In dieser Ausgabe:

Primäre Osteoporose des Mannes

Hypogonadale Männer: Erste Ergebnisse zur Langzeitbehandlung mit Testosteron-Gel

Noonan-Syndrom: Mutiertes Phosphatase-Gen als Ursache indentifiziert

Gewebskallikreine: Prostata-spezifisches Antigen (PSA) und andere Krebs-Biomarker

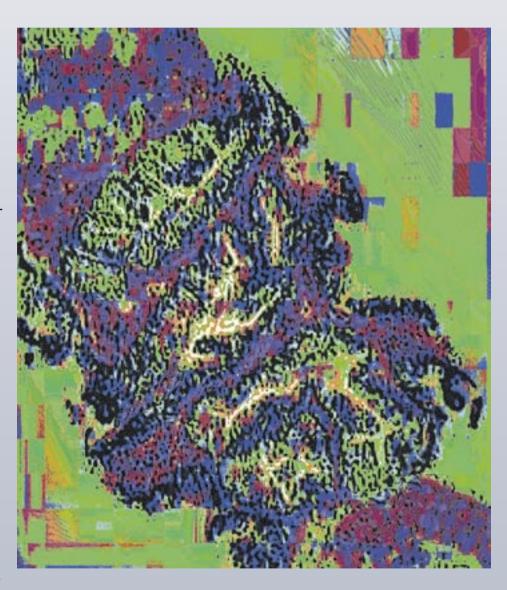
Prostatakrebsfrüherkennung: Wie lassen sich Sensitivität und Spezifität des PSA-Tests steigern?

Miktionskontrolle: Zentrale Steuerung der Harnspeicherung und Harnentleerung

Überaktive Blase: Wie kommt es zu unwillkürlichen Kontraktionen der Blasenmuskulatur?

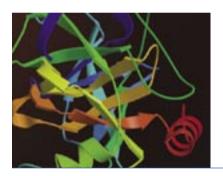
Bei Symptomen der überaktiven Blase zunächst nicht-invasiv behandeln

Erektile Dysfunktion Erweiterte therapeutische Optionen beleben das Geschäft mit der Lust

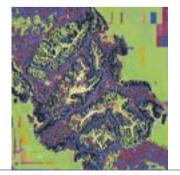












Titelbild: Prostatabiopsie

Inhalt

Osteopathien Primäre Osteoporose des Mannes	4
Hypogonadale Männer Erste Ergebnisse zur Langzeitbehandlung mit Testosteron-Gel	7
Noonan-Syndrom	
Mutiertes Phosphatase-Gen als eine Ursache identifiziert	8
Gewebskallikreine Prostata-spezifisches Antigen (PSA) und andere Krebs-Biomarker	10
Prostatakrebsfrüherkennung Wie lassen sich Sensitivität und Spezifität des PSA-Tests steigern?	12
Miktionskontrolle Zentrale Steuerung der Harnspeicherung und Harnentleerung	16
Überaktive Blase Wie kommt es zu unwillkürlichen Kontraktionen der Blasenmuskulatur?	18
Detrusorhyperaktivität Bei Symptomen der überaktiven Blase zunächst nicht-invasiv behandeln	22
Onkologie Fatigue: Selten diagnostizierte Krankheitsentität	24
Erektile Dysfunktion Erweiterte therapeutische Optionen beleben das Geschäft mit der Lust	25
Harnwegssymptome beeinträchtigen das Sexualleben älterer Männer	28
PDE5-Hemmer: Welche Präferenzen entwickeln die Patienten?	29
Pharma-Informationen	
BPH: Positive Ergebnisse der Kombinationstherapie	30
Beratung erhöht den Therapieerfolg bei ED	30
Kongresse, Termine	31
Impressum	31

Potenzmittel

Entscheidend sind die Bedürfnisse der Konsumenten

Welchen Stellenwert die Manneskraft zu allen Zeiten besessen hat, lässt sich am Wert vieler Arzneien erkennen, denen diesbezüglich heilende Kräfte zugeschrieben wurden. Hierfür schien nichts zu teuer und manche fragwürdige Methode hat sogar seltene Tier- und Pflanzenarten an den Rand des Aussterbens gebracht.

Heute können wir uns glücklich schätzen, über die potenten Mittel zu verfügen, um Männern mit erektiler Dysfunktion auf der Basis gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse tatsächlich helfen zu können. Die Palette der Behandlungsoptionen reicht vom Gespräch über verschiedene Hilfsmittel bis hin zur medikamentösen Therapie durch Selbstinjektion von Alprostadil oder der Einnahme von Apomorphin bzw. der heute übermächtig den Markt beherrschenden Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer, Doch auch wenn sich alles nur noch um die PDE5-Hemmer zu drehen scheint, haben die anderen Wirksubstanzen durchaus weiterhin ihre Daseinsberechtigung.

Es ist auch uneingeschränkt zu begrüßen, dass jetzt neben Sildenafil mit Tadalafil und Vardenafil zwei weitere PDE5-Hemmer zur Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion zur Verfügung stehen. Konkurrenz belebt in diesem Fall nicht nur das Geschäft, sondern auch die Diskussion um ein Thema, das vielfach heute noch schamhaft unter der Decke gehalten wird. Denn die Impotenz – wie die Krankheit weithin

unbeirrt bezeichnet wird –, verliert nur ganz allmählich den Charakter eines Tabus. Offenbar sind immer noch viel zu viele der betroffenen Männer bereit, eher auf einen wesentlichen Bereich ihres Lebens zu verzichten, als ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Die Verschreibung erektionsfördernder Therapeutika unterliegt eigenen Gesetzen. Vielfach haben sich die Patienten bereits im Vorfeld informiert und kommen mit konkreten Wünschen in die Praxis. Ein Großteil der Männer bzw. der Paare begrüßt es, mehrere Präparate nacheinander durchprobieren zu können. Da dem zumeist keine medizinischen Gründe entgegenstehen, gibt es auch kaum Gründe, den Patienten das zu verweigern. In puncto Sicherheit gelten weitgehend die gleichen Kriterien.

Es erscheint eher fragwürdig, ob die Entscheidung der Paare, d. h. der Konsumenten für oder gegen ein Präparat mit Gefechten um das eine oder andere Prozentpünktchen höherer Wirksamkeit gewonnen werden kann. Mag der eine berechtigterweise seine längste Erfahrung mit PDE5-Hemmern ins Feld führen, der andere auf eine größere Rezeptor-Selektivität pochen und ein dritter mit dem Weekender locken, es obliegt dem Patienten, selbst zu entscheiden, worin er für sich einen Vorteil ausmachen kann oder will.

Ihr

AST SI

-ditorial



Dr. med. Heribert Schorn, Urologe, Göttingen

Primäre Osteoporose des Mannes



Insgesamt stehen zur Epidemiologie der Osteoporose des Mannes im Vergleich zu der der Frauen wenig Daten zur Verfügung. Dieses liegt daran, daß die Osteoporose des Mannes deutlich weniger häufig auftritt. Nach Hochrechnungen leiden in der BRD etwa 800.000 Männer im Alter zwischen 50 und 79 Jahren unter einer Osteoporose mit einer Wirbelkörperfraktur im Gegensatz zu etwa 5 Millionen Frauen.

Ein wesentlicher Grund, warum die Inzidenz der Osteoporose des Mannes geringer als die der Frau ist, liegt in deren höherer Peak Bone Mass. Hinzu kommt noch das Fehlen einer Menopause des Mannes. Der Testosteronspiegel fällt zwar zum Alter hin ab, jedoch später und langsamer als der Östrogenspiegel einer Frau. Aus diesem Grunde entwickeln Männer eine Osteoporose hypogonalen Ursprungs ungefähr zehn Jahre später als Frauen in der postmenopausalen Situation. Weitere Gründe für die niedrige Inzidenz osteoporotischer Frakturen beim Mann könnten die geringere Fallneigung und die höhere Knochenfestigkeit aufgrund des größeren Knochendurchmessers sein. Die Angaben der Literatur über die Häufigkeit primärer und sekundärer Osteoporosen des Mannes schwanken stark. Zu den Hauptursachen der sekundären Osteoporosen des Mannes gehören der Hypogonadismus, die Steroidbehandlung, häufiger Alkoholkonsum sowie eine Hypercalcurie, ein entzündliches rheumatisches Geschehen und Magen- und Darmoperationen in der Anamnese.

Bei den von uns behandelten Männer mit einer Osteoporose litten etwa 50 % an einer primären Osteoporose.

Diagnose

Die Diagnose der Osteoporose des Mannes umfaßt ähnlich wie bei der der Frau eine Anamnese, die körperliche Untersuchung, Röntgenaufnahmen der Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule in beiden Ebenen sowie die Messung der Knochenmasse bzw. der Knochendichte im Bereich der LWK 2,3 und 4, teilweise auch im Bereich des Schenkelhalses. Des weiteren müssen Laboruntersuchungen durchgeführt werden, um andere Krankheiten auszuschließen, die zu einer Osteopenie führen können. Weiter müssen sekundäre von primären Osteoporosen getrennt und high- und low-turnover Osteoporosen voneinander abgegrenzt werden. Die Anamnese umfaßt die Frage nach bestehenden

oder vorausgegangenen osteoporoseassoziierten Erkrankungen, nach dem familiären Vorkommen einer Osteoporose, der Medikamenteneinnahme (Corticosteroide, Antiepileptika, GNRH-Analoga, Suppressionstherapie der Schilddrüse) sowie den Ernährungsgewohnheiten (Calciumversorgung), nach exzessivem Nikotin- und Alkoholgenuß, körperlichen Aktivitäten und Immobilisation. Die körperliche Untersuchung sollte eine Messung der Spannweite, der aktuellen Körpergröße und der Unterlänge beinhalten, sodaß auf die maximal erreichte Körpergröße zurückgeschlossen werden kann. Schließlich erfolgt eine Röntgenaufnahme der Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule in beiden Ebenen, wobei in der lateralen Aufnahme zunächst nach Wirbelkörperfrakturen gesucht werden sollte. In der ap-Aufnahme müssen die Bogenwurzelovale betrachtet werden, da eine Osteoporose immer mit erhaltenen Bogenwurzelovalen einhergeht. Falls dieses nicht der Fall ist, ist bei der Osteopenie des älteren Mannes auch an das Plasmocytom, insbesondere an das nicht sezernierende Plasmocytom zu denken. Weiter erfolgt die Knochendichte- oder Knochenmassebestimmung durch eine DXA-Messung unter Hinzuziehung des entsprechenden Röntgenbildes, durch eine CT-Messung oder auch durch eine periphere qCT-Messung.

Die primäre Osteoporose zeigt im Labor keine Auffälligkeiten und ist im Wesentlichen eine Ausschlußdiagnose. Deshalb sollte die Labordiagnostik alle differentialdiagnostischen, in Frage kommenden Ursachen abdecken. Hier gehören zur primären Labordiagnostik: die BSG, das CRP, das Blutbild, Calcium, Phosphat, die alkalische Phosphatase, Creatinin, Gamma-GT, die Serumelektrophorese sowie im 24 Std. Urin die Calcium- und Protein-Ausscheidung. Des weiteren müssen zu der Differentialdiagnose eines Hypogonadismus das Testosteron morgens bestimmt und zu der des Hypercortisolismus ein Cortisoltagesprofil angefertigt werden.

Zu der Unterscheidung von high- und low-turnover Situationen haben sich für die Bestimmung der Osteoblastenaktivität das knochenspezifische Isoenzym der alkalischen Phosphatase und für die der Osteoklastenaktivität das Deoxypyridinolin im Morgenurin bewährt.

Therapie

Da nach der Definition die Osteoporose eine systemische Knochenerkrankung ist mit erniedrigter Knochenmasse, mit Störung der Mikroarchitektur damit erhöhter Neigung zu Frakturen, muß eine pathophysiologisch orientierte Therapie folgende Kriterien erfüllen. Sie muß einerseits die erniedrigte Knochenmasse aufbauen, die Mikroarchitektur des Knochens verbessern und damit die Frakturrate vermindern.

Hierzu würde sich eine Kombinationstherapie anbieten bestehend aus einem knochenaufbauanregenden Medikament wie einem Fluorid oder dem Parathormon, einer mineralisierend wirkenden Substanz wie dem Calcium, dem Vitamin D und dessen Metaboliten, sowie einer abbauhemmenden Substanz wie einem Bisphosphonat, das bei einem hypogonadalen Mann natürlich durch das Testosteron ersetzt werden kann. Eine solche Kombinationstherapie wurde in der bisherigen Literatur noch nicht beschrieben. Die bisherigen Publikationen beziehen sich entweder nur auf eine osteoanabole oder eine osteoklastenhemmende Therapie.

Osteoanabole Therapie

Ringe und Mitarbeiter [1] untersuchten den Effekt von Natriummonofluorphos-

phat (15 mg Fluoridionäquivalent für drei Monate, dann einen Monat Pause) in einer dreijährigen Studie bei 64 Männern mit einer primären Osteoporose. Sowohl die Verum- als auch Placebogruppe erhielten zusätzlich 950-1000 mg Calcium pro die. Im Gegensatz zur Calciumgruppe nahm in der Fluorid-Calcium-Gruppe die Knochendichte zwischen 1,8 und 8,8 % zu, während die vertebrale Frakturrate im Vergleich zur Calcium-Gruppe signifikant abnahm. Semler [2] veröffentlichte Zuwachsraten des Knochenmineralgehaltes im Bereich der LWS von durchschnittlich 3 % und 1,5 % im Schenkelhalsbereich pro Jahr bei männlichen Osteoporotikern, die in Berlin behandelt wurden.

Bilezikian [3] verabreichte 10 Männern mir einer primären Osteoporose über 18 Monate PTH subcutan und konnte eine mittlere Knochenmassezunahme von etwa 13,5 % pro Jahr erreichen.

Mineralisation durch Calcium und Vitamin D

Die Calcium- und Vitamin D-Gaben richten sich immer nach der individuellen Calciumbilanz des einzelnen Patienten. Die generalisierte Aussage, daß durchweg jeder Patient mit einer Osteoporose 1000 mg Calcium und 1100 mg Vitamin D3 bekommen soll, ist in sich nicht schlüssig. Bei Osteoporosen aufgrund einer idiopathischen Hypercalcurie dürfen weder Calcium noch Vitamin D eingesetzt werden, da sich hier die Hypercalcurie noch verstärken würde und die Gefahr von Nierensteinen droht. Allerdings genügt im Normalfall etwa die Gabe von 1000 mg Calcium [4] und 1000 E Vitamin D3, um den täglichen Calcium-Vitamin-D-Bedarf zu decken. Hierzu gibt es eine Reihe von Calcium- und Vitamin-D-Präparaten; auch Kombinationspräparate sind auf dem Markt und können zwecks besserer Compliance bevorzugt gegeben werden. Bei eventueller Unverträglichkeit durch das jeweilige Anion kann zwischen Calciumlactat, Calciumgluconat und Calciumcarbonat gewählt werden. Geachtet werden sollte immer darauf, daß das Calcium,

welches als Brausetablette eingenommen wird, schlückchenweise und über den Tag verteilt einzunehmen ist.

Osteoklastenhemmende Therapie

In der Therapie der Osteoklastenhemmung haben sich die Bisphosphonate einen hervorragenden Platz erworben. Die antiresorptive Wirkung entsteht durch die Akkumulation von Bisphosphonaten im Kontaktbereich zwischen Osteoklast und mineralisiertem Knochen [5]. Wie anschließend die Knochenresorption im einzelnen unterdrückt wird, ist im Detail noch nicht bekannt. Möglicherweise kommt es zu einer Verminderung der Anzahl der Osteoklasten durch Apoptose und durch eine Verminderung ihrer zellulären Leistungen wie Proteinsynthese, H-Ionen-Produktion und Hemmung der Protein-Tyrosin-Phosphatase [6]. Ein deutliches Zeichen für die verminderte Aktivität der Osteoklasten, ist der Mangel an gefalteter Zellmembran [7]. Raue vermutet, daß die akute Wirkung der Bisphosphonate durch einen direkten negativen Effekt auf die Osteoklasten zu erklären ist, während die chronische Wirkung eher durch Vermittlung der Osteoblasten stattfindet. Neueste Studien von Viereck et al. [8] weisen auf eine gesteigerte Osteoprotegerinproduktion der Osteoblasten unter Bisphosphonateinfluß hin. So konnte die OPG-Produktion von mit Pamidronat bzw. Zoledronat behandelten Osteoblastenkulturen um das 6-fache gesteigert werden. Das OPG neutralisiert RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB Ligand), welcher essentiell für die Osteklastenaktivität und -differenzierung ist. So könnte der inhibitorische Effekt der Bisphosphonate auf die Osteoklasten über die Osteoblasten erklärt werden. Durch Hemmung des Knochenabbaus mit einer Abnahme der Tiefe der osteoklastären Resorptionslakunen bei möglichst ungestörtem Knochenanbau kommt es zu einer Zunahme der Calciumbilanz mit Anstieg der Knochenmasse. Deshalb sind die Bisphosphonate auch im Falle eines erhöhten Knochenumsatzes besonders wirksam. Studien zur Wirksamkeit verschiedener Bisphosphonate bei Männern liegen uns von Anderson FH [9], Orwoll E [10], Weber TJ [11] und Ringe JD [12] vor. Die Studien wurden mit Etidronat und Alendronat durchgeführt. Der Knochenmineralzuwachs lag zwischen minimal 2,7 und maximal 5,1 % pro Jahr.

Kombinationstherapie der primären Osteoporose des Mannes

Aus dem bisher gesagten scheint eine Kombinationstherapie bestehend aus einem osteoanabolen Medikament wie einem Fluorid, einem Parathormon, aus dem Calcium und Vitamin D zur Mineralisation der gebildeten Knochengrundsubstanz und einem Osteoklastenhemmer wie einem Bisphosphonat eine sinnvolle Therapieoption bei der primären Osteoporose des Mannes zu sein. In unserer Gruppe wurden 103 Männer mit primärer Osteoporose in drei Gruppen eingeteilt [13]. Dann wurde zusätzlich nach high- und low-turnover Osteoporosen unterschieden. Die erste Gruppe erhielt Calcium und Vitamin D als sogenannte Basistherapie, die zweite Gruppe erhielt zusätzlich ein Fluoridpräparat, die dritte Gruppe zusätzlich zu dem Fluoridpräparat ein Bisphosphonat (Etidronat oder Alendronat). Weiter mußte eine regelmäßige Krankengymnastik durchgeführt werden. Die körperlichen Aktivitäten mußten, soweit es geht, erhöht bleiben. Die Therapie wurde durchschnittlich 60 Monate durchgeführt. Es ergaben sich folgende Ergebnisse: Die Basistherapie (Calcium, Vitamin D) führte praktisch zu keinem weiteren Knochenmineralverlust aber auch nicht zu einem Knochenaufbau. Der Knochenmineralgehalt konnte über die 60 Monate unverändert erhalten werden. In der Dreiertherapiegruppe (Fluorid, Calcium und Vitamin D) fand sich ein jährlicher Knochenmineralzuwachs von 4,4 ± 0,8 %. In der Vierergruppe (Fluorid, Calcium, Vitamin D und ein Bisphosphonat) fand sich ein durchschnittlicher Knochenmineralzuwachs von 5.8 ± 0.4 % pro Jahr. In der Dreier- und Vierergruppe wurden noch zusätzlich die Patienten unterschieden, die zu Beginn der Therapie eine highund low-turnover Osteoporose aufwiesen. In der Dreierkombination, in der keine osteoklastenhemmende Therapie durchgeführt wurde, fand sich zwischen high- und lowturnover Osteoporosen kein Unterschied. Dieser trat allerdings signifikant in der Viererkombinationsgruppe auf, da hier zusätzlich der erhöhte Knochenabbau gebremst wurde. Die Erklärung hierfür ist. daß in einer high-turnover Situation Knochenauf- und Knochenabbau deutlich erhöht gefunden werden. Wird nun der erhöhte Knochenabbau geblockt, so läuft der schon vorher erhöhte Knochenaufbau ungestört weiter und führt bei weiterer Stimulation des Knochenaufbaus durch ein Fluorid zu einem deutlichen Knochenmineralzuwachs. Bei Patienten mit einer Viererkombination und einer high-turnover Situation fand sich ein jährlicher Knochenmineralzuwachs von 7,7 % + 1 %, im Gegensatz zu den low-turnover Patienten unter Viererkombination mit einem Knochenmineralzuwachs von 5.5 ± 0.4 %.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, daß das pathophysiologisch orientierte Therapiekonzept fähig ist, im Falle einer primären Osteoporose des Mannes Knochen aufzubauen. Hierbei ist es den bisherigen alleinigen Fluorid- oder Bisphosphonat-Therapien überlegen. Jeder Patient sollte also eine auf seinen jeweiligen Knochenstoffwechsel zugeschnittene Osteoporosetherapie erhalten, die sich nicht nur entweder auf den osteoblastenaktivierenden oder osteoklastenhemmenden Charakter beschränken darf. Dabei sollte abhängig vom Calciumhaushalt Calcium und Vitamin D3 gegeben werden. Zur Osteoidbildung ist ein osteoanaboles Agens wie Fluorid oder vielleicht auch das Parathormon notwendig, in der Osteoklastenhemmung sind momentan die Bisphosphonate die Medikamente der ersten Wahl. Gleichzeit sollte eine tägliche Osteoporosegymnastik durchgeführt werden. Die körperlichen Aktivitäten müssen erhöht bleiben und durch solche Aktivitäten ergänzt werden, die den Muskelaufbau stimulieren. Selbstverständlich müssen diese Therapien immer wieder an die augenblickliche Situation des Patienten angepasst werden. Hierzu dienen die etwa halbjährlichen Kontrollen.

Literatur:

- Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, et al. 1998. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. Osteoporosis Int 8: 47-52
- [2] Semler J. 1998. Die Osteoporose des Mannes. Osteologie 7 (Suppl. 1): 103-134.
- [3] Bilezikian JP, Kurland ES. 2001. Therapy of male osteoporosis with parathyroid hormone. Calcif Tissue Int 69:248-251.
- [4] Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. 1997. Guidelines for Diagnosis and Management of Osteoporosis. Osteoporos Int 7:390-406.
- [5] Raue F. 1990. Bisphosphonate: Ein neues Therapieprinzip bei Calcium- und Knochenstoffwechselerkrankungen. Der Internist 40: 448-455.
- [6] Rodan GA. 1998. Mechanisms of action of bisphosphonates. Annu Rev Pharmacol Toxicol 38:375-388.
- [7] Sato M, Grasser W, Endo N, et al. 1991. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest 88:2095-3105.
- [8] Viereck V, Emons G, Laick V, et al. 2002. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun 291:680-686.
- [9] Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, et al. 1997. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. Age Ageing 26:359-365.
- [10]Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. 2000. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 343:604-610.
- [11]Weber TJ, Drezner MK. 2001. Effect of alendronate on bone mineral density in male idiopathic osteoporosis. Metabolism 50:912-915.
- [12] Ringe JD, Faber H, Dorst A. 2001. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab 86:5252-5255.
- [13] Beckmann GR, Keck E. 2003. Osteologie im Druck.

Prof. Dr. Dr. E. Keck, Wiesbaden

Hypogonadale Männer

Erste Ergebnisse zur Langzeitbehandlung mit Testosteron-Gel

Nachdem aus der kalifornischen Arbeitsgruppe um Ronald Swerdloff und Christina Wang zunächst Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Androgen-Substitutionstherapie bei hypogonadalen Männern mit Testosteron-Gel über einen Zeitraum von sechs Monaten veröffentlicht wurden, liegt jetzt der erste Bericht über ein dreijähriges Follow-up dieser Studie vor. Daraus ist ersichtlich, dass die berichteten positiven Wirkungen dieser Behandlung auf die Körperzusammensetzung, die Knochenmineraldichte, die Sexualfunktionen und die Psyche über den gesamten Untersuchungszeitraum aufrechterhalten werden (Swerdloff und Wang, 2003).

Hormonwerte bleiben im Normbereich

Durch Anwendung von Testosteron-Gel steigt der Serum-Testosteronspiegel dosisabhängig und kann individuell so eingestellt werden, dass er sich kontinuierlich im Normbereich bewegt. Die Studienteilnehmer trugen sich täglich 5 g, 7,5 g oder 10 g des Gels im Bauch-, Schulter- oder Oberarmbereich auf.

Der Spiegel an Dihydrotestosteron im Serum nahm unter der Behandlung signifikant zu, ohne jedoch die obere Grenze des normalen Bereichs für erwachsene Männer zu überschreiten. Die Serum-Estradiolspiegel stiegen unter der Testosteronsubstitution bis zum 18. Behandlungsmonat an, blieben aber stets im Normbereich.

Die Konzentration der Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) im Plasma wurde unter der kontinuierlichen Testosteronzufuhr supprimiert.

Verschiebung der Fett-Muskel-Relation

Das Gesamtgewicht veränderte sich während der dreijährigen Behandlungsdauer nicht. Die Abnahme der Körperfettmasse war in den ersten sechs Monaten mit durchschnittlich 2 kg am stärksten ausgeprägt und verringerte sich während eines Jahres nochmals um fast 1 kg. Diese Abnahme blieb weiterhin bestehen. Die Muskelkraft in den Armen und Beinen nahm allerdings nur insignifikant zu. Ohne ein entsprechendes Training der Muskulatur ist ein Kraftzuwachs wohl nicht zu erreichen.

Knochenmineraldichte nimmt signifikant zu

Die Knochenmineraldichte der Wirbelkörper und des Beckenknochens wurde mittels der DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) bestimmt. Nach 30 Monaten Behandlungsdauer mit Testosteron-Gel wurde eine Zunahme der Knochenmineraldichte von

durchschnittlich 0,037 g/cm² registriert. Die Veränderungen im Beckenknochen waren weniger stark ausgeprägt.

Auswirkungen auf das Blutbildungssystem

Der Hämoglobingehalt des Blutes und der Hämatokrit stiegen zunächst an, erreichten aber zumeist nach 5 bis 6 Monaten ihren Höchststand. Bei 14 % der Patienten überstiegen die Hämoglobin-Konzentration und der Hämatokrit zu irgendeiner Zeit kritische Werte von 18 g/dl bzw. 56 %. In diesen Fällen wurde entweder die Testosteron-Dosis reduziert oder die Therapie vorübergehend unterbrochen.

Blutfettwerte bleiben annähernd stabil

Im Beobachtungszeitraum wurden keine signifikanten Veränderungen des Gesamt- und LDL-Cholesterins dokumentiert. Hingegen nahm das HDL-Cholesterin zwar nur geringfügig aber signifikant ab.

Überwachung der Prostata schafft Sicherheit

Die Prostata wurde engmaschig mit PSA-Bestimmungen, digitalen rektalen Untersuchungen und Ultraschall überwacht. Innerhalb von 36 Monaten stieg die Serum-PSA-Konzentration durchschnittlich um 0,37 ng/ml. Der für diese Studie festgelegte Grenzwert von 5,5 ng/ml wurde von 7 der 163 Teilnehmer überschritten.

Bei zwei Männern mit erhöhten PSA-Werten wurde in den Biopsien ein Prostatakarzinom nachgewiesen. Wie die Autoren darlegen, ist absolut nicht nachprüfbar ob diese Fälle der Langzeit-Testosteronbehandlung anzulasten sind. Angesichts der hohen Prävalenz an Prostatakarzinomen in der älteren männlichen Bevölkerung sind Erkrankungen während eines längeren Behandlungszeitraums zu erwarten.

Jüngere und ältere Männer sprechen gleich gut an

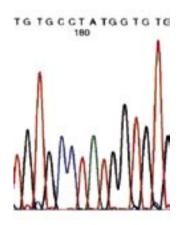
Der Vergleich zweier Altersgruppen – eine mit einem mittleren Alter von 63 Jahren und eine mit durchschnittlich 47,5 Jahren – erbrachte eine weitgehende Übereinstimmung der Behandlungsergebnisse. Es gab keine Unterschiede bezüglich der Veränderung der Körperzusammensetzung und des Zuwachses an Knochenmineraldichte. In beiden Gruppen traten keine Hautreizungen auf.

Literatur:

Swerdloff RS, Wang C. 2003. Threeyear follow-up of androgen treatment in hypogonadal men: preliminary report with testosterone gel. The Aging Male 6:207-211 Red. •

Noonan-Syndrom

Mutiertes Phosphatase-Gen als eine Ursache identifiziert



Beim Noonan-Syndrom handelt es sich um eine genetische Erkrankung, die hauptsächlich durch unterschiedlich stark ausgeprägte dysmorphe Gesichtszüge, einen proportionierten Kleinwuchs, gelegentliche Pterygiumbildung, Fehlbildungen innerer Organe wie insbesondere des Herzens und einen Maldescensus testis mit häufig auftretenden Fertilitätsstörungen gekennzeichnet ist. Diese Entwicklungsstörung tritt mit einer Prävalenz von 1:2.500 bis 1:1.000 relativ häufig auf. Ihre Pathogenese ist noch weitgehend unklar. Doch erst kürzlich ist es gelungen, ein Gen dingfest zu machen, dessen Mutabilität unter anderem als Ursache der kardialen Fehlbildungen beim Noonan-Syndrom angesehen wird [1-3].

Es gibt kein "männliches" Turner-Syndrom

Verschiedene klinische Merkmale beim Noonan-Syndrom erinnern an das Ullrich-Turner-Syndrom, so dass ursprünglich die irreführenden Bezeichnungen "männliches Turner-Syndrom" oder "weibliches Pseudo-Turner-Syndrom" gebräuchlich waren. Doch anders als beim Ullrich-Turner-Sydrom handelt es sich beim Noonan-Syndrom weder um eine zahlenmäßige, noch um eine strukturelle Chromosomenanomalie. Vielmehr liegt eine autosomal-dominant vererbliche, genetische Entwicklungsstörung vor.

Das Noonan-Syndrom tritt sporadisch oder familiär auf und betrifft beide Geschlechter gleichermaßen. Die Diagnose ließ sich bis vor kurzem ausschließlich klinisch stellen.

Das äußere Erscheinungsbild beim Noonan-Syndrom weist charakteristische Merkmale im Gesichtsbereich auf. Typisch sind eine breite Stirn, weit auseinander liegende, schräg stehende Augen, hängende Oberlider und breite Nasenflügel.

Charakteristische Hinweise liefern ferner ein kurzer Hals und eine Pterygiumbildung (Abb.). Bei Neugeborenen ist der Nackenbereich durch überschüssige Haut oft in Falten gelegt. Die Ausprägung des Noonan-Phänotyps ist sehr variabel, so dass einige Betroffene kaum auffällig sind. Auch mit zunehmenden Alter sind die Symptome weniger prägnant. Bei Jungen kann neben Auffälligkeiten im Habitus und im Echokardiogramm auch ein Kryptorchismus als Hinweis auf das Vorliegen eines Noonan-Syndroms dienen.

Berichtet wird von einer geringen bis mittelgradigen Retardierung. Eine solche kann möglicherweise aber auch durch das Wahrnehmen der Andersartigkeit begünstigt sein.

Neuerdings ist ein genetischer Test möglich

Bereits vor knapp zehn Jahren ist es gelungen, den Sitz für ein vermutetes ursächliches Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 12 einzukreisen. Zugleich wurde aber auch erkannt, dass



beim Noonan-Syndrom offenbar eine beträchtliche genetische Heterogenität vorliegt. Das bedeutet wiederum, dass verschiedene Genotypen durch einen ähnlichen Phänotyp repräsentiert werden.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben kürzlich ein Gen (PTPNII) auf dem Chromosom 12 identifiziert, das bei 30 % bis 50 % der daraufhin untersuchten Noonan-Patienten mutiert ist [1-3]. Das PTPN11-Gen wird insbesondere im Herz, Gehirn und Skelettmuskel exprimiert. Sein Proteinprodukt hat Einfluss darauf, wie stark Zellen auf externe Signale wie z.B. Wachstumsfaktoren reagieren. Es handelt sich um eine Protein-Tyrosin-Phosphatase (SHP-2), die unter anderem im Rahmen der Entwicklung der kardialen Semilunarklappen eine wichtige Rolle spielt.

Intrazelluläre Phosphatasen sind zumeist spezialisierte Enzyme, die Phosphatreste von bestimmten funktionellen Proteinen abspalten. Sie beeinflussen dadurch die Dauer des aktiven Zustands solcher Proteine. Darüber hinaus wechseln diese Phosphatasen selbst zwischen einem aktiven und einem inaktiven Zustand hin und her. Bei den identifizierten Mutationen von SHP-2 tritt jeweils ein funktioneller Zugewinn ein (gain of function), d.h. sie sind fortwährend aktiv.

Die Entdeckung von Mutationen im PTPN11-Gen bei einem Teil der Patienten mit Noonan-Syndrom, rückt diese Entwicklungsstörung in den Kreis von Krankheiten, deren phänotypische und klinische Diagnose durch eine genetische Analyse abgesichert werden kann. Hiervon verspricht man sich eine Optimierung der therapeutischen Vorgehenswei-

se. Unter anderem gibt es Beobachtungen, dass im Wachstum zurückbleibende Jugendliche mit einem Noonan-Syndrom ebenso erfolgreich mit Wachstumshormon behandelt werden können wie Turner-Patientinnen.

Lageanomalien der Hoden müssen frühzeitig korrigiert werden

Sowohl bei Jungen als auch Mädchen mit Noonan-Syndrom tritt die Pubertät zumeist verzögert ein. Therapeutisch kann hierbei in gleicher Weise wie bei der konstitutionellen Pubertas retarda vorgegangen werden.

Während bei Mädchen die weitere Geschlechtsentwicklung meist regelhaft verläuft, kommt es bei Jungen in etwa 60 % der Fälle zu einer Hodendeszensusstörung. Als Folge hiervon bestehen bei einem Großteil der Noonan-Patienten Fertilitätsstörungen. Man findet teilweise Männer mit Oligozoospermie oder Azoospermie. Ferner ist die Testosteronproduktion durch die Lageanomalie der Hoden unter Umständen eingeschränkt. Es empfiehlt sich daher die Lageanomalie der Hoden bereits frühzeitig zu korrigieren.

Literatur:

- [1] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. 2001. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet 29:465-468.
- [2] Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. 2002. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet 70:1555-1563.
- [3] Kosaki K, Suzuki T, Muroya K, et al. 2002. PTPN11 (Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. J Clin Endocrinol Metab 87:3529-3533.

Red. ♦

"Stumme" Gallensteine sind keineswegs immer klinisch stumm

als eine Art Frauenkrank- le Symptome an. Sie klagten heit, da deutlich mehr Frau- über vermehrte Blähungen, en als Männer unter Gal- über Sodbrennen, Schmerzen lensteinen leiden. Koliken und Druckgefühle im Oberbekommen und entsprechend bauch sowie über Nahrungsoperiert werden. Allerdings mittel-Unverträglichkeiten sind Literaturberichten zu- und das speziell bei fetten folge die meisten Gallenstei- Speisen – Symptome, die so ne klinisch stumm, sie sollen, manchem Manne wohlverso heißt es, den Gallenstein- traut sind. Gut ein Viertel der trägern keine Beschwerden Befragten gab sogar schwere verursachen.

Hierbei könnte es sich um ei- qualität an. nen gravierenden Irrtum handelt und dabei kommt nun Jüngst, dass bei dyspeptischen direkt auch die Männerge- Beschwerden stets Gallensteisundheit ins Spiel. Denn auch ne als Ursache ausgeschlosdie vermeintlich stummen Gal- sen werden müssen. Werden lensteine verursachen zum Teil sie quasi als Zufallsbefund erhebliche Beschwerden, wie festgestellt, so muss sorgfäleine Pilotstudie an der Uni- tig nach potenziellen gastroversität München ergeben intestinalen Symptomen gehat. Dort befragte eine Ar- fragt werden. Treten diese beitsgruppe um Professor Dr. auf, so sollte nach Jüngst mit Dieter Jüngst 35 Personen mit Ursodeoxycholsäure behandelt diagnostizierten "asymptoma- werden. Denn unter der Galtischen" Gallensteinen danach, lensäure bildet sich der Symob sie nicht doch gastrointes- ptomenkomplex meist rasch tinale Beschwerden haben und zurück. Es kommt, das wurde inwiefern dadurch die Lebens- bei symptomatischen wie auch qualität beeinflusst ist.

die Mediziner überraschend: ner zu Komplikationen und es Menschen mit vermeintlich tion notwendig. stummen Gallensteinen hatten tatsächlich keine Beschwerden", berichtete Jüngst beim 139. Falk Symposium in Bericht vom 139. Falk Symposium Freiburg. Mehr als die Hälfte der Patienten aber gaben leich- Freiburg

Gallensteine gelten allgemein te bis mäßige gastrointestina-Beschwerden mit ausgeprägten Einbussen bei der Lebens-

Die neuen Daten zeigen laut bei asymptomatischen Patien-Das Ergebnis war selbst für ten gezeigt, außerdem selte-"Nur rund ein Sechstel der wird auch seltener eine Opera-

> "Gallensteine: Pathogenese und Therapie", 15. bis 16. Januar 2004, $CV \diamond$

Zentromer **ACPT** Pankreatisches/ KLK1 renales Kallikrein KLK15 **PSA** KLK3 Humanes glandu-KLK2 läres Kallikrein 2 KLK4 Prostase KLK5 Protease M/ KLK6 Neurosin KLK7 Neuropsin/ KLK8 Ovasin KLK9 KLK10 Hippostasin KLK11 KLK12 KLK13 KLK14 Siglec-9

Gewebskallikreine

Prostata-spezifisches Antigen (PSA) und andere Krebs-Biomarker

Auf dem langen Arm des Chromosoms 19 befindet sich die größte zusammenhängende Ansammlung von Serin-Protease-Genen im menschlichen Genom. Ihre Proteinprodukte bilden die Familie der Gewebskallikreine mit 15 bekannten Mitgliedern, von denen das PSA als Krebsmarker eine herausragende Stellung einnimmt. Aber auch verschiedene andere Gewebskallikreine rücken zunehmend in den Blickpunkt des medizinischen Interesses. In jüngster Zeit mehren sich Berichte aus der klinischen Forschung, die mehreren Gewebskallikreinen eine Rolle als Biomarker bei andrologischen und gynäkologischen Krebserkrankungen beimessen.

PSA-Verwandtschaft in der Kallikrein-Familie

Die Gewebskallikreine werden heute dem Plasmakallikrein (Fletcher-Faktor) als eigene Gruppe gegenüber gestellt. Ihre Anzahl hat sich in den letzten Jahren rasant von zunächst drei auf nunmehr 15 erhöht. Nach Abschluss des Human Genome Projects ist jetzt aber davon auszugehen, dass damit alle Mitglieder dieser Proteinfamilie entdeckt worden sind.

Die Benennung der Gewebskallikreine erfolgt am rationalsten durch Nummerierung von 1 bis 15. Nach dieser Nomenklatur ist PSA das humane Kallikrein 3 (hK3) und sein kodierendes Gen wird als KLK3 bezeichnet.

Gen-Lokus 19q13.3-q13.4: Die Richtung, in der die Transkription der einzelnen Gene erfolgt, ist durch die Richtung der Pfeile angegeben. In der Darstellung deutet die Intensität des Grüns an, wie stark das Gen in

der Prostata exprimiert wird.

Kallikrein-Expression verschiedener Gewebe

Auffallend viele Kallikreine werden in Organen gebildet, die von Sexualsteroiden abhängig sind oder selbst solche bilden. Neben der Prostata sind dies insbesondere die Brustdrüse, die Ovarien und die Hoden.

Bis vor kurzem ging man davon aus, dass PSA – wie es die Benennung suggeriert – tatsächlich ausschließlich in der Prostata produziert wird. Doch bei Untersuchungen mit ultrasensitiven Methoden wie der reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion wurde nachgewiesen, dass PSA in geringer Menge auch in verschiedenen anderen Geweben

exprimiert wird. Allerdings ist ihr Beitrag zum Plasma-PSA-Spiegel unerheblich.

Das PSA ist nicht das einzige Gewebskallikrein, das in der Prostata gebildet wird. Von den 15 Vertretern der Enzymfamilie wurden immerhin 11 in der Prostata nachgewiesen. Ihre jeweilige Konzentration in der Samenflüssigkeit ist allerdings deutlich bis erheblich geringer als die des PSA.

Steroidhormon-regulierte Transkription

Die Transkription der meisten – wenn nicht aller – Kallikrein-Gene steht unter der Kontrolle von Steroidhormonen. In der Prostata wird neben der Expression des PSA auch die von hK2, hK4, hK12 und wahrscheinlich weiterer Kallikreine durch Androgene stimuliert.

Verschiedentlich wurde darüber berichtet, dass Kallikreine in zahl-

Telomer

reichen kultivierten Krebszellen durch Steroidhormone zum Teil gewebsspezifisch reguliert werden. Beispielsweise wird die Transkription von KLK12 in Prostatakarzinomzellen durch Androgene und Gestagene hochreguliert, in Mammakarzinomzellen hingegen durch Östrogene und Gestagene.

Am besten untersucht ist die Regulation der PSA-Transkription in den sekretorischen Epithelzellen der Prostata: Die Promotor- und Enhancer-Region des PSA-Gens enthält eine Reihe von Androgen-Response-Elementen (ARE), durch die die Transkription positiv gesteuert wird. In Gegenwart von Testosteron werden Androgen-Rezeptoren aktiviert, binden an die ARE des PSA-Gens und bewirken, dass die Transkription weit über das basale Niveau angehoben wird.

Welche biologische Rolle haben Gewebskallikreine?

Gut untersucht ist die primäre Wirkungsweise des pankreatisch, renalen Kallikreins (hK1): Es spaltet Kininogen, wobei das vasodilatorische Peptid Kinin entsteht, das wichtige kardiovaskuläre und renale Schutzfunktionen ausübt.

Die Funktion von PSA ist seit längerem bekannt: Es hat eine Substratspezifität, die der des Chymotrypsins ähnlich ist. In erster Linie werden durch die Aktivität von PSA Seminogelin I und II sowie auch Fibronektin hydrolysiert. Dies dient der Verflüssigung des nach der Ejakulation im Seminalplasma entstehenden Koagulums.

Im Gegensatz zum PSA hat hK2 eine Substratspezifität,

die eher der des Trypsins entspricht. Doch auch hK2 spaltet im Seminalplasma Seminogelin I und II. Diese Funktion ist allerdings nur von untergeordneter Bedeutung, da die hK2-Konzentration nur 1 % bis 5 % der des PSA beträgt.

Auf eine wesentliche physiologische Rolle von hK2 weisen Befunde hin, wonach es durch Abspalten eines Peptids von Pro-PSA im Seminalplasma die enzymatisch aktive Form des PSA freisetzt.

Gewebskallikreine in Enzym-Kaskaden eingebunden?

Überaus interessante Spekulationen über die Funktionen der Gewebskallikreine lassen sich anstellen, wenn man Analogien zu anderen Serin-Protease-Familien in Betracht zieht. Denn es ist ein verbreitetes Prinzip, dass Proteasen in einer Reaktionskaskade jeweils ein nachgeschaltetes Enzym katalytisch aktivieren. Beispiele hierfür bilden die Gerinnungskaskade, die Fibrinolyse und die Aktivierung des Apoptose-Programms.

Anhaltspunkte für das Vorliegen von Kallikrein-Kaskaden liefert das Vorkommen jeweils einer Reihe solcher Enzyme in verschiedenen Geweben. Zudem sind Beispiele gegenseitiger Aktivierung bekannt: In der Prostata wird PSA nicht nur von hK2 sondern auch von hK15 und deutlich effektiver von hK4 aktiviert.

Expression der Kallikreine bei verschiedenen Krankheiten

Bei verschiedenen Erkrankungen der Prostata gelangt ver-

mehrt PSA ins Blut. Dies wird insbesondere zur Diagnostik und Kontrolle des Therapieverlaufs bei Prostatakarzinomen herangezogen. Dennoch gehört PSA zu den Kallikreinen, deren Produktion in Prostatakarzinomen herunterreguliert ist. Im Gegensatz dazu steigt die Expression von hK2, das auch als humanes glanduläres Kallikrein bezeichnet wird, von benignem Epithel über die intraepitheliale Neoplasie (PIN) bis hin zu Prostatakarzinomen an [1].

Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass hK2 allein oder in Verbindung mit PSA als diagnostischer und prognostischer Marker für Prostatakarzinome geeignet ist [2]. Eine unlängst durchgeführte Untersuchung der Substratspezifität erbrachte Hinweise darauf, dass hK2 bei der Entstehung von Prostatakarzinomen eine Rolle spielt [3].

Darüber hinaus spielen beim Prostatakarzinom auch KLK10 und KLK15 eine Rolle. Ersteres ist in aggressiven Tumoren herunterreguliert, letzteres hingegen überexprimiert. Ferner wurden kürzlich Antikörper gegen hK11 hergestellt, mit denen das Kallikrein im Serum bestimmt werden kann. Diese Analyse soll bei Männern zur Diagnose von Prostatakarzinomen und bei Frauen von Ovarialkarzinomen Verwendung finden [4].

Interessanterweise wird PSA auch in Mammakarzinomen produziert. Gegenwärtig wird untersucht, ob es hierbei als Tumormarker dienen kann.

In letzter Zeit mehren sich Befunde, die auf die Verwendbarkeit von Kallikreinen als Biomarker bei der Diagnose und Prognose von Ovarialkarzinomen hindeuten. Neben anderen Kallikreinen werden in epithelialen Ovarialkarzinomen auch hK11 und hK15 exprimiert. Man nimmt an, dass sie in die ovarielle Karzinogenese involviert sind. Während die vermehrte Bildung von hK11 auf eine verlangsamte Progression hindeutet, steht bei einer Überexpression von hK15 zu befürchten, dass das progressionsfreie und Gesamtüberleben erheblich verkürzt sind [5].

Literatur:

- [1] Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW. 1998. Human kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. Crit Rev Clin Lab Sci 35:275.368:
- [2] Nam RK, Diamandis EP, Toi A, et al. 2000. Serum human glandular kallikrein-2 protease levels predict the presence of prostate cancer among men with elevated prostatespecific antigen. J Clin Oncol 18 (5): 1036-42.
- [3] Cloutier SM, Chagas JR, Mach J-P, et al. 2002. Substrate specificity of human kallikrein 2 (hK2) as determined by phage display technology. Eur J Biochem 269: 2747-2754.
- [4] Diamandis EP, Okui A, Mitsui S, et al. 2002. Human kallikrein 11: a new biomarker of prostate and ovarian carcinoma. Cancer Res 62:295-300.
- [5] Fracchioli S, Borgono CA, Yousef GM, et al. 2003. Human kallikrein 11 (hK11) and 15 (hK15) expression in ovarian cancer: new independent predictive and prognostic factors. Proc Am Soc Clin Oncol 22:861 (abstr 3462).

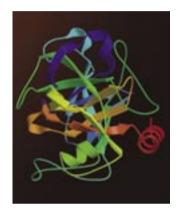
Neuere Reviews:

- Diamandis EP, Yousef GM. 2002. Human tissue kallikreins: a family of new cancer biomarkers. Clin Chem 48:1198-1205.
- [2] Yousef GM, Diamandis EP. 2000. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. Endocr Rev 22:184-204.

Prof. Dr. JF Schindler, Mülheim/Ruhr •

Prostatakrebsfrüherkennung

Wie lassen sich Sensitivität und Spezifität des PSA-Tests steigern?



Bei aller Kritik, die der Prostatakrebsfrüherkennung mittels PSA-Test entgegengebracht wird, steht dennoch außer Frage, dass PSA unter allen bekannten Tumormarkern eine herausragende Stellung einnimmt. Was aber immer wieder Skeptiker eines PSA-Screenings auf den Plan ruft, ist insbesondere der hohe Anteil falsch positiver Ergebnisse, durch den – so jedenfalls die Befürchtung der Kritiker – bei zu vielen Männern unnötige Behandlungen mit zum Teil gravierenden gesundheitlichen Folgen initiiert werden. Um die noch unbefriedigende Spezifität des PSA-Tests zu steigern, werden eine Reihe viel versprechender Ansätze verfolgt. Mit fortschreitender Erforschung der PSA-Gen-Expression, der PSA-Biosynthese, des PSA-Metabolismus und der PSA-Verbreitung offenbarte sich eine komplexe PSA-Biologie, an der eine Reihe verschiedener PSA-Molekülformen beteiligt sind. In dieser Heterogenität liegt zugleich die Chance, Analyseverfahren zu entwickeln, deren Informationswert dem herkömmlicher PSA-Tests überlegen ist.

Erhöhte PSA-Werte nicht nur bei Prostatakrebs

Die doch verhältnismäßig geringe Spezifität des herkömmlichen PSA-Tests, d. h. der relativ hohe Anteil falsch positiver Ergebnisse beruht im Wesentlichen darauf, dass PSA eben kein spezifisches Produkt maligner Prostata-Epithelzellen ist, sondern in der gesunden Prostata natürlicherweise in großer Menge in die Samenflüssigkeit sezerniert wird. Wenn vermehrt PSA im peripheren Blut auftaucht kann das auf ein Prostatakarzinom hindeuten, daneben aber auch verschiedene andere Gründe haben: Zum einen spielt die Größe der Prostata eine Rolle. Demzufolge überlappen sich die Bereiche der Serum-PSA-Konzentrationen, die bei Männern mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und bei Patienten mit dem Frühstadium eines Prostatakarzinoms gemessen werden.

Ferner können andere Erkrankungen der Prostata wie insbesondere eine Prostatitis zu einem vermehrten Übertritt von PSA in die Zirkulation führen. Selbst mechanische Belastungen der Prostata, aber auch Ejakulationen werden für einen Anstieg der Serum-PSA-Konzentration verantwortlich gemacht. Nicht zuletzt ist zu berücksichtigen, dass die Plasma-PSA-Konzentration physiologischerweise bis zu 30 % schwanken kann.

Vielfach wird fälschlicherweise davon ausgegangen, dass der erhöhte Plasma-PSA-Spiegel bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms auf eine vermehrte Bildung von PSA im malignen Gewebe zurückzuführen sei. Dass dem jedoch nicht so ist, zeigen Messungen der Konzentration des PSA im Tumorgewebe [1]. Hierbei ließ sich gerade in den aggressiveren Prostatakarzinomen sogar eine Verminderung der PSA-Produktion nachweisen [2].

PSA existiert in zahlreichen Molekülvarianten

Das Prostata-spezifische Antigen trägt seinen Namen quasi zu Recht. Denn auch wenn sich herausgestellt hat, dass PSA in geringem Umfang von mehreren Organen gebildet wird, entstammt das im Blut mit Antikörpern nachweisbare PSA praktisch ausschließlich der Prostata. Allerdings handelt es sich bei dem, was als so genanntes Gesamt-PSA (t-PSA) im Serum bestimmt wird, um ein Konglomerat unterschiedlicher Moleküle.

In den Epithelzellen der Vorsteherdrüse wird das PSA-Gen (*KLK3*) in Androgen-abhängiger Weise exprimiert. Die Prostata-Epithelzellen produzieren in ihrem Proteinsyntheseapparat das Pro-PSA und entleeren ihre sekretorischen Vesikel an der apikalen Oberfläche. Somit gelangt das enzymatisch noch inaktive Pro-PSA in die Samenflüssigkeit. Hier entsteht durch enzymatische Abspaltung der kur-

zen Pro-Peptidsequenz relativ rasch das biologisch aktive PSA. Gelangt dieses aktivierte PSA aus der Samenflüssigkeit ins Blut, wird es durch Protease-Inhibitoren wie insbesondere das α -1-Antichymotrypsin komplexiert.

Im Seminalplasma ist das aktivierte PSA dem Angriff verschiedener Proteasen ausgesetzt, die bestimmte intramolekulare Peptidbindungen spalten und das PSA dadurch inaktivieren. Gelangen solche inaktivierten Molekülformen ins Blut, lassen sie sich nicht durch Protease-Inhibitoren komplexieren und bilden in der Zirkulation die Fraktion des freien PSA.

Das vollständige, biologisch aktive PSA-Molekül ist nur eines der Proteinprodukte des *KLK3*-Gens. Kürzlich wurden allein 15

unterschiedliche *KLK3*-Transkripte identifiziert, von denen zumindest acht in die entsprechenden Proteinprodukte translatiert werden [3].

Wie gelangt PSA ins periphere Blut?

In den Drüsenendstücken und Ausführungsgängen bilden die Epithelzellen eine physiologische Barriere, die das PSA daran hindert, retrograd in die Blutzirkulation zu gelangen. Die weitgehende Undurchlässigkeit dieser Barriere beruht in erster Linie auf einem dichten Verschluss, der die Epithelzellen miteinander "verschweißt". Dabei handelt es sich um Zonulae occludentes (tight junctions), die zumeist gestaffelt in mehreren Reihen angeordnet sind. Große Moleküle wie PSA können diese Barriere normalerweise nur an Stellen überwinden, in denen die Verbindungen im Rahmen der ständigen Regeneration des Epithels vorübergehend gelöst werden. Auf diese Weise gelangt physiologischerweise aber nur ein verschwindend kleiner Anteil des seminalen PSA ins Blut.

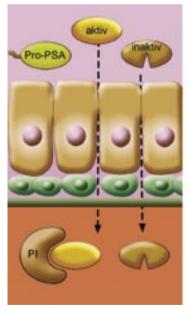
Andererseits gibt es eine Reihe von Faktoren, durch die die physiologische Barriere zwischen dem duktalen und vasalen Kompartiment Schaden nimmt und so zum Teil erheblich durchlässiger wird. Neben Erkrankungen der Prostata können offenbar auch mechanische Manipulationen wie eine digitale rektale Untersuchung zur erhöhten Durchlässigkeit des Epithels führen. Hingegen hat der perineale Druck beim normalen Fahrradfahren keinen Einfluss auf das Ergebnis des PSA-Tests [4].

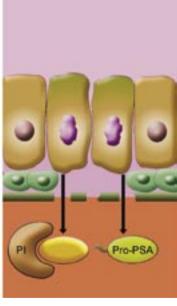
Lässt sich der Informationswert der t-PSA-Messung erhöhen?

Seit das PSA im Serum verbreitete diagnostische Anwendung findet, hat sich in den Köpfen weitgehend der Schwellenwert (Cut-off) von 4 ng/ml festgesetzt, oberhalb dessen eine weitere Abklärung mittels Biopsien erst angezeigt ist. Mit dieser "Rasenmähermethode" werden jedoch in einem beträchtlichen Prozentsatz Prostatakarzinome übersehen. Senkt man indes den Schwellenwert für das Gesamt-PSA auf 2,5 ng/ml, erhöht sich zwar die Sensitivität des Tests erheblich, aber die Anzahl der zu veranlassenden Biopsien steigt unvertretbar hoch an.

Um die Aussagekraft des PSA-Tests zu erhöhen, wurde eine Reihe von Ansätzen verfolgt. Im Wesentlichen wurde untersucht, wie sich die Sensitivität und Spezifität der Testergebnisse durch verschiedene Korrekturen verändern. In solchen Studien löste man sich von einheitlichen Grenzwerten, bezog die dynamische Entwicklung des PSA-Anstiegs ein und berücksichtigte strukturelle Veränderungen der Prostata.

Zieht man in Betracht, dass die PSA-Konzentration im Serum mit dem Alter normalerweise ansteigt, erscheint es sinnvoll, den Cut-off für jüngere Männer deutlich niedriger als 4 ng/ml zu wählen und bei älteren Männern davon auszugehen, dass auch ein Wert leicht über 4 ng/ml noch nicht beunruhigend ist. Es stellte sich allerdings heraus, dass mit dieser Strategie bei den älteren Männern unvertretbar viele Prostatakarzinome übersehen werden.





Modellvorstellung über die PSA-Freisetzung in normalem Prostatagewebe (links) und bei prostatischer intraepithelialer Neoplasie (PIN, rechts): Pro-PSA wird in die Samenflüssigkeit sezerniert. Nach Abspaltung des Propeptids entsteht enzymatisch aktives PSA, das im Drüsenlumen teilweise proteolytisch inaktiviert wird. Ein geringer Teil des aktiven und inaktiven PSA diffundiert durch das Epithel und gelangt in die Zirkulation. Das aktive PSA wird dort an Proteinase-Inhibitoren (PI) gebunden. Bei einer Zerstörung der epithelialen Architektur gelangt vermehrt Pro-PSA und aktiviertes PSA in den Blutkreislauf (nach Balk et al. 2003).

Auch die Geschwindigkeit, mit der der Serum-PSA-Spiegel ansteigt, kann als Prädiktor für das Prostatakarzinomrisiko herangezogen werden. Bei Männern mit erhöhtem PSA-Wert, der noch unter 4 ng/ml liegt, ist das relative Risiko eines Prostatakarzinoms erheblich erhöht, wenn der jährliche Anstieg der Serum-PSA-Konzentration 0,75 bis 1 ng/ml oder mehr beträgt [5]. Zum Beispiel kann bei Männern ab 40 Jahren und einem Serum-PSA-Spiegel von 0,6 ng/ml alle vier Jahre kontrolliert werden. Über die Indikation zur Prostatabiopsie wird dann anhand der PSA-Anstiegsgeschwinigkeit entschieden.

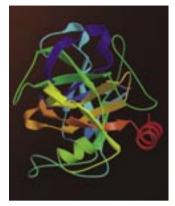
Auch das mittels Ultraschall bestimmte Volumen der Prostata kann herangezogen werden, um Korrekturen am PSA-Wert vorzunehmen. Diese hierbei errechnete so genannte PSA-Dichte berücksichtigt insbesondere den PSA-Anstieg im Blut durch die hyperplastisch vergrößerte Prostata. Allerdings erwies sich die strukturelle Variabilität der Prostata als unberechenbar, so dass es dieser Methode insbesondere an Sensitivität mangelt.

Änderung des Verhältnisses von freiem zu Gesamt-PSA

Bei einer malignen Entartung des Prostataepithels wird nicht nur die Dichtigkeit der epithelialen Barriere herabgesetzt, sonder die Krebszellen verlieren zunehmend die "Orientierung", so dass es für sie keine apikale und keine basale Oberfläche mehr gibt. Mit fortschreitender Entartung löst sich die Barriere im Bereich des Karzinoms völlig auf. Die Krebszellen entleeren ihre Sekretvakuolen auch ins subepitheliale Bindegewebe, von wo aus die sezernierten PSA-Formen direkt in die Blutgefäße aufgenommen werden. Auf diese Weise gelangen auch PSA-Vorläufermoleküle - Pro-PSA - ins Blut. Zudem entzieht sich ein größerer Anteil des PSA der Inaktivierung durch die Spaltung innerer Peptidbindungen. Da es diese Fraktion inaktivierter PSA-Moleküle ist, die im Blut das freie PSA ausmacht, sinkt somit der prozentuale Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA.

Bei Gesamt-PSA-Werten im Bereich zwischen 2,5 und 10 ng/ml empfiehlt sich daher die zusätzliche Bestimmung des freien PSA als sekundären Marker. Bei einem Anteil des freien PSA von mehr als 25 % liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei weniger als 10 %. Beträgt der Anteil des freien PSA indes weniger als 10 %, überwiegt das Prostatakarzinom-Risiko.

Die Rationale für die Messung des komplexierten PSA (cPSA) basiert letztlich ebenfalls auf der Verschiebung des Verhältnisses von freiem und gebundenem PSA bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Bei dieser Methode wird in einem Schritt das freie PSA maskiert und nur das mit Protease-Inhibitoren komplexierte PSA immunologisch bestimmt. Der prädiktive Wert des cPSA ist dem des tPSA überlegen.



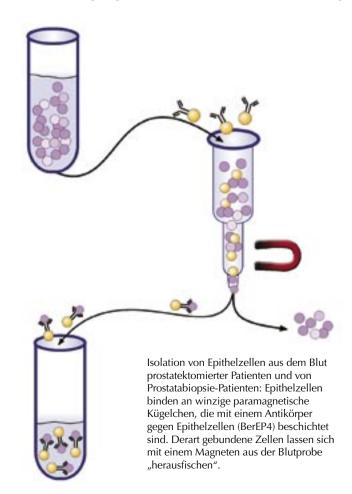
Molekülstruktur von PSA.

Gibt es Krebs-spezifische PSA-Isoformen?

Aus der Vielzahl von PSA-Isoformen versucht man gegenwärtig diejenigen zu identifizieren, die vermehrt von Prostatakarzinomzellen gebildet werden. Durch die Entwicklung von Testverfahren, die auf der Bestimmung solcher Krebs-spezifischer PSA-Isoformen beruhen, erhofft man sich zukünftig eine weitaus verbesserte Option der Prostatakrebsfrüherkennung.

Mit aufwendigen Trennverfahren lassen sich in gereinigten PSA-Proben eine Reihe unterschiedlicher Molekülformen nachweisen. Je nachdem ob die Proben normalem oder kanzerösem Gewebe entstammen, sind unterschiedliche Molekülformen und proteolytische Produkte auffindbar. Die verschiedenen Molekülvarianten unterscheiden sich in erster Linie aufgrund ihres Molekulargewichts. Bei den Analysen von Proben, die aus dem Serum von Prostatakarzinom-Patienten stammten, fehlten auffälligerweise die niedermolekularen PSA-Formen [6].

Bei der Identifizierung und Katalogisierung der verschiede-



nen Molekülvarianten registrierte man zudem, dass sich deren Glykosylierung bei kanzeröser und nicht-kanzeröser Herkunft unterschied. Solche Modifizierungen der Zuckerkomponente von Glykoproteinen ist auch bei anderen Krebsentitäten bekannt

Nachweis PSA-exprimierender Epithelzellen im Blut

Möglicherweise lässt sich die organspezifische Expression des PSA auch in anderer Weise diagnostisch verwerten. In jüngerer Zeit haben verschiedene Arbeitsgruppen den Nachweis dissemnierter Prostata-Epithelzellen im peripheren Blut erheblich verfeinert. Mit Hilfe eines Antikörpers gegen Epithelzellen, der an winzige paramagnetische Kügelchen gekoppelt ist, lassen sich solche Zellen mit einem Magneten aus einer Blutprobe regelrecht herausfischen. Um festzustellen, ob PSA-exprimierende Zellen darunter sind, wird die mRNA aus den Zellen isoliert und mittels RT-PCR (reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion) analysiert.

Als eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen stellte sich heraus, dass Prostatakarzinome bereits in einem sehr frühen Stadium zur Dissemination neigen. Bei etwa 80 % der Patienten, die nach klinischen Gesichtspunkten ein organbegrenztes Prostatakarzinom haben, lassen sich im Blut dennoch PSA-exprimierende Epithelzellen nachweisen. Da es aber nur in 30 bis 40 % der Fälle zu Rezidiven kommt, ist davon auszugehen, dass vielfach so genannte

okkulte Metastasen vorhanden sind, ohne dass es zur klinischen Manifestation der metastasierten Erkrankung kommt.

Was den Nachweis PSA-exprimierender Epithelzellen im Blut unter Umständen diagnostisch wertvoll macht, ist der hohe Grad an Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die anhand von Prostatabiopsien erhalten werden [7]. Insbesondere ist vorstellbar und zu hoffen, dass die okkulten Metastasen als Prädiktor für aggressive Formen von Prostatakarzinomen herangezogen werden können.

Literatur:

- Stege R, Grande M, Carlstrom K, et al. 2000. Prognostic significance of tissue prostate-specific antigen in endocrine-treated prostate carcinomas. Clin Cancer Res 6:160-165.
- [2] Magklara A, Scorilas A, Stephan C, et al. 2000. Decreased concentration of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in malignant vs. nonmalignant prostatic tissue. Urology 56:527-532.
- [3] Heuzé-Vourc'h N, Leblond V, Courty Y, 2003. Complex alternative splicing of the hKLK3 gene coding for the tumor marker PSA (prostate-specific antigen). Eur J Biochem 270:706-714.
- [4] Luboldt H-J, Peck KD, Oberpenning F, et al. 2003. Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. Urology 61: 1177-1180.
- [5] Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. 2002. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. Urology 59:889-893.
- [6] Yoshiki T. 2002. Structural diversity of cancer-related and non-cancer-related prostate-specific antigen. Clin Chem 48:2187-2194.
- [7] Gao C-L, Rawal SK, Sun L, et al. 2003. Diagnostic potential of prostate-specific antigen expressing epithelial cells in blood of prostate cancer patients. Clin Cancer Res 9:2545-2550.

Neuere Reviews:

Balk SP, Ko Y-J, Bubley GJ. 2003.
Biology of prostate-specific antigen.
J Clin Oncol 21:383-391.

PD Dr. H.-J. Luboldt, Essen

Replik auf Leserbrief zum Thema "Chronische Prostatitis" in andrologen.info Oktober (2003), S. 92.

Sehr geehrter Herr Professor Schindler,

ich bin in der Tat entzückt, dass Ihre Zeitschrift korrekt Tribüne ihren Lesern gibt, und Leserbriefe wie den des Kollegen Ulrich Bauer aus Münster in der Oktober-Ausgabe publiziert. Daraus ergibt sich einerseits, dass die Urologen erfreulicherweise mikrobiologisch aktiv sind. Noch.

Andererseits ist es zu bedauern, dass dem uns belehrenden Kollegen folgenden Institutionen und ihrer Publikationen offensichtlich unbekannt sind:

- 1. National Institute of Health in den USA und die neue Prostatitis-Klassifikation (s. Homepage des NIH oder Leitlinien der EAU oder der AUA),
- 2. Europäisch-Urologische Leitlinien aus dem Jahr 2000, Kapitel "UTI",
- 3. Einige Ausgaben der Zeitschrift "Der Urologe", insbesondere das Thema "Harnwegsinfektionen" und CPPS,
- 4. Cochrane Bibliothek (s. Homepage).

Es wäre ratsam sich auch nach den abakteriellen Prostatiditen zu erkundigen oder sich dem nicht unbedingt immer bakteriologisch bedingten Chronic Pelvic Pain Syndrom (CPPS), falls für den Kollegen so eine Noxe existiert, widmen. Ob dann die Betroffenen zum 124-mal kalkulatorische Antibiose über 6 Wochen, Cernilton und Vitamin E akzeptieren würden, wage ich zu bezweifeln.

Da die Patienten heuer auch was zu melden wagen, findet der erfahrene Urologe die Überlegungen der Patienten auf der besten Website des einzigen Prostatitis-Vereins im deutschsprachigen Raum bei www.medizinforum.de/prostatitis/index/html. Ich bin sehr neugierig, wie die Therapie-Tipps des Kollegen dort akzeptiert werden.

Ich rate Herrn Bauer, seinen kritischen Enthusiasmus in die Frage zu investieren, warum die nächste Generation von Urologen eine nur "Barfuss" – Mikrobiologie praktizieren werden darf (siehe aktuelle Weiterbildungsordnung ab Januar 2004), und warum die entsprechenden Verbände dies zugelassen haben.

Mit freundlichem Gruß aus Nürnberg und großem Respekt für Ihre Zeitschrift

O. Savov, Facharzt für Urologie, Belegarzt am Krankenhaus "Martha-Maria", Nürnberg, Sulzbacher Str. 42, 90489 Nürnberg, Tel.: (0911) 533848 Fax: (0911) 557668.

Miktionskontrolle

Zentrale Steuerung der Harnspeicherung und Harnentleerung



Die ohnehin sehr komplexe Koordination von Blasenspeicher- und Blasenentleerungsfunktionen wird zusätzlich durch das soziale Verhalten beim Menschen kompliziert, da es gilt, zur Auslösung der Miktion eine geeignete Gelegenheit abzupassen. Bei der Identifizierung der an der Miktionskontrolle beteiligten Hirnstrukturen sind in den letzten Jahren durch den Einsatz moderner bildgebender Verfahren große Fortschritte gemacht worden. Heute sind in nahezu allen Regionen des Gehirns Nervenzellansammlungen bekannt, die koordiniert zusammenwirken müssen, um die Harnkontinenz zu gewährleisten. Diese Befunde tragen auch zum Verständnis der neurogenen Detrusorhyperreflexie bei, denn als Folge neuronaler Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer, der Multiplen Sklerose, der Parkinsonschen Erkrankung, Tumoren, einem Schlaganfall, Schädelhirntraumen und Rückenmarksverletzungen kommt es nicht selten zur Harninkontinenz.

Die Motorik der Blase wird vom Pons aus kontrolliert

Bereits vor etwa 80 Jahren kam man aufgrund von Tierversuchen zu der Erkenntnis, dass die Kontrolle über die motorischen Abläufe bei der Blasenentleerung im Hirnstamm von einem Zentrum innerhalb des Pons ausgeübt wird. Viele Jahrzehnte später gelang es im dorsomedialen Teil des Pons eine Kerngruppe zu identifizieren (M-Region), die über Nervenleitungen entlang der Seitenstränge des Rückenmarks mit dem sakralen Miktionszentrum in Verbindung stehen.

Klinische Befunde und die Daten moderner Bildgebungsverfahren wie der Positronenemissionstomographie (PET) und der Einzelphotonenemissionscomputertomographie (SPECT) lassen den Schluss zu, dass auch beim Menschen ein pontinisches Miktionszentrum existiert [1, 2].

In lateraler Position befindet sich im Pons ein Kernbereich mit direkter Verbindung zum Onuf'schen Kern im Sakralmark, dessen inhibitorische Neuronen den urethralen Sphinkter geschlossen halten. Dieser bei Tieren als L-Region bezeichnete Nukleus hat offenbar auch ein Äquivalent im menschlichen Hirnstamm.

Gemäß neueren Modellen der Miktionskontrolle fungieren die beiden pontinischen Kerngebiete quasi als Gegenspieler: Normalerweise ist die L-Region aktiviert, deren Wirkung auf den urethralen Sphinkter für Kontinenz zuständig ist. Beim Umschalten auf die M-Region wird das koordinierte motorische Programm für die Miktion in Gang gesetzt.

Das periaquäduktale Grau enthält eine Relaisstation

Weder das M- noch das L-Zentrum im Pons sind über Afferenzen direkt mit dem sakralen Rückenmark verbunden, so dass ihnen keine unmittelbaren Information über den Füllungszustand der Blase zugehen. Die Projektionsfasern aus dem Sakralmark erreichen Neuronen in der grauen Substanz, die den Aquäductus cerebri (Sylvii) umgibt (zentrales Höhlengrau). Vom periaquäduktalen Grau bestehen Faserverbindungen zum

Pons und zu etlichen Bezirken im Vorderhirn.

Nach neueren Vorstellungen befindet sich im periaquäduktalen Grau eine Art Relaisstation, von der aus die beiden pontinischen Zentren umgeschaltet werden. Die Entscheidung hierzu wird in dem verzweigten Netz von Miktionszentren im Vorderhirn getroffen.

Wie reagiert das Gehirn während der Blasenfüllung?

Anhand von Untersuchungen mit gesunden, katheterisierten, männlichen Probanden ließen sich mittels PET-Scans Gehirnareale identifizieren, deren Aktivität sich während der Blasenfüllung ändert [3].

Der regionale Blutfluss im periaquäduktalen Grau nimmt während die Blase mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllt wird deutlich zu. Dieser Befund war aufgrund der sensorischen Verbindung mit dem Sakralmark zu erwarten. Im Hirnstamm erhöht sich mit zunehmender Füllung der Blase auch die neuronale Aktivität im Pons.

Übergeordnete Zentren, die bei der Blasenfüllung mit gesteigerter Aktivität reagieren, befinden sich in den Gyri frontales, den Gyri einguli und in der parietalen Rinde. Von diesen Gehirnregionen ist der vordere Frontallappen seit längerem als eine essentielle Instanz bei der Miktionskontrolle bekannt. Patienten mit Verletzungen in diesem Bereich leiden bekanntermaßen unter Blasenentleerungsstörungen.

Im Zusammenwirken mit weiteren Strukturen des Vorderhirns ist die präfrontale Rinde an der übergeordneten Miktionskontrolle beteiligt [4]. Offenbar ist sie in den neuronalen Prozess eingebunden, der darüber entscheidet, ob Zeit und Ort für eine Erleichterung der Blase geeignet erscheinen.

Harndrang kann unabhängig vom Füllungsgrad entstehen

Als weiteres Ergebnis erbrachten die PET-Untersuchungen bei retrograder Füllung der Harnblase Einblicke in die neuronalen Aktivitäten bei Harndrang. Insbesondere konnte nachgewiesen werden, dass Harndrang und die Wahrnehmung des Füllungsgrades der Harnblase durch unterschiedliche Erregungsmuster im Gehirn gekennzeichnet sind.

Steigt der Drang zur Entleerung der Harnblase, lassen sich nur Gehirnbereiche erkennen, in denen eine Deaktivierung stattfindet. Hierzu gehören der Kortex der Gyri cinguli, der prämotorische Kortex und der Hypothalamus.

Da die Wahrnehmung der Blasenfüllung und des Harndrangs voneinander unabhängig sind, erklärt sich auch aus der Erfahrung des täglichen Lebens. Gesunde Menschen können ohne Probleme eine Zeit lang mit voller Blase ausharren, wenn sich gerade keine Gelegenheit zur Entleerung ergibt. In einer stressigen Situation kann Harndrang aber bereits bei geringem Füllungsgrad entstehen.

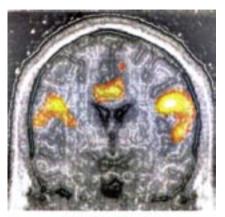
Wie reagiert das Gehirn während der Miktion?

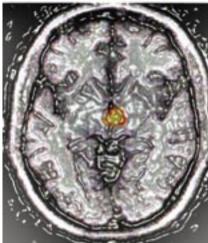
Vergleicht man bei normalen Männern die Aktivitäten des Gehirns während der Miktion mit dem Ruhezustand bei leerer Blase, wird deutlich, dass ein ausgedehntes Netzwerk kortikaler und subkortikaler Regionen an der Koordination der Blasenentleerung beteiligt ist [5]: PET-Scans zeigen einen erhöhten regionalen Blutfluss in Arealen nahe dem postzentralen Gyrus, dem unteren frontalen Gyrus, dem Globus pallidus, im Mittelhirn, im Kleinhirnwurm und der Kleinhirnrinde. Zudem werden etliche Gehirnbezirke unilateral aktiviert.

Untersuchungen an Männern und Frauen lassen in den gleichen pontinischen Regionen Aktivitäten während der Miktion erkennen [1, 2]. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden bezüglich des Blutflusses im rechten Gyrus frontalis inferior registriert. Die Aktivitäten in dieser Gehirnregion sind bei Frauen während der Miktion deutlich schwächer ausgeprägt [2]. Ferner sind Aktivitäten im periaquäduktalen Grau während der Miktion nur bei Männern nachgewiesen worden. Darüber, ob bzw. inwieweit solche geschlechtspezifischen Aktivitätsmuster mit der unterschiedlichen Ausprägung der Dranginkontinenz bei Männern und Frauen im Zusammenhang stehen, kann gegenwärtig nur spekuliert werden.

Literatur:

- [1] Blok BFM, Willemsen ATM, Holstege G. 1997. A PET study on brain control of micturition in humans. Brain 120:111-121.
- [2] Blok BFM, Sturms LM, Holstege G. 1998. Brain activation during micturition in women. Brain 121: 2033-2042.
- [3] Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I. 2001. Brain responses to changes in bladder volume and urge to





PET-Scans (nach Athwal BS, et al. 2001): In der Positronenemissionstomographie (PET) werden β -Strahler wie ¹⁵O eingesetzt. Bei deren Zerfall entstehen Positronen, die mit den in der Körpersubstanz vorhandenen Elektronen zerstrahlen. Dabei entstehen Photonen, die in exakt entgegengesetzter Richtung emittiert werden.

- void in healthy men. Brain 124: 369-377.
- [4] Griffiths D. 1998. Clinical studies of cerebral and urinary tract function in elderly people with urinary incontinence. Behav Brain Res 92:151-156.
- [5] Nour S, Svarer C, Kristensen JKI, Poulsen OB, Law I. 2000. Cerebral activation during micturition in normal men. Brain 123:781-789.

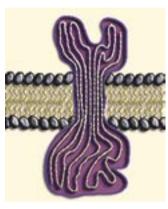
Review:

Fowler CJ. 1999. Neurological disorders of micturition and their treatment. Brain 122:1213-1231.

jfs (

Überaktive Blase

Wie kommt es zu unwillkürlichen Kontraktionen der Blasenmuskulatur?



Die muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, deren Polypeptidkette die Plasmamembran siebenmal durchspannt.

Bei Männern können sich Beschwerden im unteren Harntrakt (LUTS, lower urinary tract symptoms) vorwiegend als Schwierigkeiten beim Wasserlassen bemerkbar machen, oder es stehen eher die Symptome einer Reizblase im Vordergrund. Für Urologen ist indes klar, dass obstruktive und irritative Funktionsstörungen des unteren Harntraktes miteinander in Verbindung stehen. Verschiedene Modelle, mit denen versucht wird, die Pathogenese der überaktiven Blase zu beschreiben, führen die Detrusorinstabilität auf Funktionsanpassungen der glatten Muskulatur als Reaktion auf eine Blasenauslassobstruktion zurück. Auf der anderen Seite wird heute auch diskutiert, dass einem Teil der Fälle von überaktiver Blase primär pathologische Veränderungen im Bereich der Blase zugrunde liegen.

Neuronale Kontrolle des unteren Harntrakts

Die motorische Innervation des unteren Harntrakts besteht aus parasympathischen, sympathischen und somatischen Anteilen (Abb. 1):

Die parasympathischen, präganglionären Neuronen befinden sich im Sakralmark (S2-S4). Ihre Axone erreichen periphere Ganglienzellen im Plexus pelvicus und direkt in der Blasenwand. Deren axonären Endigungen verteilen sich in der Blasenmuskulatur und setzen den exzitatorischen Neurotransmitter Acetylcholin frei.

Sympathische Nervenfasern aus dem thorako-lumbalen Mark (Th11-L2) gelangen über den Nervus hypogastricus zum unteren Harntrakt. Ihre postganglionären Neuronen setzen an ihren Endigungen in der Blasenwand und im Blasenhals Noradrenalin frei. An der Blasenmuskulatur bewirkt Noradrenalin über β 2- und β 3-adrenerge Rezeptoren eine Relaxation. Im Blasenhals wird hingegen durch Aktivierung von α 1-adrenergen Rezeptoren eine Muskelkontraktion hervorgerufen.

Die somatische Innervation des quer gestreiften externen Sphinkters erfolgt aus dem Onuf'schen Kern des sakralen Rückenmarks. Dieser besteht aus inhibitorischen Neuronen, die die Muskelkontraktion und damit den Verschluss des Sphinkters aufrechterhalten.

Die afferenten Axone erreichen den unteren Harntrakt via Nervus pudendus, die Nervi pelvici und den Plexus hypogastricus inferior. Über sie gelangen sowohl propriozeptive Reize, die durch Dehnung der Blasenwand und die Kontraktion von Muskelzellen ausgelöst werden, als auch exterozeptive Reize (Schmerz, Temperatur) über Leitungsbahnen des Rückenmarks ins Gehirn.

Synergismus zwischen Detrusor und Sphinkter

Während der Füllungsphase dehnt sich die Blasenmuskulatur allmählich aus und hält den intravesikalen Druck dadurch niedrig. Der Blasenauslass wird durch den Sphinkter fest umschlossen, so dass kein Urin austreten kann.

Beim willkürlichen Entleeren der Blase wird zunächst die inhibitorische Aktivität der somatischen Nerven aus dem Sakralmark aufgehoben, so dass der Sphinkter relaxiert und der Urin ohne Behinderung abfließen kann. Dabei fällt der Druck in der Blase ab und es kommt synergistisch zur Kontraktion des Detrusors.

Bei einer willentlichen Unterbrechung des Harnflusses durch Anspannen der quer gestreiften Sphinktermuskulatur wird die Kontraktion des Detrusors reflektorisch aufgehoben.

Kontraktionsauslösung im cholinergen System

Unter verschiedenen Mediatoren und den zugehörigen Rezeptor-Systemen, die an der Kontraktion der Blasenmuskulatur beteiligt sind, nehmen das Acetylcholin und die muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren vom Typ 2 und 3 (M2, M3) eine herausragende Stellung ein.

Wie Acetylcholin am Rezeptor wirkt, hängt vom Rezeptortyp ab. Pharmakologisch bedeutsam sind insbesondere die M3-Rezeptoren, durch deren Aktivierung die stärksten Kontraktionsimpulse an die Muskelzellen übermittelt werden. Via M3-Rezeptoren wird über einen G-Protein-gekoppelten Mechanismus ein Phospholipase-C-Isoenzym aktiviert das die Spaltung eines Membran ständigen Phospholipids katalysiert. Das dabei entstehende Spaltprodukt Inositol-Triphosphat stimuliert die Freisetzung von Kalzium-Ionen aus intrazellulären Speichern und führt somit zur Kontraktion der Muskelzelle (Abb. 2).

Welche Rolle spielen die M2-Rezeptoren?

In der menschlichen Harnblase sind M2-Rezeptoren 1,7-mal häufiger als M3-Rezeptoren [1].

Anhand von Biopsie-Material wurde die Verteilung beider Rezeptortypen mittel immunhistochemischer Techniken untersucht: Die M2-Rezeptoren bilden im Urothel und der Lamina propria auffällig spiralförmige Anordnungen, während sie in den tieferen Schichten der Detrusor-Muskulatur nicht vorkommen. Ferner wurde gezeigt, dass die M2-Rezeptoren entlang sensorischer Nervenfasern angeordnet sind, wodurch sich ihr schnurartig aufgereihtes Verteilungsmuster erklärt [2]. Diese enge anatomische Verbindung eröffnet unter Umständen die Möglichkeit, mit M2-Rezeptor-Antagonisten reflektorische Aktivitäten der Blasenmuskulatur zu unterdrücken.

Die Funktion der M2-Rezeptoren besteht neueren Erkenntnissen zufolge unter anderem darin, bei überwiegen des cholinergen Systems während der Blasenentleerung, den vom Sympathikus vermittelten Relaxationsimpulsen entgegenzuwirken.

Neurogene und myogene Grundlagen

Als Ursache einer überaktiven Blase kommen eine Reihe neuronaler Erkrankungen bzw. Schäden in Betracht. Hierdurch wird die willentliche Kontrolle der Blasenentleerungsfunktion außer Kraft gesetzt oder zumindest beeinträchtigt, so dass wie im Säuglings- und Kleinkindalter reflektorische Mechanismen die Kontrolle über die Blasenentleerung ganz oder teilweise übernehmen [3]. Je nachdem, ob eine Nervenschädigung unterhalb oder oberhalb des pontinischen Miktionszent-

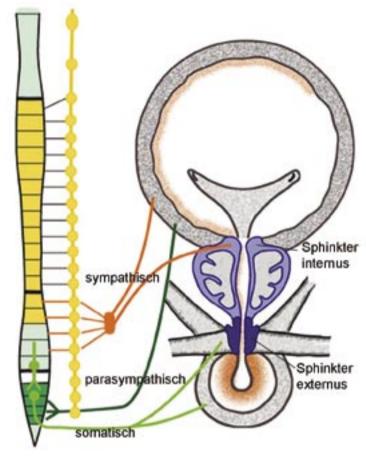


Abb. 1: Sympathische, parasympathische und somatische Innervation von Detrusor, Blasenhals und Sphinkter externus.

rums angesiedelt ist (siehe voranstehender Artikel), tritt eine Sphinkter-Detrusor-Dyssynergie ein bzw. der Synergismus bleibt bestehen.

Nach der neuen Nomenklatur sollte die nicht-neurogene Detrusorüberaktivität, die weithin noch als Detrusorinstabilität bekannt ist, als idiopathische Detrusorüberaktivität bezeichnet werden. Danach wird die Ätiologie der überaktiven Blase wieder als weitgehend unbekannt deklariert. Dem ist aber nicht ganz so, denn sehr häufig lässt sich eine Detrusorüberaktivität auf eine Blasenauslassobstruktion zurückführen. Dieser Zu-

sammenhang ist eine Folge der enormen Plastizität sowohl der Muskulatur als auch der Nerven. Erhöhten Anforderungen passen sich Muskelzellen auf vielfältige Weise an: Sie werden hypertroph, verstärken die elektrische Koppelung untereinander, erniedrigen die Erregungsschwelle und erweitern die Kommunikation mit den Nerven. Letzteres führt langfristig auch zu Veränderungen in den Nerven.

Die glatten Muskelzellen aus dem Detrusor von Patienten mit einer überaktiven Blase verhalten sich anders als die von Patienten mit normaler Blase. Die-

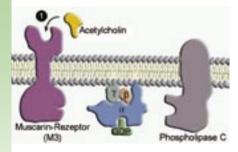
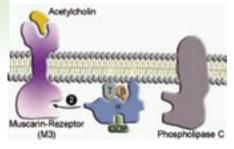
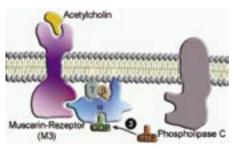


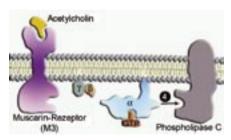
Abb. 2: Wirkweise des muskarinischen Acetylcholin-Rezeptors M3, dessen Aktivierung die Kontraktion der glatten Muskulatur des Detrusors bewirkt: (1) Acetylcholin bindet an der Zelloberfläche an M3.



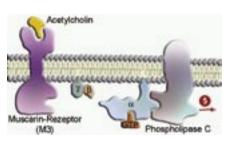
(2) Die zytoplasmatische Domäne von M3 erfährt eine Konformationsänderung und ist dadurch in der Lage, ein Gq-Protein zu binden, an das ein Guanosindiphosphat (GDP)-Molekül angedockt hat.



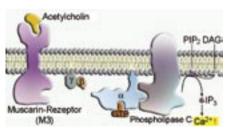
(3) Das GDP wird durch GTP ersetzt



(4) Die α-Einheit löst sich aus dem Verband des G-Proteins und sucht sich eine Phospholipase C.



(5) Durch Binden der α -Einheit wird die Phosphatase C aktiviert.



Die Phospholipase C katalysiert die Spaltung des Membranphospholipids (PIP₂). Hierbei entsteht der second messenger IP₃, der die Freisetzung von Ca²⁺ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirkt.

ses veränderte Verhalten wurde als myogene Grundlage für die überaktive Blase beschrieben [4]. Insbesondere unterscheidet sich die Muskulatur aus überaktiven von der aus gesunden Blasen durch abnorme spontane kontraktile Aktivitäten, eine Überempfindlichkeit gegenüber Agonisten an muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren und eine ausgedehnte elektrische Koppelung der Muskelzellen untereinander.

Dass sich Veränderungen in der Muskulatur als Folge einer veränderten Belastung bei Blasenauslassobstruktionen einstellen, ist erwiesen. Sie können sich möglicherweise aber auch bei neurogenen Störungen entwickeln. Zudem ist davon auszugehen, dass sie als primäre Blasenanomalien eine Rolle in der Pathogenese der überaktiven Blase spielen.

In einer interessanten Theorie darüber, wie unwillkürliche Kontraktionen der Blasenmuskulatur ausgelöst werden, spielen fokale Bereiche eine Rolle, die durch die Kontraktion einiger weniger Muskelzellen gedehnt werden. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass auch in der Speicherphase, während der der Miktionsreflex auf der Ebene des Rückenmarks inhibiert wird, eine begrenzte Erregung der präganglionären Neuronen stattfindet und sich diese auf die leichter erregbaren postganglionären Neuronen überträgt. Solche lokalen Aktivitäten führen in der normalen Blase zu keinem intravesikalen Druckanstieg, da sie sich nicht ausbreiten. In einer instabilen Blase besteht aber eine verstärkte elektrische Koppelung, sodass sich Aktionspotentiale über weite Bereiche der Muskulatur fortpflanzen können.

Literatur:

- Khullar V, Nadler R, Chaliha C, et al. 2003. Muscarinic type 2 receptors on bladder sensory nerves: a new site of drug action for detrusor overactivity? Proceedings of the International Continence Society. 33rd Annual Meeting, Florence, Italy, abstract 146.
- [2] Nadler R, Khullar, Chaliha C, et al. 2003. Distribution of type 2 and 3 muscarinic receptors in the human bladder. Proceedings of the International Continence Society. 33rd Annual Meeting, Florence, Italy, abstract 621.
- [3] De Groat. 1997. A neurologic basis for the overactive bladder. Urology 50(6A Suppl):36-52.
- [4] Brading AF. 1997. A myogenic basis for the overactive bladder. Urology 50(6A Suppl):57-73. jfs ◆

Selbsthilfe und Infos zur Osteoporose für Männer

Auch Männer erkranken an Osteoporose. Jeder siebte Mann ist davon betroffen. Seit 2002 gibt es in Witten-Herdecke die bisher einzige Osteoporose-Selbsthilfegruppe für Männer bundesweit. Alle 4 Wochen gibt es ein Treffen der Betroffenen. Angeboten werden u.a. Wassergymnastik und Informationsveranstaltungen zum Thema. Interessenten können sich an die "Osteoporose Selbsthilfe Männergruppe Witten Wetter Herdecke" wenden. Ansprechpartner: Dieter Debus, Bommerholzerstr. 22, 58452 Witten, Tel. und Fax: 02302/320 55. Auf Anfrage werden auch Informationsbroschüren über Osteoporose verschickt. •

Detrusorhyperaktivität

Bei Symptomen der überaktiven Blase zunächst nicht-invasiv behandeln



Bei Männern, die öfter als achtmal am Tag Wasser lassen, die nachts zweimal oder öfter die Blase entleeren müssen, die häufiger einen plötzlichen imperativen Harndrang verspüren und bei denen der Drang unter Umständen sogar zur Inkontinenz führt, liegen die charakteristischen Symptome einer überaktiven Blase vor. Diese Patienten sollten nach den Empfehlungen, die ein Expertengremium anlässlich des 2nd International Consultation of Incontinence (ICI) ausgearbeitet hat, zunächst möglichst nicht-invasiv behandelt werden. Wenn Infektionen und lokale pathologische Faktoren ausgeschlossen werden können, ist zur Behandlung einer Dranginkontinenz und anderer Symptome einer überaktiven Blase eine Basistherapie indiziert, die ein Blasentraining, Beckenbodenübungen und die medikamentöse Behandlung mit Anticholinergika vorsieht.

Primärbehandlung bei überaktiver Blase

Die jüngeren ICI-Empfehlungen zur Vorgehensweise bei überaktiver Blase sind sehr pragmatisch und tragen im Wesentlichen der enorm hohen Prävalenz sowie den klinischen und sozioökonomischen Konsequenzen dieser "Volkskrankheit" Rechnung. Insbesondere sollen zunächst diejenigen Patienten identifiziert werden, bei denen eine nicht-invasive Primärbehandlung indiziert ist. Diese kann als eine Art Standardtherapie angesehen werden, mit der sich die überwiegende Mehrheit der Patienten zufrieden stellend behandeln lässt. Erst wenn nach acht bis zwölf Wochen keine Besserung eintritt oder sich zwischenzeitlich Komplikationen ergeben, ist eine weitere Abklärung durch einen Spezialisten erforderlich. Die Empfehlungen sind so gehalten, dass neben Urologen zum Beispiel auch Hausärzte danach vorgehen können.

Für Männer mit den Symptomen einer überaktiven Blase ist die Primärtherapie indiziert, wenn anhand einer Basisdiagnostik eine komplexe Ätiologie der Beschwerden und Infektionen auszuschließen sind. Insbesondere ist auf Schmerzen beim Wasserlassen und eine Hämaturie zu achten. Voraussetzung ist zudem, dass kein signifikantes Restharnvolumen nachzuweisen ist. Für die Basistherapie kommen auch Männer in Frage, die nach einer Prostatektomie mit Inkontinenzproblemen belastet sind, deren Ursache in einer Detrusorüberaktivität vermutet wird.

Die Primärtherapie beinhaltet neben Beckenbodenübungen, einem Blasentraining und Verhaltensmaßnahmen – je nach Einschätzung der Beschwerden - auch die medikamentöse Behandlung mit Anticholinergika. Diese werden vom ICI-Komitee nach Auswertung des Datenmaterials als uneingeschränkt empfehlenswert erachtet. Andere Optionen zur medikamentösen Behandlung der Detrusorüberaktivität haben ihre Wirkung in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bislang noch nicht unter Beweis gestellt.

Anticholinergika trotz prostatischer Obstruktion?

Sollte bei Männern mit den Symptomen einer überaktiven Blase auch eine Blasenauslassob-

struktion vermutet werden, sind α -Blocker in Betracht zu ziehen. Auch wenn durch eine Reduktion des Auslasswiderstandes zugleich eine Besserung der Speicherfunktion erwartet werden sollte, lehrt die Erfahrung, dass hierdurch keine den Patienten zufrieden stellenden Ergebnisse erzielt werden.

Aus der Befürchtung heraus, das Ausmaß der Blasenaulassobstruktion unter Umständen doch unterschätzt zu haben, scheuen sich Ärzte oft davor, α-Blocker zugleich mit Anticholinergika einzusetzen. Sie befürchten, damit eine weitere Beeinträchtigung der Blasenentleerung zu riskieren.

Eine gewisse Rückendeckung für die Behandlung von irritativen Beschwerden mittels Anticholinergika bei Patienten mit einer prostatischen Obstruktion gibt eine diesbezügliche Untersuchung mit Tolterodin [1]. Hierbei kam es zu keiner Verschlechterung der Blasenentleerungsfunktion.

Was ist die Rationale für Anticholinergika?

Der bei einer überaktiven Blase häufig entstehende imperative Harndrang, der vielfach auch zur Dranginkontinenz führt, wird durch unwillkürliche Kontraktionen des Detrusors während der Speicherphase hervorgerufen. Daher lässt sich die Wirksamkeit einer medikamentösen Behandlung der Detrusorhyperaktivität daran messen, inwieweit es gelingt solche unbeabsichtigten Kontraktionen zu unterdrücken.

Der Entscheidung für eine Therapie mit Anticholinergika liegt die Erkenntnis zugrunde,

dass es zu einer Kontraktion der Blasenmuskulatur in erster Linie dann kommt, wenn die Aktivität des Parasympathikus (cholinerges System) gegenüber seinem Gegenspieler, dem Sympathikus die Oberhand gewinnt. Hierbei spielt die Reizübertragung an den motorischen Endplatten über aktivierte muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren eine wesentliche Rolle. Die Wirkung des cholinergen Systems auf den Detrusor kann in der überaktiven Blase unter Umständen sogar stärker ausgeprägt sein als in der normalen Blase.

Die so genannten Anticholinergika bzw. Antimuskarinika binden an die muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren, ohne diese jedoch zu aktivieren. Durch das Blockieren eines Teils der Rezeptorpopulation wird die Reizschwelle herabgesetzt. Einige Substanzen blockieren darüber hinaus Kalziumkanäle in der Plasmamembran, reduzieren auch hierdurch die intrazelluläre Kalziumkonzentration und setzen somit die Kontraktilität der Muskelzellen herab.

Wirksamkeit bei allen Präparaten nachgewiesen

In der Bewertung des ICI-Komitees werden sowohl Trospiumchlorid, Oxybutynin, Propiverin als auch Tolterodin bei Detrusorhyperaktivität als wirksam eingestuft. Deren jeweilige Überlegenheit gegenüber Plazebo wird in einer unlängst publizierten Metaanalyse dokumentiert [2].

Unter den vier im Handel befindlichen Präparaten zeichnet sich keines durch eine überlegene Wirksamkeit aus. Auch bei vergleichenden Untersuchungen, wie sie z. B. anlässlich der 15. Deutschen Kongresses der Gesellschaft für Inkontinenzhilfe e.V. in Berlin im November 2003 vorgestellt wurden, kommt man immer wieder zu vergleichbar guten Ergebnissen.

Unterschiede in den Nebenwirkungsprofilen

Acetylcholinergika haben unerwünschte Wirkungen, die bei den verschiedenen Substanzen unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Bei diesen machen sich mehr noch als bei den erwünschten Wirkungen die jeweilige Rezeptor- und Organselektivität bemerkbar. Im Vordergrund stehen Wirkungen an den Speicheldrüsen, so dass es unter Umständen zu einer äußerst lästigen Mundtrockenheit kommt. Diese sehr unangenehme Nebenwirkung tritt am häufigsten mit Oxybutynin auf. Mit Trospiumchlorid und Tolterodin wird die Aktivität der Speicheldrüsen erheblich weniger beeinträchtigt. sodass diese Substanzen von den Patienten deutlich besser toleriert werden.

Häufig nehmen insbesondere ältere Patienten mit einer überaktiven Blase auch noch andere Medikamente ein, die unter Umständen in der Leber verstoffwechselt werden. In diesen Fällen kann es von Vorteil sein, dass durch Trospiumchlorid das P450-Enzymsystem nicht belastet wird.

Patienten empfinden und tolerieren die Nebenwirkungen einer Therapie mir Anticholinergika höchst unterschiedlich. Welches Präparat für welchen Patienten am besten geeignet ist, kann letztlich nur durch Erproben herausgefunden werden.

Wirkungen am Zentralnervensystem

Anticholinerge Wirkstoffe sind für ihre Wirkungen auf das Zentralnervensystem bekannt. Unter anderem sind Verhaltensstörungen, Verwirrtheit, Müdigkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Angstzustände, Halluzinationen, Paranoia und akute Psychosen nachgewiesen worden. Insbesondere ältere Patienten, bei denen die Neurotransmitter-Produktion ohnehin vermindert ist, können betroffen sein. Acetylcholin-Wirkungen sind auch an Gedächtnisfunktionen essentiell beteiligt.

Wie stark eine Substanz am Gehirn wirkt, hängt von ihrer Fähigkeit ab, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Trospiumchlorid ist eine quaternäre Ammoniumverbindung und aufgrund des salzartigen Charakters nicht liquorgängig, sodass zentralnervöse Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind.

Tertiäre Aminoverbindungen wie Tolterodin und Oxybutynin sind hingegen eher lipophil und können daher die Blut-Hirn-Schranke überwinden.

Literatur:

- Abrams P, Kaplan S, Millard R. 2001. Tolterodine treatment is safe in men with bladder outlet obstruction (BOO) and symptomatic detrusor overactivity (DO) [abstract]. Nerourol Urodyn 20:547.
- [2] Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. 2003. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder, systemic review. BMJ 326:841-844.

Martin Thomas, Mülheim/Ruhr

Fatigue

Viel zu selten diagnostizierte Krankheitsentität



Im Rahmen des 2. Münchener Fachpresse-Workshops "Supportivtherapie in der Onkologie", der am 5. November 2003 stattfand, wurde neben Thematiken wie der verzögerten Emesis nach Chemotherapie, der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen, dem Tumorlyse-Syndrom insbesondere auch auf die ungelöste Problematik des Fatigue-Syndroms eingegangen. Die Referentin, Frau Prof. Dr. Petra Feyer (Berlin), wartete mit Befragungsergebnissen auf, wonach Fatigue für Krebspatienten dasjenige Symptom ist, das ihre Lebensqualität am stärksten beeinträchtigt. Erst danach rangieren Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Unterschiedliche Standpunkte von Arzt und Patient

Müdigkeit, Leistungsschwäche und Depression bilden eine Trias, durch die das Fatigue-Syndrom bei Tumorerkrankungen gekennzeichnet ist. Die betroffenen Patienten sind hierdurch in ihrer Lebensbewältigung erheblich eingeschränkt. Allein durch Ruhe und Erholung ist dieser Zustand nicht zu beheben.

Obwohl nach einer Erhebung ca. drei Viertel der Krebspatienten regelmäßig unter Erschöpfung leidet, sieht nur etwa ein Viertel der befragten Ärzte die Notwendigkeit einer Behandlung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Fatigue nicht als eigene Krankheitsentität erkannt wird. Somit bleiben die Tumorpatienten mit ihren unspezifischen Symptomen oft unverstanden und werden daher auch nicht adäquat behandelt.

Unterschiedliche Standpunkte von Arzt und Patient kommen auch darin zum Ausdruck, dass ca. 40 % der Fatigue-Betroffenen eine Behandlung wünscht, aber nur 5 % der Ärzte dies für notwendig erachtet. Andererseits will nur 34 % der Patienten eine Schmerzbehandlung, während das von 94 % der Ärzte als erforderlich angesehen wird.

Fatigue hat psychische, somatische und psychosoziale Ebenen

Die Häufigkeit und Intensität einer Fatigue-Symptomatik sind von der Krebserkrankung und von der eingeschlagenen Therapie abhängig. Das Krankheitsbild ist sehr komplex und kann sich sehr uneinheitlich darstellen.

Als eine der wesentlichen Ursachen des Fatigue-Syndroms ist die Anämie adäquat behandelbar. Hierfür bietet die Therapie mit Erythropoietin eine Erfolg versprechende Therapieoption. Ebenso soll bei Krebspatienten auf metabolische Störungen, eine durch Appetitlosigkeit verursachte Mangelernährung und Übelkeit geachtet werden.

Bei den psychischen Faktoren, die zu den Ursachen eines Fatigue-Syndroms zählen, gehören Angst, mangelnde Krankheitsverarbeitung, Schmerzen und Depression. Je auswegloser sich die Situation mit Andauern der Krankheit und der Behandlungsmaßnahmen darstellt, umso ausgeprägter ist die Müdigkeitssymptomatik.

Die Selbsteinschätzung durch die Patienten hat Priorität

Bei Fatigue steht das individuelle Empfinden der Patienten im Vordergrund. Dem Arzt obliegt es, zu analysieren und zu differenzieren, um zu einer Bewertung der Symptomatik zu gelangen. Zu bedenken ist, dass sich Patienten oft scheuen, ihre anhaltende Erschöpfung zu thematisieren, da sie sie als unvermeidliche Folge ihrer Erkrankung ansehen.

Als eine erfolgreiche Behandlung und Bewältigungsstrategie des Fatigue-Syndroms erweist sich ein vorab geführtes Aufklärungsgespräch mit Hinweisen auf die möglichen Auswirkungen der Krankheit und der Therapie.

Nach Auffassung der Referentin muss Fatigue als tumorabhängiges psychosomatisches Krankheitsbild erkannt werden und damit aus dem Schatten der Tumorbehandlung heraustreten. *Red.* ◆

Erektile Dysfunktion

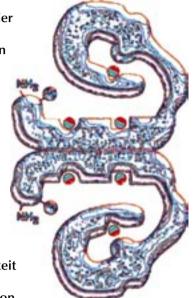
Erweiterte therapeutische Optionen beleben das Geschäft mit der Lust

Das Altertum ist nicht gerade für Prüderie bekannt und auch das Problem der erektilen Dysfunktion – oder wie immer man es damals auch nannte – war offenbar kein Tabu. Hiervon zeugt folgender Vers aus den Erotischen Elegien von Ovid:

"Ist Sie nicht etwa schön, ein gepflegtes, ein sauberes Mädchen, hat sie nicht oft genug, mein ich, mein Wünschen umspielt? Dennoch, endlich am Ziel, mussten bös mir die Kräfte versagen, auf dem Faulbett lag ich, bittere Schmach nur und Last! Ach, so sehr ich ersehnte, und gleiches ersehnte das Mädchen, lendenlahm konnte ich nicht kosten der köstlichen Frucht. ... Was für ein Alter steht mir bevor – sofern mir's bevorsteht – wenn meine Jugend schon jetzt sich ihren Pflichten versagt."

Ovid

Zur damaligen Zeit lag die größte Hilfe im festen Glaube an die Wirksamkeit der zum Teil sehr abstrusen Heilmittelchen. Erst vor wenigen Jahren ist es gelungen, wesentliche Mechanismen beim Zustandekommen einer Erektion zu enträtseln. Umso erstaunlicher ist es, dass betroffenen Männern bereits hochwirksame Präparate angeboten werden, die auch die individuellen Bedürfnisse der Patienten zufrieden stellen können.



Von "Kräuterküchen" und Aberglauben

Über die Jahrhunderte sind unzählige Potenzmittel und Aphrodisiaka propagiert worden, deren Wirkung – wenn überhaupt – wohl zumeist dem festen Glauben daran zuzuschreiben war. Heute weiß man, dass Plazebo-Effekte auf dem Gebiet der erektilen Dysfunktion (ED) eine sichere Bank sind.

Auch wenn die meisten Mittelchen wie die angeblich von Casanova bevorzugten Kräuter Basilikum, Petersilie oder Sellerie sicher eher harmlos waren, ließ sich eine ernsthafte Vergiftungsgefahr bei einigen jedoch nicht ausschließen. Diesbezüglich erlangte ein kleiner Käfer traurige Berühmtheit. An seine Potenz fördernde Wirkung glaubte man schon im antiken

Griechenland. Auch heute noch ist der pulverisierte Käfer als Spanische Fliege zumindest dem Namen nach bekannt.

Entschlüsselung mechanistischer Grundlagen

Die Geschichte der evidence based medicine auf dem Gebiet der ED beginnt mit Yohimbin, einer Substanz aus dem afrikanischen Baum *Coryanthe yohimbe*. Sie entpuppte sich als zentral wirkender $\alpha 2$ -Adrenorezeptorenblocker.

Späterhin erkannte man, dass mit Papaverin, Phentolamin und Prostaglandin Erektionen induziert werden können. Allerdings müssen diese Substanzen in die Schwellkörper injiziert werden, sodass die entsprechenden Präparate keine breitere Anwendung fanden.

Seit den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts gelang es zunehmend die intrazellulären Mechanismen aufzuklären, die in den glatten Muskelzellen des Schwellkörpers zur Relaxation und dadurch zur Auslösung einer Erektion führen. Als Quantensprung hierbei ist sicher die Erkenntnis zu werten, dass Stickstoffmonoxid (NO) eine Reaktionskaskade in Gang setzt, in der zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) entscheidend für das Zustandekommen einer Erektion ist. Dessen Abbau durch das Enzym Phosphodiesterase-5 (PDE5) aufzuhalten, ist heute das erfolgreichste Rezept zur Erektionsförderung. Die verschiedenen PDE5-Inhibitoren unterscheiden sich dabei hinsichtlich ihrer speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften wie der Schnelligkeit des Wirkungseintritts und der Dauer der Wirksamkeit, als auch der pharmakodynamischen Eigenschaften wie insbesondere der Häufigkeit und Intensität von Nebenwirkungen.

Immer mehr Männer suchen ärztliche Hilfe

Nur etwa zehn Prozent der schätzungsweise bis zu sechs Millionen Männer, die in Deutschland unter einer ED leiden, werden bislang behandelt. Dass sich aber immer mehr der Betroffenen dazu entschließen ihr Problem offen anzugehen, lässt sich an dem schnell wachsenden Markt für PDE5-Hemmer ablesen.

Einen wesentlichen Anstoß zu dieser Entwicklung ist der Einführung zweier neuer Präparate zuzuschreiben. Neben Sildenafil sind seit Februar letzten Jahres Tadalafil und einen Monat später Vardenafil auf dem deutschen Markt eingeführt. Die neuen Präparate sind nicht nur eine Bereicherung für die therapeutische Breite, sondern durch ihr Erscheinen wurde die Diskussion über das Thema erektile Dysfunktion in der Öffentlichkeit neu belebt. Das trägt wesentlich dazu bei, Männern bewusst zu machen, nicht ohne Not auf einen bedeutenden Bereich ihres Lebens verzichten zu müssen.

Besonderheiten des Potenzmittel-Marktes

Ungewöhnlich in der Arzneimittelbranche sind die Dominanz und der hohe Bekanntheitsgrad eines Präparates. Mehr als 90 % der Zielgruppe kennen Viagra®, das insofern in einer Reihe mit Coca Cola steht.

Bemerkenswert ist aber auch, dass mit Tadalafil (Cialis®) Anfang letzten Jahres ein Präparat auf Anhieb einen beträchtlichen Marktanteil erobern und diesen auch nach Einführung eines weiteren Präparates bei knapp 30 % stabilisieren konnte.

Als eine weitere Besonderheit auf dem Arzneimittelmarkt ist die Einflussnahme der Patienten auf die Verordnung zu werten. Ein Großteil der Patienten kommt bereits gut informiert und mit konkreten Vorstellungen zum Arzt. Nach den Ergebnissen von Marktforschungsstudien werden 60 %

der Verordnungen von ED-Präparaten vom Patienten selbst initiiert. Sofern keine gesundheitlichen Bedenken oder Kontraindikationen vorliegen, sehen die meisten Ärzte auch keinen Anlass, den Wünschen ihrer Patienten nicht zu entsprechen. Insbesondere spricht nichts dagegen, den Patienten die Möglichkeit zu geben, alle drei Präparate auszuprobieren, um sich dann selbst für eines zu entscheiden

Wer verordnet überwiegend PDE5-Hemmer?

Als der einst sehr bescheidene Umfang des ED-Marktes im Wesentlichen noch von Substanzen beherrscht war, die in den Schwellkörper injiziert werden mussten, wurden diese in der Regel von Urologen verschrieben. Mit der Einführung oraler Präparate nehmen sich zunehmend auch Allgemeinmediziner, Praktiker und Internisten der Behandlung von Männern mit ED an. Gegenwärtig entfallen ca. 55 % aller Verordnungen von PDE5-Hemmern auf diese Arztgruppen. Allerdings verordnet der einzelne Urologe im Durchschnitt etwa 20-mal mehr davon als ein Allgemeinmediziner.

Worin liegen die Wünsche der Patienten?

Wie bei jeder anderen Therapie stehen auch bei der Behandlung der ED die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit im Vordergrund. Doch wer sich einer erektionsfördernden Therapie unterzieht und dafür die Kosten trägt, hat meist auch ganz bestimmte Erwartungen an den damit verbundenen Gewinn für sein Liebesleben. Die meisten Paare hoffen, ihre Sexualität wieder so natürlich und ungezwungen leben zu können, wie das vor dem Auftreten von Erektionsstörungen der Fall war.

In dieser Hinsicht ist das breite Wirkzeitfenster von Tadalafil ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber Sildenafil und Vardenafil. Für einen Großteil der Patienten hat das Priorität. Denn ohne zeitliche Zwänge lässt sich das Sexualleben durch Spontaneität erheblich bereichern.

Noch fit genug für die Liebe?

Bin ich der körperlichen Belastung beim Sex eigentlich noch gewachsen? Eine Frage, die sich viele Herzpatienten sicher nicht ganz zu unrecht stellen, steht doch dahinter die Angst, dass der nächste Sex vielleicht auch der letzte sein könnte. Dabei treffen diese Befürchtungen für den größten Teil der Herzpatienten gar nicht zu – nur wissen das viele Betroffene leider nicht. Mit ihrer neuen Informationsbroschüre "Sicher lieben trotz Herzproblemen" möchte die Fortbildungs-Initiative Sexualität (FIS) hier Abhilfe schaffen und Herzpatienten einen Leitfaden an die Hand geben.

So dürfte es die meisten Betroffenen und nicht nur diese – überraschen, dass Sex wesentlich weniger anstrengend sei als vielfach angenommen. Fazit: Wer noch Treppen steigen oder Rad fahren kann, der darf sich beruhigt auch den angenehmeren körperlichen Tätigkeiten widmen.

Auch mit dem Mythos "Herzinfarkt beim Sex" räumt die Broschüre auf. Zwar besteht bei Herzpatienten eine etwas größere Gefahr auf einen Herzinfarkt als bei Gesunden. Aber da dieses Risiko an sich schon verschwindend gering ist, brauchen sich letztlich auch Herzpatienten hierüber keine Gedanken zu machen.

Last but not least geht es schließlich noch um Thema Erektionsstörungen – ein Problem, unter dem gerade Herzpatienten besonders häufig leiden. Im Mittelpunkt stehen hier die modernen Behandlungsmöglichkeiten durch neue Wirkstoffe, die seit einigen Jahren die Behandlung der Impotenz revolutioniert haben und dabei auch von den meisten Herzpatienten gut vertragen werden.

Die neue Broschüre können Sie bestellen online unter www.FIS-Infobroschuere.de oder per Post: Kennwort FIS, Postfach, 60179 Frankfurt am Main.

Harnwegssymptome beeinträchtigen das Sexualleben älterer Männer

Bei den älteren Männern verursacht eine Prostatavergrößerung neben Harnwegsbeschwerden auch sexuelle Funktionsstörungen. In der Dezember Ausgabe (2003) der European Urology wurden die Ergebnisse einer großen Erhebung veröffentlicht, die bei fast 13.000 Männern in der Altersgruppe der 50- bis 80-jährigen durchgeführt wurde. Die Erhebung schloss Teilnehmer aus den U.S.A., Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Großbritannien/Nordirland und den Niederlanden ein.

Aus der Erhebung geht eindeutig hervor, dass Sexualität eine wichtige Komponente der Lebensqualität für Männer in dieser Altersgruppe ist. Etwa 83 % der Studienteilnehmer gaben an, während der vorhergehenden vier Wochen sexuell aktiv gewesen zu sein, und 65 % der Teilnehmer über dem 70. Lebensjahr gaben an, noch sexuell aktiv zu sein.

Durch die Erhebung wird eindeutig ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad von Harnwegssymptomen bei BPH und sexuellen Funktionsstörungen unabhängig vom Alter oder von anderen Komorbiditätsfaktoren belegt. Von den befragten Männer gaben 90 % an, in irgendeiner Weise von diesen Symptomen beeinträchtigt zu sein. Das häufigste Symptom war eine Nykturie.

Über 30 % der Studienteilnehmer gaben mäßig bis stark ausgeprägte Harnwegsbeschwerden an. Die sexuelle Aktivität in dieser Gruppe war um 36 bis 53 % reduziert im Vergleich zu Männern ohne Symptome.

Etwa die Hälfte der Männer berichteten über eine Beeinträchtigung der erektilen Funktion, und 10 % gaben eine Unfähigkeit zur Erektion an. Diese Zahlen erhöhten sich auf 66 bzw. 16 % bei Männern mit mäßigen BPH-Symptomen sowie auf 82 bzw. 28 % bei Männern mit schweren Symptomen unabhängig vom Alter.

Ejakulationsstörungen wurden im Rahmen der Erhebung nahezu ebenso häufig angegeben wie Erektionsstörungen. Über 46 Prozent der befragten Männer im Alter von 50 bis 80 Jahren berichteten über eine Beeinträchtigung der ejakulatorischen Funktion, 5 Prozent gaben eine völlige Unfähigkeit zur Ejakulation an. Die Ergebnisse zeigten auch, dass zwischen dem Schweregrad der BPH und der ejakulatorischen Dysfunktion (EjD) ein enger Zusammenhang besteht.

In der Erhebung wurde ferner untersucht, wie sehr sich Männer durch diese durch die Prostatavergrößerung bedingten sexuellen Funktionsstörungen belastet fühlten. Erektile Dysfunktion (ED) und ejakulatorische Dysfunktion (EjD) wurden von 78 bzw. 58 Prozent als belastend bewertet, und diese Belastung war mit dem Schweregrad der Harnwegsbeschwerden korreliert. Obgleich bereits bekannt war, dass Männer, die an einer erektilen Dysfunktion leiden, eine beeinträchtigte Lebensqualität angaben, ergibt sich als völlig neuer Untersuchungsbefund, dass die ejakulatorische Dysfunktion eine nahezu ebenso wichtige Auswirkung hat.

Bedenklich ist, dass sich trotz negativer Auswirkung auf die Lebensqualität nur 24 % der befragten europäischen Männer, die an Harnwegssymptomen litten, um ärztliche Hilfe bemühten. Dies ist umso bedauerlicher als sich die durch eine Prostatavergrö-Berung bedingten Harnwegsbeschwerden in den meisten Fällen durch Medikamente oder invasivere Therapien beheben lassen. Die Patienten sollten über die möglichen Nebenwirkungen der Therapie hinsichtlich der sexuellen Funktionen informiert werden. Der Erhalt der sexuellen Funktionen müssen bei der Wahl der geeigneten Therapie von Symptomen des unteren Harntraktes berücksichtigt werden. Red. ♦

PDE5-Hemmer

Welche Präferenzen entwickeln die Patienten?

In der Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion hat sich die orale Therapie mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern weitgehend durchgesetzt. Den Patienten stehen jetzt seit einigen Monaten Präparate mit den Wirkstoffen Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil zur Auswahl. Vielfach entscheiden sich die Männer erst für einen PDE5-Hemmer, nachdem sie alle drei ausprobiert haben. Wie diese Entscheidung ausfällt, wurde von der German Men's Health Study Group untersucht und auf dem ESSM in Istanbul im November 2003 präsentiert (Sommer F, et al. 2003).

Alle drei eingeführten PDE5-Hemmer sind höchst wirksam

Um die Effektivität und Akzeptanz von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil möglichst umfassend miteinander vergleichen zu können, wurden zwei Studien initiiert, die beide entsprechend dem Protokoll in Abbildung 1 konzipiert sind:

- 1) Für die Prüfung mit Standarddosierung wurden 211 Patienten rekrutiert.
- 2) Für die Prüfung mit Maximaldosierung wurden 237 Patienten rekrutiert.

Keiner der Männer war zuvor mit PDE5-Hemmern behandelt worden. Die Patienten hatten die Wirksamkeit jedes Mal anhand der berühmten Fragen 3 und 4 (Q3 und Q4) des internationalen Index der erektilen Funktion (IIEF) zu beurteilen.

Q3: Wurde eine ausreichend steife Erektion erreicht, um in die Vagina einzudringen?

Q4: Hielt die Erektion, um den Geschlechtsverkehr zu vollenden?

Die jeweiligen Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten sind für die bislang ausgewerteten Patienten in der Abbildung 2 dargestellt. Anhand der Global Assessment Question (GAQ) wurde zudem der Prozentsatz an Patienten mit verbesserter Erektionsfähigkeit ermittelt (Abb. 3).

Die Untersucher kommen zu dem Schluss, dass alle drei PDE5-Hemmer bei Männern mit erektiler Dysfunktion hoch wirksam sind.

Patienten bevorzugen mehrheitlich neue PDF5-Hemmer

Männer, die mit der Standarddosierung der PDE5-Hemmer auskommen, gaben zu fast 50 % Vardenafil den Vorzug. Ausschlaggebend für diese Entscheidung waren insbesondere das mühelose Erreichen einer Erektion und deren zufrieden stellende Standfestigkeit (Abb. 4).

Bei den Patienten, die die Wirksamkeit der PDE5-Hem-

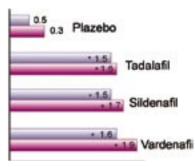


Abb. 2: Standarddosierung.

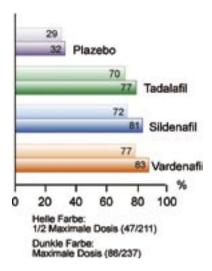


Abb. 3: GAQ: Patienten mit verbesserter Erektionsfähigkeit.

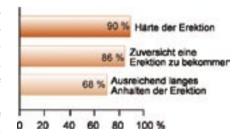


Abb. 4: Gründe für die Präferenz von Vardenafil.

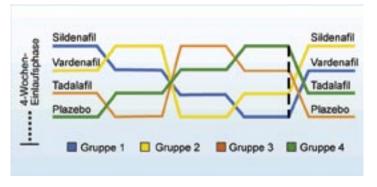


Abb. 1: Nach jeweils sechs Behandlungswochen mit einem PDE5-Hemmer und einer medikationsfreien Woche wurde das Präparat entsprechend dem Protokoll gewechselt.

mer in maximaler Dosierung beurteilten, wurden die beiden neuen Präparate von über 80 % der Männer bevorzugt.

Literatur:

Sommer F, Mathers M, Klotz T and the German Men's Health Study Group. 2003.

Red. ♦

BPH: Positive Ergebnisse der Kombinationstherapie

Finasterid und Doxazosin, zwei regelmäßig eingesetzte Substanzen zur medikamentösen Therapie des BPH-Syndroms, sind in Kombination verabreicht signifikant (p < 0,001) wirksamer als einzeln angewandt und können die Progression der Erkrankung deutlich verringern [1].

Im Rahmen der vom National Institute of Health (NIH) durchgeführten multizentrischen Studie wurden der 5-alpha-Reduktasehemmer Finasterid und der α,-Rezeptorenblocker Doxazosin sowohl in Kombination als auch jeweils als Monotherapie mit Plazebo verglichen. In die Studie wurden 3.047 Männer ab 50 Jahren mit mittelschweren bis schweren Symptomen einer BPH eingeschlossen. Sie erhielten, verteilt auf vier Gruppen, entweder 5 mg Finasterid, 4 oder 8 mg Doxazosin, eine Kombination beider Substanzen oder Plazebo. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei viereinhalb Jahren.

Primärer Studienendpunkt war die klinische Progression der Erkrankung, gemessen an einem Anstieg um mindestens vier Punkte auf dem AUA (American Urological Association)-Symptomenscore, dem Auftreten eines akuten Harnverhalts. einer Inkontinenz, einer Niereninsuffizienz oder von rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen auf dem AUA-Symptomenscore, die maximale Harnflussrate und die Notwendigkeit eines invasiven Eingriffs. Das Risiko einer klinischen Progression der BPH wurde durch die Kombinationstherapie um 66 % gesenkt. Die Kombinationstherapie war sowohl der Plazebotherapie als auch den jeweiligen Monotherapien signifikant (p < 0,001) überlegen: das Progressionsrisiko wurde durch Doxazosin allein um 39 % und durch Finasterid um 34 % gegenüber Plazebo gesenkt.

Aus klinischer Sicht sind vor allem die folgenden Ergebnisse wichtig: Das Risiko für das Auftreten eines akuten Harnverhalts wurde durch die Kombinationstherapie um 81 % (p < 0.001) gesenkt. Die Monotherapie mit Finasterid reduzierte dieses Risiko signifikant um 68 % (p < 0,001). Die Reduktion des Risikos unter Doxazosin allein betrug dagegen nur 35 % und unterschied sich statistisch nicht signifikant von Plazebo. Das bedeutet: Doxazosin verzögerte zwar die Zeit bis zum Auftreten eines akuten Harnverhalts, verhindert ihn jedoch nicht.

Zudem verringert sich bei der Kombinationstherapie das Risiko operativ intervenieren zu müssen um 67 %: Durch Finasterid alleine um 64 % und durch Doxazosin alleine um 3 %.

Die Kombinationstherapie besserte somit nicht nur langanhaltend die BPH-Symptome, sondern senkte vor allem auch das Risikos schwerwiegender Komplikationen, die mit einer BPH verbunden sein können. Die Verkleinerung des angewachsenen Prostatavolumens durch Finasterid könnte hierzu einen großen Beitrag geleistet haben.

Fazit: Die Langzeittherapie mit der Kombination von Finasterid und Doxazosin ist für Patienten mit einer BPH derzeit die wirksamste medikamentöse Behandlung.

[1] McConnell JD, et al. 2003. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med 349:2385-2396 ◆

Beratung erhöht den Therapieerfolg bei ED

Knapp 60 % der vermeintlichen Therapieversager unter Viagra® waren gar keine. Das ist das Ergebnis einer Studie von Prof. Ilan Gruenwald vom Rambam-Medical Center in Haifa, Israel, die er auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Sexualmedizin in Istanbul präsentierte [1].

Im Rahmen der Multizenter-Studie wurden 220 vermeintliche Sildenafil Therapieversager erneut über die Behandlung mit Viagra aufgeklärt und beraten. Beim ersten Arztbesuch wurden mit Hilfe des IIEF (International Index of Erektile Function) die Ausgangswerte erfasst und die Patienten erhielten detaillierte Informationen zur Therapie. Der zweite Arztbesuch diente wiederum der Bewertung der ED und die Instruktionen wurden nochmals besprochen. Zusätzlich sah sich ein Teil der Probanden ein Schulungsvideo zur Sexualtherapie an. Alle Teilnehmer erhielten vier weitere Tabletten á 100 mg. Der dritte Termin diente der abschließenden Datenerhebung.

Wie wichtig eine intensive ärztliche Begleitung und Beratung ist, zeigte sich in der Verbesserung der erektilen Funktion um 9 Punkte (ED-Score). Insgesamt war für 59 % der Patienten der erneute Versuch einer optimierten Sildenafil-Therapie erfolgreich: Von diesen baten 64 % um ein Folgerezept.

Bei der erstmaligen Verschreibung hatten lediglich 12 % der Teilnehmer ausführliche Informationen zur ED-Therapie mit Sildenafil von ihrem Arzt erhalten, 33 % sogar überhaupt keine. Unter diesem Gesichtspunkt sind Therapieabbrüche aufgrund vermeintlich mangelnder oder gar fehlender Wirkung ebenso wenig verwunderlich wie die hohe Optimierungsrate nach erfolgter Beratung.

Fazit: Wenn ein Patient berichtet, dass Sildenafil bei ihm nicht zufrieden stellend gewirkt habe, ist das nicht das Ende der Therapie, sondern oft erst der Anfang. Die Wirkung von Sildenafil liess sich durch eine adäquate Patientenführung durchaus optimieren, sodass ein Therapiewechsel in über der Hälfte der Fälle nicht erforderlich war.

[1] Gruenwald I, et al. Maximizing Sildenafil treatment outcomes – A multicenter study evaluating proper patient counselling and re-dosing of Sildenafil non-responders. ESSM 2003, #PS-2-1

Veranstaltungen:

Bonn, 22. bis 24. April 2004

"50. Tagung der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Urologie e.V.";

Themen: Urologische Onkologie, Urologische Operationstechniken, Probleme des unheilbar kranken älteren Menschen;

Auskunft: Prof. Dr. med. S. C. Müller, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Bonn,

Organisation: AKM Congress Service GmbH, Hauptstr. 18, 79576 Weil am Rhein, E-Mail: info@akmcongress.com Internet: www.akmcongress.com

Würzburg, 01. Mai 2004

"30. Gemeinsame Jahrestagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)":

Präsident: Prof. Riedmiller,

Auskunft: Beate Ruloff, Event Consulting GmbH, Rodenwald 7a, 40883 Ratingen, Tel.: (02102) 9692-0, Fax: (02102) 9692-30, E-Mail: event.ruloff@arcor.de

Marburg, 07. bis 08. Mai 2004

"54. Tagung der Deutschen Sexual Transmitted Diseases (STD) Gesellschaft";

Themen: Sexualität und STD, Kompetenznetzwerke in der Bekämpfung von STD, Herausforderungen durch neue STD, STD im öffentlichen Gesundkeitswesen, Antiinfektiöse Therapie bei STD, Hepatitis und STD, Die Bedeutung von STD in der Reproduktionsmedizin, STD im Praxisalltag – Wie lautet Ihre Diagnose?,

Auskunft: Frau H. Benseler, Dr. med. Andreas Krisp, Klinik für Andrologie und Venerologie, Phillips-Univ. Marburg, Tel.: (06421) 2866475, Fax: (0642) 286288,

E-Mail: dstdg@med.uni-marburg.de www.med.uni-marburg.de/d-einrichtungen/dstdg

Stralsund, 20. bis 22. Mai 2004

"28. Jahrestagung für Sexualmedizin und Psychosomatik & 11. Jahrestagung der Akademie für Sexualmedizin":

Thema: Sexualstörungen – Eine multidisziplinäre Herausforderung;

Veranstalter: Akademie für Sexualmedizin, Gesellschaft für Praktische Sexualmedizin, Klinik und Poliklinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald;

Auskunft: Dr. med. D. Rösing, Tel.: (03834) 865976, Fax: (03834) 865978,

E-Mail:roesing@urologie.uni-greifswald.de

Berlin, 18. bis 19. Juni 2004

"Arbeitskreis 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, Spermatogenetische 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-Länder-kongress 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

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

Lavout/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

