

In dieser Ausgabe:

(CAG)n-Polymorphismus:
Welche funktionelle Bedeutung hat
die Variabilität des Androgenrezeptors?

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei
Diabetikern unter Androgendeprivation

Das metastatische Potential der
Peniskarzinome (Stadium T1) wird
unterschätzt

Visualisierung PSA-positiver Makrophagen:
als überlegene Methode zur Unterschei-
dung zwischen benignen und malignen
Prostataerkrankungen

Offene suprapubische Prostatektomie bei
großen Prostatavolumina

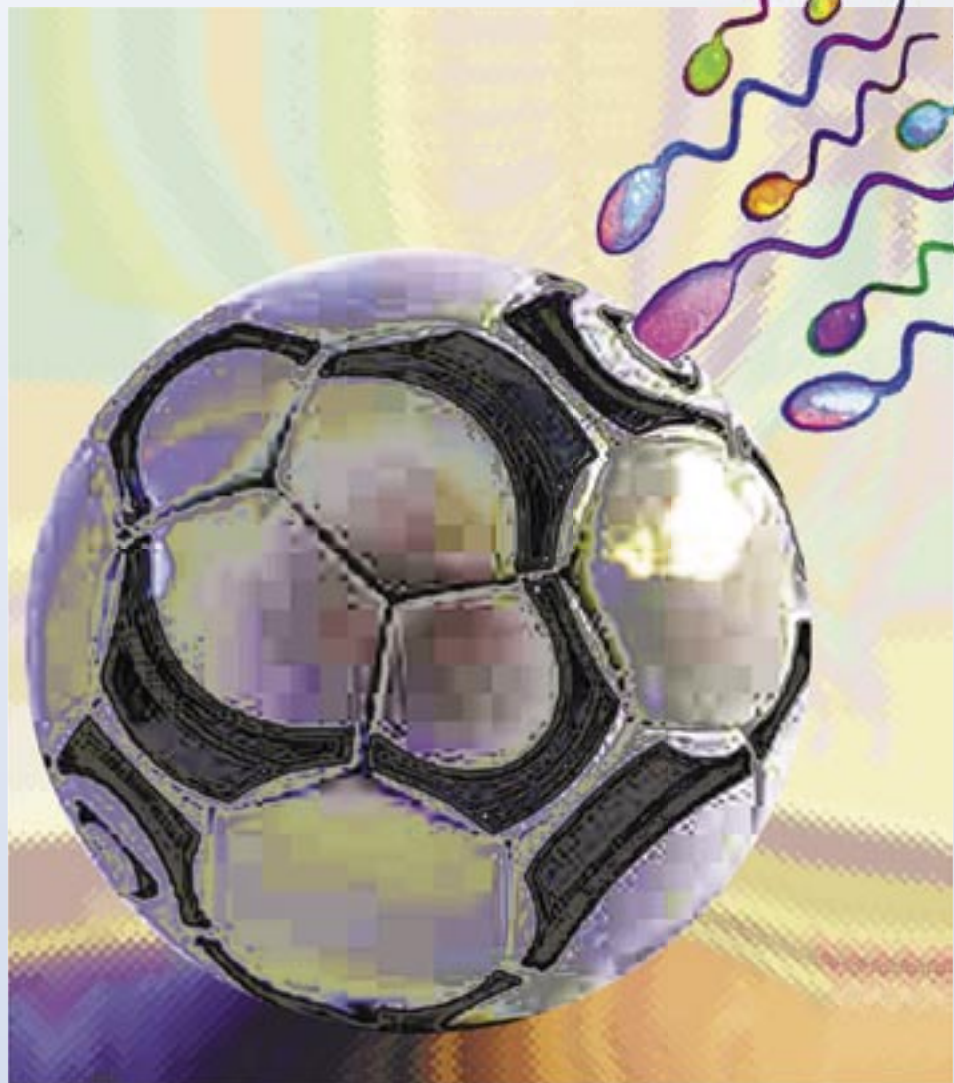
HE-TUMT plus Alpha-Rezeptorenblocker-
Behandlung bessern langfristig Sympto-
me der chronischen Prostatitis

Sind altersbezogene PSA-
Schwellenwerte diagnostisch sinnvoll?

Endokrine Defizite des alternden Mannes
sind ein Thema für die urologische Praxis

Bilateraler Keimzelltumor des Hodens:
Tumorenukleation kann Alternative zur
Ablatio testis sein

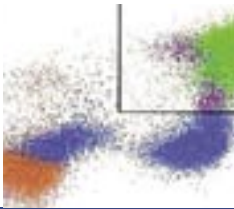
Chemoprävention des Prostata-
karzinoms ist bei besorgten Männern
ein Diskussionsthema



auch im Internet: www.andrologen.info



68



78



82



85



Titelbild: Joachim F. Schindler

Inhalt

(CAG)n-Polymorphismus Welche funktionelle Bedeutung hat die Variabilität des Androgenrezeptors?	68
Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Diabetikern unter Androgendeprivation	74
Das metastatische Potential der Peniskarzinome (Stadium T1) wird unterschätzt	76
Visualisierung PSA-positiver Makrophagen Überlegene Methode zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Prostataerkrankungen?	78
Offene suprapubische Prostatektomie bei großen Prostata-volumina	79
HE-TUMT plus Alpha-Rezeptorenblocker-Behandlung bessern langfristig Symptome der chronischen Prostatitis	80
PSA-Test Sind altersbezogene Schwellenwerte diagnostisch sinnvoll?	82
Erektile Dysfunktion	85
Klinefelter-Syndrom Peripubertär sind meist noch Samenzellen zu finden	86
Klassifizierung maligner Keimzellkarzinome über Stamm-zellmarker hat therapeutische Konsequenzen	86
Auslösung der Pubertät Trigger auf einer höheren Ebene „lokalisiert“	87
Neues Modell erlaubt Toxizitätstest für Hodengewebe	87
Klinefelter-Maus soll helfen, Grund für Azoospermie zu klären	87
Reproduktionsmedizin	88
Altershypogonadismus Endokrine Defizite des alternden Mannes sind ein Thema für die urologische Praxis	90
Bilateraler Keimzelltumor des Hodens Tumorenukleation kann Alternative zur Ablatio testis sein	91
Die überaktive Blase behandeln, die Gedächtnisfunktion erhalten	92
Hormontherapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	93
Chemoprävention des Prostatakarzinoms ist bei besorgten Männern ein Diskussionsthema	94
Impressum	95

Anzeige

(CAG)_n-Polymorphismus

Welche funktionelle Bedeutung hat die Variabilität des Androgenrezeptors?



Testosteron bewirkt bereits von der Embryonalentwicklung an die Ausprägung des männlichen Phänotyps. Es veranlaßt Zellen in nahezu dem gesamten Organismus zu Funktionsanpassungen mit maskuliner Ausrichtung. Intrazellulär sind an der Umsetzung der androgenen Signale in biologische Effekte eine Reihe von Faktoren beteiligt, zu denen in zentraler Position der Androgenrezeptor gehört. In dessen Gen befinden sich Mikrosatelliten, von denen insbesondere der (CAG)_n-Polymorphismus für eine beträchtliche Variabilität des exprimierten Rezeptorproteins und damit verbunden für eine abgestufte Sensitivität gegenüber Testosteron verantwortlich gemacht wird. Extrem expandierte Androgenrezeptor-Formen stehen im Zusammenhang mit neurotoxischer Aktivität.

Trinukleotid-Polymorphismen im Androgenrezeptor-Gen beeinflussen die Transaktivierungsdomäne im Rezeptorprotein

Das Gen des Androgenrezeptors befindet sich auf dem X-Chromosom, so daß Männer nur über eine Kopie

des Gens verfügen, die stets von der Mutter auf den Sohn vererbt wird. Es enthält acht unterschiedlich lange Exons, in denen sich insbesondere Bereiche, die für die Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors kodieren, im Laufe der Evolution kaum verändert haben. Weniger konservativ sind hingegen die Gen-Abschnitte für die aminoterminal Transaktivierungsdomäne. Das ist ein Bereich im Androgenrezeptor, der für die Funktionstüchtigkeit, d.h. für die Transaktivierungskapazität unentbehrlich ist.

Im Androgenrezeptor-Gen variiert die Anzahl der Basenpaare aufgrund polymorpher Sequenzen aus monotonen Trinukleotid-Wiederholungen (Mikrosatelliten). Im Exon 1 befinden sich zwei variabel lange Abschnitte, von denen der eine aus CAG-Wiederholungen (CAG)_n und der andere aus GGN-Wiederholungen (GGN)_n besteht. Diese polymorphen Sequenzen werden bei der Übersetzung ins Androgenrezeptor-Protein als Polyglutamin(PolyQ)- bzw.

Polyglyzin(PolyG)-Abschnitt exprimiert. Beide polymorphen Sequenzen liegen in dem Teil des Gens, der für die Transaktivierungsdomäne kodiert (Abb. 1).

Der (CAG)_n-Polymorphismus weist ein ethnisch determiniertes Verteilungsmuster auf

Normalerweise finden sich in der Bevölkerung Allele des Androgenrezeptor-Gens deren CAG-Wiederholungen zwischen 9 und 37 liegen mit 22 als häufigstem Wert bei der kaukasischen Rasse. Afroamerikaner haben hingegen eine Verteilung, bei der 19 CAG-Wiederholungen am häufigsten vertreten sind. Durchschnittlich längere Mikrosatelliten haben hingegen Asiaten und insbesondere Amerikaner mexikanischer Abstammung mit einem medianen (CAG)_n von 23 bzw. 25 [1]. Allele mit weniger als 16 und mehr als 29 Glutamin-Resten machen bei den einzelnen ethnischen Gruppen allenfalls 1 bis 9 % aus.

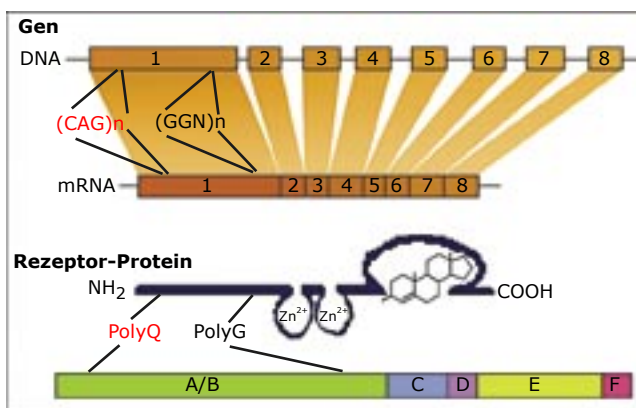
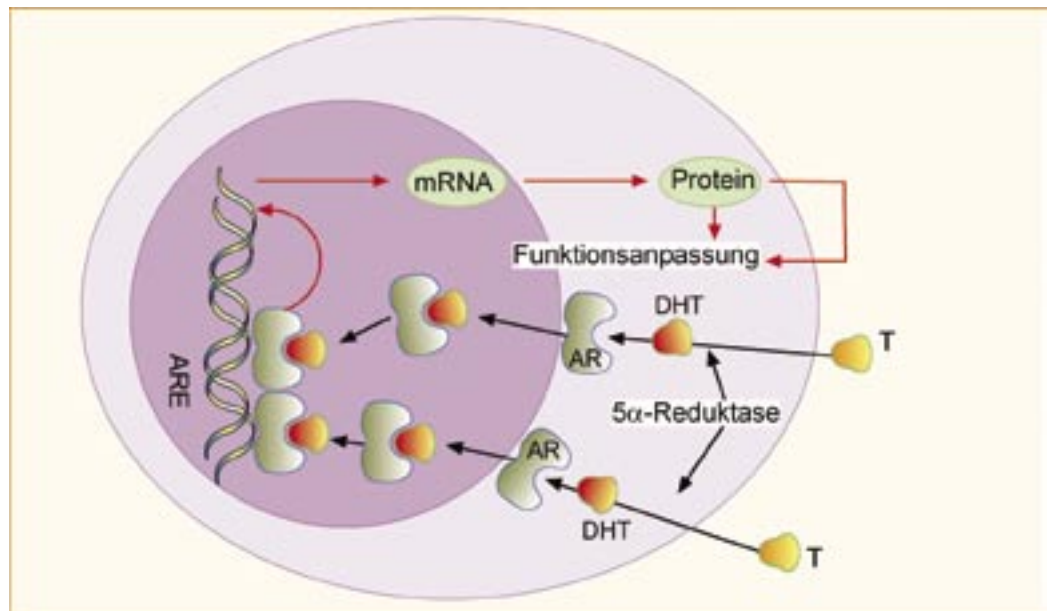


Abb. 1: Schematische Darstellung des Androgenrezeptor-Gens, der mRNA und des Rezeptorproteins: Das Gen enthält acht Exons unterschiedlicher Größe. Das Androgenrezeptor-Protein besteht aus über 900 Aminosäuren. Es läßt sich aus funktioneller Sicht in sechs Domänen (A-F) unterteilen. Der (CAG)_n-Sequenz im Exon 1 entspricht ein Polyglutamin(PolyQ)-Abschnitt im Rezeptorprotein.

Abb. 2: Schematische Darstellung der Abläufe bei genomischen Androgenwirkungen: Testosteron (T) diffundiert durch die Plasmamembran der Erfolgszelle. Innerhalb zahlreicher Zellarten wird es durch 5 α -Reduktase in 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. Dieses bindet im Zytoplasma an den Androgenrezeptor (AR). Der DHT-AR-Komplex wird in den Zellkern transloziert, dimerisiert und bindet an ein Androgen-Response-Element (ARE) eines Androgen-responsiven Gens. Im Rahmen eines Transkriptionsapparates bewirkt der aktivierte AR eine Erhöhung der Transkriptionsrate des Androgen-responsiven Gens.



Die strukturelle Variabilität des Androgenrezeptors hat funktionelle Auswirkungen. Insbesondere die in ihrer Zahl erheblich variierenden (CAG) n -Wiederholungen stehen im Zusammenhang mit Krankheiten und einer veränderten Ausprägung des männlichen Phänotyps und maskuliner Eigenschaften.

Der (CAG) n -Polymorphismus steht im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen

Mehrere (CAG) n -Polymorphismen in kodierenden oder auch nicht kodierenden Abschnitten verschiedener Gene stehen im Zusammenhang mit autosomal-dominant vererbten neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. dem Veitstanz (Chorea Huntington) der spinozerebellaren Ataxie oder der myotonen Dystrophie. In dem die Krankheit verursachenden Allel kommen zum Teil erheblich expandierte (CAG) n -Sequenzen vor. Der Ausbruch der Krankheit erfolgt um so früher, je größer die Zahl der (CAG)-Wiederholungen im jeweils verursachenden Gen ist.

Bei einer sehr hohen Zahl an CAG-Wiederholungen ($n \geq 37$) im Androgenrezeptor-Gen kommt es zur spinobulbären Muskelatrophie (SBMA; Kennedy-Syndrom). Bei Männern mit SBMA findet man eine um ca. 30 % reduzierte transkriptionale Aktivität des Androgenrezeptors, die aber nicht als Ursache der degenerativen Erkrankung angesehen wird. Vielmehr scheint die geringe Löslichkeit extrem expandierter Androgenrezeptor-Formen in der Pathogenese der SBMA eine Rolle zu spielen. Patienten mit kompletter Androgeninsensitivität haben keine neuromuskulären Defizite, so daß neurotoxische Effekte vermutlich durch den Komplex aus Testosteron und anomal expandiertem Androgenrezeptor hervorgerufen werden.

Trotz partieller Androgeninsensitivität sind SBMA-Patienten meist normale, fertile XY-Männer. Vielfach entwickelt sich allerdings eine persistierende Gynäkomastie. In schweren Fällen kommt es aber auch zu testikulärer Atrophie, Oligospermie bzw. Azoospermie und erhöhten Serum-Gonadotropin-Konzentrationen.

Die Länge des PolyQ-Abschnitts im Androgenrezeptor steht im umgekehrten Verhältnis zur Transaktivierungskapazität

Wirkungen des Testosterons bzw. seines Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) kommen über die Aktivierung von Androgenrezeptoren in den Erfolgszellen zustande. Die aktivierten Androgenrezeptoren fungieren hierbei als Transkriptionsfaktoren, indem sie die Expressionsrate Androgen-responsiver Gene steigern (Abb. 2). Messen läßt sich der Wirkungsgrad dieser hormonellen Reaktion anhand der bei einer bestimmten Testosteronkonzentration exprimierten mRNA bzw. auch anhand des translatierten Proteinprodukts. Als experimentelles System für derartige Untersuchungen eignen sich transfizierte Zellen, die in Kultur ein leicht quantifizierbares Proteinprodukt eines Androgen-responsiven Reporter-Gens produzieren, so z.B. autolumineszierende Luciferase. Hierbei erfolgt der Anstieg der Transaktivierungskapazität in einem physiologisch relevanten Be-

reich linear mit der Testosteronkonzentration.

Aus den Ergebnissen sehr viel aufwendigerer In-vivo-Untersuchungen läßt sich indes keine uneingeschränkt von Mann zu Mann übertragbare Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen Testosteron und seinen biologischen Reaktionen erkennen. Vielmehr ergeben sich Hinweise darauf, daß die Ansprechbarkeit auf androgene Stimuli interindividuell variiert. Hierauf hat offenbar der (CAG)_n-Polymorphismus im Androgenrezeptor-Gen einen mehr oder minder starken Einfluß.

Die Rolle des (CAG)-Polymorphismus für die transaktivatorische Potenz des Androgenrezeptors wurde an verschiedenen Zelllinien untersucht. Von jeder dieser Zelllinien waren Klone mit unterschiedlichen Androgenrezeptor-Varianten hergestellt worden [2, 3]. Hierbei zeigte sich, daß die transkriptionelle Aktivität in einigen Zelltypen mit stei-

gender Zahl an CAG-Wiederholungen abnahm, während in anderen Zelltypen kein Effekt registriert wurde. Unterschiedliches Verhalten zeigten diesbezüglich auch verschiedene Prostatazelllinien (LNCaP und PC3) [2].

Wie beeinflusst die Länge der PolyQ-Sequenz im Androgenrezeptor die Androgenität?

Die Aktivierung des Androgenrezeptors beruht in erster Linie auf Veränderungen der Molekülstruktur, die durch das Andocken von Testosteron, DHT oder eines anderen androgen wirksamen Liganden hervorgerufen wird. Die Konformationsänderung betrifft zunächst die C-terminale Ligandenbindungsdomäne und die assoziierte Aktivatorfunktion AF-2. Letztere wird hierdurch in die Lage versetzt, mit Co-Aktivatoren und der N-termi-

nalen Transaktivierungsdomäne in Verbindung zu treten. Durch diese sog. N/C-Interaktion werden in der Transaktivierungsdomäne die Voraussetzungen geschaffen, um weitere Co-Aktivatoren und andere Moleküle effektiv in einen Transkriptionsapparat einzubinden (Abb. 3). Experimentell wurde ermittelt, daß die strukturelle Ordnung in der Transaktivierungsdomäne durch jeden hinzukommenden Glutamin-Rest herabgesetzt wird. Hierdurch nimmt die Fähigkeit, Co-Aktivatoren zu binden, sukzessive ab [4].

Die N/C-Interaktion ist für die Funktion des Androgenrezeptors per se zwar nicht essentiell, doch erst hierdurch wird der Ligand-Rezeptor-Komplex ausreichend stabilisiert, um Transkriptionsprozesse wirksam aktivieren zu können. Ferner wurde ermittelt, daß es nur zu N/C-Interaktionen kommt, wenn der PolyQ-Abschnitt im Androgenrezeptor zwischen 16 und 29 Glut-

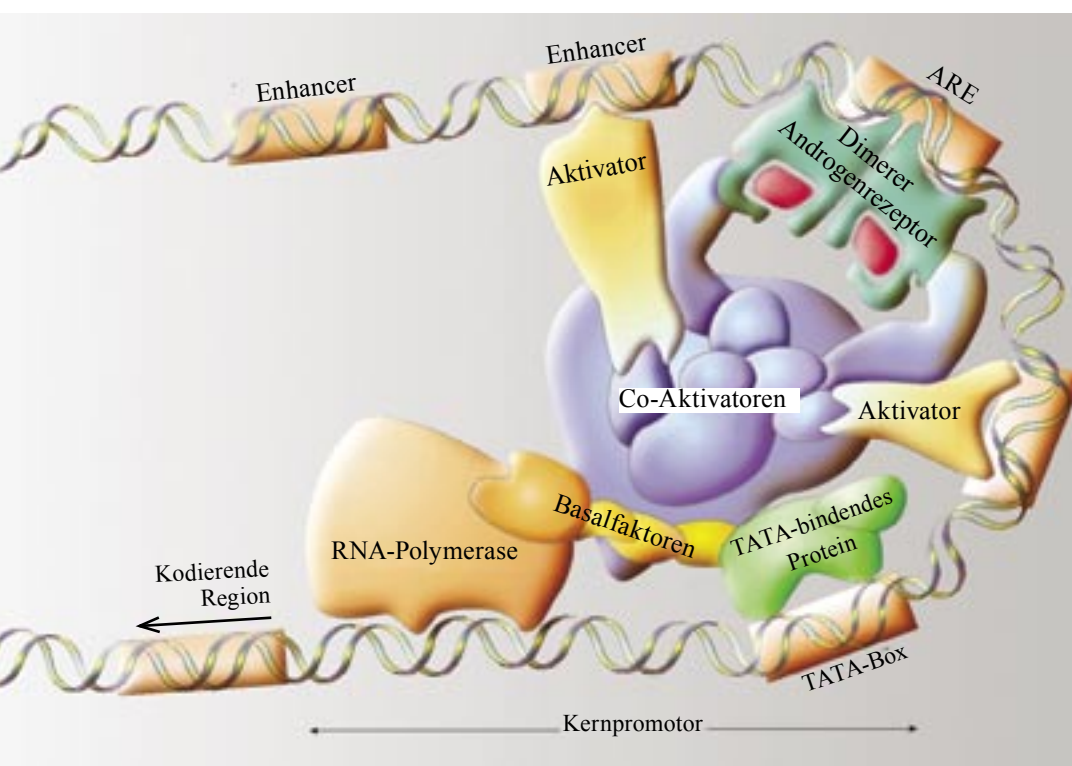


Abb. 3: Androgenrezeptoren als Bestandteil des Transkriptionsapparats:

Gene bestehen aus zwei, funktionell unterschiedlichen DNA-Bereichen: einem kodierenden und einem regulatorischen Abschnitt. Unmittelbar vor der kodierenden Sequenz befindet sich der Kernpromotor. Von hier aus beginnt die RNA-Polymerase mit der Transkription der DNA in Boten-RNA.

Unentbehrlich für die Transkription sind ferner eine Reihe von Proteinen, die als sog. Basalfaktoren einen Komplex mit dem TATA-bindenden Protein bilden. Diese Basalfaktoren induzieren allerdings nur eine basale Aktivität der RNA-Polymerase.

Zur Beschleunigung der Transkription sind Aktivatoren notwendig. Diese Transkriptionsfaktoren binden an spezifische Verstärker(Enhancer)-Sequenzen, die sich in relativ weiter Entfernung vom kodierenden Genabschnitt befinden können.

Co-Aktivatoren stellen eine Verbindung zwischen den Enhancer-Proteinen und den Basalfaktoren her. Der Androgenrezeptor fungiert ebenfalls als Transkriptionsfaktor. Als Aktivator bindet er in dimerer Form an ein Androgen-Response-Element der DNA.

amin-Reste umfaßt. Bei 91 bis 99 % der Männer verschiedener ethnischer Gruppen findet man PolyQ-Allele mit 16 bis 29 Glutamin-Resten [1].

Daß sich PolyQ-Effekte zellspezifisch unterschiedlich bemerkbar machen, liegt vermutlich an der Art von Co-Aktivatoren bzw. Co-Repressoren, die zellspezifisch exprimiert werden.

Inwieweit beeinflusst die Länge der PolyQ-Sequenz im Androgenrezeptor die Ausprägung des männlichen Phänotyps?

Muskelmasse und Muskelkraft eines Mannes sind zu einem beträchtlichen Teil genetisch determiniert. Insbesondere die Androgenität spielt für die Körperzusammensetzung eine zentrale Rolle. Allerdings zeigte sich, daß die fettfreie Masse und damit im wesentlichen die Muskelmasse bei jenen Männern absolut und relativ am höchsten ist, deren Anzahl an CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen 22 oder mehr beträgt [5]. Dieses unerwartete Ergebnis wird von den Untersuchern unter anderem damit erklärt, daß eine erniedrigte Androgenrezeptor-Aktivität bei längerem PolyQ-Segment den negativen Feedback auf der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse in der Weise beeinflusst, daß höhere Serum-Testosteronspiegel resultieren. Tatsächlich gibt es Untersuchungen, deren Ergebnisse auf eine positive Korrelation zwischen der Serum-Testosteronkonzentration und der Zahl an CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen schließen lassen [6]. Allerdings konnte das in anderen Studien nicht bestätigt werden [7].

Die **Knochendichte** wird auch beim Mann in erster Linie durch Östrogene bestimmt. Aber Testosteron spielt nicht nur als Vorstufe des Estradiols eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Vielmehr hat das

Androgen auch direkte Funktionen beim Aufbau und Erhalt der Knochensubstanz. In relativ jungen Jahren (20 bis 50 Jahre) besteht eine altersabhängige positive Korrelation verschiedener Parameter des Knochenmetabolismus mit der Zahl an CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor. Das deutet darauf hin, daß die Knochendichte bei jungen Männern umgekehrt proportional zur Länge der PolyQ-Sequenz im Androgenrezeptor ist [8]. Untersuchungen an älteren Männern kamen hingegen zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der Abhängigkeit der Knochenmineraldichte von der Länge der PolyQ-Sequenz im Androgenrezeptor [7, 9, 10].

Bei Männern mit androgenetischer **Alopezie** steht das Ausmaß des Haarverlusts unter anderem im Zusammenhang mit beiden Trinukleotid-Polymorphismen im Androgenrezeptor-Gen. Das wirkt sich bei einer Behandlung mit dem 5 α -Reduktase-Inhibitor Finasterid dahingehend aus, daß der Therapieerfolg um so deutlicher ausfällt, je geringer die Summe der CAG- und GGN-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen ist [11].

Mit steigender Androgenität sinkt die Höhe des **HDL-Cholesterinspiegels**. Dementsprechend haben Männer mit einer kurzen PolyQ-Sequenz im Androgenrezeptor weniger HDL im Blut als solche mit einer längeren PolyQ-Sequenz (Abb. 4). Hierdurch verringert sich der Schutz vor atherosklerotischen Gefäßveränderungen. Dies zeigt sich in der Fähigkeit der Arteria brachialis, auf Dilatationsstimuli zu reagieren: Je kürzer die (CAG)n-Sequenz ist, desto geringer fällt die Reaktion aus [12]. Allerdings wurde bei kaukasischen Männern keine Korrelation zwischen der Inzidenz von Herzerkrankungen und Myokardinfarkten und der Zahl der CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor registriert [13].

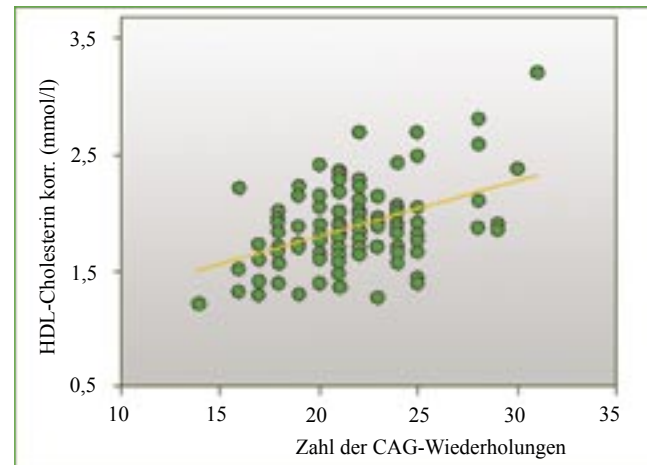


Abb. 4: Serum-HDL-Konzentration bei jungen Männern in Abhängigkeit von der Zahl an CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen (n = 110; Alter 20-50 Jahre; nach [12]).

Besteht ein Zusammenhang zwischen Fertilität und der Zahl an CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen?

Testosteron spielt bei der Inangasetzung und Aufrechterhaltung der Spermatogenese eine zentrale Rolle. Die Höhe der Spermienproduktion ist von der Androgenität abhängig. Dies spiegelt sich darin wider, daß bei wachsender Zahl an CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor

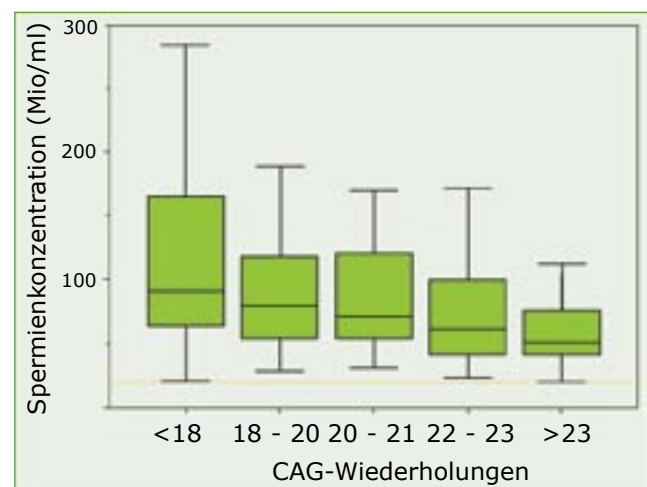


Abb. 5: Zusammenhang zwischen der Zahl der CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen und der Spermienkonzentration bei normospermatischen, fertilen Männern (n = 127; p = 0,03; nach [14]).

tor-Gen die Spermienkonzentration auch bei nachgewiesenermaßen fertilen Männern signifikant abnimmt (Abb. 5). Diese Variabilität deutet darauf hin, daß die Spermatogenese im normalen Bereich durch den (CAG)n-Polymorphismus beeinflusst wird [14].

Verschiedentlich wurde berichtet, daß infertile Männer häufiger eine längere PolyQ-Sequenz im Androgenrezeptor aufweisen als fertile Männer [15-17]. Andere Untersucher kommen zum gegenteiligen Ergebnis. Zum Teil wird dies auf die jeweilige ethnische Zugehörigkeit zurückgeführt [18]. Bei Untersuchungen an einer deutschstämmigen Population infertiler Männer wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem (CAG)n-Polymorphismus nachgewiesen [19].

Besteht eine Beziehung zwischen dem Prostatakarzinom-Risiko und dem (CAG)n-Polymorphismus?

Seitdem der Zusammenhang zwischen (CAG)n-Polymorphismus und Androgenität untersucht wird, steht auch die Frage im Raum, inwieweit sich hieraus Konsequenzen für die Entwicklung und/oder Aggressivität eines Prostatakarzinoms ergeben. Weniger die Tatsache, daß die Entwicklung und die Funktion der Prostata Testosteron-abhängig sind, als vielmehr die unbestritten Wachstum-fördernde Eigenschaft der Androgene auf entartete Prostataepithelzellen – zumindest in einem frühen Stadium – legt nahe, daß der (CAG)n-Polymorphismus für die mit der Prostatapathophysiologie verbundenen Risiken eine Rolle spielt.

Die höhere Androgenität bei einer geringen Zahl an CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen prädestiniert Prostatakarzinome zur schnelleren Entwicklung, so daß sie bei der Diagnosestellung bereits ein fortgeschrittenes

Stadium erreicht haben. Daher tendieren sie dazu, früher zu metastasieren als bei langen (CAG)n-Sequenzen und nehmen häufiger einen fatalen Ausgang [20]. Das frühe Auftreten und rasche Fortschreiten der Krankheit bei kurzen (CAG)n-Sequenzen führt bei Studien an einer relativ jungen Population zu Ergebnissen, wonach eine Verbindung der Androgenrezeptor-Variabilität zur Entstehung eines Prostatakarzinoms vorzuliegen scheint. Bei Studien mit ausschließlich älteren Männern ist dies nicht der Fall. Anhand der gegenwärtigen Datenlage ist nicht davon auszugehen, daß die neoplastische Transformation von Prostatazellen durch Androgene initiiert wird [21].

Literatur:

- [1] Edwards A, Hammond HA, Jin L, et al. 1992. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 12:241-253.
- [2] Beilin J, Ball EMA, Favaloro JM, Zajac JD. 2000. Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J Mol Endocrinol* 25: 85-96.
- [3] Ding D, Xu L, Menon M, et al. 2004. Effect of a short CAG (glutamine) repeat on human androgen receptor function. *Prostate* 58:23-32.
- [4] Buchanan G, Yang M, Cheong A, et al. 2004. Structural and functional consequences of glutamine tract variation in the androgen receptor. *Hum Mol Genet* 13:1677-1692.
- [5] Walsh S, Zmuda JM, Cauley JA, et al. 2005. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men. *J Appl Physiol* 98:132-137.
- [6] Krithivas K, Yugalevitch M, Mohr BA, et al. 1999. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 162:137-142.
- [7] Van Pottelbergh I, Lombroso S, Goermaere S, et al. 2001. Lack of influence of the androgen receptor CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men. *Clin Endocrinol* 55:659-666.
- [8] Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, et al. 2001. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:649-657.
- [9] Kenny AM, McGee D, Joseph C, et al.

2005. Lack of association between androgen receptor polymorphism and bone mineral density or physical function in older men. *Endocr Res* 31:285-293.

[10] Zmuda JM, Cauley JA, Kuller LH, et al. 2000. Androgen receptor CAG repeat length is associated with increased hip bone loss and vertebral fracture risk among older men. *J Bone Miner Res* 15:S491.

[11] Wakisaka N, Taira Y-i, Ishikawa M, et al. 2005. Effectiveness of finasteride on patients with male pattern baldness who have different androgen receptor gene polymorphism. *J Investig Dermatol Symp Proc* 10:293-294.

[12] Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, et al. 2001. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4867-4873.

[13] Hersberger M, Muntwyler J, Funke H, et al. 2005. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with HDL-cholesterol but not with coronary atherosclerosis or myocardial infarction. *Clin Chem* 51:1110-1115.

[14] von Eckardstein S, Syska A, Gromoll J, et al. 2001. Inverse correlation between sperm concentration and number of androgen receptor CAG repeats in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2585-2590.

[15] Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, et al. 1997. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced *trans*-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3777-3782.

[16] Patrizio P, Leonard DG, Chen KL, et al. 2001. Larger trinucleotide repeat size in the androgen receptor gene of infertile men with extremely severe oligozoospermia. *J Androl* 22:444-448.

[17] Wallerand H, Remy-Martin A, Chabannes E, et al. 2001. Relationship between expansion of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene in idiopathic male infertility. *Fertil Steril* 76:769-774.

[18] Yong EL, Loy CJ, Sim KS. 2003. Androgen receptor gene and male infertility. *Hum Reprod Update* 9:1-7.

[19] Dadze S, Wieland C, Jakubiczka S, et al. 2000. The size of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene shows no significant relationship to impaired spermatogenesis in an infertile Caucasoid sample of German origin. *Mol Hum Reprod* 6:207-214.

[20] Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al. 1997. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:3320-3323.

[21] Zitzmann M, Nieschlag E. 2003. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 26:76-83.

Anzeige



Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Diabetikern unter Androgendeprivation



Prof. Dr. med.
Aksam A. Yassin
(Hamburg)



Dr. med.
Ahmad Haider
(Bremerhaven)

Der Zusammenhang zwischen Qualität der Stoffwechseleinstellung – bestimmt mit Hilfe des glykierten Hämoglobins – und den mikrovaskulären Komplikationen eines Diabetes mellitus wurde in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen. Hinsichtlich der makrovaskulären Komplikationen gibt es ähnliche Hinweise, jedoch ist dieser Zusammenhang weniger gesichert als bei den mikrovaskulären Folgeschäden. Ein hoher HbA_{1c} -Wert ist immer mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose verbunden. Ein effektiver Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen scheint nur bei nahezu normalen HbA_{1c} -Werten zu bestehen. Daher ist bei Diabetikern eine möglichst normnahe Stoffwechseleinstellung anzustreben [1].

Bei Männern mit einem fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann der adjuvante medikamentöse Androgenentzug mit LHRH-Analoga (Luteotropen-Hormon-Releasing-Hormon) oder GnRH-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormon) unter anderem zum Verlust der Knochenmineraldichte, zu einer Abnahme von Muskelmasse und Energie, zu Schlafstörungen und zu Veränderungen in den arteriellen Gefäßen führen.

Deutsche Urologen haben jetzt erstmals nachgewiesen, daß bei insulinpflichtigen Diabetikern durch einen Androgenentzug auch das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist. In einer Studie haben Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin (Hamburg) und Kollegen retrospektiv bei insulinpflichtigen Diabetikern untersucht, wie sich der Androgenent-

zug auf die Qualität der Stoffwechselkontrolle auswirkt [2].

Von 1992 bis 2005 wurden in der urologischen Praxis von Dr. med. Ahmad Haider (Bremerhaven) 29 Männer im Alter von 58 bis 84 Jahren (mittleres Alter: 74 Jahre) behandelt. Die Follow-up-Dauer betrug 16 bis 28 Monate. Alle Patienten hatten vor Therapiebeginn einen manifesten, insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Ein Screening nach hyperglykämischen Episoden wird empfohlen

Diese Pilotstudie hat erstmals gezeigt, daß unter dem langandauernden Androgenentzug bei einigen Männern zu einer erhöhten Insulinresistenz und zu Hyperglykämien kommen kann, die unabhängig vom Alter der Männer und auch deren

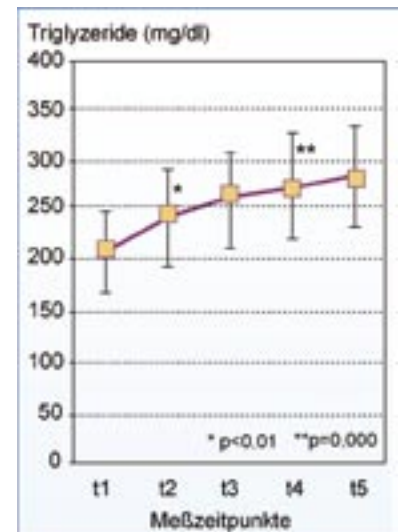


Abb. 2: Anstieg der Triglyzeride (Normbereich: < 180 mg/dl) bei 29 Prostatakarzinom-Patienten, die mit einem GnRH-Analogon behandelt wurden. Alle Männer hatten vor Therapiebeginn einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

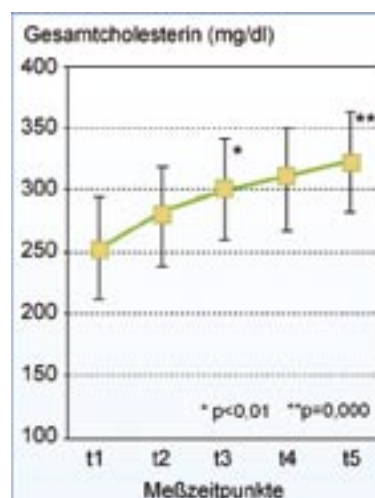


Abb. 1: Anstieg des Gesamtcholesterins (Normbereich: < 220 mg/dl) bei 29 Prostatakarzinom-Patienten, die mit einem GnRH-Analogon behandelt wurden. Alle Männer hatten vor Therapiebeginn einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Körpergewicht (BMI) sind. Daher empfiehlt Yassin bei einem Androgenentzug, der etwa 12 Monate andauert, ein Screening der Blutglukosespiegel. Die kürzeste Dauer einer Androgendeprivation bei Männern mit einem fortgeschrittenem Prostatakarzinom beträgt in seiner Klinik 12 Monate.

Stoffwechseleränderungen durch Androgenentzug

Die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, die bei Männern mit einem PCa beobachtet wird, ist möglicherweise auf die Stoffwechseleränderungen zurückzuführen, die durch den medikamentösen Androgenentzug hervorgerufen werden. Daher schlägt der Hamburger Urologe

vor, in Langzeitstudien etwas differenzierter zu untersuchen, wann die metabolischen Veränderungen erstmals auftreten.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Behandlung mit den sogenannten Insulinsensitizern gelegt werden. Denn diese oralen Antidiabetika aus der Gruppe Thiazolidindione (Rosiglitazon, Pioglitazon), die von einigen Diabetologen auch als Glitazone bezeichnet werden, führen in seltenen Fällen zu Ödemen und sollten daher bei Patienten mit Herzerkrankungen mit Vorsicht eingesetzt werden [1]. Die Insulinsensitizer steigern die Insulinwirkung, es kommt zu einer Flüssigkeitsretention, was bei herzinsuffizienten Patienten zu einer Verschlechterung ihrer Erkrankung führen kann. In diesen Fällen ist die Gabe von Thiazolidindionen kontraindiziert.

Bei Diabetikern mit einer koronaren Herzkrankheit ist unter der Gabe von Insulinsensitizern mit einer Gewichtszunahme zu rechnen. Denn diese Wirkstoffe fördern die Speicherung von Triglyzeriden und hemmen die Lipolyse. Noch ist zu wenig über die Langzeiteffekte der Insulinsensitizer auf das Lipoproteinprofil und das kardiovaskuläre Risiko bekannt, so daß auch hier Langzeitstudien mit diesen drei Wirkstoffen zeigen müssen, welche Bedeutung diese modernen Antidiabetika für die erhöhte Mortalität der Diabetiker haben.

Erhöhte kardiovaskuläre Mortalitätsrate

Die Auflistung der Todesursachen weist drei Fälle von Herzinfarkt, fünf Schlaganfälle, elf Herz-Lungen-Versagen auf. Vier Männer verstarben an den Folgen einer Lungenentzündung, einer an einer Sepsis nach Einlegen einer Harnleiterschleife, und bei fünf weiteren Patienten

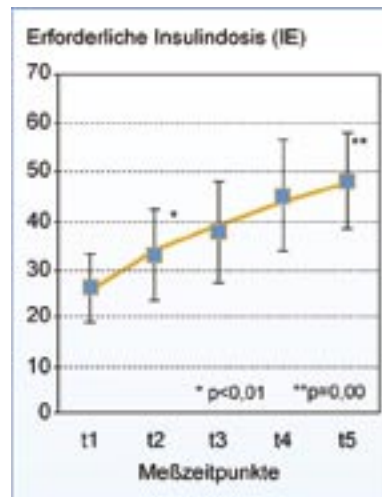


Abb. 3: Zunahme der zur Stoffwechselkontrolle benötigten Insulinmenge (Internationale Einheiten, IE) bei 29 insulinpflichtigen Diabetikern, die mit einem GnRH-Analogon behandelt wurden.

konnte die Todesursache nicht geklärt werden.

Während der etwa 24monatigen Behandlung mit einem GnRH-Agonisten verschlechterte sich die Glukosekontrolle deutlich. Die durchschnittliche Konzentration von Serumglukose nahm zu (von 143 mg/dl auf 187 mg/dl). Dies machte eine Er-

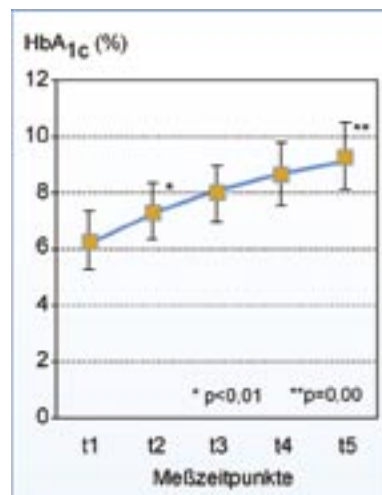


Abb. 4: Anstieg der HbA_{1c}-Wertes (in %) bei den 29 insulinpflichtigen Diabetikern, die mit einem GnRH-Analogon behandelt wurden (HbA_{1c}-Normbereich: 4,2 bis 5,8 %).

höhung der Insulindosis erforderlich (Abb. 3).

Ein weiterer Hinweis auf die verschlechterte Stoffwechsellaage war die Erhöhung des HbA_{1c}-Wertes von 6,3 auf 9,3 % (Abb. 4). Ein HbA_{1c} von 7 % entspricht einer mittleren Blutzuckerkonzentration von etwa 150 mg/dl (8,4 mmol/l) und ein HbA_{1c}-Wert von 9 % einer mittleren Blutzuckerkonzentration von 210 mg/dl (11,8 mmol/l).

Unter der Therapie verschlechterten sich auch verschiedene biochemische kardiovaskuläre Risikofaktoren. Das C-reaktive Protein (CRP) stieg von 1,3 mg/dl auf 2,3 mg/dl, das Gesamtcholesterin von 252 mg/dl auf 322 mg/dl und das LDL-Cholesterin von 184 mg/dl auf 229 mg/dl. Das HDL-Cholesterin sank von 31 mg/dl auf 21 mg/dl.

Außerdem wurde ein Anstieg der Triglyzeride (von 207 mg/dl auf 284 mg/dl), des Fibrinogens (von 3 g/l auf 13 g/l), des Plasminogenaktivator-Inhibitors (PAI-1) (von 37 auf 69 µg/l) und des t-PA (tissue plasminogen activator) von 125 auf 186 % beobachtet.

Diese retrospektive Untersuchung gibt Hinweise darauf, daß bei insulinpflichtigen Diabetikern, die aufgrund eines Prostatakarzinoms eine Hormontherapie erhalten haben, das kardiovaskuläre Risiko deutlich ansteigt und daß außerdem das metabolische Syndrom und die Insulinresistenz in engem Zusammenhang mit niedrigen Testosteronspiegeln zu sehen sind.

Literatur:

- [1] Nauck M und Mügge A. 2002. Herz- und Gefäßkrankheiten. In: Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis. Hrsg.: Helmut Schatz. Blackwell Verlag Berlin.
- [2] Yassin AA, Saad F, Guillaume A, et al. 2006. Effects of androgen deprivation on glycemic control and on biochemical cardiovascular risk factors in men with diabetes. J Urol 175 (4, Suppl.):385.

Berichterstattung: Dr. Richard Roth ◀



Das metastatische Potential der Peniskarzinome (Stadium T1) wird unterschätzt



Dr. med.
Carsten Maik
Naumann (Kiel)

An der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Arbeitsgruppe Prof. Dr. K.-P. Jünemann) wurde in Zusammenarbeit mit sechs anderen deutschen urologischen Einrichtungen ein neues Projekt gestartet, in dem die Daten von Peniskarzinom-Patienten aufgearbeitet und die archivierten Präparate erneut histopathologisch untersucht werden. Mit diesem Projekt wollen die Urologen herausfinden, ob es Parameter des Primärtumors gibt, die Informationen darüber vermitteln, ob sich Lymphknotenmetastasen entwickeln werden.

Die Entfernung der inguinalen Lymphknoten ist ein Eingriff, der mit einer hohen Morbidität verbunden ist. Andererseits versterben die Männer – trotz intensiver chirurgischer und chemotherapeutischer Maßnahmen – innerhalb weniger Monate, wenn sich in den Lymphknoten Metastasen ansiedeln.

Beim Peniskarzinom gibt es zur Zeit noch keine Parameter, anhand derer sich eine Metastasierung mit dem Befall der Lymphknoten im Bereich der Leisten sicher prognostizieren ließe. Im Rahmen des Kieler Projekts wurden bisher die Daten der T1- und T2-Tumoren retrospektiv

analysiert. Dabei zeigte sich, daß das metastatische Potential sehr oft unterschätzt wurde.

Der Grad der Dedifferenzierung ist entscheidend für das metastatische Potential von Peniskarzinomen

Beim Vergleich der Metastasierungsfrequenz von T1- und T2-Peniskarzinomen ergab sich ohne Berücksichtigung der Tumordifferenzierung eine identische Metastasierungsfrequenz. Unter den mittelgradig differenzierten Karzinomen mit Lymphknotenmetastasen waren die T1-Karzinome sogar überrepräsentiert.

Die Daten zeigen, daß das metastatische Potential der T1-Karzinome unterschätzt wird. Dies kann nach Einschätzung von Dr. med. Carsten Maik Naumann (Kiel) daran liegen, daß in der bisherigen Literatur, in der die Metastasierungsfrequenz des Peniskarzinoms untersucht wurde, die T1-Karzinome mit nicht-invasiven Karzinomen (pTa und CIS) zusammengefaßt wurden. In frühen invasiven Karzinomen hat das Tumorigradung einen wesentlich höheren Einfluß auf die Metastasierungsfrequenz als das T-Stadium selbst.

Basierend auf den Daten der vorgestellten Studie und den vorangegangenen Studien [1] sollte nach den Empfehlungen der Kieler Urologen ein chirurgisches Lymphknoten-Staging ab einem T1G2-Stadium gefordert werden, da auch neuere diagnostischen Verfahren wie die CT, die MRT und die Hybridtechnik mit PET nur unzuverlässig zwischen entzündlichem und tumorösem Befall unterscheiden bzw. okkulte Metastasen nicht entdecken können.

Das chirurgische Staging sollte durch eine modifizierte inguinale Lymphadenektomie erfolgen. Alternativ dazu kann in bestimmten Zentren auch eine dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie erfolgen, die diese kostspielige Technik anbieten und das damit verbundene Qualitätsmanagement auch leisten können.

[1] Naumann CM, Filippow N, Seif C, et al. 2005. pT1G2 penile carcinoma: Surveillance or inguinal lymph node dissection. *Onkologie* 28:135-138. **RR** ◀

Neuer PDE5-Hemmer Avanafil ist wirksam und gut verträglich

Avanafil ist der vierte Wirkstoff aus der Gruppe der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, der zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt werden soll. Über erste Erfahrungen mit Avanafil und die Ergebnisse einer Phase-II-Studie berichtete Prof. Joel M. Kaufman (Mountain View, USA).

In der multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie mit Parallelgruppen-Design waren 284 Männer (32 bis 70 Jahre) mit leichter oder mittelschwerer erektiler Dysfunktion über zwölf Wochen mit Avanafil bzw. Placebo behandelt worden.

Unter der Therapie mit Avanafil kam es dosisabhängig zu einer deutlichen Zunahme der erfolgreich abgeschlossenen Geschlechtsverkehrsversuche. Dies wurde mit Hilfe der SEP-Fragen 2 und 3 (Sexual Encounter Profile) und dem EF-Score (erectile dysfunction domain score) nachgewiesen. Avanafil wurde von allen Männern gut vertragen.

Kaufman JM, Dietrich JW. 2006. Safety and efficacy of avanafil, a new phosphodiesterase type-5 (PDE-5) inhibitor for treating erectile dysfunction. *J Urol* 175 (Suppl 4):299.

Dr. Richard Roth ◀



Patient, der 7 Monate nach der Versorgung eines pT1G2-Tumors Metastasen der Leisten und des Beckens entwickelt hat (Foto: C.M. Naumann, Kiel).



Anzeige



Visualisierung PSA-positiver Makrophagen

Überlegene Methode zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Prostataerkrankungen?



Dr. med.
Ralf Herwig,
Allgemeines
Krankenhaus
der Universität
Wien

Die routinemäßige Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) ist die effektivste Screeningmethode zur Früherkennung von Prostatakarzinomen. Mit Hilfe verschiedener PSA-Tests können heute nahezu 90 % aller Prostatakarzinome frühzeitig entdeckt werden.

Dabei darf aber nicht vergessen werden, daß die PSA-Bestimmung durch eine Vielzahl von Faktoren in ihrer Sensitivität und Spezifität beeinflusst werden kann. Dazu gehören bestimmte Medikamente wie LHRH-Analoga und Antiandrogene sowie nichtmaligne Erkrankungen der Prostata (das benigne Prostatasyndrom, die akute oder die chronische Prostatitis).

Denn das PSA ist kein tumorspezifisches Protein, sondern ein gewebespezifisches Protein, das sowohl von benignen als auch von malignen Prostatazellen produziert wird. Das bedeutet, daß bei bis zu 75 % der Männer mit einem deutlich erhöhten PSA-Wert bioptisch kein Prostatakarzinom nachgewiesen werden kann.

Österreichische Urologen aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Michael Marberger (Wien) haben in den letzten Jahren einen neuen Test zur Visualisierung des intrazellulären prostataspezifischen Antigens (imPSA) entwickelt, der bei der Früherkennung von Prostatakarzinomen eine höhere Sensitivität und höhere Spezifität aufweist als herkömmliche PSA-Tests [1, 2].

In Voruntersuchungen war in Makrophagen – aus Monozyten hervorgegangenen Freßzellen – Zytokeratin (intermediäre Filamente des Zytoskeletts) nachgewiesen worden. Der wei-

tere Nachweis, daß es sich hierbei um von den Makrophagen phagozytierte Anteile von Tumoren handelt, wurde anhand eines urologischen Tumors (Prostatakarzinom) geführt, der sehr gut mittels eines Antikörpers zu visualisieren ist (monoklonaler Anti-PSA-Antikörper).

Kombination von Oberflächen- und Aktivierungsmarker verbessert Spezifität

Zur Bestimmung der PSA-positiven Makrophagen werden zunächst die Monozyten im peripheren Blut (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) über eine Gradientenzentrifugation isoliert. Nach dem Waschen werden Antikörper gegen CD14 (Oberflächenmarker) und CD16 (Aktivierungsmarker) zu den PBMC gegeben. Im Anschluß an diese extrazelluläre Markierung wird die Zellmembran stabilisiert und perforiert. Danach wird der monoklonale Antikörper gegen PSA zugegeben und die Zellmem-

bran wieder geschlossen. Die Kombination von CD14+ und CD16+ läßt erkennen, daß es sich um einen aktivierten Makrophagen handelt.

Mit dieser neuen Zelldifferenzierungsmethode lassen sich die Makrophagen besser von den anderen PBMC unterscheiden als mit dem herkömmlichen FSC/SSC-Gating (Abb. 1). Unter FSC/SSC-Gating, einem Terminus technicus aus der Durchflußzytometrie, versteht man die Anordnung der Zellen nach Größe (forward scatter, FSC) und Granuladichte (side scatter, SSC).

Bessere Diskriminierung zwischen malignen und benignen Prostataerkrankungen

Bei prostatagesunden Männern gibt es nur wenige CD14/CD16-positive Zellen. Der durchschnittliche Anteil der PSA-enthaltenden Makrophagen beträgt bei ihnen lediglich 0,6 %. Bei den Männern mit einem lokalisierten Prostatakarzinom erhöht

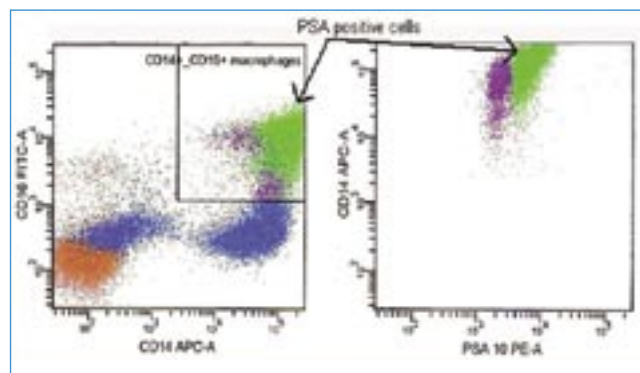


Abb. 1: Verteilung der CD14/CD16-Zellen. Die positiven Zellen wandern in Richtung der höheren Skalenwerte. Man sieht CD14-negative und CD14-positive Zellen sowie CD16-negative und CD16-positive Zellen. Das Kästchen rechts oben schließt alle CD14/CD16-positiven Zellen ein, die weiter ausgewertet werden. In der rechten Grafik erkennt man zwei Populationen, die entweder PSA-negativ (blau) oder PSA-positiv (grün) sind.

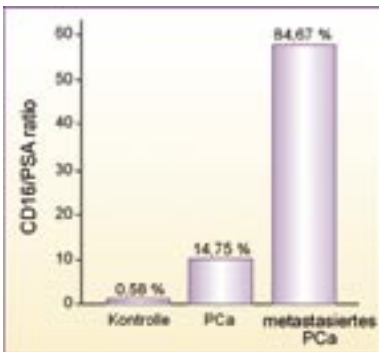


Abb. 2: CD16/PSA-Verhältnis bei Prostatakarzinom-Patienten bzw. bei prostatagesunden Männern.

sich die Zahl der PSA-positiven Zellen signifikant (15 %). Die höchste Konzentration PSA-positiver Makrophagen (85 %) wurde bei Männern mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom gefunden (Abb. 2). Der Malignitätsgrad der Prostatazellen scheint mit dem Anteil der PSA-positiven Makrophagen direkt zu korrelieren. Mit einer Dreifachfärbung lassen sich die Subpopulationen der CD14- und CD16-positiven Zellen gut visualisieren.

Die beim AUA 2006 in Atlanta vorgestellte Methode zur Bestimmung des Anteils PSA-positiver Makrophagen innerhalb der PBMC ermöglicht es, sehr viel zuverlässiger zwischen benignen und malignen Prostataerkrankungen zu differenzieren als mit herkömmlichen PSA-Tests, sagte Dr. Ralf Herwig (Wien). Im Vergleich zur herkömmlichen PSA-Bestimmungen ist die Standardabweichung bei dieser Methode sehr gering. Inzwischen wurde das Testverfahren bei mehr als 500 Männern mit der Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom eingesetzt.

[1] Herwig R, Pelzer A, Horninger W, et al. 2004. Measurement of intracellular versus extracellular prostate-specific antigen levels in peripheral macrophages: A new approach to noninvasive diagnosis of prostate cancer. Clin Prostate Cancer 3:184-188.

[2] Herwig R, Horninger W, Rehder P, et al. 2005. Ability of PSA-positive circulating macrophages to detect prostate cancer. Prostate 62:290-298.

Dr. Richard Roth

Offene suprapubische Prostatektomie bei großen Prostataavolumina

Die offene suprapubische Prostatektomie wird seit Jahrzehnten vor allem bei Männern mit sehr großen Prostataavolumina und starken Beschwerden im unteren Harntrakt (LUTS) eingesetzt. Trotz der in den letzten Jahren entwickelten neuen transurethralen endoskopischen Techniken gilt sie auch heute noch als eine Standardtechnik bei Männern mit BPH und LUTS [1]. In vielen Ländern dieser Erde, die nicht über gute urologische Einrichtungen verfügen wie die industrialisierten Länder, ist diese bewährte Technik die einzig verfügbare Methode, die bei großen Prostatae eingesetzt werden kann.

Auch in Deutschland haben in den letzten Jahren bei Männern, die sich einer Prostatektomie unterziehen, die Prostataavolumina deutlich zugenommen. Denn zahlreiche Patienten mit einem benignen Prostatasyndrom (BPS) werden zunächst mit Alpha-1-Blockern behandelt, bevor sie einem operativen Eingriff zustimmen.

Daher haben Münchner Urologen in einer großangelegten prospektiven multizentrischen Studie das postoperative Ergebnis von 902 Männern, die sich zwischen Januar 2002 und Dezember 2003 in 44 klinischen Einrichtungen in Bayern einer offenen Prostatektomie unterzogen hatten, ausgewertet. Die Männer waren im Mittel 71 Jahre alt. Das durchschnittliche Prostatavolumen betrug 96 Gramm und das durchschnittliche Resektionsvolumen 84,8 Gramm.

Insgesamt wurden 54 Parameter untersucht, die das postoperative Ergebnis und die möglichen Komplikationen dieser Methode widerspie-

geln. Der stationäre Aufenthalt betrug durchschnittlich zehn Tage.

Vor dem Eingriff hatten die Männer ein Restharnvolumen von durchschnittlich 173 ml. Nach der offenen Prostatektomie lag es im Mittel bei 19 ml. Nach dem Eingriff war der maximale Harnstrahl (Q_{max}) im Durchschnitt auf 23 ml/sek angestiegen (Ausgangswert: 11 ml/sek). Der Unterschied zwischen dem prä- und dem postoperativen Wert ist bei beiden Parametern statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen gehörten die Notwendigkeit eines erneuten chirurgischen Eingriffs (bei 5,6 % der Patienten), klinisch relevante Harnwegsinfektionen (bei 5,1 %) und starke transfusionspflichtige Blutungen (bei 3,7 %). Die postoperative Mortalität lag bei 0,2 %.

Für Dr. Christian Gratzke, der die Daten beim AUA 2006 vorstellte, ist die offene suprapubische Prostatektomie nach wie vor ein recht sicheres und zuverlässiges Verfahren mit guten postoperativen Ergebnissen, vor allem bei Männern mit sehr großem Prostatavolumen. Der einzig klare Nachteil dieser Methode – im Vergleich zu den moderneren Techniken wie TUMT, TUNA oder den Laserverfahren – ist die vergleichsweise lange Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

[1] Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, et al. 2004. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. Urology 64:306-310.

[2] Gratzke Ch, Seitz M, Schlenker B, et al. 2006. A prospective multicenter study of complications and early postoperative outcome after open subpubic prostatectomy. J Urol 175 (Suppl 4):489.

Dr. Richard Roth



HE-TUMT plus Alpha-Rezeptorenblocker-Behandlung bessern langfristig Symptome der chronischen Prostatitis

Die nichtbakterielle chronische Prostatitis stellt die Urologen immer wieder vor Probleme, da es keine allgemein anerkannten Richtlinien für ihre Behandlung gibt. Das ist um so erstaunlicher, als etwa die Hälfte aller Männer zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Lebens Beschwerden hat, die auf eine Prostatitis zurückgeführt werden können.

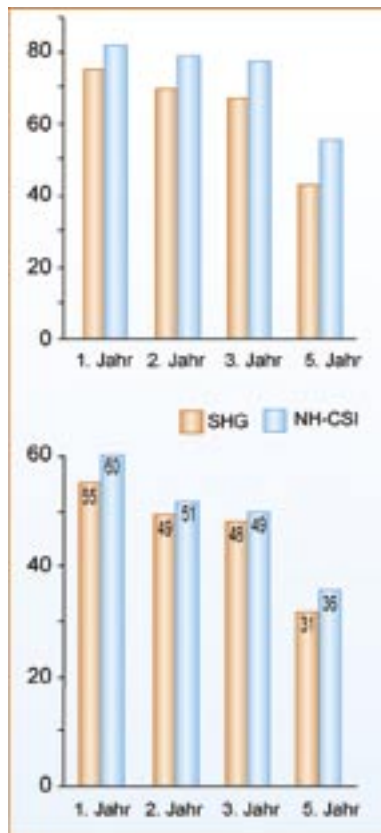


Abb.: Mäßige (oben) bzw. deutliche Besserung der Prostatitis-Beschwerden (unten) in den ersten fünf Jahren nach der Hochenergie-TUMT, bestimmt mit Hilfe des Subjective-Global-Assessment-Scores (SGA) und des NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI).

Unbefriedigende Studienlage bei Chronisch abakterieller Prostatitis/Beckenbodenschmerzsyndrom

International werden heute mehrere Prostatitis-Syndrome nach der National-Institutes-of-Health (NIH)-Klassifizierung unterschieden. Sowohl bei den akuten bakteriellen (NIH I) als auch bei den chronisch bakteriellen Prostatitiden (NIH II) ist der Einsatz von Antibiotika der Grundpfeiler der Behandlung.

Ein besonderes therapeutisches Problem stellt die NIH-III-Kategorie (Chronisch abakterielle Prostatitis, Beckenbodenschmerzsyndrom bzw. CP/CPPS; chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome) dar. Noch gibt es keine großangelegte, klinisch kontrollierte Studie, die nachgewiesen hätte, daß eine beim CP/CPPS eingesetzte Therapie wirklich wirksam ist. Ursachen hierfür sind deutliche Mängel im Studiendesign:

- zu kleine Patientenzahlen,
- nur Kurzzeitstudien,
- die Einschlusskriterien waren nicht klar definiert,
- der angestrebte Therapieerfolg war nicht klar genug definiert.

HE-TUMT plus Alphablocker auch bei zahlreichen Problempatienten wirksam

Urologen der Universität Wien aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Michael Marberger haben jetzt in einer Vergleichsstudie erstmals zeigen können, daß sich bei Männern mit

einer chronischen Prostatitis der Kategorie IIIB nach einer Behandlung mit der Hochenergie-TUMT (transurethrale Mikrowellenthermotherapie) die Beschwerden deutlich bessern und daß dieser positive Effekt auf die Symptomatik durch die adjuvante Gabe eines Alpha-1-Rezeptorenblockers (zum Beispiel Tamsulosin, Terazosin, Alfuzosin) noch verstärkt werden kann.

Prof. Dr. med. Bob Djavan (Wien), der die Ergebnisse dieser Studie auf einem Poster beim AUA 2006 vorstellte, wies darauf hin, daß viele Patienten mit einer CP/CPPS sehr schlecht auf die in der Routinebehandlung angebotenen Therapien ansprechen. Werden diese Problempatienten mit HE-TUMT behandelt, kann bei etwa der Hälfte innerhalb von fünf Jahren eine deutliche Besserung der Symptomatik beobachtet werden (Abb.). Die Wiener Arbeitsgruppe konnte bei 30 % der Patienten nach fünf Jahren eine deutliche und bei 50 % eine mäßige Besserung nachweisen.

Wurde ein Alpha-Rezeptorenblocker hinzugegeben, besserte sich die Schmerzsymptomatik noch einmal um weitere 16 %. Über die Hälfte der chronischen Schmerzpatienten berichteten über eine deutliche Besserung ihrer Lebensqualität (Quality-of-Life-Score – QOL).

Unter der TUMT-Therapie kam es zu keiner relevanten Änderung des Prostatavolumens. Der Gesamt-PSA-Wert nahm während der folgenden fünf Jahre um 20 % ab.

Marihart S, Seitz C, Djavan B, et al. 2006. High energy TUMT and adjuvant alpha blockade significantly improves symptoms in men with category IIIB (CPPS) prostatitis. A prospective non-randomized study with 5 years follow up. J Urol 175 (Suppl 4):491.

Dr. Richard Roth



Anzeige

PSA-Test

Sind altersbezogene Schwellenwerte diagnostisch sinnvoll?



Seit das Prostata-spezifische Antigen (PSA) als organspezifischer Marker erkannt worden ist und seine Bestimmung auch als diagnostisches Hilfsmittel weite Verbreitung gefunden hat, sind erst in Spätstadien entdeckte Prostatakarzinome (PCa) erheblich seltener geworden. Dieser unzweifelhaft positiven Entwicklung stehen auf der anderen Seite zahlreiche sogenannte Überdiagnosen und nicht unerhebliche Vorbehalte aufgrund des sehr niedrigen, positiv prädiktiven Wertes herkömmlicher PSA-Testverfahren gegenüber. Mit der Entwicklung altersbezogener PSA-Schwellenwerte auf der Grundlage altersspezifischer PSA-Referenzbereiche ist die Erwartung verbunden, bei jüngeren Männern insbesondere einen höheren Anteil früher, heilbarer PCa entdecken zu können, und sich bei älteren Männern ohne allzu große Sensitivitätseinbußen mit weniger falschpositiven Ergebnissen auseinandersetzen zu müssen. Bei der Anwendung reiner altersabhängiger PSA-Schwellenwerte auf der Grundlage altersspezifischer PSA-Referenzbereiche ist allerdings zu befürchten, daß zu viele klinisch relevante, organbegrenzte PCa bei älteren Männern unentdeckt bleiben.

Ein einheitlicher Referenzbereich von 0 bis 4 ng/ml PSA wird weder jüngeren noch älteren Männern gerecht

Prostatakarzinome werden heute erheblich häufiger als noch vor wenigen Jahrzehnten in einem organbegrenzten, kurierbaren Stadium entdeckt. Dies ist im wesentlichen auf die ungleich höhere Tumorsensitivität des PSA-Tests gegenüber der digital-rektalen Untersuchung zurückzuführen [1]. Dennoch ist PSA weit davon entfernt, der ideale Tumormarker zu sein. Denn das Enzym ist zwar organspezifisch, nicht aber tumorspezifisch – und schon gar nicht krebspezifisch. Daraus erwächst die Crux, bei einem erhöhten PSA-Wert nicht unterscheiden zu können, ob die Erhöhung auf maligne oder anderweitige Prozesse zurückzuführen ist. Zu letzteren gehören insbesondere

das Älterwerden und das häufig damit einhergehende hyperplastische Wachstum der Prostata.

Doch trotz verschiedener Unzulänglichkeiten stellt der PSA-Test heute anerkanntermaßen das klinisch effektivste Instrumentarium zur frühzeitigen Entdeckung eines PCa dar. Das wesentliche Problem seiner Anwendung zu diagnostischen Zwecken besteht darin, den Schwellenwert für die Einleitung invasiver Diagnoseverfahren so festzulegen, daß ein sinnvoller Kompromiß aus Sensitivität und Spezifität resultiert, d.h. ein möglichst hoher Anteil der Männer mit PCa sollte einen PSA-Wert oberhalb des Cut-off aufweisen, und zugleich sollten möglichst wenige Männer ohne PCa in diesen Bereich fallen, um ihnen unnötige Biopsien zu ersparen.

Mit der traditionellen Festlegung des Schwellenwertes auf 4,0 ng/ml

Gesamt-PSA entgehen nach neueren Daten aus der PCPT-Studie viel zu viele klinisch relevante PCa der Entdeckung [2]. Im Grunde genommen unterstreicht das nur die seit langem gehegte Auffassung zahlreicher Fachleute, daß der Serum-PSA-Spiegel bei Zugrundelegung eines einheitlichen Referenzbereichs von 0 bis 4,0 ng/ml kein geeigneter Tumormarker sei, um Prostatakarzinome mit hinreichender Sicherheit frühzeitig entdecken zu können.

Wird generell ein niedrigerer Cut-off gewählt, erhöht sich naturgemäß die Sensitivität der Methode. Allerdings geschieht das unweigerlich auf Kosten der Spezifität. Letzteres betrifft ältere Männer in ungleich höherem Maße als junge Männer. Als Ausweg aus diesem Dilemma werden seit längerem altersbezogene Referenzbereiche diskutiert, anhand derer für Männer verschiedener Altersgruppen

unterschiedliche Schwellenwerte festgelegt werden. Hierbei muß man sich aber im klaren darüber sein, daß im wesentlichen nur Risiken bzw. Benefits zwischen Altersgruppen hin- und hergeschoben werden. Die grundlegende Idee hierfür ist, bei jüngeren Männern, die von einer früh- bzw. rechtzeitigen Entdeckung eines PCa am meisten profitieren können, die Sensitivität stärker in den Vordergrund zu stellen, und bei den älteren Männern mehr Gewicht auf möglichst hohe Spezifität zu legen.

Altersabhängige PSA-Schwellenwerte auf der Grundlage altersspezifischer PSA-Referenzbereiche

Die Unzulänglichkeiten eines einheitlichen PSA-Schwellenwertes haben bereits Mitte der 1990er Jahre das Konzept bestärkt, aufgrund einer gut dokumentierten Altersabhängigkeit des Serum-PSA-Spiegels altersbezogene PSA-Schwellenwerte zu definieren. Hierzu wurden mittels der Daten großer Querschnittstudien jeweils PSA-Referenzbereiche festgelegt, innerhalb derer sich der Serum-PSA-Spiegel von Männern einer bestimmten Altersgruppe ohne nachweisbares PCa normalerweise bewegt [3-6].

Aus den PSA-Referenzbereichen leiteten die Untersucher nach unterschiedlichen Kriterien für verschiedene Altersdekaden jeweils eigene PSA-Schwellenwerte ab (Tab. 1). Insbesondere die interindividuelle Variabilität wurde dabei uneinheitlich eingeschätzt.

Verschiedene Untersuchungen, in denen die klinische Zweckmäßigkeit altersbezogener PSA-Schwellenwerte getestet wurde, kommen zu teilweise voneinander abweichenden Schlüssen [7-11]. Bei jüngeren Männern wurde die vermehrte Entdeckung früher Stadien von PCa überwiegend als ein Gewinn

eingestuft, der die vermehrte Zahl von Biopsien rechtfertigt. Durch die Absenkung des PSA-Schwellenwertes bei Männern zwischen 50 und 59 Jahren auf 3,5 ng/ml würden ca. 45 % mehr Biopsien anstehen, wobei etwa 15 % mehr PCa entdeckt würden. Für die Gruppe der 60- bis 69jährigen Männer ergab sich bei einer Erhöhung des PSA-Cut-off auf 4,5 ng/ml eine Reduktion der erforderlichen Biopsien um 15 %, während zugleich etwa 8 % organbegrenzter PCa nicht entdeckt würden. Deutlich ungünstiger sieht es für die Männer ab 70 Jahre bei einer Erhöhung des PSA-Schwellenwertes auf 6,5 ng/ml aus. Einer Ersparnis an Biopsien von 44 % stünden immerhin 47 % weniger entdeckte organbegrenzte PCa gegenüber. Aufgrund dieser erheblichen Abnahme an Sensitivität bei älteren Männern kam man zu dem Ergebnis, daß für ältere Männer ein PSA-Cut-off von 4,0 ng/ml wohl doch geeigneter sei [7].

PSA-Werte von Männern mit PCa in Abhängigkeit vom Alter und dem DRU-Befund bezüglich Prostatahyperplasie [12]

Es ist eine interessante Idee, altersbezogene Schwellenwerte des Serum-PSA-Spiegels vom Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung (DRU) bezüglich des Prostatavolumens abhängig zu machen. Der Grundgedanke hierfür ist, daß sich bis zu einem gewissen Grad erhöhte PSA-Spiegel in Verbindung mit einer mittels DRU verifizierten vergrößerten (nicht verdächtigen!) Prostata erklären lassen. Hingegen sind erhöhte PSA-Werte bei normal großer Prostata höchst suspekt.

Die Screening-Daten von 6 691 aufeinanderfolgenden Patienten ließen keine Unterschiede in der Leistungsfähigkeit des PSA-Tests zwischen Männern mit vergrößerter und normalvolumiger Prostata er-

Tabelle 1: Altersabhängige PSA-Schwellenwerte auf der Basis altersspezifischer PSA-Referenzbereiche

	Altersgruppen			
	40-49	50-59	60-69	70+
	PSA (ng/ml)	PSA (ng/ml)	PSA (ng/ml)	PSA (ng/ml)
Oesterling [3]	2,5	3,5	4,5	6,5
Dalkin [4]		3,5	5,4	6,3
De Antoni [5]	2,4	3,8	5,6	6,9
Anderson [6]	1,5	2,5	4,5	7,5

kennen. Aus separaten Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurven für die Werte von Patienten unter und über 60 Jahre bzw. jeweils unterschieden nach normalem und anormalem DRU-Befund wurden mittlere PSA-Werte für Bevölkerungsgruppen mit und ohne PCA ermittelt (Tab. 2). Das geometrische Mittel der Serum-PSA-Konzentration für Männer mit einem PCa reichte von 2,05 bis 3,90 ng/ml und lag damit erheblich unter den Werten früherer Studien. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß der gegenwärtig weithin gebräuchliche Schwellenwert von 4,0 ng/ml nicht einheitlich angewandt werden sollte.

Bei der Festlegung unterschiedlicher altersabhängiger PSA-Schwellenwerte für Männer mit normal großer und krankhaft vergrößerter Prostata werden im Prinzip die Konzepte der PSA-Altersabhängigkeit und der PSA-Dichte miteinander verquickt.

Tabelle 2: Mittlere Serum-PSA-Spiegel von Männern mit und ohne PCa, getrennt nach DRU-Befunden (nach [12])

		Alter < 60 J.	Alter ≥ 60 J.
		Geometrisches Mittel PSA (ng/ml)	Geometrisches Mittel PSA (ng/ml)
Mit Krebs	Normal	2,05	2,66
	Anomal*	2,56	3,90
Ohne Krebs	Normal	0,78	1,23
	Anomal*	0,97	1,75

* Anomal: Eine vergrößerte Prostata, jedoch ohne Verdacht auf Krebs.

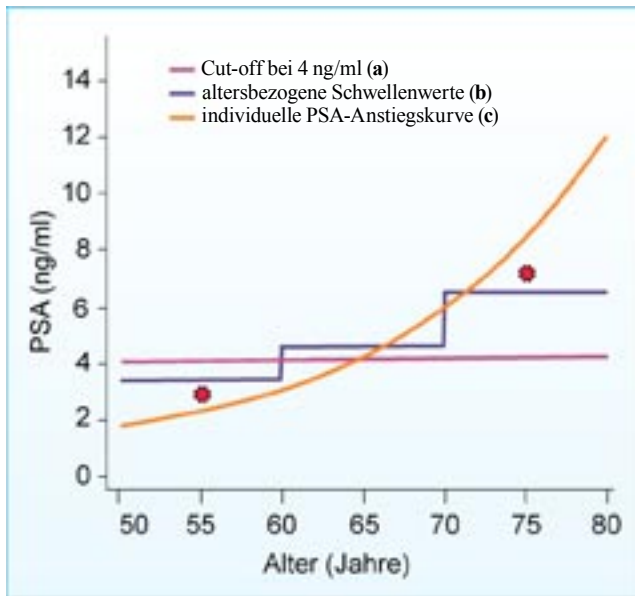


Abb.: Einfluß des Cut-off bei 4 ng/ml (a), altersbezogener Schwellenwerte (b) und individueller PSA-Anstiegskurven [hier bei einem PSA-Ausgangswert von 2,0 ng/ml in einem Alter von 50 Jahren (c)] auf die diagnostische Bewertung eines PSA-Wertes: Wird mit 55 Jahren ein PSA von 3,0 ng/ml bestimmt, führt das nur bei Anwendung von c zur Empfehlung einer Prostatabiopsie. Liegt der PSA-Wert des 75jährigen Mannes bei 7,0 ng/ml, wäre nach a und b, nicht hingegen nach c eine Biopsie indiziert (nach [13]).

Individuelle altersabhängige PSA-Anstiegskurven anhand von Alter und PSA-Spiegel bei erstmaliger PSA-Bestimmung [13]

Mit den Daten aus Querschnittsanalysen lassen sich PSA-Referenzbereiche nur für den Bevölkerungsquerschnitt bestimmen. Hierbei zeigt sich eine enorme interindividuelle Variabilität der Referenzwerte, die mit zunehmendem Alter exponentiell ansteigt. Mit Hilfe von longitudinalen Daten läßt sich hingegen für die Einzelperson ein Bereich ermitteln, durch den die zu erwartende zeitliche Veränderung des Serum-PSA-Spiegels sehr viel enger eingegrenzt wird als beim Bevölkerungsquerschnitt.

Auf der Grundlage longitudinaler PSA-Werte (Ausgangswert, 2,1- und 4,2-Jahreswert) von einzelnen Männern wurde unlängst ein Modell erarbeitet, um normative Bereiche in-

nerhalb der männlichen Bevölkerung zwischen 50 und 70 Jahren festzulegen und zugleich ein Modell zu schaffen, das der Vorhersage der normalen durchschnittlichen und individuellen Veränderung der Serum-PSA-Konzentration dienen kann.

Bei der Entwicklung dieses Modells wurde zunächst ein bivariates mehrstufiges „Growth Curve Model“ benutzt, um das Schema der Veränderung des Serum-PSA-Spiegels sowohl in Abhängigkeit vom Alter als auch vom Prostatavolumen zu berechnen. Hierbei zeigte es sich, daß ein univariates, nur vom Alter abhängendes Modell zu ähnlichen Ergebnissen führt wie das bivariate Modell. Dies erklärt sich aufgrund früherer Befunde, wonach eine positive Korrelation der Serum-PSA-Konzentration sowohl mit dem Alter als auch mit dem Prostatavolumen besteht, und letztere ebenfalls positiv korreliert sind [a]. In seiner endgültigen Form ist das Modell daher in der Lage, individuell nur anhand des Alters und des PSA-Spiegels bei dessen erstmaliger Bestimmung die zeitliche Veränderung des Serum-PSA-Spiegels vorherzusagen.

Beispielsweise ergibt sich für einen 50jährigen Mann mit einem Serum-PSA-Spiegel von 2 ng/ml eine PSA-Anstiegskurve mit einer initialen PSA-Verdoppelungszeit von 14,1 Jahren. Bei einer erneuten PSA-Bestimmung nach einigen Jahren kann die Entscheidung für oder wider eine Prostatabiopsie je nach Anwendung des Cut-off bei 4 ng/ml, altersbezogener Schwellenwerte oder der individuellen PSA-Anstiegskurve unterschiedlich ausfallen (Abb.).

Bei der diagnostischen Nutzung individueller PSA-Anstiegskurven wird das Konzept reiner altersbezogener Schwellenwerte verlassen und mit dem Konzept der PSA-Zunahmegeschwindigkeit (PSA velocity) verknüpft. Inwieweit mit diesem

Modell sensitivere und spezifischere PSA-Screeningverfahren entwickelt werden können, bedarf der weiteren Untersuchung.

Literatur:

- [1] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. 1994. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 151:1283-1290.
- [2] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. 2003. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349:215-224.
- [3] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. 1993. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. *JAMA* 270:860-864.
- [4] Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB. 1993. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic cancer. *J Urol* 150:1837-1839.
- [5] De Antoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, et al. 1996. Age and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 48:234-239.
- [6] Anderson JR, Strickland D, Corbin D, et al. 1995. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology* 46:54-57.
- [7] Catalona WJ, Smith DS, Scardino PT, et al. 1994. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 152:2037-2042.
- [8] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WJ. 1995. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years and older. *J Urol* 153:1160-1163.
- [9] El-Galley RES, Petros JA, Sanders WH, et al. 1995. Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology* 46:200-204.
- [10] Speights VO, Brawn PN, Foster DM, et al. 1995. Evaluation of age-specific normal ranges for prostate-specific antigen. *Urology* 45:454-457.
- [11] Partin AW, Criley SR, Subong ENP, et al. 1996. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. *J Urol* 155:1336-1339.
- [12] Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, et al. 2006. Impact of age, benign prostatic hyperplasia, and cancer on prostate-specific antigen level. *Cancer* 106:1507-1513.
- [13] Bosch JLHR, Tilling K, Bohnen AM, Donovan JL. 2005. Establishing normal reference ranges for PSA change with age in a population based study: the Krimpen Study. *Prostate* 66:335-343.

jfs/lu ◀

Alkohol verändert nicht die pharmakologischen Eigenschaften von Vardenafil

Bei simultaner Aufnahme von Vardenafil und Alkohol kommt es zu keinen pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen beider Substanzen.

Wensing G, et al. 2006. *Int J Clin Pharmacol* 44:216-224.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie wurde gesunden männlichen Probanden entweder 20 mg Vardenafil plus 0,5 g/kg Äthanol, Vardenafil plus Placebo oder Placebo plus Äthanol verabreicht. Der systolische und diastolische Blutdruck war in allen Gruppen gleich. Eine Zunahme der Herzfrequenz wurde bei Aufnahme von Vardenafil plus Äthanol sowie von Placebo und Äthanol in vergleichbarem Umfang festgestellt. Die Pharmakokinetik von Vardenafil und Äthanol war in Kombination dieselbe wie bei jeder Substanz für sich. ♦

Kann eine ED durch PDE5-Hemmer geheilt werden?

Mit PDE5-Hemmern lassen sich Endothelfunktionen schützen. Auf solche potentiell protektiven Effekte einer Behandlung mit PDE5-Hemmern läßt sich einerseits aus der Bewertung klinischer Studiendaten schließen und andererseits sind solche Wirkungen tierexperimentell direkt nachgewiesen worden.

Montorsi F, et al. 2006. *Eur Urol* 49:979-986.

Für den Review wurden die Daten einschlägiger klinischer Studien und der Grundlagenforschung zwischen 1993 und 2005 systematisch ausgewertet. ♦

ED-Formen bei Männern mit IPP

In der vaskulären Ätiologie einer ED bei Männern mit In-duratio penis plastica (IPP) herrschen entgegen früherer Auffassung nicht veno-okklusive Störungen, sondern bei weitem arteriogene Ursachen vor.

Deveci S, et al. 2006. *J Urol* 175:1807-1811.

Von 222 Patienten mit IPP hatten 78 zugleich eine ED. In 45 Fällen trat die ED vor der IPP auf. Bei 14 Patienten war die Hämodynamik normal, bei 50 bestand eine arteriogene Insuffizienz und bei 16 wurde eine Fehlfunktion des corporo-venösen Verschlusses festgestellt. Red. ♦



Gustav Klimt (1862-1918): Danae (Ausschnitt)

ED-Risiko unter NSAR-Therapie erhöht?

Auch einfache, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) können sich negativ auf die erektile Funktion auswirken.

Shiri R, et al. 2006. *J Urol* 175:1812-1816.

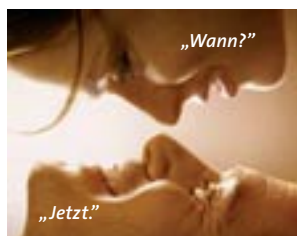
Die Inzidenz von ED bei Männern unter einer NSAR-Therapie betrug 93 Fälle pro 1 000 Personenjahre (35/1 000 ohne NSAR). Hatten Männer eine Arthritis, betrug die Inzidenz bei NSAR-Einnahme 97 Fälle pro 1 000 Personenjahre (52/1 000 ohne NSAR). ♦

Linderung bei rezidivierendem Priapismus durch langfristige PDE5-Hemmer-Therapie?

In der Pathogenese von Priapismen in Verbindung mit hämatologischen Dyskrasien wie insbesondere Sichelzellanämie und bei idiopathischem Priapismus spielt offenbar die Fehlregulierung der PDE5-Aktivität eine Rolle. Unter einer langfristigen PDE5-Hemmer-Behandlung einiger Männer mit rezidivierendem Priapismus ließen sich die schmerzhaften Dauererektionen deutlich lindern.

Burnett AL, et al. 2006. *Urology* 67:1043-1048.

Anzeige



Wenn die Liebe nicht warten soll:
www.levitra.de

 Bayer HealthCare

 **LEVITRA**
(VARDENAFIL HCl)

Klinefelter-Syndrom

Peripubertär sind meist noch Samenzellen zu finden

Immer noch wird ein Klinefelter-Syndrom nur bei 25 % bis 30 % der betroffenen Männer irgendwann während ihres Lebens entdeckt. Nicht selten geschieht das, wenn Betroffene wegen unerfüllten Kinderwunsches eine Infertilitätssprechstunde aufsuchen. In dem Alter besteht aber bereits in zahlreichen Fällen eine Azospermie. Hingegen sind zu Beginn der Pubertät vielfach noch Spermien aufzuspüren, denn zu diesem Zeitpunkt kann in vielen Fällen eine – wenn auch eingeschränkte – Spermatogenese nachgewiesen werden, die allerdings aus ungeklärten Gründen rasch zum Erliegen kommt, berichtete Dr. Ronald Swerdloff (Torrance, Kalifornien) über seine diesbezüglichen Erfahrungen beim 14. European Testis Workshop in Bad Aibling.

Im Hinblick auf eine fernere Zukunft sieht PD Dr. Michael Zitzmann (Münster) sogar die Option mit Rücksicht auf eine spätere Familienplanung, während der Pubertät von Klinefelter-Patienten Samenzellen einzufrieren. Dies unterstreicht aus reproduktionsmedizinischer Sicht die Notwendigkeit, Klinefelter-Patienten möglichst frühzeitig zu erkennen.

Ferner erläuterte Zitzmann, daß auch der CAG-Polymorphismus im Androgenrezeptor(AR)-Gen bei der Ausprägung des Klinefelter-Syndroms eine Rolle spielen kann. Bei den kürzeren AR-Formen wird von einer höheren und bei den längeren AR-Formen von einer geringeren Ansprechbarkeit auf Androgene ausgegangen. Interessanterweise wird beim Klinefelter-Syndrom bevorzugt das X-Chromosom mit der kürzeren CAG-Sequenz im AR-Gen inaktiviert. Als eine Auswirkung des CAG-Polymorphismus

hat man ermittelt, daß Klinefelter-Patienten mit kurzen AR-Formen öfter in einer Partnerschaft leben und deshalb eher eine Kinderwunsch-Sprechstunde aufsuchen. Unter Patienten mit langen AR-Formen finden sich vermehrt

Singles. Bei ihnen ist die Inzidenz von Gynäkomastien leicht erhöht.

Aus therapeutischer Sicht sei zu überlegen, so Zitzmann, ob die geringere Androgensensitivität bei Klinefelter-Patienten mit langen AR-Formen und inadäquatem Ansprechen auf die gängige Testosterondosis durch eine Dosiserhöhung ausgeglichen werden kann. Dieser Ansatz soll in klinischen Studien untersucht werden.

Le ◀

Klassifizierung maligner Keimzellkarzinome über Stammzellmarker hat therapeutische Konsequenzen

Mit der Bestimmung exprimierter Stammzellmarker lassen sich unterschiedliche Typen von Keimzelltumoren diagnostizieren und eine Übertherapie somit vermeiden. Patienten mit spermatozytischen Seminomen kann aufgrund dieser Untersuchungen die Radiatio nach der chirurgischen Entfernung des Tumors erspart werden. Diese Karzinome bergen keine Metastasierungsgefahr, so Prof. Leendert Looijenga (Rotterdam).

Aus heutiger Sicht sind die verschiedenen Typen der Keimzelltumoren pathophysiologisch als einheitliches Krankheitsbild aufzufassen:

Beim Typ 1 – embryonales Karzinom, Chorionkarzinom, Dottersackkarzinom und Teratom – sind frühe primordiale Keimzellen mit einem partiell aufgehobenen biparentalen Imprinting zu pluripotenten embryonalen Keimzellen umprogrammiert worden. In diesen Karzinomen finden sich histologisch auch Embryoidkörperchen. Die Zellen dieser Strukturen sind zumindest in vitro extrem flexibel: Je nach Mikromilieu lassen sich daraus Eizell- oder Samenzell-ähnliche Strukturen entwickeln.

Keimzelltumoren des Typ 2 – Seminom bzw. Nicht-Seminom – entstehen aus etwas „reiferen“ embryonalen Stammzellen (vom Typ der primordialen Keimzell-Stammzellen), das genetische Imprinting ist hier bereits gelöscht. Von klinischer Bedeutung ist der Pluripotenzmarker oct 3/4, denn dieser ist in den Karzinomzellen – auch in den Metastasen – nachweisbar und kann zur Klassifizierung eingesetzt werden. Im kindlichen Hoden verharren diese Zellen, deren genetisches Imprinting gelöscht ist, bis zur Pubertät in einer Art Ruhestadium. Dann werden sie „reaktiviert“. Da der Krebs nicht mehr induziert, sondern nur noch sein Wachstum gefördert werden muß, werden diese Keimzelltumoren in relativ jungen Jahren manifest.

Spermatozytische Seminome – der Typ 3 – bilden sich aus „späteren“, stärker differenzierten Keimzellen, den primären Spermatozyten. Das genetische Imprinting ist zumindest partiell vorhanden und ist dann komplett paternal. Der Pluripotenzmarker oct 3/4 ist „stillgelegt“, eine Orchiektomie ist therapeutisch ausreichend.

Le ◀



Auslösung der Pubertät Trigger auf einer höheren Ebene „lokalisiert“

Bei der Suche nach einer Substanz, durch die die Pubertät ausgelöst wird, ist die Wissenschaft auf einer „höheren Stufe“ fündig geworden: Mit der Identifizierung des KISS-1-Peptids und des Rezeptors GPR 54 hat sich der Forschungsschwerpunkt jetzt auf die Verschaltungsebene im Hypothalamus verlagert. Immerhin ist es im Tierversuch gelungen, mit einer einmaligen Injektion des Peptids die Pubertät bei weiblichen Tieren zu initiieren. Beim männlichen Geschlecht ist das offensichtlich schwieriger.

Daß das KISS-1-Peptid und sein Rezeptor GPR 54 offensichtlich eine zentrale Rolle zu Beginn der Pubertät spielen, war aufgrund von Mutationen entdeckt worden: Kinder mit Mutationen im GPR 54 kommen erst verzögert oder gar nicht in die Pubertät.

Bisher war nur klar, daß der GnRH-Puls-Generator durch ein neuroendokrines Signal zentral aktiviert wird. Wie Prof. Manolo Tena-Sempere (Cordoba) darlegte, sind die GnRH-Neuronen im Hypothalamus mit Neuronen verschaltet, die das KISS-1-Peptid produzieren. Durch die Bindung an den Rezeptor auf den GnRH-Neuronen kommt es zu einer direkten Aktivierung – in der Folge wird die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse „erweckt“.

Welche Mechanismen ursächlich daran beteiligt sind, daß der KISS-Peptid-Tonus vor der Pubertät ansteigt und der GPR-54-Signalweg verstärkt wird, ist nach Angaben des Referenten letztlich nicht geklärt. Sicher ist nur, daß Leptin hierbei regulierend wirkt. Für Glutamat wird Ähnliches postuliert.

KISS-1-Peptide sind auch in der Peripherie nachgewiesen: In der Onko-

logie sind sie unter dem Namen Metastasin bekannt und als Suppressoren der Tumor-Metastasierung von prognostischer Bedeutung. In der Plazenta hemmen diese Peptide die Trophoblast-Invasion. *Le ◀*

Neues Modell erlaubt Toxizitätstest für Hodengewebe

Rückschlüsse auf die Mechanismen der Hodenschädigung bei Primaten – etwa durch Toxine oder Strahlen – erlaubt ein neues Modell für Toxizitätstests, das in Skandinavien und den USA entwickelt wurde.

Der neue Ansatz ist für Dr. Joachim Wistuba (Münster) vor allem deshalb vielversprechend, weil durch eine neue Technik nur wenige Primaten als Versuchstiere benötigt werden. Der „Trick“ dabei ist, kleine Gewebestücke auf SCID-Mäusen zu transplantieren. Hierbei reicht das Hodengewebe eines Affen für zahlreiche experimentelle Ansätze aus. In diesen Transplantaten lassen sich unter anderem die direkten Effekte unterschiedlicher Chemotherapeutika in verschiedenen Dosierungen und Kombinationen – auch mit Radiotherapie – auf die Spermatogenese ermitteln.

Maßgeblich beteiligt an der Etablierung dieser Methode ist Frau Dr. Kirsi Jahnukainen (Turku), die sich nach einem Studienaufenthalt bei der Arbeitsgruppe von Prof. Stefan Schlatt (Pittsburgh) jetzt verstärkt um die Information von Onkologen und Eltern potentiell betroffener juveniler Krebspatienten kümmern will.

„Wir können die jungen Patienten und ihre Eltern in der schwierigen Situation einer Krebsdiagnose nicht mit den späteren Folgen für die Fertilität konfrontieren. Die Aufklärung über die Möglichkeiten der Prophylaxe durch Kryokonservierung von Gonadengewebe muß unabhängig davon erfolgen und möglichst alle Bevölkerungsschichten erreichen. Nur so denken die Beteiligten im Fall eines Karzinoms auch an die spätere Fertilität und sind bereit, darüber zu reden“, erklärte die Klinikerin engagiert. Ideal wäre ihrer Ansicht nach eine pan-europäische Arbeitsgruppe, die entsprechende Schritte zusammen entwickelt und dann national umsetzt. *Le ◀*

Klinefelter-Maus soll helfen, Grund für Azoospermie zu klären

Schon wenige Jahre nach der Pubertät kommt bei zahlreichen Klinefelter-Patienten die Spermatogenese zum Erliegen. Die Tubuli seminiferi werden atrophisch. Die Ursachen für diese Entwicklung will der Androloge Prof. R. Swerdloff (Torrance, Kalifornien) jetzt im Mausmodell herausfinden. Er hat hierfür eine Züchtung vorgestellt, die auch in der endokrinen Situation (wenig Testosteron, hohes FSH und LH) dem Klinefelter-Syndrom sehr ähnlich ist. Die Klinefelter-Maus produziert in ihren ersten Lebenstagen ebenfalls noch Spermien – später nicht mehr. Durch die Übertragung der Samenzellen in normale Mäuse will der US-Forscher klären, ob die Azoospermie durch das spezielle endokrine Milieu oder die Eigenschaften der Zellen ausgelöst wird. Möglich ist auch der umgekehrte Weg, bei dem normale Spermatozoen in die Klinefelter-Maus übertragen werden. *Le ◀*



Kinderwunsch-Patienten

Therapie von Entzündungen im Reproduktionstrakt des Mannes auf eine rationale Basis stellen

Inflammatorische Prozesse im Hoden und im Nebenhoden werden mit der üblichen Leukozyten-Nachweismethode zu einem hohen Prozentsatz nicht erfaßt. Wie häufig Entzündungen im Genitaltrakt sind und wie sich eine antiinflammatorische Therapie auf die Samenparameter subfertiler Männer auswirkt, überprüfen die Andrologen der Bonner Universitäts-Hautklinik derzeit in einer Studie mit 300 Patienten.

Mit der WHO-konformen Bestimmung der Leukozyten im Ejakulat wurde in 6,5 % der Fälle eine Entzündung gesichert. Bei Verwendung der Granulozyten-Elastase als Parameter für eine Inflammation dagegen fand sich ein Anteil von 35 %. „Das hat eindeutige praktische Auswirkungen, denn Entzündungen – auch chronische Formen – vermindern die Qualität des Ejakulats. Durch eine antiinflammatorische Therapie sind oft deutliche Verbesserungen zu erzielen“, erklärte Prof. Gerhard Haidl (Bonn) beim 7. Brandenburgischen Endokrinologie-Symposium in Potsdam.

Die entsprechenden Medikamente werden bereits seit langem empirisch und mit gutem Erfolg eingesetzt, wissenschaftliche Studien hierzu sind allerdings Mangelware. Deshalb haben die Bonner Kliniker jetzt eine Studie initiiert, die den heutigen Anforderungen entspricht. Wenn sich die Erwartungen bestätigen und die Ejakulatparameter durch die antientzündliche Therapie verbessert werden, wäre der Beweis für eine kausale Therapie erbracht. Dazu müssen allerdings die Entzündungen zunächst sicher erkannt werden – deshalb haben die Bonner einen empfindlicheren Marker als die Leukozyten im Ejakulat eingesetzt. Die Bestimmung

von reaktiven Sauerstoffspezies wäre eine Alternative gewesen, sie ist allerdings mit einem wesentlich höheren Aufwand verbunden.

Langfristig könnten sich allerdings neben der Granulozyten-Elastase auch spezifische Antikörper gegen testikuläre Proteine als hochsensible Marker erweisen, spekuliert Haidl: Beim Mann haben die Bonner bereits drei verschiedene Typen nachgewiesen, von denen

sich zwei mit den Antikörpern decken, die Gießener Andrologen bei der Maus identifiziert haben. „Es ist denkbar, daß diese Antikörper durch chronisch entzündliche Vorgänge im Hoden entstehen. Im Rahmen der Studie wird deshalb auch geprüft, ob eine antientzündliche Therapie Auswirkungen auf die Antikörpertiter hat.“

Eine „restitutio ad integrum“ durch eine antiphlogistische Therapie ist nach Auffassung des Referenten zwar nicht zu erwarten. Für den einzelnen Patienten mache es aber einen spürbaren Unterschied, wenn anstelle einer ICSI die angestrebte Schwangerschaft bereits durch eine einfachere Methode wie etwa eine Insemination induziert werden kann. *Le ♦*

Neue EU-Richtlinie „Gewebe“

Für Donorsperma, epididymale und testikuläre Spermien ist eine Zulassung als Hersteller notwendig

Zwar sind die technischen Ergänzungen zur sogenannten Gewebe-Richtlinie der EU noch nicht ganz „ausgegoren“, aber es steht bereits heute fest, daß menschliche Keimzellen unter das Arzneimittelgesetz fallen werden. Einrichtungen, die Donorsperma und Biopsate aus Hoden und Nebenhoden gewinnen und verwenden, benötigen dann eine Zulassung als Hersteller. Nach jüngsten Informationen erscheint es dabei möglich, daß eine zugelassene Einrichtung – etwa ein IVF-Zentrum – auch eine externe Praxis oder Klinik in die Erlaubnis mit einbezieht.

Als Mitglied des European Assisted Conception Consortium hat Vera Baukloh vom Fertility Center Hamburg die Auswirkungen der Gewebe-Richtlinie bei der 18. Jahrestagung

der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen in Dresden erläutert. Hinsichtlich rigoroser Reinraum-Anforderungen beim Umgang mit menschlichem Gewebe und Keimzellen haben sich die schlimmsten Befürchtungen allerdings als unbegründet erwiesen. Bei „Partnerspende“ und „Direktverwendung von Gameten“ sind auch Sonderregelungen vorgesehen.

Menschliche Keimzellen werden aber unter das Arzneimittelgesetz fallen, deshalb ist prinzipiell eine Herstellungszulassung notwendig – geschätzter Kostenpunkt: zwischen 125 bis 3 000 Euro. Da Spermatozoen und Eizellen zumindest nicht als „Fertigarzneimittel“ anzusehen sind, besteht die Regelung, reproduktionsmedizinische Zentren von diesen Kosten zu entbinden – aber nur

dann, wenn „Entnahme“ der Gameten und Rückgabe der Embryonen im gleichen Zentrum erfolgen.

Die Richtlinie sieht vor, daß nationale Behörden die Zulassungen vergeben und 2jährige Kontrollen vornehmen; ein konkretes ausführendes Organ ist noch nicht bekannt. Das DIMDI ist die zuständige Bundesbehörde zur Einrichtung eines Registers über zugelassene Gewebeeinrichtungen. Schwerwiegende Zwischenfälle und Reaktionen sind an das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde zu richten, ebenso an die Landesbehörde.

Nach dem geänderten Arzneimittelgesetz besteht keine Zulassungspflicht für Gewebezubereitungen bei Anwendung im homologen System – wohl aber für die Aufbereitung, Lagerung und Verbreitung von Spermiasamen, betonte die Referentin. Extern gewonnene Hodenbiopsate können in die Herstellungserlaubnis eines Zentrums mit einbezogen werden, wenn eine vertragliche Regelung besteht.

In allen Einrichtungen müssen Qualitätssicherungssysteme eingeführt werden, die es erlauben, alle Materialien zurückzuverfolgen. Der dokumentierte Verbleib aller Proben muß gewährleistet sein.

Als wichtigste Maßnahme für die Labors wird die Validierung von Methoden und Materialien eingestuft. Als Vorbereitung auf Qualitätsstandards wird empfohlen, eigene Benchmarks anhand retrospektiver Auswertungen zu erstellen. Als Qualitätsindikatoren bei assistierter Befruchtung sind die Fertilisations- und Degenerationsrate sowie die Rate abnormer Befruchtungen geeignete Parameter. Bei der Kryokonservierung eignet sich hierfür die Überlebensrate und in der Andrologie die Ausbeute an motilen Spermien nach der Präparation.

Jedes IVF-Zentrum muß eine sachkundige, verantwortliche Person für die Qualitätssicherung benennen und das gesamte Personal nachweislich

qualifiziert sein. Kooperationen sind nur mit Partnern möglich, die die Vorgaben der Richtlinien erfüllen. *Le ♦*

Erhaltung der Fertilität Kryokonservierung von Ovargewebe: das Bonner Modell

In der Kryobank des Bonner Reproduktionsmedizin-Instituts lagern derzeit etwa 1 000 Gewebeproben. Aufgenommen werden nur Gewebestücke, deren Funktion nach der Entnahme überprüft wurde – spricht: die Follikel enthalten. Das genaue Procedere erläuterte Dr. Evgenia Isachenko.

In der Regel wird ein ganzes Ovar entnommen, zum Teil aber auch nur Kortextstreifen. Die Proben lassen sich in einem speziellen Medium mit Antioxidantien bei etwa 5° C über 24-48 Stunden in einer Kryobox transportieren. Für das Einfrieren werden 250 Euro berechnet.

Nach dem derzeitigen Konzept wird ein Zehntel des Materials benötigt, um pathologische Fragestellungen und die Qualität des Ausgangsmaterials zu klären. Die verbleibenden 90 % werden in zehn Portionen aufgeteilt. Parallel zur Kryokonservierung stellt das Bonner Team die Funktionalität sicher: Dabei wird die Zahl der Follikel bestimmt und ein Hormonprofil (Estradiol, Progesteron) erstellt.

Da noch nicht klar ist, ob die verschiedenen Kryoprotokolle tatsächlich zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, wird ein Drittel der Proben vitrifiziert und zwei Drittel langsam eingefroren. Die Methode wird prinzipiell nur angeboten bei Karzinomen ohne Metastasierungsgefahr, weshalb derzeit Brustkrebs-Patientinnen in der Regel ausgeschlossen sind. *Le ♦*

Familienplanung Kinderlosigkeit ge- wollt oder ungewollt?

Der Trend zur immer späteren Familienplanung ist ungebrochen: Zwischen 1985 und 1998 stieg die Quote der Primiparae im Alter von 35 Jahren und darüber von 3,5 auf 12 % an. Jedes siebte Kind wird von einer Frau über 35 Jahren geboren. In Bayern hat sich die Prävalenz

von 8,2 auf 16,2 % in den vergangenen fünf Jahren fast verdoppelt, wie Prof. Franz Fischl als Veranstalter der Mainzer Endokrinologie-Tage darlegte.

Entsprechend steigt auch das Alter der Väter: Bei jedem zehnten Kind, das im Jahr 1999 zur Welt kam, hatte der Vater die 40 erreicht oder bereits überschritten. „An dieser soziopolitischen Veränderung kommen wir nicht vorbei, wir müssen sie akzeptieren“, sagte Fischl. Damit wird der Bedarf an reproduktionsmedizinischen Maßnahmen in Zukunft weiter steigen – bei zunehmend schlechteren Ausgangsvoraussetzungen hinsichtlich des Alters der Frauen.

Gewollte Kinderlosigkeit ist nach Auffassung des Referenten gesellschaftlich akzeptiert: Heute sind von den Frauen des Geburtsjahrgangs 1965 bereits 30 % kinderlos. Bei Betrachtung allein der Akademikerinnen liegt dieser Anteil sogar bei 41 %. Da die ungewollte Kinderlosigkeit dagegen weiterhin eher ein Tabuthema ist, dürfte sich hinter diesen Zahlen auch ein nicht unerheblicher Anteil fehlgeschlagener Therapieversuche „verstecken“, spekulierte der Frauenarzt.

Dr. Renate Leinmüller

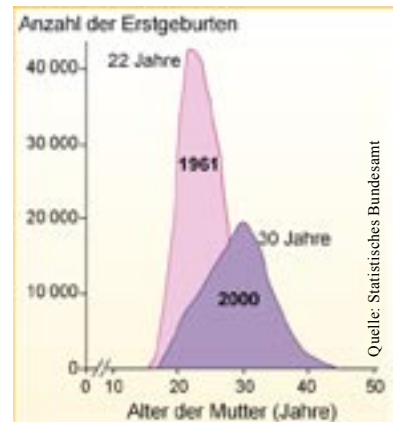


Abb.: Verschiebung des Alters der Erstgebärenden von 1961 bis 2000.



Altershypogonadismus

Endokrine Defizite des alternden Mannes sind ein Thema für die urologische Praxis

Neben einer Vielzahl anderer Schwerpunkte war auch die gesundheitliche Situation des älteren Mannes erneut Thema auf dem Jahreskongreß der Europäischen Gesellschaft für Urologie. Im Mittelpunkt einer Sitzung der International Society for the Study of Aging Male stand die Auswirkung eines abfallenden Testosteronspiegels sowie die Kriterien für die Indikation zur Androgensubstitution.



Prof. Dr. med.
Bruno Lunenfeld
(Tel Aviv)

Eine klinisch indizierte Substitution von Testosteron ist in der Lage, die Beschwerden eines Altershypogonadismus zu lindern, die Lebensqualität zu verbessern und Gesundheitsproblemen vorzubeugen

Im Alter sinken die Testosteronspiegel des Mannes. Bei einem Teil der älteren Männer fallen die Testosteronwerte in den hypogonadalen Bereich. In Europa leiden etwa 11 Millionen Männer unter einem Altershypogonadismus (late-onset hypogonadism – LOH). Weniger als ein Prozent von ihnen wird adäquat behandelt. Der Altershypogonadismus ist charakterisiert durch eine Abnahme der Muskelkraft, eine Abnahme der Häufigkeit nächtlicher Erektionen und der Libido, durch Veränderungen des Gemütszustandes (Depressionen und depressive Stimmungslagen), zunehmende Müdigkeit, Schlafstörungen und einen erhöhten Anteil viszeralen Fettes. Männer mit einem LOH haben zudem ein deutlich erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen, eine Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die medizinisch nicht indizierte Gabe von Testosteron birgt eine Menge Risiken und muß daher von der Ärzteschaft mißbilligt werden, forderte Prof.

Dr. Bruno Lunenfeld (Tel Aviv) bei der Sitzung der International Society for the Study of Aging Male (ISSAM). Eine therapeutische Substitution von Testosteron sei dagegen in der Lage, die Beschwerden des Altershypogonadismus zu lindern, die Lebensqualität der hypogonadalen Männer zu verbessern und die Gesundheitskosten insgesamt zu reduzieren.

Der vernünftige Einsatz von Androgenen erfordere aber gut informierte Ärzte, die sich erst nach einer Bestimmung des Serum-Testosteronspiegels für oder gegen eine Androgensubstitution entscheiden. Derzeit bestehe weltweit Einigkeit darüber, daß bei Männern mit einer Gesamttestosteron-Konzentration von mehr als 12 nMol/l (3,46 ng/ml) oder einer Konzentration des freien Testosterons von mehr als 250 pMol/l (72 pg/ml) eine Androgensubstitution nicht erforderlich sei.

Andererseits ist bei jungen Männern mit einem Gesamttestosteron-Spiegel unter 8 nMol/l (2,31 ng/ml) oder einer Konzentration des freien Testosterons unter 180 pMol/l (52 pg/ml) eine Testosterontherapie indiziert. Bei Werten zwischen 8 und 12 nMol/l muß im Einzelfall abgeklärt werden, ob auch alternative Therapieansätze die Beschwerden des Altershypogonadismus lindern können oder ob eine Andro-

gensubstitution in Betracht gezogen werden soll, empfahl Lunenfeld.

Vor der Gabe von Testosteron muß jeder Mann digital-rektal untersucht und der Serum-PSA-Spiegel bestimmt werden. Liegt der PSA-Wert über 3 ng/ml, sollte von einer Androgensubstitution abgesehen werden. Im ersten Jahr der Testosteronbehandlung muß der PSA-Wert vierteljährlich bestimmt werden. Danach sind PSA-Bestimmungen im Abstand von zwölf Monaten ausreichend. Empfehlenswert bei einer Dauertherapie ist auch die jährliche Bestimmung der Lebertransaminasen, des Hämatokrits und der Serum-Kalziumkonzentration.

Keine Altersbeschränkung, aber Zurückhaltung bei Schlafapnoe, Polyzythämie und LUTS

Höheres Lebensalter ist keine Kontraindikation für eine Testosteronsubstitution, erklärte Prof. Dr. med. Hermann M. Behre, Halle. Eine Testosteronsubstitution sei dagegen kontraindiziert beim Vorliegen oder bei Verdacht auf ein Prostata- oder Mammakarzinom. Männer mit einer Polyzythämie (Polyglobulie), einer unbehandelten Schlafapnoe, einer schweren Herzinsuffizienz, mit LUTS (mit hohem IPSS) oder Blasenaußlaßstörungen (hohes Restharnvolumen) sollten nicht mit Testosteron



Prof. Dr. med.
Hermann
M. Behre
(Halle)

behandelt werden. Ein anhaltender Testosteronmangel im Alter führt zum Verlust von Knochenmineraldichte. Eine über mehrere Jahre andauernde Testosteronbehandlung kann die Knochen-dichte auf das Niveau eines alterskorrigierten Vergleichskollektivs anheben und wieder normalisieren. Männer mit niedrigen Testosteronwerten scheinen von einer Testosteronbehandlung am meisten zu profitieren.

„In den nächsten Jahren werden weitere großangelegte, klinische Langzeitstudien benötigt, um das Potential einer medizinisch indizierten Testosterontherapie bei einem Osteoporoserisiko, einer koronaren Herzkrankheit, einem metabolischen Syndrom oder einer Demenz vom Alzheimer-Typ auszuloten“, betonte Prof. Dr. Francesco Montorsi (Mailand).

Schon die alleinige Gabe von Testosteron kann bei Diabetikern Erektionsprobleme lindern

Nach den Erfahrungen von Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin (Hamburg-Norderstedt) sind etwa 40 % der männlichen Diabetiker (Typ-2-Diabetes) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hypogonadal. Etwa die Hälfte von ihnen hat einen hypogonadotropen Hypogonadismus. Bei ihnen könne schon die alleinige Gabe von Testosteron gegebenenfalls Erektionsprobleme lindern. Die Androgensubstitution bessere die Wirksamkeit von PDE5-Hemmern (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil). Erfolgversprechend sei eine Testosterontherapie auch bei den Männern, die auf die PDE5-Hemmer-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben.

ISSAM Session: „Testosterone and male aging in urological practice“, 05. April 2006, EAU 2006 in Paris.

Berichterstatter: Dr. Richard Roth ◀

Bilateraler Keimzelltumor des Hodens Tumorenukleation kann Alternative zur Ablatio testis sein

Die organerhaltende Operation ist in ausgewählten Fällen eine Option beim bilateralen testikulären Keimzelltumor oder beim solidären Hodentumor. Zu diesem Ergebnis kam die German Testicular Cancer Study Group (GTCSG), die bei 101 Patienten mit Keimzelltumor anstatt einer radikalen Ablatio testis eine organerhaltende Enukleationsresektion des Tumors mit nachfolgender Radiatio vornahm. Bei diesem Vorgehen wurden im Verlauf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 85 Monaten in lediglich sieben Fällen (6,3 %) Rezidive nachgewiesen, die durch sekundäre Orchiektomie kuriert wurden. Sieben von zehn Patienten, die die lokale Strahlentherapie wegen eines noch bestehenden Kinderwunsches zunächst aufgeschoben hatten, sind inzwischen Vater geworden.

Beim Europäischen Urologenkongress in Paris hat Prof. Dr. med. Axel Heidenreich (Köln) als Vertreter der GTCSG mit dieser Präsentation viel positive Aufmerksamkeit erregt. Die Option eines organerhaltenden Eingriffs besteht nach den Ausführungen des Urologen, wenn der Tumor organbeschränkt ist und einen Durchmesser von maximal 20 Millimeter aufweist oder aber weniger als 50 % des Hodenvolumens ausmacht. Präoperativ sollten sowohl die Testosteron- als auch die LH-Serumspiegel im Normbereich liegen. Notwendig sind intraoperativ multiple Biopsien des Tumorbetts, um tumorfreie Resektionsränder zu garantieren. Postoperativ erfolgt eine lokale Strahlentherapie mit 18 Gray wegen der praktisch in al-

len Fällen nachweisbaren testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN). Die Patienten müssen eine hohe Compliance zeigen, damit die Nachbeobachtung sichergestellt ist.

Bei insgesamt 101 Patienten wurden Keimzelltumoren im Durchmesser zwischen fünf und 15 Millimeter enukleiert. Histologisch ließen sich in etwas mehr als der Hälfte (56 %) Seminome diagnostizieren, ein Fünftel wurden als embryonale Karzinome, 15 % als Teratome klassifiziert. Beim Rest handelte es sich um kombinierte Formen. Bei 80 Patienten (84 %) wurden assoziierte TIN nachgewiesen. Diese Männer erhielten eine lokale Strahlentherapie, während die übrigen engmaschig kontrolliert wurden.

Im Nachbeobachtungszeitraum – zwischen vier und 191 Monaten – verstarb ein Patient durch den Progredienz des Karzinoms. Zwei Patienten der Radiatio-Gruppe entwickelten ein Rezidiv. Im Kollektiv ohne Strahlenbehandlung war dies bei fünf Patienten der Fall. Bei allen sieben Männern wurde erfolgreich eine sekundäre inguinale Orchiektomie durchgeführt.

Die Testosteronspiegel blieben bei 84 % im Normbereich, knapp 10 % der Patienten entwickelten einen Hypogonadismus – in rund 6 % der Fälle blieben die präoperativ niedrigen Testosteronspiegel auf dem niedrigen Niveau.

Die organerhaltende Enukleationsresektion testikulärer Keimzelltumoren stellt bei bilateralem Vorkommen oder Auftreten in einem Solitärhoden die Therapie der Wahl dar, sollte jedoch in ausgewiesenen Zentren der Hodentumorthherapie durchgeführt werden. Le ◀



Prof. Dr. med.
Axel Heidenreich
(Köln)

Die überaktive Blase behandeln, die Gedächtnisfunktion erhalten

Patienten mit überaktiver Blase haben in der Mehrheit bereits ein fortgeschrittenes Alter erreicht. Bei dieser Klientel kann die Behandlung mit Anticholinergika unter Umständen zu relevanten Gedächtnisstörungen führen. Mit Darifenacin droht diese Gefahr nicht, wie auf einem Symposium anlässlich des EAU-Kongresses [1] in Paris berichtet wurde.

Die Prävalenz der überaktiven Blase nimmt mit dem Alter der Menschen deutlich zu. Von den über 65jährigen leiden immerhin drei von zehn daran. Die Behandlung in dieser Altersgruppe muß besondere Rücksicht auf Ko-

enten und Diabetikern grundsätzlich in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die Blockade von M1 führt dann zu kognitiven Funktionseinbußen. Darifenacin (Emselex®) zeichnet sich unter allen Anticholinergika durch die bei weitem höchste M3-Selektivität aus. Damit unterbleibt unter Darifenacin weitgehend eine Blockade von M1. Lernverhalten und Gedächtnisleistung bleiben somit unter Darifenacin erhalten, im Gegensatz zu weniger selektiven Substanzen.

Daß diese Unterschiede klinisch bedeutsam sind, konnte Kay unter anderem an einer multizentrischen, Plazebo-kontrollierten Vergleichsstudie [2] mit 150 Probanden über 60 Jahren und normalen mentalen Fähigkeiten aufzeigen.

Darifenacin erhält die Gedächtnisfunktion

Die Testpersonen erhielten Darifenacin drei Wochen lang in steigenden Dosierungen 7,5–15 mg bzw. Oxybutynin (Retardform, ER, 10–20 mg). Einmal pro Woche mußten die Probanden verschiedene psychometrische Tests absolvieren, die das visuelle und das Namensgedächtnis betrafen. Während Darifenacin die Gedächtnisleistung von Personen zwischen 60 und 83 Jahren relativ zu Plazebo nicht beeinträchtigte, hatte sich das Erinnerungsvermögen der Probanden in der Oxybutynin-Gruppe bereits nach zwei Wochen signifikant verschlechtert. „Dieser negative Effekt durch Oxybutynin ER entsprach einer Alterung des Gehirns um zehn Jahre“, erklärte Kay. Den Betroffenen selbst war gar nicht bewußt, daß sich ihre Gedächtnisleistung verschlechtert hatte.

Dauerhaft wirksam und gut verträglich

Zweijahresdaten der offenen Verlängerung [3] von zwei Studien über zwölf Wochen führten zur Erkenntnis, daß Darifenacin die Inkontinenzepisoden unabhängig vom Alter dauerhaft um rund 84 % verminderte. Mundtrockenheit und Verstopfung gaben nur selten Anlaß, die Therapie zu beenden.

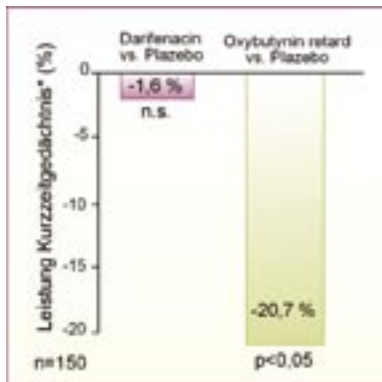
In klinischen Studien wurde die Wirkung von Darifenacin auf die überaktive Blase auch mit dem historischen Goldstandard Oxybutynin verglichen, erläuterte Prof. Dr. Paul Abrams (Bristol). Eine multizentrische Crossover-Studie der Phase II [4] erfaßte Urodynamik und Speichelfluß von 24 Patienten. Sowohl 15 mg Darifenacin einmal täglich als auch 5 mg Oxybutynin dreimal am Tag verringerten die Inkontinenz- und die Drangepisoden relativ zu Plazebo signifikant. Unter Darifenacin verringerte sich der Speichelfluß jedoch weniger als unter Oxybutynin, berichtete Abrams. Dies erklärt die geringere Inzidenz von Mundtrockenheit bei Darifenacin.

Die überaktive Blase schränkt die Lebensqualität erheblich ein. Mit Darifenacin sind die Betroffenen wieder viel besser in der Lage, alltägliche Dinge wie Auto fahren, einkaufen oder auswärts essen gehen unbeschwert zu erleben, berichtete Dr. Con Kelleher (London).

Quellen:

- [1] Symposium „Differentiating OAB Treatments – Critical Factors for the older patient“ anlässlich des 21. EAU Kongresses am 6. April 2006 in Paris
- [2] Kay G. et al. 2006. Eur Urol 2; in press
- [3] Steers W. et al. ICS 2005
- [4] Chapple C. et al. 2005. Eur Urol 48:102-9.

Red. ◀



* Leistung des Kurzzeitgedächtnisses, gemessen am Score für Accuracy in name-face association-Test: Ausgangswerte: Plazebo 4,4, Darifenacin 5,2, Oxybutynin ret. 5,8. Nach drei Wochen: Plazebo 6,3, Darifenacin 6,2, Oxybutynin ret. 5,0 (Kay G. et al. 2006. Eur Urol; in press).

morbidität, Multimedikation mit anticholinergischer Belastung, veränderten Stoffwechsel, reduzierte Clearance und Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke nehmen. Das Augenmerk sollte vor allem neurotoxischen Effekten im Gehirn gelten, da diese zu Stimmungsschwankungen oder Gedächtnisstörungen führen können, berichtete Prof. Dr. Gary Kay (Washington). Alle Anticholinergika – Mittel der Wahl bei überaktiver Blase – sind insbesondere bei älteren Pati-

Hormontherapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Jährlich erkranken ca. 40 000 Männer an einem Prostatakarzinom und die Inzidenz nimmt weiter zu. Das hängt unter anderem damit zusammen, daß sich die Methoden zur Früherkennung von Prostatakrebs verändert haben und dadurch mehr Prostatakarzinome entdeckt werden. So weist die Mehrzahl der Patienten bei der Erstdiagnose ein lokal begrenztes Prostatakarzinom auf. Relativ groß ist auch der Anteil der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor. Dagegen sind Patienten mit einem fortgeschrittenen metastasierten Tumor bei der Erstdiagnose eher selten geworden.

Wann ist eine Hormontherapie sinnvoll, wann Standard?

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom wird standardmäßig die radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie durchgeführt. Aufgrund des hohen Progressionsrisikos (30-50 % der Männer entwickeln ein Rezidiv) wird danach oft noch medikamentös behandelt.

Mehrere prospektive randomisierte Studien belegen den Stellenwert der Hormontherapie bei initial

bestrahlten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Eine Auswertung der Studiendaten aus den Jahren 1975 bis 1992 [1] hat beträchtlich zu Etablierung der neoadjuvant und adjuvanten Therapien beigetragen.

Patienten mit großen und prognostisch ungünstigen Tumoren sollten noch vor der Bestrahlung eine dreimonatige neoadjuvante Hormontherapie erhalten. Beginnend mit der Radiotherapie sollten sich diese Patienten zusätzlich einer zweijährigen adjuvanten Hormontherapie unterziehen.

Bei prostatektomierten Patienten mit Samenblasenbefall, Tumoren Gleason-Score > 7 oder PSA-Wert > 20 ng/ml ist die adjuvante Hormontherapie als sinnvoll zu betrachten, erläuterte Prof. Dr. Thomas Ebert (Fürth) auf einer Veranstaltung der AstraZeneca in Dresden. Die adjuvante Hormontherapie ist ein unverzichtbarer Standard bei Patienten mit Lymphknotenbefall. Wird in solchen Fällen eine Hormontherapie als primäre Therapiemaßnahme in Erwägung gezogen, sollte sie unverzüglich und nicht erst bei Symptomanifestation initiiert werden. Zudem sollte sie kontinuierlich und nicht intermittierend durchgeführt werden (Tab.).

Überlebensvorteil bei Therapie mit LHRH-Analagon plus Antiandrogen?

In den letzten Jahren wurde in zahlreichen Studien die Frage untersucht, ob eine Hormontherapie allein mittels Androgenablation als Monotherapie oder besser als Kombinationstherapie aus Androgenablation plus Androgenblockade durchgeführt werden sollte. Mehrere Metaanalysen solcher Studien ließen übereinstimmend keinen relevanten Vorteil bezüglich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens erkennen, wenn statt der alleinigen Kastration ein LHRH-Analagon plus ein Antiandrogen gegeben wurden. Erst wenn nur Studien berücksichtigt wurden, in denen die nicht-steroidale Antiandrogene Nilutamid und Flutamid, nicht aber das steroidale Antiandrogen Cyproteronazetat eingesetzt worden sind, ergab sich ein 8 %iger statistisch relevanter Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie.

Einen mit 20 % deutlicheren Überlebensvorteil für die kombinierte Therapie ergab die Auswertung von zwölf Studien, in denen die Kombinationstherapie mit Flutamid gegenüber alleiniger (medikamentöser) Kastration und eine Studie, in der die Kombinationstherapie mit Bicalutamid bzw. Flutamid ebenfalls gegenüber alleiniger (medikamentöser) Kastration verglichen worden ist [2].

Literatur:

- [1] Roach III M, Lu J, Pilepich M, et al. 2000. Predicting long-term-survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:617-627.
[2] Klotz L, Schellhammer P, Carrol K. 2004. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 93:1177-1182. *mk* ◀

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom

Klinisch:

- Großer tastbarer Knoten.
- #### Histologisch:
- Kapselüberschreitendes Wachstum mit ein- oder beidseitiger extrakapsulärer Ausdehnung (pT3a),
 - Tumor greift in die Samenblase (pT3b), Blasenhalshals, Rektum oder Sphinkter (pT4).
 - Lymphknotenbefall, aber noch keine Fernmetastasen (pN+M0).

Tab.: Standards für die Hormontherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Primärtherapie	Hormontherapie ist dann ...
Prostatektomie	Kein Standard bei pT3a/GS<7/PSA<20 Sinnvoll bei pT3b o. GS>7 o. PSA>20 Standard bei Lymphknotenbefall (pN+)
Radiotherapie (Großer Tumor)	Standard 3 Monate neoadjuvant, 2-3 Jahre adjuvant
Hormontherapie	Sofortiger Beginn sinnvoll Standard als kontinuierliche Gabe

Zahlreiche prospektiv-randomisierte Studien haben dazu beigetragen, daß für das Vorgehen beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom Therapiestandards entwickelt werden konnten (nach Ebert T, Fürth).

Prostatakarzinom

Chemoprävention ist bei besorgten Männern ein Diskussionsthema



Dr. med.
Richard Berges
(Köln)

Die jüngsten Auswertungen der PCPT-Studie (Prostate Cancer Prevention Trial) zur Chemoprävention des Prostatakarzinoms haben klinische Implikationen, die auch in den Leitlinien ihren Niederschlag finden sollten. Die Europäische Urologische Gesellschaft (EAU) hat die wichtigsten Punkte in einem Konsensuspapier zusammengefaßt.

Patienten, die aufgrund BPH-bedingter Miktionsstörungen mit Finasterid behandelt werden, profitieren zugleich von einer 25 %iger Senkung des Risikos, ein Prostatakarzinom zu entwickeln.

Außerdem erhöht sich unter der Finasterid-Medikation die Wahr-
scheinlichkeit, Prostatakarzinome zu entdecken – nicht nur für hochgradige, sondern offensichtlich für alle Gleason-Scores.

Bei der Beratung des Konsensuspapiers wurde von dem Expertengremium auch die Strategie befürwortet, in geeigneten Fällen die Ergebnisse der PCPT-Studie mit Patienten zu besprechen, wenn sie wegen eines erhöhten Risikos für ein Prostatakarzinom besorgt sind – sei es aufgrund einer positiven Familienanamnese, eines leicht erhöhten PSA-Wertes oder einer verkürzten PSA-Verdoppelungszeit.

Die wichtigsten Punkte des Konsensuspapiers für die Aktualisierung der Prostata-Leitlinien hat Dr. Richard Berges (Köln) auf der Jahrestagung

der Südwestdeutschen Urologen in Frankfurt vorgestellt:

der Südwestdeutschen Urologen in Frankfurt vorgestellt:

1. Die PCPT-Studienergebnisse sind von großer Bedeutung für die Urologie.
2. Die PCPT-Daten liefern zusätzliche Hinweise für den Einsatz von Finasterid im Rahmen der LUTS/BPS-Therapie.
3. Es wird empfohlen, die Leitlinien zur Prostataerkrankungen entsprechend den Daten aus Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS)-Studie und PCPT zu aktualisieren.
4. PCPT-Daten zeigen, daß Finasterid die Prävalenz histologisch nachgewiesener Prostatakarzinome signifikant senkt.
5. Die Zunahme der Inzidenz von hochgradigen Prostatakarzinomen im Finasterid-Arm der PCPT-Studie im Vergleich zu Placebo ist wahrscheinlich durch eine verbesserte Detektion infolge der Prostata-Volumenreduktion bedingt.
6. Nach Datenlage ist der Multiplikator 2 zur Ermittlung des PSA-Wertes unter Finasterid-Therapie ausreichend.
7. Männer, die sich über Prostatakrebs Sorgen machen und Männer mit erhöhtem PCa-Risiko sollten auf die Möglichkeit einer Chemoprävention mit Finasterid angesprochen werden.
8. Das Potential der Risikoreduktion und auch mögliche Therapie-bedingte Nebenwirkungen sollten in einem Gespräch erläutert werden.
9. Urologen sollten dazu angehalten werden, diese Daten anderen Beteiligten im Gesundheitswesen darzulegen.

Le/mk ◀

PCPT-Studie

An der PCPT-Studie (Prostate Cancer Prevention Trial) nahmen 18 882 gesunde Männer im Alter ab 55 Jahren teil. Sie erhielten sieben Jahre lang täglich entweder Placebo oder 5 mg des 5-Alpha-Reduktasehemmers Finasterid (Proscar®). Die Männer wurden jährlich per Palpation und PSA-Test untersucht. Bei Auffälligkeiten und erhöhten PSA-Werten wurde eine Biopsie vorgenommen, bei den übrigen Teilnehmern wurde unabhängig von PSA-Wert und Tastbefund zum Studienende die Prostata biopsiert.

Im Verlauf der Therapie entdeckten die Ärzte bei 803 (18,4 %) Männern, die Finasterid einnahmen, ein Prostatakarzinom, in der Placebogruppe waren es 1 147 (24,4 %). Jeder vierte bösartige Tumor konnte mit Finasterid verhindert werden. Dabei ist jedoch aufgefallen, daß die Rate der fortgeschrittenen Tumoren (Gleason-Wert sieben bis zehn) im Finasterid-Arm erhöht war: 280 (6,4 %) versus 237 (5,1 %) in der Placebogruppe.

Die erhöhte Rate an hochgradigen Tumoren ließ sich auf das unter Finasterid verminderte Volumen der Prostata zurückführen. Bei einer kleineren Prostata ist die Wahrscheinlichkeit größer, daß ein Karzinom erkannt wird. Auch höhergradige Herde werden bei der Biopsie häufiger getroffen. Zusätzlich scheint der PSA-Wert unter Finasterid als Marker verlässlicher zu sein – speziell bei höhergradigen Karzinomen.

47. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie. MSD-Symposium „Neue Perspektiven bei Prävention und Therapie von Prostataerkrankungen“. 05. Mai 2006, Frankfurt am Main.

Von körpereigenen Appetitzüglern lernen Wo Hormone im Gehirn den Hunger stillen

Körpereigene appetitzügelnde Hormone bremsen im Gehirn den Hunger. Die Genetikerin Ruth Janoschek von der Universität Köln hat die betreffenden Zellen im Gehirn nun identifiziert. Für ihre wissenschaftliche Arbeit verlieh ihr die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) kürzlich den Novartis-Preis „Junge Endokrinologie“. Der Preis ist mit 10 000 Euro dotiert. Die Erkenntnisse der Nachwuchsforscherin könnten zur Entwicklung neuer Medikamente gegen Übergewicht beitragen.

Vor zwölf Jahren entdeckten Forscher das appetitzügelnde Hormon Leptin. Ein schonendes Mittel zur Behandlung von Übergewicht schien gefunden: Der körpereigene Appetitzügler sollte den Heißhunger bekämpfen, der Übergewichtige dazu bringt, Kalorien aufzunehmen, die sie nicht brauchen. Doch es zeigte sich, daß Über-

gewichtige nicht zu wenig, sondern zu viel Leptin im Blut haben. Bei ihnen wirkt das Hormon jedoch nicht, weil das Appetitzentrum im Gehirn unempfindlich dafür geworden ist. Bald darauf war mit dem so genannten „Ciliary Neurotrophic Factor“ (CNTF) ein weiteres appetitzügelndes Eiweiß gefunden, das wie Leptin wirkt. Der Vorteil: Gegenüber CNTF bildet das Gehirn keine Resistenz aus. Der Nachteil: Das Immunsystem bildet Abwehrstoffe, die CNTF unwirksam machen.

Deshalb suchen Forscher noch immer nach Alternativen zu CNTF. Um ein solches Medikament zu entwickeln, müssen sie jedoch zunächst wissen, wo und wie das appetitzügelnde Hormon wirkt. Bislang ist bekannt, daß es auf den Hypothalamus zielt. Dieser Teil des Zwischenhirns reguliert unter anderem Hunger und Durst. Mit ihrer Studie konnte Ruth Jano-

schek nun genau zeigen, welche Zellen im Hypothalamus dafür verantwortlich sind, daß einem der Appetit vergeht. Sie führte dazu Experimente mit Knock-Out-Mäusen durch, denen das „gp130-Eiweiß“ den Proopiomelanocortin(POMC)-Zellen des Hypothalamus fehlte. Gp130 ist notwendig für die Signalweiterleitung von CNTF. Normale Mäuse reagieren auf CNTF mit Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. In den Knock-Out-Mäusen wirkte CNTF jedoch nicht.

Die Versuche von Ruth Janoschek belegen damit, daß POMC-Zellen verantwortlich für die appetithemmende Wirkung von CNTF sind. Möglicherweise lassen sich aufgrund der Ergebnisse Medikamente für Menschen finden, denen es trotz Diäten und Therapien nicht gelingt, ihr Körpergewicht zu halten. Die DGE verleiht den Novartis-Preis „Junge Endokrinologie“ jährlich für wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet Klinische und klinisch-experimentelle Endokrinologie.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) ◀



IMPRESSUM

Herausgeber:

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

Chefredaktion und Schriftleitung:

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

Redaktion:

M. Klafke (mk), M. Thomas (mt),
S. Brandis (sb), M. Kuppe (ku)

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,
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Layout/Satz:

Tobias Schindler

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

Korrektur:

Marika Kuppe

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 2006

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 sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790



Anzeige