androlgen.info

Zeitschrift für Männerheilkunde

3. Jahrgang • Februar 2005

In dieser Ausgabe:

Chlamydia trachomatis:
Reduzierte Fertilität bei asymptomatischen infizierten Männern

Wie können die Nebenwirkungen des Testosteronentzugs bei Prostatakrebs-Patienten gelindert werden?

Schützt DHEA ältere Männer vor abdominaler Adipositas und Insulinresistenz?

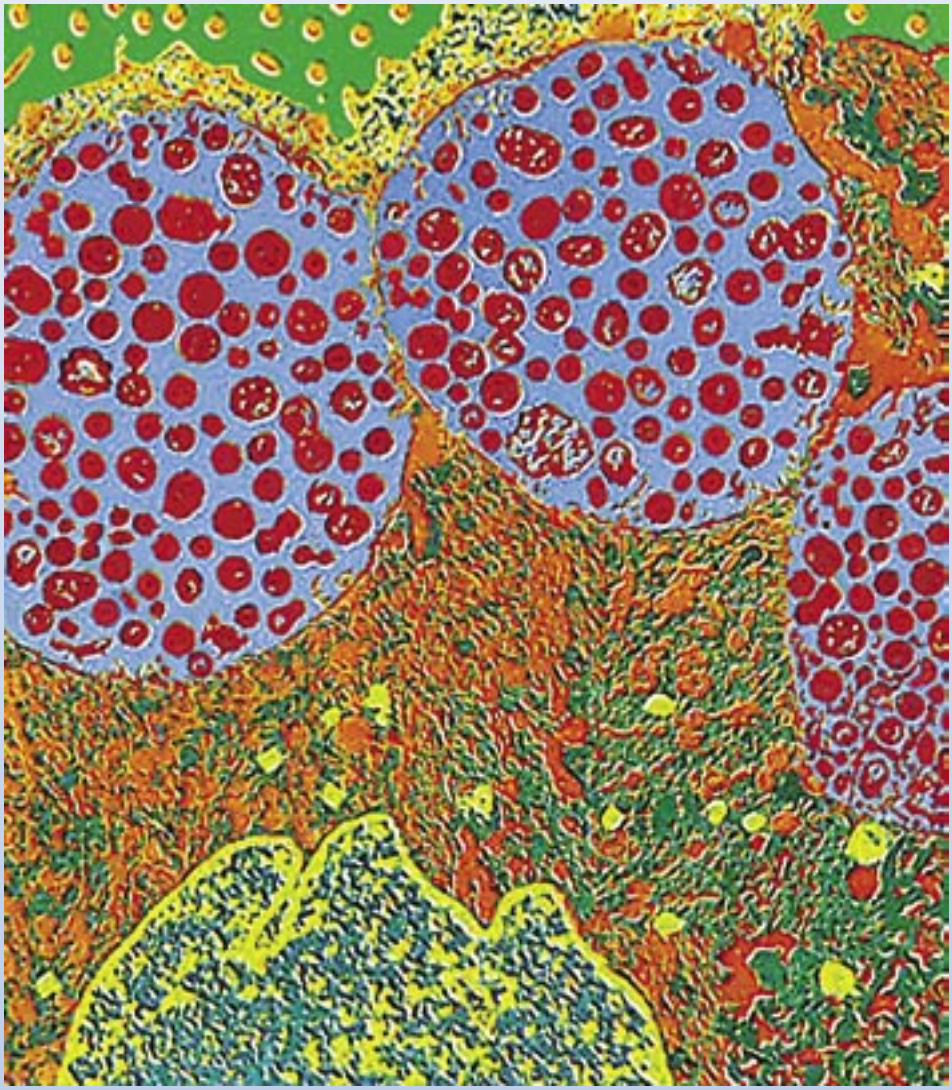
Chronische Prostatitis:
Woher kommen die Beschwerden?

Priapismus:
Unverzügliche Behandlung bewahrt vor bleibenden Schäden

Mount Everest Studie:
Sildenafil führt bei alveolärer Hypoxie zu Gefäßerweiterungen in der Lunge

Harnblasenkarzinome:
Was spricht für eine Rolle der Androgene bei Tumorentstehung und Progression?

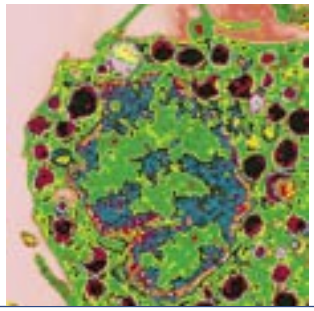
Leptin:
Schutz vor Verfettung oder Bewahrung vor dem Hungertod?



auch im Internet: www.androlgen.info

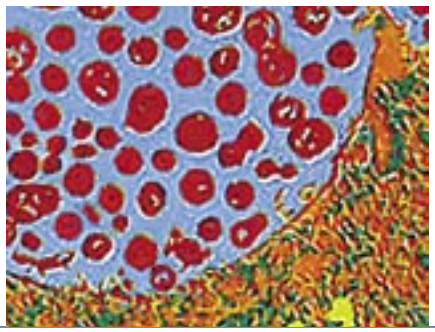
4

6



12

26



Titelbild: Vakuole mit *Chlamydia trachomatis* (Falschfarbendarstellung).

Inhalt

Chlamydia trachomatis
Reduzierte Fertilität bei asymptomatischen infizierten Männern 4

Androgendeprivation
Wie können die Nebenwirkungen des Testosteronentzugs bei Prostatakrebspatienten gelindert werden? 6

DHEA/DHEA-S
Schützt DHEA ältere Männer vor abdominaler Adipositas und Insulinresistenz? 10

Chronische Prostatitis
Woher kommen die Beschwerden? 12

Erektile Dysfunktion 15

Priapismus
Unverzügliche Behandlung bewahrt vor bleibenden Schäden 16

Reproduktionsmedizin

Gesundheitspolitische Rationierung wird sich fortpflanzen
Geburtenrückgang durch politische Sparpläne verschärft 18

Künstliche Gameten: Samenzellen haben „die Nase vorne“ 18

Gesucht: Material für genetische Abklärung von Gonaden-Dysgenesien 19

Männliche Unfruchtbarkeit in der „Rasterfahndung“ 19

Eizell-aktivierender Faktor aus Spermatozoen kurz vor der Identifizierung – und Patentierung? 19

Mount Everest Studie
Sildenafil führt bei alveolärer Hypoxie zu Gefäß-erweiterungen in der Lunge 20

Wissen will trainiert sein
Varikozele: Indiz für Infertilität? 22

Harnblasenkarzinome
Was spricht für eine Rolle der Androgene bei Tumorentstehung und Progression? 23

Dranginkontinenz
Renaissance von Oxybutynin in transdermalem System 24

Mit einer Prominenten-Aktion setzen sich Deutschlands Urologen für mehr Aufklärung ein 25

Leptin
Schutz vor Verfettung oder Bewahrung vor dem Hungertod? 26

Tumorschmerzen
Unmittelbarer Einsatz starker Opioide in der Palliativsituation vorteilhaft 29

Darifenacin: Neues Anticholinergikum wirkt gezielt an der Blase 30

Testosteronsubstitution plus Finasterid: Hormone trotz BPH-Therapie? 30

Impressum 31

Chlamydia trachomatis

Reduzierte Fertilität bei asymptomatischen infizierten Männern

Unter den sexuell übertragenen bakteriellen Erkrankungen steht die Infektion des Urogenitaltrakts mit *Chlamydia trachomatis* weltweit an vorderster Stelle. Betroffen sind sowohl Frauen als auch Männer. Bei beiden Geschlechtern verläuft zumindest die Primärinfektion zumeist asymptomatisch. Da jedoch bei Frauen eher gravierende Gesundheitsschäden zu erwarten sind, wird bei ihnen sehr viel häufiger als bei Männern nach Chlamydien gefahndet. Aber auch Männer müssen bei einer Chlamydien-Infektion der Urethra mit Komplikationen wie aufsteigenden Entzündungsprozessen in die Prostata und die Nebenhoden rechnen. Weitgehend unklar ist indes, ob bzw. inwieweit eine Infektion mit *C. trachomatis* die reproduktive Gesundheit beeinträchtigt. Unmittelbare Auswirkungen einer Chlamydien-Infektion auf die Fertilität wurden bisher nur bei Frauen hinreichend und wiederholt nachgewiesen. Aber auch bei asymptomatischen infizierten Männern ist neueren Untersuchungen zufolge davon auszugehen, daß die Fertilität herabgesetzt ist [1].

Chlamydien als uralte Geißel der Menschheit

Durch *C. trachomatis* hervorgerufene Krankheiten begleiten die Menschheitsgeschichte wohl schon seit Anbeginn. Nach wie vor ist das Trachom die global am weitesten verbreitete, durch eine Infektion mit *C. trachomatis* verursachte Krankheit. Über die Behandlung dieser schwerwiegenden Entzündung der Konjunktiven mit Erblindungsrisiko ist im Papyrus Ebers sogar ein Rezept aus dem alten Ägypten überliefert.

Chlamydien sind echte Bakterien, die ähnlich wie Viren in Zellen eindringen, um sich deren Stoffwechsel für ihre Vermehrung nutzbar zu machen. Hierbei durchlaufen sie einen Entwicklungszyklus, der zwischen einer extra- und einer intrazellulären Form (Elementar- bzw. Retikularkörperchen) hin und her wechselt (Abb. 1). Die beim Sexualverkehr übertragenen Elementarkörperchen sind höchst infektiös, überleben aber im Blut oder der Samenflüssigkeit nur relativ kurze Zeit.

Als Wirt für *C. trachomatis* kommen neben dem Epithel der Bindehäute insbesondere die Schleimhäute des Urogenitaltrakts in Frage. So nimmt die urogenitale Infektionsrate in den westlichen Industrieländern stetig zu. Mit einer hohen Dunkelziffer wird insofern gerechnet, als eine Chlamydien-Infektion meist keine Beschwerden verursacht und somit unerkannt über einen längeren Zeitraum persistieren kann [2]. In letzter Zeit mehren sich Befunde, wonach dies auch negative Auswirkungen auf die reproduktive Gesundheit des Mannes hat.

C. trachomatis beeinträchtigt die Fertilität des Mannes

Bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit lassen sich IgG-Antikörper gegen *C. trachomatis* mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit nachweisen, als bei Paaren mit erfülltem Kinderwunsch. Das zeigt eine schwedische Studie in der man bei infertilen Paaren eine signifikante, inverse Korrelation zwischen der Infektionsprävalenz des männlichen Partners und der Schwangerschaftsrate (Wahrscheinlichkeitsverhält-

nis = 2,6) fand [1]. Die reduzierte Fruchtbarkeit war bei genauer Analyse der Daten nicht auf die Ansteckung der Frau durch den Mann und Auslösen des sog. Tubal Factor Infertility (TFI) zurückzuführen. Vielmehr muß davon ausgegangen werden, daß die Befruchtungsfähigkeit der Spermien durch Chlamydien beeinträchtigt wird. Alternativ läßt sich aber auch eine begleitende, nicht erkannte Infektion mit einem anderen Pathogen als Ursache für die verminderte Fertilität nicht ganz ausschließen.

Wie wirken sich Chlamydien auf die Samenqualität aus?

Die infektiösen Elementarkörperchen von *C. trachomatis* heften sich an Spermatozoen an und bewirken, daß diese an Motilität einbüßen und letztlich absterben. Die spermizide Wirkung ist im wesentlichen auf Lipopolysaccharide (Endotoxine) zurückzuführen, die bei allen Gram-negativen Bakterien in der Zellwand vorkommen. Die Toxizität von *C. trachomatis* Serovar E erwies sich bei In-vitro-Experimenten als besonders hoch [3].

Die Ejakulate von *C. trachomatis*-infizierten Männern wiesen in einer Untersuchung allerdings keine signifikante Verschlechterung verschiedener Qualitätsmerkmale gegenüber denen von nicht-infizierten Männern auf. Insbesondere der Anteil motiler Spermien war nicht reduziert [4].

Die Diskrepanz zwischen Spermienparametern im Reagenzglasversuch mit Elementarkörperchen und denen im frischen Ejakulat infizierter Männer läßt sich möglicherweise darauf zurückführen, daß der chlamydiale Infektionsherd zu weit distal angesiedelt ist, um dem Pathogen ausreichend Zeit zu geben bis zur Analyse mit den Spermien zu interagieren. Während ihrer Verweildauer im weiblichen Genitaltrakt könnten die Spermien dann allerdings geschädigt werden.

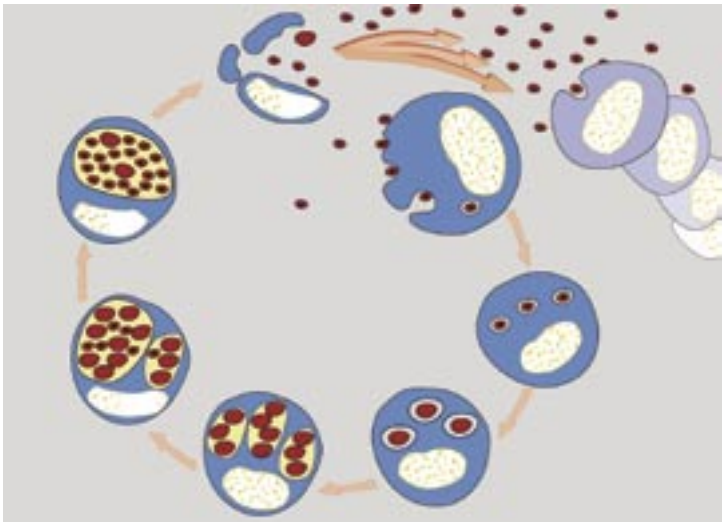


Abb. 1: Vermehrungszyklus der Chlamydien: Infektiöse Elementarkörperchen werden durch Endozytose von Zellen aufgenommen. Innerhalb der Wirtszelle bilden sich Einschlußkörper, die bei *C. trachomatis* zu einer gemeinsamen Vakuole konfluieren. Die Elementarkörperchen wandeln sich in die größeren, teilungsfähigen Retikularkörper um. Nach mehreren Teilungsschritten der Retikularkörper bilden sich diese wieder zu Elementarkörperchen um. Die durch Platzen der Wirtszelle freigesetzten infektiösen Elementarkörperchen können weitere Zellen infizieren.

Chlamydien-Diagnostik im Urin und Sperma

Die Chlamydien-Diagnostik ist insbesondere bei Männern nicht unproblematisch, da in der Regel infizierte Zellen gewonnen werden müssen. Im günstigsten Fall lassen sich in solchen Zellen unter dem Lichtmikroskop die Einschlußkörperchen sogar direkt erkennen (Abb. 2).

Der Nachweis von Chlamydien wird klassischerweise durch deren Vermehrung in Zellkulturen geführt. Da hierfür sowohl Urin- als auch Samenproben wegen ihrer Zytotoxizität ungeeignet sind, müssen urethrale Abstriche gemacht werden. Dies wird von Männern wegen der für sie unangenehmen Prozedur zumeist nicht toleriert.

Alternativ lassen sich unter Umständen Antikörper gegen *C. trachomatis* im Blutserum nachweisen. Dieses Verfahren ist allerdings arbeitsintensiv und erbringt keine zweifelsfreien Ergebnisse. Einerseits wird nicht zwischen einer bestehenden und einer vergangenen Infektion unterschieden und andererseits können Kreuzreaktion mit Antigenen von *C. pneumoniae* nicht ausgeschlossen werden.

Mit dem Einzug der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in die Routinediagnostik steht heute eine äußerst empfindliche Methode für den Erregernachweis zur Verfügung. Sie ist geeignet, bei asymptomatischen Männern eine Infektion mit *C. trachomatis* im Erststrahl-Urin oder Sperma sicher nachzuweisen [5].

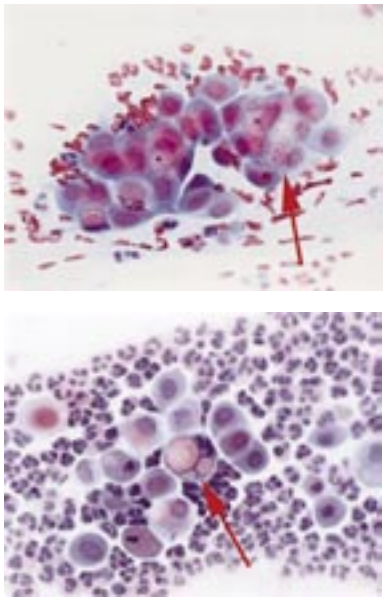


Abb. 2: Hinweis auf Chlamydien-Infektion in Zellabstrichen: Unterschiedlich große Vakuolen (Pfeile) können als Einschlußkörper interpretiert werden.

Literatur:

[1] Idahl A, Boman J, Kumlin U, Olofsson JI. 2004. Demonstration of *Chlamydia trachomatis* IgG antibodies in the male partner of infertile couples is correlated with a reduced likelihood of achieving pregnancy. Hum Reprod 19:1121-1126.

[2] Joyner JL, Douglas JM, Foster M, Judson FN. 2002. Persistence of *Chlamydia trachomatis* infection detected by polymerase chain reaction in untreated patients. Sex Transm Dis 29:196-200.

[3] Hosseinzadeh S, Pacey AA, Eley A. 2003. *Chlamydia trachomatis*-induced death of human spermatozoa is caused primarily by lipopolysaccharide. J Med Microbiol 52: 193-200.

[4] Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey AA. 2004. Semen quality of men with asymptomatic chlamydial infection.. J Androl 25:104-109.

[5] Hamad-Daoudi F, Petit J, Eb F. 2004. Assessment of *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic male partners of infertile couples. J Med Microbiol 53:985-990.

Dr. Rolf Manz ♦

Androgendeprivation

Wie lassen sich die Nebenwirkungen des Testosteronentzugs bei Prostatakrebspatienten lindern?

Seit im Jahr 1941 mehrere Publikationen von C. Huggins und C. V. Hodges erschienen, in denen erstmals die Hormonabhängigkeit des Wachstums von Prostatakarzinomen beschrieben wurde, hat sich die Androgen-Deprivationstherapie zum Standard bei fortgeschrittener Krankheit entwickelt. Mit dieser Behandlung werden die Patienten in den Zustand eines möglichst totalen Sexualsteroidhormondefizits versetzt, in dem die Beschwerden eines Androgenmangel-Syndroms häufig in sehr ausgeprägter Form auftreten. Vielfach leiden die Patienten erheblich an Hitzewallungen, Osteoporose, Anämie, Sarkopenie, sexuellen Funktionsstörungen und Depressionen. Für solche Männer mit einer allgemein verminderten Lebensqualität, denen Testosteron versagt bleiben muß, bedarf es alternativer Therapien, ohne daß durch sie wiederum übergebührliche Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen.

Erhebliche Nebenwirkungen der Androgendeprivationstherapie

Die testikuläre Testosteronproduktion kann mit verschiedenen Methoden unterdrückt werden: Klassischerweise wurde eine beidseitige Orchiektomie vorgenommen. Medikamentös läßt sich die Testosteronproduktion durch Supprimierung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse mittels luteinisierendes Hormon-Releasinghormon (LHRH)-Agonisten und LHRH-Antagonisten unterbinden. Auf ähnliche Weise wirkt auch das synthetische Östrogen Diäthylstilböstrol. Da aber auch in den Nebennieren Androgene und deren Vorstufen gebildet werden, kann zur maximalen Androgendeprivation zusätzlich ein Antiandrogen gegeben werden, durch das der Androgenrezeptor blockiert wird.

Zahlreiche Patienten leiden erheblich unter den Nebenwirkungen der Androgendeprivation. Bei ihnen sind die Auswirkungen des Androgendefizits meist sogar gravierender spürbar als bei hypogonadalen Männern. Bei den meisten Männern sind unter der Testosterondeprivationstherapie physische, psychische und sexuelle Funktionen gestört. Die Muskelkraft läßt nach, so daß die körperliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt ist. Ausdauerleistungen sind kaum noch zu erbringen. Als sehr belastend gilt die Fatigue. Hinzu kommen eine depressive Stimmungslage, eine reduzierte Libido und ein allgemeines Unwohlgefühl. Sehr groß ist das Risiko, durch den Androgenmangel eine Osteoporose zu entwickeln.

Die Mehrheit aller Patienten erleidet Hitzewallungen

Vasomotorische Symptome wie insbesondere Hitzewallungen und Schweißausbrüche sind die Folge einer Fehlregulation hypothalamischer Zentren. Auslösend sind vielfach Veränderungen des Endokriniums, wie das am Beispiel des menopausalen Östrogenabfalls bestens dokumentiert ist. Aber auch hypogonadale ältere Männer verspüren zu einem Großteil Hitzewallungen, die auf ein Absinken des Testosteronspie-

gels zurückgeführt werden [1]. Erhärtet wird der Zusammenhang zwischen mangelndem Androgeneinfluß und gestörter Thermoregulation durch Erfahrungen mit der Androgen-Deprivationstherapie bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom, während der die Mehrheit der Patienten unter Hitzewallungen leidet.

Wie bei Frauen können auch bei Männern Hitzewallungen äußerst effektiv durch die Zufuhr von Östrogenen unterbunden werden. In einer Studie mit niedrig dosiertem Diäthylstilböstrol verschwanden die vasomotorischen Symptome bei orchiektomierten Patienten in fast 90 % der Fälle und besserten sich bei den restlichen deutlich [2]. Als Nebenwirkungen treten hierbei allerdings gehäuft Gynäkomastien und eine Berührungsempfindlichkeit der Brust auf.

In der letzten Zeit haben sich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in der Behandlung von Hitzewallungen als wirksam und relativ nebenwirkungsarm erwiesen. Daten aus kontrollierten klinischen Studien liegen bislang aber nur für die Anwendung bei Frauen vor. Für Männer existieren kaum mehr als Einzelfallberichte.

Bei klimakterischen Frauen, die keine Östrogene anwenden wollen, scheint Clonidin − ein zentral wirkender Alpha-Agonist − bei Hitzewallungen in bescheidenem Maße eine Besserung herbeizuführen. Studien mit Männern erbrachten widersprüchliche Ergebnisse.

Gabapentin, ein GABA-Agonist, reduziert vermutlich die noradrenerge Hyperaktivität und wirkt auf diese Weise Hitzewallungen entgegen [3].

Ohne Krafttraining droht massiver Muskelabbau

Als Ausdruck für den Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft, der mit dem normalen Alterungsprozeß einhergeht, wurde der Begriff „Sarkopenie“ geprägt. Allerdings ist das Ausmaß der Sarkopenie von einer Reihe unterschiedlichster Begleitfaktoren abhängig. An vorderster Stelle steht die körperliche Inaktivität, die zur Rückbildung der nicht beanspruchten Muskulatur führt. Darüber hinaus werden nachlassende Stimuli durch anabole Hormone wie Testosteron und Insulin als Ursachen einer beschleunigten Sarkopenie angesehen.

Bei Messungen an Prostatakarzinompatienten unter einer Androgen-Deprivationstherapie wurde eine signifikante Abnahme an Muskelmasse festgestellt [4]. Dies macht deutlich, daß bei Testosteronentzug unbedingt Maßnahmen zur Förderung des Proteinstoffwechsels ergriffen werden sollten. Es ist insbesondere auf eine ausreichende Proteinzufuhr zu achten. Zusätzlich empfiehlt sich die Supplementierung von Vitamin D. Den wesentlichsten Beitrag, einem Muskelabbau entgegenzuwirken, kann allerdings ein Trainingsprogramm zur Muskelstärkung leisten. Widerstandsübungen haben sich hierfür als besonders effektiv erwiesen.

Hohe Mortalitätsrate bei osteoporotischen Frakturen

Unter einer Androgenentzugstherapie geht kontinuierlich Knochenmasse verloren [5]. Nach den Daten verschiedener Untersuchungen muß jährlich mit einer 5-10 %igen Abnahme der Knochenmineraldichte gerechnet werden. Hierdurch wächst das Frakturrisiko mit fortdauernder Androgendeprivation signifikant an [6]. Bei Männern ist die Mortalitätsrate nach Oberschenkelhals-Frakturen mit 12 % bis 35 % innerhalb eines Jahres signifikant höher als bei Frauen [7].

Mit modernen Bisphosphonaten läßt sich der Verlust von mineralisierter Knochenmasse unter einer Androgen-Deprivationstherapie verhindern. Bei intravenöser Applikation von Pamidronat verringerte sich der Knochenverlust merklich [8]. In einer Studie mit Zoledronsäure ließ sich der Verlust an Knochenmineraldichte sogar nicht nur aufhalten, sondern bei bereits eingetretenem Abbau wurde insbesondere im Wirbelbereich Knochenmasse wieder vermehrt aufgebaut [9].

Testosteronentzug kann zu Depressionen führen

Hypogonadale ältere Männer sind häufiger von Depressionen betroffen als ihre eugonadalen Altersgenossen [10]. Deshalb behandelte Harrison Pope, Professor für Psychiatrie an der Harvard Medical School, ausgewählte hypogonadale Patienten, die unter Depressionen litten und gegenüber Psychopharmaka repressiv waren, acht Wochen lang mit Testosteron-Gel. Bei einem Großteil der Männer war eine erstaunliche Besserung ihrer Beschwerden zu verzeichnen [11].

Depressionen können sich auch als Folge einer Androgen-Deprivationstherapie einstellen. Allerdings läßt sich dieser Zu-

Old Man of Hoy.

sammenhang bei den Krebspatienten nur schwer verifizieren, da solche Patienten ohnehin Anlaß zu psychischen Alterationen haben. Auf Depressionen sollte unter einer endokrinen Therapie stets geachtet werden, um den Patienten gegebenenfalls einer geeigneten antidepressiven Therapie zuführen zu können. Andererseits sind aber auch Fälle bekannt, in denen Depressionen mit Beginn einer Androgen-Deprivationstherapie auftraten, auf eine medikamentöse antidepressive Therapie nicht ansprachen und erst vergingen, als die Krebstherapie abgesetzt wurde.

Störung der Sexualfunktionen bei Androgenentzug

Prostatakarzinom-Patienten leiden unter einer endokrinen Therapie vielfach an Störungen der Sexualfunktionen. In erster Linie wirkt sich der Testosteronmangel negativ auf die Libido aus. Zudem kommt es seltener zu nächtlichen Tumeszenzen, die für die Sauerstoffversorgung und Regeneration des Schwellkörpergewebes von Bedeutung sind. Auch wenn die erektile Funktion offenbar noch bei relativ niedrigem Testosteronspiegel aufrechterhalten bleibt, gibt es aber offenbar einen unteren Schwellenwert, ab dem mir Erektions-, Ejakulations- und Orgasmusstörungen gerechnet werden muß. Denn relativ bald nach Beginn einer Therapie mit LHRH-Agonisten läßt das sexuelle interesse nach und es stellen sich Schwierigkeiten ein, zu einer Erektion zu gelangen, bzw. eine solche aufrechtzuerhalten [12].

In der Therapie der erektilen Dysfunktion haben sich in den letzten Jahren die Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitoren bewährt und auch mit Alprostadil steht diesbezüglich ein effektives Therapeutikum zur Verfügung. Allerdings fehlen bisher gesicherte Daten, um die Wirkung dieser Präparate auch bei Prostatakarzinom-Patienten unter einer Androgendeprivationstherapie beurteilen zu können.

Lebensqualität für den Patienten entscheidend

Mit der Ausweitung endokriner Therapien bei Prostatakarzinomen stellt sich verstärkt die Frage nach deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Dies um so mehr, als die Männer nach der Diagnosestellung und Primärbehandlung meist noch eine Lebenserwartung von vielen Jahren haben.

Aus den Ergebnissen zahlreicher Studien hierzu läßt sich kein einheitliches klares Bild erkennen. Im Einzelfall hängt die Einschätzung der Lebensqualität unter anderem auch von der persönlichen Erwartungshaltung ab; z.B. davon, ob Sexualstörungen als Belastung empfunden werden oder nicht. Interessant ist aber, daß sich Arzt und Patient in ihrer Wahrnehmung von Lebensqualität oft unterscheiden.

Literatur:

[1] Spetz ACE, Frederiksson MG, Hammar ML. 2003. Hot flushes in a male population aged 55, 65, and 75 years, living in the community of Linköping, Sweden. Menopause 10:81-87.

[2] Atala A, Amin M, Harty JI. 1992. Diethylstilbestrol in treatment of postorchiectomy vasomotor symptoms and its relationship with serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and testosterone. Urology 39: 108-110.

[3] Jeffery SM, Pepe JJ, Papovich LM, et al. 2002. Gabapentin for hot flashes in prostate cancer. Ann Pharmacother. 36:433-436.

[4] Smith MR. 2004. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. Urology 63:742-745.

[5] Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, et al. 2001. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. Urology 57:127-132.

[6] Hatano T, Oishi Y, Furuta A, et al. 2000. Incidence of bone fracture in patients receiving leteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. BJU Int 86:449-452.

[7] Center JR, Nguyen TV, Schneider D et al. 1999. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 353:878-882.

[8] Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. 2001. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 345: 948-955.

[9] Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. 2003. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol 169:2008-2012.

[10] Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, et al. 2004. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal men. Arch Gen Psychiatry 61:162-167.

[11] Pope Jr HG, Cohane GH, Kanayama G, et al. 2003. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 160:106-111.

[12] Basaria S, Lieb J 2nd, Tang AM, et al. 2002. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients.. Arch Clin Endocrinol 56:779-786.

Reviews:

[1] Barrass BJR, Thurairaja R, Persad RA. 2004. More should be done to prevent the harmful effects of long-term androgen ablation therapy in prostate cancer. BJU Int 00:1175-1176.

[2] Thompson CA, Shanfelt TD, Loprinzi CL. 2003. Andropause: symptom management for prostate cancer patients treated with hormonal ablation. Oncologist 8:474:487. ♦

DHEA/DHEA-S

Schützt DHEA ältere Männer vor abdominaler Adipositas und Insulinresistenz?

Obwohl Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulfat (DHEA-S) in hoher Konzentration im Blut vorliegen, ist ihre physiologische Rolle noch weitgehend ungeklärt. Insbesondere lassen die Resultate zahlloser Untersuchungen – zumeist mit Labortieren – bislang keine eindeutigen Schlüsse darüber zu, ob eine Substitution älterer Menschen mit DHEA nutzbringend ist oder eher unkalkulierbare Risiken birgt. Diskrepante Bewertungen hierüber spiegeln sich darin wider, daß DHEA in den USA den Status eines frei verkäuflichen Nahrungsergänzungsmittels hat, während es in Deutschland für keinerlei Indikation zugelasen und auch nicht erhältlich ist. Hierzulande wird die restriktive Einstellung gegenüber DHEA überwiegend mit denkbaren, jedoch unbewiesenen Krebsrisiken begründet. Befürworter einer Therapie mit DHEA führen hingegen anti-kanzeröse, immunmodulatorische, Anti-Aging-, anti-depressive, die Sexualfunktionen stärkende, anti-adipöse und anti-diabetogene Effekte ins Feld, für die die Beweislage zumindest beim Menschen meist auch relativ vage ist. Allerdings zeigen aktuelle Befunde einer Pilotstudie, daß DHEA durchaus eine Rolle bei der Prävention metabolischer Störungen im Zusammenhang mit abdominaler Adipositas spielen könnte [1].

Abhängigkeit des DHEA-Spiegels vom Lebensalter

DHEA ist in erster Linie ein Produkt der Zona reticularis in der Nebennierenrinde, das von der Leber großenteils in den Sulfatester DHEA-S umgewandelt wird. Beide Substanzen sind im Blut in weitaus höherer Konzentration vorhanden, als alle anderen Steroidverbindungen zusammengenommen. Insbesondere für den Serum-DHEA-S-Spiegel wählt man meist die Dimension Mikrogramm pro Milliliter, während der Serum-Testosteronspiegel herkömmlicherweise in Nanogramm pro Milliliter (1 µg = 1000 ng) und der Serum-Estradiolspiegel gar in Pikogramm pro Milliliter (1 ng = 1000 pg) angegeben wird.

Während der Fetalzeit vollbringen die Nebennierenrinden sekretorische Höchstleistungen, so daß der Serum-DHEA-Spiegel nach der Geburt am höchsten ist. Bei Neugeborenen bildet sich das breite Rindenband der fetalen Nebennierenrinde während des ersten Lebensjahres weitgehend zurück und es erscheinen die typischen Zellformationen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculatis. Eine Zona reticularis – wie sie in der Nebennierenrinde bei Erwachsenen vorkommt – fehlt hingegen bis zur Pubertät. Damit verbunden kommt es beim Kleinkind zu einem tiefen Abfall der DHEA- und DHEA-S-Spiegel im Serum.

In der Blütezeit des Lebens ist DHEA/DHEA-S besonders reichhaltig im Blut vorhanden. Während des Älterwerdens nimmt es beständig ab und erreicht einen Tiefpunkt bei Personen zwischen 60 und 80 Jahren. Bei den über 80jährigen scheint der Spiegel wieder anzusteigen. Diese vermeintliche Umkehr wird so interpretiert, daß diese Personen schon immer mehr DHEA im Blut hatten, als andere, früher verblichene. Das läßt Raum für Spekulationen, DHEA habe einen positiven Einfluß auf Alterungsprozesse (Abb. 1).

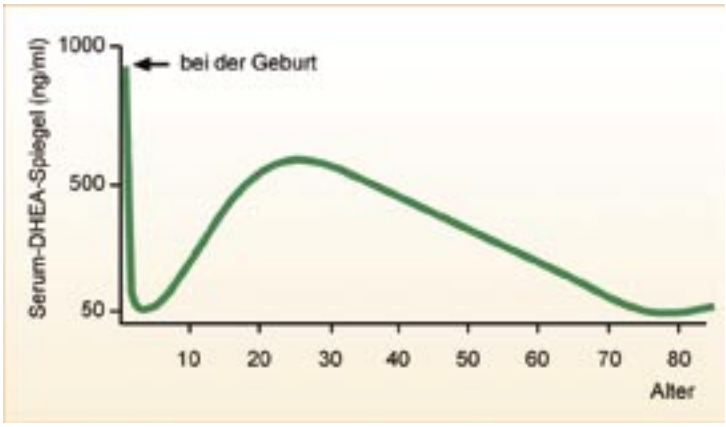


Abb. 1: Abhängigkeit des Serum-DHEA-Spiegels vom Lebensalter.

Wirkt DHEA in vivo tatsächlich als Androgen?

Mit 19 C-Atomen ist DHEA nominell den Androgenen zuzurechnen. Bei In-vitro-Experimenten kann tatsächlich eine relativ schwache androgene Wirkung nachgewiesen werden. Ob diese allerdings auch in vivo zum Tragen kommt, kann eher bezweifelt werden. Denn wenn DHEA in Konkurrenz zu Testosteron und Dihydrotestosteron steht, behindert es durch seine mengenmäßige Überlegenheit immer wieder deren Bindung an den Androgenrezeptor. Aber nur wenn ein stabiler Ligand-Androgenrezeptor-Komplex entsteht, kommt eine transkriptorische Stimulation zustande. Insgesamt dürfte sogar eine Schwächung der Gesamtandrogenität resultieren. Gegen eine androgene Wirkkomponente von DHEA in vivo sprechen auch die bei Frauen noch höheren DHEA- und DHEA-S-Spiegel als bei Männern.

Auf der anderen Seite kann DHEA im Organismus zu einem geringen Teil in aktive Sexualsteroide umgewandelt werden. Bei Männern entstehen bevorzugt Östrogene, bei Frauen hingegen Testosteron. Aus dieser Sicht wird DHEA oft auch als Prohormon bezeichnet.

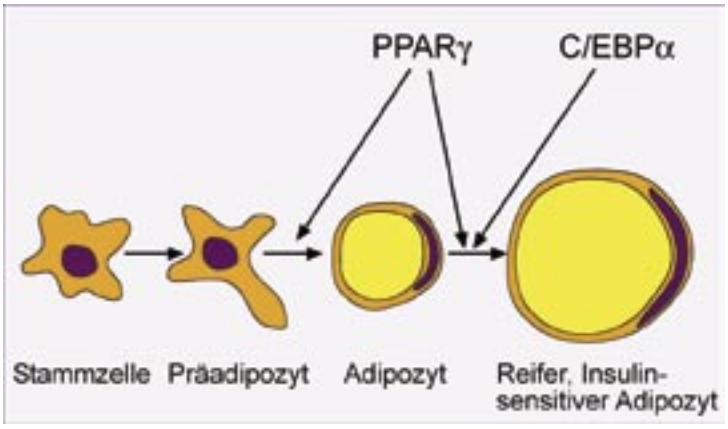


Abb. 2: Adipogenese: PPARγ ist essentiell für die Initiierung des Differenzierungsprozesses von Adipozyten. Die Ausprägung des reifen Insulin-sensitiven Phänotyps von Fettzellen wird gemeinsam durch die Transkriptionsfaktoren PPARγ und C/EBPα induziert.

Fettreduktion und verbesserte Glukosetoleranz

Bei Labortieren läßt sich durch Gabe von DHEA die Ansammlung von viszeralem Fett verringern und damit der Entwicklung einer Insulinresistenz vorbeugen. Insofern lag es nahe, Untersuchungen hierüber auch auf den Menschen auszudehnen.

In einer Plazebo-kontrollierten klinischen Pilotstudie mit älteren Personen nahm unter einer Behandlung mit täglich 50 mg DHEA über ein halbes Jahr die abdominale Fettmasse signifikant ab. Zudem verbesserte sich die Insulinsensitivität gegenüber Plazebo deutlich [1].

Die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen an Männern mittleren Alters zeigen eine inverse Korrelation zwischen dem DHEA-S-Spiegel und abdominaler Adipositas sowie dem Insulinspiegel. Für Frauen ließ sich das bislang nicht bestätigen. In der aktuellen Studie verloren jedoch auch Frauen unter einer DHEA-Behandlung an abdominaler Fettmasse bei gleichzeitiger Verbesserung des Insulinsensitivitätsindex.

Bei den Männern blieb der PSA-Wert währen der Behandlung mit DHEA stabil. In der Verum-Gruppe betrug der durchschnittliche Serum-PSA-Spiegel zu Beginn 1,7 ng/ml und 1,6 ng/ml nach sechs Monaten. In der Plazebogruppe stieg der Wert geringfügig von 1,4 ng/ml auf 1,8 ng/ml.

DHEA-Effekte kommen über PPAR zustande

Die Suche nach einem eigenen Steroidrezeptor für DHEA verlief bislang ergebnislos, und wahrscheinlich existiert auch kein solcher Rezeptor. Untersuchungen haben aber gezeigt, daß bestimmte DHEA-Wirkungen über Peroxisomenproliferator-aktivierende Rezeptoren (PPAR) zustandekommen. Diese Rezeptoren spielen eine zentrale Rolle bei der Adipogenese und der Entwicklung eines Diabetes mellitus.

Aktivierte PPARα erhöhen die Expressionsrate von Transportproteinen, die freie Fettsäuren in die Zellen befördern und von Enzymen, die im Rahmen der β-Oxidation der Fettsäuren benötigt werden. Zudem wird die Bildung von Enzymen herunterreguliert, die die Synthese von Fettsäuren aus Azetyl-CoA katalysieren.

An einem Tiermodell zur Untersuchung von Diabetes mellitus in Verbindung mit Adipositas wurde unlängst gezeigt, daß DHEA in Adipozyten die Expression von PPARγ herunterreguliert [2]. Dieser Rezeptor spielt bei der Adipogenese eine zentrale Rolle (Abb. 2).

Literatur:

[1] Villareal DT, Holloszy JO. 2004. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men. JAMA 292:2243-2248.

[2] Kajita K, Ishizuka T, Mune T. 2003. Dehydroepiandrosterone down-regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ in adipocytes. Endocrinology 144: 253-259.

jfs ♦

CP/CPPS

Woher kommen die Beschwerden?

Die Diagnose chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom (CP/CPPS; chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome) erfolgt aufgrund sich überschneidender Symptomatiken verschiedener urologischer Syndrome vielfach im Ausschlußverfahren. Ferner findet zunehmend ein Abwenden von der traditionellen Fixierung auf die Prostata statt, zumal konventionelle Untersuchungsmethoden unter Umständen keinerlei Indizien für ein Krankheitsgeschehen in der Prostata liefern. Überdies läßt eine Fülle wissenschaftlicher Erkenntnisse sogar daran zweifeln, daß die Prostata in einer Vielzahl von Fällen in die Pathophysiologie des Schmerzsyndroms überhaupt involviert ist. Mit der Klassifizierung als CP/CPPS setzt sich die Erkenntnis durch, daß bei dem Entzündungsgeschehen im Beckenraum organübergreifend ein Wechselspiel zwischen psychologischen Faktoren und Störungen des immunologischen, neurologischen sowie endokrinen Systems stattfindet [1].

Abschied von der „prostatozentrischen" Perspektive?

Prostatitis ist eine der am häufigsten gestellten Diagnosen in urologischen Praxen. In der weit überwiegenden Mehrheit der Fälle läßt sich indes keine bakterielle Infektion nachweisen. Dies spiegelt sich deutlich im Ergebnis einer kürzlich veröffentlichten Studie wider, das für Patienten – die allerdings bereits über einen längeren Zeitraum intensiv vorbehandelt waren – keine Vorteile einer Antibiotika-Therapie gegenüber Plazebo ausweist [2, 3]. Die vielfach auch in der Praxis gemachte Erfahrung einer begrenzten Wirksamkeit anti-mikrobieller Therapien bei CP/CPPS erfordert es, weiter nach alternativen – auch extraprostatischen – Ätiologien zu fahnden.

Gemäß der heute international akzeptierten Klassifikation nach dem National Institutes of Health (NIH)-System werden die klassischen Diagnosen chronische abakterielle Prostatitis und Prostatadynie in die Kategorie III CP/CPPS integriert. Zudem wird der Erkenntnis Rechnung getragen, daß es zumeist nicht gelingt, die Ursache der Beschwerden einer Prostata-spezifischen Pathologie zuzuordnen und wahrscheinlich auch extraprostatische Ätiologien involviert sein können.

Die Unterteilung der NIH-Kategorie III in die Untergruppen IIIA (entzündlich) und IIIB (nicht-entzündlich) beruht im wesentlichen darauf, ob im Prostataexprimat, im Urin nach Prostatamassage und im Samen Leukozyten nachgewiesen werden oder nicht. Allerdings wird die klinische Bedeutung dieser Unterscheidung durch Befunde in Frage gestellt, wonach sich teilweise auch bei asymptomatischen Männern in den verschiedenen Fraktionen des 4-Glas-Tests Leukozyten auffinden lassen [4]. Dies ist zwar bei Patienten mit CP/CPPS insgesamt signifikant häufiger der Fall und die Zahl der Leukozyten ist meist auch höher, doch es gelang nicht, irgendein einzelnes oder kombiniertes Kriterium auszumachen, anhand dessen Patienten und Kontrollen hätten sicher unterschieden werden können.

Pathogenität von Bakterien in der Prostata ungeklärt

Wesentliche Schritte, um zur Diagnose CP/CPPS zu kommen, sind die Anamnese, das Registrieren einer entsprechenden Symptomatik und der Ausschluß einer Infektion mittels konventioneller Erregernachweise. Letzteres scheint jedoch kein zwingendes Kriterium zu sein, denn in einer Untersuchung wurden bei ca. acht Prozent der Patienten, die aufgrund einer entsprechenden Symptomatik und fehlender rezidivierender Harnwegsinfekte als CP/CPPS-Betroffene eingestuft wurden, uropathogene Bakterien in Prostata-spezifischen Proben des 4-Glas-Tests gefunden. Interessanterweise war dieser Prozentsatz bei den zugleich getesteten asymptomatischen Kontrollprobanden etwa gleich hoch [4]. Es ist daher eher zu bezweifeln, daß die Bakterien zumindest als alleinige Ursache der/des CP/CPPS in Frage kommen. Denn wenn Uropathogene die Prostata von asymptomatischen Männern kolonisieren können, ohne Symptome zu verursachen, warum dann nicht auch bei Patienten mit CP/CPPS, deren Symptome unter Umständen sogar extraprostatisch bedingt sind? Die Eliminierung der Bakterien würde dann wohl auch keine Besserung der Beschwerden nach sich ziehen.

Bei nahezu drei Viertel aller asymptomatischen Männer und Patienten mit CP/CPPS lassen sich in der Prostata nicht-uropathogene Bakterien nachweisen [4]. Diese Kolonisation ist als normal anzusehen. Es wird allerdings gemutmaßt, daß diese an sich harmlosen Bakterien bei einem Ungleichgewicht pro- und anti-inflammatorischer Zytokine dennoch Entzündungsreaktionen hervorrufen können.

Atypische Mikroorganismen wie *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, und *Ureaplasma urealyticum* entziehen sich den klassischen Kulturmethoden. Ihr Nachweis gelingt aber mit Hilfe von Gen-Techniken. Bislang konnte jedoch nicht geklärt werden, ob das Vorkommen solch atypischer Bakterien mit CP/CPPS im Zusammenhang steht [5].

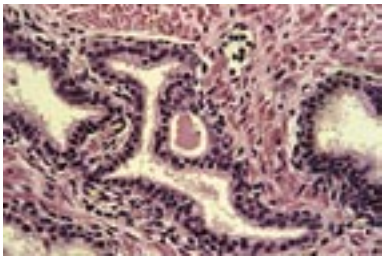


Abb. 1: Prostata (Histologie): Das Drüsenepithel wechselt je nach Aktivitätszustand von einer niedrigen kubischen in eine hochprismatische Form.

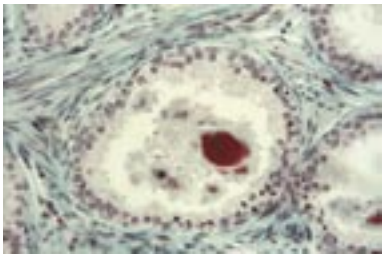


Abb. 2: Prostatasekret wird gespeichert und bildet amorphe Massen, die im Alter teilweise verkalken und Prostatakonkremente (Prostatasteine = Calculi) bilden.

Welche Rolle spielen Prostatasteine und Nanobakterien?

Verschiedentlich wurde die Konkrementbildung im Prostatasekret mit der Entwicklung von Prostatitis-Symptomen in Verbindung gebracht. Auf Widerspruch stieß diese Auffassung aber vor allem deshalb, weil die Prävalenz von Calculi in der Prostata asymptomatischer älterer Männer sehr hoch ist. Allerdings ließ sich unlängst nachweisen, daß bei jüngeren Männern eine eindeutige Korrelation zwischen einer Steinbildung in der Prostata und der Ausbildung von Prostatitis-Symptomen besteht [6].

Die Bildung von Prostatasteinen – wie auch von Kalzifizierungen in anderen Organen (Nieren, Blutgefäße) – kann durch Nanobakterien ausgelöst werden. Diese nur 0,2 bis 0,5 µm kleinen Mikroorganismen sind erst vor kurzem identifiziert worden. Sie vermögen selbst bei neutralem pH und physiologischen Kalzium- und Phosphatkonzentrationen durch Biomineralisation Apatit abzuscheiden, das dann als Nidus für eine fortschreitende Kalzifizierung dienen kann. Zur Eliminierung von Nanobakterien und Auflösung der Calculi haben sich Kombinationstherapien mit Äthylendiamintetraazetat (EDTA) und Tetrazyklinen in Verbindung mit Nutraceuticals (comET) als effektiv erwiesen.

In einer Pilotstudie konnte bei Patienten mit CP/CPPS, denen über einen längeren Zeitraum keine der etablierten Behandlungsarten geholfen hatte, mit einer comET-Therapie mehrheitlich eine deutliche Besserung der Beschwerden erreicht werden [7].

Refluxphänomene bei Blasenentleerungsstörungen

Hinweise auf eine Ätiologie von CP/CPPS im Zusammenhang mit Blasenentleerungsstörungen lieferten endoskopische und urodynamische Untersuchungen an Männern mit CP/CPPS, deren Beschwerden sich auch nach intensiver Behandlung mit Antibiotika und Entzündungshemmern in keiner Weise gebessert hatten. Bei 60 % dieser Patienten wurden Veränderungen am Blasenhals festgestellt. Durch die Hypertrophie des Gewebes am Blasenauslaß erhöhten sich der Öffnungsdruck und der Detrusordruck bei einer dann reduzierten maximalen Flußgeschwindigkeit erheblich. Zudem war das Residualvolumen erhöht. Die betroffenen Patienten hatten neben den typischen Beschwerden bei CP/CPPS vermehrt auch Symptome des unteren Harntrakts, die auf eine Blasenentleerungsstörung hindeuten [8].

Bei erhöhtem intravesikalen und intraurethralen Druck, einem verminderten Urinfluß, sowie insbesondere nicht-laminaren Strömungsverhältnissen – möglicherweise im Zusammenhang mit einer Sphinkter-Dyssynergie – kann es zu einem

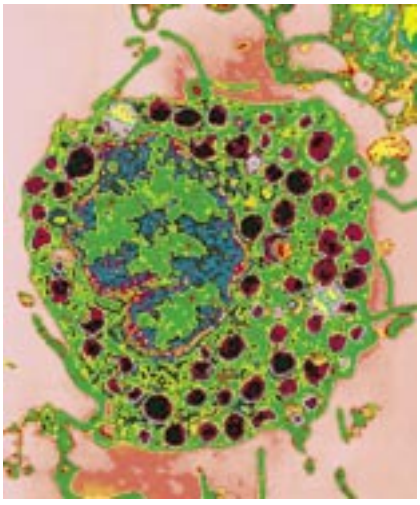


Abb. 3: Mastzelle (Falschfarbendarstellung): In der Pathophysiologie der/des CP/CPPS spielen entzündungsfördernde Zytokine eine Rolle. Der bei Entzündungsprozessen organübergreifend vermehrt produzierte Nervenwachstumsfaktor (NGF) veranlaßt Mastzellen zu degranulieren und einen Cocktail deratiger Zytokine freizusetzen.

intraprostatischen Reflux kommen. Hierbei gelangen Mikroorganismen, Spermien, Leukozyten, Urinbestandteile sowie Antigene in die tubulo-alveolären Drüsen und lösen unter Umständen Entzündungsreaktionen aus.

Organübergreifende neurogene Pathophysiologie

Der Nervenwachstumsfaktor (NGF; nerve growth factor) ist ein Neurotrophin dessen nozizeptive Rolle bei Patienten mit CP/CPPS untersucht worden ist: Hierbei zeigte sich, daß die Schmerzintensität eindeutig mit der im Seminalplasma gemessenen Konzentration an NGF korreliert [9].

Darüber hinaus ist NGF als Mediator und Verstärker von entzündlichen Reaktionen im Nervensystem bekannt. Hierbei spielen Mastzellen und sie innervierende sensorische C-Fasern eine Rolle. Denn wenn die NGF-Konzentration bei Entzündungen im Blasen-, Prostata- oder Kolongewebe auf ein Mehrfaches des Normalwertes ansteigt, veranlaßt dies Mastzellen zu degranulieren. Der dabei freigesetzte Cocktail entzündungsfördernder Zytokine bewirkt unter anderem morphologische Veränderungen in sensorischen Nerven. Diese Neuroplastizität kann zu einer dauerhaften Hypersensitivität führen, durch die Schmerzempfindungen ausgelöst werden, auch nachdem die ursprüngliche Entzündung längst abgeklungen ist.

Insbesondere scheint heute aber festzustehen, daß Schäden in unterschiedlichen Organen wie insbesondere der Harnblase, der Prostata und des Kolons eine einheitliche neuroinflammatorische Reaktion hervorrufen. Zudem sprechen tierexperimentelle Befunde dafür, daß bei einer Entzündung in einem Organ des kleinen Beckens auch in benachbarten Organen die Neurotrophin-Produktion hochreguliert sein kann.

Durch die einheitliche neurogene Pathophysiologie liegen Gemeinsamkeiten verschiedener funktioneller somatischer Syndrome wie CP/CPPS, interstitielle Zystitis, Reizdarm und Fibromyalgien auf der Hand. Hätte sich ein Patient mit CP/CPPS statt an einen Urologen an einen Gastroenterologen gewandt, lautete die Diagnose unter Umständen auch Reizkolon.

Endokrine Komponente bei abakterieller Prostatitis?

Der Entwicklung einer Prostatitis können offenbar auch endokrine Faktoren zugrunde liegen. Eine Reihe von Befunden deutet darauf hin, daß sich insbesondere ein verminderter Testosteroneinfluß negativ auswirkt. Im Tierexperiment wurden in der Prostata infolge Östrogenzufuhr verstärkt Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrosefaktor (TNF)-α, Interleukin (IL)-1β und IL-6 exprimiert. Dieser Effekt ließ sich bei gleichzeitiger Gabe von Testosteron unterbinden. Hierin erwies sich Testosteron dem Dihydrotestosteron (DHT) als deutlich überlegen. Dieser Unterschied bildet zugleich die Rationale für den therapeutischen Einsatz von 5α-Reduktasehemmern bei CP/CPPS [10].

Für eine Schutzwirkung des Testosterons gegenüber Entzündungsprozessen in der Prostata sprechen auch genetische Befunde. Ein Polymorphismus nahe dem Phosphoglyzeratkinase-Gen führt bei einem Teil der männlichen Bevölkerung zur Prädisposition gegenüber einer Reihe von Prostataerkrankungen. Unter anderem wird dies auf eine relative Androgen-Insensitivität zurückgeführt. Bestimmte Allele des Gen-Locus wurden signifikant vermehrt auch bei Patienten mit CP/CPPS nachgewiesen [11]. Interessanterweise befindet sich dieser Locus auf dem X-Chromosom in Nachbarschaft zum Androgenrezeptor-Gen.

Literatur:

[1] Pontari MA, Ruggieri MR. 2004. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol 172: 839-845.

[2] Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, et al. 2004. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. A randomized, double-blind trial. Ann Int Med 141:581-589.

[3] Weidner W. 2004. Editorial. Treating chronic prostatitis: antibiotics no, α-blockers maybe. Ann Int Med 141:639-640.

[4] Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, et al. 2003. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. J Urol 170:818-822.

[5] Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, et al. 2005. Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int 95:238-243.

[6] Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, et al. 2004. Clinical correlation of prostatic lithiasis with cronic pelvic pain syndromes in young adults. Eur Urol 45:333-337.

[7] Shoskes DA, Thomas KD, Gomez E. 2005. Anti-nanobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience. J Urol 173:474-477.

[8] Hruz P, Danuser H, Studer UE, Hochreiter WW. 2003. Non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome can be caused by bladder nech hypertrophy. Eur Urol 44:106-110.

[9] Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, et al. 2002. Nerve growth factor and chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome. Urology 59: 603-608

[10] Nickel JC, Downey J, Pontari MA, et al. 2004. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis) BJU Int 93:991-995.

[11] Riley DE, Krieger JN. 2002. X chromosomal short tandem repeat polymorphism near the phosphoglycerate kinase gene in men with chronic prostatitis. Biochim Biophys Acta 1586:99-107.

jfs ♦

Besserung einer ED allein durch Gewichtsreduktion

Adipositas ist ein Risikofaktor für eine Reihe von Gefäßerkrankungen. Bei sehr stark übergewichtigen Männern ist daher auch die erektile Funktion überproportional häufig gestört. Durch eine veränderte Lebensführung verbunden mit einer signifikanten Gewichtsreduktion verbessern sich die Sexualfunktionen bei etwa jedem dritten adipösen Mann mit einer ED.

Eposito K, et al. 2004. JAMA 29:12978-2984.

Nach einer zweijährigen Reduktionsdiät und einer Verringerung des Body-Mass-Index von 36,9 ± 2,5 auf 31,2 ± 2,1 verbesserte sich bei 55 adipösen Männern, die eingangs alle unter einer ED litten, die Bewertung nach dem International Index of Erectile Function (IIEF) von 13,9 ± 4 auf 17 ± 5. In der ebenfalls 55köpfigen Kontrollgruppe blieben sowohl der BMI als auch der IIEF-Score konstant. Von den Männern in der Interventionsgruppe hatten 17 Männer einen IIEF-Score von 22 oder darüber; in der Kontrollgruppe hingegen nur drei.

Bessert sich eine ED nach der „letzten“ Zigarette?

In einer Reihe von Untersuchungen wie insbesondere der Massachusetts Male Aging Study wurde ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen von Zigaretten und der Entwicklung einer erektilen Dysfunktion (ED) nachgewiesen. Nach einer neueren Untersuchung besteht zudem ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Menge der konsumierten Zigaretten und dem Schweregrad der ED. Mit dem Rauchen aufzuhören kann insbesondere bei Männern jüngeren bis mittleren Alters zur Besserung der ED beitragen.

Pourmand G, et al.. 2004. BJU Int 94:1310-1313.

Von 346 Zigarettenrauchern mit ED, bei denen außer dem Rauchen kein weiterer Risikofaktor für Erektionsstörungen vorlag, entschlossen sich 118 zu einer Entwöhnungskur, während der Rest nicht bereit war das Rauchen aufzugeben. Nach einem Jahr Abstinenz hatte sich bei 25 % der Männer die erektile Funktion signifikant gebessert, während dies bei keinem der Teilnehmer der Fall war, die weiterhin rauchten. Zu einer Verschlechterung der Situation kam es bei 6,8 % der Raucher aber nur bei 2,5 % der Ex-Raucher. Die Aussicht auf Besserung einer ED durch zwölfmonatige Rauchabstinenz ist in erster Linie vom Schweregrad der Erektionsstörungen abhängig. Bei keinem der Ex-Raucher mit gravierenden Erektionsstörungen war eine Besserung zu verzeichnen, während fast die Hälfte der Männer mit einer leichten ED nach einem Jahr die normale Erektionsfunktion wiedergewonnen hatte.

NO-freisetzender PDE5-Hemmer

Um eine erektile Dysfunktion mit einem PDE5-Hemmer erfolgreich behandeln zu können, muß im Schwellkörpergewebe ein Mindestmaß an Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt werden. Für Patienten bei denen das wie bei einem Teil der Langzeit-Diabetiker nicht der Fall ist, werden PDE5-Hemmer entwickelt, die selbst auch NO freisetzen wie Sildenafil-Nitat (NCX-911).

Kalsi JS, et al. 2005. J Sex Med 2:53-57.

In Gegenwart eines NO-Synthase-Inhibitors war die Fähigkeit von Sildenafil signifikant herabgesetzt, die glatte Muskulatur in Gewebestreifen aus menschlichen Corpora cavernosa zu relaxieren. Hingegen war die relaxierende Wirkung von NCX-911 durch die Ausschaltung der endogenen NO-Produktion nicht beeinträchtigt.

Ambivalente Testosteroneffekte

Testosteron reguliert im Penis sowohl die Aktivierung als auch den Abbruch der Stickstoffmonoxid (NO)-vermittelten Signalkette.

Maggi M, et al. 2004. Andrologia 36:151.

Im Tierversuch reguliert Testosteron die Bildung von NO (und cGMP) positiv. Durch Testosteron läßt sich beim hypogonadalen Tier die stimulierte neuronale NO-Freisetzung erhöhen. Andererseits wird der NO-Signalweg über die vermehrte Bildung und Aktivität der Phosphodiesterase-5 (PDE5) durch Testosteron negativ reguliert. Beide Effekte heben sich normalerweise gegenseitig auf.

Priapismus

Unverzügliche Behandlung bewahrt vor bleibenden Schäden

Namengebend für eine dauerhafte, meist schmerzhafte Erektion des Penis bzw. in seltenen Fällen auch der Klitoris ist der griechische Gott der Fruchtbarkeit und Männlichkeit Priapos (bzw. Priapus), der von den Römern auch als Beschützer der Gärten und Felder übernommen wurde.

Wenn der Zustand, bei dem das Blut über Stunden oder gar Tage in den Schwellkörpern gestaut werden kann, nicht binnen angemessener Zeit aufgehoben wird, kommt es durch den Sauerstoffmangel zu irreversiblen Schäden am Schwellkörpergewebe. Als Folge droht eine dauerhafte erektile Dysfunktion.

Lowflow-Priapismus

Wenn das Blut in den Schwellkörpern des erigierten Penis am Abfließen gehindert wird, verbraucht sich allmählich der Sauerstoff. Im ischämischen Gewebe ruft die Hypoxie der glatten Muskelzellen Schmerzen hervor. Dauert der Zustand an, sterben Zellen ab und hinterlassen Nekrosen, die allmählich durch Narbengewebe ersetzt werden. Diese gravierenden Folgen eines Sauerstoffmangels im kavernösen Gewebe machen den Lowflow-Priapismus zum medizinischen Notfall.

Charakteristikum des Low-Flow-Priapismus ist eine meist gut zu beobachtende fehlende Rigidität der Glans und des corpus spongiosum bei ansonsten „holzharten“ kavernösen Schwellkörpern. Falls vorhanden sollte eine Farbdopplersonographie die Diagnose des fehlenden Flows erhärten.

Als Auslöser für den Lowflow-Priapismus kommen zahlreiche Ursachen in Betracht: Vielfach lassen sich bestimmte Krankheiten wie insbesondere die Sichelzell-Erkrankung mit der Dauererektion in Zusammenhang bringen. In selteneren Fällen wurden auch andere Hämoglobinopathien sowie Leukämien und Malaria als Ursache eines Priapismus ausgemacht.

Nicht selten ist ein Priapismus auch auf Medikamenteneinnahme und/oder Alkohol- und Drogenabusus zurückzuführen. Insbesondere psychogene Substanzen sind häufiger mit einem Priapismus in Verbindung gebracht worden. An erster Stelle steht das Trazodon, das häufig auch als Hypnotikum zusammen mit Kokain konsumiert wird.

In einigen wenigen Arbeiten wurde Priapismus als Nebenwirkung zu Beginn einer Testosteron-Substitutionstherapie jeweils als Einzelfall berichtet. Zumeist ließ sich die Komplikation auf eine überhöhte Dosis zurückführen. Werden Patienten auf ein solches äußerst unwahrscheinliches Ereignis hingewiesen und ihnen nahe gelegt, gegebenenfalls sofort einen Arzt aufzusuchen, ist eine Testosteronzufuhr zu therapeutischen Zwecken diesbezüglich praktisch ohne Risiko.

Bei der Injektion vasoaktiver Substanzen in das Schwellkörpergewebe zur Behebung einer erektilen Dysfunktion kann sich ein Priapismus entwickeln.

Vor allem die früher übliche intrakavernöse Injektion von Papaverin und/oder Phentolamin war mit einer recht hohen Rate von iatrogenen Priapismen behaftet. Seitdem zur Diagnostik und Therapie nur noch Alprostadil, das einzig zugelassene Medikament, verwendet wurde, sind auch diese künstlich ausgelösten Dauererektionen seltener geworden. Die Rate liegt heute deutlich unter einem Prozent. Vermutet der Untersucher eine rein psychogene Störung sollte nur eine Initialdosis von 5 µg eingesetzt werden. Die maximale Dosis von Alprostadil liegt bei 40 µg, da bei die-

Priapus, El Jem Museum, Tunesien.

ser Dosis von einer vollständigen Belegung der Rezeptoren ausgegangen werden kann. Trotz allem muß der Patient vor Injektion schriftlich über die Möglichkeit der Dauererektion aufgeklärt und ihm für diesen Fall Handlungsanweisungen gegeben werden. Dies gilt auch für die vom Patienten selber durchgeführte therapeutische Anwendung.

Highflow-Priapismus

Der Highflow-Priapismus ist erheblich seltener als der Lowflow-Priapismus. Er entwickelt sich, wenn vermehrt Blut in die kavernösen Sinusoide einströmt und dabei die venöse Abflußkapazität überschritten wird. Dem kann eine arterio-kavernöse Fistel oder eine Verletzung (z.B. Straddle-Trauma) zugrunde liegen. Die dabei hervorgerufenen Erektionen sind oft nur semirigide und verursachen keine Schmerzen. Durch den hohen Oxygenierungsgrad des Blutes werden beim Highflow-Priapismus Gewebeschäden verhindert wie sie beim Lowflow-Priapismus auftreten können.

Therapie

Priapismus stellt einen urologischen Notfall dar. Der Arzt muß bestrebt sein, möglichst rasch durch vollständige Detumeszenz die arterielle Versorgung und venöse Drainage des Penis wiederherzustellen. Denn gelingt das nicht innerhalb von ca. zwölf Stunden, kommt es zu einer irreversiblen Schädigung des Schwellkörpergewebes und damit verbundener dauerhafter erektiler Dysfunktion.

Als supportive Maßnahme empfiehlt sich die Anlage einer Eismanschette um den Penis und das Auflegen eines Eisbeutels auf das Perineum. Auch die Ablenkung vom „schmerzhaften“ Geschehen bewirkt oft eine Detumeszenz.

Initial kann die unilaterale intrakavernöse Injektion eines alpha-adrenergen Medikamentes erfolgen, hierbei ist zu beachten, daß dieses Medikament ausreichend verdünnt und gut „einmassiert“ wird. (z.B. 1 Amp. Etilefrin (Effortil®) 5mg in 2–5ml NaCl 0,9 %). Eine kontinuierliche Blutdruckmessung, vor allem bei beginnender Detumeszenz ist hierbei unerläßlich.

Läßt sich mit dieser Maßnahme keine Besserung herbeiführen empfiehlt sich die unilaterale Schwellkörperpunktion mittels 19 G Butterfly und Aspiration von 150 bis 300 ml Blut, hierbei sollte, wenn möglich, eine Blutgasanalyse des Blutes durchgeführt werden. Über den Zugang kann erneut eine alpha-adrenerge Substanz, wie oben beschrieben, gegeben werden. Dieses Vorgehen kann unter Beachtung des Blutverlustes bei Bedarf mehrmals wiederholt werden.

Eine regelmäßige Kontrolle des Befundes ist auch nach vollständiger Detumeszenz notwendig, da in einigen Fällen eine erneute Erektion im Verlauf von einigen Stunden auftreten kann. Auch der anzuratende „Druckverband“ sollte dabei auf zu starke Kompression hin angesehen werden.

Führt auch diese Maßnahme nicht zur Detumeszenz, bleibt als ultima ratio das operative Anlegen eines spongiös-kavernösen Shunts.

Neueres Review:

[1] Keoghane SR, Sullivan ME, Miller MAW. 2002. The aetiology, pathogenesis and management of priapism. BJU Int 90:149-154.

Dr. med. Heribert Schorn, Göttingen, www.schorn.de ♦

Erkranken Rotweintrinker seltener an Prostatakrebs?

Der Alkoholkonsum gehört zu den Lifestyle-Faktoren, durch die das Prostatakrebs-Risiko beeinflußt werden kann. Daß eine solche Beeinflussung durchaus auch positiv sein kann, zeigen die Ergebnisse von Fred Hutchinson vom Cancer Research Center in Seattle, WA: Männer im mittleren Lebensalter, die regelmäßig Rotwein konsumieren, könnten durch den Genuß von Rotwein das Risiko senken, an einem Prostatakrebs zu erkranken. Mit jedem zusätzlichen Glas Rotwein, das pro Woche konsumiert wurde, verringerte sich bei den Männern das Risiko, einen Prostatakrebs zu entwickeln um signifikante 6 %. Für den Konsum von Bier und Schnaps wurde kein eindeutiger Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom-Risiko festgestellt.

Alkoholische Getränke führen zu einer Veränderung des hormonellen Milieus. Zudem enthalten sie chemische Substanzen wie verschiedene Flavonoide im Rotwein, die die Wachstumseigenschaften von Tumorzellen verändern könnten. Allerdings unterstrichen die Wissenschaftler die Notwendigkeit weiterer Forschungen zu den biologischen Auswirkungen von Polyphenolreichen Nahrungsmitteln und Getränken.

Literatur:

[1] Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeney LA, Stanford JL. 2005. Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. Int J Cancer 113:133-140. *Red* ♦

Gesundheitspolitische Rationierung wird sich fortpflanzen
Geburtenrückgang durch politische Sparpläne verschärft

Die gewollte und ungewollte Kinderlosigkeit nimmt zu – ein Trend, zu dessen Umkehr es neuer politischer Zielsetzungen bedarf. Denn es ist auf lange Sicht fraglich, ob eine „Kompensation“ des Geburtenrückgangs durch Einwanderung billiger zu stehen kommt als alternative Maßnahmen wie auch die Förderung der Reproduktionsmedizin. Deshalb nahmen politische Aspekte beim XVIII. Jahrestreffen der deutschen IVF-Zentren in Hannover einen breiten Raum ein.

Als direkte Folge des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) hat sich die Zahl der durchgeführten Behandlungen zur assistierten Reproduktion (ART) im Jahr 2004 mehr als halbiert. Allein dadurch werden rund 10.000 Kinder weniger geboren werden, was nach Ausführungen von Dr. Michael Thaele (Saarbrücken) in etwa der jährlichen Geburtenrate von München entspricht. Zusammen mit einem jährlichen „Minus“ von 10.000 Geburten in der bundesdeutschen Statistik ist damit eine Verdoppelung des Geburtenrückgangs in 2004 zu erwarten, so der Vorsitzende des Bundesverbands reproduktionsmedizinischer Zentren weiter.

Dr. Kuno Winn, CDU-Abgeordneter im niedersächsischen Landtag, konzedierte, daß ein Volk ohne Kinder keine Zukunft hat. „Es wäre ein historischer Fehler, Maßnahmen zur Anhebung der Geburtenrate nicht zu unterstützen“, meinte der Politiker. Er bestätigte auf explizite Anfrage, daß die Maßnahmen zur assistierten Reproduktion einzig und allein auf Druck der CSU nicht komplett aus dem Leistungskatalog gestrichen wurden. Die Eigenbeteiligung werde aber definitiv nicht zurückgenommen.

Konkrete Vorstellungen darüber, wie sich die von Bundespräsident Horst Köhler formulierte Maxime „Deutschland braucht mehr Kinder“ verwirklichen läßt, hatten vor allem die Damen bei der Podiumsdiskussion: Gerechte und geeignete Rahmenbedingungen für Familien forderte Dr. Christiane Woope (Köln) als Mitglied des Ethikrates. Notwendig hierfür sei der politische Wille, den Entschluß zum Kind zu erleichtern und für die Vereinbarkeit von Beruf und Familie zu sorgen. Eine aktive Bevölkerungspolitik mit entsprechender Gewichtung der Familie, mit Betreuungsangeboten, mit Anerkennung der beruflichen Qualifikation der Frauen sieht auch die Landesbischöfin von Hannover, Dr. Margot Käßmann, als überfällig an.

Nach Überzeugung von Frau Woope könne der notwendige Bewußtseinswandel nur durch eine gute Familien- und Bildungspolitik herbeigeführt werden, der den Trend zur egozentrischen Lebensausrichtung, der späten Familienplanung und zunehmenden gewollten oder ungewollten Kinderlosigkeit bremst.

Beide Frauen stehen der Reproduktionsmedizin offen gegenüber und sprachen sich für deren Förderung aus. „Die IVF als kreative Möglichkeit des Menschen ist für mich etwas Positives“, sagte die Bischöfin – bei der Präimplantationsdiagnostik (PID) dagegen sei sie skeptisch.

Im gesundheitspolitischen Umfeld müssen sich die Reproduktionsmediziner auf einen steigenden Reformdruck einstellen: Beim Verteilungskampf kommt es nach Auffassung des Berliner Gesundheitsökonomen Professor Klaus-Dirk Henke nicht nur auf Professionalität an, sondern auch auf Vermarktung. Bevölkerungspolitisch wiederum sei die Reproduktionsmedizin als Teilantwort auf die sinkende Geburtenrate einzustufen. In diesem Zusammenhang stelle sich auch die Frage, ob es auf Dauer billiger ist, den Geburtenrückgang durch steigende Einwandererzahlen zu „kompensieren“ – oder über die Förderung der Fortpflanzungsmedizin.

lei ♦

Künstliche Gameten: Samenzellen haben „die Nase vorn“

Frauen und Männer, die keine eigenen Keimzellen produzieren, müssen sich wohl noch einige Jahre auf Spendergameten verlassen, wenn sie Kinder haben wollen. Die Arbeiten zur Schaffung von Ei- und Samenzellen aus somatischem Gewebe laufen zwar, doch bei der Eizelle sind viele Fragen wie der Euploidiestatus und das genetische Imprinting noch ungeklärt. Weiter fortgeschritten sind hingegen die Arbeiten zur Generierung männlicher Gameten.

Wie Privatdozent Dr. Karim Nayernia aus der humangenetischen Arbeitsgruppe um Professor Wolfgang Engel in Göttingen darlegte, wird derzeit bereits die Befruchtungsfähigkeit von Gameten aus etablierten spermatogonialen Stammzellen (SSC) geprüft. Solche SSC exprimieren die Keimzell-spezifischen Marker, treten in vitro in die Meiose ein und produzieren haploide männliche Keimzellen. Allerdings lassen sich SSC noch nicht aus embryonalen Stammzellen herstellen.

Auch Tumorzellen sind als Ausgangsmaterial für Spermien vorstellbar – eine denkbare Option für Männer mit therapierten Keimbahnkarzinomen. Bei Mäusen ist es gelungen, diese Zellen zu reprogrammieren und ein Differenzierungsstadium zu induzieren, in der die Zellen noch pluripotent sind. In depletierte Mäusehoden transferiert, zeigte sich eine Spermatogenese. Zwei Drittel der entstandenen Spermatozyten waren morphologisch allerdings nicht intakt. Regelrecht geformte Spermatozyten führten nach ICSI jedoch zur Befruchtung und Entwicklung von frühen Embryonalstadien.

Adulte Stammzellen aus dem Knochenmark dürften in therapeutischer Hinsicht auf höhere Akzeptanz als Ausgangsquelle

stoßen. Nach Vorbehandlung exprimieren 3 % dieser Zellen Keimzell-spezifische Gene und besiedeln „totes“ Hodengewebe. Allerdings blieben die Keimzellen im Mäusemodell in der Meiose II arretiert.

Insgesamt, so kommentierte der Mainzer Humangenetiker Professor Thomas Haaf die Perspektiven, dürfte damit in vitro wohl die Samenzelle früher zu realisieren sein als die Eizelle. *lei* ♦

Gesucht: Material für genetische Abklärung von Gonaden-Dysgenesien

Von den bekannten – kompletten und inkompletten – Gonaden-Dysgenesien sind derzeit nur 20 bis 30 % der Fälle abgeklärt. Der Humangenetiker Professor Peter Wieacker und sein Team in Magdeburg möchten diesen Prozentsatz erhöhen und erbitten deshalb Abstrichpräparate mit Lymphozyten. Möglicherweise ist ein beträchtlicher Teil der Fälle auch durch gonadale Mosaike zu erklären. Hierzu sind FISH-Untersuchungen von Gonadenmaterial notwendig. Wenn aufgrund des relativ hohen Entartungsrisikos – etwa bei Swyer-Syndrom – eine Gonadektomie erfolgt, sind die Magdeburger dankbar für Proben des Keimbahnmaterials.

Kontakt: Peter.Wieacker@Medizin.Uni-Magdeburg.de *lei* ♦

Männliche Unfruchtbarkeit in der „Rasterfahndung“

Bei über 10 % aller jüngeren Männer liegt eine eingeschränkte Zeugungsfähigkeit vor, wie jüngste Daten aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) ausweisen.

Die Problematik, deren Ursachen bislang weitgehend unklar sind, wird in einer auf diesem Gebiet einzigartigen Forschungsinitiative weiter untersucht. Dafür wurde die von Professor Wolfgang Schulze geleitete Abteilung für Andrologie um neun Wissenschaftler erweitert, sie haben in der neu formierten Arbeitseinheit „Molekulare Andrologie“ ihre Tätigkeit aufgenommen. Vorrangiges Forschungsziel ist es, Patientengruppen zu identifizieren, die durch molekulare Diagnoseverfahren einer kausalen Therapie zugeführt werden können. Dazu sollen innovative Behandlungskonzepte auf der Grundlage geeigneter In-vitro-Systeme entwickelt werden. In einem ersten Ansatz wurde bereits das Expressionsmuster von mehr als 10.000 Genen entschlüsselt, die bei der Entwicklung von Spermien eine Rolle spielen.

Die Finanzierung der Initiative mit einem Gesamtvolumen von über einer Million Euro erfolgt aus Mitteln des UKE, der EU und der Deutschen Forschungsgemeinschaft. *lei* ♦

Eizell-aktivierender Faktor aus Spermatozoen kurz vor der Identifizierung – und Patentierung?

Mit dem Spermien-spezifischen Eizell-aktivierenden Faktor ist eine weitere Ursache für die männliche Subfertilität und die sogenannte ungeklärte Sterilität „dingfest“ gemacht worden. Die Reproduktionsmediziner in Bonn haben experimentell bereits erfolgreich einen „künstlichen Ersatz“ für den Aktivierungsfaktor erprobt.

Wie Dr. Markus Montag bei der 4. Tagung des Arbeitskreises Molekularbiologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin in Essen erläuterte, ist der Faktor nach mehreren „Fehlversuchen“ inzwischen identifiziert und wird vermutlich sogar patentiert werden. Bei dem Protein, das die Eizelle über Kalzium-Oszillationen aktiviert, handelt es sich um PLC-ζ. Dieser lösliche Faktor aktiviert – Spezies-übergreifend – von einer Stelle im Oolemma aus die Eizelle über die Freisetzung von Kalzium, wodurch der Metaphase-II-Arrest aufgehoben und der zweite Polkörper ausgebildet wird. Wird der Faktor zu Eizellen aus ICSI-Zyklen zugegeben, die nicht befruchtet wurden, kommt es in 80% der Fälle zur Fertilisation. Damit ist eine neue Ursache für die ungeklärte Sterilität gefunden.

Die Reproduktionsmediziner in Bonn haben aus dieser Erkenntnis bereits praktische Konsequenzen gezogen: Bei Verdacht auf ein Problem mit der Eizell-Aktivierung wird der Patienten-spezifische Spermienextrakt in Mäuse-Eizellen als Testmodell geprüft. Erfolgt dabei keine oder keine ausreichende Aktivierung, werden die Eizellen der Partnerin mittels Kalzium-Ionophor aktiviert, damit nach der ICSI eine Befruchtung stattfindet. Bei einer Patientin mit acht Eizellen wurde deshalb die Hälfte vor der Befruchtung aktiviert, die restlichen vier nicht. Aus drei der aktivierten Oozyten entwickelten sich Embryonen, aus den „nicht-behandelten“ dagegen entstand kein einziges Pronukleus-Stadium.

Die Methode ist inzwischen in der Pilotphase getestet bei 14 Paaren, bei denen im Rahmen der assistierten Reproduktion bei 21 Versuchen trotz ausreichender Zahl von Eizellen nur zehn Embryonen entstanden sind. Nach entsprechender Aktivierung kam es in 19 Nachfolgezyklen zu stattlichen 15 Embryotransfers und sechs Schwangerschaften, berichtete Montag.

In Zukunft könnte sich damit eine Verbesserung der Ergebnisse bei ICSI-Patienten mit schlechter Befruchtung erzielen lassen. Die Methode könnte auch eingesetzt werden bei Verwendung testikulärer oder epididymaler Samenzellen – etwa bei TESE-Zyklen mit immotilen oder auch elongierten Spermatiden –, möglicherweise auch bei Patienten mit Globozoospermie.

Dr. Renate Leinmüller ♦

Mount Everest Studie

Sildenafil führt bei alveolärer Hypoxie zu Gefäßerweiterungen in der Lunge

Extrembergsteiger, die die höchsten Gipfel der Erde erklimmen, haben Modellcharakter für Patienten mit Lungenhochdruck. Denn bei einem Aufenthalt in großen Höhen kommt es unter Sauerstoffmangelbedingungen zu morphologischen Veränderungen an Herz und Lunge, die den Widerstand im Niederdruckkreislauf erhöhen. Um zu untersuchen, ob Sildenafil, der Wirkstoff von Viagra®, geeignet ist, den Lungenhochdruck zu senken, wurde vom Lungenzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Grimminger im Basislager des Mount Everest eine Höhenstudie durchgeführt [1].

Extrembergsteiger als Modell für Lungenkranke

Extrembersteiger akklimatisieren sich in einer extrem lebensfeindlichen Umgebung. Durch den Sauerstoffmangel in ein paar Tausend Meter Höhe verengen sich die pulmonalen Arterien. Innerhalb kurzer Zeit reagieren die Gefäße auf die alveoläre Hypoxie mit einer Verdickung ihres Wandbaus. Der Querschnitt der Lumina wird infolge Proliferation der glatten Muskelzellen weiter eingeengt. Durch den erhöhten Gefäßwiderstand steigt der Druck im Lungenkreislauf, dem sich das Herz durch Zunahme seiner Muskelmasse und Pumpkraft anpaßt. Bei einer sich allmählich einstellenden Überbelastung des rechten Herzens nimmt die körperliche Belastbarkeit ab. Ein längerer Aufenthalt in Höhen oberhalb 5500 m kann daher auf Dauer nicht überlebt werden.

Solche Veränderungen des Lungengefäßsystems, die sich bei gesunden Bergsteigern in großen Höhen innerhalb von Wochen wie im Zeitraffertempo abspielen, entwickeln sich bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen über Jahre und Jahrzehnte und sind dann irreversibel. Der Widerstand im Lungenkreislauf kann auf mehr als das 20fache ansteigen.

Da chronisch kranken Lungenpatienten die Teilnahme an anstrengenden Tests nur schwer zuzumuten ist, können höhenadaptierte Extrembergsteiger für pharmakologische Untersuchungen des Lungenhochdrucks einspringen.

Rationale für Sildenafil bei pulmonalen Hypertonie

Der Lungenhochdruck ist eine bislang nicht heilbare, potentiell tödliche Erkrankung. Die Therapie bei pulmonaler Hypertonie zielt darauf ab, den Druck in den arteriellen Lungengefäßen zu senken. Hierfür eignen sich gefäßerweiternde Substanzen, zu denen auch die bei erektiler Dysfunktion eingesetzten Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitoren zählen. Diese sind in der Lage, eine Relaxation der glatten Muskelzellen in den arteriellen Gefäßen des Lungenkreislaufs herbeizuführen, ohne zugleich entsprechende Wirkungen an den systemischen Blutgefäßen zu entfalten.

Intensivstation am Mount Everest in 5400 Meter Höhe

Die gießener Wissenschaftler ließen über 500 kg medizinische Ausrüstung in das auf 5400 m gelegene Basislager am Mount Everst schleppen und errichteten in einem Zelt eine komplette mobile Intensivstation. Trotz der hohen Temperaturunterschiede von ca. 40°C am

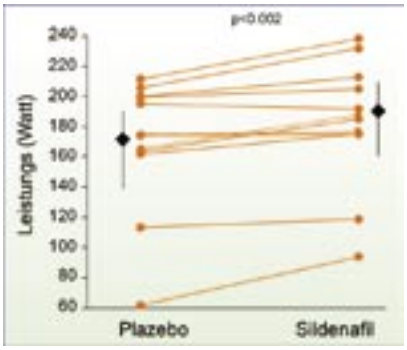


Abb.: Die Leistungsfähigkeit der Bergsteiger nach längerem Aufenthalt in großer Höhe wird durch Sildenafil gegenüber Plazebo signifikant gesteigert (nach Ghofrani HA, et al. 2004).

Tage und bis zu -20°C in der Nacht konnte der Versuchsaufbau, mit dem im Labor in Gießen gearbeitet wurde, unter den Extrembedingungen beibehalten werden.

Erhöhung der Sauerstoffaufnahme durch Sildenafil

Den teilnehmenden Bergsteigern wurde entweder 50 mg Sildenafil oder ein Plazebo verabreicht. Anschließend unterzogen sie sich einem Leistungstest auf dem Fahrradergometer, der bis an die Grenzen ihres Leistungsvermögens ging. Während der Tortur wurde mittels eines tragbaren Doppler-Herzechographiegerät der Druck in ihren Lungenarterien, die Auswurfleistung ihres Herzens und der Sauerstoffgehalt ihres Blutes bestimmt.

Durch die Höhenforschung am Mount Everest wurde eindeutig bewiesen, daß Sildenafil in der Lage ist, einen durch Sauerstoffmangel verursachten Lungenhochdruck zu senken und hierdurch die Sauerstoffaufnahme in der Lunge zu erhöhen. Die körperliche Leistungsfähigkeit wird insgesamt deutlich gesteigert (Abb.).

Anders als bei Patienten mit Lungenhochdruck, sind die Veränderungen in den Lungen von Bergsteigern, die sich einer Sauerstoffmangelsituation nur vorrübergehend aussetzen, nach der Rückkehr ins Flachland reversibel.

Bedeutung für die Therapie des Lungenhochdrucks

Die Erkenntnisse aus der Mt. Everest Studie und anderer Untersuchungen unter weniger spektakulären Bedingungen waren Anlaß, die Anwendbarkeit von Sildenafil in der Therapie des Lungenhochdrucks in klinischen Studien zu prüfen. Hierbei wurde in einer Phase-III-Studie anhand des 6-Minuten-Gehtests eine signifikante Zunahme der körperlichen Belastbarkeit festgestellt. Teilweise konnten Patienten eine bis zu 50 m längere Wegstrecke zurücklegen.

Die positiven Ergebnisse aus den klinischen Studien waren Anlaß, den Antrag bei der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zu stellen, Sildenafil auch für die Indikation pulmonale Hypertonie zuzulassen. Für diese Patientengruppe wird Viagra® zu Revatio®.

Literatur:

[1] Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohlstall MG, et al. 2004. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. Ann Intern Med 141:169-177. *jfs* ♦

Prostatakarzinom:

Prognoserechner für eine individuelle Therapieplanung

Einfaches Errechnen des Rezidivrisikos

Mit dem Computer-gestützten „Prognoserechner Prostatakarzinom“ kann auch das Rezidivrisiko eines individuellen Patienten ohne großen Aufwand quantifiziert werden. Ähnlich den zugrunde liegenden Kattan-Nomogrammen und Partin-Tabellen unterstützt der Prognoserechner die individuelle Therapieplanung und kann damit ganz wesentlich zur Therapieoptimierung beitragen.

Voraussetzungen sind möglichst genaue Kenntnisse über das pathologische Tumorstadium. Zwar reichen die derzeit routinemäßig erhobenen Parameter wie prätherapeutischer PSA-Wert, klinisches Tumorstadium und Gleason-Grad/Summe in der Biopsie und im Prostatagewebe nicht aus, um damit die Prognose eines individuellen Patienten verbindlich vorherzusagen. Im Rahmen statistischer Vorhersagemodelle, wie der Partin-Tabellen und Kattan-Nomogramme, geben die prätherapeutisch erhobenen Daten aber zumindest einen validen Hinweis auf das pathologische Tumorstadium und die Wahrscheinlichkeit, mit der ein individueller Patient ein PSA-Rezidiv erleiden wird [1]. Beim Vorliegen postoperativer Daten kann die Rezidiv-Prognose noch erheblich verbessert werden.

Identifizierung von Hochrisikopatienten

Zur Identifizierung von Hochrisikopatienten kann jetzt statt der umfangreichen Partin-Tabellen und etwas umständlicheren Kattan-Nomogramme einfach auf diesen Modellen basierende „Prognoserechner Prostatakarzinom“ eingesetzt werden. Nach Eingabe der prätherapeutisch bekannter Parameter (PSA-Wert, primärer und sekundärer Gleason-Grad in der Biopsie, klinisches Tumorstadium einheitlich nach UICC 2003) sowie Angaben zu einer gegebenenfalls verabreichten neoadjuvanten Hormon- oder Strahlentherapie ermittelt der Prognoserechner die Wahrscheinlichkeit für eine organbegrenzte Erkrankung, Kapseldurchbruch, Samenblasenbefall und Lymphknotenbefall und berechnet das wahrscheinliche PSA-progressionsfreie 5-Jahres-Überleben für die jeweils geplante lokale Intervention. Bei radikal prostatektomierten Patienten läßt sich anhand der postoperativ erhobenen Daten außerdem die PSA-Progressionsfreiheit nach sieben Jahren berechnen. Damit lassen sich recht zuverlässig die Patienten identifizieren, die mit einem hohen Rezidivrisiko behaftet sind und von einer adjuvanten Hormontherapie profitieren dürften.

Literatur:

[1] Diblasio CJ, Kattan MW. 2003. Use of nomogramms to predict the risk of disease recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. Urology 62 (Suppl 6B):9-18. *Red* ♦

Sichtbare skrotale „Krampfadern“: sind Merkmal einer Varikozele vom Schweregrad III.

Varikozele

Indiz für Infertilität?

Als Varikozele (Syn. Krampfaderbruch von lat.: varix = Krampfader und grch.: kele = Bruch) werden Verlängerungen, Erweiterungen und variköse Schlängelungen der den Plexus pampiniformis bildenden Vv. spermaticae internae bezeichnet. Die klinische Einteilung erfolgt in drei Schweregrade. Hinzu kommen subklinische Varikozelen, die nur apparativ nachgewiesen werden können.

Entscheiden Sie! Richtig oder falsch?

? Verschiedene Ejakulats- und Hormonparameter sind in der Diagnose bei Varikozele aussagekräftig

A) Auch fertile Männer mit Varikozele weisen erheblich verschlechterte Ejakulats- und Hormonparameter auf.
B) Infertile Varikozele-Patienten sind zumeist auch hypogonadal.
C) Die Spermien von Männern mit Varikozele weisen einen erheblich höheren Prozentsatz an Chromosomenschäden auf als die von gesunden Probanden.
D) Eine Erhöhung des Serum-FSH-Spiegels weist auf Schädigungen des Keimepithels hin.

? Die Beeinflussung der Infertilität steht meist im Mittelpunkt der Beurteilung einer Varikozele

A) Unter männlichen Infertilitätspatienten beträgt der Anteil der Männer mit Varikozele bis zu 40 %.
B) Bei Infertilitätspatienten erhöht sich mit zunehmenden Alter die Prävalenz der Varikozele drastisch.
C) Bislang konnte nicht geklärt werden, ob bzw. auf welche Weise die Spermatogenese durch eine Varikozele beeinträchtigt wird.
D) Männer mit einem Hoden sind zeugungsunfähig.

? Die Verbesserung der Fertilitätschancen ist wesentliches Kriterium für den Erfolg der Varikozele-Behandlung

A) Bei Varikozele-Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie kann die Spermatogenese auch durch eine Varikozelektomie nicht ausgelöst werden.
B) Die Studienlage spricht eindeutig für eine Erhöhung der natürlichen Schwangerschaftsrate nach beseitigung einer Varikozele.
C) Die Verbesserung der Spermatogenese nach Varikozele-Behandlung ist meist nicht von Dauer.
D) Für die intrazytoplasmatische Spermium-Injektion (ICSI) sind ejakulierte Spermien besser geeignet als durch testikuläre Spermienextraktion (TESE) gewonnene.♦

Alles richtig beantwortet?

Lösungen mit Erläuterungen finden Sie unter:

www.andrologen.info/varikozele.htm

Harnblasenkarzinome

Was spricht für eine Rolle der Androgene bei Tumorentstehung und Progression?

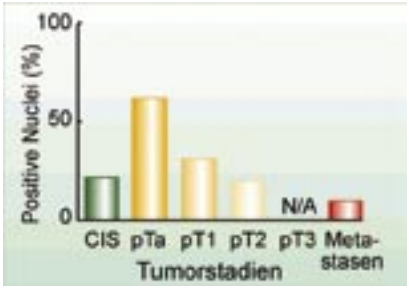


Abb. 2: Anteil der immunhistochemisch positiven Zellkerne in Androgenrezeptor-exprimierenden Tumoren. In keinem der T3-Karzinome wurden Androgenrezeptoren exprimiert (nach Boorjian S, et al. 2004).

Blasenkrebs kommt bei Männern etwa dreimal so häufig wie bei Frauen vor. Angesichts dieser Diskrepanz wird eine Beteiligung des Testosterons an der Karzinogenese diskutiert, zumal ein solcher Verdacht durch verschiedene tierexperimentelle Befunde erhärtet wird. Beim Menschen liegen bislang allerdings nur verhältnismäßig wenige Daten über das Vorkommen von Androgenrezeptoren im normalen und malignen Übergangsepithel vor, die sich zum Teil auch noch widersprechen. Nach neueren diesbezüglichen Untersuchungen besteht bei den weniger pathologischen Tumorstadien ein Androgeneinfluß, der bei invasiven Harnblasenkarzinomen zunehmend verloren geht. Hieraus resultiert die Möglichkeit einer Androgen-Deprivationstherapie bei nicht-invasiven papillären Karzinomen [1].

Herkunft aus Androgen-sensitiven embryonalen Geweben

Die Harnblase entwickelt sich aus dem oberen Abschnitt des Sinus urogenitalis. Unterhalb davon knospt aus dem gleichen Gewebe die Prostata aus (Abb. 1). Daher läßt sich aus der Androgenabhängigkeit des Prostatawachstums auf potentiell ähnliche Verhältnisse bei Wachstums- und Differenzierungsprozessen der Harnblase schließen.

Das Bindegewebe des Trigonum vesicae entstammt dem Urnierengang, aus dessen Gewebe sich unter Androgeneinfluß auch der Ductus deferens, die Nebenhoden und die Ductuli ejaculatorii entwickeln.

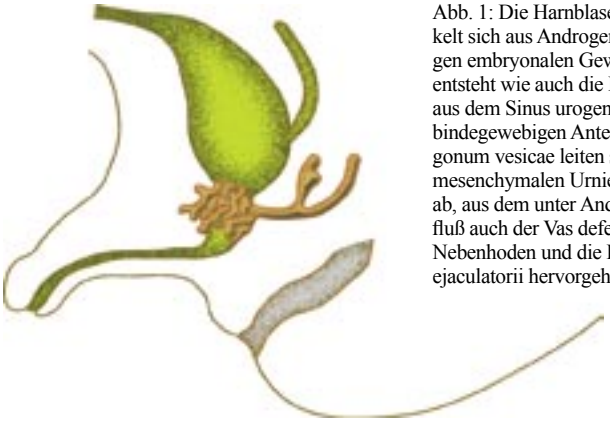


Abb. 1: Die Harnblase entwickelt sich aus Androgen-abhängigen embryonalen Geweben. Sie entsteht wie auch die Prostata aus dem Sinus urogenitalis. Die bindegewebigen Anteile des Trigonum vesicae leiten sich vom mesenchymalen Urnierengang ab, aus dem unter Androgeneinfluß auch der Vas deferens, die Nebenhoden und die Ductuli ejaculatorii hervorgehen.

Androgenrezeptor-Status normaler und maligner Urothelien

Harnblasenkarzinome niederer pathologischer Stadien wie insbesondere pTa-Tumoren exprimieren zu fast 90 % Androgenrezeptoren. Dieser Anteil sinkt zu den hochpathogenen Stadien drastisch ab [1].

Im nicht-malignen Übergangsepithel, das Harnblasen mit einem Karzinom entstammt, wird der Androgenrezeptor in hohem Maße exprimiert. Fehlt diese Expression, ist das unter Umständen auf eine Anhäufung karzinogener Veränderungen zurückzuführen, die das gesamte Blasenepithel betrifft und vermutlich der Entstehung manifester Tumoren vorausgeht.

Der Anteil an immunhistochemisch positiven Zellkernen in den Androgenrezeptor-exprimierenden Tumoren nimmt mit fortschreitendem pathologischen Tumorstadium ab (Abb. 2).

Hormonale Therapien bei Blasenkrebs denkbar?

Das Interesse an der Androgenrezeptor-Expression in Blasentumoren zielt darauf ab, die Möglichkeiten für hormonelle Therapieformen auszuloten. Nach dem Androgenrezeptor-Status wäre eine Androgen-Deprivationstherapie am ehesten bei nicht-invasiven papillären Karzinomen (Ta) erfolgversprechend.

Bislang gibt es nur tierexperimentelle Befunde, wonach Androgene bei der Entstehung von Blasenkrebs eine Rolle spielen können: Spontane, durch Chemikalien induzierte Blasenkarzinome treten bei männlichen Ratten signifikant häufiger auf als bei den weiblichen Tieren. Werden die männlichen Ratten aber einer Androgen-Deprivationstherapie unterzogen, lassen sich deutlich weniger Blasenkarzinome induzieren.

Literatur:

[1] Boorjian S, Ugras S, Mongan NP, et al. 2004. Androgen receptor expression is inversely correlated with pathologic tumor stage in bladder cancer. Urology 64: 383-388.

Red ♦

Dranginkontinenz

Renaissance von Oxybutynin in transdermalem System

Oxybutynin hat sich als wirksames Anticholinergikum seit über 30 Jahren millionenfach in der Therapie der Dranginkontinenz bewährt. Gegenwärtig erfährt die Substanz sogar eine Renaissance als Wirkstoff eines transdermalen Systems. Nachdem das Oxybutynin-Pflaster bereits europaweit zugelassen ist, steht es demnächst auch in Deutschland zur Verfügung. Die Ergebnisse der klinischen Zulassunsstudien (Dmochowski RR, et al. 2002, 2003) stellte Prof. Ingo Füsgen (Velbert) auf dem 16. Kongreß der Deutschen Kontinenz Gesellschaft in Hamburg vor.

Die Vorteile der transdermalen Applikation von Oxybutynin auf einen Blick

- Kontinuierliche Wirkstoffabgabe über einen längeren Zeitraum.
- Vermeidung eines präsystemischen gastrointestinalen und hepatischen First-Pass-Metabolismus.
- Höhere Wirksamkeit bei erheblich geringerer Dosierung (weniger als die Hälfte der oralen Tagesdosis).
- Wesentlich günstigeres systemisches Nebenwirkungsprofil, vor allem in bezug auf Mundtrockenheit und Obstipation, aber auch Benommenheit und Schwindel.
- Nur 2malige Applikation pro Woche.

Vorteile der transdermalen Applikationsform

Die Einbettung eines Wirkstoffs in ein transdermales System (TDS) ist ein pharmakologisch bewährtes Prinzip, das in der Schmerztherapie, zur Behandlung der Angina pectoris, zur Kontrazeption, zur Hormonsubstitution, zur Raucherentwöhnung und zur Prophylaxe von Reisekrankheit breite Anwendung findet. Hierbei lassen sich unnötig hohe Spitzenbelastungen für den Körper wie auch gastrointestinale und hepatische First-Pass-Effekte vermeiden. Auf dieser Strategie beruhen im wesentlichen auch die günstigen Eigenschaften des neuen Oxybutynin-Matrix-TDS mit einer gegenüber den oralen Präparaten deutlich verbesserten Pharmakokinetik. Mit etwa der Hälfte der oralen Tagesdosis wird mit dem Pflaster vor allem bei Dranginkontinenz neurogener oder nichtneurogener Ursachen die gleiche Wirksamkeit erzielt.

Das Oxybutynin-Pflaster wird zweimal wöchentlich auf den Bauch, die Hüfte oder das Gesäß appliziert. Die Abgabe des Wirkstoffs über die Haut in den systemischen Blutkreislauf erfolgt kontinuierlich und sorgt für weitegend gleichmäßige Wirkspiegel mit positiven Auswirkungen auf die Verträglichkeit.

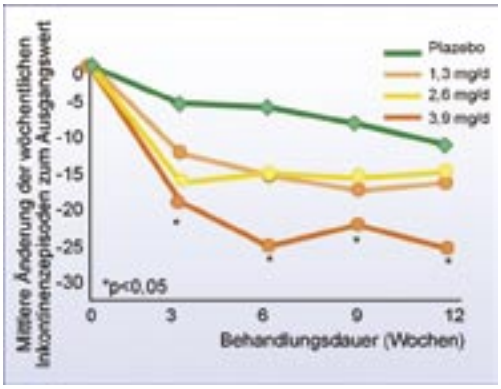


Abb.: Die Inkontinezepisoden gingen nach Verabreichung von 1,3 bis 3,9 mg/d Oxybutynin signifikant zurück. Die besten Ergebnisse konnten mit der Dosis von 3,9 mg/d erzielt werden (nach Dmochowski RR, et al, 2002).

Deutliche Reduktion der Inkontinenzepisoden

An der für die Zulassung relevanten klinischen Phase-III-Studie der Transdermal Oxybutynin Study Group nahmen 520 Patienten mit Drang- und Mischinkontinenz teil (Dmochowski et al, 2002. J Urol 168:580-586). Die Patienten hatten über zwölf Wochen zweimal wöchentlich ein Pflaster mit einer täglichen Abgabe von 1,3 mg, 2,6 mg oder 3,9 mg Oxybutynin bzw. ein Plazebo erhalten. Bei den Patienten mit einer täglichen Dosis von 3,9 mg Oxybutynin reduzierten sich die wöchentlichen Inkontinenzepisoden signifikant (Abb.). Zudem sank die durchschnittliche Miktionsfrequenz und das Miktionsvolumen nahm zu. Die Patienten verspürten eine deutliche Besserung ihrer Lebensqualität und attestierten dem Oxybutynin-Pflaster eine gute Verträglichkeit .

Häufigkeit unerwünschter Ereignisse auf Plazebo-Niveau

Verschiedene Anticholinergika unterscheiden sich bei annähernd gleicher Wirksamkeit im wesentlichen durch ihr Nebenwirkungsprofil. Besondere Aufmerksamkeit gilt dem Problem der Mundtrockenheit, das für Patienten der häufigste Anlaß für einen Therapieabbruch ist. Dieses unerwünschte systemische Ereignis trat in der Verumgruppe und in der Plazebogruppe etwa gleich häufig auf.

Auch Obstipation und Schwindel waren keine Gründe für einen Therapieabbruch. Kardiovaskuläre oder zentralnervöse Nebenwirkungen – wie sie unter oraler Therapie auftreten können – wurden nicht registriert. Hierdurch eignet sich das Oxybutynin-Pflaster insbesondere auch für ältere, multimorbide Patienten. *mk* ♦

Mit einer Prominenten-Aktion setzen sich Deutschlands Urologen für mehr Aufklärung ein

„Es wird Zeit, daß mehr für Vorsorge-Untersuchungen geworben wird. Das Thema wird bei Männern immer noch tabuisiert. Ich habe mich intensiv damit auseinander gesetzt und gehe ein Mal im Jahr zur Kontrolle. Das ist das Mindeste, was ich für mich tun kann", so Dr. Henning Scherf (66) in einer von Deutschlands Urologen (DGU und BDU) initiierten Umfrage unter Prominenten zum Thema Männergesundheit. Damit gehört Bremens Bürgermeister zu den wenigen deutschen Männern, die die Möglichkeit zu Vorsorge und Früherkennung nutzen. Denn mit etwa 15 Prozent nimmt nur ein erschreckend kleiner Teil der über 45jährigen diese Chance auf ein besseres und längeres Leben wahr.

Der Großteil der deutschen Männer setzt seine Gesundheit aufs Spiel. Sie scheuen den Gang zum Spezialisten – mit dem Ergebnis, daß Jahr für Jahr mehr als 11 000 Männer an Prostatakrebs sterben, obwohl bei frühzeitiger Erkennung der Krankheit neun von zehn Patienten geheilt werden könnten. „Die Prostata ist leider für viele immer noch ein Tabuthema", bedauert auch Dr. Margit Fisch, Pressesprecherin der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und Leiterin des Urologischen Zentrums Hamburg. Dabei haben sich Prostataleiden längst zur Volkskrankheit entwickelt. Etwa drei Millionen Männer sind in Behandlung. Nach Schätzungen von Medizinern leidet rund die Hälfte der 50jährigen an einer – meist gutartigen Vergrößerung der Prostata. Der Prostatakrebs ist inzwischen mit geschätzten 40 670 Neuerkrankungen im Jahre 2000 die häufigste Krebserkrankung beim Mann.

Mit ihrer Prominenten-Aktion wollen deutsche Urologen die Vorsorgebereitschaft der Männer steigern. „Nur durch eine gute Aufklärung können wir die Männer vermehrt zur Teilnahme an der Krebsfrüherkennung bewegen", so der Präsident des Berufsverbandes der Deutschen Urologen (BDU), Dr. Klaus Schalkhäuser. In der Tat fehlt es oft an Wissen. „Ich bin erschreckend wenig informiert und war noch nie bei der Vorsorge. Das werde ich schnellstens ändern," sagt Schauspieler Gustav Peter Wöhler (48) stellvertretend für viele Männer, die Folgendes wissen sollten:

DGU und BDU raten zu einer jährlichen Kontrolle ab dem 50. Lebensjahr. Denn mit Anfang 40 beginnt der Testosteronspiegel zu sinken, was zu Veränderungen an der Prostata führen kann. Beim Urologen wird eine rektale Untersuchung durch Abtasten vorgenommen. Die Krankenkassen zahlen diese ab dem 45. Lebensjahr.

„Ideal für die Früherkennung des Prostatakarzinomes ist ein Bluttest zur PSA-Bestimmung. Dabei sollten die Patienten über die Vor- und Nachteile dieser Untersuchung sowie über die gegebenenfalls erforderlichen weiteren Maßnahmen bei verdächtigem Befund, wie zum Beispiel eine Biopsie der Prostata, genau aufgeklärt werden", sagt Professor Dr. Manfred Wirth, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Dresden. PSA (Prostata-spezifisches Antigen) ist ein Eiweißstoff, der in der Prostata gebildet wird und bei verschiedenen Erkrankungen, wie z.B. einer Entzündung, einer gutartigen Vergrößerung oder einem Tumor auch vermehrt ins Blut übertreten kann. Die Kosten von 20 Euro für einen PSA-Test, müssen selber getragen werden.

Laut Schätzungen erkrankt in Deutschland alle 20 Minuten ein Mann an Prostatakrebs – unbemerkt! Vorsorge kann sein Leben retten. *DGU* ♦

Wechsel auf Sildenafil stellt ED-Patienten zufrieden

Eine Studie mit fast 2 000 ED-Patienten ergab, daß Männer bei denen die bisherige ED-Therapie nicht wirksam oder schlecht verträglich war, von einer Umstellung auf Sildenafil profitieren:

Die Ergebnisse der Studie stellte Prof. Ulrich Wetterauer (Freiburg) auf dem 7. Europäischen Kongreß für Sexualmedizin (ESSM) in London vor. Untersucht wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie sowie die Zufriedenheit mit der Behandlung. Alle Studienteilnehmer hatten zuvor schon eine ED-Therapie erhalten und gaben als Hauptgründe für die Umstellung mangelnde Wirksamkeit (83 %) und schlechte Verträglichkeit (13 %) der bisherigen Therapie an.

Die Patienten erhielten zwölf Wochen lang 25, 50 oder 100 mg Sildenafil. Ihre Zufriedenheit bewerteten sie anhand einer Fünf-Punkte-Skala. Vor der Umstellung lag der Zufriedenheitsgrad bei 2,6 ± 0,9 Punkte und stieg nach der zwölfwöchigen Behandlung mit Sildenafil auf 4,4 ± 9 Punkte. Die Patienten empfanden die Erektionsstärke, die sie mit Sildenafil erreichten als härter und ihre Sexualität als spontaner und natürlicher. Zwölf Wochen nach Umstellung waren die Patienten mit der Behandlung so zufrieden, daß sie nahezu alle (96 %) gewillt waren, die Therapie mit Viagra® fortzusetzen.

Wetterauer U, et al. 2004. Posterpräsentation, 7. ESSM in London.

mk ♦

Leptin

Schutz vor Verfettung oder Bewahrung vor dem Hungertod?

Bei normalgewichtigen, gesunden Personen steuert die Appetit-Regulierung im Hypothalamus das Eßverhalten, so daß die Energie-Homöostase aufrechterhalten wird und das Körpergewicht in engen Grenzen konstant bleibt. Seit einigen Jahren kennt man mit dem Adipozyten-Hormon Leptin einen "Schlankheitsfaktor", der die notwendige Information über die Größe der Fettreserven an das Gehirn liefert.

Nachdem zunächst die Rolle des Leptins als Sättigungshormon bzw. negatives adipostatisches Signal im Blickpunkt stand, tritt zunehmend die Auffassung in den Vordergrund, daß die ursprüngliche Bedeutung des Leptins eher der eines Hungerhormons entsprach. Anstatt vor übermäßiger Energiezufuhr zu bewahren, sollte wohl eher verhindert werden, daß die nächste Hunger-Katastrophe infolge zu leerer Energiespeicher nicht überlebt wird. Im Laufe der Evolution stand letzteres sicher öfter zu befürchten, als es Gelegenheiten gab, sich ein komfortables Fettpolster anzufressen.

Das gesamte Fettgewebe ist eine große Drüse

Leptin (grch.: leptos = schlank) ist das Proteinprodukt des ob-Gens (ob = obesity). Das Hormon wird überwiegend im Fettgewebe gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben [1]. Nehmen die Adipozyten an Größe zu, produzieren sie in aller Regel auch mehr Leptin, und je mehr davon im Blut ist, desto adipöser ist die Person. Der Beitrag des subkutanen Fettgewebes zum Plasma-Leptinspiegel ist größer als der des viszeralen Fettgewebes.

Leptin wird in diskreten Sekretionsschüben freigesetzt. Deren Amplitude ist bei adipösen Personen höher als bei Normalgewichtigen [2]. Zudem unterliegt die Leptin-Sekretion zirkadianen Schwankungen. Über deren Bedeutung wird noch spekuliert: Unter Umständen hilft ein hoher nächtlicher Leptin-Spiegel das Verlangen nach Nahrung während der Schlafenszeit zu unterdrücken [3].

Leptin-defiziente Mäuse verfetten

Die Leptin-Forschung ist in weiten Teilen mit Untersuchungen an ob/ob-Mäusen verbunden [4].

Diese Gen-defekten Tiere, bei denen beide Kopien des ob-Gens fehlerhaft sind und somit kein Leptin produziert wird, fressen als seien sie ständig vom Hungertod bedroht. Hierdurch erreichen sie bereits im Jungtier-Stadium eine für Mäuse untypische Körperfülle.

Bei normalgewichtigen Mäusen funktioniert der Signalweg zwischen den Fettspeichern und dem Gehirn: Nach dem Fressen wird Fett eingelagert, so daß die Leptin-Produktion in den Adipozyten ansteigt. Das Signal wird im Hypothalamus registriert und das Hungergefühl weicht dem Empfinden der Sattheit. Zugleich ergehen Anweisungen an das Fettgewebe, auf die Reserven zurückzugreifen, d.h. Triglyzeride zu verbrennen.

Bei Fettmäusen besteht ein klarer Zusammenhang zwischen der Körperfülle und dem Mangel an Leptin. Denn führt man

diesen Tieren von außen Leptin zu, kommt es zu einer deutlichen Gewichtsreduktion [4]. Über Leptin wird dem Gehirn signalisiert, daß die Fettspeicher gut gefüllt sind und momentan keine weitere Energie zugeführt werden braucht. Demzufolge ändern Leptin-substituierte Fettmäuse schlicht ihr Freßverhalten.

Bei der so genannten verfetteten Diabetes(db)-Maus liegt ein Gen-Defekt vor, durch den keine funktionstüchtigen Leptin-Rezeptoren gebildet werden können. Daher ist bei diesen Mutanten eine Leptinsubstitution zur Gewichtsreduktion ungeeignet.

Leptin wirkt in der Hypophyse als anorexigenes Signal

Um das Gehirn über die Mächtigkeit der Fettspeicher informieren zu können, muß Leptin die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dies geschieht durch aktiven Transport via Endozytose-Vesikel. In weiten Bereichen des Gehirns sind Nervenzellen auf ihrer Oberfläche mit Leptin-Rezeptoren ausgestattet und somit für das Leptin-Signal empfänglich. Insbesondere zahlreich sind die responsiven Neuronen im Hypothalamus. Dabei handelt es sich um Neuropeptid produzierende Zellen, deren diesbezügliche Aktivität durch Leptin in anorexigener Weise (grch.: orexis = Appetit, Hunger) reguliert wird.

Als eines der stärksten Hunger auslösenden Signale im Hypothalamus gilt das Neuropeptid Y (NPY). In Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß Leptin die NPY-Neuronen veranlaßt, weniger Neuropeptid zu produzieren. Hierdurch wird die Motivation zur Nahrungsaufnahme deutlich vermindert.

Besteht bei adipösen Personen eine Leptin-Resistenz?

Beim Menschen kommen ob/ob-Mutationen äußerst selten vor. Bereits im Kindesalter führt dieser Gen-Defekt zu einer ausgeprägten Adipositas, die auf ungezügelten Appetit zurückzuführen ist. In solchen Fällen ist die exogene Zufuhr von Leptin zur Gewichtsregulierung geeignet [5].

Normalerweise sind adipöse Menschen aber nicht Leptin-defizient. Demzufolge waren Therapieversuche, bei Adipositas eine Gewichtsreduktion durch Verabreichung von rekombinantem humanem Leptin zu erreichen, insgesamt wenig erfolgreich. Dies weist auf eine Resistenz gegenüber Leptin hin, die bei adipösen Personen mit überhöhtem Leptin-Spiegel ohnehin besteht.

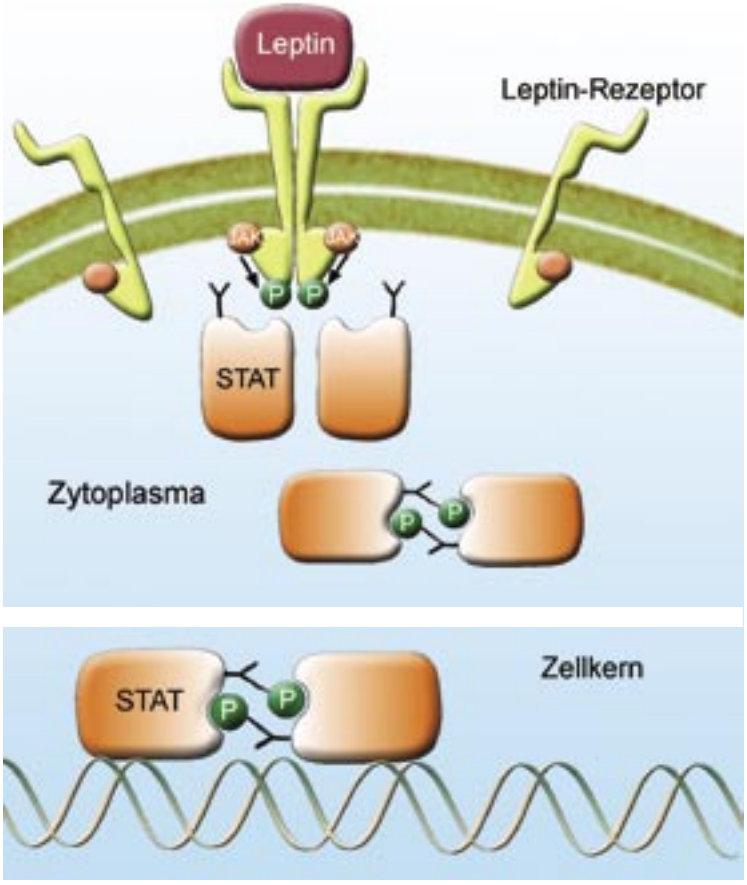


Abb. 1: Das Leptin-Signal wird zum Zellkern weitergeleitet: Leptin-Bindung führt zur Dimerisierung der Leptin-Rezeptoren in der Plasmamembran. Sog. Janus-Kinasen (JAK), die mit jeweils einem Leptin-Rezeptor verbunden sind, bewirken die Phosphorylierung von Tyrosin-Resten (Y) in der zytoplasmatischen Rezeptor-Domäne. Anschließend werden die Phosphatgruppen auf Proteine (signal transducers and activators of transcriptions) übertragen, die danach dimerisieren und in den Zellkern eindringen. STAT-Proteine fungieren als Transkriptionsfaktoren, die Signale von der Zelloberfläche an entsprechend responsive Gene weiterleiten (nach Auwerx J, Staels B, 1998).

Bei erniedrigtem Leptin-Spiegel wird Energie gespart

Im länger währenden Hungerzustand müssen sich verschiedene endokrine Systeme funktionell anpassen, um dafür zu sorgen, daß durch Drosselung des Energie-Verbrauchs das Überleben gesichert wird. Offenbar trägt auch ein erniedrigter Leptin-Spiegel, wie er sich bei schwindenden Fettdepots einstellt, zu solchen Veränderungen bei. Energiespareffekte kommen insbesondere durch einen herabgesetzten Sexualtrieb, durch eine verminderte Produktion von Schilddrüsenhormonen und durch die Aktivierung der Streßachse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren zustande.

In der Nebennierenrinde wird die Sekretion von Kortisol, Aldosteron und Dehydroepiandrosteron durch Leptin in Konzentrations-abhängiger Weise inhibiert. Hingegen wird die Freisetzung der Katecholamine aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks nicht beeinflußt. Im Hungerzustand steigt demnach bei niedrigem Leptin-Spiegel die Produktion von adrenalen Streßhormonen, die den Organismus unterstützen, die Nahrungskarenz zu überstehen.

Leptin unterdrückt im Pankreas die Bildung und Freisetzung von Insulin. Es fungiert somit über die adipo-insuläre Achse als Gegenspieler des GLP-1 (glucagon-like peptide), das nicht nur die Glukose-abhängige Sekretion von Insulin, sondern auch dessen Biosynthese über die endokrine entero-insuläre Achse stimu-

liert. Leptin-Rezeptoren und GLP-1-Rezeptoren kommen auf den ß-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas gemeinsam vor.

Schilddrüsen-Erkrankungen wirken sich gewöhnlich auf das Körpergewicht, die Eßgewohnheiten und auf die Umsetzungsrate von Lipiden in Wärme (Thermogenese) aus: Personen mit einer Schilddrüsen-Überfunktion können große Mengen vertilgen, ohne dabei adipös zu werden, da bei ihnen die Thermogenese auf „Hochtouren" läuft. Allerdings haben hyperthyreoide Patienten einen überdurchschnittlich hohen Anteil an Fettgewebe, d.h. die erhöhte Schilddrüsenaktivität geht insbesondere zu Lasten der Muskelmasse. Bei Personen mit einer Schilddrüsen-Unterfunktion findet sich sehr häufig Übergewicht mit einer erhöhten Menge an Körperfett [6]. Trotz zum Teil widersprüchlicher Befunde zeichnet sich ab, daß eine Verbindung zwischen der hypophysär-thyreoidalen Achse und Leptin besteht.

Aus Tierversuchen weiß man, daß bei Hunger insbesondere die reproduktiven Funktionen vorübergehend ruhen. Die Gonaden produzieren weniger Sexualsteroide, und der Sexualtrieb erlahmt. Beim Menschen scheinen ähnliche lebenserhaltende Reaktionen vorprogrammiert zu sein: In einer Hungersituation kommt es bei Männern zu einer verminderten Leptin- und Testosteronproduktion, so daß die Libido abnimmt [7]. Frauen mit niedrigem Leptin-Spiegel, wie er bei Anorexia-nervosa-Patientinnen gemessen wird, sind zumeist amenorrhoeisch. Für die Wiederaufnahme menstrueller Zyklen ist die Normalisierung des Leptin-Spiegels notwendige, wenn auch nicht hinreichende Bedingung [8].

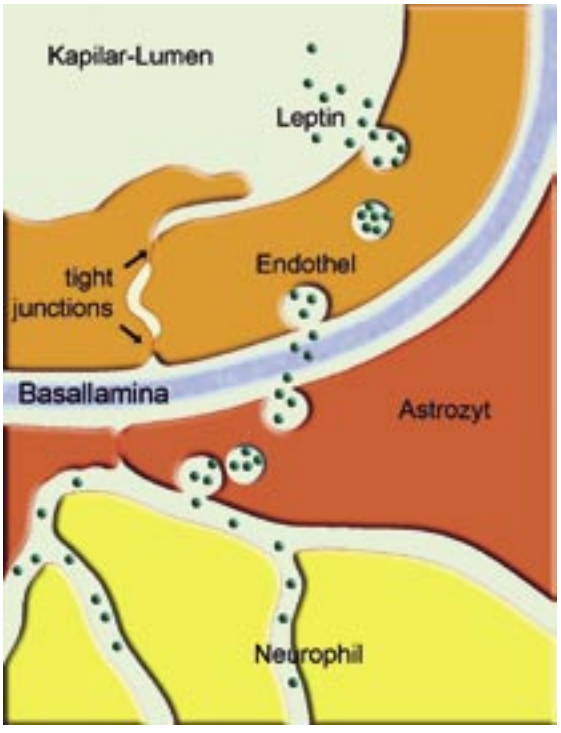


Abb. 2: Weg vom Leptin durch die Blut-Hirn-Schranke: Die Kapillar-Endothelien im Gehirn exprimieren Leptin-Rezeptoren, über die sie Leptin durch Rezeptor-vermittelte Endozytose aufnehmen. Die Vesikel mit den Leptin-Leptinrezeptor-Komplexen wandern auf die dem neuralen Gewebe zugewandte Seite der Endothelien. Die Lösung der Leptin-Moleküle vom Rezeptor kommt durch eine Milieuänderung (pH, Elektrolyt-Konzentrationen) zustande. Durch Endozytose wird Leptin aus den Endothelzellen ausgeschleust. Der Durchtritt durch Astrozyten-Fortsätze (Membrana gliae limitans perivaskularis) erfolgt vermutlich über den gleichen Mechanismus.

Leptin in der Rolle des Adipoimmunmodulators

Unterernährung hat eine Schwächung des Immunsystems zur Folge. Diese Defizite lassen sich am besten durch eine ausreichende Nahrungszufuhr ausgleichen. Hierbei normalisiert sich zugleich der Leptinspiegel. Somit liegt die Vermutung nahe, daß Leptin eine Verbindung zwischen dem Fettgewebe und immunologischen Funktionen herstellt. Hinweise hierfür liefern Untersuchungen an unterernährten Kindern, deren Immunreaktionen sich durch Zufuhr von Leptin normalisieren ließen [9]. Als sinnvoll könnte sich eine solche Maßnahme in Fällen von angeborener Leptin-Defizienz und bei schwerer Lipodystrophie erweisen.
Andererseits hat offenbar auch ein hoher Leptin-Spiegel bei Adipositas negative Auswirkungen auf das Immunsystem. Anhaltspunkte hierfür liefern Untersuchungen über den Zusammenhang von Hyperleptinämie und der Elastizität der Koronararterien [10].

Literatur:

[1] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. 1994. Positional cloning of the murine obese gene and its human homologue. Nature 372: 425-432.
[2] Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. 1997. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. Nat Med 3:575-579.
[3] Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. 1996. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. J Clin Invest 97:1344-1347.
[4] Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. 1995. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 269:540-543.
[5] Farooqi S, Matarese G, Lord GM, et al. 2002. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J Clin Invest 110:1093-1103.
[6] Seppel T, Kösel A, Schlaghecke R. 1997. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. Eur J Endocrinol 136:493-498.
[7] Chan JL, Heist K, DePaoli AM, et al. 2003. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. J Clin Invest 111:1409-1421.
[8] Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puig A, et al. 1998. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. Mol Psychiatry 3:544-547.
[9] Palacio A, Lopez M, Perez-Bravo F, et al 2002. Leptin levels are associated with the immune response in malnourished infants. J Clin Endocrinol Metab 87:3040-3046.
[10] Sundell J, Huupponen R, Raitakari O, et al. 2003. High serum leptin is ssociated with attenuated coronary vasoreactivity. Obes Res 11:776-782.

Reviews:

Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. 2002. Leptin and exercise. Exp Biol Med 227:701-708.
Mantzoros CS. 1999. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Intern Med 130:671-680.
Macut D, Micic D, Pralong FP, et al. 1998 Is there a role for leptin in human reproduction? Gynecol Endocrinol 12:321-326.
Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. 1998 Leptin: physiology and pathophysiology. Clin Physiol 18: 399-419.
Auwerx J, Staels B. 1998 Leptin. Lancet 351:737-742.
Buchanan C, Mahesh V, Zamorano P, Brann D. 1998 Central nervous system effects of leptin. Trends Endocrinol Metab 9:146-150.
Rosenbaum M, Leibel RL. 1998 Leptin: a molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility: Trends Endocrinol Metab 9: 117-124.

jfs ♦

Tumorschmerzen

Unmittelbarer Einsatz starker Opioide in der Palliativsituation vorteilhaft

Dr. med. Thomas Nolte (Wiesbaden), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS).

Die schmerztherapeutische Versorgung von Tumorpatienten am Lebensende sei nach wie vor völlig unzureichend, äußerte sich Dr. Thomas Nolte (Wiesbaden) anläßlich des 4. Münchener Fachpresse-Workshops „Supportivtherapie in der Onkologie“ im November 2004. Dies resultiere aus Untersuchungen der führenden Fachgesellschaften, wonach mehr als die Hälfte der Tumorpatienten mit Schmerzen nicht hinreichend behandelt wird. Dabei könnte allein die Umsetzung des WHO Stufenschemas zur deutlich verbesserten Versorgung der Patienten mit chronischen Schmerzen jedweder Genese beitragen. Als deutlich effektiver erweist sich neueren Daten zufolge allerdings der frühzeitige Einsatz starker Opioide bei Krebspatienten im Finalstadium auch als First-Line-Therapie [1].

Meist zu langes Festhalten an Stufe-I-Analgetika

Allgemein anerkannter Standard der Schmerztherapie ist das bereits 1986 eingeführte WHO Stufenschema (Abb). Dieses Schema sieht in Stufe I den Einsatz von Nichtopioidanalgetika wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) vor. Deren analgetische Potenz ist aber gerade bei älteren multimorbiden Patienten mit rascher progressiver Schmerzentwicklung meist völlig unzureichend. Zudem weisen diese Substanzen eine Reihe unzumutbarer Nebenwirkungen auf.

Vielfach erweist sich das WHO Stufenschema als regelrechter Hemmschuh für eine effiziente Schmerztherapie, wenn zu spät oder gar nicht von Stufe-I-Präparaten auf wirksame Opioide übergegangen wird. Denn oft erhalten sterbenskranke Krebspatienten trotz starker Schmerzen nur sehr hoch dosierte NSAR oder allenfalls schwache Opioide.

Retardierte Opioide möglichst von Anfang an

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse und die Entwicklung moderner synthetischer Präparate haben zu einem Umdenken geführt: Die stark wirksamen Opioidanalgetika gelten heute insbesondere bei multimorbiden Patienten bereits als Mittel der ersten Wahl.

Nach Ansicht von Schmerztherapeuten sollten möglichst oral retardierte Präparate bevorzugt werden. Bei opioidnaiven Patienten hat sich eine niedrige Einstiegsdosis bewährt, da so durch langsames Anfluten und einen gleichmäßigen Wirkspiegel in der Einstellungsphase die opioidtypischen Nebenwirkungen minimiert werden. Diese sind nach Expertenmeinung bei richtigem Einsatz retardierter Opioide allerdings weit risikoärmer als die der NSAR.

Multimodale Therapien für weitgehende Schmerzfreiheit

Durch eine auf den Schmerzmechanismus abgestimmte Komedikation läßt sich die Wirksamkeit von Opioiden steigern. Bei Depressionen und Schlaflosigkeit haben sich insbesondere niedrigdosierte trizyklische Antidepressiva bewährt. Liegen neuropathische Schmerzformen vor, sind Antiepileptika indiziert. Bisphosphonate haben ihren Platz in der Behandlung von Knochenmetastasen. Bei entzündlicher Schmerzgenese ist eine niedrig dosierte Gabe von Kortison wirksam. Dies wirkt zugleich der Appetitlosigkeit entgegen, die sich in späten Krankheitsstadien bei zahlreichen Patienten einstellt.

Laut Nolte werden bei einer zeitgemäßen Schmerztherapie insbesondere die individuellen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigt und in ein kybernetisches Pharmakotherapiemodell mit einbezogen. So entsteht ein multimodales Konzept, das den Erfordernissen und der Schwere der Symptomatik des jeweiligen Patienten Rechnung trägt. Mit dieser effizienten Strategie erübrigen sich bis auf Ausnahmefälle invasive Therapieverfahren, und es wird weitgehende Schmerzfreiheit bis zuletzt erreicht.

Abb.: WHO Stufenschema von 1986: Zahlreiche Patienten wären auch heute noch besser versorgt, würde das Stufenschema nur konsequent angewandt. Allerdings bezweifeln Experten zunehmend, daß immer mit Stufe I begonnen werden muß, und daß vor Sufe-III-Opioiden immer erst die niederpotenten Opioide ausgereizt sein sollten.

Literatur:

[1] Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. 2004. Strong Opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Sympt Manage 27:409-416. *Red* ♦

Darifenacin: Neues Anticholinergikum wirkt gezielt an der Blase

Angesichts des wachsenden Anteils älterer Patienten in der Bevölkerung und der damit ansteigenden Prävalenz der Harninkontinenz erweitert sich auch die Palette an Medikamenten für diese Indikation. Zur Behandlung der überaktiven Blase mit den Symptomen der Pollakisurie, Nykturie und imperativem Harndrang mit oder ohne Inkontinenzepisoden steht seit dem 17. Januar 2004 Darifenacin (Emselex®) zur Verfügung.

Selektive Blockade der M3-Rezeptoren

Antimuskarinika bieten bei überaktiven Blase die einzige Therapieoption mit nachgewiesener klinischer Wirksamkeit. Mit Darifenacin steht jetzt eine weitere Alternative zu den schon länger eingeführten Wirkstoffen dieser Substanzklasse zur Verfügung. Sein Wirkungsprofil ist durch eine hohe Selektivität für den M3-Rezeptor charakterisiert, dessen Aktivierung primär die Kontraktion des Blasenmuskels auslöst. M1- und M2-Rezeptoren, die in verschiedenen Organen des Körpers – einschließlich Gehirn und Herz – vorkommen, werden dagegen in therapeutischer Konzentration von Darifenacin kaum blockiert. Als Folge davon treten unerwünschte zentralnervöse und kardiale Nebenwirkungen selten auf.

Anzahl der Inkontinenzepisoden sinkt signifikant

In insgesamt 98 klinischen Studien wurden über 10 500 Patienten einbezogen, von denen 7 146 mit Darifenacin behandelt wurden. Darin wurde der Nachweis erbracht, daß der neue Wirkstoff alle Schlüsselsymptome der überaktiven Blase verbessert, einschließlich der Miktionshäufigkeit, der Blasenkapazität, der Häufigkeit des Harndrangs, der Schwere des Harndrangs und vor allem die Anzahl der Inkontinenzepisoden, die einen Wechsel der Wäsche oder der Einlage erforderlich machten. Im Vergleich zu den Ausgangswerten verringert Darifenacin die Anzahl wöchentlicher Inkontinenzepisoden nachweislich um bis zu 77 % [1].

Die auf ihre Gedächtnis- und Lernfunktionen geprüften Patienten schnitten mit Darifenacin nicht signifikant schlechter ab als mit Plazebo. Zudem konnte eine hohe Sicherheit bezüglich der Herz-Kreislauf-Funktionen (Darifenacin 1,5 % vs. Plazebo 0,8 %) bewiesen werden.

Literatur:

[1] Chapple CR. 2004. Darifenacin is well tolerated and provides signigicant improvement in the symptoms of overactive bladder: a pooled analysis of phase III studies. J Urol 171 (Suppl 4): 130.

mk ♦

Testosteronsubstitution plus Finasterid: Hormone trotz BPH-Therapie?

Hypogonadale Männer, die mit Testosteron substituiert werden, können bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) zusätzlich mit Finasterid behandelt werden. Der 5α-Reduktasehemmer beeinträchtigte in einer Studie die günstigen Wirkungen der Hormontherapie nicht [1] .

Bei Männern mit erniedrigtem Serumtestosteron kann die Hormonersatztherapie Muskelkraft und körperliche Funktion verbessern, die Knochendichte steigern und das LDL-Cholesterin senken. Allerdings müssen Wachstumsimpulse an die Prostata in Kauf genommen werden.

Bislang war unklar, welchen Anteil das Dihydrotestosteron (DHT) als potenter Metabolit des Testosterons an diesen Wirkungen hat. Fraglich war auch, ob Finasterid als Hemmstoff der DHT-Bildung in der Lage ist, die Effekte der Hormontherapie mit Testosteron auf die Prostata zu verhindern, ohne zugleich die erwünschten Wirkungen zu blockieren.

Diesen Fragen sind Dr. Stephanie T. Page von der University of Washington School of Medicine in Seattle, WA und Mitarbeiter in einer dreiarmigen Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 70 Männern mit niedrigem Serumtestosteron nachgegangen. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert einer von drei Therapiegruppen zugeteilt und über drei Jahre behandelt. Die erste Gruppe erhielt alle zwei Wochen 200 mg Testosteronenantat i.m. plus 5 mg/d Finasterid. In der zweiten Gruppen wurde Finasterid und in der dritten Gruppe wurden beide Wirkstoffe durch Plazebo ersetzt .

Bei Patienten, die Testosteron erhalten hatten, verzeichneten die Untersucher einen signifikanten Zuwachs an physischer Funktion, Griffstärke und fettfreier Körpermasse, während LDL- und Gesamt-Cholesterin sanken – und dies unabhängig davon, ob sie Finasterid oder Plazebo erhalten hatten. Der 5α-Reduktasehemmer Finasterid reduzierte allerdings das altersbedingte Prostatawachstum im Vergleich zu Testosteron allein und im Vergleich zu Plazebo.

„Finasterid reduziert offenbar nur die Nebenwirkungen der Testosteronsubstitution", folgern die Autoren. Hohe Serum-DHT-Spiegel sind für die Entfaltung der positiven Effekte der Hormonersatztherapie mit Testosteron offenbar nicht erforderlich.

Literatur:

[1] Page ST, et al. 2004. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum testosterone, J Clin Endocrinol Metab doi:10.1210/jc.2004-1933.

Red. ♦

Leserbrief

Betr.: Mythos PSA-Test, Autor: Klaus Koch, andrologen.info, November 2004

Sehr geehrter Herr Kollege,

die Überschrift verrät es schon – ist allerdings etwas zu marktschreierisch gehalten. Gehört eher in Medienorgane wie Der Spiegel, Focus, Stern oder Konsorten. Artikel dieser Art erscheinen einmal im Jahr, immer dann, wenn kein Flugzeug abgestürzt ist.

Ich wette mit Ihnen und dem Autor, dass er sich biopsieren lässt, sollte er jährlich seinen PSA-Wert bestimmen lassen und dieser auffällig hoch ist oder sich verdoppelt hat, auffällig innerhalb bestimmter Messbereiche schwanken o.ä. Auch denkbar der Autor verklagt einen Kollegen, der ihn nicht INDIVIDUELL als INDIVIDUUM sondern als statistischen Fall aufklärt. Zu recht!!

Denn als Ärzte müssen wir den einzelnen Patienten/Menschen schützen, dessen Schicksal positiv beeinflussen und nicht die Statistik der Menschheit. Selbst wenn die Screening-Wahrscheinlichkeit des PSA Wertes bei 10 % läge, müsste er bestimmt werden. Als Chance für den Patienten gemeinsam sich zu beraten über das weitere Procedere.

Die Wahrscheinlichkeit durch Screeninguntersuchungen bei Frauen ein Mammakarzinom oder eine Cervix TU rechtzeitig frühzuerkennen, liegt bei den derzeitigen Methoden nicht über 60 %. Trotzdem werden sie durchgeführt. Als Chance vielleicht doch bei einer relativ statistischen Zahl der Patientin zum rechtzeitigen Erfolg zu gelangen.

Das Problem in der BRD sind, sich selbst beweihräuchernde Kollegen und Journalisten, die nichts anderes zu schreiben haben.

Die Veröffentlichung derartigen Unsinns ist allerdings verantwortungslos, den Patienten gegenüber, da die Krankenkassen diese Situation dreist ausnutzen und die Kostenerstattung streichen. So befinden uns heute schon zum Einstieg in die Drei-Klassen-Medizin. Alle diagnostischen Fortschritte werden zur Zeit selbst von den privaten Krankenkassen häufig nicht kostenerstattet. Als Beispiel sei der HPV-Abstrich bei jungen Frauen genannt. Bei 20 % der betroffenen Frauen sistiert ein HPV-Infekt, 1–5 % der Frauen sind hier mit einer Präkanzerose betroffen. International hatten sich die Wissenschaftler zur Notwendigkeit einer Früherkennung festgelegt. Die, dann von den Krankenkassen, losgetretene, lancierte Diskussion führte zur Streichung der Kostenerstattung. Mittlerweile klären Gynäkologen hier nicht einmal mehr auf.

Somit haben auch Journalisten eine Verantwortung. Der PSA-Wert ist international unumstritten der Marker für das Individuum Mann, zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms. Fragen Sie einmal einen amerikanischen Anwalt im Schadensersatzrecht. Der reibt sich in Vorfreude die Hände und wartet auf den Patienten, der traurig mit schlechter Prognose die Klinik verlässt. Leider fehlt diese Kontrollwirkung des Marktes Gesundheitspolitik in der BRD. Artikel dieser Art können dann nur Wissenschaftler schreiben. Vor den Türen der Praktiker warten dann schon zu Recht die Anwälte.

Der erste Absatz des Artikels sagt alles. Jugendliche würden sagen: cool, dreist und fett.

Dr. med. Ulrich Bauer, Urologe, Bergstr. 10, 48143 Münster ♦

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, M. Thomas, N. Schulten, S. Brandis, H. Wagner

Ständige Mitarbeiter:
Dr. R. Leinmüller, Dr. R. Manz

Wissenschaftlicher Beirat:
Prof. Dr. med H.-D. Hesch, Prof. Dr. med. A. Heufelder, Prof. Dr. med. F. Husmann, PD Dr. med. H.-J. Luboldt, Dr. med. H. Schorn

Layout/Satz:
Nicolai Schulten

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

Anzeigenpreise:
Es gelten die Mediadaten vom 01. Januar 2004

Druck:
Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Auflage: 4.500

Erscheinungsweise:
6 x im Jahr

Abonnement:
Jahresabonnement (4 Ausgaben) Euro 40,-- inkl. Porto und Versand, Einzelheft: Euro 8,--

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

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

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

ISSN: 1611-8790

Anzeige