

In dieser Ausgabe:

Glomerulonephritis

Ätiologisch, pathologisch und klinisch uneinheitliche Nephropathie

Anticholinergika

In der Therapie der überaktiven Blase beim älteren Patienten auf die Möglichkeit zentralnervöser Effekte achten

Bisphosphonate

Therapeutisches Potential zur Prävention von Knochenmetastasen

Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

Intermittierende Therapie verschafft drei Monate Pause

Prostatakarzinom-Screening

Wie sich die PSA-Diagnostik verändern wird

Männerkompetenz heißt, über den Tellerrand zu schauen

Wissen will trainiert sein

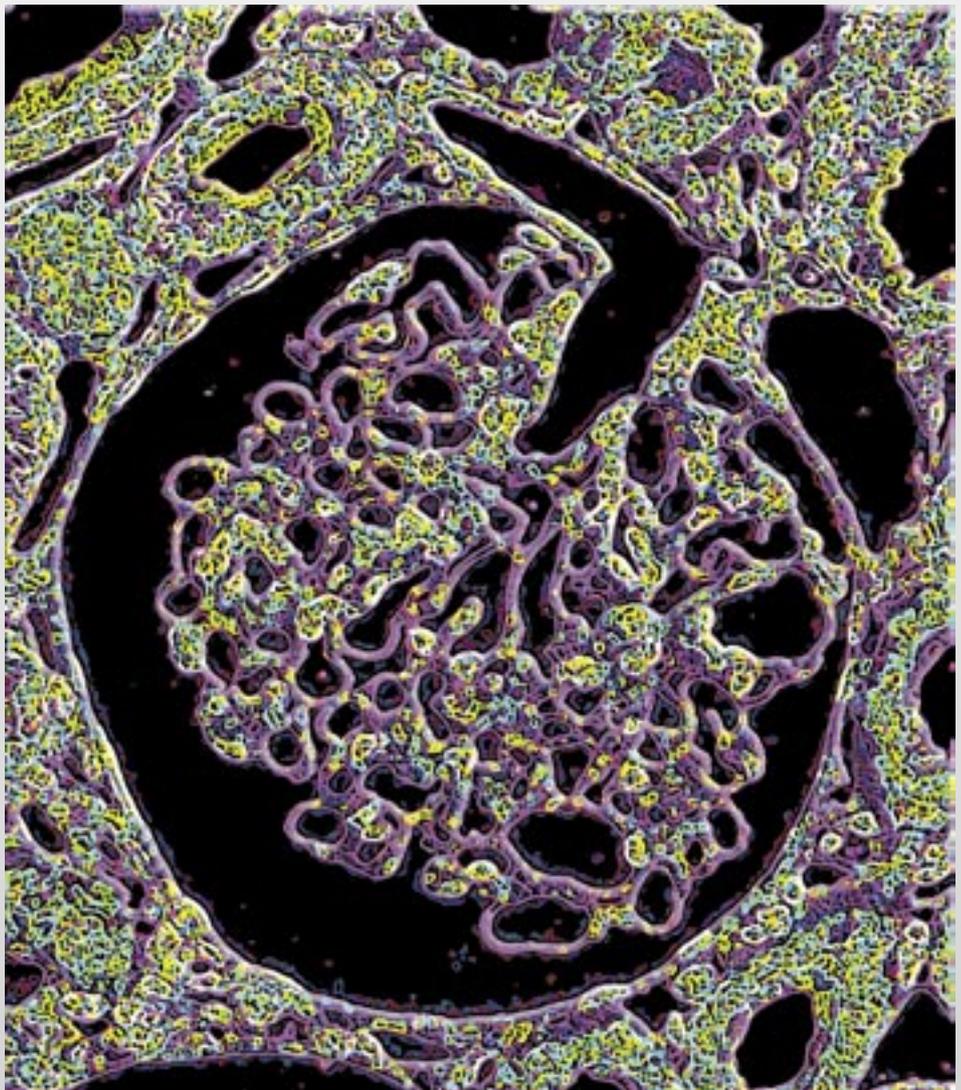
Morbus Peyronie: Penisverkrümmung - Induratio penis plastica

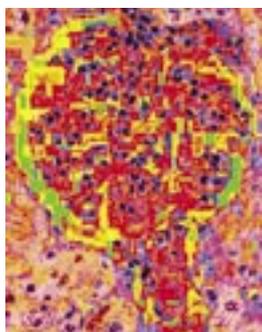
Das Geschlecht beeinflusst die

Wahrnehmung der Symptomatik

Wie unterscheiden männliche Gehirne

zwischen Frauen- und Männerstimmen?





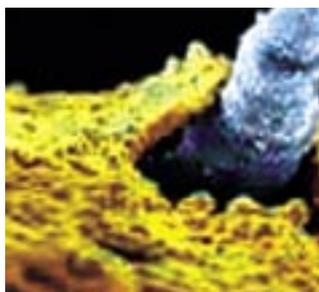
132



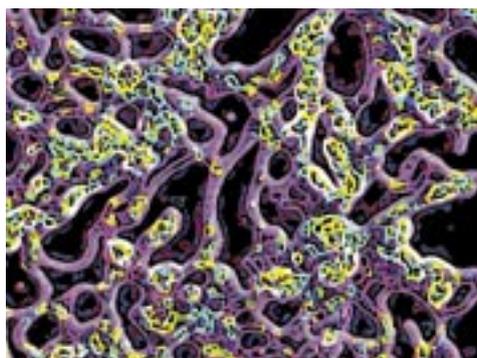
140



151



156



Titelbild: Glomerulum.

Inhalt

Glomerulonephritis Ätiologisch, pathologisch und klinisch uneinheitliche Nephropathie	132
Anticholinergika In der Therapie der überaktiven Blase beim älteren Patienten auf die Möglichkeit zentralnervöser Effekte achten	138
57. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Urologie Effiziente Wissenschaft und Fortbildung	140
Botulinumtoxin ohne Tachyphylaxie bei neurogener Detrusor-Überaktivität	141
Therapie von Keimzelltumoren führt bei jedem Vierten zu Testosteronmangel	141
Radikaler Eingriff kann auch bei hohem PSA-Wert lohnen	141
Lockmittel kostenloser PSA-Test	141
Begehrtes Prostatamodell auf dem DGU-Kongreß	141
Bisphosphonate Therapeutisches Potential zur Prävention von Knochenmetastasen	142
Hormonrefraktäres Prostatakarzinom Intermittierende Therapie verschafft drei Monate Pause	144
Prostatakarzinom-Screening Wie sich die PSA-Diagnostik verändern wird	146
Männerkompetenz heißt, über den Tellerrand zu schauen	147
Überaktive Blase und ED Effektive Therapien restituieren Lebensqualität	148
Wissen will trainiert sein Morbus Peyronie: Penisverkrümmung - Induratio penis plastica	150
Erektile Dysfunktion	151
Gender Research Was Männer und Frauen wirklich unterscheidet Das Geschlecht beeinflusst die Wahrnehmung der Symptomatik	152
Interstitielle Cystitis Männer haben diese Krankheit nicht	153
Wie unterscheiden männliche Gehirne zwischen Frauen- und Männerstimmen?	155
Reproduktionsmedizin	156
Therapie der Erektionsstörungen mit Sildenafil Die Geschichte des bekanntesten PDE5-Hemmers begann mit einer Beobachtung aufmerksamer Ärzte	158
Meldungen / Impressum	159

Anzeige

Glomerulonephritis

Ätiologisch, pathologisch und klinisch uneinheitliche Nephropathie



Entzündliche Erkrankungen der Glomeruli können durch Schädigung aller in den Filtereinheiten vertretenen Zellen und Strukturen verursacht werden. Mit wenigen Ausnahmen handelt es sich bei der Glomerulonephritis (GN) um eine immunvermittelte Erkrankung, in deren Pathophysiologie neben Antikörpern auch Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren, Komplementaktivierung, Koagulationsprodukte, Leukozyten und die Nierenzellen selbst eine Rolle spielen. Ätiologisch werden primäre Nierenerkrankungen aufgrund akut entzündlicher Glomerulopathien, akut entzündliche Glomerulonephritiden als Begleitreaktion bei Infektionen und Begleitreaktion systemischer Erkrankungen unterschieden. Der Behandlung von Glomerulonephritiden ist in zahlreichen Fällen kein Erfolg beschieden, so daß die Erkrankung eine der häufigsten Ursachen für terminales Nierenversagen ist.

Klinische Leitsymptome aussagekräftiger als pathologische Charakteristika

In die klassische Einteilung der Glomerulonephritiden fließen ätiologische, histopathologische und klinische Gesichtspunkte ein. Diese Durchmischung ist für den praktisch tätigen Arzt oft nicht sehr hilfreich, denn das klinische Erscheinungsbild kann vielfach auf verschiedene GN-Formen hinweisen.

Insbesondere wird zwischen der Ausbildung eines nephrotischen Syndroms und einem (akut) nephritischen Verlauf unterschieden (Tabelle). Ausschlaggebend für die jeweilige Entwicklung ist das Fehlen bzw. das Vorliegen einer leukozytären Chemotaxis, d.h. die Exsudation von vorwiegend Monozyten und von Lymphozyten.

Das klinische Erscheinungsbild der Glomerulonephritiden kann sehr variabel sein:

- Asymptomatische Verläufe kommen zufällig bei Urinuntersuchungen zum Vorschein. Man findet unter Umständen eine milde Proteinurie und/oder eine

Mikrohämaturie, vielfach ohne daß der Patient Ödeme aufweist und einen Bluthochdruck entwickelt hat.

- Der Patient mit einem nephritischen Syndrom präsentiert sich mit einer erst kurz zuvor eingetretenen Hämaturie und Prote-

Tab.: Anhand der klinischen Leitsymptome lassen sich Glomerulonephritiden in zwei große Gruppen einteilen:

Bei den nephrotischen Formen steht ganz klar die Proteinurie im Vordergrund:

N
E
P
H
R
O
T
I
S
C
H

- Minimalläsion (Minimal Change Disease)
- Membranöse GN
- Fokal segmentale Glomerulosklerose
- Mesangioproliferative GN (IgA-Nephropathie)
- Membranproliferative GN
- Akute postinfektiöse GN
- Rapid progressive GN (Halbmond-GN)

N
E
P
H
R
I
T
I
S
C
H

Bei den nephritischen Formen liegt neben einem oft weniger stark ausgeprägten Eiweißverlust auch eine Hämaturie vor.

inurie. Die Nierenfunktion ist beeinträchtigt und durch Wasser- und Salzretention entsteht Bluthochdruck. Das nephritische Krankheitsbild herrscht bei der rapid progressiven GN und der akuten postinfektiösen GN vor. Teilweise wird es aber auch bei der membranproliferativen und der mesangioproliferativen GN beobachtet.

▪ Bei der rapid progressiven GN kommt es innerhalb von Tagen bis drei Monaten zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate um mindestens 50 % bei zumeist nephritischem Krankheitsbild und ausgeprägter Halbmondbildung. Als Verlaufsform kann die rapid progressive GN bei praktisch allen GN-Typen auftreten. Die Bezeichnung geht auf einige Fälle von poststreptokokkaler GN mit ungewöhnlich fulminantem Verlauf zurück.

▪ Das nephrotische Syndrom ist durch eine erhebliche Proteinurie ($>3,5 \text{ g/1,73 m}^2/\text{Tag}$), Hypalbuminämie, Hyperlipidämie und Ödeme gekennzeichnet.

▪ Bei der chronischen GN nimmt die Erkrankung einen schleichenden Verlauf. Der Beginn ist meist nicht feststellbar. Über Jahre und Jahrzehnte entwickelt sich vielfach eine Niereninsuffizienz. Histopathologisch liegt der chronischen GN in den meisten Fällen eine mesangioproliferative GN, eine membranproliferative GN oder eine fokalsklerosierende GN zugrunde.

Glomerulonephritiden treten beim männlichen Geschlecht deutlich häufiger auf als beim weiblichen. Die Ausnahme ist Lupus nephritis. Aber selbst da zeigt sich die verstärkte Anfälligkeit der Männer für Glomerulonephritiden, denn der Geschlechterunterschied ist erheblich geringer

ausgeprägt als beim systemischen Lupus erythematodes.

Pathophysiologische GN-Formen mit klinisch vorherrschender Proteinurie

Die Proteinurie beim nephrotischen Syndrom ist auf die erhöhte Permeabilität des Harnfilters und nicht auf verminderte tubuläre Resorption zurückzuführen. Neben vorherrschend Albumin gehen auch Immunglobulin G und Gerinnungsfaktoren verloren. Als pathologisches Merkmal findet man auf der Harnseite der Glomeruli eine Schädigung der Podozyten.

Die **Minimalläsion (Minimal Change Disease)** ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter. In den meisten Fällen spricht die Krankheit bei Kindern gut auf eine Steroidtherapie an und ist reversibel.

Bei 20 bis 30 % der Erwachsenen mit einem nephrotischen Syndrom läßt sich eine Minimalläsion nachweisen. Die Krankheit ist gegenüber einer Behandlung mit Steroiden vielfach resistent, oder es kommt zum Rückfall. In solchen Fällen kann unter Umständen mit Cyclosporin A und Cyclophosphamid erfolgreich behandelt werden.

Die Minimalläsion zeigt lichtmikroskopisch keine Auffälligkeiten. Erst im Elektronenmikroskop läßt sich die Verschmelzung der Podozytenfortsätze erkennen.

Die **membranöse GN** ist die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter. Zur Schädigung des Harnfilters kommt es durch Ablagerung von Immunkomplexen

zwischen den Podozytenfortsätzen und der glomerulären Basalmembran (Abb. 1a, b). Sofern die Ursache hierfür nicht bekannt ist, wird von einer primären (idiopathischen) Erkrankung gesprochen. Vielfach tritt die membranöse GN jedoch im Rahmen anderer Erkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes oder einer Infektion mit Hepatitis-B-Viren auf. Ursächlich kann auch die Einnahme von Medikamenten wie Captopril, Penicillamin sowie von Gold- und Quecksilberpräparaten sein. Ferner kommt die membranöse GN bei Krebserkrankungen wie insbesondere Bronchial-, Kolon- und Prostatakarzinom vor.

In etwa jedem vierten Fall von membranöser GN kommt es zu einer dauerhaften Spontanremission. Bei einem ähnlich hohen Anteil der Patienten entwickelt sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte persistierende Proteinurie mit nichturämischer Azotämie. In etwa jedem zweiten Fall schreitet die Krankheit bis zur terminalen Niereninsuffizienz voran.

Für die Therapie der idiopathischen membranösen GN sind Steroide allein völlig unwirksam. Vielmehr muß Prednisolon mit Chlorambucil, Cyclophosphamid oder Cyclosporin A kombiniert werden. Bei günstigen prognostischen Voraussetzungen (Proteinurie $<6 \text{ g/d}$ und Kreatinin $<1,5 \text{ mg/dl}$) ist es aufgrund der hohen Rate an Spontanremissionen unter Umständen lohnenswert, etwa ein halbes Jahr nur zu beobachten. Bei sekundären Fällen von membranöser GN steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

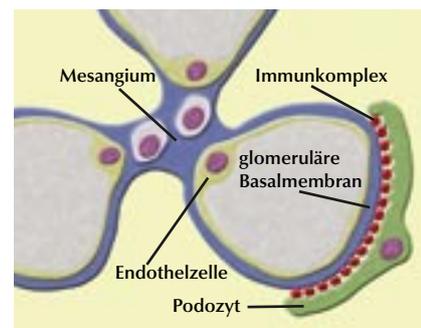


Abb. 1a: Membranöse GN: Zwischen glomerulärer Basalmembran und Podozyten lagern sich Immunkomplexe in granulärer Form ab, so daß es zu einer Schädigung der Podozytenfortsätze kommt.

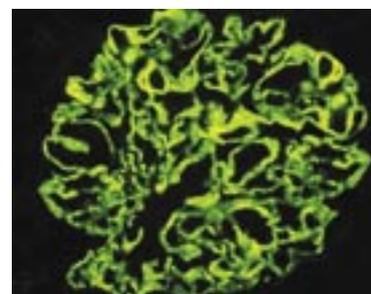


Abb. 1b: Membranöse GN (IgG-Immunfluoreszenz): Die glomeruläre Basalmembran erscheint als diffuses granuläres Muster.

Die **fokal segmentale Glomerulosklerose** ist die zweithäufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter. Sie wird vielfach als eine Verlaufsform der Minimalläsion angesehen, bei der die Podozyten in einzelnen Glomeruli, d.h. fokalschwer geschädigt werden, daß sie teilweise zugrunde gehen und es segmental zu Vernarbungen kommt. Charakteristischerweise treten eine plötzliche schwere Proteinurie, Ödembildung und Kreatininanstieg auf.

IgA-Nephritis – weltweit häufigste Ursache des chronischen Nierenversagens

Die **Mesangioproliferative GN (IgA-Nephropathie/Nephritis, Morbus Berger)** ist eine auf die Nieren beschränkte, immunver-

mittelte Krankheit. Hierbei handelt es sich um die im Erwachsenenalter häufigste entzündliche Glomerulopathie, von der etwa dreimal mehr Männer als Frauen betroffen sind. Aus dem gehäuft familiären Auftreten der Krankheit wird zudem geschlossen, daß der IgA-Nephropathie offenbar eine erbliche Belastung zugrunde liegt. Als ein potentieller genetischer Faktor für die Entstehung und das Fortschreiten der IgA-Nephropathie gilt ein Enzymdefekt, der zur anomalen O-Glykosylierung zweier IgA-Untergruppen führt.

Worauf die Störung im Immunsystem bei einer IgA-Ne-

phropathie letztlich zurückzuführen ist, läßt sich gegenwärtig nicht beantworten. Die Antikörper – vorwiegend IgA – werden charakteristischerweise im Mesangium der Glomeruli abgelagert – unter Umständen aber auch in anderen Anteilen des Glomerulums (Abb. 2a, b). Im Mesangium führt die Ablagerung von IgA zur Aktivierung der Mesangiumzellen, zur vermehrten Freisetzung von Zytokinen und zur Proliferation von Mesangiumzellen.

Das klinische Bild der IgA-Nephropathie kann sehr stark variieren. Als Minimalbefund findet sich eine geringe persistierende Mikrohämaturie. Dies ist häufig der Fall, wenn die Ablagerung der Immunkomplexe auf das Mesangium beschränkt bleibt. In solchen Fällen ist die Prognose günstig. Werden aber auch IgA-Komplexe im subendothelialen Bereich abgelagert, bewirken sie ein nephritisches Syndrom. Charakteristisch sind rezidivierende Episoden mit Makrohämaturie, die meist von einer Infektion der oberen Luftwege begleitet sind. Ferner besteht neben der Hämaturie meist eine milde Proteinurie. Unter Umständen liegt das klinische und pathologische Bild einer rapid progressiven GN vor. Kommt es aber zu IgA-Ablagerung auch im subepithelialen Bereich, werden die Podozytenfortsätze geschädigt und es entwickelt sich ein nephrotisches Syndrom.

Als therapeutische Maßnahmen kommen bei der IgA-Nephropathie antiinflammatorische, antiproliferative, einer Matrixvermehrung entgegenwirkende und antihypertensive Medikationen zur Anwendung. Das Vorgehen orientiert sich

sehr stark am Ausmaß der Proteinurie und damit am Zustand der Nierenfunktion. Grundlegend ist die Blutdruckkontrolle mit dem Zielparameter RR 125/85 mmHg. Bei Patienten mit gut erhaltener Nierenfunktion sind je nach Ausmaß der Proteinurie auch Steroide indiziert, um insbesondere einer Kreatinin-Verschlechterung vorzubeugen. Gelegentlich werden auch Fischöle eingesetzt.

Als ungünstige prognostische Faktoren bei der IgA-Nephropathie gelten eine Proteinurie $>1,5$ g/die, eine glomeruläre Filtrationsrate <70 ml/min, Bluthochdruck und männliches Geschlecht. Bei einem Teil der Patienten im jungen Erwachsenenalter geht die IgA-Nephropathie in eine chronische Niereninsuffizienz über.

Akut entzündliche GN als Begleitreaktion bei Infektionen

Die **membranproliferative GN Typ I** ist eine Immunkomplex-Erkrankung mit Komplementaktivierung. Sie tritt als glomeruläre Begleitreaktion bei systemischem Lupus erythematoses, Hepatitis C/Kryoglobulinämie, HIV und Leukämien auf. Teilweise (in ca. 20 % der Fälle) entwickelt sich das Bild eines akuten nephritischen Syndroms, während bei 10 % bis 20 % der Patienten Makrohämaturie-Episoden ähnlich wie bei der IgA-Nephropathie auftreten.

Die Beschreibung als membranproliferativ beruht auf histopathologischen Befunden. Zum einen ist die Anzahl der Mesangiumzellen deutlich vermehrt. Andererseits erscheint

die Basalmembran der Kapillaren im Lichtmikroskop deutlich verdickt. Oft ist sie auch als Doppelkontur (tram track) erkennbar, wenn sich Mesangiumzellen zwischen Endothel und Basalmembran schieben, so daß sich vom Endothel her eine Art zweite glomeruläre Basalmembran ausbildet.

Akut entzündliche postinfektiöse Glomerulopathien

Als primäre Erkrankung tritt die akute Glomerulonephritis nach überstandener Infektion mit einer Reihe unterschiedlicher Erregertypen auf. Unter den Verursachern steht eine Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken vom Typ A an erster Stelle. Aber auch andere bakterielle Erreger wie Diplokokken, Staphylokokken, *Treponema pallidum*, *Corynebacterium bovis*, *Salmonella typhosa*, *Brucella suis* und Mykobakterien wurden identifiziert.

Als virale Verursacher akuter Glomerulonephritiden kommen Coxsackievirus, Cytomegalievirus, Hepatis-B-Virus, Epstein-Barr-Virus, Rubella-Virus und Mumpsviren in Frage. Darüber hinaus sind auch mykotische und protozoale Erreger wie *Coccidioides immitis*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Schistosoma mansoni*, *Toxoplasma gondi* und Trypanosomen als Verursacher akuter Glomerulopathien identifiziert worden.

Die **poststreptokokkale GN** gilt als Prototyp der akuten postinfektiösen GN. Ihre Häufigkeit hat sich in den meisten westlichen Ländern über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich ver-

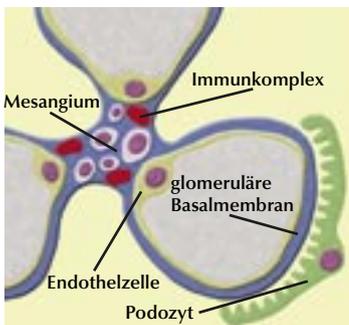


Abb. 2a: Mesangioproliferative GN (IgA-Nephropathie): Die Antikörper – vorwiegend IgA – werden charakteristischerweise im Mesangium der Glomeruli abgelagert. Diese Ablagerung von IgA führt zur Proliferation von Mesangiumzellen.

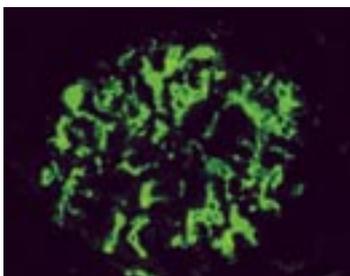


Abb. 2b: Mesangioproliferative GN bei IgA-Nephropathie (Immunfluoreszenz): Die Ablagerung der Immunkomplexe konzentriert sich auf mesangiale Bereiche.

Anzeige

ringert. Hierfür werden in erster Linie die verbesserte gesundheitliche Situation mit dem gezielten Einsatz von Antibiotika und gehobene sozioökonomische Verhältnisse verantwortlich gemacht.

Die akute poststreptokokkale GN tritt beim männlichen Geschlecht etwa doppelt so häufig auf wie beim weiblichen. Der typische Patient ist ein drei- bis vierzehnjähriger Junge mit abrupt einsetzenden zumeist unspezifischer Beschwerden wie Schwächegefühl, Fieber, Bauchschmerzen, Flankenschmerzen und Unwohlsein. Die Wahrnehmung des durch Blut braunrot gefärbten Urins lässt zunächst

an eine urologische Erkrankung denken. In der Anamnese findet sich vielfach eine erst vor ein bis drei Wochen überstandene Infektion mit Streptokokken (Pharyngitis, Tonsillitis, Otitis, Pyodermie).

Bei der akuten postinfektiösen GN lagern sich Immunkomplexe endokapillär, d.h. subendothelial zwischen Endothel und glomerulärer Basalmembran ab (Abb. 3a, b). Ferner kommt es zur Komplementaktivierung und Proliferation von Mesangium- und Endothelzellen. Exsudative Prozesse führen zur Infiltration von Leukozyten und Verlegung des Kapillarlumens.

In der Therapie der poststreptokokkale GN sind Antibiotika indiziert. Bei einer sich verschlechternden Nierenfunktion, werden auch Glukokortikoide eingesetzt.

Im Kindesalter ist die langfristige Prognose bei poststreptokokkaler GN sehr gut. Hingegen sind die Aussichten auf eine vollständige Ausheilung bei den erwachsenen Patienten deutlich weniger günstig – insbesondere wenn die Krankheit mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion einsetzt. Im Erwachsenenalter wird auch vermehrt die Ausbildung von Halbmonden beobachtet.

Beim Abklingen der Entzündung kommt es unter Umständen zu einer Verlagerung von Immunkomplexen von einer Seite der glomerulären Basalmembran auf die andere, d.h. von der subendothelialen in die subepitheliale Position. Schädigen diese translozierten Immunkomplexe die Podozyten, kann es in einigen wenigen Fäl-

len auch zur Ausbildung eines nephrotischen Syndroms kommen.

Entzündliche Glomerulopathien mit rasch voranschreitendem Verlust der Nierenfunktion

Der pathologische Nachweis fibrinoider Nekrosen und Halbmondbildung (Abb. 4) in mehr als 50 % der Glomeruli ist charakteristisch für die rapid progressive GN. Diese subakute bzw. akute Nierenerkrankung führt nach abruptem Beginn zu einem rapid progressiven Kreatininanstieg und zum raschen Verlust der Nierenfunktion. Innerhalb von nur drei Monaten sinkt die glomeruläre Filtrationsrate auf unter 50 %. Die Krankheit verursacht in der Regel ein nephritisches Syndrom. Im wesentlichen handelt es sich um sekundäre Nephropathien, die als Begleitreaktion systemischer Krankheiten auftreten. Man unterscheidet drei Formen der rapid progressiven GN:

- I Anti-Basalmembran-GN
- II Immunkomplex-GN
- III Pauci-Immun-GN

Ihre komplexe Diagnostik beruht auf serologischen Parametern, der Beurteilung des klinischen Bildes und der histopathologischen Untersuchung von Nierenbiopsien.

Beim seltenen **Goodpasture-Syndrom (rapid progressive GN Typ I)** bildet das Immunsystem Autoantikörper gegen die $\alpha 3$ -Kette des Kollagens Typ IV, das sowohl in der glomerulären Basalmembran (GBM) als auch in der Basalmembran der pulmonalen Alveolen vorkommt. Diese im zirkulierenden Blut vorhandenen Anti-GBM-Anti-

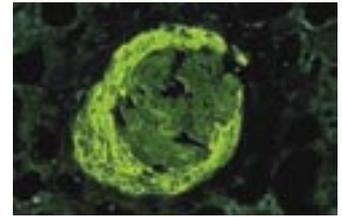


Abb. 4: Halbmond (Immunfluoreszenz): Als Folge extrakapillärer Zellproliferation und Fibrinansammlung in der Bowman'schen Kapsel wird das Kapillarkonvolut verdrängt.

körper passieren die Fenestrierungen im Endothel der Glomeruli und binden an Bestandteile der glomerulären Basalmembran (Abb. 5). Diese Wechselwirkung führt zur Komplementaktivierung mit Infiltration polymorphkerniger Leukozyten und Monozyten. Zur Halbmondbildung in der Bowman'schen Kapsel kommt es, wenn Fibrinogen, das durch die beschädigte Basalmembran eindringt, durch prokoagulatorische Faktoren der Monozyten zu Fibrin polymerisiert wird.

Das klinische Bild der rapid progressiven GN beim Goodpasture-Syndrom ist durch einen rasch eintretenden Funktionsverlust der Nieren und durch Lungenblutungen gekennzeichnet. Letztere können unter Umständen lebensbedrohend sein. In der Therapie beim Goodpa-



Abb. 5: Goodpasture-Syndrom (Immunfluoreszenz): Die glomeruläre Basalmembran ist gleichmäßig mit fluoreszierenden Anti-IgG-Antikörpern besetzt.

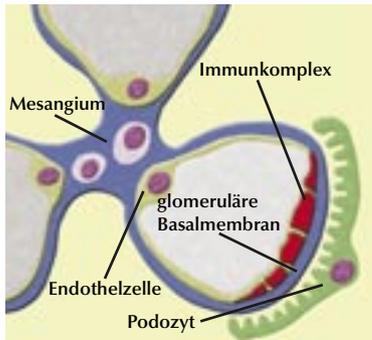


Abb. 3a: Bei der postinfektiösen GN kommt es zur Ablagerung von Immunkomplexen zwischen Endothel und Basalmembran. Teilweise finden sich auch mesangiale Ablagerungen von IgG und insbesondere Komplement C3.

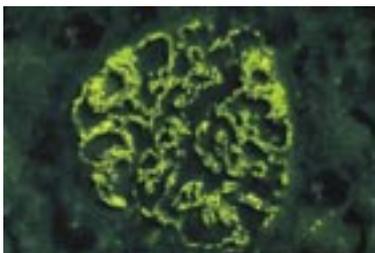


Abb. 3b: Glomerulum bei postinfektiöser GN (C3-Immunfluoreszenz): Die fluoreszierenden granulären Ablagerungen der Immunkomplexe erscheinen unregelmäßig im Glomerulum verstreut.

sture-Syndrom werden Steroide und Cyclophosphamid eingesetzt. Ob durch zusätzliche Plasmapherese bessere Ergebnisse – insbesondere bei schweren Verlaufsformen – erzielt werden können, ist nicht abschließend geklärt. Therapieerfolge lassen sich bei erhaltener Diurese unter Umständen auch noch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz erzielen. Sehr ungünstig ist die Prognose allerdings bei Anurie und einer mehr als 85 %igen Halbmondbildung. Eine Besserung stellt sich oft eher bei der pulmonalen als der renalen Symptomatik ein.

Von einer **Anti-GBM-Krankheit** wird gesprochen, wenn nur die Nieren involviert sind.

Bei der **rapid progressiven GN Typ II** handelt es sich um äußerst schwere Immunkomplexerkrankungen. Dieses Krankheitsbild kann unter anderem als fulminante Form der postinfektiösen GN auftreten. Ferner wird es bei der IgA-Nephropathie, der membranproliferativen GN und bei Henoch-Schönlein-Purpura beobachtet.

Bei der **rapid progressiven GN Typ III** finden sich so gut wie keine Immunablagerungen (Pauci-Immun-GN). Dieser GN-Typ entwickelt sich im Zusammenhang mit Vasculitiden. Charakteristisch ist das Auftreten von Autoantikörpern, die gegen Antigene in den Granula der segmentkernigen Leukozyten gerichtet sind. Diese Anti-Neutrophil-Cytoplasmic-Antibodies (ANCA) sind insbesondere diagnostisch von Bedeutung. Eine Hypothe-

se über ihre Verbindung zur Pathogenese der rapid progressiven GN Typ III geht davon aus, daß sie direkt neutrophile Granulozyten und mononukleäre Phagozyten aktivieren, die dann ihrerseits Gefäßwände angreifen. Je nach Färbemuster wird zwischen perinukleären ANCA (p-ANCA) und zytoplasmatischen ANCA (c-ANCA) unterschieden. Von c-ANCA wird insbesondere die Proteinase-3 erkannt. Die Spezifität der p-ANCA ist hingegen geringer.

Die generalisierte **Wegener-sche Granulomatose** wird durch die Trias aus nekrotisierenden Granulomen im oberen oder unteren Respirationstrakt, eine generalisierte nekrotisierende Vasculitis sowohl der Arterien als auch der Venen und eine nekrotisierende Glomerulonephritis definiert. Durch die Nierenbeteiligung kommt es zu einem subakuten Kreatininanstieg, zu mäßiger Proteinurie und Mikrohämaturie. Im nephritischen Sediment findet man Erythrozytenzylinder und Akanthozyten. Bei der pathologischen Untersuchung lassen sich c-ANCA nachweisen.

Die Prognose der Wegener-schen Granulomatose hat sich mit Einführung der Kombinationstherapie aus Steroiden und Cyclophosphamid erheblich gebessert.

Die **mikroskopische Polyangitis** ist eine meist p-ANCA-positive Vasculitis mit rapid progressiver GN. Gelegentlich kommt sie auch als ein auf die Nieren beschränkter Krankheitsprozeß vor (nekrotisierende Halbmondnephritis).

ifs ♦

Lilly Forschungspreis

ausgeschrieben durch die Lilly Deutschland GmbH

Dotation: 5.000 Euro, zur Förderung von Nachwuchswissenschaftlern, die im Bereich der klinischen und Grundlagenforschung im Gesamtgebiet der Sexualmedizin tätig sind. Eingereicht werden können englisch- und deutschsprachige publizierte oder zur Publikation eingereichte Arbeiten aus den vergangenen 18 Monaten vor Ausschreibung. Bewerbungen von Wissenschaftlern einer Institution mit Sitz in Deutschland (nicht älter als 35 Jahre) bitte bis zum 30. November 2005 in elektronischer Form (WORD-Dokument) an: knop@cgc-pr.com

Formale Kriterien: Deckblatt mit Titel, Vor- und Nachnamen der Autoren, deren Institutszugehörigkeit, vollständige Adresse inklusive Telefon-, Faxnummer und E-Mail-Adresse des Erstautors; anonymisiertes Manuskript mit Titel, jedoch ohne Autoren- und Institutsangaben, Curriculum vitae des Erstautors.

Redaktion: Cramer-Gesundheits-Consulting, Postfach 11 07, 65741 Eschborn ♦

Sex trotz Inkontinenz?

Viele Menschen, die unter Inkontinenz leiden, haben kein erfülltes Sexualleben. Sie scheuen intime Situationen aus Angst, dabei Urin zu verlieren. Oft ziehen sie sich sogar völlig aus der Partnerschaft zurück. Die Deutsche Kontinenz Gesellschaft bietet Betroffenen Unterstützung und macht ihnen Mut, natürlich mit ihrer Sexualität umzugehen.

Vor allem bei Frauen mit Inkontinenz kommt es vor, daß sie beim Geschlechtsverkehr Urin verlieren. Studien ergaben, daß sich zwischen 10 und 50 Prozent der Inkontinenz-Patientinnen aufgrund des Leidens in ihrer Sexualität beeinträchtigt fühlen. Die Deutsche Kontinenz Gesellschaft empfiehlt, sich mit dem Problem an einen Arzt zu wenden. Denn es gibt immer Hilfe. Bei vielen Frauen ist eine Beckenbodenschwäche die Ursache für Inkontinenz. „Sie sollten aktiv Beckenbodentraining betreiben, um ihren Beckenboden dauerhaft zu stärken“, rät Professor Dr. Daniela Schultz-Lampel, Vorstandsmitglied der Deutschen Kontinenz Gesellschaft und Leiterin des Kontinenz-Zentrums Klinikum Villingen-Schwenningen.

Die Expertin empfiehlt außerdem offen mit dem Partner über das Problem zu sprechen. Dies könne Ängste abbauen und das Vertrauen vertiefen. Wer dann noch ein paar wenige Vorkehrungen trifft, kann – zumindest theoretisch – ganz entspannt gemeinsam zur Sache kommen. Vor dem Geschlechtsverkehr sollte die Blase entleert werden. Zudem sollte vorher auf Getränke wie Tee oder Kaffee verzichtet werden. Ein Handtuch oder spezielle Unterlagen bieten zusätzlich Sicherheit. Empfehlenswert sind außerdem Positionen, bei denen der Druck auf die Blase gering ist.

Deutsche Kontinenz Gesellschaft ♦

Anticholinergika

In der Therapie der überaktiven Blase beim älteren Patienten auf die Möglichkeit zentralnervöser Effekte achten

Deutliche Hinweise darauf, daß sich Störungen zentralnervöser Acetylcholin-vermittelter Prozesse im Gehirn negativ auf kognitive Fähigkeiten wie insbesondere Gedächtnisleistungen auswirken können, hatten klinische Tests mit der nicht selektiven antimuskarinen Substanz Scopolamin bereits 1974 erbracht [1]. In dieser Hinsicht ist insbesondere auf die ältere Bevölkerungsgruppe zu achten. Denn nach den Daten der PAQUID-Studie nehmen 13,7 % der über 70jährigen zumindest ein Medikament mit anticholinergen Eigenschaften ein, und tatsächlich liegt die kognitive Leistungsfähigkeit dieser Patienten deutlich unter der von Patienten, die keine solchen Medikamente einnehmen [2]. Daran ist insbesondere auch bei der medikamentösen Behandlung der überaktiven Blase zu denken. Ältere Menschen erhalten oft bereits aus anderen Indikationen anticholinerg wirkende Medikamente und ihre kognitiven Funktionen sind ohnehin zumeist reduziert.

Verschiedene Anticholinergika überwinden die Blut-Hirn-Schranke in unterschiedlichem Ausmaß

Der Ausbildung zentralnervöser Nebenwirkungen durch Anticholinergika steht im Prinzip die Blut-Hirn-Schranke entgegen (Abb.). Ferner trägt auch die Blut-Liquor-Schranke – insbesondere im Bereich der Plexus choroidei – zur Abschottung des Gehirns bei.

Ob bzw. inwieweit eine Substanz die Blut-Hirn-Schranke dennoch passiv überwinden kann, hängt wesentlich von ihren physikochemischen Eigenschaften ab. Hierbei spielen die Größe und Polarität des Moleküls sowie die Löslichkeit in den lipophilen und hydrophilen Berei-

chen der Permeabilitätsbarriere eine entscheidende Rolle. Tertiäre Amine wie Oxybutynin und Tolterodin sind lipophil, das quaternäre, salzartige Trosipiumchlorid hingegen ist hydrophil. Letzteres kann die Blut-Hirn-Schranke daher per Diffusion nicht überwinden. Inwieweit aktive Transportsysteme der Blut-Hirn-Schranke auch Anticholinergika ins Gehirn hinein und/oder hinaus befördern, ist bislang noch wenig untersucht.

Zentralnervöse Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Anticholinergika, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden, kommen in erster Linie durch eine Blockade des im Gehirn vorherrschenden Rezeptortyps M1 zustande. Das kann sich besonders im Alter negativ auf ko-

gnitive Funktionen auswirken, wenn im Kortex des Frontallappens und im Hippokampus ohnehin weniger M1-Rezeptoren exprimiert werden.

Veränderungen der elektrophysiologischen Aktivität des Gehirns

Ob bzw. inwieweit sich Oxybutynin, Tolterodin, Trosipiumchlorid und Plazebo auf verschiedene Gehirnwellenfrequenzen auswirken, wurde anhand quantitativ topographischer EEG vor und vier Stunden nach der Einnahme untersucht. Bei den Patienten, die Oxybutynin erhalten hatten, zeigte sich bei vier Frequenzbanden (theta, alpha 1, alpha 2 und beta 1) ein signifikanter Leistungsabfall. Hinge-

gen blieben die EEG unter Trosipiumchlorid und Tolterodin in fünf von sechs untersuchten Frequenzbanden unverändert. Nur vereinzelt wurde ein Leistungsabfall bei den Theta-Wellen registriert [3].

Insbesondere bei älteren Patienten kann der REM-Schlaf negativ beeinflusst werden

Die Einnahme von Antimuskarinika kann sich negativ auf die Schlafstruktur auswirken. Bei jungen gesunden Probanden wurde nach einmaliger Gabe von Oxybutynin im Schlaflabor eine signifikant verlängerte REM-Latenzzeit gegenüber Plazebo festgestellt, während Tolterodin und Trosipiumchlorid keinen derartigen Effekt hervorriefen [4].

Deutlicher machen sich substanzspezifische Unterschiede aber bei älteren Menschen ab 50 Jahren bemerkbar. Nach einmaliger Verabreichung von Oxybutynin oder Tolterodin war der REM-Schlaf jeweils signifikant beeinträchtigt. Mit Trosipiumchlorid erreichte die Veränderung allenfalls Plazebo-Niveau [5].

Offenbar gelangt Oxybutynin leichter als Tolterodin ins Gehirn. Mit dem Älterwerden läßt die Dichtigkeit der Blut-Hirn-Schranke aber nach, so daß beide Substanzen bei älteren Menschen zentralnervöse Effekte hervorrufen können.

Psychometrische Tests belegen Sicherheit einer Anticholinergika-Therapie

Bei einer möglichen Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit spielen Sicherheitsaspekte

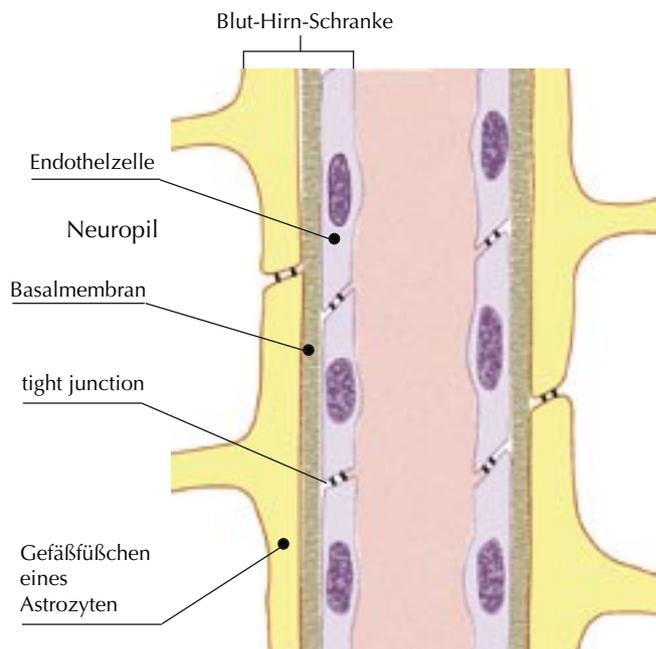


Abb.: Blut-Hirn-Schranke: Die Permeabilitätsbarriere setzt sich aus dem Kapillarendothel, der Basalmembran und den Astrozytenfortsätzen zusammen. Letztere sind als platte Gefäßfüßchen ausgebildet, die sich um Kapillaren zu einer geschlossenen Hülle formieren (Membrana gliae limitans perivascularis). Die weitgehende Undurchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke beruht im wesentlichen darauf, daß die Endothelzellen und die Astrozytenfortsätze jeweils durch sogenannte tight junctions (Zonulae occludentes) fest miteinander „verschweißt“ sind.

im Verkehr eine besondere Rolle. Diesbezügliche Tests mit jüngeren gesunden Probanden zur visuellen Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Vigilanz, motorischen Koordination und den Reaktionen unter Streßbedingungen ließen keine Verschlechterungen unter einer siebentägigen Medikation mit Tropicumchlorid, Oxybutynin und Propiverin erkennen. Die Vigilanz betreffend zeichnete sich aber eine gewisse Überlegenheit für Tropicumchlorid ab [6, 7].

Im Einklang mit der zu erwartenden Überwindung der Blut-Hirn-Schranke bzw. auch der Blut-Liquor-Schranke durch tertiäre Amine werden Schläfrigkeit bei einer Behandlung mit Oxybutynin in zwölf Prozent und mit Tolterodin in drei Prozent der Fälle angegeben. Hingegen liegen keine Berich-

te über Schläfrigkeit unter einer Behandlung mit Tropicumchlorid vor. Dies wird durch die Ergebnisse einer großen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie unterstrichen: Bei den Probanden unterschiedlicher Altersgruppen, die Tropicumchlorid einnahmen, wurde anhand der validierten Stanford Sleepiness Scale weder eine erhöhte Schläfrigkeit tagsüber festgestellt, noch waren andere negative Effekte am Zentralnervensystem nachweisbar [8].

ZNS-Relevanz in der klinischen Erfahrung

Aus einer Reihe von Fallberichten über schwerwiegende zentralnervöse Nebenwirkungen unter einer Therapie der überaktiven Blase bei Anwendung verschiedener anti-

muskarinerg Substanzen läßt sich ebenfalls auf molekulspezifische Unterschiede schließen. Bei Anwendung von Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, wurden vielfältige neuropsychiatrische Veränderungen beschrieben. Keine derartigen Befunde liegen für die Substanz Darifenacin vor. Deren Selektivität für M3- gegenüber M1-Rezeptoren schützt möglicherweise vor zentralnervösen Nebenwirkungen [9].

Bei Patienten mit Krankheiten, aufgrund derer bereits ein cholinerges Defizit besteht, wie unter anderem bei der Parkinsonschen Krankheit, können sich die kognitiven Leistungen unter einer oralen Therapie mit Oxybutynin weiter verschlechtern. Unter Umständen kommt es sogar zur Auslösung eines schweren Parkinson-Syndroms [10].

Aus Holland wurden 17 Fälle publik gemacht, bei denen Patienten (Kinder und Erwachsene) nach vorschriftsmäßiger Behandlung mit Oxybutynin neuropsychiatrische Nebenwirkungen erlitten. Das Beschwerdespektrum umfaßte Halluzinationen, Psychosen, Konzentrationsschwierigkeiten, Orientierungsprobleme, Apathie, Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Schläfrigkeit [11].

Beobachtungen, die darauf schließen lassen, daß die Blut-Hirn-Schranke im Alter durchlässiger wird, liegen von drei Patienten vor, die aufgrund von Gedächtnisstörungen Acetylcholinesterasehemmer einnahmen und zudem mit Tolterodin gegen überaktive Blase behandelt wurden. Hierbei schwächte sich die Wirkung des Demenzpräparates ab und die kognitiven Funktionen verschlechterten sich daraufhin dramatisch [12].

Literatur:

- [1] Drachman DA, Leavitt J. 1974. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging. *Arch Neurol* 30: 113-121.
- [2] Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, et al. 2005. Drug with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID study. *Br J Clin Pharmacol* 59:143-151.
- [3] Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. 2001. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 41: 636-644.
- [4] Diefenbach K, Donath F, Maurer A, et al. 2003. Randomised, double-blind study of the effects of oxybutynin, tolterodine, trospium chloride and placebo on sleep in healthy young volunteers. *Clin Drug Invest* 23:395-404.
- [5] Diefenbach K, Arold G, Wollny A, et al. 2005. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged ≥ 50 years. *BJU Int* 95:346-349.
- [6] Herberg KW, Fügen I. 1997. Einfluß von Tropicumchlorid, Oxybutynin-HCl und Propiverin-HCl auf sicherheitsrelevante Leistungen. *Geriatric Forschung* 7:77-83.
- [7] Herberg KW. 1999. Alltags- und Verkehrssicherheit unter Inkontinenz-Medikation: Neue Untersuchungen zum Sicherheitspotential urologischer Anticholinergika. *Med Welt* 50:217-222.
- [8] Staskin DR, Hammett MD. 2004. Effect of trospium chloride on somnolence and sleepiness in patients with overactive bladder. *Curr Urol Rep* 5:423-426.
- [9] Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. 2005. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 173: 493-498.
- [10] Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. 1997. Oxybutynin and cognitive dysfunction. *BMJ* 315: 1363-1364.
- [11] t'Veld BA, Kwee-Zuiderwijk WJ, Puijenbroek EP, Stricker BH. 1998. Neuropsychiatric adverse effects attributed to use of oxybutynin. *Ned Tijdschr Geneesk* 14:590-592.
- [12] Edwards KR, O'Connor JT. 2002. Risk of delirium with concomitant use of tolterodine and acetylcholinesterase inhibitors. *J Am Geriatr Soc* 50:1165-1166. *mk* ♦

Nach dem Vortrag „Anticholinergika und ZNS-Relevanz für die Therapie“ von Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher (Innsbruck) anlässlich der 9. Bamberger Gespräche „Der ältere Patient mit Blasenfunktionsstörungen – Sinnvolle Diagnostik und Therapie in der Praxis“ am 10. September 2005 in Bamberg.



57. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 21. bis 24. September 2005 in Düsseldorf

Effiziente Wissenschaft und Fortbildung

Mehr als 6.000 Teilnehmer besuchten die diesjährige Tagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie vom 21. bis 24. September in Düsseldorf. Das breite Angebot der Themen umfaßte das gesamte Gebiet der Urologie. Neben dem Wissenschaftsaustausch und dem Fortbildungsangebot lag der Fokus des diesjährigen Kongresses unter anderem auf der Förderung des medizinischen Nachwuchses. Diese Förderung wurde durch die Vergabe der neuen Auszeichnungen „DGU-Promotionspreis“, „Science around thirty“ und dem Studentenpreis „Die Besten für die Urologie“ zusätzlich unterstützt. Neben dem Bereich Prostatakarzinom, PSA-Test und Vorsorge waren die Themen Harninkontinenz, Neue Techniken in der Urologie sowie Berufspolitik weitere Schwerpunkte des Kongresses.

Neues zur Hormonresistenz beim PCa

Neben Mutationen im Androgenrezeptor ist in einem gewissen Umfang auch eine Polysomie des X-Chromosoms ursächlich dafür, daß Prostatakarzinome im Laufe ihrer Entwicklung hormonrefraktär werden. Zu diesem Resultat gelangten Magdeburger Genetiker bei der Untersuchung von 80 Prostatakarzinomen.

Androgene sind für Wachstum und Entwicklung der Prostata unabdingbar. Eine hormonablativ Behandlung bewirkt die schnelle Degeneration des normalen und neoplastischen Prostatagewebes. Im weiteren Verlauf kommt es jedoch unweigerlich zum Androgenunabhängigen Wachstum, so daß die Ablationstherapie unwirksam wird. Der Tumor ist schließlich hormonresistent. In Deutschland sind jährlich etwa 4.000 Männer davon betroffen. Eine Ursache ist in verschiedenen Mutationen des Androgenrezeptors zu sehen, mit denen sich eine Innsbrucker Arbeitsgruppe seit Jahren beschäf-

tigt. Genetiker in Magdeburg haben unlängst nachgewiesen, daß Flutamid bei einer bestimmten Mutation sogar zu einer Aktivierung des Rezeptors führt.

Dieses Team hat jetzt noch einen weiteren Mechanismus beschrieben. Denn offensichtlich kann auch die Polysomie des X-Chromosoms an der Hormonresistenz beteiligt sein: In neun von 80 Prostatakarzinomen konnte in 20 % der Zellkerne ein zusätzliches X-Chromosom mit dem kompletären Androgenrezeptor nachgewiesen werden. Die Polysomie korrelierte dabei mit dem Krebsstadium, dem Gleason-Score und dem Tumolvolumen.

PCa: Art der Diagnose hat klinische Implikationen

Für PSA-Befürworter überraschend, für PSA-Gegner „Feuer auf die Mühlen“ dürfte das Ergebnis einer Ulmer Untersuchung sein: Patienten mit dem Zufallsbefund eines Prostata-

karzinoms (PCa) weisen tendenziell zwar weniger organbezogene und ausdifferenzierte Tumoren auf, ihre progressionsfreie Überlebenszeit ist jedoch nicht kürzer als bei Patienten, deren PCa im Rahmen der Vorsorge entdeckt wurde.

In einer retrospektiven Studie haben Frau Dr. Kathleen Herkommer und Kollegen von der Universitätsklinik Ulm insgesamt über 4.000 PCa-Patienten anhand der Diagnosestellung in vier Gruppen aufgeteilt und die bisher verfügbaren Daten verglichen. Männer mit familiärer Belastung (zwei Angehörige mit PCa), die an einem Screening teilnahmen, wiesen vergleichsweise die meisten organbegrenzten Tumoren auf. Hier waren auch die Tumorcharakteristika deutlich vorteilhafter als in den Fällen, die bei der urologischen Vorsorge oder aber zufällig bei der urologischen Untersuchung entdeckt wurden. Die höchste Rate an fortgeschrittenen Tumoren machte die Ulmer Arbeitsgruppe bei Patienten aus, deren Diagnose zu-

fällig und nicht im Rahmen einer Früherkennungsmaßnahme und auch nicht von Urologen gestellt worden war.

„Die Art der Diagnose hat demnach Auswirkungen auf den klinischen Befund“, erklärte die Referentin. Konsequenzen waren im bisherigen weiteren Verlauf jedoch nicht auszumachen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im 5-Jahres-Überleben und dem progressionsfreien Überleben. „Die karzinomspezifische Mortalität bleibt jedoch noch abzuwarten“, betonte Frau Herkommer.

Penis ist doch ein Risiko-„Barometer“

Männer mit erektiler Dysfunktion (ED) sind auch sonst nicht ganz gesund. Das haben Wiener Andrologen durch eine Risikoanalyse bei 2.561 Männern nachgewiesen, die an der Gesundheitsuntersuchung der Stadt Wien teilnahmen.

Für die Berechnungen wurde neben einem detaillierten Laborstatus auch der IIEF-5 (International Index for Erectile Function) erhoben. Anhand von Algorithmen der Framingham-Studie wurden die Risiken für koronare Herzkrankheiten (KHK) und einen Insult ermittelt, um sie mit der Ausprägung der ED abzugleichen. Männer mit mäßiger und schwerer ED haben demnach ein um 65 % erhöhtes Risiko in zehn Jahren an einer KHK zu leiden, als Patienten ohne Erektionsschwäche. Für das Kollektiv von 644 Männern, die in die Insult-Korrelation eingingen, errechneten die Andrologen ein um 43 % erhöhtes Risiko.



Botulinumtoxin ohne Tachyphylaxie bei neurogener Detrusor-Überaktivität

Zur Behandlung der überaktiven Blase ist eine multifokale Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor auch bei mehrfacher Wiederholung sicher und effektiv, sofern eine schwere neurogene Detrusor-Überaktivität vorliegt. Zu diesem Resultat führte die Analyse der 5-Jahresdaten von 43 Männern und 23 Frauen, die in Aachen und Murnau behandelt wurden. Das mittlere Intervall für die Injektionen – neun bis elf Monate – veränderte sich im Behandlungsverlauf nicht signifikant. Die Zufriedenheit war in 70 bis 89 % der Fälle sehr hoch. Die klinischen und zystometrischen Parameter verbesserten sich signifikant. Damit ist die Botulinumtherapie bei hoher Lebensqualität eine wirksame Alternative zu invasiven, irreversiblen Verfahren – insbesondere für jüngere Patienten, kommentierte die Arbeitsgruppe.

Therapie von Keimzelltumoren führt bei jedem Vierten zu Testosteronmangel

Jeder vierte Patient mit Seminom oder Nicht-Seminom muß nach abgeschlossener Onkotherapie mit einem dauerhaften Hypogonadismus rechnen. Als prognostischer Faktor hat sich bei einer Untersuchung in Münster das residuale Hodenvolumen nach dem Eingriff erwiesen.

Die Urologen haben 71 Männer mit Seminom und 61 Fälle mit Nicht-Seminom ausgewertet; in allen Fällen lag minde-

stens dreimal ein kompletter laborchemischer Hormonstatus vor. Als Normalwert wurde ein Testosteronspiegel von über 2,84 ng/ml bzw. 9,85 nmol/ml definiert. Bei den Seminom-Patienten stellte sich in 24 % und bei den Nicht-Seminom-Patienten in 26 % der Fälle ein dauerhafter Androgenmangel ein, der mit einem niedrigen residualen Hodenvolumen korrelierte.

Radikaler Eingriff kann auch bei hohem PSA-Wert lohnen

Die radikale Prostatektomie ist bei Patienten ohne Knochenmetastasen auch bei einem hohen präoperativen PSA-Wert gerechtfertigt. Wie eine Untersuchung der urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar ausweist, lebten von 204 Patienten mit PSA-Werten über 20 ng/ml nach 15 Jahren noch über die Hälfte (54 %).

Das tumorspezifische Gesamtüberleben innerhalb dieses Zeitraumes lag mit 62 % sogar noch höher, wie Professor Ulrike Zwergel ausführte. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs zwischen 45 und 76 (Median: 64) Jahre alt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 42 Monate. Als signifikanter Schwellenwert hat sich in der Studie ein präoperativer PSA-Spiegel von 32 ng/ml erwiesen.

Lockmittel kostenloser PSA-Test

Über die Hälfte der Männer, die den zweiten Dresdener Männergesundheitstag besuchten, gaben als Motivation den kostenlosen PSA-Test an. Jüngere Männer sind mit diesem Angebot allerdings kaum zu „ködern“.

Geschulte Interviewer haben bei zehn Prozent der Besucher (n = 265) mittels strukturierter Fragebogen „nachgehakt“. Das Fazit: Überwiegend kommen ältere Männer mit höherem Bildungsgrad, die bereits urologisch betreut werden. Nur 17 % der Besucher waren unter 45 Jahre alt. Als Motiv gaben 84 % allgemeines Interesse am Thema an, 57 % hatte der kostenlose PSA-Test angelockt. Immerhin 10 %

kamen aufgrund aktueller Beschwerden und erwarteten fachkompetente Informationen.

Rund zwei Drittel der über 60jährigen nahmen nach eigenen Angaben an der jährlichen Vorsorge teil, bei den 45- bis 60jährigen waren dies jedoch nur 37 %.

Dr. Renate Leinmüller ◆

Europaweite Aufklärung über den häufigsten Tumor des Mannes: Weltweit größte begehbare Prostata machte Station auf dem DGU-Kongreß

Prostatakrebs ist der häufigste Tumor des Mannes. Jedes Jahr erkranken in Europa zirka 135.000 Männer daran – davon allein in Deutschland über 40.000. Dennoch wird diese Erkrankung oftmals wie ein Tabu behandelt. Eine wichtige Aufgabe ist es deshalb, die Hemmschwelle zu senken und über den Tumor sowie die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten zu informieren. Aus diesem Grund wurde die weltweit größte begehbare Prostata gebaut und auf eine Aufklärungstour durch Deutschland und Europa geschickt.

Auftakt der Tour war der „Europäische Prostata-Aktionstag 2005“ am 15. September in Berlin, zu dem die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V., die European Association of Urology und der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. eingeladen hatten.

Vom 21. bis 24. September machte die begehbare Prostata auf der 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Düsseldorf Station. Am



15. Oktober wurde das Prostatamodell auf dem Essener Männergesundheitstag erneut aufgebaut. Darüber hinaus gibt es bereits eine Anfrage aus Holland, das Modell über einen Zeitraum von neun Monaten zu mieten.

Das begehbare Prostatamodell wurde von einem Ärzteteam entwickelt und vermittelt den Zusammenhang mit den umliegenden Organen. Häufige Krankheitsbilder wie Adenom und Karzinom werden sichtbar gemacht und sind darüber hinaus zu ertasten. Das Modell ist 5 Meter lang, 3 Meter breit, 2,50 Meter hoch und wiegt 120 Kilogramm.

Aviso Verlagsgesellschaft mbH, Weimar ◆

Bisphosphonate

Therapeutisches Potential zur Prävention von Knochenmetastasen

Mit Bisphosphonaten läßt sich die Häufigkeit skelettaler Komplikationen durch Knochenmetastasen reduzieren. Darüber hinaus kann aus einer Reihe experimenteller und klinischer Befunde auch auf eine direkte antitumoröse bzw. antimetastatische Wirkung der Bisphosphonate (z.B. Zoledronsäure, Zometa®) geschlossen werden. In einschlägigen klinischen Studien, die bislang überwiegend mit Mammakarzinom-Patientinnen durchgeführt worden sind, kam es mehrheitlich zu einer Reduktion von Knochenmetastasen und es wurden sogar Überlebensvorteile registriert. Gegenwärtig läuft eine Studie zur Prävention von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom. Die Rationale für diese Studie und das Studienkonzept wurden beim Satellitensymposium „Kenntnisse über Prävention, Diagnose und Behandlung von Knochenmetastasen urologischer Tumoren“ der Novartis Pharma GmbH anlässlich der 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in Düsseldorf vorgetragen.

Bisphosphonate zur Prävention von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom

Bisphosphonate sind primär Osteoklasten-Hemmstoffe. Ihr Potential, Knochensubstanzverlusten vorzubeugen bzw. bereits eingetretene Verluste sogar wieder rückgängig zu machen sowie schmerzlindernd zu wirken, hat sie bei Prostatakarzinompatienten mit Knochenmetastasen zur Standardtherapie werden lassen.

Zoledronsäure wirkt darüber hinaus stark antiproliferativ auf Prostatakarzinomzellen und hemmt *in vivo* das Wachstum von osteolytischen Knochenmetastasen. Hieraus leitete Professor Kurt Miller (Berlin) die Frage ab, ob Bisphosphonate nicht auch das Absiedeln von

Knochenmetastasen verhindern können.

Verschiedene experimentell gewonnene Befunde sprechen für antimetastatische Eigenschaften der Bisphosphonate:

- Bisphosphonate supprimieren die Freisetzung von Wachstumsfaktoren im Knochenmark,
- hemmen die Tumorzelladhäsion am menschlichen Knochen,
- induzieren zytostatische und apoptotische Prozesse und
- unterdrücken die Tumor-Angiogenese.

Klinische Studien zur Prävention von Knochenmetastasen lieferten mehrheitlich positive Resultate:

- Aufhorchen ließen die Ergebnisse einer Arbeit von I. Diel et al. 1998 im New England Journal of Medicine, in der das Auftreten von Knochenmetastasen bei Hochrisiko-Mammakarzi-

nompatientinnen nach zweijähriger adjuvanter Behandlung mit Clodronat signifikant reduziert war [1].

- Eine ähnlich konzipierte Studie drei Jahre später kam zu dem Ergebnis, daß nach fünf Jahren keine Reduktion von

Knochenmetastasen nachzuweisen ist [2].

- In einer von T. Powles et al. durchgeführten Phase-III-Studie, in der 1079 Frauen mit primärem, operablen Brustkrebs zwei Jahre mit Clodronat behandelt wurden, war das Auftreten von Knochenmetastasen im Behandlungsarm gegenüber Placebo signifikant verringert. Nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren hatte sich der Unterschied allerdings nivelliert. Dennoch war nach fünf Jahren der Anteil der überlebenden Patientinnen in der Behandlungsgruppe größer [3].

- Die jüngste Studie von einer finnischen Arbeitsgruppe, in der erstmals auch andere Tumor-entitäten als Mammakarzinome untersucht worden sind, kommt zu dem Ergebnis, daß Bisphosphonate in der adjuvanten Therapie geeignet sein könnten, Knochenmetastasen zu verhindern (Abb. 1) [4].

Auch bei zurückhaltender Interpretation der bisherigen Ergebnisse zeichnet sich für Bisphosphonate das Potential zur Prävention von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom

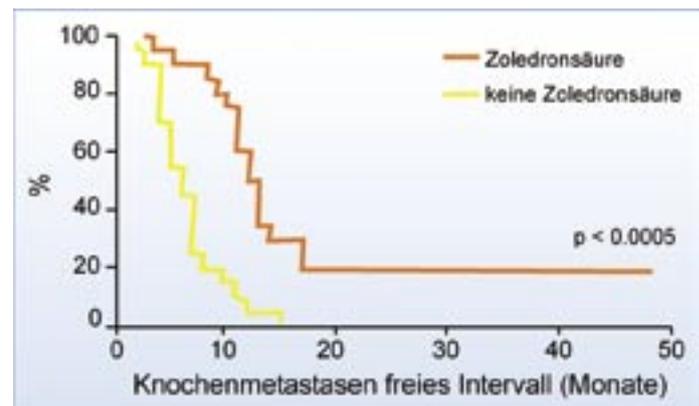


Abb. 1: Prospektive Studie zur Prävention von Knochenmetastasen durch Zoledronsäure-Behandlung bei soliden Tumoren: 40 Patienten mit rezidivierenden Krebserkrankungen ohne Knochenmetastasen wurden randomisiert und entweder mit oder ohne Zoledronsäure behandelt (nach Mystakidou K, et al. 2005 [4]).

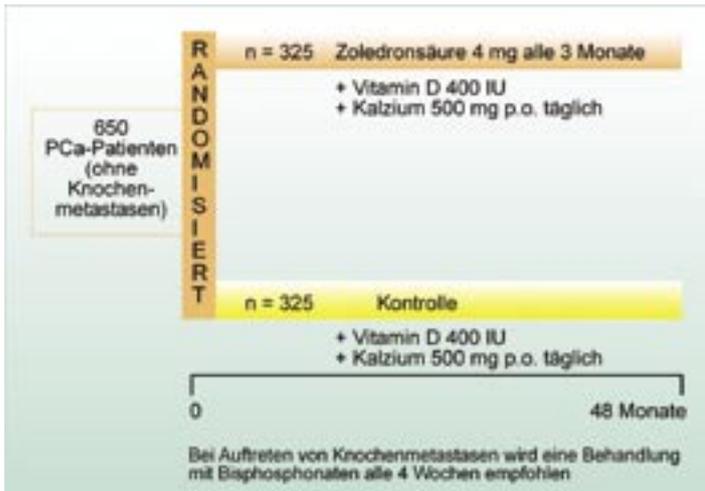


Abb. 2: Studiendesign von DE08: Zoledronsäure zur Prävention von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom.

Einschlusskriterien:

- Prostatakarzinom Stadium M0 (noch keine Metastasen)
- Vorherige lokal kurative Behandlung (OP, Radiatio) oder keine lokal kurative Behandlung
- Patienten, die mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllen:
 - Gleason-Score 8-10
 - pN+
 - PSA \geq 20 zum Zeitpunkt der Diagnose
- Hormon-naive Patienten, die mit einer Hormontherapie beginnen (Orchiektomie oder GnRH-Analoga \pm Antiandrogene) oder Patienten, die keine Hormontherapie erhalten.

ab, und Miller hält Parallelen zum Prostatakarzinom für durchaus wahrscheinlich. Klarheit soll eine bereits aktivierte Studie „Zoledronsäure zur Prävention von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom“ unter dem zentralen Management der European Association of Urology (EAU) in Kooperation mit der Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG) und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) bringen.

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie (Studien-Nr.: DE08, Abb. 2). Insgesamt sollen 650 Prostatakarzinom-Patienten

mit einem erhöhten Risiko für Knochenmetastasen an ca. 100 europäischen, darunter 40 deutschen Zentren, eingeschlossen werden.

Nierenzellkarzinom-Patienten erleiden weniger Komplikationen bei ossären Metastasen

Nierenzellkarzinom-Patienten haben nach dem Auftreten von Metastasen meist nur noch weniger als ein Jahr zu leben. Knochenmetastasen treten in 30 % aller Fälle auf. Von diesen Patienten benötigen 81 % eine Radiotherapie, 42 % entwickeln eine Knochen-

fraktur und 29 % bedürfen einer orthopädischen Operation.

Bislang gibt es keine Daten zur Prävention von ossären Metastasen beim Nierenzellkarzinom. Professor Ulf Tunn (Offenbach) präsentierte jedoch in Düsseldorf Studienergebnisse, die die Prävention ossärer Skelettkomplikationen beim Nierenzellkarzinom belegen. Diese wurden im Rahmen einer Studie mit unterschiedlichen soliden, ossär metastasierten Tumoren durch eine Subgruppenanalyse von Nierenzellkarzinomen erhoben [5]. In dieser Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder Zoledronsäure oder Placebo. Nach neun Monaten wurde eine 50 %ige Reduktion ossärer Skelettkomplikationen im Behandlungsarm registriert. Damit übertrifft das Behandlungsergebnis sogar das Ausmaß der Reduktion ossärer Komplikationen beim Prostatakarzinom. Auch bei der endgültigen Auswertung nach 21 Monaten bestätigten sich die signifikante Reduktion von Skelettkomplikationen beim ossär metastasierten Nierenzellkarzinom gegenüber Placebo. Ferner waren die Zeiten bis zum Auftreten der er-

sten, relevanten ossären Komplikation, bis zum Auftreten der ersten pathologischen Fraktur und bis zum Auftreten der Progression von ossären Metastasen in der Zoledronsäure-Gruppe signifikant verlängert. Zudem war die Überlebensrate im Zoledronsäure-Arm höher. Dieser Befund war allerdings bei relativ kleiner Patientenzahl statistisch nicht signifikant.

Angeregt durch die positiven Befunde haben Tunn und Mitarbeiter eine einarmige Studie (DE15) mit Nierenzellkarzinom-Patienten initiiert, in der überprüft werden soll, welcher Anteil der Patienten Skelettkomplikationen entwickelt. Die Dauer der Studie ist auf zwölf Monate angelegt, mit Zoledronsäure-Injektionen (4 mg) alle drei Wochen. Rekrutiert werden Nierenzellkarzinom-Patienten, die mindestens eine oder mehrere Knochenmetastasen entwickelt haben. Urologen mit entsprechenden Patienten sind eingeladen, diese in die Studie einzubringen.

In Abhängigkeit von den Ergebnissen dieser Studie bietet sich unter Umständen die Rationale, in einer weiterführenden Studie auch die Möglichkeit der

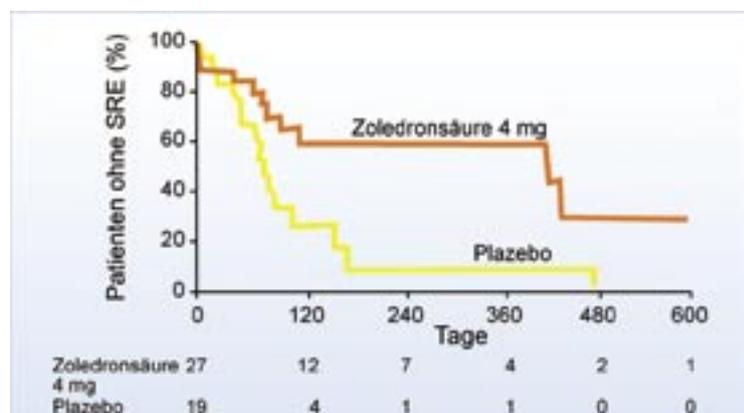


Abb. 3: Auftreten von Skelettkomplikationen (SRE = skeletal related event) bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (nach Lipton A, et al. 2003 [5]).



Prävention von Knochenmetastasen bei Nierenzellkarzinomen zu untersuchen. Die ossären Metastasen haben beim Nierenzellkarzinom überwiegend osteolytischen Charakter und sind zu 11 % gemischt osteoklastisch/osteolytisch. Hieraus könnte auf ähnliche Wirkungen wie beim Mammakarzinom geschlossen werden.

Sichere Anwendung der Bisphosphonate

Die Lebensqualität ist sowohl durch das Tumorleiden, als auch durch die Tumor-spezifischen Therapien ohnehin stark beeinträchtigt und sollte im Rahmen einer adjuvanten oder supportiven Therapie mit Bisphosphonaten nicht weiter reduziert werden. Diesbezüglich besteht nach den Erfahrungen von Dr. med. Rudolf Osieka (Hamburg) kein Anlaß zu übertriebener Besorgnis.

Unter den Nebenwirkungen, die bei einer intravenösen Infusion von Bisphosphonaten auftreten, ist die Akute-Phase-Reaktion – ein Grippe-ähnliches Syndrom (flu-like-syndrom) mit Muskelschmerzen und Schüttelfrost – am häufigsten. Ihr Auftreten reduziert sich unter einer Langzeitbehandlung. Als Ursache für die Akute-Phase-Reaktion kommen pyrogene Zytokine in Frage.

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten naturgemäß vorzugsweise bei einer oralen Therapie auf. Eine Besonderheit ist die sehr selten vorkommende Kieferosteonekrose.

Nephrotoxizität ist ein Klarseneffekt aller Bisphosphonate. Vor jeder Infusion sollte daher das Serumkreatinin bestimmt, die Elektrolyte – insbesondere

das Serumkalzium und -phosphat – kontrolliert und für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden. Empfehlenswert ist es, täglich 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D zu geben.

Da Patienten die Nebenwirkungen subjektiv als sehr belastend empfinden können, ist es von besonderer Bedeutung, vor Beginn der Therapie darüber aufzuklären.

Osieka berichtete auch über eigene Erfahrungen mit Zoledronsäure-Behandlungen: Bei 15 % der infundierten Patienten kam es zur Akute-Phase-Reaktion, in 5 % der Fälle stellten sich Übelkeit und Appetitlosigkeit ein und ebenso viele Patienten hatten Juckreiz sowie eine Rötung an der Injektionsstelle. Darüber hinaus wurden keine erwähnenswerten Nebenwirkungen registriert.

Literatur:

- [1] Diel IJ, Solomayer E-F, Costa SD, et al. 1998. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 339:357-363.
- [2] Saato T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elo-maa I. 2001. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 19:10-17.
- [3] Powles T, McCloskey E, Kurkilahti M. 2004. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Oncol* 22(15 Suppl):528 abstract.
- [4] Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, et al. 2005. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. *Med Oncol* 22:195-202.
- [5] Lipton A, Zheng M, Seaman J. 2003. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 98:962-969.

jfs ♦

Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

Intermittierende Therapie verschafft drei Monate Pause

In der palliativen Situation des hormonrefraktären Prostatakarzinoms ist durch die Chemotherapie mit Docetaxel erstmals eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt worden. Mit einem intermittierenden Therapieschema scheint eine Optimierung bezüglich Effektivität und Verträglichkeit möglich. Diesbezügliche Daten wurden bei einem Satellitensymposium des Unternehmens Sanofi-Aventis im Rahmen des Urologenkongresses vorgelegt.

Rund 4.000 Patienten mit fortgeschrittenem hormonresistentem Prostatakarzinom und Hormonresistenz werden jährlich in Deutschland behandelt, berichtete Professor Peter Albers (Kassel). Die wöchentliche Gabe von Docetaxel habe sich der dreiwöchigen als gleichwertig, hinsichtlich der Grad III/IV-Leukopenien aber als verträglicher erwiesen. Die Kombination mit Estramustin sei nicht erforderlich. Mit zunehmender Zahl der Zyklen nehmen allerdings auch die Nebenwirkungen zu.

Die intermittierende Therapie mit Taxotere® dürfte in diesem Zusammenhang zu einer weiteren Verbesserung des Standards führen, erwartet Professor Kurt Miller (Berlin) nach eigenen Erfahrungen aus einer Phase-II-Studie mit 75 Patienten. Die Patienten erhalten drei vierwöchentliche Zyklen, in denen jeweils drei Wochen einmal wöchentlich 35 mg/m² Docetaxel infundiert werden und in der vierten Woche ausgesetzt wird. Nach

dieser Sequenz wird die Chemotherapie bis zur erneuten Progression unterbrochen. Bei diesem Vorgehen hat Miller bei den 75 Patienten der Studie anhand des PSA-Werts eine gute Ansprechrate auch in den nachfolgenden Zyklen registriert. In der Regel verdoppelte sich der Nadir des PSA erst nach rund drei Monaten, dann wurde mit der nächsten Sequenz begonnen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate bezifferte der Urologe auf 70 %, das mediane Gesamtüberleben auf 18,5 Monate. Beides entsprach damit den Daten aus den Phase-III-Studien. Die Nebenwirkungen waren laut Miller gering bis akzeptabel mit einer Neutropenie unter sieben Prozent.

Um diese Ergebnisse an einem größeren Kollektiv zu überprüfen, wurde die PRINCE-Studie gestartet, in die über 424 Patienten eingehen sollen. Während der Therapie werden Antiandrogene abgesetzt, LHRH-Analoga dagegen nicht.

Einige Fragen bezüglich der Docetaxel-Therapie sind weiterhin offen: Was ist der beste Monitoring-Parameter, nachdem die PSA-Antwort nicht immer mit dem Überleben korreliert? Welche Patienten sprechen an? Ist eine frühere Chemotherapie bei Patienten ohne Symptome und Metastasen mit einem höheren Nutzen verbunden? *Le ♦*

DGU-Satellitensymposium „Die systemische Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“ am 21.09.2005 in Düsseldorf

Anzeige

Prostatakarzinom-Screening

Wie sich die PSA-Diagnostik verändern wird

„Orientieren Sie sich an dem initialen PSA-Wert, wenn Sie das Intervall für die weiteren PSA-Screening-Bestimmungen festlegen“ und „Verwenden Sie einen Cut-off-Wert zwischen 2 und 4 ng/ml“. Das waren die Empfehlungen von Professor Dr. Fritz Heinrich Schröder (Rotterdam) als er im Eröffnungsforum des diesjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) den derzeitigen Stand der Europäischen Prostatakarzinom-Screeningstudie vorstellte.

Bestimmung der Anstiegsgeschwindigkeit des komplexierten PSA verbessert Spezifität

Die Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) und die digital-rektale Untersuchung (DRU) sind die etablierten Verfahren in der Früherkennungsdagnostik des Prostatakarzinoms. Durch die Einführung der PSA-Bestimmung können vermehrt Frühstadien dieses Karzinoms entdeckt werden. Derzeit werden etwa zwei Drittel aller Tumoren organbeschränkt und mit niedrigem bis mittelstufigem Grad diagnostiziert.

Im klinischen Alltag wird routinemäßig das sogenannte totale PSA (tPSA) bestimmt. „Der PSA-Test ist für die Früherkennung des Prostatakarzinoms ein exzellenter Marker und ich glaube, daß es keinen anderen Labortest gibt, der so vielen älteren Männern in unserem Lande das Leben gerettet hat wie PSA“, betonte Professor Dr. Herbert Rübben vom Uniklinikum Essen. „Wenn man davon ausgeht, daß eine Million Männer zur Früherkennung

gehen, dann findet man bei etwa jedem fünften einen PSA-Wert größer als 4 ng/ml. Nur etwa jeder vierte oder fünfte dieser 200.000 Männer hat dann ein Prostatakarzinom. Es wäre schön, wenn wir die 160.000 unnötigen Biopsien



Prof. Dr. med.
Herbert Rübben
(Essen)

verringern könnten. Denn diese Männer haben es besonders schwer, weil sie den hohen PSA-Wert in der Regel behalten und in ständiger Sorge leben, doch

noch ein Prostatakarzinom zu bekommen“.

Professor Rübben und Mitarbeiter haben nun untersucht, ob durch eine Bestimmung der Anstiegsgeschwindigkeit des komplexierten PSA (cPSA-velocity) die Fallfindungsrate im Vergleich zur totalen PSA-Velocity (tPSA-velocity) verbessert werden kann. Im Rahmen der Studie wurden bei den 162 beteiligten Männern (Durchschnittsalter 64 Jahre) mit einem unauffälligen rektalen Befund zweimal im Abstand von einem Jahr die tPSA- und cPSA-Werte bestimmt. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung wurde bei 19 Männern in der Pro-

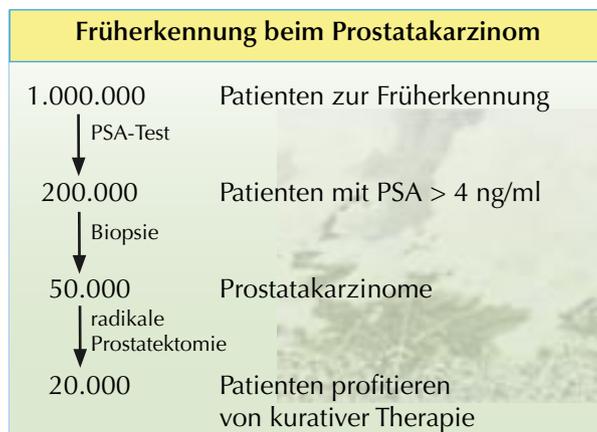
statabiopsie ein Karzinom diagnostiziert.

Die medianen Werte für tPSA lagen bei der Erstuntersuchung bei 5,9 ng/ml und bei der Zweituntersuchung bei 6,9 ng/ml, die medianen cPSA-Werte bei 3,4 ng/ml und später bei 4,3 ng/ml. Bei der ROC-Analyse zeigte sich ein leichter Vorteil für die cPSA-Velocity gegenüber der tPSA-Velocity (AUC 0,59 bzw. 0,55). Für die Männer, die bei der Erstuntersuchung einen tPSA-Wert von < 4 ng/ml hatten, verbesserte sich die Aussagekraft beider Parameter auf 0,67 bzw. 0,61.

Für die Essener Urologen besitzt die cPSA-Velocity unterhalb des zur Zeit in der Früherkennung allgemein akzeptierten tPSA-Schwellenwertes von 4 ng/ml ihre größte diagnostische Wertigkeit. Der Einsatz der cPSA-Velocity ist sowohl der tPSA-Velocity als auch dem isolierten Einsatz von cPSA bzw. tPSA überlegen. In weiteren Studien müsse geprüft werden, inwieweit die Dynamik des cPSA-Wertes den starren Schwellenwert in der Früherkennung ablösen könnte.

Wie wird die Prostatakarzinom-Diagnostik in Zukunft aussehen?

In die Europäische Prostatakarzinom-Screeningstudie (ERSPC) wurden von 1993 bis Ende des Jahres 2004 etwa 205.000 Männer (Altersgruppe zwischen 50 und 74 Jahre) rekrutiert. Davon befinden sich 95.000 Männer in der Screening-Gruppe und 110.000 in der Kontrollgruppe. Ziel der Studie ist es, eine Differenz von 20 % in der Mortalität nachzuweisen oder auszuschließen. Das Intervall beträgt 4 Jahre und der Nachbeobachtungszeitraum 10 Jahre.



Die Berechnung der statistischen „Power“ berücksichtigt eine Kontamination von 20 %, d.h. 20 % der Männer in der Kontrollgruppe können einen PSA-Test haben, ohne daß die Studie die „Power“ verliert und keine Aussagekraft mehr besitzt. An dieser Studie nehmen Einrichtungen aus folgenden Ländern teil: Niederlande, Belgien, Frankreich, Schweden, Finnland, Italien und Schweiz.



Prof. Dr. med.
Fritz Heinrich
Schröder
(Rotterdam)

„Zur Frage der Überdiagnose und Übertherapie läßt sich schon heute sagen, daß wir nach den Kriterien des ERSPC-Screening-schemas (PSA Cut-off: 3 ng/ml; Intervall 4 Jahre, Alter 55-74 Jahre) etwa eine Überdiagnose von 53 Prozent haben werden. Die Detektionsrate über acht Jahre beträgt 8,3 Prozent“, berichtete Schröder und empfahl:

- Besprechen Sie mit den Männern, die sich für eine PSA-Früheruntersuchung entschieden haben, in jedem Einzelfall das Für und Wider des PSA-Screenings.
- Verwenden Sie einen Cut-off-Wert zwischen 2 ng/ml und 4 ng/ml.
- Der initiale PSA-Wert kann benutzt werden, um das Screening-Intervall zu bestimmen. Männer mit einem niedrigen PSA-Wert müssen möglicherweise weniger oft untersucht werden.
- Bei Männern mit minimalem Befund sollte in Kenntnis des natürlichen Verlaufes die Möglichkeit der aktiven Kontrolle („active surveillance“) genutzt werden. RR ♦

Männerkompetenz heißt, über den Tellerrand zu schauen



Männer, die in ihrem Leben noch etwas erreichen wollen, sind mit wenig Aufwand für ein gesundheitsbewußtes Verhalten zu motivieren. Hingegen hat der Normalpatient, der nur zur Vorsorge kommt, damit meist wenig bis gar nichts „am Hut“. Er ist mit dem Erreichten mehr oder weniger zufrieden, seine sportlichen Aktivitäten beschränken sich aufs Kegeln, er hat ein bißchen Übergewicht, Hypertonie und einen leichten Diabetes. Er möchte nichts davon wissen, daß sein Mortalitätsrisiko durch diese Lifestyle-Erkrankungen weitaus höher ist als die Gefahr, an einer urologischen Erkrankung zu sterben. Wie kann der Urologe diese Männer für die „Männergesundheit“ gewinnen und kann er es überhaupt?

Urologische Prävention in der Praxis ist nicht ganz einfach an den Mann zu bringen, wie beim Praxisforum Männergesundheit im Rahmen des Urologenkon-

gresses klar wurde. Die Männer-sprechstunde ist nach den Erfahrungen von Professor Günther Jakobi aus Duisburg ein möglicher Weg für Urologen, die über den Tellerrand des Fachgebietes hinaus blicken und sich als zentraler Lotse verstehen. „Die Männersprechstunde kann aber eine marode Praxis nicht aufwerten“, warnte der Experte im gleichen Atemzug. Notwendig ist in erster Linie ein gutes Kooperationsmodell, in das Kardiologen und Internisten einbezogen sind – und eine Anamnese über das urologische Maß hinaus.

„Wo drückt denn der Schuh, können Sie gut schlafen, haben Sie Probleme mit dem Treppenlaufen, wie steht's mit dem Sexualleben?“ Mit diesem breiten Angebot an möglichen Problemen kommt der Männerarzt nach Erfahrungen eines Teilnehmers weiter als mit der Frage, was der Patient noch erreichen will oder wie lange er noch leben möchte.

Denn ein Mann, der zur reinen Vorsorge in die Praxis kommt, hat das Gefühl, er ist gesund. Er träumt höchstens noch von einer jungen, hübschen Freundin und einem Porsche, braucht deshalb auch nicht „topfit“ zu sein. Er fühlt sich gesund, zufrieden und nicht als Risikopatient.

Wirklich gesund sind aber die wenigsten der Männer, die zur Vorsorge kommen. In Jakobis Praxis waren das nur etwas mehr als ein Fünftel (22 %). Über ein Drittel (35 %) wiesen eine oder mehrere diagnostizierte Erkrankungen auf und nahmen mindestens drei Medikamente regelmäßig ein. Den Löwenanteil machten mit 43 % Männer aus, die „nicht sehr gut in Schuß“ waren. „Diese Männer möchten aber noch zehn bis 15 Jahre leben – und es lohnt sich, mit ihnen über die häufigsten Todesursachen beim Mann zu sprechen. Denn bei diesen Männern ist eine Korrektur des Lebensstils möglich und lohnend“, erläuterte Jakobi sein Vorgehen.

Bei den Experten herrschte Einigkeit darüber, daß für die „Männerkompetenz“ eine fachübergreifende Kooperation notwendig ist. Zudem ist eine Zusammenarbeit mit Ernährungsberatern, Fitneßtrainern und auch Psychologen empfehlenswert. Und: Der Beginn dieser Betreuung ist keine IGeL-, sondern Kassenleistung. Das Erstgespräch bei Jakobi dauert übrigens etwa 30 Minuten. Le ♦

10 häufigste Todesursachen bei Männern (%)

1. Chronische ischämische Herzkrankheit	9,7
2. Akuter Myokardinfarkt	8,8
3. Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	7,2
4. Herzinsuffizienz	4,8
5. Schlaganfall	3,3
6. Chronische obstruktive Lungenkrankheiten	3,3
7. Bösartige Neubildung der Prostata	2,9
8. Bösartige Neubildung des Dickdarms	2,3
9. Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	2,2
10. Alkoholische Leberkrankheit	2,0

Überaktive Blase und erektile Dysfunktion

Effektive Therapien restituieren Lebensqualität

Tabu-behaftete gesundheitliche Störungen wie die überaktive Blase (OAB; over active bladder) und die erektile Dysfunktion (ED) rauben den Betroffenen in aller Regel ein unverhältnismäßig hohes Maß an Lebensqualität. Obwohl für beide Erkrankungen effektive Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, werden diese vielfach nicht genutzt. Denn oft scheuen sich Patienten, ihr „heimliches“ Leiden bei einem Arztbesuch anzusprechen. So fällt dem Therapeuten um so mehr Verantwortung zu, von sich aus aktiv zu werden. Wie Patienten mit OAB oder ED zu einer unbeschwerteren Lebensführung und mehr Lebensqualität verholfen werden kann, stand im Mittelpunkt des Satellitensymposiums „Neue innovative Therapieoptionen zur Verbesserung der Lebensqualität bei ED und OAB“ von Bayer Vital im Rahmen der 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Düsseldorf.

OAB mit enormen Beeinträchtigungen in der Lebensführung verbunden

Die Prävalenz der OAB steigt bei Männern im Alter überproportional an. Unter allen chronischen Krankheiten nimmt die



Dr. med.
Daniela
Marschall-Kehrel
(Oberursel)

OAB nach Angaben von Dr. Daniela Marschall-Kehrel (Oberursel) den ersten Platz ein. Und Inkontinenz aufgrund einer OAB rangiert immerhin auf Platz 7.

Die Referentin machte deutlich, daß die Symptomatik bei OAB für die Betroffenen Auswirkungen in allen Lebensbereichen hat. Oft entstehen Probleme im Berufsleben und das soziale Leben wird nach und nach immer mehr eingeschränkt. Die Folge sind unter anderem Sexualstörun-

gen, ein herabgesetztes Selbstbewußtsein und eine verstärkte Neigung zu Depressionen.

Therapiekonzepte nur bei günstigem Nebenwirkungsprofil langfristig erfolgreich

In der Therapie der OAB sind Anticholinergika überaus wirkungsvoll. Allerdings läßt die Therapietreue oft zu wünschen übrig. Nach einem Jahr setzt nicht einmal mehr jeder fünfte Patient eine begonnene Anticholinergika-Therapie fort, erläuterte Dr. Christian Hampel (Mainz). Hierfür

Dr. med.
Christian Hampel
(Mainz)



werden insbesondere Verträglichkeitsprobleme verantwortlich gemacht. Nicht tolerierbare Nebenwirkungen veranlassen die meisten OAB-Patienten, sich

auf Vermeidungsstrategien zurückzuziehen.

Hampel hob die Bedeutung der Selektivität eines Anticholinergikums für den M3-Rezeptor hervor. Diese Eigenschaft verleiht dem Wirkstoff Darifenacin (Emselex®) ein äußerst vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil. Insbesondere auch ZNS-Nebenwirkungen, die im wesentlichen über eine Hemmung von M1-Rezeptoren im Gehirn zustande kommen, spielen mit Darifenacin auch bei älteren Patienten kaum eine Rolle.

Bei ED weniger Lebensqualität für Mann und Frau

In der FEMALE-Studie zeigte sich, daß Frauen in ihrem Geschlechtsleben bei einer ED ihres Partners in erheblichem Maße beeinträchtigt sind und zwar in allen Dimensionen der Lust bis hin zur Orgasmusfähigkeit.

Nach dem Motto „ergreife den Moment gemeinsam“ kommt es den Paaren in aller

Regel auf eine rasch wirksame Therapie an, erläuterte Prof. Uwe Hartmann (Hannover) und fügte

Prof. Dr.
Dipl. Psych.
Uwe Hartmann
(Hannover)



hinzu, daß Sexualität heutzutage eher ohne große Vorplanungen stattfände. Vielmehr bevorzugten Männer und Frauen Spontaneität und wollten den „richtigen Moment“ dann auch nutzen.

Rasche Verbesserung der Erektionsfähigkeit bei guter Verträglichkeit

Die gesammelten Daten zur Anwendung von Vardenafil seit der Einführung von Levitra® im März 2003 sind in einer der größten Postmarketing Surveillance Studien REALISE (Real Life Safety and Efficacy) zusam-



PD Dr. med.
Jürgen Zumbé
(Leverkusen)

mengefaßt. Die eindrucksvollen Ergebnisse wurden von PD Dr. Jürgen Zumbé vorgestellt:

- Bei 73,6 % der Patienten war bereits nach der ersten Einnahme von Vardenafil die Erektionsfähigkeit verbessert.
- Insgesamt erreichten 93,6 % unter der Behandlung verbesserte Erektionen.
- Ihre Zufriedenheit mit der Effizienz von Vardenafil äußerten 92,7 % der Patienten.
- Mit der Verträglichkeit waren sogar 98,3 % aller Männer zufrieden.

Red ♦

Anzeige

Morbus Peyronie

Penisverkrümmung – Induratio penis plastica



François Gigot de La Peyronie war erster Chirurg von Ludwig XV. Er beschrieb 1743 die Induratio penis plastica (Morbus Peyronie).

Morbus Peyronie bzw. Induratio penis plastica (IPP) ist eine entzündliche Erkrankung der Tunica albuginea des Penis, die zu einer narbigen Verhärtung (Plaque) führt. Es handelt sich vorwiegend um eine Erkrankung des älteren Mannes, die gehäuft zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr auftritt. Einzelfälle von IPP wurden auch bei Jugendlichen beschrieben. Schätzungen gehen davon aus, daß etwa 1 % der männlichen Bevölkerung betroffen ist.

Entscheiden Sie! Richtig oder falsch?

? Über die Entstehung der IPP gibt es eine Reihe von Hypothesen, doch keine mögliche Ursache gilt als gesichert.

- A) Auch ohne schmerzhaftes Läsion könnten mikrotraumatische Ereignisse aufgrund von Belastungen insbesondere beim Geschlechtsverkehr den Krankheitsprozeß in Gang setzen.
- B) Beta-Blocker kommen in seltenen Fällen als Ursache der IPP in Frage.
- C) Anhaltspunkte dafür, daß bei der Entstehung der IPP genetische Faktoren eine Rolle spielen könnten, liegen nicht vor.
- D) Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und Gicht gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung der IPP.

? Die Beschwerden bei IPP können sich plötzlich bemerkbar machen oder sich über einen längeren Zeitraum entwickeln.

- A) Schmerzen treten bei IPP nur bei erigiertem Penis auf.
- B) Daß IPP zu Infertilität führt, wurde schon von François Gigot de La Peyronie vermutet.
- C) Bei jüngeren Patienten mit IPP läßt sich eine verhärtete Plaque in den seltensten Fällen ertasten.
- D) Bei einem erheblichen Anteil insbesondere älterer Männer mit IPP kommt es zu einer erektilen Dysfunktion.

? Für die Effektivität zahlreicher oraler und lokal applizierbarer medikamentöser Therapien gibt es in den meisten Fällen keine gesicherten Beweise.

- A) Primäres Ziel der konservativen Therapie ist es, Verhärtungen aufzulösen und somit die Deviation zu beseitigen.
- B) Mit konservativen, entzündungshemmenden Therapien werden in der Regel Besserungsraten von mehr als 50 % erzielt.
- C) Die Therapie mit Kalium-Paraaminobenzoat (Potaba®) wird aufgrund ihrer Nebenwirkungen von vielen Patienten abgebrochen.
- D) Mittels Iontophorese können im Bereich der Plaque hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden, ohne systemische Nebenwirkungen befürchten zu müssen. ◆

Alles richtig beantwortet?

Lösungen mit Erläuterungen finden Sie unter:

www.andrologen.info/peyronie.htm

Weibliche Sexualität durch ED-Therapie des Partners beeinflusst

Frauen von prostatektomierten Männern, die angeben weiterhin sexuell aktiv zu sein, bewerten ihre Sexualität nur dann als unverändert, wenn der Partner ohne Hilfsmittel oder mittels Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Hemmer potent ist. Wenn die Erektionsfähigkeit aber mittels SKAT oder Vakuumpumpe wiederhergestellt wird, kommt es meist zu einer deutlichen Beeinträchtigung der weiblichen Sexualität.

Herkommer K, et al. 2005. Urologe 44(suppl 1):113 abstract.

Die Partnerinnen von Männern mit operativ bedingtem, plötzlichem Verlust der Erektionsfähigkeit beantworteten Fragen des „Female Sexuality Function Index“ vor dessen radikaler Prostatektomie und nachdem postoperativ mindestens ein Jahr Nachbeobachtung vergangen war. ♦



Besteht bei LUTS und ED eine gemeinsame vaskuläre Pathophysiologie?

Bei ED-Patienten mit einer verminderten systolischen Spitzengeschwindigkeit in den kavernen Arterien besteht eine signifikante Korrelation mit dem Schweregrad von LUTS.

El-Sakkaab AI. 2005. Eur J Urol 48:319-325.



Bei 374 Patienten wurden anhand des International Index of Erectile Function der Schweregrad einer ED und anhand des International Prostate Symptoms Score der von LUTS bestimmt. Messungen am penilen Blutgefäßsystem wurden mittels Farbdoppler-Sonographie und einem Rigidometer vorgenommen. ♦

Beckenbodenübungen bei ED

Zur langfristigen Behebung von Erektionsstörungen sollte als grundlegende Maßnahme auch die Stärkung der Beckenbodenmuskulatur in Betracht gezogen werden.

Speakman DG, et al. 2005. BJU Int 96:595-597.

Nach dreimonatiger Intervention mit Beckenbodenübungen (Anleitung durch einen Physiotherapeuten) und einem veränderten Lebensstil verbesserte sich die erektile Funktion bei 75 % der Patienten mit einer bereits seit über sechs Monate bestehenden ED deutlich. Red ♦

Herbale ED-Produkte mit PDE5-Hemmern versetzt

In einigen der im Internet als natürliche, pflanzliche Mittel angebotenen Produkten zur Beseitigung einer erektilen Dysfunktion wurden PDE5-Inhibitoren in pharmakologischer Dosis nachgewiesen. Daher besteht unter Umständen die Gefahr, daß sich herzkrankte Männer diese Mittel besorgen, sie zusammen mit Nitraten einnehmen und so unbewußt das Risiko fataler Arzneimittelinteraktionen eingehen. ♦

Fleshner N, et al. 2005. J Urol 174:636-641.

Erfahrungen mit Vardenafil im Reich der Mitte

Über klinische Tests mit einer flexiblen Dosierung von Vardenafil und deren Handhabung im Praxisalltag wird in der chinesischen Fachliteratur berichtet. Nach dem Einstieg mit 10 mg Vardenafil empfiehlt sich oft bereits nach wenigen Wochen eine Dosisanpassung. Vielfach kehren Patienten sogar zu einer normalen Erektionsfunktion zurück. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vardenafil werden allgemein als sehr gut bewertet. ♦

Shang XJ. 2005. Zhonghua Nan Ke Xue 11:556-559.

Anzeige



Wenn die Liebe nicht warten soll:

www.levitra.de

 Bayer HealthCare

 **LEVITRA**
(VARDENAFIL HCl)

Was Männer und Frauen wirklich unterscheidet

Das Geschlecht beeinflusst die Wahrnehmung der Symptomatik

Männer konsultieren ihren Hausarzt sehr viel seltener als Frauen. Sie sehen in Krankheiten eine Gefahr, die ihre männliche Identität bedroht. Besonders auffällig ist, daß verheiratete Männer deutlich häufiger einen Arzt aufsuchen als ledige Männer, berichtete Professor Marianne J. Legato, von der Columbia-Universität in New York, während des Symposiums „The X's and Y's of OAB - How Gender Differences Affect the Presentation, Diagnosis, and Management of LUTS“ anlässlich des diesjährigen „International Continence Society (ICS) Meeting“ in Montreal, Kanada.

Gender Research in der Wahrnehmung von Krankheiten

Wenn man von der geschlechtsspezifischen Gesundheitsforschung spricht, taucht der Begriff „gender“ auf, der „soziales Geschlecht“ bedeutet. Darunter versteht man die Rollen- und Aufgabenzuschreibung, die Chancen und die Ausgrenzungen, die mit der Tatsache verbunden sind, ob man als Junge oder Mädchen geboren wurde.

Eine Stellungnahme zum Sachverständigen-Hearing des Ausschusses für Gesundheit im Deutschen Bundestag aus dem Jahr 2001 weist darauf hin, daß eine gezielte geschlechtersensitive Analyse bestimmter Krankheiten notwendig ist, wobei vor allem die die geschlechterspezifischen Entwicklungen auslösenden Faktoren sowie Fragen der Prävention und Rehabilitation erörtert werden müssen. Denn bislang liegen nur wenige Studien vor, die sich gezielt mit den geschlechterspezifischen Variationen auseinan-

der setzen. An der Technischen Universität Berlin wurde das Forschungsprojekt „Gender Bias – Gender Research, Entwicklung und Anwendung methodologischer Standards zur geschlechtsspezifischen Forschung in Public Health“ eingerichtet.

Vor 15 Jahren wurde die internistisch tätige Kardiologin Marianne Legato von ihrem



Professor Marianne J. Legato (New York)

damaligen Institutsleiter gebeten, wissenschaftliche Daten über den Einfluß des Geschlechts auf die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammenzutragen und auszuwerten. Heute ist sie Mitherausgeber der Fachzeitschrift „The Journal of Gender Specific Medicine and Health“ und hat in den letzten Jahre zahlreiche Bücher zum Thema „Gender Specific Medicine“ veröffentlicht.

Verschiedene physiologische Vorgänge unterscheiden sich bei Männern und Frauen signifikant. Was aber noch wichtiger erscheint, ist die Beobachtung, daß auch die Krankheiten von beiden Geschlechtern unterschiedlich empfunden werden. Dies gilt nach den Erfahrungen von Professor Legato vor allem für folgende Erkrankungen:

- Koronare Herzerkrankung
- Herzrhythmusstörungen
- Lungenkarzinome
- HIV-Infektion und AIDS
- Depressionen
- Eßstörungen
- Erkrankungen der Harnwege und der Nieren.

Vergleicht man das Verhalten beider Geschlechter hinsichtlich ihrer Beschwerden-Schilderung und der Motivation, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, so zeigen sich ebenfalls eine Reihe deutlicher Unterschiede. Männer äußern sich sehr viel seltener über ihre Beschwerden. Auch die Ärzte reagieren unterschiedlich auf die Schilderung der Leiden. Bei Frauen sind

sie eher geneigt, davon auszugehen, daß die beschriebenen Symptome „medizinisch nicht erklärbar“ sind.

Wann Männer wirklich mal auf ihre Frauen hören

Männer konsultieren ihren Hausarzt sehr viel seltener als Frauen. Und wenn sie zum Arzt gehen, verschweigen sie in der Regel ihre psychologischen Probleme. Viele empfinden ihre Erkrankung als einen Angriff auf ihre männliche Identität.

Ärzte berichten, daß viele Männer – wenn sie krank sind – von ihren Frauen und/oder Partnerinnen zum Arzt geschickt werden. Verheiratete Männer gehen 2,4mal häufiger zum Arzt als unverheiratete. Auch fällt auf, daß kranke Männer deutlich häufiger auf den gutgemeinten Rat ihrer Gattin hören als Frauen auf den Rat ihrer Männer.

Daß Männer und Frauen unterschiedlich auf Schmerzen und die Schmerztherapie reagieren, kann mit folgenden Ursachen erklärt werden:

- anatomische Unterschiede im Nervensystem
- unterschiedliche Antwort auf Analgetika
- unterschiedliche geschlechterspezifische genetische Ausstattung
- unterschiedliche Konditionierung durch das Umfeld.

Überaktive Blase – bei Männern häufig verkanntes Leiden

Die Prävalenz der überaktiven Blase (OAB) scheint bei Männern und Frauen in etwa gleich zu sein. Kann man aber davon ausgehen, daß auch die

Ätiologie dieser Blasenkrankung bei beiden Geschlechtern gleich ist?

Frauen leiden öfter unter einer überaktiven Blase, die auf eine Infektion des Urogenitaltraktes zurückzuführen ist. Dafür gibt es verschiedene Gründe. Die weibliche Urethra ist kürzer als die männliche. Schwangerschaften können zu einer Schwächung der Beckenbodenmuskulatur führen. Frauen sind häufiger übergewichtig (BMI > 30) als Männer. Frauen mit einer überaktiven Blase leiden öfter unter Begleiterkrankungen wie zum Beispiel koronare Herzkrankheiten oder Diabetes mellitus, die zum Zeitpunkt der Diagnose der OAB noch nicht erkannt waren.

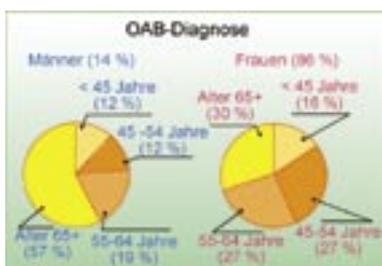


Abb.: 86 % aller OAB-Diagnosen werden bei Frauen gestellt, nur 14 % aller OAB-Diagnosen betreffen Männer.

Die Prävalenz der überaktiven Blase nimmt bei beiden Geschlechtern – insbesondere aber bei Männern – mit dem Alter zu. Bei vielen Männern wird die OAB nicht sofort erkannt, weil der Arzt zunächst allein Beschwerden mit der Prostata vermutet. Daher wird bei Frauen die Diagnose „überaktive Blase“ sehr viel häufiger gestellt (Abb.). Es fällt aber auf, daß Männer unter ihrer Blasenschwäche mehr leiden als Frauen.

Dr. Richard Roth ◆

Interstitielle Cystitis

„Männer haben diese Krankheit nicht“

Ein Mann veröffentlicht seine Leidensgeschichte

„Meine Dauerschmerzen im linken Unterbauch, im Dammbereich und der Harnröhre wurden mit verschiedenen Spasmolytika und Naturheilmitteln behandelt. Standarduntersuchungen von Urin und Blut, aber auch Röntgenaufnahmen und eine Blasenspiegelung erbrachten nach Aussage des Facharztes für Urologie keine krankhaften Befunde. Urologisch sei alles in Ordnung, versicherte er mir.“ So beginnt die Leidensgeschichte von Günter Prüfer, der 1996 an der Interstitiellen Cystitis (IC) erkrankte. In der Vergangenheit ging man davon aus, daß nur Frauen unter dieser sterilen chronischen Blasenentzündung leiden. Seine persönlichen Erfahrungen klingen wie eine Anklage, die dazu dienen soll, die Ärzte und die Öffentlichkeit wachzurütteln. Sein Schicksal steht für das vieler betroffener Männer. Der 60jährige Magdeburger Diplom-Ingenieur hat seine Odyssee vom Hausarzt über verschiedene Urologen bis zum Universitätsklinikum eindrucksvoll in einem Taschenbuch beschrieben, das demnächst veröffentlicht werden soll.

Der Wortlaut der IC-Definition gibt Aufschluß über den derzeitigen Stand der Wissenschaft: „Die Interstitielle Cystitis ist ein chronisches Krankheitsbild unbekannter Genese, das vorwiegend bei Frauen im 3. und 4. Lebensjahrzehnt auf-

tritt. Es entwickelt sich über Jahre eine Schrumpfblase mit erheblichen Beschwerden, die durch konservative Behandlungsversuche nicht beherrschbar sind. Die Patientin muß operativ durch eine supravasikale Harnableitung versorgt werden.“

„Das heißt, Männer haben diese Krankheit nicht zu haben“, lautet das verzweifelte Resümee von Günter Prüfer, der unter unerträglichen Beckenschmerzen, ständigem Harndrang und Brennen beim Wasserlassen litt. Nachdem ihm die konsultierten Urologen nicht weiterhelfen konnten, recherchierte er im Internet und fand einen Beitrag über die „Interstitielle Cystitis“ (Interstitielle Cystitis. The State of the Art. Herausgegeben von der ICA-Deutschland e.V. Biermann Verlag, 2002). „Die österreichischen Autoren Gero Hohlbrugger und Claus R. Riedel beschrieben dort genau die Beschwerden, die mich seit Jahren quälten“.

Schaut man sich die aktuellen Schätzungen über die Inzidenz der IC an, so gibt es in Deutschland derzeit zwischen 50.000 und 500.000 Menschen, die an dieser Krankheit leiden. „Auf die jeweiligen Einwohnerzahlen der einzelnen Bundesländer bezogen, müßte es in jedem Bundesland mehrere 1.000 Frauen und/oder Männer geben, die an einer IC erkrankt sind. Wo also sind die



vielen Leidensgefährtinnen und -gefährten, die vielleicht immer noch falsch behandelt werden?“ fragt Günter Prüfer.

Die Diagnostik der IC ist eine Ausschlußdiagnostik, denn die in Schüben verlaufende chronische Urozystitis ist nach wie vor klinisch schlecht definiert. Die Patienten leiden unter Bekenschmerzen, Harndrang und häufigem Wasserlassen, ohne erkennbare Pathologie. Differentialdiagnostisch muß die IC u.a. von der unspezifischen infektiösen Urozystitis und der eosinophilen Urozystitis abgegrenzt werden.

Die rein symptomatische Therapie kann systemisch (Pentosanpolysulfat SP54, Antidepressiva, Analgetika) oder intravesikal (Pentosanpolysulfat SP54, Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat) erfolgen. Weitere Informationen erhält man unter www.ica-ev.de, beim Förderverein Interstitielle Cystitis (ICA-Deutschland e.V. in Euskirchen) oder bei der Pressestelle der DGU.

Dr. Richard Roth ◆

- home ■
- zeitschrift ■
- andro topics ■
- androtorial ■



Inh. September 2005

- ▶ Sterilität nach Vasektomie kann dauern
- ▶ Testosteron-Spiegel nach Androgendeprivation
- ▶ Krebsinzidenz und Mortalität bei Klinefelter-Syndrom
- ▶ Verlust des Haupthaars bei älteren Männern
- ▶ Feinnadelaspirationsdiagnostik bei Azoospermie
- ▶ Aktivierte Gehirnareale bei Frauen- und Männerstimmen
- ▶ [archiv thematisch](#)
- ▶ [archiv chronologisch](#)
- ▶ [autoren-register](#)

Suche

Kostenloser Newsletter-Service

Anmeldung: newsletter@andrologen.info

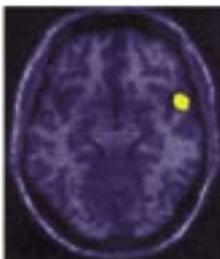
Wie unterscheiden männliche Gehirne zwischen Frauen- und Männerstimmen?

Die menschliche Stimme ist ein wichtiges Identitätsmerkmal. Aus ihr lassen sich eine Reihe von Informationen wie Geschlecht, Alter und Stimmungslage über den Sprecher heraushören. Hierfür muß die Stimme im Gehirn des Hörers offenbar bestimmte Mechanismen auslösen. Um die Hypothese zu überprüfen, wonach durch Frauen- und Männerstimmen im männlichen Gehirn zur Identifizierung des Geschlechts spezifische Areale aktiviert werden, wurden entsprechende Untersuchungen mit funktionellem Neuroimaging durchgeführt (Sokhi DS, et al. 2005):

Zwölf Männer ohne neurologische oder psychiatrische Störungen mit gutem Gehör nahmen eine Folge von Frauen oder Männern gesprochenen, nichtssagenden Sätzen wahr. Die Aktivierung stimmselektiver Gehirnareale erfolgte mittels funktioneller Kernspinresonanz-Tomographie.

Teilnehmer und Methoden

Frauen- und Männerstimmen aktivieren unterschiedliche Areale im männlichen Gehirn



Nehmen Männer eine Frauenstimme wahr, werden bei ihnen stimmselektive Regionen im rechten Gyrus temporalis superior aktiviert.



Hingegen identifizieren Männer die Stimme eines anderen Mannes im Bereich des Praecuneus, der medialen Fläche des Parietallappens.

Klinischer Bezug zur Entstehung von Halluzinationen?

Akustische verbale Halluzinationen, d.h. die Wahrnehmung von Stimmen ohne Korrelat zur Außenwelt, sind die ersten und häufigsten Symptome der Schizophrenie. Durch Untersuchungen mit funktioneller Kernspinresonanz-Tomographie weiß man, daß die Hörrinde (auditorischer Cortex) während halluzinogener Wahrnehmungen anomal stark aktiv ist. Hieraus erwächst die Vorstellung, akustische verbale Halluzinationen könnten in den gleichen neuronalen Verbindungen der Rindenareale entstehen, in denen durch normale Sprache Aktivitäten ausgelöst werden. Die Stimmen bei halluzinogenen Episoden werden unabhängig vom Geschlecht des Patienten zu ca. 70 % als männlich wahrgenommen. Aus der Identifizierung stimmselektiver Gehirnareale erhofft man sich, Rückschlüsse auf mutmaßliche neuronale Anomalien bei Schizophrenie ziehen zu können.

Fazit Aus der Erkenntnis, daß Männer- und Frauenstimmen im männlichen Gehirn unterschiedliche Bezirke aktivieren, werden Hinweise auf die Entstehung akustischer verbaler Halluzinationen erwartet.

Literatur:

Sokhi DS, Hunter MD, Wilkinson ID, Woodruff PWR. 2005. Male and female voices activate distinct regions in the male brain. *NeuroImage* 27:572-578.

Anzeige

Bessere Embryonen durch gute Auswahl der Gameten

„Back to the roots“ lautet die Antwort italienischer Fertilisationsteams auf das neue italienische Gesetz zur Reproduktionsmedizin. Da alle befruchteten Eizellen – dazu zählen auch Pronukleus-Stadien - übertragen werden müssen, hat eine Rückbesinnung auf die Qualität des „Ausgangsmaterials“, die Gameten stattgefunden. Davon wiederum können auch die Teams in Deutschland profitieren.

Zum „Brainstorming“ trafen sich fast 200 internationale Experten auf Initiative der Serono Symposium International Foundation im umbrischen Städtchen Gubbio.

Die Entwicklungskapazität einer Eizelle ist direkt abhängig von der Qualität des Follikels. Bei der ovariellen Stimulation werden Oozyten unterschiedlicher Qualität rekrutiert. Sowohl Kern- als auch Zytoplasmareifung können beeinträchtigt sein und sichtbare Folgen haben. Potentielle Indikatoren für eine verminderte Qualität sind nach Worten von Professor Thomas Ebner (Linz) Aggregationen des glatten endoplasmatischen Retikulums, Vakuolen, dichte Granula im zentralen Zytoplasma und die fehlende Darstellung der meiotischen Spindel im polarisierten Licht. Die Polkörperbiopsie erlaubt Aussagen zur chromosomalen Ausstattung.

Durch eine Selektion der Spermatozoen bei 6.300facher!! Vergrößerung, die Bindung an Hy-

luronsäure und die Bestimmung der DNA-Fragmentierung mit anschließender Gabe von Antioxidantien läßt sich der Erfolg der Behandlung wahrscheinlich ebenfalls verbessern.

Auch bei Samenzellen lohnt es sich, viel genauer hinzusehen...

Die chromosomale Ausstattung der Samenzellen ist normalerweise weitaus besser kontrolliert als die der Eizellen, denn Spermien weisen aufgrund einer besseren Kontrolle an den Checkpoints des Zellzyklus weniger Aneuploidien auf. Ob chromosomale Fehlverteilungen mit steigendem Alter der Männer zunehmen, steht laut Professor Peter Nagy (Atlanta) aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse noch nicht fest. Nachgewiesen ist dagegen die Korrelation von Aneuploidien mit verminderter Samendichte, Beweglichkeit und Störungen der Morphologie. Bei obstruktiver Azoospermie liegt diese Rate um 8 %, bei nicht-obstruktiver steigt sie auf 20 %, bei schwerem OAT-Syndrom ist mit 13 % zu rechnen.

Daß auch subtile morphologische Defekte, die im Lichtmikroskop nicht sichtbar sind, als prognostische Faktoren herangezogen werden können, hat Dr. Benjamin Bartok in Israel ermittelt. An der Bar-Ilan Universität untersucht er die einzelnen Samenzellen mit einem Lichtmikroskop, dessen Bilder über eine spezielle Computer-

technik 6.300fach vergrößert werden und so eine genauere Beurteilung der Strukturen in Spermienkopf und Mittelstück zulassen. Vor allem große Vakuolen im Zellkern stuft er in diesem Zusammenhang als prognostisch schlechtes Zeichen ein.

Daß es sich lohnt, bei Spermatozoen genauer hinzusehen, hat er mit einer Studie an 100 ICSI-Paaren belegt, die bereits zwei erfolglose Versuche hinter sich hatten. Wenn nur Samenzellen injiziert wurden, die in der hohen Vergrößerung als optimal erschienen – das waren nur 56 % –, stiegen die Implantationsraten auf 66 %. Die Abortrate lag mit 8 % vergleichbar niedrig wie in Spontanzyklen und deutlich niedriger als in normalen ICSI-Zyklen (24 %).

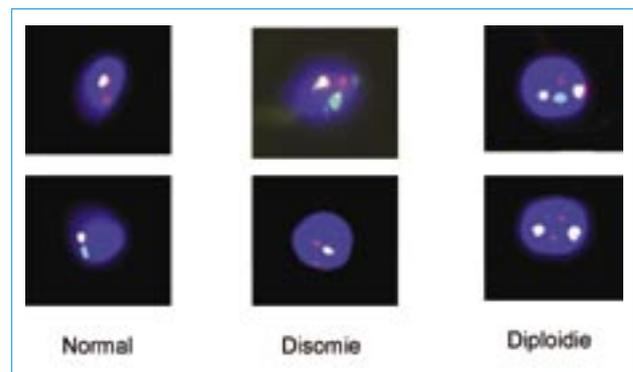
... und die „guten“ ins Töpfchen zu sortieren

Technisch sehr viel einfacher zu handhaben ist dagegen die Hyaluronsäure(HA)-Bindung, erläuterte Nagy. Spermien, die auf dem käuflichen HA-beschich-



teten Objektträger binden, haben nach Studien von Dr. Gabor Husar (New Jersey) signifikant niedrigere Disomie- und Diploidieraten als diejenigen, die sich nicht anheften. In einer Pilotstudie mit 24 ICSI-Zyklen lag die Rate der Zygotenbildung bei Injektion der so ausgewählten Spermatozoen trendmäßig höher als bei den Kontrollen, berichtete Nagy.

Sein Kollege Carlo Foresta aus Padua hat die HA-Bindung bei Samenzellen von Männern mit Oligozoospermie eingesetzt. Er bestätigte, daß durch diesen Selektionsschritt die Aneuploidierate zu vermindern ist. In seiner Untersuchung von 2,5 auf 1,2 %. „In Zukunft werden wir vielleicht mit der Auswahl einzelner Spermatozoen Fortschritte erreichen“, so das Resümee der Experten.



Uneinheitlich waren dagegen die Ansichten darüber, ob sich DNA-Strangbrüche negativ auf die Fertilisationsraten auswirken. Während Dr. Nagy dies in eigenen Untersuchungen nicht bestätigen konnte, sieht sein Kollege Professor Jan Tesarik (Granada) einen Schwellenwert, wenn die Rate der Strangbrüche im TUNEL-Assay bestimmt wird. Eine Rate von unter 30 Prozent

sei unkritisch, erläuterte er. Da der DNA-Fragmentierung keine klassische Apoptose, sondern oxidativer Streß zugrunde liege, könne eine Therapie durch die Gabe von Antioxidantien versucht werden. Der Referent empfahl dazu die Gabe von Vitamin C und E (1 g/die) über vier Wochen. *Le ♦*

Serono Symposium International vom 07. bis 08. Oktober 2005 in Gubbio

in Zukunft sehr viel umfassender sein“. Nur Therapieverfahren, bei denen Frischsperma eingesetzt wird, bleiben von den Bestimmungen ausgenommen. Für alle anderen Optionen sind Standardarbeitsverfahren (SOPs) einschließlich klar definierter Tests vorgeschrieben, erläuterte der Referent bei einem Serono Symposium in Berlin.

Die Dokumentation muß eine Rückverfolgung erlauben, und die Daten müssen über 30 Jahre aufbewahrt werden.

Bei den Durchführungsbestimmungen sieht der Referent berechnete Chancen, daß Maßnahmen der künstlichen Befruchtung nicht wie befürchtet im Reinraum Klasse A vorgenommen werden müssen: In der Richtlinie

sind Ausnahmen möglich – über die müssen sich die Ärzte mit den zuständigen Stellen auseinandersetzen. Die Durchführungsbestimmungen, die das nicht vorhandene Fortpflanzungsmedizingesetz „ändern“, werden mit einer großzügigen Übergangsregelung umgesetzt werden, die mindestens bis April 2007 laufen soll, erklärte von Auer. *Le ♦*



TIN-Prävalenz bei Gesunden durch Fleißarbeit geklärt

Acht rechtsmedizinische Institute haben die bilateralen Hodenbiopsien geliefert und jetzt ist erstmals die Prävalenz von testikulären interaepithelialen Neoplasien (TIN) bei Normalpersonen geklärt. Etwa vier von tausend gesunden Männern tragen diese Präkanzerose.

Bei der zugrundeliegenden Fleißarbeit kooperierten Pathologen aus Berlin mit einem Urologen aus Hamburg. Analysiert wurden die Biopsate von insgesamt 1.388 Männern, die wegen

unerwarteten Todes obduziert wurden. Das Durchschnittsalter der Verstorbenen lag bei 33 Jahren. In sechs Fällen (0,43 %) wurden TIN diagnostiziert. In einem Fall fand sich dieser Befund bilateral. In zwei Fällen lag zusätzlich ein mikroinvasives Seminom vor, berichtete Dr. K.-P. Dieckmann (Hamburg). Die ermittelte Prävalenz entsprach nach Worten des Referenten dem epidemiologisch kalkulierten Gesamtrisiko für diese Vorstufe der Keimzelltumoren. *Le ♦*

Epididymis im Frühling „in Hochform“

Zumindest was die Sezernierung der α -Glukosidase betrifft, sind die Nebenhoden im Frühling am „produktivsten“, während im Herbst die niedrigsten Spiegel des Enzyms gemessen werden. Diese jahreszeitliche Schwankung muß bei der Interpretation entsprechender Tests berücksichtigt werden.

Die neutrale α -Glukosidase wird fast ausschließlich in der Epididymis synthetisiert und in aktiver Form ins Nebenhodensekret sezerniert. Darin findet sich das Enzym in hoher Konzentration und sollte nach Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation bei Verdacht auf epididymale Funktionsstörungen bestimmt werden. In der Arbeitsgruppe um Professor Ralf Henkel, der heute in Jena lehrt, wurde bereits zu „Gießener Zeiten“ zu klären versucht, ob saisonale Schwankungen auch bei diesem Enzym vorkommen.

Ausgewertet wurden die Daten von 473 Patienten. Die Aktivität der α -Glukosidase korrelierte signifikant mit der Samedichte, dem Ejakulatvolumen und dem pH-Wert. Außerdem war der Enzymspiegel stark von der Jahreszeit abhängig: Im Frühling wurde mit 76 mE/Ejakulat der höchste Spiegel gemessen, im Herbst (58) der niedrigste – was bei der Beurteilung des Tests berücksichtigt werden muß. *Le ♦*

Humanes Sperma wird „Arzneimittel“

Die neue Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlamentes – die „Geweberichtlinie“ – gilt ausdrücklich auch für Keimzellen (aber nicht für Embryonen). Nicht nur Blut und Gewebe, sondern auch menschliches Sperma zur assistierten Reproduktion fällt dann in den Anwendungs-

bereich des Arzneimittelgesetzes und die Übertragung eines Embryos auf die Patientin unter das Transplantationsgesetz.

Wie Ministerialrat Friedger von Auer vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung in Bonn erklärte, „wird der Arzneimittelbegriff

Therapie der Erektionsstörungen mit Sildenafil

Die Geschichte des bekanntesten PDE5-Hemmers begann mit einer Beobachtung aufmerksamer Ärzte

Für seine Arbeiten über die Rolle von Stickstoffmonoxid (NO) als Botenstoff im Gefäßsystem erhielt der amerikanische Arzt Louis J. Ignarro 1998 den Nobelpreis für Medizin. Forschungsschwerpunkte des 1941 in New York geborenen Pharmakologen waren physiologische Effekte des NO und des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP). Auf der Suche nach einem neuen Wirkstoff zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen beobachteten die Prüfarzte 1993 in einer klinischen Studie mit Sildenafil eine ungewöhnliche Begleiterscheinung: Erektionen. Schon 1998 erhielt der PDE5-Hemmstoff Sildenafil (Viagra®) die Zulassung zur Behandlung von Erektionsstörungen. Seit Juni 2005 ist Sildenafil in den USA auch zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie zugelassen, und die europäische Zulassung wird noch in diesem Jahr erwartet. „Man darf gespannt sein, welche weiteren Möglichkeiten sich für Sildenafil in Zukunft noch auftun, denn die Erfolgsgeschichte geht weiter“, erklärte Prof. Dr. med. Klaus-Peter Jünemann (Kiel) beim Satellitensymposium „Sexualität im Wandel“ anlässlich des 57. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

Sieben Jahre Erfahrung mit dem PDE5-Hemmer Sildenafil

Im März 1998 wurde Viagra® in den USA und im September des gleichen Jahres auch in Europa zugelassen. Der Inhibitor der Phosphodiesterase 5 gehört heute zu den am besten untersuchten Substanzen weltweit. In der „National Library of Medicine“ (NLM) findet man derzeit 2325 Studien zu Sildenafil (Abb.). Diese Studien lassen klar erkennen, daß kardiale Er-

eignisse bei der bestimmungsgemäßen Einnahme von Sildenafil nicht häufiger sind als in der Allgemeinbevölkerung.

Die positiven praktischen Erfahrungen mit der Substanz, über die Hausärzte, Internisten und Urologen berichten, werden durch die Ergebnisse aus über 130 klinischen Studien mit mehr als 43.000 Studienteilnehmern gestützt. In Deutschland haben mehr als 80 Prozent aller Hausärzte und fast alle Urologen Sildenafil bereits verordnet.

Die Erektionsfähigkeit wiederherstellen – Sildenafil wirkt auch im Schlaf

Möglicherweise wirkt Sildenafil nicht nur in den Stunden nach der Einnahme, sondern sind Effekte auch dann noch nachweisbar, wenn es nach einer mehrmo-

natigen allabendlichen Einnahme wieder abgesetzt wird. In einer an der Universität Köln von Prof. Dr. med. Frank Sommer durchgeführten randomisierten Studie an der 82 Männer mit Erektionsstörungen teilnahmen, wurde dies unter Studienbedingungen untersucht. 57 Prozent der Männer, die über 12 Monate mit Sildenafil (allabendlich 50 mg) behandelt worden waren, zeigten nach Beendigung der Therapie wieder eine normale Erektionsfunktion, auch ohne eine Bedarfseinnahme.

Die Duplex-Sonographie zeigte eine signifikant bessere arterielle Durchblutung im Vergleich zu den Männern, die in diesen zwölf Monaten Sildenafil nur bei Bedarf eingenommen hatten. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die regelmäßige abendliche Anwendung über mehrere Monate die nächtlichen

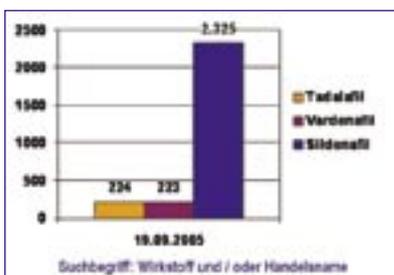
Erektionen im Schlaf verstärkt hatte. Dadurch wurde die Sauerstoffversorgung im Gewebe erhöht und so konnte eine normale Erektionsfähigkeit wiederhergestellt werden.

Erektionsstörungen werden nicht als Krankheit wahrgenommen

Ein erfülltes Sexualleben ist offenbar keine Selbstverständlichkeit aber von zentraler Bedeutung für das männliche Selbstvertrauen und die Partnerschaft. Für Prof. Dr. Uwe Hartmann (Hannover) ist es daher schwer nachvollziehbar, warum nur ein kleiner Teil der von Erektionsstörungen betroffenen Männer ärztliche Hilfe in Anspruch nimmt. Experten gehen davon aus, daß sich in Deutschland nur etwa jeder vierte Mann mit Erektionsproblemen seinem Arzt anvertraut.

Etwa zwei Drittel der Männer sehen Erektionsschwäche nicht als Krankheit an. Andere nehmen Erektionsprobleme als eine unausweichliche Alterserscheinung hin. Einige Männer glauben auch, daß sich das Problem mit der Erektionsschwäche schon von selbst wieder lösen wird. Nicht wenige gehen aus Scham nicht zum Arzt oder haben Angst vor der Diagnose einer Erkrankung.

Hartmann empfiehlt ein positives, offenes und lösungsorientiertes Ansprechen der Erektionsprobleme, wenn der Mann seinen Arzt aufsucht. Wichtig sei auch ein flexibles Eingehen auf die verschiedenen Typen, denn jeder Mann nimmt seine Erektionsprobleme sehr unterschiedlich wahr, wie eine von Pfizer initiierte Untersuchung gezeigt hat.



Die Behandlung von Erektionsstörungen mit einem PDE5-Hemmer ist heute die Therapie der Wahl. Wie Professor Dr. Hermann van Ahlen (Osnabrück) berichtete, bestätigen zahlreiche internationale Studien die in der urologischen Praxis gewonnenen Erkenntnisse. So erfüllt der weltweit am häufigsten eingesetzte PDE5-Inhibitor Sildenafil die typischen Therapieerwartungen der Männer an eine potenzfördernde Behandlung. Dazu zählen:

- starke und harte,
- ausreichend lang anhaltende und
- zuverlässige Erektionen sowie
- mehr Spaß und Genuß beim Sex.

Durch das verbesserte Sexualleben werde das Selbstvertrauen der betroffenen Männer gestärkt und auch die Paarbeziehung verbessert, erläuterte van Ahlen. Aufklärung spielt daher für ihn eine wichtige Rolle. Betroffene sollen so ermutigt werden, den Arzt auf ihre Erektionsprobleme anzusprechen.

R.R.♦

Brachytherapie – schonend, schnell und schmerzlos

Vertrag über Integrierte Versorgung Brachytherapie in Südniedersachsen und Nordhessen mit der Betriebskrankenkasse (BKK) abgeschlossen. Neues Prostatazentrum in Hannoversch Münden gestärkt.

Das Nephrologische Zentrum Niedersachsen (NZN) in Hann. Münden hat unlängst mit dem Verband der Betriebskrankenkassen in Niedersachsen und Hessen eine Vereinbarung über die ambulante Implantation von Seeds für Mitglieder ihrer Betriebskrankenkassen abgeschlossen.

Seit Herbst 2004 wird die Brachytherapie am NZN erfolgreich angewandt. Inzwischen wurden in Hann. Münden ca. 50 Seed-Implantationen durchgeführt. Die Klinik ist als Zentrum für dieses Therapieverfahren zertifiziert.

Der Urologe Dr. Jens Küster, Chefarzt der Abteilung für Uro-

logie am NZN, nennt die Hauptvorteile dieser Therapie, die bei langsam wachsenden Tumoren im Frühstadium angewandt wird: „Der Patient ist nach kurzer Zeit wieder völlig mobil und behält eine hohe Lebensqualität.“ Der verantwortliche Strahlentherapeut des Hann. Münders Teams ist der in Kassel niedergelassene Radiologe Dr. Ralf Keymer.

Kooperationspartner des Prostatazentrums des NZN ist der Göttinger Urologe Dr. Heribert Schorn, der seit 2004 in seiner Praxis die Brachytherapie ambulant konzipiert hat. Diese Aktivität verlagert er jetzt zugunsten eines gemeinsamen südnieder-



Dr. Ralf Keymer (Kassel), Herr Roland Ziemann, (BKK Niedersachsen), Dr. Jens Küster (NZN) und Dr. Heribert Schorn (Göttingen) (von li nach re).

sächsischen Brachytherapiezentrum in das Nephrologische Zentrum Niedersachsen.

Bei dieser zukunftsweisenden Strahlentherapie setzt Küster auf die „ProSeed“-Methode der Firma BARD. Free Seeds können einzeln, in unterschiedlichen Abständen implantiert und somit punktgenau plaziert werden. Dadurch wird eine gleichmäßige Verteilung der Strahlendosis über die gesamte Prostata erreicht.

hs ♦

IMPRESSUM

Herausgeber:

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

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. 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 (mk), M. Thomas (mt),
N. Schulten (ns), S. Brandis (sb)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le), Dr. R. Manz (RM)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. H.-D. Hesch, Prof. Dr. med. A. Heufelder, 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 2005

Druck:

Walter Perspektiven GmbH,
Oberhausen

Auflage: 4.500

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 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