonymen Befragung ließ sich eindeutig belegen, dass via Internet die Möglichkeit besteht, schier unbegrenzt sexuelle Verabredungen zu treffen. Hierbei zeigte sich insbesondere unter HIV-positiven homosexuellen Männern eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der online vereinbarten sexuellen Zusammenkünfte und der Häufigkeit von ungeschütztem analen Verkehr (UAV).

Problematischerweise wird ein negativer HIV-Test häufig als Sicherheitsgarantie für risikolosen ungeschützten Geschlechtsverkehr missverstanden, zumal die Behandlung von Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien und Trichomonaden medizinisch vermeintlich keine Herausforderung mehr darstellt. Dabei werden aber die zunehmend eintretenden Resistenzen nicht in Rechnung gestellt. Solche bestehen z.B. sogar bei den normalerweise problemlos behandelbaren Gonokokken. Auch das Zeitfenster bis zur diagnostizierbaren Seroconversion von HIV oder Hepatitis B und C stellt einen Risikofaktor dar.

Riskanterweise zeichnet sich ein Nachlassen der Angst vor HIV und AIDS ab. HIV gilt im Gegensatz zu den 80-iger Jahren heute als gut behandelbar. Rasche tödliche Verläufe werden nur noch selten beobachtet. Die Arbeitsgruppe um Kalichman SC et al. (2001) publiziert eine Studie über die Risikoabschätzung des persönlichen Sexualverhaltens bei HIV-positiven Patienten, in der sich die Vermutung bestätigte, dass Patienten mit Viruslasten unterhalb der Nachweisgrenze eine erhöhte Risikobereitschaft zeigen. Grund hierfür war eine Fehleinschätzung des Transmissionsrisikos.



Syphilis: Primäraffekt.



Angina specifica.



Plaques muqueuses.

Neurolues-Therapie

Penicillin G 6 x 5 Mio. IE i.v. für 14-21 Tage
 Ceftriaxon 1g i.v. für 14 Tage
 Ggf. Penicillin-Hyposensibilisierung (idem)

Hohe Transmissionsrate pro Risikosexualkontakt

Auch in deutschen Großstädten zeigen sich Tendenzen zu vermehrter sexueller Risikobereitschaft, die sich unter anderem in der steigenden Syphilis-Inzidenz ausdrückt. Galt die Syphilis in den 80iger Jahren als beinahe „ausgerottet“, zählt sie heute zu den modernen Indikatorerkrankungen für sexuelle Risikobereitschaft und korreliert eindeutig mit der steigenden HIV-Inzidenz. In Deutschland werden aktuell 2.8 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner registriert. Vor allem in Ballungszentren mit Zustrom aus dem osteuropäischem Ausland vervielfachten sich die Neuerkrankungen in den vergangenen drei Jahren.

Die Transmissionsrate pro Risikosexualkontakt liegt bei den vorherrschenden Sexuallerkrankungen (Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien- und Trichomonaden-Infektionen) mit mehr als zwei Zehnerpotenzen ungleich höher, als die Gefahr eine HIV-Infektion zu aquirieren. Dies beweist letztendlich, dass sowohl die Infektiosität als auch der Infektionsmodus der jeweiligen STD zwar differieren,

sich aber dennoch bei ansteigenden Syphilismeldungen auch entsprechend höhere Inzidenzen bei HIV und Hepatitis C einstellen. Betrachtet man die Risikogruppen für HIV und Syphilis, so zeigen sich, wie auch für andere sexuell übertragbare Erkrankungen, keine Unterschiede. Beachtenswert scheint, dass der Zusammenhang – Zunahme der Syphilis-Infektionen, gefolgt von der Zunahme der HIV-Inzidenz – unabhängig vom Entwicklungsstand, von kulturellen Unterschieden und Besonderheiten einzelner Länder, Allgemeingültigkeit besitzt. Neben den zwei führenden Gruppen Homosexueller und Drogengebrauchender, sind vor allem promiske Heterosexuelle, Prostituierte und Jugendliche mit mangelhafter Reflexion potentiell vorliegender Geschlechterkrankungen betroffen.

Summationseffekt bei der Transmissionsrate

Da die Infektanfälligkeit mit zunehmender Irritation bzw. Verletzung der Genitalschleimhaut steigt, hängt das Transmissionsrisiko eindeutig von den angewandten Sexualpraktiken ab. Als genital ulzerierende Er-

krankung erleichtert der syphilitische Primäraffekt die Transmission weiterer Geschlechterkrankungen wie Hepatitiden und HIV. Diese enge Korrelation spiegelt sich auch in epidemiologischen Studien von Borisenko KK et al. (1999) und Albird R (2000) wider. Erkrankungen, die zu genitalen Schleimhautläsionen führen, steigern das Infektionsrisiko für den HIV-negativen Geschlechtspartner. Bei guter Immunitätslage und niedriger Virusreplikation erhöht sich dieses Risiko um den Faktor 2.6 (Ratio). Darüber hinaus wächst das Risiko exponentiell bis zum Faktor 27.7 (Ratio) an, wenn die Viruslast über 38.500 Kopien/ml beträgt.

Von Valdisseri RO (2003) veröffentlichte Analysen zu syphilitischen Epidemien in amerikanischen Ballungszentren haben ergeben, dass bei bis zu 59 % der wesentlich HIV-positiven Männer unter antiretroviraler Therapie zeitgleich eine Syphilis-Infektion vorliegt. Offensichtlich bewirkt das zeitgleiche Vorhandensein mehrerer Geschlechterkrankungen einen Summationseffekt bezüglich der Transmissionsrate (Pilcher, CD et al. 2003). Deshalb erhöht sich ei-

nerseits bei Vorliegen einer ulzerierenden STD das HIV- und Hepatitis C-Infektionsrisiko und umgekehrt läuft auch eine STD bei präexistenter HIV-Infektion wesentlich aggressiver ab. So ist bei HIV-Patienten auch heute noch die Lues maligna – eine fulminant verlaufende Form der Syphilis – gefürchtet und kann bei nicht frühzeitig eingeleiteter Systemantibiose tödlich verlaufen.

Fazit

Die aus der Bandbreite sexuell übertragbarer Erkrankungen resultierenden Probleme stellen eine große Herausforderung dar und machen entsprechende Präventionsstrategien nicht nur in dafür spezialisierten Zentren erforderlich. Vielmehr müssen Vorsorge und Therapiemanagement auch in weiteren Gesundheitsbereichen thematisiert werden, um die Transmissionsraten zu reduzieren, die Infektionsdauer zu verkürzen und Komplikationen bei Infizierten früh zu erkennen und zu behandeln. Unsere Botschaft sollte sowohl via Internet als auch im Rahmen herkömmlicher Präventionsmaßnahmen bei den einzelnen Risikogruppen ankommen: Der sicherste Weg, sich keine sexuell übertragbare Erkrankung zuzuziehen, ist immer noch das Meiden unsicherer sexueller Kontakte.

Verfasser: N. H. Brockmeyer und B. Hochdorfer

Literatur bei den Verfassern.

Anschrift für die Verfasser: Prof. Dr. N.H. Brockmeyer, Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum, E-Mail: n.brockmeyer@derma.de ♦

Therapieempfehlungen bei Früh- und Spätsyphilis		
	Frühsyphilis	Spätsyphilis
Benzathinpenicillin	1x 2,4 Mio	3x 2,4 Mio
Procainpenicillin	3x 1,2 Mio	6x 1,2 Mio
Doxycyclin	15x 2 x100 mg	30x 2 x100 mg
Erythromycin	15x 4 x500 mg	30x 4 x500 mg
Ceftriaxon	10x 0,5g	10x 0,5 g

Vita sexualis

Wie wichtig ist Patienten die Wirkdauer eines Medikaments bei Erektionsstörungen?

Ein Jahr nach der Markteinführung von Tadalafil (Cialis®) erfolgte durch die europäische Zulassungsbehörde eine Änderung der Zulassung für den Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer mit der Ausweitung des Wirkzeitfensters auf 36 Stunden. Damit wurde eigentlich nur das amtlich, was sich zahlreiche Anwender längst zu eigen machen. Sie nutzen die Ungebundenheit an zeitliche Vorgaben, um durch die weitgehende Entkoppelung von Medikamenteneinnahme und Intimität zu einem normalen Liebesleben zurückzufinden. Dies sowie die „(Wieder)Entdeckung der Gelassenheit“ beleuchtete Prof. U. Hartmann (Hannover) aus psychologischer und partnerschaftlicher Sicht anlässlich einer Fachpressekonferenz der Pharmafirma Lilly Icos in Frankfurt am Main.

Breites Wirkzeitfenster von Tadalafil wird voll genutzt

Bereits auf dem Kongress der European Society of Sexual Medicine (ESSM) im November 2003 in Istanbul wurden die Daten einer integrierten Analyse von elf Studien an insgesamt

2.102 Patienten vorgestellt, wonach im Zeitraum von 24 bis 36 Stunden nach der Einnahme von 20 mg Tadalafil noch 73 Prozent der Versuche, einen Geschlechtsverkehr zu vollziehen, erfolgreich verlaufen. Dass dieser zeitliche Spielraum von den Patienten auch tatsäch-

lich genutzt wird, zeigen Untersuchungen, wonach die sexuellen Aktivitäten über das gesamte Wirkzeitfenster von einer halben bis 36 Stunden in etwa gleichmäßig verteilt werden (Abb.).

Rückkehr zu einem weitgehend normalen Liebesleben

In seinem Referat konstatierte Prof. Hartmann, dass es selbst den erfahrenen Arzt immer wieder verblüfft, wie tiefgreifend sich chronische Erektionsstörungen im seelischen und partnerschaftlichen Bereich auswirken können. Durch die Unterhöhung des männlichen Selbstwertgefühls kommt es nicht selten zu einem inneren Rückzug, Depressionen und psychosomatischen Beschwerden. Die Partnerschaft wird durch die Trias aus Versagensangst, Vermeidungsverhalten und Verkrampfung belastet. Insbesondere die Versagensangst wirkt

wie eine sich selbst verwirklichende Prophezeiung, so dass sich Erektionsstörungen zu einem chronischen Problem auswachsen.

Die Anwendung eines als wirksam und sicher erachteten Medikaments hilft, sich aus der Versagensangst zu lösen. Darüber hinaus trägt eine lange Wirkdauer entscheidend dazu bei, dem Patienten ein gehobenes Selbstwertgefühl und gestärkte Selbstachtung zu vermitteln. Ihm wird nicht immer wieder durch die Verknüpfung von Medikamenteneinnahme und Sexualakt seine eigentliche Unzulänglichkeit unmittelbar vor Augen geführt. Es kehrt ein Gefühl der Gelassenheit und Entspannung zurück. Nicht nur der Patient selbst sondern auch die Partnerin genießt das befreiende Gefühl, ohne „Fahrplan“ ein normales Liebesleben gestalten zu können.

Hoher Stellenwert der Arzt-Patienten-Kommunikation

Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass die Mehrheit der Patienten es wünscht, vom Arzt auf die sexuelle Gesundheit angesprochen zu werden. Andererseits kann der Arzt auch nur so herausfinden, ob die Sexualität für den Patienten wichtig und eine Behandlung angezeigt ist. Bei der Auswahl einer Therapie kann weitgehend flexibel auf die Bedürfnisse des Patienten bzw. der Partnerin eingegangen werden. Wichtig ist ferner, dass der Arzt dem Patienten vermittelt, auch über die erste Verordnung hinaus für ihn da zu sein, um gegebenenfalls auftretende Probleme mit ihm zu besprechen. Red ♦

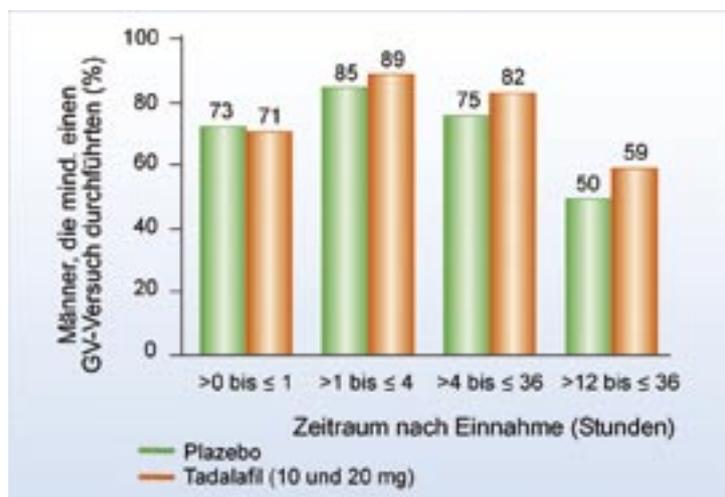


Abb.: Zeitliche Verteilung der GV-Versuche: Prozentanteile der Männer mit mindestens einem GV-Versuch innerhalb der jeweiligen Zeiträume. Ergebnisse einer Analyse aus 11 Multizenter-Studien. Eardley L, et al. 2003. J Impot Res 15(Suppl 6):21.

Y-Chromosom

Ungeschlechtliche Vererbung vom Vater auf den Sohn



Auch nach dem im Jahr 2000 offiziell verkündeten Abschluss des Human Genome Projekts blieb den Genetikern noch eine harte Nuss zu knacken. Sie hatten weite Bereiche des Y-Chromosoms zunächst einfach ausgeklammert, da sie sich mit ihren Routinemethoden an dessen endlos repetitiven Sequenzen die Zähne ausbissen. Zudem vertrat man vielfach die Meinung, dass sich die Mühe wohl auch nicht lohne. Doch nachdem die Herkulesarbeit getan ist, erscheint das Y-Chromosom in einem völlig anderen Licht: Die amplifizierte DNA-Abschnitte enthalten die wesentlichen Gene des Geschlechtschromosoms und sind offenbar der rettende Anker in der Sackgasse der Isolation auf einem Chromosom, das fast ausschließlich asexuell vom Vater an den Sohn weitergegeben wird [1].

Das Y-Chromosom als Konsequenz des SRY-Gens

Die Festlegung des Geschlechts erfolgte ursprünglich durch äußere Einflüsse. Bei einigen Reptilien (Krokodile, Schildkröten) geschieht dies bis auf den heutigen Tag durch die Bruttemperatur. Als sich aber vor ca. 300 Millionen Jahren, noch bevor sich die Säugetiere zu entwickeln begannen, bei einem unserer Ur-Ur...Urahnen ein Gen dieser Funktion bemächtigte, war das zugleich die Geburtsstunde des Y-Chromosoms.

Da das SRY-Gen (Sex-determinierende Region auf dem Y-Chromosom) nur eine von zwei möglichen Optionen zulässt, nämlich männliches Geschlecht, musste es auf dem Partnerchromosom verschwinden, das hierdurch zum X-Chromosom wurde.

Von Natur aus ist der Mensch zunächst als weibliches Wesen angelegt. Erst wenn der Embryo unter den Einfluss des geschlechtsbestimmenden Gens SRY gerät, wird die Entwicklung in Richtung männlicher Merkmale gelenkt. So lange das SRY-Gen auf dem Y-Chromosom isoliert ist, wird daher aus einem 46,XX-Genotyp zwangsläufig ein weiblicher Phänotyp. In seltenen Fällen kommt es indes beim Crossing-Over zu „Unfällen“. Wenn dabei das SRY-Gen vom kurzen Arm des Y-Chromosoms auf das X-Chromosom übergeht, entwickelt sich aus einem 46,XX-Genotyp ein männlicher Phänotyp.

Über die Jahrmillionen verschwanden zahllose Gene

Im Rahmen der Meiose findet bei der Keimzellbildung das so

genannte Crossing-Over statt: Einander entsprechende DNA-Abschnitte werden zwischen homologen Chromosomen ausgetauscht. Diese Rekombination trägt unter anderem dazu bei, schädliche Mutationen aus dem Erbgut einer Spezies wieder zu entfernen.

Auch wenn zweifellos feststeht, dass das Y- aus dem X-Chromosom hervorgegangen ist, sind beide doch schon seit undenklichen Zeiten nicht mehr homolog. Demzufolge kann zwischen ihnen ein Crossing-Over nur noch an zwei kurzen Stücken jeweils an den äußeren Enden des kurzen und langen Arms der Chromosomen stattfinden.

Der Rest des Y-Chromosoms – das sind immerhin 95% seiner gesamten Länge – hat keinen chromosomalen Partner mit dem er rekombinieren könnte. Das führt



Die Sequenzierung des Y-Chromosoms war durch die endlosen Wiederholungen ein äußerst mühsames Unterfangen, das besonders ausgeklügelte Techniken bedurfte. Kartografierungs- und Sequenzierungsschritte wechselten sich mehrfach ab.

Die gesamte Sequenzierung wurde mit der DNA eines einzigen Mannes vorgenommen. Die Angelegenheit war derart diffizil, dass auch geringste interindividuelle Unterschiede ausgeschlossen werden mussten.

zu der paradoxen Situation, dass ausgerechnet ein Geschlechtschromosom fast vollständig und ausschließlich asexuell vererbt wird. Hingegen kann das X-Chromosom immer dann vom Crossing-Over profitieren, wenn es sich in einem weiblichen Körper befindet,

In der Isolation müssen sich auf dem Y-Chromosom zwangsläufig „evolutionäre Dramen“ abgespielt haben. Gene mutierten, verloren ihre Funktionalität, wurden stillgelegt und verschwanden im Laufe von Jahrtausenden. Nach den Ergebnissen der Sequenzierung sind auf dem Y-Chromosom heute auch nur noch 78 Gene vorhanden, die zusammen für insgesamt 27 Proteinprodukte kodieren. Gegenüber den ca. 2000 Genen auf dem X-Chromosom ist das wahrlich nicht viel.

Rekombination mit dem eigenen Spiegelbild?

Die 95 % des Y-Chromosoms, die nicht zur Rekombination mit dem X-Chromosom befähigt sind, waren bislang auch als Non-Recombining Region

(NRY) bekannt. Jetzt – nachdem das Y-Chromosom etliche seiner Geheimnisse preis gegeben hat – könnte sich dieser Begriff als irreführend erweisen, so dass er sinnvollerweise durch „Männerspezifische Region“ des Y-Chromosoms (MSY) ersetzt wird.

In der MSY-Region gibt es verschiedene Arten von Genen: Zwei X-transponierte Gene sind offenbar erst beim Menschen vor ca. zwei Millionen Jahren vom X- auf das Y-Chromosom übergegangen. Das lässt sich in etwa datieren, da diese Transponierung bei Schimpansen, die dem Menschen genetisch noch zu 98,5 % gleichen, nicht auch auftritt [2].

Eine Gruppe von 16 Y-chromosomalen Genen wird als X-degeneriert bezeichnet. Ihre Funktionen haben sich im Laufe der Zeit auf die Ausprägung männlicher Merkmale spezialisiert.

Die ampliconische (vervielfältigte) DNA der MSY-Region enthält neun aktive Gen-Familien. In den Sequenzen dieser DNA-Abschnitte sind Palindrome identifiziert worden. Die-

se haben wie ihre sprachlichen Gegenstücke vorwärts und rückwärts die gleiche Buchstabenfolge (z.B. Otto). Solche Palindrome lassen sich auch als Spiegelungen ansehen, die entstehen, wenn zwei Kopien eines DNA-Abschnitts gegenläufig aneinandergesetzt werden. Aus dieser Sicht ist die MSY-Region das reinste Spiegelkabinett. Darin liegt offenbar auch der Schlüssel dafür, wie sich Y-chromosomale Gene über evolutionäre Zeiträume hinweg in ihrer Isolation behaupten konnten.

Faltet sich die DNA in einer Weise, die zu einer haarnadel-förmigen Biegung in der Mitte eines Palindroms führt, kommen zwei sich entsprechende Gene parallel zu liegen. Das ist praktisch die gleiche Anordnung wie bei der Rekombination zwischen homologen Chromosomen. Daher wird angenommen, dass immer wieder Rekombinationen innerhalb des Y-Chromosoms stattfinden und der Sohn somit doch keine exakt gleiche Kopie des väterlichen Y-Chromosoms erbt. Dafür, dass genau das schon seit undenklichen Zeiten geschieht, sprechen wiederum vergleichende Befunde von Mensch und Schimpanse: Sechs der acht großen Palindrome des Menschen treten auch beim Schimpansen auf [2].

Die Gene in der amplifizierten DNA werden vorwiegend im Hoden exprimiert und stehen auf die eine oder andere Weise mit der Fertilität des Mannes im Zusammenhang. Bei Männern mit einem Reifungsstillstand der Keimzellentwicklung oder einer Hypospermatogenese konnte das Genprodukt eines solchen Gens (VCY2) immun-

histochemisch in Spermatogonien nur schwach und in Spermatozyten sowie runden Spermatisden gar nicht nachgewiesen werden [3].

Wie „maskulin“ sind Y-chromosomale Proteinprodukte?

Nach der Sequenzierung des Y-Chromosoms möchte man natürlich auch etwas über die biologische Bedeutung der darauf kodierten Proteine erfahren. Hierzu wurden zunächst verschiedene Methoden der automatischen Annotation von Sequenzen angewandt [4]. Darunter versteht man Computer-gestützte Analysen, bei denen das in Gen-Banken gespeicherte Wissen herangezogen wird, um von Sequenzähnlichkeiten auf die dreidimensionale Struktur von Proteinen zu schließen.

Nicht alle Proteinprodukte der Y-chromosomalen Gene sind direkt oder ausschließlich an der Regulierung der Spermatogenese beteiligt. Einige von ihnen tragen wahrscheinlich auch indirekt zur Erhöhung des reproduktiven Erfolgs bei, indem durch sie Attribute, die im Wettstreit zwischen Männern einen Vorteil verschaffen, besonders ausgeprägt werden. Dies betrifft sowohl äußere Merkmale als auch männliche Verhaltensweisen.

Die Mehrheit der Y-chromosomalen Proteine – insbesondere diejenigen, die direkt bei der Geschlechtsbestimmung und der Spermio-genese eine Rolle spielen – regulieren die Gen-Expression. Für einen Einfluss auf die Transkription spricht die Identifizierung verschiedener Proteindomänen, die mit der DNA wechselwirken.

Schutz der Frauen vor Vermännlichung

Man kann das Y-Chromosom natürlich auch als einen idealen Platz ansehen, der bestens geeignet ist, Frauen vor der Vermännlichung zu schützen. Hier haben sich im Laufe der Evolution solche Gene angesammelt, durch deren Proteinprodukte männliche Attribute ausgeprägt werden. Das ist übrigens das einzige Beispiel dafür, dass eine gewisse Sortierung von Genen stattgefunden hat. Alle anderen Gene sind eher willkürlich auf die Chromosomen verteilt.

Interessanterweise werden zwei Y-chromosomale Proteine vorwiegend im Gehirn exprimiert. Es handelt sich dabei um Zelloberflächenproteine, die bei Zell-zu-Zell-Interaktionen eine Rolle spielen. Somit dürfte auch der Sexualdimorphismus des Gehirns eine genetische Basis haben und nicht nur durch humorale Einflüsse zustande kommen.

Literatur:

- [1] Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. 2003. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423:825-837.
- [2] Rozen S, Skaletsky H, Marszalek JD, et al. 2003. Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and ape chromosomes. *Nature* 423:873-876.
- [3] Tse JYM, Wong EYM, Cheung ANY, et al. 2003. Specific expression of VCY2 in human male germ cells and its involvement in the pathogenesis of male infertility. *Biol Reprod* 69:746-751.
- [4] Ginalski K, Rychlewski L, Baker D, Grishin NV. 2004. Protein structure prediction for the male-specific region of the human Y chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:2305-2310. *Red* ♦

Männliche Infertilität

Mikrodeletionen im Y-Chromosom verursachen Spermatogenese-Defekte

Der lange Arm des Y-Chromosoms spielt eine essentielle Rolle für die männliche Fertilität. Auf ihm befinden sich drei Spermatogenese regulierende Gen-Loci, die als Azoospermiefaktoren bezeichnet werden. Mikrodeletionen im Y-Chromosom betreffen häufig einen oder mehrere dieser Azoospermiefaktoren und führen dann zu schweren Spermatogenese-Defekten. Mit Hilfe assistierter Reproduktionstechniken kann einem Großteil der betroffenen Männer dennoch zur Vaterschaft verholfen werden. In solchen Fällen ist eine eingehende humangenetische Beratung der Paare angezeigt, zumal davon ausgegangen werden muss, dass die mit der genetischen Anomalität verbundene Infertilität auf männlichen Nachwuchs vererbt wird.

Oligo- und Azoospermie als Folge Y-chromosomaler Mikrodeletionen

Verschiedenen Schätzungen zufolge sind ca. 15 % aller Paare infertil. Männer sind daran zur Hälfte beteiligt. Bei ihnen sind genetisch bedingte Spermatogenese-Defekte als eine der wesentlichen Ursachen für Infertilität bzw. Subfertilität erkannt worden. Knapp ein Viertel aller Männer mit einer Azoospermie oder einer schwergradigen Oligozoospermie weisen eine genetische Anomalität auf [1].

Auch ohne die Daten der erst kürzlich erfolgten Sequenzierung der Männer-spezifischen Region des Y-Chromosoms (MSY) war man bereits vor einiger Zeit auf drei separate Bereiche gestoßen, die für die Fertilität des Mannes eine entscheidende Rolle spielen. Bei einem Verlust

dieser als Azoospermiefaktoren (AZFa, AZFb, AZFc) bezeichneten Loci kommt es zu mehr oder minder schweren Spermatogenese-Defekten. In den Hodenbiopsien betroffener Männer findet man verschiedene Anomalien der Keimzellentwicklung wie das Sertolizell-Only-Syndrom, einen Reifungsstillstand und eine Hypospermatogenese.

Die am häufigsten vorkommende Mikrodeletion im Y-Chromosom betrifft den AZFc-Locus. Dieser enthält einen Gen-Cluster, der als DAZ (Deleted in Azoospermia) bezeichnet wird und als Kopie im Laufe der Evolution vom Chromosom 3 auf das Y-Chromosom übergegangen ist.

Submikroskopische Deletionen in den AZF-Regionen treten normalerweise spontan in der Keimbahn auf. Allerdings ist jüngst auch ein Fall bekannt geworden,

bei dem ein Mann trotz einer Deletion in der AZFc-Region fertil war und den Defekt natürlicherweise auf männliche Nachkommen vererbt hat [2].

Humangenetische Beratung nach Diagnose einer AZF-Deletion angezeigt

Die Diagnose der Mikrodeletionen erfolgt anhand von unverwechselbaren Sequenzen, so genannten sequenzmarkierten Stellen (Sequence Tagged Sites; STS), deren Lokalisation auf dem Y-Chromosom bekannt ist. Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) kann überprüft werden, ob diese DNA-Abschnitte im Erbgut des Patienten vorhanden sind.

Ein Screening auf AZF-Deletionen in Fällen schwerer Spermatogenese-Defekte, wie es auch von der European Society of Hu-

man Reproduction and Embryology empfohlen wird, scheint sich in letzter Zeit immer mehr durchzusetzen. Insbesondere sinnvoll erscheint ein solcher Test, bevor assistierte Reproduktionstechniken angewandt werden. Darin liegt auch eine Voraussetzung für eine kompetente genetische Beratung. Paare, die sich auf die artifizielle Befruchtung einlassen, sollten genauestens darüber aufgeklärt sein, dass die genetische Anomalie im Y-Chromosom wahrscheinlich auf ein männliches Kind vererbt wird.

Zur Diagnostik Y-chromosomaler Mikrodeletionen stehen relativ teure kommerzielle Kits zur Verfügung. Kostengünstiger sind eigenständig entwickelte PCR-Techniken wie z.B. eine französische Methode, bei der die zu untersuchende DNA aus Abstrichen der Wangenschleimhaut extrahiert wird [3].

Welche Chance besteht bei AZF-Mikrodeletionen auf eine Vaterschaft?

Männer mit AZF-Mikrodeletionen gelten als infertil bzw. subfertil. Dennoch kann solchen Männern durch die heute weit entwickelte Methode der intrazytoplasmatischen Spermium-Injektion (ICSI) zur Vaterschaft verholfen werden, sofern sich Spermien im Ejakulat oder durch intratestikuläre Spermienextraktion (TESE) gewinnen lassen.

Liegt bei einem Mann eine vollständige Deletion des AZFa-Locus vor, findet man in Hodenbiopsien immer ein Sertolizell-Only-Syndrom [4]. Hingegen kann bei partiellen AZFa-Deletionen der histologische Befund auch auf andere Spermatogenese-Defekte hindeuten. Alle bisherigen Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich aus den

Hoden von Patienten mit einer vollständigen oder ausgedehnten AZFa-Deletion keine Spermien extrahieren lassen. Gleiches trifft offenbar auch für AZFb-Deletionen zu.

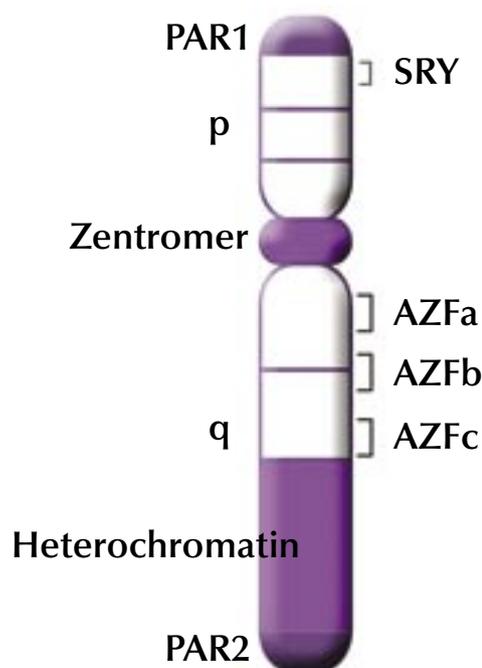
Am ehesten lassen sich Spermien bei Männern mit einer Mikrodeletion im AZFc-Locus gewinnen. Bei ihnen ist die Erfolgsquote der testikulärer Spermienextraktion (TESE) nicht signifikant niedriger als bei Männern mit einer idiopathischen, nicht-obstruktiven Azoospermie [5]. Zudem scheint die Spermienproduktion dauerhaft in Gang zu sein [6].

Wenn sich befruchtungsfähige Spermien gewinnen lassen, ist die Chance auf Zeugung eigener Kinder bei Männern, die aufgrund Y-chromosomaler Mikrodeletionen als infertil gelten, mit Hilfe assistierter Reproduktionstechniken durchaus nicht schlechter als bei Kontrollen mit einem normalen Y-Chromosom

[5, 6]. In einer weiteren Studie erreichten die Spermien subfertiler Männer mit einer AZFc-deletionsbedingten Oligozoospermie bei der ICSI allerdings nur eine geringere Befruchtungsrate und die Embryonen hatten eine schlechtere Qualität als die von oligozoospermiden Männern mit einem intakten Y-Chromosom. Nach einer erfolgreichen Fertilisation waren die Implantations-, die Schwangerschafts- und die Take-Home-Baby-Rate zwischen beiden Gruppen aber nicht signifikant unterschiedlich [7].

Literatur:

- [1] Dohle RG, Halley DJJ, van Hemel JO, et al. 2002. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. Hum Reprod 17:13-16.
- [2] Kühnert B, Gromoll J, Kostova E, et al. 2004. Case report: natural transmission of an AZFc Y-chromosomal microdeletion from father to his sons. Hum Reprod DOI: 10.1093/humrep/deh186.
- [3] Akinin-Seifer IE, Touraine RL, Lejeune H, et al. 2003. A simple low cost and non-invasive method for screening Y-chromosome microdeletions in infertile men. Hum Reprod 18:257-261.
- [4] Kamp C, Huellen K, Fernandes S, et al. 2001. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. Mol Hum Reprod 7:987-994.
- [5] Choi JM, Chung P, Veek L, et al. 2004. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 81:337-341.
- [6] Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. 2002. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. Hum Reprod 17:2813-2824.
- [7] van Golde RJT, Wetzels AMM, de Graaf R, et al. 2001. Decreased fertilization rate and embryo quality after ICSI in oligozoospermic men with microdeletions in the azoospermia factor c region of the Y chromosome. Hum Reprod 16: 289-292.



Die Sex-determinierende Region des Y-Chromosoms (SRY) liegt auf dem kurzen Arm (p = petite) des Y-Chromosoms.

Auf dem langen Arm des Y-Chromosoms sind drei separate Bereiche identifiziert worden, die für die Spermatogenese eine essentielle Rolle spielen. Treten in diesen als Azoospermiefaktoren bezeichneten Loci (AZFa, AZFb und AZFc)

Deletionen auf, sind die betroffenen Männer zumeist infertil bzw. subfertil. Solche genetischen Defekte treten zumeist als Mikrodeletionen auf und lassen sich nur mit molekulargenetischen Methoden nachweisen.

Die häufigste Mikrodeletion auf dem Y-Chromosom betrifft den AZFc-Locus. Männer mit einem solchen genetischen Defekt produzieren vielfach dennoch Spermien, die aus dem Ejakulat oder durch intratestikuläre Spermienextraktion (TESE) gewonnen werden können.

Libidomangel

Jeder dritte Diabetiker hat bereits bei der Diagnose einen Testosteronmangel

Bei einigen Patientengruppen besteht neben einem erhöhten Risiko für Erektionsstörungen auch vermehrt die Tendenz zur „Lustlosigkeit“. Hiervon sind insbesondere ältere Diabetiker betroffen, deren Testosteronspiegel häufiger in den insuffizienten Bereich abfällt. Auf gezieltes Nachfragen hin, lässt sich gerade bei Diabetikern vielfach eine eingeschränkte Libido verifizieren. Nach der Abklärung eines Androgenmangels kann durch eine Testosteronsubstitution das natürliche sexuelle Verlangen wieder hergestellt werden.

Hypogonadalen Männern droht Verlust der Libido

Bei der Abklärung von Erektionsproblemen gehört – nicht nur bei Diabetikern – die Frage nach der Libido zum Grundprogramm. Für die meisten Patienten steht das Potenzproblem im Vordergrund. Über mangelnde Libido spricht Mann noch nicht so offen. Dabei sind „Einbu-

ßen“ auf diesem Gebiet keineswegs selten. Als Ursache hierfür kommen im Grunde nur hormonelle und psychische Störungen in Frage. Bei Patienten mit Depressionen sind Libidostörungen besonders häufig, was auf die Erkrankung selbst, sowie auch auf die eingesetzten Medikamente zurückzuführen sein kann. Aufschluss über einen Hormonmangel gibt dann die

Testosteronbestimmung, wobei die Blutabnahme aufgrund der zirkadianen Rhythmik am frühen Vormittag erfolgen sollte.

Neben dem Gesamttestosteron sollte auch das SHBG bestimmt werden, um das freie bzw. bioverfügbare Testosteron berechnen zu können. Das ist speziell bei Einnahme von Antiepileptika und Antidepressiva unerlässlich, da diese Medikamente das SHBG erhöhen und somit das bioverfügbare Testosteron vermindern. Zusätzlich sollte der LH-Spiegel bestimmt werden, um die Diagnose eines Hypogonadismus zu erhärten.

Auswahl einer effektiven und sicheren Testosteronzufuhr

Wenn die Labor-Untersuchungen den Testosteronmangel bestätigen und keine Kontraindikationen vorliegen, steht einer Therapie mit dem Sexualhormon nichts im Wege. Bei älteren Männern sind Injektionen weniger geeignet, da die Therapie bei

Bedarf nicht sofort abgebrochen werden kann. Bei dieser Applikationsform sind zudem unphysiologische Hormonspitzen direkt nach der Injektion und sehr tiefe Werte vor der nächsten Injektion von Nachteil. Orale Präparate müssen mehrmals täglich eingenommen werden, was für ältere Menschen unpraktikabel sein kann. Testosteron-Pflaster sind relativ groß und verursachen mitunter Hautirritationen. Mit einem Testosteron-Gel (z.B. Androtop® Gel) sind bei morgendlichem Auftragen physiologische Spiegel zu erreichen, und die Therapie kann bei auftretenden Kontraindikationen sofort beendet werden.

Libidomangel mit Testosteron wirksam begegen

Für die transdermale Androgentherapie mit einem Gel sind vergleichbar effiziente, schnelle und sichere Wirkungen nachgewiesen wie bei Anwendung eines Reservoir-Pflasters. In einer randomisierten Studie wurde bei Männern, deren Testosteronspiegel vor Beginn der Behandlung unter 10,4 nmol/l lag, bereits nach einmonatiger Anwendung von 50 oder 100 mg Testosteron eine signifikant gesteigerte sexuelle Motivation dokumentiert, die über den Prüfzeitraum von sechs Monaten anhält. Nachgewiesen sind darüber hinaus ein signifikant gesteigertes sexuelles Verlangen und eine erhöhte sexuelle Leistung (Abb.).

Die Zufriedenheit mit den Erektionen und der Anteil vollständiger Erektionen nahmen signifikant zu. Maximale Effekte wurden hierbei nach 60 Tagen erreicht.

Dr. Renate Leinmüller

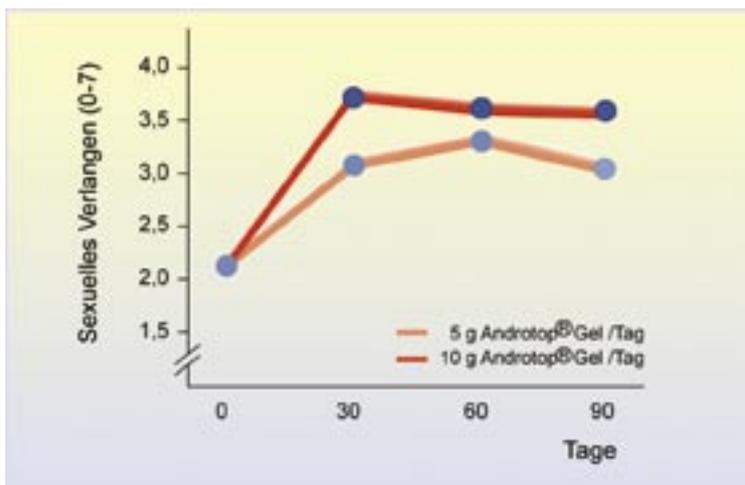


Abb.: Auswirkungen von 5 g bzw. 10 g Androtop® Gel/Tag (entsprechend 50 mg bzw. 100 mg Testosteron) auf den Stimmungsgesamtscore (Wang et al., 2000).

Migräne

Lange Wirkdauer von Frovatriptan reduziert Recurrence-Risiko

Männer reden nicht so gerne darüber, Migräne zu haben. Das ändert aber nichts an der Tatsache, dass auch etwa 6 % der männlichen Bevölkerung darunter leidet. Betroffene bedürfen einer oft langfristigen Therapie, durch die die Schmerz-auslösenden Pathomechanismen günstig beeinflusst werden. Obwohl Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) an sich eher zu den Schmerz-auslösenden Substanzen gehört, sind Agonisten der 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren (Triptane) heute die wirkungsvollsten Medikamente bei akuten Migräneattacken. Unter den eingeführten Triptanen ist Frovatriptan (Allegra®) zuletzt auf den Markt gekommen. Anlässlich einer Pressekonferenz der Berlin-Chemie AG in Berlin wurde die einjährige Erfahrung mit dem Medikament in Deutschland beleuchtet.

Vollständige Schmerzfreiheit hat für Patienten Priorität

Mit einem interessanten Ergebnis wartete A. May (Regensburg) auf: Entgegen den gängigen Angaben in der Literatur ist für Patienten nicht der rasche Wirkungseintritt, sondern vielmehr das Erreichen völliger Schmerzfreiheit das wichtigste Kriterium für eine wirkungsvolle Migränetherapie. Auch die sichere, nebenwirkungsfreie und lang anhaltende Wirkung hat einen hohen Stellenwert.

Offensichtlich stimmen die Zielparame-ter klinischer Studien nicht immer mit den Präferenzen der Patienten überein. Letztere sind es aber, die maßgeblich über die Compliance entscheiden.

Kürzere Dauer der Attacken und weniger Wiederkehrkopfschmerz

Die Daten einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung niedergelassener Ärzte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von 2,5 mg Frovatriptan in der Behandlung akuter Migräneattacken wurden von V. Pfaffenrath (Mün-

chen) vorgestellt. Diese Dokumentation beinhaltet insgesamt 16.789 Migräneattacken bei 7.107 Patienten. Zuvor waren die Studienteilnehmer aufgrund mäßiger bis schwerer Migräne zu zwei Dritteln mit Analgetika und nur zu einem Drittel mit Triptanen behandelt worden. Da die Studie bereits lief, als die Verordnung der Ergotamine noch nicht eingeschränkt war, kamen diese mit 18 % ebenfalls unter der Vormedikation vor.

Unter der Therapie mit Frovatriptan bestand eine spürbare Tendenz zu einer verkürzten Dauer der Migräneattacken. Die Intensität des Kopfschmerzes ging zurück und weniger Patienten benötigten zusätzliche Schmerzmittel (z.B. NSAR).

Als weiterer wesentlicher Parameter wurde das Auftreten des so genannten Wiederkehrkopfschmerzes bewertet. Definiert als erneuter Kopfschmerz innerhalb von 24 Stunden, waren nur 13 % der Patienten davon betroffen. Dieser Anteil reduzierte sich bei der dritten Attacke auf 8 %.

Die Zufriedenheit der Patienten drückte sich darin aus, dass 90 % von ihnen eine Fortführung der Behandlung mit Frovatriptan wünschten. Red ♦

Rückenschmerzen effektiv bekämpfen

Akute Rückenschmerzen sind in 85 % der Fälle unspezifischer Natur. Bereits nach sieben bis zwölf Wochen wird der Schmerz chronisch. Es entsteht ein Schmerzgedächtnis, das unabhängig vom akuten Schmerz Signale an das Gehirn leitet.

Thermoauflage mit konstant 40°C

Die schmerzlindernde Wirkung von Wärme gehört zur klassischen Behandlung bei akuten Schmerzen. Die neu entwickelte Wärmeauflage ThermoCare® garantiert eine anhaltende Wärme, die tiefwirkend Schmerzen lindert. In das Flies sind Wärmezellen eingearbeitet, die eine Mischung aus Eisenpulver, Aktivkohle, Salz und Wasser enthalten. Wird die Verpackung geöffnet, oxidiert das Eisen und es entsteht Wärme.

Die therapeutische Temperatur von 40 °C wird innerhalb von 30 Min. erreicht und bleibt mindestens acht Stunden konstant. Hierdurch werden auch tiefere Gewebeschichten erwärmt. Das fördert die Durchblutung, entspannt die Muskeln und blockiert den Schmerzreiz.

Gute Wirksamkeit wie orale Analgetika

Ergebnisse einer Vergleichsstudie mit Analgetika stellte Dr. K. Abendroth (Jena) bei der Einführungspresskonferenz von Procter & Gamble auf dem Deutschen Schmerzkongress in Frankfurt/Main vor: 371 Patienten erhielten wegen unspezifischer Rückenschmerzen entweder einmal pro Tag die Thermoauflage oder jeweils 1.200 mg Ibuprofen bzw. 4.000 mg Paracetamol. Anhand einer 5-Punkte-Skala der Parameter Schmerzlinderung, Muskelverhärtung, seitliche Rumpfbeweglichkeit und Funktionseinschränkungen wurde die Wirksamkeit bestimmt: Die Schmerzen nahmen mit der Thermoauflage im Schnitt um zwei, mit Ibuprofen um 1,51 und mit Paracetamol um 1,32 Punkte ab. Red ♦

Akuter Harnverhalt

BPH-bedingte Notfälle als erweitertes Indikationsgebiet für Alpha1-Blocker

Der akute Harnverhalt stellt eine schwerwiegende Komplikation der benignen Prostatahyperplasie (BPH) dar. Die Störung ist zumeist äußerst schmerzhaft und erfordert die unverzügliche Harnblasenentleerung über einen Katheter. Bei einem akuten Harnverhalt stellt sich häufig die Indikation zur operativen Beseitigung der Blasenauslassstörung. Um das Risiko eines notfallmäßigen Eingriffs zu vermeiden, wird zumeist versucht, den Patienten innerhalb von zwei bis drei Tagen wieder unabhängig vom Katheter zu machen. Die Erfolgsaussichten hierfür lassen sich durch die Gabe von Alpha1-Blockern erhöhen. Diesbezügliche positive Ergebnisse mit Alfuzosin (UroXatral® uno) haben jetzt zur Indikationserweiterung für das Präparat geführt. Aus diesem Anlass fand eine Pressekonferenz der Firma Sanofi Synthelabo am 03. März 2004 in Düsseldorf statt.

Senkung der Restharmenge mit Alfuzosin

Bei einem akuten Harnverhalt sind die im prostatatischen Anteil der Urethra und im Blasenhals in hoher Dichte vorhandenen α -adrenergen Rezeptoren nachweislich verstärkt aktiv. Diese

α -adrenerge Komponente des akuten Harnverhalts manifestiert sich als erhöhter urethraler Druck. Hierin liegt die Rationale der medikamentösen Behandlung mit Alpha1-Blockern.

Experimentell ließ sich der urethrale Druck mit Alpha1-Blockern senken. Entsprechen-

de klinische Befunde liegen z. B. auch für Patienten mit neurogenen Miktionsstörungen vor.

Mit Alpha1-Blockern lassen sich verschiedene Risikofaktoren für einen akuten Harnverhalt wie Prostatagröße, LUTS und maximaler Harnfluss positiv beeinflussen. Einer der wichtigsten Risikofaktoren besteht in der Restharmenge. Sie lässt sich mit Alfuzosin signifikant verringern. Dieser Placebo-kontrollierte Effekt ist klinisch relevant: Die Inzidenz akuter Harnverhalte verringert sich (Abb. 1).

Häufigere Rückkehr zur spontanen Miktions

Die Verweildauer des Katheters nach einem akuten Harnverhalt hat einen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate. Diese ist bei einer Einmalkatheterisie-

rung erheblich höher als bei einer Liegezeit des Katheters von mindestens 48 Stunden. Am zweiten oder dritten Tag nach einem akuten Harnverhalt sollte dann aber versucht werden, ob der Patient wieder ohne Katheter spontan miktieren kann. Klappt dieser Katheterauslassversuch, kann zumindest eine risikoreiche und erheblich belastende Notoperation vermieden werden. Es besteht sogar die Chance, durch eine erfolgreiche Therapie des akuten Harnverhalts und der BPH gänzlich um eine Operation herumzukommen.

Bleibt der Katheterauslassversuch jedoch erfolglos, ist ein operativer Eingriff an der Prostata in der Regel unumgänglich. In dieser kritischen Situation kommt es allerdings vermehrt zu intra- und perioperativen Komplikationen. Zudem haben Patienten, die aufgrund eines akuten Harnverhalts operiert werden, auch späterhin nicht selten Beschwerden bei der Miktions.

Die weitere Entwicklung nach einem akuten Harnverhalt hängt somit entscheidend vom Ausgang des Katheterauslassversuchs ab. Um die Erfolgsquote hierbei zu erhöhen, ist nach neueren Erkenntnissen eine wirkungsvolle Blockade der α -adrenergen Rezeptoren in der Akutphase angezeigt.

ALFAUR-Studie bestätigt höhere Erfolgsquote bei Katheterauslassversuchen

Über den adjunktiven Einsatz von Alpha1-Blockern bei einem akuten Harnverhalt zur Senkung der Rezidivrate existieren mehrere neuere Studien. In den überwiegend kleinen Kol-

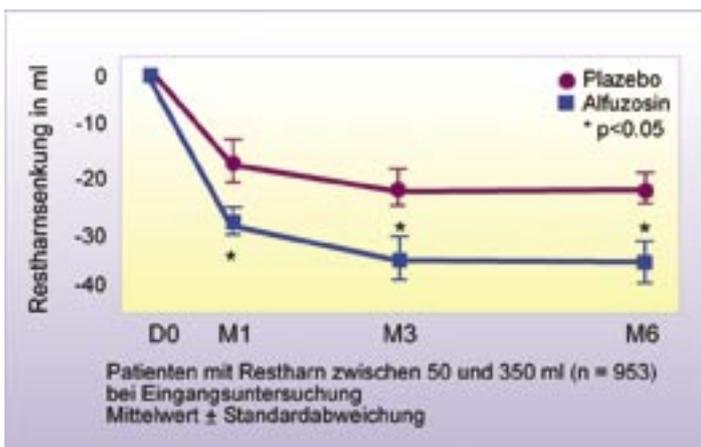


Abb. 1: Restharmensenkung durch Alfuzosin (nach McNeill SA et al., Urology 2001; 57:459).

lektiven erreichten allerdings nicht alle Substanzen eine gegenüber Placebo signifikant höhere Erfolgsquote beim Katheterauslassversuch.

Mit ALFAUR (Alfuzosin in Acute Urinary Retention) liegt die bislang umfangreichste Studie zum Alfablocker-Einsatz bei akutem Harnverhalt vor, an der 360 Patienten beteiligt waren. In der Phase 1 dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Alfuzosin auf den Erfolg des Katheterauslassversuchs: Patienten mit erstmaligem akutem Harnverhalt erhielten zwei bis drei Tage lang entweder 1x10 mg Alfuzosin oder Placebo zusätzlich zur Katheterisierung. Bei 61,7 % der Alfuzosin-Patienten und 47,6 % der Placebo-Patienten trat innerhalb von 24 Stunden nach Entfernung des Katheters kein Rezidiv auf. Der Unterschied war signifikant ($p=0,012$).

Auch Patienten über 65 Jahre bzw. solche mit einem Retentionsvolumen von mehr als 1000 ml, die von vornherein ein größeres Risiko eingehen, dass bei ihnen der Katheterauslassversuch fehlschlägt, profitieren von einer Behand-

lung mit Alfuzosin. In der Gruppe mit den Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber lag die Erfolgsquote bei 56 % gegenüber 36 % unter Placebo ($p=0,003$).

Eine Multivarianzanalyse, bei der fortgeschrittenes Alter und das Retentionsvolumen mit eingerechnet wurden, ergab für die mit Alfuzosin behandelten Hochrisikopatienten, gegenüber jenen in der Placebo-Gruppe eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, einen Katheterauslassversuch erfolgreich zu bestehen.

Die Ergebnisse der ALFAUR-Studie (Phase 1) waren die Grundlage dafür, dass die Indikation für Alfuzosin bereits in mehreren europäischen Ländern und nun auch in Deutschland auf die begleitende Therapie des BPH-bedingten, akuten Harnverhalts ausgeweitet wurde.

Risiko für die Notwendigkeit einer OP sinkt

In Phase 2 der ALFAUR-Studie wurde untersucht, ob die Fortsetzung der Behandlung mit Alfuzosin nach einem erfolgreichen Katheterauslass-

versuch dazu beitragen kann, das Risiko einer notwendigen operativen Intervention zu senken. Dieses Risiko reduziert sich mit Alfuzosin 10 mg gegenüber Placebo tatsächlich signifikant: Nach einem Monat um 61 %, nach drei Monaten um 52 % und nach sechs Monaten um 29 % (relative Risikoreduktion) (Abb. 2).

Je geringer die Restharmmenge ist, desto günstiger wirkt sich das auf den Erhalt der Blasenfunktion aus. Übersteigt das Restharmvolumen 100 ml sinkt die Chance deutlich, eine Operation umgehen zu können.

Fazit:

Die ALFAUR-Studie bestätigte in Phase 1 den positiven Einfluss von Alfuzosin 10 mg auf die Erfolgsrate bei Katheterauslassversuchen nach akutem Harnverhalt.

Den vorläufigen Ergebnissen der Phase 2 lässt sich entnehmen, dass sich durch die Gabe von Alfuzosin 10 mg das Risiko deutlich verringert, innerhalb von sechs Monaten nach einem erfolgreichen Katheterauslassversuch einen erneuten akuten Harnverhalt zu erleiden, der eine operative Intervention notwendig macht.

Durch die Behandlung mit Alfuzosin bei einem akutem Harnverhalt verbessert sich sowohl kurz- als auch längerfristig die willkürliche Blasenfunktion und verhilft zum Erhalt der Katheterfreiheit. Für den Patienten bedeutet dies eine Reduktion der Katheterbedingten Morbidität, die Vermeidung einer Risikobehafteten Operation und somit insbesondere auch die Bewahrung von Lebensqualität.

Von Äpfeln und Birnen oder Hormonen und Figur



Wenn ein Testosteronmangel den Mann unfruchtbar macht und ihn zugleich Fett ansetzen lässt – könnte doch die „subkutane Topographie“ der Fettverteilung auch ein Indiz für Fertilität oder Infertilität sein. Diesem Gedanken sind Grazer Forscher mit Hilfe eines Lipometers nachgegangen.

Gynäkologen der Universitätsklinik haben sich 116 Männer in der Fertilitätssprechstunde vorgenommen – 64 wiesen nach WHO-Kriterien normale, die restlichen 52 pathologische Spermabefunde auf. In beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Taillen-Hüft-Index und Body-Mass-Index. Dann kam das Lipometer zum Einsatz, mit dem präzise die „Lagen“ des subkutanen Fettgewebes bestimmt werden können. Vermessen wurden pro Mann 15 definierte Körperstellen vom Nacken bis zur Wade.

Das Ergebnis der unter die Haut gehenden „Inspektion“: Bei infertilen Männern waren die Fettpolster auf den Hüften signifikant dicker. Statt der männlichen „Äpfel“-wiesen sie eher die weibliche „Birnen“-Figur auf. Zudem hatten die „Birnen“ niedrigere Testosteronspiegel als die „Äpfel“.

Quelle: 11. World Congress of Gynecological Endocrinology; Guiliani A et al. 2004. Subcutaneous adipose tissue pattern in fertile and infertile men. Gynecol Endocrinology 18:300, P66. Le ♦

mk ♦

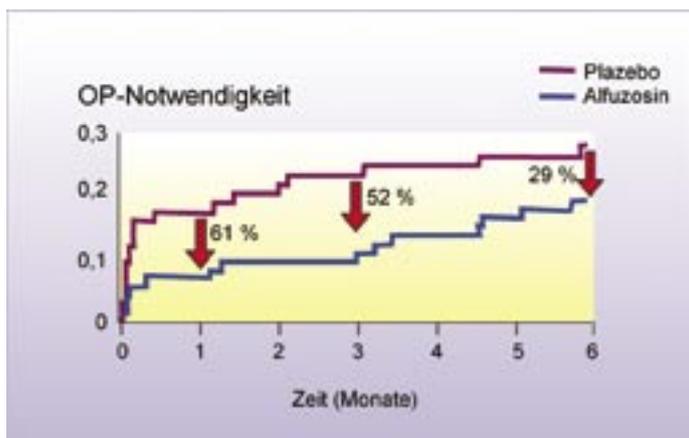


Abb. 2: Wahrscheinlichkeit für OP-Notwendigkeit innerhalb von sechs Monaten nach erfolgreichem Katheterauslassversuch (ALFAUR2) (nach Hargreave T et al., Eur Urology 2004; Suppl. 3).

PDE-5-Hemmer

Ein Jahr Erfahrung mit Vardenafil

Vardenafil (Levitra®) gehört zur Substanzklasse der Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer und bietet Männern mit Erektionsstörungen (ED) eine wirkungsvolle Therapieoption. Anlässlich der einjährigen Markteinführung von Vardenafil veranstalteten die Unternehmen Bayer und GlaxoSmithKline eine Pressekonferenz in Berlin, auf der Dr. F. Sommer von der Urologischen Universitätsklinik Köln die Zwischenauswertung einer Studie vorstellte, durch die eine hohe Akzeptanz des Präparates bei den Anwendern unter Beweis gestellt wird.

Erektionen nur bei sexueller Stimulation

Bei den meisten Männern ist eine erektile Dysfunktion organisch bedingt. Zumeist liegt eine Störung der endothelialen Funktionen zugrunde. Mit den modernen PDE-5-Hemmern kann diese Störung wirksam behandelt und die Hämodynamik der penilen Gefäße verbessert werden. Das Wirkprinzip dieser Substanzgruppe liegt in ihrer lokalen Muskel-relaxierenden Wirkung, indem gezielt ein Enzym in den glatten Muskelzellen gehemmt wird. Bei entsprechender sexueller Stimulation kann der Behandelte eine Erektion bekommen und aufrechterhalten.

Langfristige Besserung durch Intervallbehandlung?

Mit den neuen PDE-5-Inhibitoren können Männer mit erektiler Dysfunktion nicht nur im Bedarfsfall wirksam behandelt wer-

den, sondern – wie Sommer annimmt – verbessern die Medikamente unter Umständen sogar langfristig das „Stehvermögen“. So hatten Männer mit einer leichten ED, die ein Jahr lang täglich einen niedrigdosierten PDE-5-Hemmer eingenommen hatten, auch nach Absetzen des Medikaments zu 67 % ein befriedigendes Sexualleben. Sommer hält deswegen Intervallbehandlungen, etwa mit 5 mg Vardenafil, als eine jährliche Drei-Monats-Kur durchaus für sinnvoll. Die Männer profitieren davon für den Rest des Jahres und brauchen nicht mehr an Potenzmittel zu denken, sagte der Urologe.

Sexualität und Intimität neu erlernen

Bei den meisten Patienten, die für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, sind die richtigen Worte entscheidend für den Behandlungserfolg. Die Therapie der körperlichen Probleme ist dank der neuen Medikamente sehr gut, sagte Dr. U. Brandenburg (Aachen), doch größere Probleme bereitet häufiger die Tatsache, dass der Patient Sexualität und Intimität mit der Partnerin neu erlernen muss. Die Erfahrungen haben gezeigt, dass es bis zu acht Versuchen erfordern kann, bis ein Paar wieder eingespielt ist. Deshalb sollte vor der ersten Tabletten-Einnahme unbedingt ein Gespräch zusammen mit der Partnerin beim Arzt stattfinden, empfahl die Sexualwissenschaftlerin.

Red ♦

Veranstaltungen:**Würzburg, 27. bis 29. Mai 2004**

„30. Gemeinsame Jahrestagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)“;

Themenbereiche: Urologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie;

Wiss. Leitung: Prof. Dr. H. Riedmiller; Auskunft: Urologische Klinik und Poliklinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: (0931) 201-32001, Fax: (0931) 201-32009, E-Mail: Riedmiller_H@klinik.uni-wuerzburg.de

Gießen, 04. bis 05. Juni 2004

„VIII. Wissenschaftliche Tagung der Vereinigung der Mitteldeutschen Urologen e.V. gemeinsam mit der Südostdeutschen Gesellschaft für Urologie und der Sächsischen Gesellschaft für Urologie“;

Themen: Prostata, PSA, BPH, Tumormarker;

Präsident: Prof. Dr. Wolfgang Weidner, Auskunft: Prof. Dr. W. Weidner, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Rudolf-Buchheim-Str. 7, 35385 Gießen, Tel.: (0641) 9944501, Fax: (0641) 9944509; E-Mail: Wolfgang.Weidner@chiru.med.uni-giessen.de.htm

Berlin, 18. bis 19. Juni 2004

„Tagung des Arbeitskreises für Andrologie“
Präsident: Prof. Dr. Severin Lenk;
Auskunft: Porstmann Kongresse GmbH, Friedrichstraße 130a, 10117 Berlin, Tel.: (030) 284499-0, Fax: (030) 284499-11, E-Mail: porstmann@porstmann-kongresse.de, Internet: www.porstmann-kongresse.de

Münster, 11. bis 14. September 2004

„3rd European Congress of Andrology & 16th Annual Meeting of the German Society of Andrology“;

Themen: Physiologie der Androgenwirkung, Therapie mit Testosteron, Erektile Dysfunktion, Männliche Infertilität, Assistierte Reproduktion, Prostatakarzinom, Hodentumore, Männliche Kontrazeption, Umwelt und Fortpflanzung, Spermatogenese, Spermato-genetische Stammzellen;

Auskunft: Prof. Dr. med. E. Nieschlag, Institut für Reproduktionsmedizin der Universität, Tel.: (0251) 8356097, Fax: (0251) 8356093, E-Mail: eca@uni-muenster.de, Internet: www.3rd-eca.de

Wiesbaden, 22. bis 25. September 2004

„56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie“;

Präsident: Prof. Dr. J. W. Thüroff; Auskunft: DGU e.V., Geschäftsstelle Uerdinger Str. 64, 40474 Düsseldorf, Tel.: (0211) 516096-0, Fax: (0211) 516096-60, E-Mail: info@dgu.de

Wien, 08. bis 09. Oktober 2004

„Der Mann als Patient“ – WCMH 3-Länderkongress ISMH;

Auskunft: International Society for Men's Health and Gender, P.O.Box 144; A – 1097 Wien, Tel.: 0043-1-40400-2292, Fax: 0043-1-40400-2285, E-Mail: office@ismh.org, Internet: www.ismh.org

Marburg, 15. bis 16. Oktober 2004

„Internationales Uro-Onkologisches Symposium“;

Thema: Prostatakarzinom – Diagnostik und Therapie – Traditionelle und neue Chirurgie; Präsident: Prof. Dr. R. Hofmann; Auskunft: Klinik für Urologie und Kinderurologie, Sekretariat Fr. Bellof/Fr. Paul, Baldingerstr., 35033 Marburg, Tel.: (6421) 286 2513, Fax: (6421) 286 5590, E-Mail: Bellof@med.uni-marburg.de

Hamburg, 12. bis 13. November 2004

„16. Deutscher Kongress der GIH – Gesellschaft für Inkontinenzhilfe“;

Themen: Der Patient im Mittelpunkt - Kontinenzkonzepte für die Zukunft; Präsident: Prof. Dr. Dieter Jocham, Lübeck, PD Dr. Sven Hundertmark, Hamburg, Dr. Franz Raulf, Münster;

Auskunft: GIH – Ges. f. Inkontinenzhilfe e.V., Geschäftsstelle, Friedrich-Ebert-Str.124, 34119 Kassel, Telefon (0561) 780604, Fax: (0561) 776770, E-Mail: GIH-kassel@t-online.de, Internet:www.gih.de ♦

IMPRESSUM**Herausgeber:**

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Joachim F. Schindler, Martin Thomas

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:

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

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller, Dr. R. Manz,

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. H. Greven, Prof. Dr. med H.-D. Hesch, Prof. Dr. med. A. Heufelder, Prof. Dr. med. F. Husmann, PD Dr. med. H.-J. Luboldt, 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 vom 01. Januar 2004

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, 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