

## In dieser Ausgabe:

### Uroonkologie

Hohe Sensitivität in der Detektion positiver Lymphknoten – Sentinel-Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom: Erfahrungsbericht

### Medizinrecht

Aktuelles zum PSA-Test im Arzthaftungsrecht

### Fachliteratur

Ist benigne Prostatahyperplasie (BPH) eine Gefäßerkrankung?

Fuzzy-Logik in der Diagnose von Prostatakrebs

Magnetresonanztomographie verbessert Differenzialdiagnose vaskulogener Erektionsstörungen

Erektile Dysfunktion – ein frühes Warnzeichen für ein metabolisches Syndrom

58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

BPH-Therapie und PCa-Prävention: Was Urologen bei sich selbst machen würden

LUTS bei Senioren

Kalziumsteine als Symptom eines metabolischen Syndroms

The Cologne 20.000 community survey





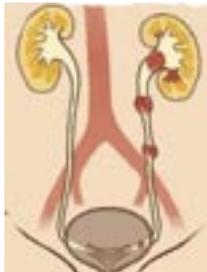
132



140



148



151



Titelbild: Junge deutsche Männer immer weniger wehrtauglich.

# Inhalt

Uroonkologie Hohe Sensitivität in der Detektion positiver Lymphknoten – Sentinel-Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom: Erfahrungen bei mehr als 1 000 Patienten	132
Medizinrecht Aktuelles zum PSA-Test im Arzthaftungsrecht	136
<b>Fachliteratur</b>	
Junge deutsche Männer physisch immer weniger wehrtauglich	139
Ist die Reparaturfähigkeit des Endothels Testosteron-abhängig?	140
Besteht ein Zusammenhang zwischen Karotis-Atherosklerose und Testosteronspiegel?	141
Wie vergleichbar sind die Ergebnisse von PSA-Assays verschiedener Hersteller?	142
Androgenkonzentration im Prostatagewebe nach medikamentöser Kastration	142
Ist benigne Prostatahyperplasie (BPH) eine Gefäßerkrankung?	143
Fuzzy-Logik in der Diagnose von Prostatakrebs	155
Magnetresonanztomographie verbessert Differenzialdiagnose vaskulogener Erektionsstörungen	144
Erektile Dysfunktion – ein frühes Warnzeichen für ein metabolisches Syndrom	146
<b>58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)</b>	
Testosterondefizienz: Fett- statt Muskelzellen im Schwellkörper	148
Frauen mit Übergewicht haben erhöhtes Risiko, an Nieren- zellkarzinom zu erkranken	148
BPH-Therapie und Karzinomprävention: Was Urologen bei sich selbst machen würden	149
Frühes Prostatakarzinom: Adipositas erhöht Mortalität	149
LUTS bei Senioren: Acht von zehn Männern über 70 müssen nachts „raus“	149
Das Kieler Konzept: Niedrig dosierte Gabe von Sildenafil bessert Erektionen nach Prostatektomie	150
Kalziumsteine als Symptom eines metabolischen Syndroms	151
Harnsteine bei Kindern und Jugendlichen sind anders	151
The Cologne 20.000 community survey	152
- Jeder fünfte deutsche Mann hat Erektionsstörungen	
- Über die Hälfte der Diabetikerinnen hat Probleme mit dem Sex	
Erhöhte Expression von epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptoren beim Prostatakarzinom nachgewiesen	153
Reproduktionsmedizin	156
Fettgewebsmasse und die testikuläre Androgenproduktion	158
Inkontinenz – eine soziale Herausforderung	161
Geschichte der Urologie: Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905)	163
<b>Pharma-Informationen</b>	
Nutzung evidenzbasierter Medizin in Abstimmung mit dem Patienten	147
Chemotherapie des Prostatakarzinoms: Neue Behandlungsstrategien	150
Sildenafil steigert den Oxygenierungsgrad im Schwellkörpergewebe	160
Im Vordergrund der Inkontinenztherapie steht die Minimierung der Nebenwirkungen	162
ED-Therapie: Wirkdauer entscheidend bei der Patientenpräferenz	166
Frühes Prostatakarzinom: Risikopatienten profitieren von Androgenblockade	167
Impressum	167

# Anzeige

# Hohe Sensitivität in der Detektion positiver Lymphknoten – Sentinel-Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom: Erfahrungen bei mehr als 1 000 Patienten



PD Dr. med.  
Dorothea  
Weckermann  
(Augsburg)

D. Weckermann, D. Manski, R. Harzmann

Es besteht nach wie vor keine Einigkeit darüber, bei welchen Prostatakarzinom-Patienten pelvine Lymphknoten entfernt und welche Lymphknotenregionen mit einbezogen werden sollen. Dabei hat die Lymphadenektomie beim klinisch organbegrenzten Prostatakarzinom zwei Ziele: Sie liefert im Gegensatz zur präoperativen Bildgebung eine exakte histopathologische Diagnose als Grundlage für die Einschätzung der Prognose und für die Planung der weiteren Therapie. Darüber hinaus könnte durch die Entfernung von Lymphknoten(mikro)metastasen die Prognose der Patienten verbessert werden.

Drei Lymphadenektomie-Techniken werden unterschieden. Bei der minimalen Lymphadenektomie werden lediglich die Obturatorius-Lymphknoten, bei der Standard-Lymphadenektomie zusätzlich die Externa-Lymphknoten reseziert. Die ausgedehnte Lymphadenektomie ist eine komplette Dissektion entlang der Vasa iliaca externa, interna und des Nervus obturatorius. Manche Operateure entfernen zusätzlich Com-

munis- und präsakrale Lymphknoten. Inzwischen haben zahlreiche Studien belegt, dass mit der ausgedehnten Lymphadenektomie wesentlich mehr Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden als mit der minimalen bzw. der Standard-Lymphadenektomie [1-3].

Trotz klarer Vorteile der Lymphadenektomie verlassen sich viele Urologen bei der Indikationsstellung zur Lymphknotenentfernung auf Nomogramme, die in Abhängigkeit von klinischen Parametern [PSA (Prostata-spezifisches Antigen), klinisches Stadium, bioptischer Gleason-Score] die Wahrscheinlichkeit positiver Lymphknoten „vorhersagen“ [4]. Gerade die klinische Diagnostik ist aber unzuverlässig. Nicht selten werden schlecht differenzierte Tumoranteile durch die Biopsie nicht erfasst, so dass ein Undergrading resultiert. Eine einseitige Tumorlokalisation in den Stanzeln erweist sich im Prostataektomiepräparat häufig als beidseitiger Karzinomnachweis (Upstaging). Außerdem sind die Vorhersagen der Nomogramme zum Lymphknotenstatus häufig irreführend, da sie sich auf die Ergebnisse einer eingeschränkten Lymphadenektomie

beziehen und daher mehrheitlich falsche Ergebnisse, d.h. zu niedrige Metastasierungsraten liefern.

In Augsburg wurde die Sentinel-Lymphadenektomie (SLNE) beim Prostatakarzinom entwickelt. Sie wird seit 1998 in Kombination mit der radikalen Prostatovesikulektomie in hoher Fallzahl durchgeführt. Am Tag vor der Lymphknotenentfernung wird <sup>99m</sup>Tc-Technetium-Nanocolloid in die Prostata injiziert. Zwei Stunden später erfolgt eine Lymphabflusszintigraphie, die die Lokalisation der radioaktiv markierten Schildwächterlymphknoten abbildet. Intraoperativ werden die tracersbeladenen Lymphknoten mit der Gammasonde detektiert und reseziert [5, 6].

Zur Validierung des Verfahrens wurde die SLNE bei den ersten 120 Patienten mit einer eingeschränkten (Standard-)Lymphadenektomie (Dissektion entlang der Vasa iliaca externa und des Nervus obturatorius) kombiniert. Bei High-risk-Tumoren (PSA > 20 ng/ml und/oder Gleason-Score 8-10) erfolgte zusätzlich eine ausgedehnte Lymphadenektomie mit Resektion der Lymphknoten der Internaregion.

Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Standarddissektionsgebiet (Vena iliaca externa, Nervus obturatorius)

Patienten mit Lymphknotenmetastasen außerhalb des Standarddissektionsgebiets (z.B. Art. iliaca interna, präsakral)

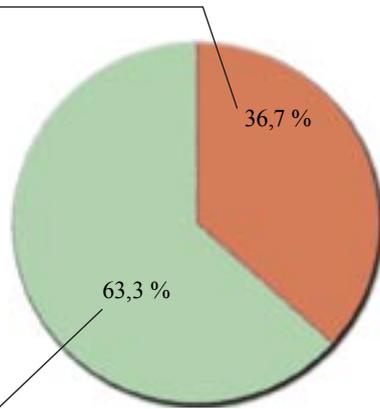


Abb. 1: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen (Sentinel- und Nicht-Sentinel-Lymphknoten, n = 207).

Inzwischen wurde die Sentinel-Lymphadenektomie in Augsburg bei weit über 1 800 Männern angewandt. Die Analyse der Daten der ersten 1 055 Patienten zeigt, dass Lymphknotenmetastasen wesentlich häufiger sind als die meisten Nomogramme prognostizieren. In mehr als der Hälfte der Fälle liegen die Metastasen außerhalb des Standarddissektionsgebiets, auf das sich die meisten Urologen bei der Lymphadenektomie beschränken (Abb. 1). Im eigenen Kollektiv hatten 207 von 1 055 Männern (19,6 %) positive Lymphknoten. Mehrheitlich war die Internaregion allein ( $n = 49$ ) oder in Kombination mit anderen Lymphabflussgebieten ( $n = 66$ ) betroffen. Hätte man die Lymphadenektomie bei diesen Patienten auf das Standarddissektionsgebiet entlang der Vasa iliaca externa und des Nervus obturatorius begrenzt, wären 63,3 % der lymphknotenpositiven Patienten als pN0-Patienten fehlinterpretiert worden, die Lymphknotenmetastasen wären in situ verblieben. 82 von 207 Männern hatten ausschließlich Mikrometastasen mit einem Durchmesser von  $\leq 2$  mm (Abb. 2) [7].

Nach den bisherigen Ergebnissen hat die Sentinel-Lymphadenektomie eine hohe Sensitivität in der Detektion positiver Lymphknoten. Bei 205 von 207 lymphknotenpositiven Männern waren die Sentinel-Lymphknoten (SLN) positiv. Nur zwei dieser 207 lymphknotenpositiven Patienten (1 %) hatten bei tumorfreien SLN Metastasen in Nicht-Sentinellymphknoten (falschnegative Befunde). Man kann daher davon ausgehen, dass bei tumorfreien Sentinellymphknoten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Lymphknotenmetastasierung definitiv nicht vorliegt (Sensitivität  $> 97$  %).

Da der/die Schildwächterlymphknoten die erste(n) Filterstation(en) im Lymphabflussgebiet eines Organs ist/sind, können bei positiven SLN auch weitere Nicht-Sentinellymphknoten von der Metastasierung betroffen sein. Dies gilt vorwiegend für das High-risk-Pro-

statakarzinom, bei dem das Metastasierungsrisiko hoch ist. In Augsburg hatten 96 von 228 Männern mit einem PSA  $> 20$  ng/ml und/oder biopischem Gleason-Score 8-10 (high risk) Lymphknotenmetastasen. Bei 94/96 Männern waren die Sentinellymphknoten positiv, 26 Patienten hatten zusätzlich positive Nicht-Sentinellymphknoten. Daraus resultiert, dass man in dieser Situation die SLNE mit einer ausgedehnten Lymphknotendissektion kombinieren muss [8].

Unsere Daten zeigen, dass man eine extendierte oder Sentinel-Lymphadenektomie durchführen sollte, wenn man sich beim klinisch organbegrenzten Prostatakarzinom für eine Lymphknotenentfernung entscheidet. Die extendierte Lymphadenektomie ist gegenüber der minimalen und Standard-Lymphadenektomie zeitaufwendiger und operationstechnisch anspruchsvoller. Vor allem in der Hand des Untrainierten können Nebenwirkungen (Lymphozelen, Lymphödem, Gefäß/Nervenverletzung) auftreten [9]. Die SLN-Technik hilft dem in der extendierten Lymphadenektomie Untrainierten bei der Präparation der Internallymphknoten. Außerdem hat sie den Vorteil des geringeren Zeitaufwands, da die SLN auf dem präoperativen Lymphabflusszintigramm lokalisiert (Abb. 3) und intraoperativ mit der Gammasonde detektiert werden. Pro Patient sind im Mittel 6 SLN nachweisbar. Die Operationszeit ist

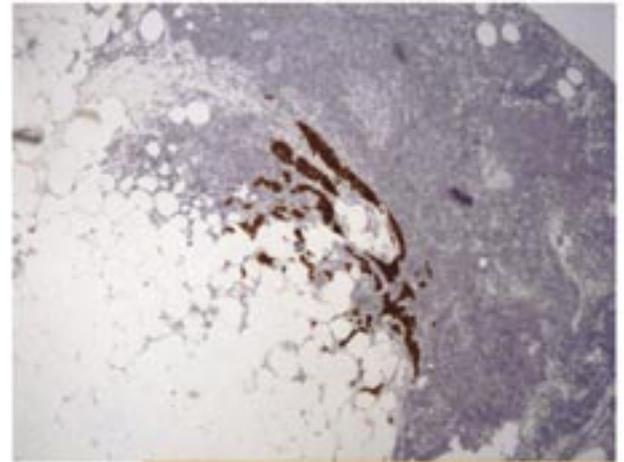


Abb. 2: Mikrometastase in einem Sentinellymphknoten ( $\varnothing 1$  mm, Immunhistochemie).

kürzer, Kosten werden reduziert. Verglichen mit der ausgedehnten Lymphknotendissektion ist die Komplikationsrate nach SLNE, vor allem was die Häufigkeit von Lymphozelen betrifft, niedriger. Hinzu kommt, dass mit der extendierten Lymphadenektomie nicht alle Lymphknotenmetastasen erfasst werden. Im eigenen Kollektiv hatten 15 % der Patienten Lymphknotenmetastasen außerhalb des Gebiets der extendierten Lymphadenektomie.

Inzwischen konnten verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, dass die SLNE auch laparoskopisch gelingt [10, 11].

Ob die Entfernung von Lymphknoten(mikro)metastasen die Prognose der Patienten verbessert, ist bisher

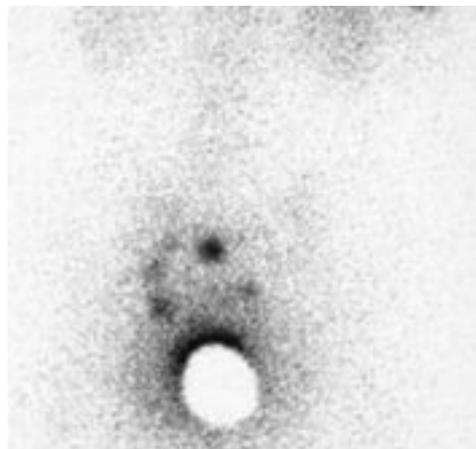


Abb. 3: Das präoperative Lymphabflusszintigramm (dorsale Projektion) zeigt Sentinellymphknoten entlang der Arteria iliaca interna beidseits, in der linken Fossa obturatoria und präsakral. Histologisch waren die SLN entlang der Arteria iliaca interna links und präsakral positiv.

nicht eindeutig belegt. Retrospektive Analysen sprechen dafür, dass Männer mit minimaler Lymphknotenmetastasierung (einem oder zwei positiven Lymphknoten) nach Entfernung dieser Metastasen länger rezidivfrei überleben [12-14]. Für ein endgültiges Statement sind die Beobachtungszeiten zu kurz. Außerdem fehlen prospektive Untersuchungen, die Aufschluss darüber geben könnten, welche Art der Lymphadenektomie (Sentinel-, ausgedehnt oder die Kombination von beiden) prognostisch am besten ist.

Da Tumorzellen auch in histologisch tumorfreien Lymphknoten vorliegen können (Immunhistologie, PCR), könnten Patienten mit Lymphknotenmetastasen **dann** profitieren, wenn die SLNE mit einer ausgedehnten Lymphadenektomie kombiniert wird. Darüber hinaus – dies hat eine retrospektive Studie gezeigt [15] – profitieren auch Patienten mit (immun)histologisch tumorfreien Lymphknoten von der Lymphadenektomie. In diesen Fällen ist davon auszugehen, dass Tumorzellen in den Lymphknoten enthalten waren, die der konventionellen Histologie entgehen.

Wenn man die SLNE – was inzwischen in verschiedenen Kliniken geschehen ist – etablieren möchte, sollte man dies beachten:

1. Die Anzahl der detektierbaren Sentinellymphknoten hängt wesentlich von der Partikelgröße des Tracers ab. Je kleiner die Partikel, desto mehr SLN werden abgebildet. Wir verwenden seit 1998 ein Nanocolloid mit einer Partikelgröße  $\leq 80$  nm. Voruntersuchungen haben gezeigt, dass dieser Tracer zuverlässig über die Lymphgefäße abtransportiert und in den Schildwächterlymphknoten gespeichert wird [16, 17].
2. Nach mehrmonatiger Hormontherapie oder Voroperation im Becken (transurethrale Resektion, offene Prostataadenomektomie) können die Lymphgefäße okkludiert sein, weswegen der Tracer dann die SLN nicht mehr erreicht und daher keine SLN darstellbar sind.

3. Wenn der/die Schildwächterlymphknoten Metastasen aufweist (weisen), können auch weitere Nicht-SLN positiv sein. Die SLNE kann dann nicht kurativ sein. In dieser Situation sollte die SLNE mit einer extendierten Lymphadenektomie kombiniert werden. Der postoperative Verlauf dieser Patienten wird zeigen, ob die Kombination aus SLNE und extendierter Lymphadenektomie das progressionsfreie und Gesamtüberleben verlängert.

### Fazit

Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass Lymphknotenmetastasen wesentlich häufiger sind als in den meisten Nomogrammen prognostiziert wird. Mit der SLNE findet man Lymphknotenmetastasen außerhalb der Region der Standard- und der extendierten Lymphadenektomie.

Da die präoperative Diagnostik des Prostatakarzinoms (klinisches Stadium, bioptischer Gleason-Score) keine ausreichend verlässliche Antwort auf die Frage liefert, welcher Patient Lymphknotenmetastasen hat, sollte man sich **für** die Lymphadenektomie entscheiden. Dabei könnten Patienten mit positiven Lymphknoten auch in kurativer Hinsicht von der Kombination aus Sentinel- und extendierter Lymphadenektomie profitieren.

### Literatur:

- [1] Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. 2002. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 168:514-518.
- [2] Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. 2002. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 167:1681-1686.
- [3] Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. 2006. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA < 10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 50: 272-279.
- [4] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. 2001. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58: 843-848.

- [5] Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. 1999. The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 36:595-600.

- [6] Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, et al. 2003. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. *Urol Int* 70:303-310.

- [7] Weckermann D, Dorn R, Trefz M, et al. 2006. Sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experiences in more than 1000 patients. *J Urol* (accepted).

- [8] Weckermann D, Dorn R, Holl G, et al. 2006. Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. *Eur Urol* (in press).

- [9] Stone NN, Stock RG, Unger P. 1997. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol* 158:1891-1894.

- [10] Jeschke S, Nambirajan T, Leeb K, et al. 2005. Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 173:1943-1946.

- [11] Corvin S, Schilling D, Eichhorn K, et al. 2006. Laparoscopic sentinel lymph node dissection – a novel technique for the staging of prostate cancer. *Eur Urol* 49:280-285.

- [12] Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR. 1988. Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J Urol* 140:540-543.

- [13] Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al. 2004. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 172:2252-2255.

- [14] Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. 2004. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 172:1840-1844.

- [15] Bader P, Spahn M, Huber R, et al. 2004. Limited lymph node dissection in prostate cancer may miss lymph node metastases and determines outcome of apparently pN0 prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 3:16:#55.

- [16] Wengenmair H, Kopp J, Vogt H, et al. 2002. Sentinel lymph node diagnostic in prostate carcinoma: Part II: Biokinetics and dosimetry of  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloid after intraprostatic injection. *Nuklearmedizin* 41:102-107.

- [17] Weiss M, Gildehaus FJ, Brinkbäumer K, et al. 2005. Lymph kinetics with technetium-99m labeled radiopharmaceuticals. *Animal studies. Nuklearmedizin* 44:156-165.

### Verfasserin:

PD Dr. med. Dorothea Weckermann, Urologische Klinik, Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, Tel.: (0821) 400 2829, Fax: (0821) 400 3872, E-Mail: dorothea.weckermann@uro.augsburg-med.de

# Anzeige

## Aktuelles zum PSA-Test im Arzthaftungsrecht



Dr. iur.  
Matthias Krüger  
(Halle/Saale)

„Rechtliche Fragen der Prostatakrebsfrüherkennung bei gesetzlich Krankenversicherten“ sind bereits vor zwei Jahren an gleicher Stelle erörtert worden [1]. An der Gesetzeslage hat sich seither nichts geändert. Insbesondere hat sich aus damaliger Sicht bewahrheitet, dass eine Aufforderung des Bundesrates an die Bundesregierung, dafür Sorge zu tragen, dass die routinemäßige Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen wird [2], ohne Erfolg blieb. Die Bundesregierung ist der Entschließung nicht gefolgt [3]. Dennoch erscheint es angezeigt, sich des Problems erneut anzunehmen.

### Spruchpraxis der ärztlichen Schlichtungsstellen

Einen ersten Anlass hierfür bietet die Spruchpraxis der ärztlichen Schlichtungsstellen zu PSA-bezogenen Aufklärungs- und Behandlungsfehlern. In dieser Hinsicht gibt es einen umfassenden Bericht über insofern relevante „Entscheidungen der Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler bei der Ärztekammer Nordrhein“ [4]. Danach wird das Unterlassen originärer PSA-Tests bei GKV-Patienten zwar nicht als Behandlungsfehler angesehen, weil „dies den Vorgaben der Gesetzlichen Krankenversicherungen entspricht, die bisher die Vergütung der PSA-Bestimmung nicht übernehmen wollen“. Wohl aber nimmt die Kommission eine entsprechende Aufklärungspflicht an. Von einem Urologen „ist aufgrund seiner Fachkompetenz zu erwarten, seine Patienten über die höhere Treffsicherheit des PSA-Wertes zu informieren“.

Die Spruchpraxis der sog. Schlichtungsstellen oder Gutachterkommissionen wird jedoch nach wie vor allzu oft geringschätzig belächelt. Sie führen zu Unrecht ein Schattendasein und müssen noch viel mehr im Bewusstsein von Ärzten und Patienten verankert werden. Als Alternative zur staatlichen Gerichtsbarkeit konzipiert sollen sie nämlich in deren Interes-

se und beiderseitigen Einverständnis eine rasche außergerichtliche Einigung fördern, indem sie durch ein hohes Maß an Sachkunde und Objektivität einerseits dem Patienten die Durchsetzung begründeter Ansprüche erleichtern und zugleich andererseits den Arzt vor unberechtigten Schadensersatz- und Schmerzensgeldansprüchen bewahren, um dadurch „eine Entkrampfung des Arzt-Patienten-Verhältnisses“ zu bewirken [5]. Ein weiterer Vorteil solcher Schlichtungsverfahren liegt darin, dass sie kostenfrei sind. Wenn man sich eines Anwalts bedient, ohne es zu müssen, muss man freilich dessen Kosten tragen. Darin liegt – neben der rechtlichen Unverbindlichkeit des Schlichterspruchs – ein Pferdefuß des Schlichtungsverfahrens. Das (haftungs-)rechtlich nicht unkomplizierte Arzt-Patienten-Verhältnis macht nämlich eine professionelle Vertretung vor diesen Gremien durchaus empfehlenswert. Anwälte könnten allerdings verführt sein, Patienten vom Gang zu den Schlichtungsstellen abzuraten, weil sie einerseits mit deren Verfahrenspraxis weniger vertraut sind und zum anderen das Verfahren vor staatlichen Gerichten, zumal in den höheren Instanzen, für sie lukrativer ist. Dessen ungeachtet ist die geschilderte Spruchpraxis der ärztlichen Schlichtungsstellen zu PSA-bezogenen Auf-

klärungs- und Behandlungsfehlern nachdrücklich zu begrüßen.

### Entscheidung des OLG Karlsruhe

Mehr noch als dieser Befund spricht ein anderer Umstand dafür, sich nochmals arzthaftungsrechtlichen Fragen einer unterlassenen PSA-Messung zu widmen. Inzwischen sah sich nämlich ein staatliches Gericht mit der Frage befasst [6]. Der etwa vor einem Jahr ergangenen Entscheidung des OLG Karlsruhe lag dabei folgender Sachverhalt zugrunde: Der an Prostatakrebs erkrankte Patient (Kl.) verklagte seinen behandelnden Arzt (Bekl.) mit der Behauptung, dass der Bekl. das Prostatakarzinom behandlungsfehlerhaft zu spät erkannt habe. Ein PSA-Test wurde erstmals im Jahre 1996 durchgeführt. Der Kl. war jedoch der Meinung, dass der Bekl. aufgrund der vertraglich übernommenen Behandlungspflichten gehalten gewesen sei, bereits in den Jahren 1992 und 1994 den PSA-Wert beim damals noch nicht 50-jährigen Kl. zu bestimmen. Dies hätte zur Entdeckung des Karzinoms, das dann hätte geheilt werden können, geführt.

Das OLG Karlsruhe hat die Klage abgewiesen. Dabei hat es, wie generell in Arzthaftungssachen [7], zwischen Behandlungs- und Aufklärungsfehlern als Anknüpfungspunkt für eine Haftung des Bekl. unterschieden. Soweit

es die Frage betraf, ob dem Bekl. ein Behandlungsfehler unterlaufen sei, hat es dies – sachverständig beraten – mit der Begründung verneint, „dass bei einem noch nicht 50-jährigen Patienten mit unverdächtigem Befund im April 1994 eine routinemäßige PSA-Bestimmung nicht üblich und nach dem deliktisch vom Bekl. einzuhaltenden medizinischen Standard nicht gefordert war“ und überdies „der Kl. nach dem damaligen Kenntnisstand trotz seiner Vorerkrankung nicht zu den Risikopatienten gehörte, bei denen ausnahmsweise eine PSA-Bestimmung schon ab dem 45. Lebensjahr empfohlen wurde“. Das Vorliegen einer gesonderten vertraglichen Vereinbarung über die Bestimmung des PSA-Wertes bzw. über die Durchführung sonstiger Maßnahmen zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms zwischen den Parteien, die diesen Standard hätte erweitern können, hat der insofern beweisbelastete Kl. zwar behauptet, nicht aber beweisen können.

Einen Mangel in der Aufklärung vermochte das OLG Karlsruhe ebenfalls nicht zu erkennen. Vielmehr war der Bekl. „nicht gehalten, den Kl. auf die Möglichkeit einer PSA-Bestimmung hinzuweisen“. Zur Begründung dessen verweist das Gericht auf die Leitlinie „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik“ der Deutschen Urologen. Diese beinhaltet, wie das Gericht ausführt, noch im Jahre 1999 nicht die Empfehlung eines PSA-Tests zum Zwecke der Früherkennung von Prostatakrebs. Erst seit März 2002 sei in der Leitlinie aufgeführt, „auf Frage [...] einem Mann ohne familiäre Belastung das Risiko eines Karzinoms, dessen klinische Relevanz und der Bestimmung des PSA-Wertes zu erklären“. Freilich würden diese erst später verabschiedeten Leitlinien den vom Bekl. im Jahre 1994 einzuhaltenden Behandlungsstandard nicht bestimmen. Es musste mit anderen Worten deshalb der Kl. damals (noch) nicht über die Möglichkeit eines PSA-Tests informiert werden, weil die im Jahre

1992 und 1994 geltenden Leitlinien dies nicht vorgesehen haben.

### Würdigung der Entscheidung des OLG Karlsruhe

In dieser Hinsicht verdient die Entscheidung eine nähere Analyse. Sie könnte sich nämlich in Widerspruch zu der Ansicht setzen, die vor zwei Jahren nicht bloß an dieser Stelle [8], sondern erst kürzlich von anderer Seite vertreten worden ist, wonach „der fehlende Hinweis auf die Möglichkeit einer PSA-gestützten Diagnose bei Prostatakrebsvorsorgeuntersuchungen einen haftungsrelevanten Aufklärungsfehler darstellt“ [9]. Ob es sich um einen tatsächlichen oder bloß scheinbaren Widerspruch handelt, wird freilich zu erörtern sein.

Interessant ist die Entscheidung aber zunächst für die Frage, ob das Unterlassen originärer PSA-Tests bei GKV-Patienten nicht ein Behandlungsfehler sei. Das OLG Karlsruhe hat es verneint, weil der Kl. im streitgegenständlichen Zeitpunkt die Altersgrenze von 50 Jahren noch nicht erreicht hatte. Damit betont das Gericht zwar nicht *expressis verbis*, wohl aber in der Sache einen Gleichklang von haftungs- und sozialversicherungsrechtlichem Standard. Es befindet sich dabei im Einklang mit der Spruchpraxis der ärztlichen Schlichtungsstellen und dem arzthaftungsrechtlichen Schrifttum, das zwar nicht in den Begründungen, wohl aber im Ergebnis nahezu durchweg der Ansicht ist, dass sich haftungs- und sozialversicherungsrechtlicher Standard decken [10]. Weder könnten sich, wie es der frühere Vorsitzende des für Arzthaftungsfragen zuständigen BGH-Senats einmal gesagt hat, generelle Defizite im Gesundheitswesen zur haftungsrechtlichen Abwälzung auf den Arzt eignen, noch könnte das Haftungsrecht für die Behandlung und Versorgung von Kassenpatienten einen höheren Standard gebieten, als er von den Leistungserbringern im Rahmen des Sozialrechts zu erbringen ist [11]. Vor die-

sem Hintergrund ist der Entscheidung des OLG Karlsruhe insofern beizupflichten, als dass es mit eben dieser Begründung einen Behandlungsfehler des Bekl. verneint hat.

Beifall verdient das Gericht ferner, soweit es sich inhaltlich mit einem Aufklärungsfehler auseinandersetzt. Zustimmung verdient das Gericht insofern, als es in seiner Begründung die Leitlinie „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik“ der Deutschen Urologen in der jeweils geltenden Fassung zur Rate zieht. Freilich bewegt es sich dabei nicht auf gesichertem Terrain. Bekanntlich ist nämlich unter Arzthaftungsrechtlern umstritten, ob und in welchem Umfang ärztliche Leitlinien eine normative Wirkung und damit in gewissem Sinne eine juristische Verbindlichkeit entfalten [12]. Grundsätzlich ist dies zu bejahen. Es folgt aus dem ärztlichen Selbstverständnis. Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) etwa sind grundsätzlich zu befolgen, wengleich sie dem Arzt einen Entscheidungsspielraum und Handlungskorridor belassen, wonach in begründeten Einzelfällen von den Leitlinien abgewichen werden kann. Im selben Sinne sollte man sie im Haftungsrecht handhaben, wie es bereits von anderer Seite vorgeschlagen worden ist, wobei freilich darauf zu achten ist, dass sie „aktuell und in einem qualitätsgesicherten Verfahren professioneller Normsetzung zustande gekommen sind“ [13]. Wenn es einmal (in einem Punkt) nicht der Fall sein sollte, sind die Leitlinien dagegen (in Teilen) rechtlich unverbindlich. Als Begründung dafür bietet sich eine Parallele zum Gemeinsamen Bundesausschuss an, dessen Richtlinien man grundsätzlich ebenfalls als außenwirksame untergesetzliche Rechtssätze ansieht [14], es sei denn, dass im Zusammenhang mit dem Verfahren vor dem Bundesausschuss Fehler aufgetreten sind, die ein sog. Systemversagen begründen. Wenn solche Fehler aber nicht gemacht worden oder inzwischen – wegen Zeitablaufs – aufgetreten sind,



werden die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses als rechtsverbindlich behandelt und angesehen. Diese Grundsätze sollte man auf die Leitlinien der ärztlichen Fachgesellschaften übertragen.

In dieser Hinsicht ist das Urteil des OLG Karlsruhe zu begrüßen. Wenn man die Entscheidung zu Ende denkt, insbesondere den Hinweis auf die aktuelle Leitlinie „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik“ der Deutschen Urologen vom März 2002, spricht von daher viel dafür, dass das Gericht einen Aufklärungsfehler angenommen hätte, wenn sich der Fall nicht vor März 2002 (sog. „Altfall“), sondern erst nach diesem Zeitpunkt zugetragen hätte. Wenn ein Gericht einen solchen (aktuelleren) Fall zu entscheiden hätte, könnte es sich in diesem Sinne auf das OLG Karlsruhe wie auf Stimmen im Schrifttum stützen, wonach der „fehlende Hinweis auf die Möglichkeit einer PSA-gestützten Diagnose bei Prostatakrebsvorsorgeuntersuchungen einen haftungsrelevanten Aufklärungsfehler darstellt“ [15]. Es bleibt für GKV-Patienten zu hoffen, dass Gerichte das OLG Karlsruhe in diesem Sinne (richtig) verstehen und eine Aufklärungspflicht des Arztes über die Möglichkeit einer (privat zu zahlenden) PSA-Bestimmung annehmen.

Grundlage einer solchen Aufklärungspflicht wäre übrigens nicht (ausschließlich) der Behandlungsvertrag. Keinesfalls darf das OLG Karlsruhe in dem Sinne verstanden werden, dass es hierfür einer gesonderten Abrede zwischen Arzt und Kassenpatient bedarf. Eine solche ist erst und lediglich für die Vornahme des PSA-Tests erforderlich. Man spricht insofern von der privaten Inanspruchnahme individueller Gesundheitsleistungen (IGeL), wie sie jedenfalls bei Fachärzten inzwischen gang und gäbe ist. Dass es überhaupt solche individuellen Maßnahmen gibt, muss der Arzt jedoch von sich aus kundtun. Dabei kann dahinstehen, ob eine solche Pflicht bloß aus dem Vertrag über die Behandlung

eines Kassenpatienten folgt. Keinesfalls ist er nämlich die einzige (gesetzliche) Grundlage der ärztlichen Aufklärungspflicht. Wie an früherer Stelle aufgezeigt, gibt es hierüber berufsrechtliche Regelungen von juristischer Verbindlichkeit [16]. Darüber hinaus „gebietet es bereits das verfassungsrechtlich geschützte Selbstbestimmungsrecht eines Patienten sowie sein Recht auf Gesundheit, eine durch Systemmängel oder wirtschaftliche Erwägungen bedingte Unterschreitung des medizinischen Standards durch eine entsprechende Aufklärung zumindest insofern zu kompensieren, als dem Patienten dadurch die Möglichkeit eröffnet wird, die jeweiligen Leistungen selber zu finanzieren“ [17]. Dass das Selbstbestimmungsrecht des Patienten das Pendant zur ärztlichen Aufklärungspflicht darstellt und dieses Patientenrecht verfassungsrechtlich garantiert ist, steht dabei außer Streit [18]. In dieser Hinsicht verdient die Entscheidung des OLG Karlsruhe wiederum Kritik. Es fragt nämlich nicht, ob ein Hinweis auf die Möglichkeit einer PSA-Bestimmung in „Altfällen“ zwar nicht aufgrund der damals aktuellen Leitlinie erforderlich war, wohl aber – quasi – kraft Verfassungsrechts hätte erfolgen müssen.

### Ausblick

Die Behandlung dieser juristischen Frage in „Altfällen“ steht noch aus. Ansonsten verdient das Urteil des OLG Karlsruhe uneingeschränkte Zustimmung, wenn man es in dem Sinne versteht und wie es wohl zu verstehen ist, dass GKV-Patienten im Hinblick auf die aktuelle Leitlinie „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik“ der Deutschen Urologen über die Möglichkeit eines PSA-Tests aufzuklären. Der Inhalt der – zu dokumentierenden – Aufklärung orientiert sich dabei am jeweiligen Einzelfall. Es ist jedenfalls darüber zu informieren, dass die Kosten der Maßnahme vom Kassenpatienten selbst zu tragen sind. Ferner ist – in für den medizini-

schen Laien verständlichen Worten – auf den wissenschaftlichen Streit um den Nutzen des PSA-Tests einzugehen, etwa darauf, dass bloß die zutreffende Interpretation des PSA-Wertes und dabei erst sein Anstieg im Rahmen einer Langzeitbeobachtung von medizinischer Relevanz sein könnten, im Übrigen aber Unsicherheiten mit der PSA-Bestimmung verbunden sind [19]. Wenn dies beherzigt wird, kann nicht in die haftungsrechtliche Falle getappt werden.

### Literatur:

- [1] Krüger M, andrologen.info, November 2004, S. 146 ff.
- [2] Bundesrats-Drucksache 100/04.
- [3] Bundesrats-Drucksache 178/05.
- [4] Lent/Baumbusch/Weber, Behandlungsfehler im Zusammenhang mit der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens, Urologe Heft 12/2005, S. 1458 ff.
- [5] Ulsenheimer in: Laufs/Uhlenbruck (Hrsg.), Handbuch des Arztrechts, 3. Aufl. 2002, § 113 Rn. 1 mit Rn. 17.
- [6] OLG Karlsruhe, Urt. vom 12.10.2005 – Az.: 7 U 132/04, NJW 2006, S. 458.
- [7] Katzenmeier, Arzthaftung, 2002, S. 272 ff.
- [8] Krüger M, andrologen.info, November 2004, S. 146, 150 ff.
- [9] Mielke, (Haftungs-)Rechtliche Aspekte der PSA-Bestimmung, Urologe Heft 6/2006, S. 756 ff.
- [10] Krüger M, andrologen.info, November 2004, S. 146, 148; Mielke, Urologe Heft 6/2006, S. 756, 762 m.w.N.
- [11] Steffen, Arzthaftung im Spannungsfeld zu den Anspruchsbegrenzungen des Sozialrechts für den Kassenpatienten, Geiß-Festschrift, 2000, S. 500 ff.
- [12] Mielke, Urologe Heft 6/2006, S. 756, 757 ff. m.w.N.
- [13] Mielke, Urologe Heft 6/2006, S. 756, 757 ff., 759.
- [14] BVerfG, Beschl. vom 6.12.2005 – Az.: 1 BvR 347/98, SGB 2006, S. 611 mit Anm. Schmidt-De Caluwe.
- [15] Mielke, Urologe Heft 6/2006, S. 756.
- [16] Krüger, andrologen.info, November 2004, S. 146, 151.
- [17] Mielke, Urologe Heft 6/2006, S. 756, 763.
- [18] Laufs in: ders./Uhlenbruck (Hrsg.), Handbuch des Arztrechts, § 61 Rn. 13 ff. m.w.N.
- [19] Mielke, Urologe Heft 6/2006, S. 756, 759 ff.

**Verfasser:** Dr. iur. Matthias Krüger, Juristische und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06099 Halle/Saale

# Physical-Fitness-Test: Junge deutsche Männer physisch immer weniger wehrtauglich

Eine Zunahme der Adipositas infolge hyperkalorischer Ernährung und verminderter körperlicher Aktivität in Beruf, Haushalt und Freizeit wird in zahlreichen Ländern mit westlichem Lebensstil beklagt. Anders als bei Untersuchungen, die sich auf Selbstauskünfte beziehen, sollte anhand der objektiven Daten von Bundeswehrbewerbern ein objektives Bild der Fitness junger deutscher Männer gezeichnet werden (Leyk D, et al., 2005; 2006):

Insgesamt 48 637 Männer im Alter von 17 bis 26 Jahren unterzogen sich dem Physical-Fitness-Test für Bundeswehrbewerber. Dieser Test besteht aus: Liegestützen (Anzahl/40 sek), Sit-up, Standweitsprung, 4 x 9-m-Pendellauf und 12-Minuten-Lauf oder Fahrradergometerstest. Pro Disziplin sind maximal sechs Punkte erreichbar. In der Truppe gilt der Test als bestanden, wenn mindestens 15 der möglichen 30 Punkte erzielt werden und aus jeder Disziplin mindestens zwei Punkte dazu beitragen.

Angesichts der physischen Leistungsschwäche bei den heranwachsenden jungen Männern sind die Anforderungen für Bundeswehrbewerber auf einen Punkt pro Disziplin gesenkt worden. Demzufolge wird zum Beispiel beim 12-Minuten-Lauf nur noch verlangt, „lächerliche“ 1 751 Meter zurückzulegen.

## Vermeehrt Übergewichtige und hinzukommender Bewegungsmangel

Das Körpergewicht nahm von den 17- bis 26-jährigen männlichen Bundeswehrbewerbern kontinuierlich zu. Der durchschnittliche Gewichtszuwachs betrug 0,82 kg pro Jahr. Parallel dazu stieg der mittlere Body Mass Index (BMI) von ca. 22,2 bei den 17-jährigen auf ca. 24,6 bei den 26-jährigen jungen Männern (Abb. 1). Der BMI war deutlich vom

Bildungsniveau der Bewerber abhängig (Abb. 2).

Im Gegensatz hierzu blieben Körpergewicht und BMI der weiblichen Bundeswehrbewerber in diesem Altersbereich relativ konstant.

Bewegungsmangel ist zwar nicht objektiv messbar, doch weisen alle verfügbaren Daten darauf hin, dass die zunehmende Technisierung und Motorisierung bei verkürzten Arbeitszeiten zu einer vermehrt inaktiven Lebensweise geführt haben.

## Erheblicher Leistungsabfall in den Jahren von 2000 bis 2004

Entsprechend der Daten von 15 000 Absolventen des Physical-Fitness-Tests sind fast 40 % der freiwilligen Bundeswehrbewerber nicht in der Lage, den Mindestanforderungen gerecht zu werden (Abb. 3).

**FAZIT:** Zunehmende Adipositas und Bewegungsmangel haben in den Jahren von 2000 bis 2004 zu einem deutlichen Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit junger deutscher Männer geführt.

→ Insbesondere in Berufssparten, die ein Mindestmaß an körperlicher Fitness voraussetzen wie Feuerwehr, Polizei, Grenzschutz und Militär, wird es bei abnehmender körperlicher Leistungsfähigkeit der heranwachsenden Generation(en) zukünftig immer schwerer werden, den Perso-

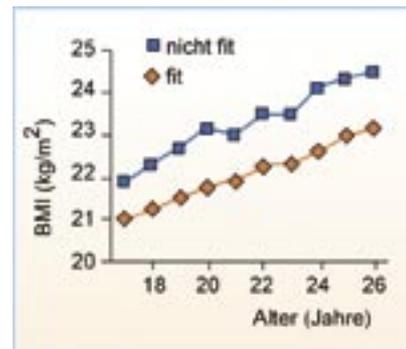


Abb. 1: Body Mass Index (BMI) der männlichen Bewerber, die sich beim Physical Fitness Test als fit (n = 12 564) bzw. nicht fit (n = 6 543) erwiesen haben (nach Leyk D, et al., 2006).

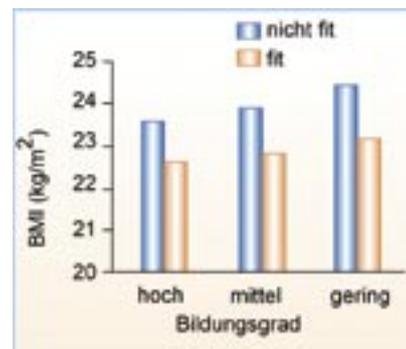


Abb. 2: Zusammenhang zwischen Ausbildungsstand und BMI bei als fit bzw. als nicht fit befundenen männlichen Bewerbern (nach Leyk D, et al., 2006).

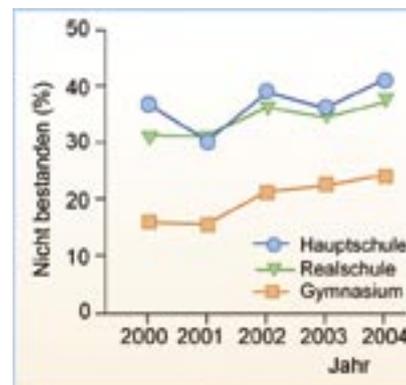


Abb. 3: Anteil der Männer getrennt nach Ausbildungsniveau, die den Physical-Fitness-Test in den Jahren 2000 bis 2004 jeweils nicht bestanden haben. Insbesondere fällt die drastische Verschlechterung der Leistungsdichte bei den Abiturienten auf (nach Leyk D, et al., 2006).

nalbedarf zu decken. Die Befunde spiegeln aber nicht einmal das ganze Ausmaß fehlender Fitness bei jungen deutschen Männern wider: Fast 10 % Schulabgänger ohne Abschluss und Männer mit einem BMI > 30 werden von vornherein nicht akzeptiert.

jfs ◀

Leyk D, Rohde U, Gorges W, et al. 2005. Adipositas und Bewegungsmangel in Deutschland: Erste Fakten aus der „Physical-Fitness-Test“ Studie. Wehrmed Mschr 49: 11-15.

Leyk D, Rohde U, Gorges W, et al. 2006. Physical performance, body weight and BMI of young adults in Germany 2000 - 2004: results of the Physical-Fitness-Test-Study. Int J Sports Med 27:642-647.

## Ist die Reparaturfähigkeit des Endothels Testosteron-abhängig?



Testosteron war lange Zeit der „böse Bube“ – jedenfalls wenn es um den Zusammenhang von Sexualsteroiden und das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (KVK) ging. Frauen waren vor der Menopause durch ihre „guten“ Estrogene vor Herz- und Gefäßkrankheiten weitgehend geschützt, und Männer erlitten vielfach bereits in jüngeren Jahren einen Herzinfarkt – eben wegen ihrer „bösen“ Androgene. An der Zerstörung dieses Klischees – was den Androgeneinfluss auf die Gefäße betrifft – wirkten in letzter Zeit eine Reihe von Studien mit, in denen nicht Männer mit Frauen, sondern Männer mit Testosteron und Männer ohne Testosteron, d.h. eugonadale und hypogonadale Männer miteinander verglichen wurden. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie liefern weitere deutliche Hinweise darauf, dass Männer trotz ihres gegenüber gleichaltrigen prämenopausalen Frauen erhöhten KVK-Risikos durch ausreichend Testosteron besser geschützt sind als bei Testosteronmangel: Endotheliale Vorläuferzellen, denen eine Rolle bei Regenerationsmechanismen an den Gefäßen zukommt, sind bei hypogonadalen Männern im zirkulierenden Blut zahlenmäßig verringert [1]:

### Aus dem Knochenmark Erwachsener wandern endotheliale Vorläuferzellen ins Blut und differenzieren sich zu reifen Endothelzellen

Bis 1997 galt das Dogma, wonach sich mesodermale Zellen ausschließlich während der Embryonalentwicklung zu Angioblasten und weiter zu Endothelzellen differenzieren können. In diesem Jahr gelang es aus gereinigten CD34<sup>+</sup> hämatopoietischen Vorläuferzellen erwachsener Spender durch Ex-vivo-Differenzierung Zellen mit einem endothelialen Phänotyp zu erhalten. [2]. Bereits im folgenden Jahr wurde auch von zirkulierenden, aus dem Knochenmark stammenden endothelialen Vorläuferzellen im Blut Erwachsener berichtet [3].

Seither waren endotheliale Vorläuferzellen Gegenstand unzähliger Arbeiten [Reviews: 4-6]. Ihre Entwicklung beginnt mit einer gemeinsamen hämatopoietischen und angioblastischen Vorläuferzelle (Hämangioblast). Mit der Wanderung in die vaskuläre Zone des Knochenmarks geht die Zelle von einem ruhenden in den proliferativen Zustand über. Endotheliale Vorläuferzellen treten in einem unreifen Zustand ins Blut über und

entwickeln sich dort zu reifen Vorläuferzellen. Die Unterscheidung beider Zellpopulationen wird aufgrund unterschiedlicher Zelloberflächenmarker getroffen.

### Endotheliale Vorläuferzellen spielen eine Rolle bei Reparatur- und Regenerationsmechanismen der Gefäße

Vor noch nicht allzu langer Zeit wurde allgemein angenommen, dass zur Reparatur eines beschädigten Gefäßes nur die benachbarten Endothelzellen herangezogen werden, die dann offenbar die Teilungsfähigkeit zurück-erlangen. Nach neuerer Erkenntnis existieren weitere Reparaturmechanismen, durch die offene innere Gefäßwunden wieder mit Endothel bedeckt werden.

Endotheliale Vorläuferzellen beteiligen sich nach thrombotischen Mikroangiopathien oder nach Ballon-Angioplastien an der Reparatur des verletzten Endothels. Sie heften sich an den verletzten Bereich an und integrieren sich in den Verband der umgebenden Endothelzellen (Abb.). Danach erfolgt wahrscheinlich erst die volle Ausdifferenzierung der endothelialen Vorläuferzellen zu reifen Endo-

thelzellen. In-vitro-Untersuchungen lassen vermuten, dass sich ein kleiner Anteil der endothelialen Vorläuferzellen auch zu glatten Muskelzellen umdifferenzieren kann.

### Die Zahl zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen könnte als biologischer Marker der Gefäßgesundheit dienen

Die kardiovaskuläre Gesundheit hängt von der Fähigkeit der Blutgefäße ab, sich ständig zu regenerieren. Bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren kommt es als erstes Anzeichen einer sich entwickelnden KVK zur endothelialen Dysfunktion. Zugleich lässt sich eine Abnahme der zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen registrieren. Deren Verminderung – so wird angenommen – führt dazu, dass sich die Endothelien nicht mehr kontinuierlich regenerieren können. Die endotheliale Auskleidung der Gefäße nimmt daher Schaden und kann ihre vielfältigen Funktionen nur noch unzureichend erfüllen.

### Die Zahl zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen hypogonadaler Männer ist deutlich

### verringert – Einfluss einer längerfristigen Testosteron-Substitutionstherapie

In einer jüngst publizierten Studie wurden bei jungen Männern mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus Zusammenhänge zwischen dem Testosteronspiegel und der Zahl zirkulierender unreifer sowie reifer endothelialer Vorläuferzellen untersucht [1]. Beide Zellpopulationen waren im Blut der hypogonadalen Männer gegenüber dem von Kontrollprobanden in signifikant niedrigerer Zahl vertreten (931 vs. 1962 Zellen/ml bzw. 37 vs. 98 Zellen/ml).

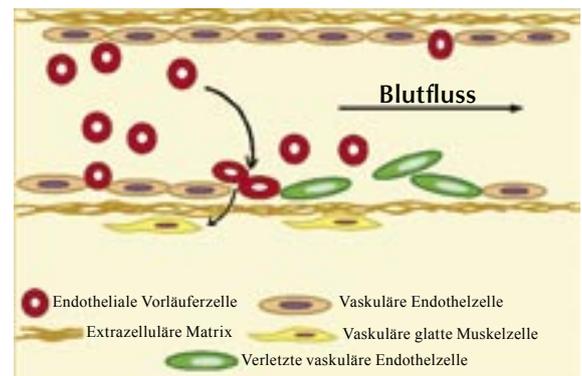
Nach sechsmonatiger Anwendung eines Testosteron-Gels (50 mg/die) hatte sich sowohl die Zahl der immaturren Vorläuferzellen als auch die der maturaen endothelialen Vorläuferzellen

signifikant erhöht. Sie übertraf bei den reifen endothelialen Vorläuferzellen sogar die bei den Kontrollen (171 vs. 103 Zellen/ml).

Immunhistochemische Untersuchungen haben erkennen lassen, dass kultivierte endotheliale Vorläuferzellen in hohem Maße Androgenrezeptoren exprimieren. *jfs* ◀

#### Literatur:

- [1] Foresta C, Caretta N, Lana A, et al. 2006. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:4599-4602.
- [2] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. 1997. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275: 964-967.
- [3] Shi Q, Rafii S, Wu MH, et al. 1998. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 92:362-367.
- [4] Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. 2005. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension* 45:321-325.



Endotheliale Vorläuferzellen beteiligen sich an der Reparatur verletzter Gefäße. Einige der Vorläuferzellen transdifferenzieren sich möglicherweise zu glatten Muskelzellen (nach Hristov M, et al., 2003).

- [5] Urbich C, Dimmeler S. 2004. Endothelial progenitor cells. Characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 95:343-353.
- [6] Hristov M, Erl P, Weber PC. 2003. Endothelial progenitor cells. Mobilization, Differentiation, and Homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1185-1189.

## Besteht ein Zusammenhang zwischen Karotis-Atherosklerose und Testosteronspiegel?

**In den letzten Jahren mehrten sich die Beweise dafür, daß Männer durch einen adäquat hohen Testosteronspiegel bezüglich kardiovaskulärer Krankheiten eher geschützt als gefährdet sind. In diesem Zusammenhang wurde aktuell das Verhältnis von Testosteronspiegeln und Intima-Media-Dicke der Arteria carotis, die als Indikator für generalisierte Atherosklerose gilt, untersucht (Svartberg J, et al., 2006):**

Die Rolle des Testosterons im Zusammenhang mit kardiovaskulären Krankheiten wird zunehmend positiv beurteilt. Insbesondere zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren wie viszerale Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie und die linksventrikuläre Masse sind bei niedrigem Testosteronspiegel verstärkt ausgeprägt.

Zudem wurden erniedrigte Testosteronspiegel bei Schlaganfall- und Diabetes Patienten ermittelt.

Das Studienkollektiv bestand aus Teilnehmern der Tromsø Study. Aus den bei -70° C gelagerten Blutproben wurde zu einem Zeitpunkt nach dem Auftauen jeweils der komplette Sexualhormon-Status bestimmt. Zudem wurde mittels Farb-Doppler-Ultraschall die Intima-Media-Dicke der rechten Arteria carotis communis gemessen.

### Ist niedriges Gesamttestosteron ein Prädiktor für Atherosklerose?

Von 1 482 Männern lagen sowohl Hormonanalysen als auch Daten zur Intima-Media-Dicke der Carotis vor. Anhand linearer Regressionsanalysen wurde gezeigt, dass sowohl Gesamt-

testosteron als auch SHBG invers mit der altersbereinigten Intima-Media-Dicke der Arteria carotis korreliert sind. Diese Beziehung hatte auch Bestand, wenn Männer mit manifesten kardiovaskulären Krankheiten aus den Berechnungen ausgeschlossen wurden. Keine Korrelationen bestanden zwischen der Intima-Media-Dicke und dem berechneten freien Testosteron, dem Estradiol und dem Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S).

**FAZIT:** Zwischen Gesamttestosteron und Intima-Media-Dicke der Arteria carotis – einem Indikator für generalisierte Atherosklerose – besteht eine inverse Korrelation.

→ Neben einer günstigen Beeinflussung verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren wird aufgrund tierexperimenteller Befunde auch ein direkter hemmender Einfluss von Testosteron auf die Plaque-Bildung diskutiert.

*jfs* ◀

- Svartberg J, von Mühlen D, Mathiesen E, et al. 2006. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med* 259:576-582.

## Wie vergleichbar sind die Ergebnisse von PSA-Assays verschiedener Hersteller?

**Verschiedene prostataspezifische Antigen(PSA)-Assays haben seit Einführung des PSA-Testverfahrens mehr oder weniger stark voneinander abweichende Ergebnisse geliefert. Diesem Manko sollte durch Kalibrierung mit einer Referenz-Präparation (WHO 96/670) abgeholfen werden. Inwieweit sich hierdurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener PSA-Assays für Gesamt-PSA (tPSA) und freies PSA (fPSA) verbessert hat, wurde in zwei aktuellen Studien untersucht (Kort SAR, et al., 2006; Stephan C, et al., 2006):**

Die Anti-PSA-Antikörper verschiedener Assays erkennen unterschiedliche Epitope auf dem PSA-Molekül. Daher ist es erforderlich, die Kalibrierung mit dem gleichen Referenz-Präparat vorzunehmen. Durch benignes hyperplastisches Wachstum der Prostata steigt tPSA an, und das Verhältnis von fPSA zu tPSA ist erhöht. Daher wird f/tPSA auch herangezogen, um zwischen benignem und malignem Wachstum der Prostata zu unterscheiden.

Kort et al. verglichen die tPSA-, fPSA- und komplexiertes PSA(cPSA)-Ergebnisse von Beckman Coulter Access, Abbott

ARCHITECT und AxSYM, Bayer ADVIA Centaur, DPC IMMULITE 2000 sowie Roche Modular Analytics E170 anhand von 70 Patientenproben und der WHO-Referenz-Präparation 96/670.

Stephan et al. machten Messungen mit tPSA- und fPSA-Assays von Abbott AxSYM, Beckman Coulter Access, DPC IMMULITE 2000 und Roche Elecsys 2010 sowie mit tPSA und cPSA-Assays von Bayer ADVIA Centaur. Untersucht wurden jeweils die Seren von 314 Prostatakrebs-Patienten und 282 Seren von Männern ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms.

### Biopsieren oder nicht biopsieren hängt vielfach vom verwendeten PSA-Assay ab

Die mittleren Abweichungen vom erwarteten Wert gemäß WHO-Referenz-Präparation 96/670 betragen laut Kort et al. für tPSA und fPSA 0,37 (0,01-1,32) bzw. 0,19 (0,05-0,49) ng/ml. Die Ergebnisse für tPSA differieren zwischen den Assays weniger als die für fPSA. Hierdurch ergeben sich erhebliche Interassay-Unterschiede bei der Bestimmung von f/tPSA.

Stephan et al. fanden eine Variationsbreite der Ergebnisse von 87 % (AxSYM, ADVIA Centaur) bis 115 % (IMMULITE 2000), wenn das Ergebnis von Access als 100 % gesetzt wurde. Entsprechend würde je nach verwendetem PSA-Assay gemäß den üblicherweise empfohlenen tPSA-Cutoffs einer unterschiedlichen Anzahl von Patienten zur Prostatabiopsie geraten.

**FAZIT:** Auch wenn die Ergebnisse verschiedener PSA-Assays seit Einführung der WHO-Referenz-Präparation weniger Unterschiede aufweisen, ist deren Vergleichbarkeit nach wie vor unzureichend.

→ Soweit das möglich ist, sollten PSA-Bestimmungen bei einem Patienten immer nur mit der gleichen Methode durchgeführt werden. Sollte ein Wechsel notwendig werden, müssen zunächst die Ergebnisse beider PSA-Assays an derselben Probe verglichen werden. *jfs* ◀

Kort SAR, Martens F, Vanpoucke H, et al. 2006. Comparison of 6 automated assays for total and free prostate-specific antigen with special reference to their reactivity toward the WHO 96/670 reference preparation. *Clin Chem* 52:1568-1574.

Stephan C, Klaas M, Müller C, et al. 2006. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 52:59-64.

## Androgenkonzentration im Prostatagewebe nach medikamentöser Kastration

**Wachstum und Funktion der Prostata sind androgenabhängig. Diese physiologischen Prozesse sollen bei Prostatakarzinom-Patienten durch Androgendeprivation unterdrückt werden. Medikamentös lässt sich der Serum-Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau senken. Doch innerhalb des Prostatagewebes können die Androgene deutlich höhere Werte erreichen. Diesbezüglich sollte an gesunden Männern untersucht werden, wie sich die Behandlung mit ei-**

**nem GnRH-Antagonisten auf die intraprostatatischen Konzentrationen von Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) auswirkt (Page ST, et al., 2006):**

Nach Autopsiebefunden ist DHT das dominierende Androgen in der Prostata. Unter der Behandlung von BPH-Patienten mit einem GnRH-Agonisten sanken die Serum-Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau, während das intraprostatatische Testosteron und DHT nur um 75 bzw. 80 % absanken.

An der aktuellen Studie nahmen 13 gesunde Männer (35 bis 55 Jahre, PSA < 2,0 ng/ml, normaler transrektaler Ultraschallbefund) teil. Das einmonatige Studienprotokoll sah eine Randomisierung auf drei Gruppen vor:

1. Einnahme eines lang wirkenden GnRH-Antagonisten alle 14 Tage
2. GnRH-Antagonist wie bei 1 plus Testosteron-Gel (10 mg/d)
3. Placebo.

Die Biopsien erfolgten jeweils am 28. Tag. Die Serum-Hormonspiegel wurden wöchentlich gemessen. Das Biopsiegewebe diente zur immunhistochemischen Bestimmung von Androgen-regulierten Proteinen.

### Beträchtlich hohe intraprostatiche Testosteronwerte bei Serum-Testosteron auf Kastrationsniveau

Nach einmonatiger Behandlung mit dem GnRH-Antagonisten sank der Serum-Testosteronspiegel um durchschnittlich 94 %. Hingegen fielen die intraprostatichen Spiegel an Testosteron und Dihydrotestosteron nur um 70 % bzw. 80 % ab. Dieser Effekt resultierte aus der Abnahme des zirkulierenden Testosterons, da er bei zusätzlicher Applikation von Testosteron-Gel nicht beobachtet wurde.

Die einzelnen Gruppen wiesen keine Unterschiede bezüglich der epithelialen Proliferation, der Apoptoserate, dem prostataspezifischen Antigen und der Expression des Androgenrezeptors auf.

**FAZIT:** Bei medikamentöser Kastration sinken die Spiegel an Testosteron und Dihydrotestosteron im Serum erheblich stärker ab als die im Prostatagewebe.

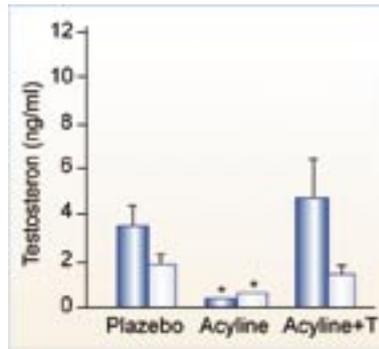


Abb. 1: Vergleich der Serum- und intraprostatichen Testosteronspiegel bei Männern, die für vier Wochen entweder einen GnRH-Antagonisten (Acyline), Placebo oder Acyline + Testosteron erhalten hatten (nach Page ST, et al., 2006).

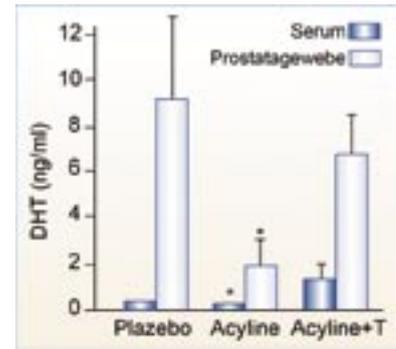


Abb. 2: Vergleich der Serum- und intraprostatichen DHT-Spiegel bei Männern, die für vier Wochen entweder einen GnRH-Antagonisten (Acyline), Placebo oder Acyline + Testosteron erhalten hatten (nach Page ST, et al., 2006).

→ Im Prostatagewebe sind alle Enzyme vorhanden, um adrenale Androgenvorläufer in Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat (DHEA-S) in Dihydrotestosteron umzuwandeln. In Androgen-unabhängigen Prostatakarzinomen wurde sogar eine erhöhte Expres-

sion der Enzyme des Androgenmetabolismus nachgewiesen. *jfs* ◀

Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, et al. 2006. Persistent intraprostatic androgen concentration after medical castration in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3850-3856.

## Ist benigne Prostatahyperplasie (BPH) eine Gefäßerkrankung?

**Zur Überprüfung der Hypothese, wonach hyperplastisches Wachstum der Stromalen und glandulären Kompartimente der Prostata auf eine Hypoxie-induzierte bindegewebige Vermehrung zurückzuführen ist, wurde untersucht, inwieweit sich der Gefäßwiderstand in den verschiedenen Zonen der Prostata bei BPH-Patienten von dem bei Männern mit normaler Prostata und bei Männern mit einem Prostatakarzinom unterscheidet (Berger AP, et al., 2006):**

In vitro reagieren menschliche prostatistische Stromazellen bei Hypoxie mit der Freisetzung verschiedener Wach-

tumshormone. In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen benignen Prostataerkrankungen und koronaren Herzkrankheiten sowie Diabetes mellitus erkennbar.

Von den 92 Teilnehmern der Studie im Alter von 28 bis 80 Jahren hatten 22 eine normale Prostata, 45 eine BPH und 25 ein histopathologisch gesichertes Prostatakarzinom. Mittels Farb-Doppler-Ultraschall wurde bei allen Patienten der Widerstandsindex [RI = Maximalgeschwindigkeit – (Minimalgeschwindigkeit/Maximalgeschwindigkeit)] jeweils für die periphere, zentrale und Übergangzone der Prostata bestimmt.

### Bei BPH ist der Gefäßwiderstand in der Übergangzone der Prostata erhöht

Es bestand eine enge, statistisch signifikante Korrelation zwischen Alter und Prostatavolumen. Bei Männern mit BPH war die Korrelation des Widerstandsindex in der Übergangzone mit dem Prostatavolumen am stärksten ausgeprägt (Tab.).

**FAZIT:** Die im Alter verminderte Blutversorgung des unteren Harntrakts könnte zur Entwicklung einer BPH beitragen.

→ Das Konzept einer chronischen Ischämie in der Pathogenese der BPH impliziert, dass Maßnahmen wie sie zur Prophylaxe und Behandlung atherosklerotischer Krankheiten angewandt werden, auch benignes Wachstum der Prostata einschränken könnten (sollten). *jfs* ◀

Berger AP, Horninger W, Bektic J, et al. 2006. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: is benign prostatic hyperplasia a vascular disease? *BJU Int* 98:587-590.

Lokalisation/RI	Normale Prostata	BPH	Prostatakrebs
Zentrale Zone	0,65 (0,05)	0,66 (0,06)	0,63 (0,05)
Periphere Zone	0,83 (0,05)	0,84 (0,05)	0,81 (0,06)
Übergangzone	0,66 (0,07)	0,77 (0,05)	0,64 (0,06)

## Verbesserte Differenzialdiagnose vaskulogener Erektionsstörungen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie



Prof. Dr. med.  
Dmitry G.  
Kurbatov  
(Moskau)

Die erektile Dysfunktion (ED) kann sich als Folge verschiedener arterieller oder venöser Störungen entwickeln. Daher müssen geeignete Therapiestrategien sowohl den Schweregrad als auch den Typ der vaskulären Dysfunktion berücksichtigen. In einer klinischen Studie konnte Professor Dr. Dmitry G. Kurbatov vom Zentrum für Endoskopische Urologie und Andrologie in Moskau zeigen, dass die Magnetresonanztomographie (MRT) sehr hilfreich bei der Diagnose der vaskulogenen erektilen Dysfunktion sein kann. Bei etwa der Hälfte hypogonadaler Männer, die unter einer venookklusiven ED litten, konnte durch eine Behandlung mit Testosteron die erektile Funktion wieder hergestellt werden. Warum die anderen Männer auf die Androgenbehandlung nicht ansprachen, mag möglicherweise daran liegen, dass

der wirkliche Schweregrad des venösen Lecks mit Hilfe der konventionellen Pharmako-Kavernosographie (PCG) nicht erkannt wurde.

Der erektilen Dysfunktion können pathophysiologisch neurologische, arterielle, venookklusive oder hormonelle Störungen zugrunde liegen. Durchblutungsstörungen der Schwellkörper als Folge einer Verletzung oder einer Arteriosklerose führen meist zu einer chronischen Ischämie mit Hypoxämie, so dass es in der Folgezeit zu biochemischen und strukturellen Veränderungen in den Corpora cavernosa kommen kann. Das klinische Korrelat hierzu ist die Beeinträchtigung des venookklusiven Verschlussmechanismus (synonym: kavernöse Insuffizienz, venöses Leck). Die intrakavernösen Gewebeveränderungen beeinträchtigen die Schwellkörper-Compliance und verschlechtern die Relaxationsfähigkeit der Schwellkörpermuskulatur. Das bedeutet, dass die subtunikaalen Venolen bei der Inflation der Schwellkörper nicht mehr ausreichend stark gegen die Tunica albuginea gepresst werden. Die unzureichende Kompression des venösen Abflusses während der Erektion führt dazu, dass die Erektion nicht lange genug aufrechterhalten werden kann [1].

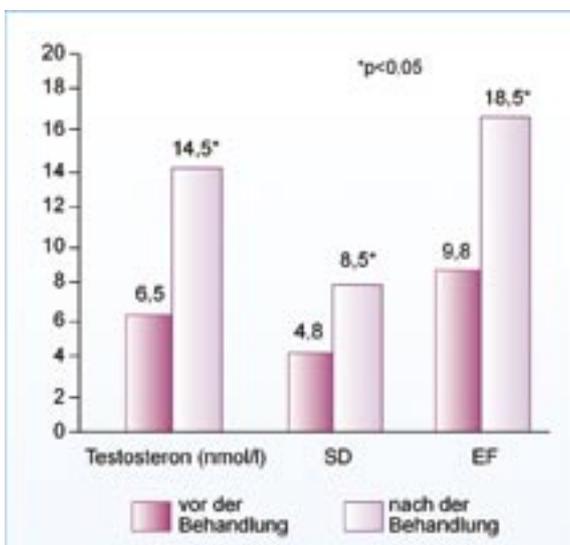
Bei jungen Männern mit Erektionsstörungen liegt der ED sehr oft eine isolierte venöse Insuffizienz zugrunde. Ältere Männer mit ED haben häufiger eine arterielle Insuffizienz mit einem venösen Leck. Seit 1985 wird bei Männern mit ED mit einem kavernosometrisch nachgewiesenen venösen Leck – vor allem in Südamerika und einigen Entwicklungsländern – eine Venenchirurgie

durchgeführt. Das Prinzip der penilen Venenchirurgie besteht darin, dass die venöse Drainage aus den Schwellkörpern durch Ligatur oder Resektion der abführenden Venen komplett blockiert wird. Das bedeutet, dass das Blut dann in den Schwellkörpern zurückgehalten wird und die Erektion für einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann [1]. Diese chirurgischen Maßnahmen scheinen bei jüngeren Männern erfolgreicher zu sein als bei älteren ED-Patienten. Die Langzeitresultate sind jedoch in der Regel nicht befriedigend.

Um die Diagnostik der Erektionsstörungen zu verbessern, haben Kurbatov und Kollegen mit der Magnetresonanztomographie (MRA) ein neues diagnostisches Verfahren eingesetzt, bei dem ein paramagnetisches, Gadolinium enthaltendes Kontrastmittel intrakavernös appliziert wird, um das venöse Leck im Corpus cavernosum sichtbar zu machen [2]. Dazu wurde bei 28 Männern im Alter von 32 bis 56 Jahren (mittleres Alter: 43,4 Jahre), bei denen schon eine pharmakodynamische Duplexsonographie (PDS) und eine Pharmako-Kavernosographie (PCG) durchgeführt worden war, mit Hilfe der Magnetresonanztomographie nach dem Vorhandensein einer venösen Insuffizienz gesucht.

### MRT – hohe Sensitivität und hohe Spezifität

Mit der MRT konnte bei allen untersuchten Männern die pathologische kavernöse venookklusive Störung genau lokalisiert werden. Die MRT zeigte eine höhere Sensitivität und auch Spezifität als die konventionelle PCG. Bei sieben Männern mit einem venösen Leck, das mit Hilfe der MRT lokalisiert worden war, konnte mit der PCG das Leck nicht nachgewiesen werden. Ein weiterer Vorteil der MRT ist die Tatsache, dass bei diesem diagnostischen Verfahren – im Gegensatz zu den konventionellen Verfahren – der Penis keiner Strahlenbelastung ausgesetzt wird.



Unter der Therapie mit Testosteronundecanoat bessern sich die erektile Funktion (EF) und das Verlangen nach sexueller Aktivität (SD) signifikant im Vergleich zum Ausgangswert.

Nach Einschätzung des Moskauer Andrologen bietet daher die Anwendung der MRT in dem diagnostischen Algorithmus der erektilen Dysfunktion eine ganz neue Perspektive und sollte in der Diagnose der venösen ED Standard werden.

### Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern mit venösem Leck empfohlen

Die erste Publikation über eine Testosterontherapie beim venösen Leck veröffentlichten Yassin et Saad Anfang 2006 [3]. In einer kurz darauf folgenden Arbeit berichteten die selben Autoren über ein Screening von 771 Männern mit ED, bei dem 141 Teilnehmer (18,3 %) einen Testosteronmangel (< 3,4 ng/ml) aufwiesen [4]. Der Androgenmangel kann bei den Männern zu metabolischen, strukturellen und funktionellen Veränderungen im Corpus cavernosum führen, die sich dann als venookklusive Dysfunktion manifestieren [5].

In einer prospektiven, offenen, nicht randomisierten Phase-III-Studie haben Kurbatov und Kollegen 19 hypogonadale Männer (Testosteronkonzentration: < 12 nmol/l), die nicht auf eine Behandlung mit einem PDE5-Hem-

mer ansprechen, mit maximal vier Injektionen Testosteronundecanoat über etwa drei Monate behandelt. Vor der Behandlung lag der durchschnittliche EF-Subscore (erectile function) des IIEF (International Index of Erectile Function) bei 9,2 und der SD-Subscore (sexual desire) bei 4,8. Die mediane Testosteron-Gesamtkonzentration betrug 9,8 nmol/l.

Nach der Testosterontherapie konnten sieben Männer (36,8 %) wieder einen zufriedenstellenden Geschlechtsverkehr durchführen, ohne dass sie einen PDE5-Hemmer benötigten. Bei weiteren sechs Männern (31,5 %) musste hierzu ein PDE5-Hemmer verordnet werden.

Das bedeutet für die Praxis, dass bei mehr als zwei Dritteln der hypogonadalen Männer die normale sexuelle Aktivität wieder hergestellt werden konnte. Testosteron verbessert die Hämodynamik im Penis, erhöht den intrakavernösen Druck und somit auch die Rigidität der Erektion.

### Testosteronbehandlung kann den chirurgischen Eingriff ersetzen

Für Kurbatov stellt die Testosteronbehandlung die „First-line-Therapie“ bei hypogonadalen Männern

mit Erektionsstörungen dar, wenn der ED eine venöse Leckage zugrunde liegt. Bei Männern, die auf die Testosteronbehandlung nicht oder nur ungenügend ansprechen, ist die Kombination mit einem PDE5-Hemmer angezeigt. Für den konsultierten Andrologen bedeutet dies, dass es auf jeden Fall einen Versuch lohnt, bei Männern mit venookklusiver Dysfunktion erst mal eine MRT und anschließend eine Testosteronbehandlung durchzuführen, bevor – falls die Hormontherapie nicht den gewünschten Erfolg zeigt – andere Maßnahmen (zum Beispiel halbstarre, biegsame oder hydraulische Penisprothesen) zum Einsatz kommen.

#### Literatur:

- [1] Porst H. 2004. Blickpunkt Tadalafil – Therapiestrategien bei erektiler Dysfunktion (ED). Aesopus-Verlag, Linkenheim-Hochstetten.
- [2] Kurbatov DG, et al. 2006. Magnetic Resonance Imaging As a Potential Tool in the Diagnosis of Vasculogenic Erectile Dysfunction. J Sex Med (im Druck).
- [3] Yassin AA, Saad F. 2006. Dramatic improvement of penile venous leakage upon testosterone administration. A case report and review of literature. Andrologia 38:34-37.
- [4] Yassin AA, Saad F. 2006. Treatment of sexual dysfunction of hypogonadal patients with long-acting testosterone undecanoate (Nebido®) Topic Paper. World J Urol, DOI: 10.1007/s00345-006-0120-0.
- [5] Yassin AA, Saad F, Traish A. 2006. Testosterone Undecanoate Restores Erectile Function in a Subset of Patients with Venous Leakage: A Series of Case Reports. J Sex Med 3:727-735.
- [6] Mulhall JP, Abdel-Monheim A, Abobakar R, Goldstein I. 2001. Improving the accuracy of vascular testing in impotent men. Correcting hemodynamic alterations using a vasoactive medication re-dosing schedule. J Urol 166:923-926.
- [7] Hauck EW, Beutel ME, Weidner W. 2004. Diagnostik der erektilen Dysfunktion. Böhm M, Jockenhövel F, Weidner W (Hrsg.) Männersprechstunde. Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 264-272.

Berichterstatter: Dr. Richard Roth ◀

Quelle: 14. Internationaler Kongress in Norddeutschland „Sexual Health as a Portal to Men's Health“. Hamburg-Norderstedt, 16.09.2006.

### Wann sind Duplexsonographie und Kavernosographie indiziert ?

Die erektile Dysfunktion ist eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese, bei der neben endokrinen, neurogenen und psychogenen auch vaskulär-arterielle und kavernös-venöse Ursachen in Frage kommen. Im Rahmen der semiinvasiven Diagnostik wird die farbkodierte Duplexsonographie eingesetzt. Sie erlaubt die Messung der arteriellen Flussgeschwindigkeit in den penilen Gefäßen.

Dabei ist zu beachten, dass vor dem Beginn und bei maximaler Erektion niedrigere Flussraten gemessen werden, so dass möglicherweise fälschlicherweise eine vaskulär-arterielle Insuffizienz dokumentiert wird. Die größte arterielle Flussgeschwindigkeit tritt meist nach 4 Minuten auf. Auch muss darauf hingewiesen werden, dass in einer klinischen Studie bei wiederholten Messungen (ohne Redosierung) bei etwa einem Drittel der Männer duplexsonographisch fälschlicherweise eine venookklusive Dysfunktion vermutet wurde [6].

Die Infusionskavernosographie ist ein invasives Verfahren mit hoher Aussagekraft. Dieses Verfahren, das die drainierenden Venensysteme bildlich darstellt, wird vor allem vor der Implantation von Penisprothesen und vor der Rekonstruktion einer Induratio penis plastica eingesetzt. Die Kavernosographie ermöglicht die radiologische Darstellung einer globalen Schwellkörperinsuffizienz. Sie ist bei Verdacht auf eine venookklusive Dysfunktion indiziert [7].

## Erektile Dysfunktion – ein frühes Warnzeichen für ein metabolisches Syndrom



Prof. Dr.  
Ridwan Shabsigh  
(New York)

**Die Erektionsfunktion kann als wichtiger Prädiktor für die männliche Gesundheit dienen. Bei Vorliegen einer erektilen Dysfunktion (ED) können mit Hilfe gezielter Untersuchungen schon frühzeitig Aussagen über die kardiovaskuläre Gesundheit des Mannes gemacht werden, betonte Prof. Dr. Ridwan Shabsigh von der Columbia-Universität in New York. Ferner könne eine diagnostizierte ED ein früher Hinweis auf ein metabolisches Syndrom sein, das zu diagnostizieren und frühzeitig adäquat zu behandeln gilt. Hierdurch lässt sich vielfach die Manifestation des Typ-2-Diabetes verhindern und kardiovaskulären Folgeerkrankungen vorbeugen. Außerdem sei es heute möglich, durch die medikamentöse orale ED-Behandlung bestimmte Begleiterkrankungen wie zum Beispiel depressive Verstimmungen erfolgreich mitzubehandeln.**

Die koronare Herzkrankheit ist nach wie vor die vorherrschende Todesursache in den westlichen Industrienationen. In Deutschland sind etwa 2,7 Millionen Menschen an einer KHK erkrankt. Bei den Männern steigt die Prävalenz der arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen mit zunehmendem Alter stetig an. Nach dem 60. Lebensjahr ist bereits jeder dritte Mann davon betroffen. Im Gegensatz dazu kommt es bei den Frauen erst nach dem 65. Lebensjahr zu einer deutlichen Zunahme der Ereignisrate [1].

Zu den Risikofaktoren der KHK zählen die positive Familienanamnese, die Hyperlipidämie, der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie und das Rauchen. Positive Prädiktoren für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit sind: die linksvent-

rikuläre Hypertrophie, die Adipositas, die Hyperurikämie, die Hypertriglyzeridämie, ein erhöhtes C-reaktives Protein, ein erhöhter Homozysteinspiegel.

Um eine drohende koronare Herzkrankheit zu verhindern, müssen der Bluthochdruck gesenkt, die körperliche Aktivität gefördert, das Gewicht reduziert und kardiotoxische Stoffe (Nikotin, Alkohol) nach Möglichkeit vermieden werden. Zentrales Problem der Kardiologie ist das Übergewicht (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>). Etwa 80 % aller Männer mit einer KHK sind Übergewichtig [2].

### Testosteronmangel – ED – metabolisches Syndrom – Diabetes mellitus

Der Altershypogonadismus ist ein Syndrom, das mit fortgeschrittenem Alter, erniedrigtem Androgenspiegel im Serum, Veränderungen der Lebensqualität und Veränderungen androgenabhängiger Körperfunktionen einhergeht. Da der Hypogonadismus in der Pathogenese der ED eine Rolle spielt, ist ein bestimmter Testosteronspiegel nötig, um eine normale erektile Funktion zu gewährleisten.

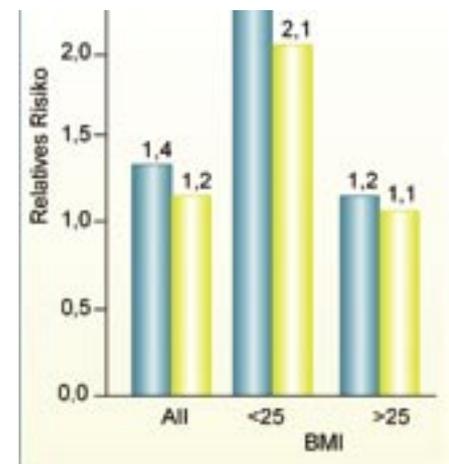
Nach Einschätzung von Shabsigh ist eine Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern indiziert, und kann auch bei einigen der Männer, die über Erektionsstörungen klagen, durchaus hilfreich sein. Er hält ein Hypogonadismus-Screening vor allem bei den Männern für sinnvoll, die auf eine Behandlung mit einem PDE5-Hemmer nicht zufriedenstellend angesprochen haben. Dies gelte vor allem für die ED-Patienten, die zu den so genannten Risikogruppen gehören: Typ-2-Diabetiker und Männer mit metabolischem Syndrom [3].

„Die ED-Diagnose eröffnet dem Arzt nicht nur die Möglichkeit, frühzeitig nach den anderen, mit einer ED assoziierten Erkrankungen zu suchen. Er ist meines Erachtens geradezu verpflichtet, seine diagnostischen Maßnahmen auch auf diese Begleiterkrankungen auszudehnen, wenn man die derzeitige Datenlage berücksichtigt“, betonte Shabsigh.

Denn dass zwischen einem erniedrigten Testosteronspiegel, einer ED und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms bzw. eines Diabetes mellitus ein enger Zusammenhang besteht, haben epidemiologische Longitudinalstudien gezeigt [4]. Danach findet man niedrige Testosteronspiegel bei Männern, bei denen ein metabolisches Syndrom vorliegt, die bereits einen manifesten Diabetes mellitus vom Typ 2 haben und/oder bei denen vermehrt kardiovaskuläre Erkrankungen beobachtet werden, im Vergleich zu den Männern, die eugonadal sind.

### Neues von der Massachusetts Male Aging Study

Shabsigh präsentierte die Daten der dritten Auswertung der Massachusetts Male Aging Study (MMAS), die im Zeitraum von 2002–2004 erhoben



Relatives Risiko für ein metabolisches Syndrom bei Männern mit ED. Die erektile Dysfunktion ist ein Prädiktor für ein metabolisches Syndrom (MMAS).

wurden. Danach kann die ED heute als zuverlässiges, frühes Warnzeichen für ein metabolisches Syndrom angesehen werden [5]. Der aufmerksame Arzt hat dann die Möglichkeit, frühzeitig zu intervenieren, damit es nicht zu der Stoffwechsellage und in der Folgezeit zu den gefährdeten kardiovaskulären Folgeerkrankungen kommt. Interessant war aber auch die Beobachtung, dass die ED nur bei bestimmten Männern als Prädiktor für ein metabolisches Syndrom angesehen werden kann, nämlich bei denen, deren BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup> liegt (Abb.).

In einer großen epidemiologischen Studie konnten Dr. Peter Sun und Shabsigh nachweisen, dass die ED auch als ein frühes Warnzeichen für einen Diabetes mellitus gelten kann [6]. In einer retrospektiv angelegten Kohortenstudie wurde die Prävalenz des Diabetes bei Männern mit ED (285 436 Männer) und ohne ED (1 584 230 Männer) ermittelt. Sie betrug bei den Männern mit Erektionsstörungen 20 % und 7,5 % bei denen mit einer zufriedenstellenden erektilen Funktion.

Dieser Unterschied ist, wenn man die beiden Kohorten hinsichtlich des Alters und der Begleiterkrankungen korrigiert, statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ). Vergleicht man jedoch die Prävalenzdaten in den drei ausgewerteten Altersgruppen, dann fällt auf, dass der Unterschied bei Männern unter 45 Jahren eindeutig ist und noch deutlicher bei denen zwischen 46 und 65 Jahren. Hingegen konnte die ED bei Männern nach dem 66. Lebensjahr nicht mehr als Frühmarker eines Diabetes mellitus herangezogen werden.

#### Literatur:

- [1] Löwel H, et al. 2002. Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt. Ergebnisse des bevölkerungsbasierten KORA-MONICA-Augsburg-Herzinfarkt-Registers 1985–1998. Dtsch Med Wochenschr 127:2311–2316.  
 [2] Laufs U, Böhm M. 2000. The cardiovascular risk factor obesity. Dtsch Med Wochenschr 125:262–268.

[3] Shabsigh R, et al. 2006. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. Int J Clin Pract 60:1087–1092.

[4] Saad F, et al. 2006. Erectile Dysfunction, the metabolic syndrome, and testosterone deficiency – is there a link? J Sex Med 3:448 (UP-035).

[5] Kupelian V, et al. 2006. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: Results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 176:222–226.

[6] Sun P, et al. 2006. Erectile dysfunction – An observable marker of diabetes mellitus? A large national epidemiological study. J Urol 176:1081–1085.

Berichterster: Dr. Richard Roth ◀

Quelle: 14. Internationaler Kongress in Norddeutschland „Sexual Health as a Portal to Men's Health“, Hamburg-Norderstedt, 16.09.2006.



#### Pharma-Informationen

### Nutzung evidenzbasierter Medizin in Abstimmung mit dem Patienten

Eine stärkere Einbindung des Patienten ermöglicht eine individuelle Ausrichtung der Therapie an seinen Bedürfnissen. In einer europäischen Untersuchung gaben 59 % deutscher Patienten an, einen partizipativen Behandlungsstil zu bevorzugen [1]. Weitere 29 % wollten gerne alleine über die eingeleitete Therapie entscheiden und nur 12 % diese Entscheidung dem Arzt überlassen, berichtete Daniela Simon (Freiburg) auf einem Pressesymposium des Unternehmens Lilly Deutschland anlässlich der 58. Jahrestagung der DGU in Hamburg.

Neben der Behandlungskompetenz des Arztes rücken damit auch seine kommunikativen Fähigkeiten in den Vordergrund. Patienten schät-

zen verständliche Erklärungen, Zeit für Nachfragen und die Möglichkeit, eigene Präferenzen in den Behandlungsplan einbringen zu können. Dieses Modell führt zu mehr Zufriedenheit bei Patienten und Ärzten. „Eine wirklich partizipative Entscheidung kann positive Effekte auf die Bewältigung der Krankheit und die Compliance haben“ sagte Simon.

In der Urologie lasse sich dieses Modell besonders gut am Beispiel der Pharmakotherapie von Erektionsstörungen darstellen, sagte Prof. H. Porst (Hamburg). Die drei zugelassenen PDE5-Hemmer sind bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar gut. Die persönliche Präferenz des Patienten ist ein entscheidendes Kriterium bei der Wahl des Medikaments. Laut einer Befragung von 973 Männern in 12 Ländern, die an erektiler Dysfunktion litten, gaben 93 % der Männer an, dass für sie sehr wichtig oder wichtig sei, Sex nicht planen zu müssen. 86 bzw. 85 % legten Wert darauf, dass bei ihren sexuellen Aktivitäten kein Zeitdruck entsteht und sie nicht ständig an ihre Erkrankung erinnert würden [2]. Seine eigenen Praxiserfahrungen würden diese Ergebnisse bestätigen, sagte Porst. Er erläutert seinen Patienten die Unterschiede der Präparate genau und überlasse ihnen dann die Wahl. Die Mehrzahl seiner Patienten entscheidet sich wegen des breiten Wirkzeitfensters für Tadalafil (Cialis®), das mit bis zu 36 Stunden Wirkzeitfenster die Bedürfnisse der betroffenen Männer nach Flexibilität und Gelassenheit im Liebesleben erfüllt. mk ◀

#### Literatur:

- [1] Coulter A, Magee H. 2003. The European Patient of the Future, Maidenhead, Open University Press.  
 [2] Wirthlin-Befragung April/Mai 2002; n = 973 Befragte in 12 Ländern (Lilly Icos, data on file).  
 Quelle: Pressesymposium „Innovative Ansätze für eine patientenorientierte Therapie – Pharmakologische Entwicklungen und neues Denken in der Urologie“, anlässlich der 58. Jahrestagung der DGU in Hamburg. Veranstalter: Lilly Deutschland, Bad Homburg.

## Urologen-Kongress: Wissenschaft für die Praxis



Mehr als 7 000 Teilnehmer besuchten die 58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), die vom 20. bis 23. September 2006 in Hamburg stattfand. Hinsichtlich des wissenschaftlichen Programms war die Resonanz bei den Urologen sehr positiv. Viele Ärzte nutzten den Kongress, um ihre Fachkenntnisse zu erweitern und aufzufrischen.

„Der Spagat zwischen der Historie, die anlässlich des 100-jährigen Bestehens unserer Fachgesellschaft mit Ausstellung und Foren gewürdigt wurde und dem Blick auf neuste medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse ist geglückt“, resümierte Kongresspräsident Dieter Jocham.

Zu Ehren des 1. DGU-Kongresses, der 1907 in Wien stattfand, findet die 59. Jahrestagung der DGU auch in Wien statt. Hierzu hat der neu amtierende DGU-Präsident Professor Hertle herzlich eingeladen.

### Folgen der Testosterondefizienz

#### Fett- statt Muskelzellen im Schwellkörper

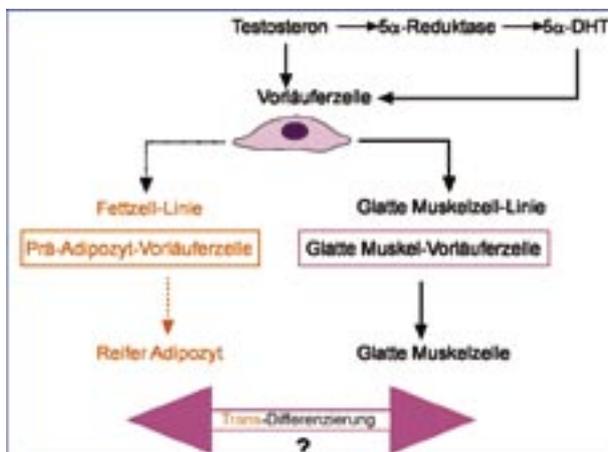
Testosteronmangel lässt die Fettzellen vermutlich nicht nur an sichtbaren Stellen zunehmen. Denn auch im Schwellkörper wird die Differenzierung von Muskelgewebe aus Vorläuferzellen bei Testosteronmangel in Richtung Fettzellbildung „umdirigiert“ [1]. Der Schwellkörper verfettet, titelte die Ärzte Zeitung nach den Ausführungen von Professor Wolfgang Weidner beim 58. Urologen-Kongress [2]. Dass die Ansammlung von Fettzellen zwischen Corpus cavernosum und Tunica albuginea durch eine Testosteronbehand-

lung zumindest im Tiermodell reversibel ist, wurde aktuell beim ISSM in Kairo gezeigt [3].

[1] Traish AM, Kim N. 2005. Weapons of penile smooth muscle destruction: androgen deficiency promotes accumulation of adipocytes in the corpus cavernosum. *Aging Male* 8:141-146.

[2] Weidner W. 2006. 58. DGU-Kongress, Forum 28: „Was gibt es Neues?“

[3] Armagan A, Kim N, Goldstein I, Traish AM. 2006. Evidence for the existence of a critical threshold in maintaining erectile function. 12th World Congress of the International Society for Sexual Medicine. # OR-009. Le ◀



Postulierter Effekt von Testosteron auf die Differenzierung von Vorläuferzellen im kavernenösen Stroma.

### Nierenzellkarzinom

#### Höheres Risiko für Frauen mit Übergewicht

Bei Frauen stehen Übergewicht und absolutes Körpergewicht gesichertermaßen im Zusammenhang mit der Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms. Andererseits soll der Verzehr von Gemüse diesbezüglich eine protektive Rolle spielen. Das steht allerdings noch nicht genau fest.

Diese Interpretation lässt erste Ergebnisse der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) zu. Im Rahmen der Kohortenstudie zur Untersuchung von Ernährung, Lebensweise und genetischen Faktoren bei der Krebsentstehung wurden diese Faktoren auch mit dem Nierenzellkarzinom korreliert, wie Dr. S. Weikert aus Potsdam berichtete. Bei 306 inzidenten Fällen konnte kein sicherer Einfluss des Obst- und Gemüseverzehr erhoben werden. Es deutete sich aber ein vermindertes Risiko bei hohem Verzehr von Wurzelgemüse an. Le ◀

Weikert S, Pischon T, Schulz M, et al. 2006. Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms: Erste Ergebnisse der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Der Urologe Suppl* 1:V 5.11.



## Niedrig dosierte Gabe von Sildenafil bessert Erektionen nach Prostatektomie



Dr. med.  
Alexander  
Bannowsky  
(Flensburg)

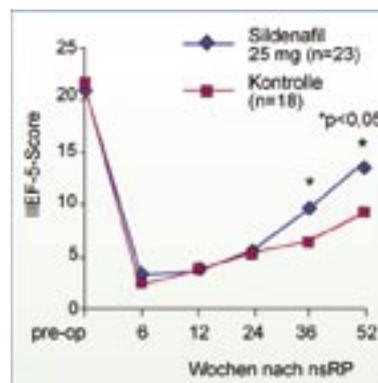
**Mit Hilfe der penilen Tumescenz- und Rigiditätsmessung (NPTR) nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie kann bei einem Großteil der Männer schon in der ersten Nacht nach Entfernung des Katheters eine erektile Funktion nachgewiesen werden. Bei diesen Männern mit Früherektionen kann es sinnvoll sein, Sildenafil in niedriger Dosierung (25 mg) zu verordnen, damit die Organrehabilitation schnell voranschreitet und sich die erektile Funktion nach dem Eingriff früher wieder einstellt.**

Der zeitliche Verlauf der Erektionsfähigkeit nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie (nsPR) ist weitgehend ungeklärt. In einer prospektiven Studie konnten Kieler Urologen jetzt erstmals mit der Tumescenz- und Rigiditätsbestimmung bei 95 % der prostatektomierten Männer nächtliche Früherektionen nachweisen, was auf eine organisch-erektile Integrität hindeutet. Bei 43 Männern, die präoperativ sexuell aktiv waren, wurde in der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein eine uni- oder bipolare nsPR durchgeführt. Die NPTR-Messung erfolgte unmittelbar nach der Katheterentfernung (7. bis 14. Tag postoperativ).

Bei 23 Männern wurden nächtliche Erektionen nachgewiesen. Sie erhielten in den folgenden Wochen täglich 25 mg Sildenafil zur Nacht. Als Kontrollgruppe dienten 18 Männer, die keinen PDE5-Hemmer bekamen. Alle Männer wiesen vor der nsPR einen IIEF-5-Score (International Index of Erectile Function) von > 16 auf. Bei 41 der 43 Männer wurden im Durchschnitt 2,5 unwillkürliche nächtliche Erektionen nachgewiesen.

In der Sildenafil-Gruppe steigerte sich der IIEF-5-Score signifikant stärker als in der Kontrollgruppe (Abbildung).

Bereits ab der 36. Woche postoperativ wichen die IIEF-5-Werte statistisch signifikant voneinander ab. Im zeitlichen Verlauf der erektilen Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe mit Potenzraten von 86 % bzw. 66 % ( $p < 0,05$ ).



Erholung der erektilen Funktion „Kieler Konzept“ nach nsPR (n = 41).

In der Sildenafil-Gruppe war nach 52 Wochen schon wieder die Hälfte der Männer potent. Unter den nicht mit einem PDE5-Hemmer behandelten Männern konnte nur ein Drittel der Patienten wieder einen Geschlechtsverkehr zufriedenstellend durchführen.

Dr. Richard Roth

Quelle: Ergebnisse des „Kieler Konzeptes“ mit 25 mg Sildenafil zur Nacht – Erektionsstatus nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie. Andreas Bannowsky (Kiel), Poster P klin 5.7., DGU 2006 in Hamburg.

### Pharma-Informationen

## Chemotherapie des Prostatakarzinoms: Neue Behandlungsstrategien

Docetaxel (Taxotere®) ist die erste Substanz, mit der eine signifikante Lebensverlängerung bei Patienten mit

hormonrefraktärem Prostatakarzinom (PCa) erreicht worden ist. Zur Zeit wird in mehreren Studien geprüft, ob Docetaxel bereits auch in früheren Stadien der Erkrankung therapeutisch wirksam ist.

In der diesbezüglich größten, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie (TAX 3501) werden drei Therapieregime bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die trotz radikaler Prostatovesikulektomie ein hohes Rezidivrisiko haben, miteinander verglichen:

1. Sofortige adjuvante Androgendeprivation plus Docetaxel
2. Alleinige Androgendeprivation
3. Verzögerte Therapie.

An dieser weltweiten Studie sind auch 28 Zentren in Deutschland beteiligt.

Eine Verbesserung der Prognose von Hochrisiko-PCa-Patienten wird auch mit Docetaxel-basierten Kombinationstherapien angestrebt. In der ASCENT-1-Studie, einer randomisierten Phase-II-Studie, wird Docetaxel mit einem hochdosierten Vitamin D<sub>3</sub> kombiniert. Die mediane Überlebenszeit in dieser Studie lag bei 24 Monaten gegenüber 18 Monate bei einer Monotherapie mit Docetaxel. Die Ergebnisse wecken Hoffnungen und werden in einer Phase-III-Studie validiert (ASCENT-2).

Weiterhin wird in einer klinischen Studie geprüft, ob die intermittierende Gabe von Docetaxel genauso effektiv ist wie die kontinuierliche Gabe. Therapiepausen sind insofern vorteilhaft, als sie für Patienten mit weniger Nebenwirkungen verbunden sind. Zudem kann die Therapie über einen deutlich längeren Zeitraum – bis zu 20 Zyklen – durchgeführt werden. In die PRINCE-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie der AUO (Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie), wird das Konzept validiert. mk

Quelle: Satellitensymposium „Hormon- und Chemotherapie des Prostatakarzinoms“ anlässlich der 58. Jahrestagung der DGU in Hamburg. Veranstalter: Sanofi-Aventis.

## Harnsteinforschung in neuer Dimension

### Kalziumsteine als Symptom eines metabolischen Syndroms

Die Bildung von Kalziumsteinen ist wahrscheinlich ein Symptom des metabolischen Syndroms. Auch wenn der schlüssige Beweis hierfür noch fehlt, deuten für Dr. med. Michael Straub (Ulm) alle Indizien auf einen Paradigmenwechsel in der Ätiologie der Kalziumsteine hin.

Die Prävalenz dieser Steinart hat sich seit 1984 verdreifacht. Noch heute wird zur Kalziumrestriktion geraten, obwohl bereits Daten von 1993 zeigten, dass eine höhere Kalziumaufnahme zu einer geringeren Steinbildung führt. Im Jahr 2002 erwies sich eine Restriktion bei Kochsalz und Proteinen im Vergleich mit eingeschränktem Kalziumkonsum als wirkungsvoller.

„Schon seit Jahren liegt es auf der Hand, dass wir nicht einzelne Parameter, sondern ein Muster ins Kalkül ziehen müssen“, erklärte Straub. „Die Risikofaktoren für Nephrolithiasis und koronare Herzkrankheiten sind die gleichen: Übergewicht, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie und Bewegungsarmut.“

Fast jeder fünfte Patient mit arterieller Hypertonie hat bereits Harnsteine. Umgekehrt entwickelt ein Drittel der Harnsteinträger eine arterielle Hypertonie. Rund 5 % der deutschen KHK-Patienten sind Harnsteinträger, in den USA bereits 6,3 %. Dort ist auch eine Studie mit 6 000 KHK-Patienten angelaufen, in der unter anderem der Effekt einer Gewichtsreduktion auf die Lithogenese überprüft wird. Übergewicht senkt den pH-Wert des Harns und fördert eine Übersättigung, das Gleiche gilt für Diabetes vom Typ 2. Und bereits eine erhöhte Insulinresistenz wirkt sich auf das renale System negativ aus.

„Mit diesen Erkenntnissen wird die Harnsteinforschung wieder interessant. Wir müssen eben den ‚Stein noch

mal umdrehen‘ und die ‚missing links‘ finden.“ Dazu ist es für Straub unbedingt notwendig, ein Netzwerk mit den Internisten, Kardiologen sowie den übrigen beteiligten Disziplinen zu etablieren, um die „black box“ zu öffnen. *Le ◀*

Dr. med. Michael Straub. 58. DGU-Kongress, Forum Harnsteine: „Paradigmenwechsel im Calcium-Stoffwechsel: Der Harnstein als Symptom des Metabolischen Syndroms.“

### Belastungsinkontinenz Transurethrale Stammzelltherapie überraschend effektiv

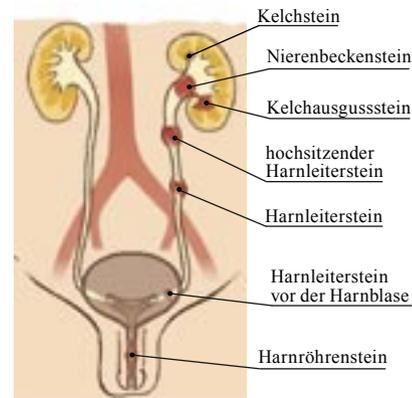
Mit einer Erfolgsrate von über 98 % bei einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 3 Jahren ist die Therapie mit Stammzellen aus Muskeln bisher sehr effektiv.

Die Arbeitsgruppe von Professor Hannes Strasser (Innsbruck) hat 130 Patienten mit Typ-III-Belastungsinkontinenz in einer prospektiven Studie behandelt. Als Stammzellen werden Fibroblasten und Myoblasten aus Skelettmuskelbiopsien getrennt gezüchtet. Die Fibroblasten werden nach Suspension in Kollagen ultraschallgesteuert submukös appliziert; die Myoblasten direkt in den Rhabdosphinkter.

Insgesamt 111 Patienten von 130 gelten als geheilt, weitere 17 als gebessert. Nur in zwei Fällen blieb die Situation unverändert weiter bestehen.

Für Professor Stephan Madersbacher (Wien) bestehen in dieser Studie allerdings einige Auffälligkeiten: Die Patienten sind nur vage charakterisiert; auffällig die hohe Zahl reiner Stressinkontinenzformen. Nicht

abschätzbar ist für ihn der Effekt der zusätzlichen Elektrostimulation, da ein Kontrollarm fehlt. Aus diesem Grund könne auch ein reiner „Bulking-Effekt“ durch die Kollagensuspension nicht ausgeschlossen werden. Auch die schnelle Wirkung der Behandlung hält Madersbacher für erklärungsbedürftig.



### Harnsteine bei Kindern und Jugendlichen sind anders

Verglichen mit Erwachsenen enthalten Harnsteine bei Kindern und Jugendlichen häufiger Apatit, Weddellit und Cystin. Harnsäuresteine sind mit 1,3 % quasi irrelevant, Kalziumoxalatsteine machten über die Hälfte der Konkremente von 1 879 Steinfällen aus.

Zu diesen Ergebnissen führte eine Metaanalyse von 150 000 Harnsteinen aus sechs deutschen und österreichischen Steinzentren. Wie Dr. med. Michael Straub (Ulm) darlegte, ergaben sich altersspezifische Verteilungsmuster. Insgesamt sei jedoch bei einer Steinbildung im Kindes- und Jugendalter davon auszugehen, dass eine schwere metabolische oder aber genetische Störung vorliegt. *Le ◀*

Straub M, Schubert G, Leusmann D, et al. 2006. Harnsteine im Kindes- und Jugendalter – eine Multicenter Metaanalyse. Der Urologe Suppl 1:V 13.8.

## Jeder fünfte deutsche Mann hat Erektionsstörungen



Dr. med.  
Joanna B. Korda  
(Köln)

**Erektionsprobleme sind zwar meist altersabhängig, treten aber durchaus auch schon in jüngeren Jahren auf. Aufgrund ihrer hohen Prävalenz und ihrer negativen Auswirkungen auf die Lebenszufriedenheit stellen sie ein bedeutsames Gesundheitsproblem dar. Wie viele Männer in unserem Land unter einer fehlenden, einer unvollständigen und/oder einer früh zusammenbrechenden Erektion leiden, hat die neue Querschnittsstudie „The Cologne 20.000 community survey“ erfragt.**

Im Jahr 1998 war im Raum Köln eine repräsentative Stichprobe durchgeführt worden, in der 8 000 Männer zwischen 30 und 80 Jahren nach möglichen Erektionsproblemen befragt wurden. Die Auswertung der 4 489 korrekt ausgefüllten Fragebögen ergab, dass die Prävalenz der erektilen Dysfunktion (ED) bei 19,2 % lag. Überraschend war, dass der Leidensdruck nur bei einem Drittel dieser Männer, die unter Erektionsstörungen litten, so groß war, dass sie deshalb einen Arzt aufgesucht hatten.

Der einzige Kritikpunkt an der so genannten Köln-Studie war, dass die Frage 16 „Ist es Ihnen möglich, einen Orgasmus zu bekommen?“ nicht

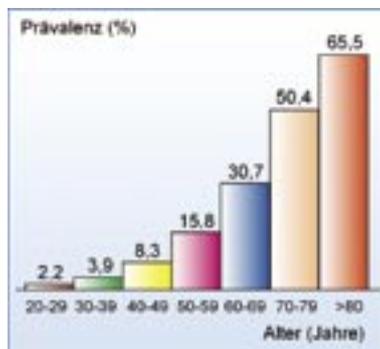


Abb. 1: Die Prävalenz der erektilen Dysfunktion nimmt mit zunehmendem Alter zu.

direkt auf die Erektionsstörung abzielte, sondern dass diese Frage des speziell für diese Studie entwickelten KEED (Kölner Erfassungsbogen zur Erektilen Dysfunktion) wohl nur Auskunft über eine eventuell vorliegende Orgasmusstörung (Anorgasmie) gab.

Jetzt haben die Kölner Urologen und Epidemiologen diese Querschnittsstudie mit einer größeren Population wiederholt. Unter Beachtung der Datenschutzbedingungen des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen wurden 10 000 Männer (Alter: 20 bis 80 Jahre) angeschrieben. Drei Viertel der angeschriebenen Männer lebten in einer festen Partnerschaft. Etwa die Hälfte der Fragebögen (46 %) kam ausgefüllt zurück und konnte ausgewertet werden. In den 53 Fragen umfassenden Fragebogen wurden der KEED und der IPPS (Internationaler Prostata-Symptomen-Score) integriert.

Bei der neuen Querschnittsstudie betrug die Prävalenz der erektilen Dysfunktion 19,6 %. Die ermittelte ED-Häufigkeit stimme somit nicht nur mit der ersten „Köln-Studie“, sondern auch mit den epidemiologischen Daten der MALES-Studie (Men's Attitudes to Life Events and Sexuality) und der MMAS (Massachusetts Male Aging Study) überein, betonte Dr. med. Joanna B. Korda (Köln). „Die erektilen Dysfunktion beeinträchtigt die Lebensqualität der Männer bis ins hohe Alter. Sie bedarf meines Erachtens daher immer und in jedem Lebensalter einer gründlichen Evaluierung!“

Mit zunehmendem Alter stieg die Anzahl der Männer mit Erektionsstörungen auf 65,5 % an (Abb. 1), während gleichzeitig der Therapiebedarf bzw. der Wunsch nach einer medikamentösen oder nichtpharmakologischen Behandlung bei den älteren Männern deutlich zurückging (Abb. 2).

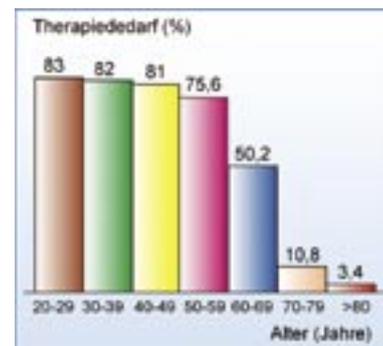


Abb. 2: Anteil der Männer mit Erektionsstörungen, die mit ihrer sexuellen Situation nicht zufrieden sind.

Im Alter von 20 bis 29 Jahren hatten 83,3 % und im Alter von 30 bis 39 Jahren 81,5 % der Männer Therapiebedarf. Bei den 60- bis 70-Jährigen betrug dieser Anteil nur noch 50,2 %. Als „therapiebedürftig“ galten definitionsgemäß Männer mit Erektionsproblemen, die auch mit ihrer sexuellen Situation unzufrieden waren. RR ◀

Korda JB, Jawadi R, Braun M, et al.: Prävalenz der erektilen Dysfunktion: Ergebnisse der Querschnittsstudie „The Cologne 20.000 community survey“. Poster P klin 5.11.

### Kölner Survey zu Sexualstörungen Über die Hälfte der Diabetikerinnen hat Probleme mit dem Sex

Die weltweit größte epidemiologische Studie zur sexuellen Dysfunktion bei Mann und Frau in Köln bestätigt die vom Mann bekannten Komorbiditäten auch bei der Frau:

Bei der insgesamt 20 000 Personen umfassenden Aktion gaben mehr als die Hälfte der befragten Diabetikerinnen (57 %) an, unter einer sexuellen Dysfunktion zu leiden. Unter den Frauen mit Herzinsuffizienz lag der Anteil mit 68 % bei über zwei Dritteln, vergleichbar der Prävalenz bei Patientinnen mit koronarer Herzkrankheit (66 %). Beim Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit waren 58 %, bei Depressionen 54 %

der Patientinnen betroffen. Von den Hypertonikerinnen und Frauen mit Bandscheibenprolaps beklagten jeweils die Hälfte (52 bzw. 51 %) eine eingeschränkte Sexualität. *Le* ◀

Korda JB, Krüger J, Braun M, et al. 2006. Risikofaktoren und Co-Morbiditäten der männlichen und weiblichen sexuellen Dysfunktion (ED und FSD): Ergebnisse der Querschnittsstudie „The Cologne 20.000 community survey“. *Der Urologe Suppl 1:P klin 5.12.*

Zugleich bestätigte sich im Kollektiv der 4 037 Frauen, dass die Prävalenz von Sexualstörungen ansteigt, wenn eine Harninkontinenz vorliegt. Eine Adipositas wiederum erhöht das Risiko sowohl für Harninkontinenz als auch für sexuelle Dysfunktion. *Le* ◀

Korda JB, Braun M, Christ H, et al. 2006. Prävalenz der weiblichen sexuellen Dysfunktion bei bestehender Harnblaseninkontinenz: Ergebnisse der Querschnittsstudie „The Cologne 20.000 community survey“. *Der Urologe Suppl 1:V 14.6.*

## Männer, Sex und Potenz

### Draufgänger am häufigsten

Exakt 1 122 strukturierte Einzelinterviews brachten es an den Tag: Jeder vierte Mann ist draufgängerisch, was die Einstellung zu Sex und Potenz betrifft. Als sinnlich oder aber enthaltsam ließ sich jeder sechste typisieren, jeder fünfte als ängstlich oder aber souverän.

Für die Mehrheit der Männer all dieser Typen, so ermittelten Psychiater aus Freiburg, war Partnerschaft der wichtigste Aspekt der Sexualität. Knapp zwei Drittel (60 %) der Draufgänger, Ängstlichen und Sinnlichen bewerteten Sex als wichtigen Bestandteil des Selbstvertrauens und Erektionsprobleme als ernsthafte Bedrohung der Männlichkeit, berichtete Dr. Michael Berner.

Berner MM, Ploeger W, Burkart M. 2006. Eine Typologie männlicher Einstellungen zu Sexualität und Potenz. *Der Urologe Suppl 1:V 18.1.*

*Le* ◀

## Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms

# Erhöhte Expression von epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren beim Prostatakarzinom nachgewiesen

**Das Prostatakarzinom ist das meistdiagnostizierte Karzinom beim Mann. Nach Einführung der PSA-Bestimmung können vermehrt auch Frühstadien entdeckt werden. Ob die beiden humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren EGFR und HER2 in Zukunft die Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms verbessern werden, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Hamburger Urologen haben jetzt die klinische Signifikanz der Überexpression dieser beiden Rezeptoren näher untersucht und eine direkte Korrelation zur Tumorprogression nachgewiesen. Dies könnte für die Therapie bedeuten, dass zukünftig auch bei diesem urologischen Tumor, vor allem aber bei den EGFR- und HER2-positiven Prostatakarzinomen anti-EGFR- und anti-HER2-Substanzen zum Einsatz kommen werden.**

Die Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Jahr 1989 hat die Früherkennung des Prostatakarzinoms revolutioniert. Der Einsatz der digital-rektalen Untersuchung in Kombination mit der Bestimmung des PSA-Wertes führte zu einer Stadienverschiebung der entdeckten Karzinome. Bei der Frage, ob neue molekulare Marker bei der Prognosefindung hilfreich sein können, machte Dr. med. Thorsten Schlomm vom Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (UKE) in Hamburg deutlich, dass die richtige Definition des Wortes „Prognose“ schon der Schlüssel zum Erfolg ist. In der Medizin wird Prognose definiert als „aufgrund der ärztlichen Erfahrung gestellte Vorhersage über den

zu erwartenden Krankheitsverlauf“. Der Krankheitsverlauf ist aber erheblich vom Standpunkt des Betrachters abhängig. Der Patient möchte wissen, wie es mit seiner Erkrankung weitergeht, welche Therapie ist die beste und ob es eine Heilung gibt. Den Arzt interessiert dagegen mehr der natürliche Krankheitsverlauf und ob bzw. wie er den natürlichen Krankheitsverlauf beeinflussen kann.

In den vergangenen Jahren wurden weltweit über 10 000 Studien durchgeführt, in denen etwa 1 000 potentielle molekulare Marker untersucht wurden. Zur klinischen Anwendung kam bisher kein einziger. Es gibt schon einige kommerziell angebotene „Pro-



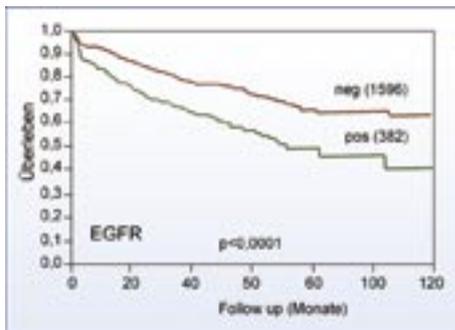
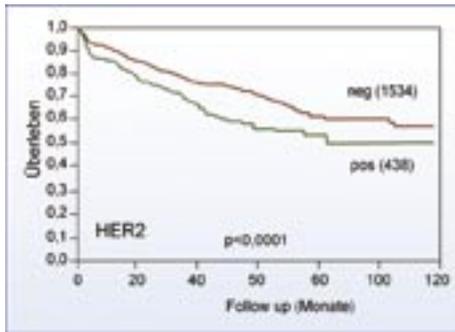
Dr. med.  
Thorsten Schlomm  
(Hamburg)

### Humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptoren

Die Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (HER) ist in ihrer Struktur eng verwandt. Am bekanntesten sind EGFR (epidermal growth factor receptor), ein transmembranärer Rezeptor mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität und HER2 (human epidermal growth factor 2). Das Onkoprotein EGFR wird von einigen Wissenschaftlern auch als HER1 bezeichnet.

Binden EGF-Moleküle auf der Außenseite der Zelle an die EGF-Rezeptoren, wird von der Tyrosinkinase des EGF-Rezeptors eine komplexe chemische Reaktion im Zellinneren ausgelöst, die zur Teilung der Krebszelle führt. Blockiert man die Tyrosinkinase des EGF-Rezeptors im Zellinneren, wird die den Zellteilungsprozess auslösende chemische Reaktion nicht in Gang gesetzt. Das ist das Wirkprinzip der EGFR-Tyrosinkinasehemmer, die schon jetzt in der Behandlung des Mammakarzinoms und des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms zum Einsatz kommen.

Seit Mitte der 90er Jahre ist bekannt, dass die Expression von HER2 beim Mammakarzinom ein unabhängiges prognostisches Kriterium darstellt. Dies konnte inzwischen auch für andere maligne Tumoren nachgewiesen werden: Prostatakarzinom (Fossa et al., 2002), Harnblasen-, Bronchial-, Zervix-, Ovarial-, Kolon- und Magenkarzinom sowie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase.



Die EGFR- und HER2-Expression weist auf eine schlechtere Prognose bei Männern mit einem primären Prostatakarzinom hin.

gnosemarker“ beim Prostatakarzinom wie zum Beispiel p53, Bcl2, HER2 und EGFR. Zu diesen gibt es Studien, die eine Relevanz zur Prognose und auch solche, die keine Relevanz gezeigt haben. Die widersprüchliche klinische Prognoserelevanz zeigen die folgenden Daten:

p53	0 – 63 %
Bcl2	24 – 60 %
HER2	0 – 100 %
EGFR	0 – 100 %

Als Ursachen für diese unterschiedlichen Daten nannte Schlomm die folgenden Gründe: Aufgrund der unterschiedlichen Methodik sind Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Daten oft nicht möglich. Meist wurde mit zu kleinen Patientenzahlen (unter 100) gearbeitet. Auch ist die Interpretation, wann ein Marker „positiv“ ist, sehr vom Untersucher abhängig. Um zuverlässige Prognosemarker finden zu können, müssen genügend große Patientenkollektive gewählt, die eingesetzten

Methoden validiert und die Untersuchungen an Stanzbiopsien durchgeführt werden.

### Molekulare Prognosemarker können heute noch nicht empfohlen werden

Gute Methoden wie die TMA (tissue microarray) und biologische Marker sind nach Einschätzung von Schlomm schon heute vorhanden. „Was wir aber benötigen, ist eine umfassende Validierung. Nur dann ist ein klinisch-pathologisches Staging auf molekularer Ebene möglich. Wir benötigen ferner klinisch relevante Endpunkte. Denn der Patient will nicht wissen, ob er ein PSA-Rezidiv bekommt. Ihn interessiert vielmehr, ob er Metastasen bekommt und ob er geheilt werden kann.“

Die Frage, ob er seinen Prostatakarzinom-Patienten empfiehlt, schon heute einen molekularen Prognosemarker einzusetzen und viel Geld dafür auszugeben, beantwortete er mit Nein. Anders sehe es mit den Markern für die Targettherapie aus, die wie EGFR, HER2 und KIT genspezifisch wirken; deren Einsatz sei schon heute sinnvoll.

### Erhöhte EGFR- und HER2-Expression bei Tumorprogression

Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sind von 1992 bis 2004 insgesamt 3 459 Biopsien von radikal prostatektomierten Männern aufgehoben und ausgewertet worden. Von 2 385 dieser Männer war das klinische Follow-up auswertbar. Danach wurden mit Hilfe der Immunhistochemie und der FISH-Diagnostik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) der EGFR- und der HER2-Status bestimmt. Der EGFR- und der HER2-Status korrelierten direkt mit dem Auftreten von Tumorrezidiven ( $p < 0,0001$ ), dem Gleason-Score ( $p < 0,0001$ ) und dem Tumorstadium ( $p < 0,03$ ). Das bedeutet, dass EGFR und HER2 als unabhängige Prognosefaktoren beim primären

Prostatakarzinom angesehen werden können (Abb.).

In nur 20 % der Biopsien wurde eine Genexpression von EGFR und HER2 nachgewiesen. In diesen Fällen war sie aber ganz deutlich ausgeprägt. Beim Mammakarzinom liegt der Überexpression eine Genamplifikation zugrunde. Dies scheint beim Prostatakarzinom nicht der Fall zu sein. Denn nur in vier Biopsien wurde eine deutlich erhöhte Zahl von Genkopien nachgewiesen.

Für sein Projekt zur Validierung molekularer Marker in der Früherkennung und Prognoseabschätzung beim Prostatakarzinom hat Schlomm das diesjährige MSD-Stipendium-Urologie erhalten.

Dr. Richard Roth

### Literatur:

Fossa A, et al. 2002. Independent prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in pN0 prostate cancer undergoing curative radiotherapy. *Int J Cancer* 99:100-105.

### Quellen:

Schlomm T: „Helfen uns neue molekularbiologische Marker bei der Prognosefindung?“, Forum 11 „Was macht das Prostatakarzinom signifikant?“ auf dem DGU-Kongress, Hamburg, 22.09.06.

Schlomm T, Steuber T, Chun F, et al. 2006. Clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) and her2 overexpression in prostate cancer. *Der Urologe Suppl* 1:P exp 4.11.

### Kongressmeldungen

Neuroendokrine Tumorzellen sind in 30 bis 100 % der Prostatakarzinome nachzuweisen. Sie entstehen vermutlich durch Transdifferenzierung exokriner Tumorzellen. Eine erhöhte Zahl dieser Zellen könnte nach Untersuchungen in Mannheim im Zusammenhang mit einer gesteigerten Angiogenese auf eine schlechte Prognose hinweisen. Le

Grobholz R, Bode V, Trojan L, Sauer CG. 2006. Relevance of neuroendocrine tumor cells in prostatic carcinoma. *Der Urologe Suppl* 1:P exp 5.15.

# Fuzzy-Logik in der Diagnose von Prostatakrebs

Bei Unsicherheiten, wie sie medizinischen Diagnoseverfahren vielfach anhaften, kann Fuzzy-Logik eine Rolle bei der Entscheidungsfindung spielen. Beispielhaft ist die Entdeckung von Prostatakrebs mit Hilfe verschiedener PSA-Testverfahren. Diesbezüglich wurde untersucht, ob mit einem eigens hierfür entwickelten Neuro-Fuzzy-System Prostatakarzinome besser erkannt werden als mit Gesamt-PSA(tPSA)-Bestimmungen oder der Ermittlung des prozentualen Anteils an freiem PSA (%fPSA) (Benecchi L, et al., 2006):

Anders als bei der „Schwarz-Weiß-Malerei“ in rein binären Systemen, in denen es nur Werte wie Ja oder Nein, An oder Aus, 0 oder 1 gibt, wird in der Fuzzi-Logik alles als eine Frage des Wahrscheinlichkeitsgrades behandelt. Grundlage der Fuzzy-Logik sind die so genannten unscharfen Mengen. Auch auf sie können – ähnlich wie bei „scharfen Mengen“ – verschiedene Operationen angewandt werden.

Künstliche neuronale Netzwerke (ANN; artificial neuronal networks) sind Berechnungsmodelle, deren Strukturen und Funktionen sich an den neuronalen Netzwerken lebender Organismen orientieren. Mit Hilfe einer großen Anzahl einfacher Schaltungen, so genannten Neuronen, sollen durch geschickte Vernetzung eine ähnliche Leistungsfähigkeit erreicht werden, wie sie das menschliche Gehirn besitzt.

Werden zur Bestimmung der Parameter eines Fuzzy-Systems neuronale Netze herangezogen, lässt sich durch die Kombination beider Ansätze ein lernfähiges Neuro-Fuzzy-System schaffen. Solche Systeme machen sich die vereinten Stärken von ANN und Fuzzy-Logik zunutze.

Die Entwicklung des beschriebenen Neuro-Fuzzy-Systems basiert auf den Daten von 1 030 Patienten, bei denen in den Jahren 2002 bis 2005 sowohl tPSA als auch fPSA gemessen worden sind. Von Januar 2002 bis August 2003 galt neben einem auffälligen Befund bei

der digital-rektalen Untersuchung ein PSA-Wert von 4 ng/ml und danach ein PSA-Wert von 3 ng/ml als Cutoff für eine Prostatabiopsie. Außer mit tPSA und %fPSA wurden die Ergebnisse des Neuro-Fuzzy-Systems auch mit den Ergebnissen eines multivariaten Regressionsmodells mit gleichen Input-Parametern verglichen.

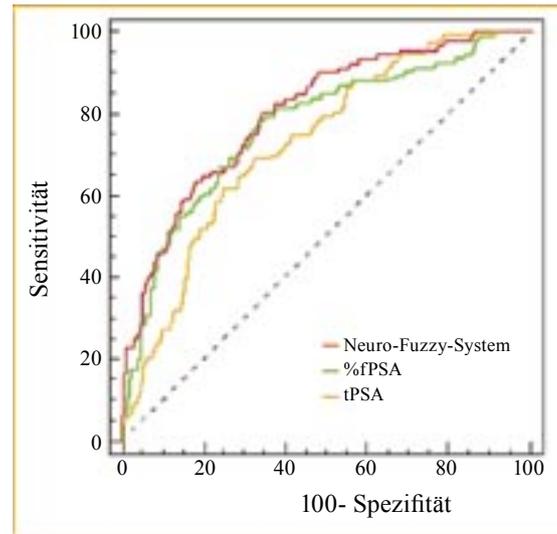
Das in dieser Arbeit verwendete Computerprogramm kann unter <http://www.urologiaparma.com/neurofuzzy.htm> heruntergeladen werden.

## Erhöhte Sensitivität und Spezifität mit Neuro-Fuzzy-System

Bei 195 (18,9 %) der 1 030 Patienten (durchschnittliches Alter: 67,7 Jahre) wurde ein Prostatakarzinom entdeckt. Die gesunden 835 Männer dienten als Kontrollen. Bei den Prostatakrebs-Fällen wurde im Mittel ein PSA-Wert von 7,89 (1,2 bis 19,8) ng/ml gemessen. Der Vergleichswert der Kontrollen lag bei 5,03 (0,12 bis 19,9) ng/ml.

Die Spezifität des Neuro-Fuzzy-Systems von 31,9 % bei vorgegebener 95 %iger Sensitivität war vergleichsweise am höchsten. Auch im Vergleich mit der multivariaten Regressionsanalyse schnitt das Neuro-Fuzzy-System geringfügig besser ab.

Das propagierte Neuro-Fuzzy-System kann in dem weiten PSA-Bereich



Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven für das Neuro-Fuzzy-System, tPSA und %fPSA:

Die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt beim Neuro-Fuzzy-System 0,799, beim tPSA 0,724 und beim %fPSA 0,766 (nach Benecchi L., 2006).

reich von 0 bis 20 ng/ml angewandt werden. Vorteilhaft ist ferner, dass das System mit den drei Variablen tPSA, %PSA und Alter des Patienten auskommt

**FAZIT:** Mit einem Neuro-Fuzzy-System auf der Basis von tPSA, %fPSA und Alter des Patienten wird bei der Prostatakrebs-Diagnose eine bessere prädiktive Genauigkeit erzielt als mit tPSA und %fPSA. → Auch wenn sich Sensitivität und Spezifität von PSA-Tests bei Anwendung alternativer statistischer Methoden noch leicht verbessern lassen, wird der prädiktive Wert von Einzelbestimmungen (gleich ob mit einheitlichem Cutoff oder mit altersbezogenen Cutoffs) zunehmend in Frage gestellt. Für die Früherkennung von Prostatakrebs scheint vielmehr die Dynamik des PSA-Anstiegs zum entscheidenden Kriterium zu werden.

jfs ◀

Benecchi L. 2006. Neuro-fuzzy system for prostate cancer diagnosis. Urology 68:357-361.

## GnRH-Schutz beim männlichen Karzinompatienten?



Ist eine GnRH-Behandlung vor einer potenziell gonadotoxischen Krebsbehandlung auch bei männlichen Karzinompatienten sinnvoll? Auf diese oft gestellte Frage musste Privatdozent Dr. Eugen Plas (Wien) aufgrund mangelnder Daten beim Menschen die Antwort schuldig bleiben.

„Wir Urologen haben praktisch außer mit der Kryokonservierung von Spermien keine Möglichkeit, die Gameten zu schützen. Die Gynäkologie ist uns bei Studien zur In-vivo-Protektion und zur Kryokonservierung von Ovargewebe voraus“, erklärte der Urologe bei der Jahrestagung der Österreichischen IVF-Gesellschaft in Wien.

Eine so genannte Onko-TESE – die prophylaktische Entnahme von Hodengewebe vor einer gonadotoxischen Krebstherapie – nimmt er in der Regel nicht vor. Besteht beim Patienten allerdings eine Azoospermie und ein potenzieller Kinderwunsch, ist für Plas eine akute Indikation für eine Therapie gegeben.

Denkbar ist dieser Eingriff auch bei prä- und peripuberalen Jungen, bei denen eine (Hochdosis)Chemotherapie geplant ist. Bei 13-jährigen Hodgkin-Patienten beispielsweise könne man davon ausgehen, in 5 % der Tubuli seminiferi Spermatozoen zu finden. *Le ◀*

## Onkologen fehlt oft die Zeit zur Aufklärung

Das Angebot, Spermatozoen aus dem Ejakulat aufzubereiten und einzufrieren, sollte bei Karzinompatienten Standard sein, speziell bei hämatologischen Krebserkrankungen.

In der klinischen Routine lässt die Umsetzung dieser Forderung allerdings stark zu wünschen übrig, wie eine Umfrage zeigte:

Nur knapp die Hälfte der Onkologen gab an, die Patienten über diese Möglichkeit zu informieren; als Hauptursache für die Unterlassung nannten sie mangelnde Zeit. An der Wirksamkeit zweifeln die Spezialisten offenbar nicht: 91 % der Onkologen stufen die Kryokonservierung als wichtige Option ein.

Für die Entnahme und Aufbewahrung von Keimzellen wird in Zukunft allerdings eine Herstellererlaubnis notwendig, wenn die neue EU-Richtlinie „Zellen und Gewebe“ wie geplant umgesetzt wird. „Die Information der Fachkollegen an den Kliniken ist die Aufgabe der Reproduktionsmediziner“, betonte der Tagungspräsident, Prof. Franz Fischl. *Le ◀*

Österreichische IVF  
GESELLSCHAFT

Jahrestagung der Österreichischen IVF-Gesellschaft in Wien vom 29. bis 30. September 2006

## PID und PKD bisher enttäuschend

Das Screening auf Chromosomen-Fehlverteilungen bei älteren Kinderwunsch-Patientinnen „zahlt sich nicht aus“ – es resultieren keine höheren Schwangerschaftsraten als ohne diese Maßnahme.

Nach diesen enttäuschenden Resultaten wird das Präimplantations(PID)-Screening auf Aneuploidien am renommierten Brüsseler IVF-Zentrum von Professor Paul Devroey nicht mehr routinemäßig angeboten. Dr. Caterine Staessen stützte sich in ihrer Argumentation auf die Cochrane-Bibliothek, die EU-Daten und Ergebnisse der eigenen Abteilung.

An der freien Universität konnte kein Unterschied in den Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten bei über 37-jährigen Patientinnen mit und ohne PID-Screening nachgewiesen werden. Die Cochrane-Metaanalyse wiederum ist nach ihren Worten mit dem Problem behaftet, dass die Vergleichsstudien fassbare Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten aufweisen. Auch hier wurde keine signifikant erhöhte Schwangerschaftsrate festgestellt; es zeigte sich jedoch ein Unterschied in der Abortrate: Diese lag in der Kontrollgruppe (11,4 versus 27 %) deutlich höher.

Auch rezidivierende Spontanaborte per se sind für Staessen kein Grund für eine genetische Diagnostik am Embryo. Die bisherigen Studien weisen hinsichtlich der Lebendgeburtenrate pro Zyklus keine klaren Vorteile aus, wenn sie nicht mit einer limitierten Zahl von Embryonen beim Transfer verbunden sind. Ähnlich stufte die Referentin die Datenlage bei wiederholten Implantationsversagern als Indikation ein.

Über die Ursachen für die bisher enttäuschenden Resultate wollte die Referentin nur spekulieren. Möglicherweise werden beim Screening zu wenige oder falsche Chromosomen erfasst, und bei der PID überwiegt vielleicht der Schaden durch die Manipulation am Embryo den Nutzen. Erschwert werde die Interpretation der FISH-Analysen durch die hohe Anzahl von Zellen mit Mosaiken. *Le ◀*

## Sinkende Geburtenrate Gewollte Kinderlosigkeit als Hauptproblem

Aus gesellschaftspolitischer Sicht ist die gewollte und nicht die ungewollte Kinderlosigkeit das Hauptproblem. Um die Geburtenrate anzuheben, ist nach fester Überzeugung von Professor Heribert Kantenich aus Berlin neben ei-

nem familienfreundlichen „Klima“ mit entsprechenden Rahmenbedingungen vor allem eine höhere Bewertung des „Kindes“ notwendig.

Die gewollte Kinderlosigkeit bezifferte der Frauenarzt auf einen Anteil von maximal 5 bis 6 % – und damit deutlich niedriger als die häufig genannten Werte von 10 bis 20 %. Der Experte stützte sich hierbei auf einen holländischen und einen australischen Report. Ein nicht unerheblicher Teil dieser Sterilitätsfälle sind rein altersspezifische Probleme, bedingt durch die zunehmend spätere Familienplanung, betonte der Referent.

Der „Schwarze Peter“ könne dabei nicht nur den Frauen in die Tasche geschoben werden: Die Fruchtbarkeit der Frau nimmt bekanntlich ab dem 29. Lebensjahr ab. Aber auch das Zeugungspotenzial des Mannes sinkt nachweislich ab dem 39. Lebensjahr, was Kentenich sowohl mit Daten zu abnehmender sexueller Appetenz, aber auch mit gesicherten Ergebnissen von Inseminations-Programmen belegte. *Le ◀*

## Psychosoziale Beratung erstmals spezifiziert

### „Psychoknick“ verhindert den Eisprung nicht

Die novellierte Richtlinie zur assistierten Reproduktion lässt zwar noch viele Wünsche offen. Berücksichtigt wird aber zumindest die Tatsache, dass psychogene Ursachen der Sterilität zu den Raritäten zählen – salopp formuliert: Der „Psychoknick“ verhindert den Eisprung nicht.

Erstmals werden auch die Inhalte der psychosozialen Beratung spezifiziert, wie Professor Heribert Kentenich bei einer Fortbildungsveranstaltung des Mindener IVF-Zentrums ausführte.

„Von überwiegend psychogener Fertilitätsstörung kann nur dann ge-

sprochen werden, wenn ein Paar trotz Kinderwunsches und Aufklärung ... weiterhin fertilitätsschädigendes Verhalten praktiziert (z.B. Essstörung, Nikotinabusus, Genuss- und Arzneimittelmisbrauch, extremer Stress) bzw. die Konzeptionschancen nicht nutzt (z.B. kein Geschlechtsverkehr an den fruchtbaren Tagen)“, so der Wortlaut der neuen Richtlinien. Bei psychogener oder psychisch mitbedingter Fruchtbarkeitsstörung wird empfohlen, einen Psychotherapeuten hinzuzuziehen und/oder eine Paar- oder Sexualtherapie anzubieten.

Bei den psychosozialen Aspekten ist nach Angaben Kentenichs insbesondere zu informieren über

- die psychische Belastung der Therapie
- mögliche Auswirkungen auf die Partnerschaft und die Sexualität
- mögliche depressive Reaktionen bei Misserfolg
- eventuell gesteigerten Leidensdruck bei erfolgloser Behandlung
- Alternativen zur assistierten Reproduktion und
- die verstärkte psychosoziale Belastung bei Mehrlingen.

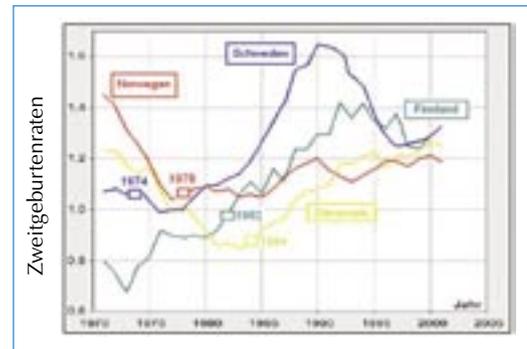
Unabhängig davon muss der behandelnde Arzt die Möglichkeit einer unabhängigen Beratung empfehlen, zitierte der Referent die neuen Vorschriften. *Le ◀*

Bericht von der Fortbildungsveranstaltung „Reproduktionsmedizin und Pränataldiagnostik“ des Mindener IVF-Zentrums am 10. Juni 2006.

## Elterngeld als Anreiz für zweites Kind?

Ob Elterngeld der richtige Weg ist, um die Lust der Deutschen auf Familien zu fördern, beleuchtete Professor Johannes Dietl aus Würzburg beim Gynäkologenkongress in Berlin.

Als Beispiel wählte er Dänemark, Finnland und Schweden, wo der Staat zum Teil ein komplettes Monatsgehalt des Vaters bei Geburt des ersten Kindes



Elterngeld und zweites Kind. Neyer G. MPI für demographische Forschung, Rostock, 2006.

und noch höhere Zuwendungen beim zweiten Kind vorsieht. Diese Maßnahmen haben den erwünschten Anstieg von Zweitgeburten gefördert. In Schweden zeigte sich allerdings ein deutlicher Knick in den 90er Jahren – aufgrund einer Wirtschaftskrise verzichteten viele Eltern auf ein zweites Kind. *Le ◀*

## Abtragung von Endometrioseherden

### Nicht unnötig viel Ovargewebe opfern

An die spätere Fertilität sollten operativ tätige Gynäkologen auch im Rahmen der Endometriosetherapie denken: Bei den laparoskopischen Eingriffen wird oft zu viel Ovargewebe geopfert, erklärte Dr. Leonhard Loimer (Wels).

Dieses Vorgehen leiste – ebenso wie eine Tubenkoagulation und eine Hysterektomie – einem vorzeitigen Versagen der Ovarfunktion (POF) Vorschub, wenn bei diesen Routineeingriffen die Blutversorgung der Ovarien nicht mit berücksichtigt werde.

Dass das POF gar nicht so selten ist, zeigte der Referent anhand der Inzidenz auf; immerhin ist bei 30-Jährigen eine von 1 000 und im Alter von 40 eine von 100 Frauen von diesem Geschehen betroffen, das als gemeinsame Endstrecke verschiedenster Erkrankungen auftritt. *Le ◀*

## Beeinflusst die Fettgewebsmasse die testikuläre Androgenproduktion?

Die Steuerung der testikulären Funktionen auf der gonadotropen Achse (Hypothalamus-Hypophyse-Hoden) wird durch verschiedene endokrine Faktoren beeinflusst. Neben Testosteron wirkt insbesondere das hauptsächlich im Fettgewebe aus Testosteron gebildete Estradiol als Feedback-Signal im Hypothalamus und in der Hypophyse supprimierend auf die Gonadotropinfreisetzung.

### Auf der Feedforward-Achse steuern Gonadotropine die samenbildenden und endokrinen Funktionen der Hoden

Die Gonadenfunktionen werden vom Hypothalamus aus gesteuert. In diesem Teil des Mittelhirns produzieren verstreute Kerngebiete das Dekapeptid Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Als integriertes Steuerzentrum bilden sie den GnRH-Pulsgenerator, aus dem das Releasing-Hormon in diskreten Sekretionsschüben freigesetzt wird.

Über ein portales Gefäßsystem gelangt GnRH zu den gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Dort stimuliert es die Bildung und Freisetzung der Gonadotropine Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH). Dem GnRH-Pulsgenerator folgend werden auch die Gonadotropine in diskreten Sekretionsschüben freigesetzt. Die Effektorzellen des FSH liegen in den Tubuli seminiferi contorti des Hodens, während LH auf die Leydig-Zellen einwirkt und die Testosteronproduktion stimuliert (Abb. 1).

### Über die Feedback-Achse bremst Testosteron die Aktivität der hypothalamo-hypophysären Zentren

Testosteron fungiert sowohl am Hypothalamus als auch an der Hypophyse als negatives Feedback-Signal. Die Pulsfrequenz der hypothalamischen GnRH-Sekretion bzw. der

nachfolgenden LH-Sekretion wird bei gesunden Männern durch Testosteronzufuhr herunterreguliert [1]. Männern mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus (IHH, Kallmann-Syndrom), bei denen zumeist keine GnRH-Sekretion nachweisbar ist, erfahren eine Supprimierung des Plasma-Gonadotropinspiegels, wenn ihnen zugleich GnRH und Testosteron appliziert wird. Daraus lässt sich schließen, dass eine negative Rückkoppelung durch Testosteron auch über die direkte Wirkung auf hypophysäre Neuronen zustande kommt (Abb. 1).

### Estradiol ist als negatives Feedback-Signal an der Regulierung der testikulären Androgenproduktion beteiligt

Beim Mann wird die Gonadotropinsekretion auch durch Estradiol herunterreguliert [2, 3]: Man infundierte gesunden männlichen Probanden Estradiol (90 µg/die) und analysierte die LH-Freisetzung. Hierbei erniedrigten sich die Amplituden der pulsatilen LH-Ausschüttung, ohne dass sich die Pulsfrequenz änderte. Aufgrund dieses Befundes wurde geschlossen, dass Estradiol die Gonadotropinsekretion nicht nur auf hypothalamischer, sondern auch auf hypophysärer Ebene inhibiert [4].

Die Estrogenproduktion ist einerseits von der Verfügbarkeit der Vorstufen, den Androgenen, abhängig. Andererseits inhibiert Estradiol über den negativen Rückkoppelungseffekt die Testosteronproduktion in den Ho-

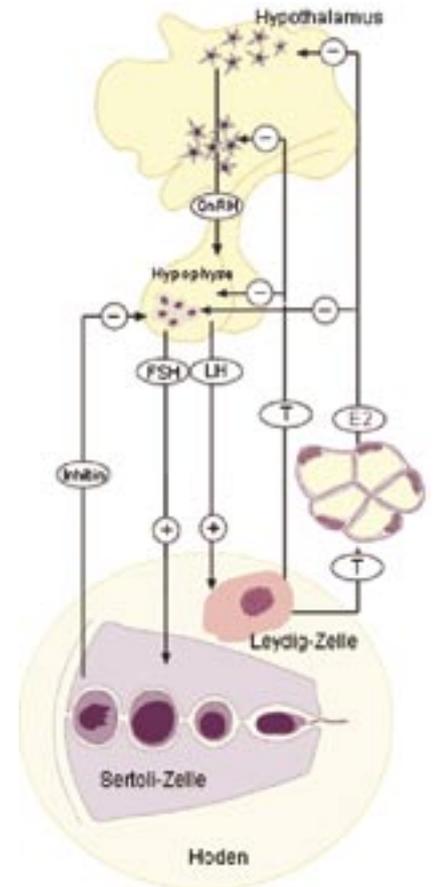


Abb. 1: Parallele Feedback-Wege auf der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse: Testosteron reguliert sowohl auf der hypophysären als auch auf der hypothalamischen Ebene die LH-Freisetzung herunter. Auch Estradiol, das jedoch zum größten Teil nicht dem Hoden, sondern dem Fettgewebe entstammt, wirkt inhibierend auf die LH-Freisetzung auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene. Durch Inhibin aus den Sertoli-Zellen wird die FSH-Sekretion supprimiert.

den. Entsprechend wurde in Querschnittsstudien zumeist eine positive Korrelation der Testosteron- und Estradiolspiegel registriert.

### Negativer Einfluss der Fettgewebsmasse auf die testikuläre Testosteronproduktion?

Bei gesunden männlichen Probanden, deren Estradiolproduktion durch einen Aromatasehemmer herunterre-

gultiert wurde, sank der Estradiolspiegel um durchschnittlich 56 %. Zugleich stiegen die LH- und Testosteronspiegel deutlich an. Um die Serum-LH- und Serum-Testosteronspiegel unter der Behandlung mit dem Aromatasehemmer wieder auf das ursprüngliche Niveau anzuheben, musste der Estradiolspiegel durch Estradiolzufuhr auf das Ausgangsniveau angehoben werden (Abb. 2, 3) [5].

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das zirkulierende und weniger das lokal im Gehirn gebildete Estradiol für den negativen Rückkopplungseffekt bestimmend ist. Ferner scheint die Höhe des Testosteronspiegels direkt vom zirkulierenden Estradiol abhängig zu sein. Auch ein hoher Testosteronspiegel verhindert nicht das Ansteigen der Gonadotropine, wenn der Estradiolspiegel niedrig ist.

Die Hauptmenge des zirkulierenden Estradiols wird im Fettgewebe aus Testosteron gebildet, und nur etwa 10 bis 20 % entstammen den Hoden. Hierdurch wird deutlich, dass die Mächtigkeit der Fettgewebsmasse, in der im Wesentlichen das periphere Estradiol gebildet wird, sich negativ auf die Testosteronproduktion auswirkt. Die bei Adipositas verringerten Spiegel an Gesamt- und freiem Testosteron könnten zumindest zum Teil auf einen erhöhten Estradiolspiegel zurückzuführen sein.

### Inhibin hat einen dämpfenden Einfluss auf die Spermatogenese

Das in den Sertoli-Zellen gebildete Proteohormon Inhibin wirkt ebenfalls als negatives Feedback-Signal. Es gelangt über den Blutweg zur Hypophyse und supprimiert dort die Freisetzung von FSH [6]. Während der Pubertät kommt es zu einem Anstieg der testikulären Inhibinproduktion. Beim erwachsenen Mann besteht dann eine inverse Beziehung zwischen dem Inhibin- und dem FSH-Spiegel. Hingegen findet man eine positive Korrelation zwischen der Inhibinmenge im Blut und der Zahl der Spermien

Abb. 2: Zusammenhang zwischen Serum-Estradiolspiegel und Serum-LH-Spiegel:  
 Grüne Symbole: Ausgangswerte.  
 Gelbe Symbole: Hormonspiegel unter der Behandlung mit einem Aromatasehemmer (AI) und unter Substitution mit verschiedenen Dosen von Estradiol:  
 Je eine Woche: AI + 100 µg Estradiol (Pflaster),  
 AI + 50 µg Estradiol,  
 AI + 25 µg Estradiol,  
 AI allein.  
 Um den Serum-LH-Spiegel unter der Behandlung mit dem Aromatasehemmer wieder auf das ursprüngliche Niveau anzuheben, musste der Estradiolspiegel durch Estradiolzufuhr auf das Ausgangsniveau angehoben werden (nach [5]).

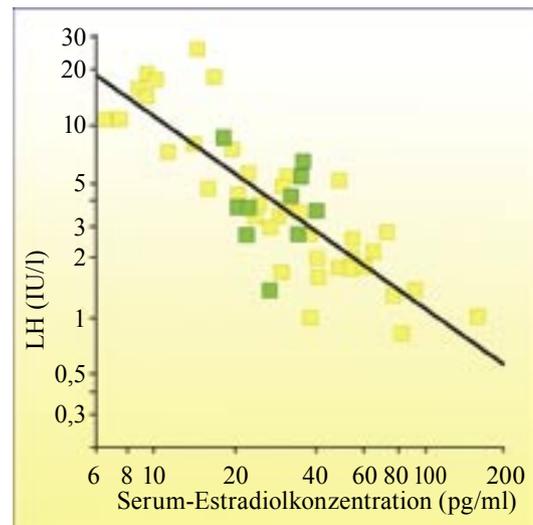
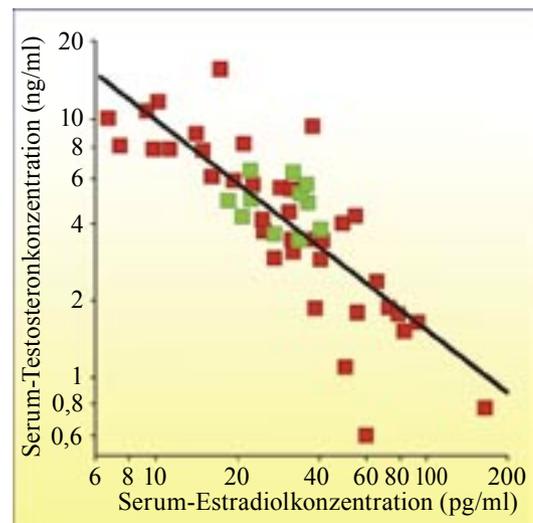


Abb. 3: Zusammenhang zwischen Serum-Estradiolspiegel und Serum-Testosteronspiegel:  
 Grüne Symbole: Ausgangswerte.  
 Rote Symbole: Hormonspiegel unter der Behandlung mit einem Aromatasehemmer (AI) und unter Substitution mit verschiedenen Dosen von Estradiol:  
 Je eine Woche: AI + 100 µg Estradiol (Pflaster),  
 AI + 50 µg Estradiol,  
 AI + 25 µg Estradiol,  
 AI allein.  
 Um den Serum-Testosteronspiegel unter der Behandlung mit dem Aromatasehemmer wieder auf das ursprüngliche Niveau anzuheben, musste der Estradiolspiegel durch Estradiolzufuhr auf das Ausgangsniveau angehoben werden (nach [5]).



en im Ejakulat sowie dem Hodenvolumen. Bei Männern mit Azospermie lässt ein hoher Gehalt von Inhibin B im Blut auf das Vorhandensein von Spermatozoen im Hoden schließen.

Dr. Rolf Manz

#### Literatur:

[1] Finkelstein JS, Whitcomb RW, O'Dea LS, et al. 1991. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. I. Effects of testosterone administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 73:609-620.  
 [2] Veldhuis JD, Dufau ML. 1987. Estradiol modulates the pulsatile secretion of biologically active luteinizing hormone in man. *J Clin Invest* 80:631-638.

[3] Finkelstein JS, O'Dea LS, Whitcomb RW, Crowley Jr WF. 1991. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. Effects of estradiol administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 73:621-628.  
 [4] Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, et al. 2000. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3027-3035.  
 [5] Raven G, de Jong FH, Kaufman J-M, de Ronde W. 2006. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3324-3328.  
 [6] Krause W, Böhring C. 2002. Inhibin B als Marker der Spermatogenese. Eine neue Dimension in der Andrologie. *Hautarzt* 53: 5-10.

## Pharma-Informationen

## Harte Erektionen brauchen Sauerstoff

## Sildenafil steigert den Oxygenierungsgrad im Schwellkörpergewebe



Dr. Chris Wayman  
(Sandwich/  
Großbritannien)

In einer der weltweit größten Studien, dem „Global Better Sex Survey“ (GBSS), wurden von März 2005 bis März 2006 insgesamt 12 563 Männer und Frauen in 27 Ländern nach ihren sexuellen Bedürfnissen und Sehnsüchten befragt, um mehr über die Zufriedenheit mit ihrem Sexualleben und ihrer Partnerschaft zu erfahren. An den Interviews nahmen 6 272 Frauen und 6 291 Männer im Alter zwischen 25 und 74 Jahren teil.

Dabei zeigte sich, dass sowohl für Frauen als auch für Männer Sex sehr wichtig ist. Allerdings waren etwa die Hälfte aller Männer und Frauen mit ihrem Sexualleben nicht uneingeschränkt zufrieden. In Deutschland lag diese Quote sogar bei über 60 Prozent. In diesem Zusammenhang scheint insbesondere die Erektionshärte eine wichtige Rolle zu spielen. So waren nur 29 Prozent der deutschen Männer mit ihrer Erektionshärte zufrieden.

#### Sauerstoffabhängigkeit des Erektionsmechanismus

Wie hart die Erektion des Penis ist, hängt von drei Faktoren ab: der nervalen Stimulation, dem Sauerstoffangebot im Schwellkörper und dem arteriellen Bluteinstrom. Der Ausbildung harter, lang anhaltender Erektionen liegt ein sauerstoffabhängiger Stickstoffmonoxid(NO)-vermittelter Wirkmechanismus zugrunde. Bereits durch niedrig dosiertes Sildenafil kann die Oxygenierung sowohl des ruhenden als auch des stimulierten Penis gesteigert werden. Zudem wird der arterielle Bluteinstrom verbessert.

Bei sexueller Stimulation gelangen neuronale Impulse vom Gehirn via Rückenmark und die pelvinen Nerven zur Schwellkörpermuskulatur. In den NANC-Synapsen wird neuronale NO-Synthase (nNOS) aktiviert und NO gebildet. Der Überträgerstoff

setzt in den glatten Muskelzellen eine Reaktionskaskade in Gang, die zur Relaxation der penilen Muskulatur führt. Durch den bei relaxierter Muskulatur gesteigerten Bluteinstrom in die Schwellkörper erhöht sich der intrakavernöse Druck, und es kommt zur Erektion. Zur Aufrechterhaltung der Erektion bedarf es insbesondere der durch den erhöhten Blutfluss aktivierten endothelialen NO-Synthase (eNOS).

Sowohl nNOS als auch eNOS benötigen Sauerstoff zur NO-Produktion. Das erklärt auch, warum bei Männern, die unter Gefäßerkrankungen leiden und eine kavernöse Hypoxie aufweisen, sehr oft auch die Erektionsfunktion gestört ist. In präklinischen Studien wurde zudem gezeigt, dass eine arterielle Hypoxie – selbst bei maximaler Stimulation – den intrakavernösen Druck und damit die Erektionshärte reduziert.

#### Bessere Oxygenierung – bessere Erektionshärte

In seinen experimentellen Untersuchungen wies Dr. Chris Wayman, Leitender Direktor der Abteilung Forschung und Entwicklung der Pfizer Ltd. in Sandwich (Großbritannien), nach, dass Sildenafil zu einer erhöhten Sauerstoffkonzentration und einem erhöhten Blutfluss im Penis beiträgt. In der präklinischen Studie konnte durch die Gabe von Sildenafil nach nervaler Stimulation der intrakavernöse Druck – ein zuverlässiger Indikator für die Härte der Erektion – wieder normalisiert werden. Außerdem wurde der Bluteinstrom in den Penis gesteigert [1].

Die in der präklinischen Forschung beobachtete wichtige Rolle der Oxygenierung für die Erektion konnte auch in klinischen Untersuchungen bestätigt werden [2, 3]. Bei den Männern, die mit 50 mg oder 100 mg Sildena-

fil (Viagra®) behandelt worden waren, kam es – im Vergleich zu Placebo – zu einer deutlichen Zunahme der Grad-4-Erektionen, dem härtesten Erektionsgrad der Erektion Hardness Grading Scale.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden von der aktuellen „Quality of Erection Studie“ (QE) untermauert, die eindrucksvoll belegt, dass die Zufriedenheit des Mannes mit der Härte seiner Erektion der entscheidende Faktor ist, der seine „sexuelle Zufriedenheit“ bestimmt. Eine Verbesserung der Erektionsqualität wirkt sich direkt auf die sexuelle Zufriedenheit sowohl des Mannes als auch seiner Partnerin aus.

Die Auswertung einer weiteren Untersuchung des GBSS ergab, dass weniger als zwei Drittel aller befragten Männer berichteten, dass sie immer in der Lage waren, eine Erektion zu bekommen, mit der sie einen beide Sexualpartner befriedigenden Geschlechtsverkehr durchführen konnten. Durch die Anwendung des PDE5-Hemmers Sildenafil kann die Erektionshärte deutlich gesteigert werden. Die durch die orale Behandlung erzielten harten Erektionen, von denen etwa 75 Prozent der Männer berichten, korrelieren mit der Steigerung sowohl des Vertrauens in die eigene Sexualität als auch des Selbstbewusstseins des Mannes sowie mit der Zufriedenheit seiner Partnerin.

Dr. Richard Roth

#### Literatur:

- [1] Wayman C, et al. 2006. J Sex Med (Abstract ESSM MP-05-141).
- [2] Jünemann KP, et al. 2006. J Sex Med (Abstract ESSM 2005), P-05-240.
- [3] King R, et al. 2006. J Sex Med (Abstract ESSM P-05-241).
- [4] Stecher V, et al. 2006. Eur Urol Suppl 5 (2), 177 (Abstract EAU #620).

Quelle:

Fachpressekonferenz „Urologische Kompetenz in Forschung und Therapie“, Veranstalter: Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe.

## Inkontinenz – eine soziale Herausforderung



**Inkontinenz ist noch immer ein Tabuthema, obwohl es keine Frage des Alters oder des sozialen Status ist. Die Ursachen sind ebenso vielschichtig wie Diagnose und Therapie. Der diesjährige 18. Kongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft, der in Essen stattfand, beschäftigte sich ausführlich mit dieser Thematik. Denn nur mit Kompetenz und vertretbaren Problemlösungen wird man sich in Zukunft der immer größer werdenden „Inkontinenz-Flut“ fachgerecht widmen können.**

### Sozioökonomische Aspekte der Inkontinenz

Schätzungsweise leiden etwa sechs Millionen Menschen in Deutschland an einer Harninkontinenz. Es handelt sich hierbei um eine Problematik mit steigender Tendenz, denn immer mehr Menschen werden älter und damit steigt auch ihre Anfälligkeit für eine „schwache Blase“.

Nach einer Berechnung des Statistischen Bundesamtes für den Zeitraum 2002 bis 2004 liegt die Lebenserwartung für Mädchen zwischen 81 und 83 Jahren und für Knaben zwischen 74 und 77 Jahren. Jedoch älter zu werden bedeutet auch, dass damit nicht nur Krebserkrankungen und Osteoporose deutlich zunehmen, sondern auch Harn- und Stuhlinkontinenz verstärkt auftreten werden. Beides sind Krankheitsbilder, deren Prävalenz immer noch unterschätzt wird, sagte Prof. K.-P. Jünemann (Kiel), 1. Vorsitzender der Deutschen Kontinenz Gesellschaft auf der Eröffnungspressekonferenz.

Weil wir immer älter werden, steigt auch die Wahrscheinlichkeit jedes Einzelnen, an einer Harn- oder Stuhlinkontinenz zu erkranken und darunter zu leiden. Degenerative Alterungsprozesse führen nicht nur zu Krebser-

krankungen, sie betreffen auch die Harnblase, und daraus kann eine Blasenfunktionsstörung hervorgehen. Inkontinenz ist mittlerweile die häufigste Ursache für die Einweisung in ein Pflegeheim. Spätestens zu dem Zeitpunkt stellt die Erkrankung somit nicht nur eine medizinische, sondern auch eine soziale und gesundheitspolitische Herausforderung dar. Altenheimbewohner und demente Patienten erreichen nicht selten Inkontinenzraten zwischen 60 und 90 %. Da gerade Alzheimer- und Demenzpatienten ihre Inkontinenz vielfach nicht wahrnehmen, stehen die Pflegenden vor einer enormen Belastung, so Jünemann weiter.

### Was kostet uns das?

In den kommenden 35 Jahren wird die Zahl der über 60-Jährigen um 36 % zunehmen. Wir werden dann sieben bis acht Millionen therapiebedürftige, inkontinente Menschen in Deutschland haben. Nimmt man diese Zahlen zum Zuwachs der Inkontinenzprävalenz und berücksichtigt dabei eine hypothetisch angenommene Bevölkerungsabnahme um 5 %, sind Mehrausgaben für die Inkontinenzbehandlung pro Bürger in Deutschland von 14,3 % zu erwarten.

Die Inkontinenzbehandlung kostete im Jahr 2003 – inklusive Vorlagen und Medikation – 750 bis 1 800 Euro pro Patient. Bei einer Harnretention mit konsekutiver Überlaufkontinenz belaufen sich die Kosten auf 4 500 bis 9 000 Euro pro Jahr.

### Frauen häufiger betroffen als Männer

Frauen sind häufiger betroffen als Männer, denn das weibliche Schließmuskelsystem ist empfindlicher als das männliche. Außerdem beanspruchen Schwangerschaften die Muskeln

des Beckenbodens extrem. Männer leiden dagegen meist erst im Alter unter Inkontinenz – Schuld daran ist dann oft die Prostata.

Belastungsinkontinenz ist die häufigste Form der Inkontinenz und betrifft meistens Frauen. Auslöser sind meistens Verletzungen oder Überbeanspruchung der Beckenbodenmuskulatur durch Geburten oder Unterleibsoperationen. Die Belastungsinkontinenz kann aber auch während der Wechseljahre beginnen.

Männer leiden nach Prostata-Operationen häufig unter dieser Form der Inkontinenz. Wegen der Nähe der Prostata zum Schließmuskel kann es dort während des Eingriffs zu Verletzungen kommen, die Folge ist eine Inkontinenz. Besonders bei abrupten Bewegungen, Lachen oder Niesen kommt es zu unkontrolliertem Tröpfeln.

### Inkontinent nach radikaler Prostatektomie (RPE)

Warum so viele Männer nach RPE inkontinent sind, ist für Prof. Rübber (Essen) unverständlich. Das muss nicht sein, denn die schwere Harninkontinenzform lässt sich mit künstlichen Schließmuskelsystemen sehr gut in den Griff bekommen. In der Essener Urologischen Klinik ist es den Ärzten gerade gelungen, ein neues Schließmuskelsystem zu etablieren. Es bietet den Patienten auch in kritischen Situationen (z.B. Hustenattacken) ein Höchstmaß an Sicherheit und Komfort.

Malgorzata Klafke



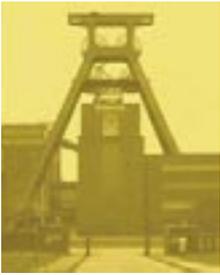
Prof. Dr. med.  
Klaus-Peter Jünemann  
(Kiel)



Prof. Dr. med.  
Dr. h. c.  
Herbert Rübber  
(Essen)

Quelle: Pressekonferenz „Inkontinenz – eine soziale Herausforderung“ anlässlich des 18. Kongresses der Deutschen Kontinenz Gesellschaft e.V., 10.11.06. Essen.

## Pharma-Informationen



## Inkontinenztherapie: Im Vordergrund steht die Minimierung der Nebenwirkungen

Die medikamentöse Behandlung der hyperaktiven Harnblasenfunktionsstörungen wird heute hauptsächlich mit Antimuskarinika durchgeführt. Die Wirksamkeit dieser Therapieform wurde durch zahlreiche Studien eindeutig belegt [1]. Bei vergleichbarer Wirksamkeit liegen die Unterschiede der einzelnen Substanzen insbesondere im Nebenwirkungsprofil und bei möglichen Arzneimittelinteraktionen. Die individuell geeignete Auswahl eines Präparates durch den Arzt trägt zur besseren Verträglichkeit und Patienten-Compliance bei.

### Muskarinrezeptoren im gesamten Organismus verteilt

Fünf Typen von Muskarinrezeptoren (M1 – M5) kommen in unterschiedlicher Verteilung nahezu im gesamten Organismus vor (Tab.). In der Harnblase dominieren die M2- und M3-Rezeptoren. Durch Blockieren der M2- und M3-Rezeptoren wird die hyperaktive Kontraktion des Detrusors unterdrückt. Da aber auch die Speicheldrüsen reichlich mit M3-Rezeptoren versehen sind, wird zugleich die Speichelproduktion gehemmt. Die resultierende Mundtro-

ckenheit empfinden zahlreiche Patienten als äußerst lästig. Diese substanzklassenspezifische Nebenwirkung ist mit Trosipiumchlorid und Tolterodin weniger beeinträchtigend als mit oralem Oxybutynin, so dass diese Substanzen von den Patienten allgemein besser toleriert werden.

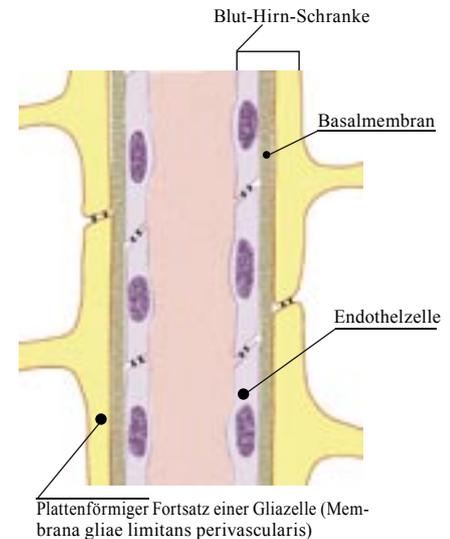
### Belastung des Zytochrom-P450-Enzymsystems

Ältere Patienten mit überaktiver Blase nehmen häufig weitere Medikamente ein, die vorwiegend in der Leber verstoffwechselt werden müssen. In solchen Fällen kann es von Vorteil sein, dass das Zytochrom-P450-Enzymsystem durch Trosipiumchlorid nicht weiter belastet wird [2].

### Blut-Hirn-Schranke und zentralnervöse Nebenwirkungen

Zentralnervöse Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Anticholinergika kommen insbesondere durch eine Blockade der im Gehirn vorkommenden M1-Rezeptoren zustande. Da im Alter ohnehin weniger M1-Rezeptoren exprimiert werden, wirkt sich die zusätzliche Blockade der M1-Rezeptoren auf kognitive Fähigkeiten wie insbesondere Gedächtnisleistungen negativ aus. Für den qualitativen Nachweis von zentralnervösen Nebenwirkungen eignen sich das EEG, REM-Schlafstudien und psychometrische Tests.

Unter einer Behandlung mit Antimuskarinika sind Nebenwirkungen im Zentralnervensystem allerdings nur zu befürchten, wenn es der Substanz aufgrund ihrer physiko-chemischen Eigenschaften gelingt, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Das ist für tertiäre Amine möglich. Denn



diese Substanzen sind in den lipophilen Bereichen der Permeabilitätsbarriere zu einem gewissen Grad löslich. Das quaternäre Trosipiumchlorid (Spasmex®) ist hingegen aufgrund des salzartigen Charakters hydrophil und kann die Blut-Hirn-Schranke per Diffusion nicht überwinden, so dass auch zentralnervöse Nebenwirkung nicht zu erwarten sind.

Bei Patienten mit Krankheiten wie der Parkinsonschen Krankheit, bei denen bereits ein cholinerges Defizit besteht, können sich die kognitiven Leistungen unter einer oralen Therapie mit Oxybutynin weiter verschlechtern [3].

### Literatur:

- [1] Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. 2003. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder, systemic review. *BMJ* 326:841-844.  
 [2] Sand PK. 2006. Trosipium chloride: over 20 years of clinical use. *Therapy* Vol. 3, No. 2, pp 215-226.  
 [3] Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. 1997. Oxybutynin and cognitive dysfunction. *BMJ* 315:1363-1364.

Malgorzata Klafke

Bei älteren Patienten, die oft zahlreiche Medikamente einnehmen, ist es besonders wichtig, auf mögliche Arzneimittelinteraktionen zu achten.

### Physiologie der Muskarinrezeptoren

	Vorkommen im Gewebe	Wirkung im Gewebe
M1	ZNS, Speicheldrüsen	Kognition, Speichelsekretion
M2	Herz, glatter Muskel, ZNS	Bradykardie, Blasentonus
M3	Glatter Muskel, Speicheldrüsen, ZNS	Blasentonus, Speichelsekretion, Magen-Darm-Motilität, Miosis
M4	ZNS	Unbekannt
M5	ZNS, Auge	Kontraktion Ziliarmuskel

## Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905)

### Sein Beitrag für die Urologie und sein Einfluss auf die Entwicklung der modernen Chirurgie



Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905).

Das Ende des 19. Jahrhunderts präsentierte im großeuropäischen Raum (Deutschland, Österreich und England) eine Reihe hervorragender Ärzte, die mit genialen Einzelleistungen das Bild der Medizin entscheidend mitbestimmten.

Der Name Mikulicz ist für viele von uns mit einem chirurgischen Instrument, Krankheitsnamen oder einer Operationsmethode verbunden. Nur eine Handvoll besser Informierter könnte diesbezüglich noch einiges hinzufügen. Er war nicht nur der Schüler von Theodor Billroth in Wien, sondern auch Lehrer und Förderer von Sauerbruch in Breslau. Mikulicz prägte die Entwicklung der modernen operativen Chirurgie, so insbesondere des Magen-Darm-Traktes, der Orthopädie, der subtotalen Schilddrüsenkeilresektion und der Einführung von Anti- und Asepsis im Operationssaal.

Er ist der Begründer der Ösophagoskopie und Gastroskopie, die er mit starren Geräten als Erster bei Patienten durchgeführt und als diagnostische Methode in die Klinik eingeführt hat. Er hat mit Sauerbruch zusammen die

exakten wissenschaftlichen Grundlagen der modernen Thoraxchirurgie in Deutschland geschaffen. Johann von Mikulicz-Radecki beschäftigte sich mit urologischen Krankheiten und Operationen.

#### Lebenslauf

Johann von Mikulicz-Radecki wurde am 16. Mai 1850 in Czernowitz, Bukowina, damals Österreich/Galizien, geboren (Abb. 1). Sein Vater Andreas war Stadtbaumeister und Sekretär der Handelskammer in Czernowitz. Die Mutter – Emilia Freiin von Damnitz – stammte aus dem deutschen Adelsgeschlecht von Damnitz. Der Großvater von Johann Mikulicz – Franciscus – entstammte einem alten polnischen Adelsgeschlecht. Einer der Vorfahren – Ritter Michael Mikulicz-Radecki – nahm 1683 am Türkenfeldzug von König Johann Sobieski (1629-1696) bei der Entsetzung von Wien teil. Die Großmutter Josepha Mikulicz, geborene Edle von Just, war eine deutsche Adelige.

Seine Ausbildung erhielt er in Prag (Musikschule), Wien, Klagenfurt, Hermannstadt und Czernowitz. Nach dem Abitur (1869) beschloss er trotz des heftigen Widerstandes seines Vaters, in Wien Medizin zu studieren. Im März 1875 bestand Mikulicz das Staatsexamen. Er bewarb sich bei Theodor Billroth (1829-1894) um die Stelle eines Operationszöglings.

#### Berufliche Laufbahn

Mikulicz wurde von Billroth als erster Volontär nach Hause eingeladen. Das gemeinsame Interesse an der Musik hatte zur Folge, dass die beiden von nun an vierhändig Klavier spielten. Es war daher nur natürlich, dass Mikulicz, nachdem er 3 ½

Jahre als Volontär gedient hatte, zum Assistenten ernannt wurde.

Mikulicz war sehr fleißig. Allein im Jahr 1881 publizierte er 14 Arbeiten und seit 1876 insgesamt 22 Abhandlungen, vor allem über die Anwendung von Jodoform in der Wundbehandlung und die so genannte Mikulicz-Tamponade sowie die eigene Methode der osteoplastischen Fußresektion.

Zusammen mit Joseph Leiter baute Mikulicz im Jahr 1881 ein Gastroskop mit Beleuchtung und Spülung. Als Erster entwickelte er brauchbare Verfahren der Ösophago- und Gastroskopie (Abb. 2).

Mikulicz wurde aus eigener Anschauung zum eifrigen Verfechter der durch Lister eingeführten antiseptischen Wundbehandlung. Da das Karbol toxisch ist, das die Haut und die Atmungsorgane angreift, ersetzte Mikulicz es durch das Jodoform.

Im Jahr 1880 habilitierte Mikulicz zum Privatdozenten für Chirurgie mit der Studie „Die seitlichen Verkrümmungen am Knie und deren Heilungsmethoden“. Billroth, der ihn hoch einschätzte und förderte, suchte für ihn eine Universität mit einem unbesetzten Lehrstuhl für Chirurgie. Schließlich machte Billroth seinen Einfluss geltend und räumte so manches Hindernis aus dem Weg, um den freigewordenen Lehrstuhl für Chirurgie in Krakau mit Mikulicz zu besetzen.

#### Arbeit in Krakau (1882-1887)

Die akademische Öffentlichkeit Krakaus empfing Mikulicz mit Abneigung und Skepsis, als den von Wien aufgezwungenen Professor, von dessen Polentum man gar nicht überzeugt war.

Die Arbeitsbedingungen, mit denen Mikulicz nach der Übernahme



Abb. 2: Gastroskop nach Mikulicz (1881).



Abb. 3: Neue Chirurgische Klinik in Breslau.

des Krakauer Lehrstuhls konfrontiert wurde, waren alles andere als befriedigend: Die damalige Chirurgische Klinik war in einem sehr schlechten Zustand. Um möglichst bald operieren zu können, musste Mikulicz vor allem den Operationssaal von Grund auf erneuern lassen. Er hatte nach der Übernahme der Klinik nur einen Assistenten: Dr. Hilary Schramm (1857-1940). Nach und nach vergrößerte sich das Team, zum Schluss auf drei Assistenten und vier Eleven.

### Operative und wissenschaftliche Tätigkeit in Krakau

In der Zwischenzeit hatte Mikulicz, ohne dass sich die Arbeitsbedingungen grundlegend verbessert hätten, die ersten operativen Eingriffe durchgeführt, die in Krakau noch unbekannt waren: Strumakeilresektion, Nasenplastik, Magenresektion, Pyloroplastik, Übernähung eines perforierten Magens, operative Versorgung der blutenden Magengeschwüre, vaginale Hysterektomie, Resektion des Dickdarms, Operation der Invagination und des Prolaps des Dickdarms, operative Behandlung des Tonsillenkarzinoms, osteoplastische Fußresektion, Kardialdehnung mit dem Finger. Er war ebenso der Erste, der eine endoskopische Intervention durchführte, indem er einen Knochen, der in der Kardialdehnung stecken geblieben war, endoskopisch in den Magen durchschob.

In den Arbeiten, die in den Jahren 1882 und 1883 von Theodor Kocher (1841-1917) veröffentlicht wurden, finden wir Beobachtungen bzw. Schilderungen von Folgezuständen

nach vollständiger Schilddrüsenentfernung, deren Symptomenkomplex als Cachexia thyreopriva bezeichnet wird. Zwischenzeitlich wurde auch auf die Tetanie als zweite mögliche Folge einer Schilddrüsenresektion mit unbewusster Nebenschilddrüsenentfernung hingewiesen. Um die unerwünschten Komplikationen zu vermeiden, entschied sich Mikulicz wie auch Kocher nur für eine Teilresektion der Schilddrüse. Seine Vorgehensweise publizierte er im Jahr 1885 und 1886 (Beitrag zur Operation des Kropfes mit besonderer Berücksichtigung negativer Folgen der Exstirpation). Die Idee selbst war eine wissenschaftliche Errungenschaft von weitreichender praktischer Bedeutung.

In der Amtszeit von Mikulicz als Lehrstuhlinhaber erreichte die Krakauer Chirurgische Klinik ein hohes wissenschaftliches Niveau und wurde als eine der besten im gesamten Kaiserreich angesehen. Das österreichische Kriegsministerium schickte seine Ärzte nach Krakau, damit sie sich auf dem Gebiet der Chirurgie weiterbilden konnten.

Aus der kleinen Krakauer Klinik erschienen hervorragende Arbeiten – so viele und so gute, wie niemals vorher oder nachher. Mit seiner fast fünfjährigen Tätigkeit im Amt des Direktors der Chirurgischen Klinik an der Jagiellonen-Universität trug sich Mikulicz ohne Zweifel mit goldenen Lettern ins Buch der Geschichte der polnischen Medizin ein.

Als ehrgeiziger Mensch war sich Mikulicz seines Wertes bewusst und konnte es sehr wohl einschätzen, dass ihm bessere Arbeitsbedingungen weitere Entwicklungsmöglichkeiten als begabter Wissenschaftler und Kliniker bieten könnten.

### Königsberg (1887-1890)

Die Berufung eines habsburgischen Hochschullehrers auf einen Lehrstuhl im preußischen Königsberg bedeutete einen weiteren großen Erfolg des in seiner Arbeit aufgehenden Chirurgen. Für Mikulicz

war Königsberg, der raue preußische Norden, von Anfang an als Sprungbrett ins Deutsche Reich gedacht und blieb auch nur eine Zwischenstation für drei Jahre.

Das erste, was Mikulicz abschaffte, war das Karbolspray, die Karbolgaze und der komplizierte Listersche Verband. An die Stelle des Karbols trat das Jodoform als Pulver, in Ätherlösung und in Verbindung mit Glycerin für die Wundbehandlung ein. Bei Eingriffen kamen jetzt sterile Gazetupfer und Mulltücher zum Einsatz anstatt der sonst allgemein verwendeten Schwämme.

In Königsberg hat Mikulicz die Abdominalchirurgie ausgebaut. Er modifizierte die Operationstechnik der Magenresektion und verbesserte die chirurgische Behandlung des Magengeschwürs.

In Königsberg beobachtete Mikulicz erstmals bei einem Patienten eine symmetrische Schwellung und Hypertrophie der Tränen- und Mundspeicheldrüsen, später als Mikulicz-Syndrom bekannt. Als Mikulicz im Sommer 1890 dem Ruf nach Breslau folgte, war das Bedauern in Königsberg groß, und die Königsberger Hartungsche Zeitung schrieb: „Die Zierde unserer Universität verlässt uns.“

### Breslau (1890-1905)

Als Mikulicz am 1. Oktober 1890 an die Stelle Hermann Fischers (1831-1919) trat, war die neue Klinik an der Tiergartenstraße in Breslau noch nicht fertiggestellt. Sechs Monate später zog Mikulicz in die neue Klinik ein, baute sie aus und entwickelte sie zu einem Vorbild für die chirurgische Welt (Abb. 3).

Der von ihm entworfene angebaute und 1897 in Betrieb genommene aseptische Operationssaal war der größte in Europa und galt um die Jahrhundertwende als einer der modernsten der Welt. Mikulicz dürfte der erste Chirurg der Welt gewesen sein, der in seiner Klinik einen aseptischen Operationssaal einrichten ließ und nicht mehr im Vorlesungssaal ope-

rierte, was in anderen Kliniken allgemein noch üblich war.

Mikulicz war ein vielseitiger Chirurg. Es gibt kaum ein Gebiet, auf dem er sich nicht betätigte und welches er nicht in irgendeiner Weise gefördert hätte. Fest verbunden für alle Zeiten ist mit Mikulicz Namen das Operieren in sterilisierten Zwirnhandschuhen. Weiterhin führte er nach und nach Operationschutzkleidung ein: Operationskittel, weißleinene Hosen, Operationshemden, Mützen, Gummischuhe, Mundschutz der Operateure und Assistenten sowie sterile Abdeckung des Operationsfeldes. Mikulicz entwickelte des Weiteren zahlreiche chirurgische Instrumente, insbesondere die „Mikulicz-Fassklemme“ für das Peritoneum parietale.

Mikulicz hatte unter den damaligen Chirurgen die größte Erfahrung auf dem Gebiet des Magenkarzinoms. Die Zahl der in seiner Klinik exstirpierten Tumoren betrug 185 und wurde damals von keinem anderen erreicht. Mit großer Vorliebe und Geschick führte Mikulicz alle plastischen Operationen aus und hat auch manches auf diesem Gebiet publiziert (Transplantationen, Nasen-, Blasenplastik, suprasymphysäre Penisplastik usw.).

1899 gründete Mikulicz eine Privatklinik, die sich auf dem neusten Stand der Entwicklung der medizinischen Technik befand. Sie bestand aus 30 Betten; zwei Assistenten und drei Krankenschwestern waren dort beschäftigt. Ambulant praktizierte Mikulicz viermal in der Woche.

Im Jahr 1902 veröffentlichte Mikulicz seine Erfahrungen auf dem Gebiet der chirurgischen Behandlung des Kolonkarzinoms durch die zweizeitige Resektion.

Mikulicz initiierte und förderte die erfolgreichen Forschungen und hat seinem Volontärassistenten Ferdinand Sauerbruch (1875-1951) Gelegenheiten und Möglichkeiten zur Ausbreitung des berühmt gewordenen Unter- und Überdruckverfahrens gegeben. Das schaffte die Voraussetzungen zur Operation am offe-



Abb. 4: Denkmal vor der Chirurgischen Klinik in Breslau.

nen Brustkorb, und so begann die moderne Thoraxchirurgie. Die erste erfolgreiche Operation eines Mediastinaltumors durch Mikulicz in der Sauerbruch'schen Unterdruckkammer erfolgte 1904.

#### Sein Beitrag für die Urologie

Johann von Mikulicz-Radecki beschäftigte sich mit urologischen Krankheiten. In Breslau organisierte er die getrennte Urologische Poliklinik. Er operierte Wandernieren, Uretersteine, Harnblasensteine (Litholapaxie und Lithotomie) und transperineal Prostataadenome sowie Blasen-, Penis- und Hodentumoren, Urethralstrikturen und Harnröhrenfistel, Blasenruptur und Fremdkörperentfernung. 1897 führte er Harnleiter-Darm-Anastomosen durch und 1898 ileozystoplastische Operationen. Mikulicz versorgte operativ Urachusfisteln. Er operierte auch Patienten mit einer Blasenspalte in mehreren Sitzungen. In seiner Breslauer Klinik wurden die Harnwegsteine auch radiologisch diagnostiziert. Mikulicz war einer der Pioniere, der eine Dünndarmschlinge für die Blasenvergrößerung benutzte. Mikulicz war einer der Ersten, der sich in Deutschland der Prostataadenomektomie zuwandte und auch diesbezüglich gute Erfolge erzielte.

#### Kontakte im Ausland

In den letzten fünfzehn Jahren in Breslau hat sich Johann von Mikulicz-Radecki ein Reich aufgebaut. Seine Klinik wurde zu einer Musteranstalt. Seine konsiliarische Tätigkeit erstreckte sich weit über den schlesischen Raum hinaus. Besondere Verehrung genoss er bei der jüdischen Bevölkerung von Russland, Polen und Galizien, deren Sprachen und Mentalität ihm vom Czernowitz her vertraut war.

Ruhm und Bedeutung der Breslauer Chirurgenschule zu Zeiten von Mikulicz veranschaulicht die Tatsache, dass Ärzte und Chirurgen aus der ganzen Welt in Breslau eintrafen, um sich vor Ort mit der Klinik vertraut zu machen und ihren Direktor, den „geschickten Operateur und modernen Lehrmeister“ persönlich kennenzulernen.

#### Anerkennung

1904 erkrankte Johann von Mikulicz-Radecki an einem inoperablen Magenkarzinom, ließ sich noch operieren, starb aber am 14. Juni 1905 im Alter von 55 Jahren in seinem Haus in Breslau. Er wurde nach Freiburg in Schlesien (Swiebodzice), in der Nähe seines Landsitzes in Polsnitz (Pelcznica), überführt und dort auf dem Friedhof beigesetzt.

Im Jahr 1909 fand zu Mikulicz Andenken vor der Stätte seines Wirkens die feierliche Einweihung des Reliefs statt, die Ehrung seines Lebenswerks symbolisiert: Zwei Frauengestalten, Pallas Athene, die Schutzgöttin der Wissenschaft und Hygieia, die Göttin der Gesundheit, huldigen dem Meister und reichen ihm den Lorbeerkrantz (Abb. 4).

Vortrag auf dem 58. DGU-Kongress in Hamburg: „Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905) – Pionier der modernen Chirurgie und sein Beitrag für die Urologie“.

Verfasser: T. Zajackowski, Klaus-Groth-Straße 16, 45472 Mülheim/Ruhr, E-Mail: t.zajackowski@gmx.de ◀

## Pharma-Informationen

## Therapie der Erektile Dysfunktion

## Wirkdauer entscheidend bei der Patientenpräferenz



Dr. med.  
Andreas  
Wiedemann  
(Witten)

**Die vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit [1] der drei PDE5-Hemmer lassen die Präferenz der Patienten zu einem wichtigen Entscheidungskriterium werden. Das breite Wirkzeitfenster von bis zu 36 Stunden von Tadalafil [2] scheint dabei den Bedürfnissen der Patienten an eine medikamentöse Therapie der Erektile Dysfunktion (ED) besonders gut gerecht zu werden. Davon zeugen die Ergebnisse einer Vergleichsstudie sowie Erfahrungen aus der Praxis.**

Zurzeit sind drei PDE5-Hemmer zur Behandlung der Erektile Dysfunktion zugelassen: Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil. Die Substanzen haben dasselbe Wirkprinzip und sind vergleichbar wirksam und verträglich [1], unterscheiden sich jedoch in ihren pharmakologischen Eigenschaften. Während Sildenafil-Citrat (Viagra®) und Vardenafil HCl (Levitra®) eine Halbwertszeit von vier Stunden haben [3, 4], verfügt Tadalafil (Cialis®) über eine Halbwertszeit von 17,5 Stunden und damit über ein breites Wirkzeitfenster von bis zu 36 Stunden [2]. Dr. Andreas Wiedemann, Chefarzt der urologischen Abteilung des Evange-

lischen Krankenhauses in Witten an der Ruhr, leitet daraus für seine Praxis ab: „Ich stelle dem Patienten zunächst alle drei verfügbaren PDE5-Hemmer vor und erkläre ihm, dass der wesentliche Unterschied zwischen den Substanzen in der Wirkdauer besteht. Dann lasse ich ihn entscheiden, welches Konzept seinen Bedürfnissen am ehesten entspricht.“

#### Bedürfnis nach mehr Zeit

Um mehr über die Patientenbedürfnisse zu erfahren, befragte das Marktforschungsunternehmen Wirthlin 973 ED-Patienten aus zwölf Ländern nach ihren Wünschen an eine medikamentöse Therapie. 93 % der Teilnehmer gaben an, ihnen sei wichtig beziehungsweise sehr wichtig, „Sex nicht planen zu müssen“. 86 % der Befragten wünschten sich, dass „kein Druck durch eine vorgegebene Wirkzeit“ sie einschränke. Mehr Zeit in der Sexualität stand auch für 81 beziehungsweise 77 % der Befragten im Vordergrund: Sie wünschten sich „mehr Zeit für das Vorspiel“ beziehungsweise „mehr Zeit für Romantik und Intimität“ [5].

#### Patienten präferieren Tadalafil im Crossover-Vergleich mit Sildenafil

Die Präferenz für ein breites Wirkzeitfenster scheint sich in den Ergebnissen einer offenen, multizentrischen, randomisierten Crossover-Studie zwischen Sildenafil und Tadalafil zu bestätigen. An der Studie nahmen 367 ED-Patienten teil, die zuvor noch nie mit einem PDE5-Hemmer behandelt worden waren. Sie erhielten zuerst für einen Zeitraum von zwölf Wo-

chen randomisiert Tadalafil oder Sildenafil und danach für den gleichen Zeitraum die jeweils andere Medikation. 291 Teilnehmer durchliefen beide Therapiephasen und wurden am Ende der zweiten Phase gefragt, welches Medikament sie für die nächsten acht Wochen einnehmen wollten: 29 % (n = 85) entschieden sich am Ende für eine Weiterbehandlung mit Sildenafil. 71 % (n = 206) präferierten Tadalafil [6]. Als Hauptgrund für ihre Präferenz gaben 67 % (n=138) der Teilnehmer, die sich für Tadalafil entschieden hatten, an, auch noch lange Zeit nach der Einnahme eine Erektion haben zu können. Dies war bei 7 % (n = 6) der Teilnehmer, die Sildenafil präferierten, der Grund für ihre Entscheidung [7].

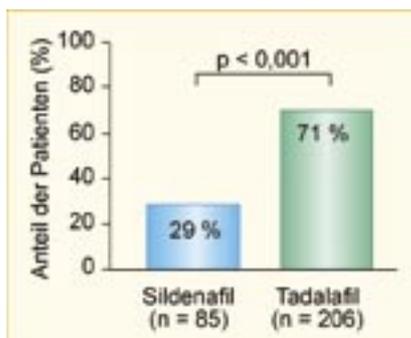
Dem breiten Wirkzeitfenster von bis zu 36 Stunden von Tadalafil spricht auch Dr. Wiedemann einen hohen Patientennutzen zu: „Man kann die Tablette einnehmen und hat die Freiheit, sich und seiner Partnerin Zeit zu gönnen – es kann in den nächsten vier Stunden passieren, muss es aber nicht. Das wirkt auf viele Paare entlastend.“ Damit komme seiner Meinung nach die lange Wirkdauer von Tadalafil der natürlichen Sexualität am nächsten.

Red. ◀

#### Literatur:

- [1] Wright P. 2006. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract.* 60:967-975.
- [2] Fachinformation Cialis (Stand Juli 2006).
- [3] Fachinformation Viagra (Stand Juni 2006).
- [4] Fachinformation Levitra (Stand November 2005).
- [5] Wirthlin-Befragung April/Mai 2002; N=973 Befragte in 12 Ländern (Lilly ICOS, data on file).
- [6] Eardley I, et al. 2005. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU International* 96:1323-1332.
- [7] Dean J, et al. 2005. Drug Attributes Influencing the Choice of Sildenafil Citrate and Tadalafil for the Treatment of Erectile Dysfunction in an Open Label, Crossover Study. *World Congress of Sexology (WCS), Montreal, 10.-15. Juli 2005, Abstract 3144.*

Dieser Artikel wurde von der Lilly Deutschland GmbH unterstützt. PM 380461



Patientenpräferenz. Modifiziert nach [6].

## Pharma-Informationen

## Frühes Prostatakarzinom: Risikopatienten profitieren von Androgenblockade

Prostatakarzinome werden heute überwiegend im nicht-metastasierten Stadium diagnostiziert. Die Patienten sind bei der Erstdiagnose jünger, und die Operations- und Bestrahlungstechniken sind wesentlich verbessert worden. Trotzdem kommt es nach Prostatektomie oder Bestrahlung innerhalb der folgenden 10 Jahre relativ häufig zu Lokalrezidiven oder einer systemischen Progression. Über die optimale Therapie herrscht Unklarheit. Zur Auswahl stehen die radikale Prostatektomie und die Radiotherapie. Seit einigen Jahren wird versucht, die Behandlungsergebnisse durch eine anschließende Hormonbehandlung weiter zu verbessern.

Ein hohes Progressionsrisiko haben vor allem Patienten mit lokal fortgeschrittenen und schlecht differenzierten Tumoren. Eine empfehlenswerte Therapie für diese Patienten ist das

nichtsteroidale Antiandrogen Bicalutamid (Casodex®) 150 mg, sagte Prof. Manfred Wirth (Dresden) auf dem DGU-Symposium. Diese Therapieoption kann bei primär bestrahlten Patienten nicht nur die Krankheitsprogression verzögern, sondern auch die Lebenserwartung verbessern bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Erhaltung der Lebensqualität [1].

Die adjuvante Therapie mit dem nichtsteroidalen Antiandrogen konnte bei strahlentherapierten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom die Gesamtprognose verbessern. In den bisherigen Studien zur adjuvanten Hormontherapie wurden meist LHRH-Analoga eingesetzt, bei denen es durch die Entwicklung von Impotenz und Osteoporosen zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität kommt. Mit Bicalutamid ist jetzt ein Antiandrogen verfügbar, das therapeutisch ähnlich wirksam ist wie die LHRH-Analoga, gleichzeitig aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich Osteoporose und Erhaltung der Potenz

aufweist. Das sind Qualitätsmerkmale, die vor allem jüngeren Patienten zugute kommen.

[1] McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. 2006. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJU 97:247-254. *mk* ◀

Quelle: Gemeinsames Satellitensymposium „Aktuelle uro-onkologische Ansätze und Innovationen“, 22.09.2006, anlässlich der 58. Jahrestagung der DGU. Veranstalter: Astra Zeneca GmbH und Pfizer Pharma GmbH.

## Kongressmeldungen

Nur ein Drittel der Urologen betreut auch Altenheime. „Es gibt aber nichts Urologisches, das es in einem Altenheim nicht gibt“, erklärte Professor Ingo Füsgen (Velbert) und forderte die Urologen zu verstärkter Teamarbeit auf. Nicht selten erweise sich bei gemeinsamer Betreuung eine vermeintliche Demenz als Folge einer Mehrfachmedikation. Bei Multimorbidität schade beispielsweise auch die Gabe von Anticholinergika nicht selten mehr als sie nütze. *Le* ◀

## 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

**Korrektorat:**

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