andrologen.info

Zeitschrift für Männerheilkunde

4. Jahrgang • September 2006

In dieser Ausgabe:

Botulinumtoxine in der Urologie – Stand 2006

Welches Risiko bergen okkulte Lymphknotenmetastasen für Prostatakrebs-Patienten?

Bestimmt der Androgenrezeptor über Rechts- bzw. Linkshändigkeit?

Hat eine Überdruckbeatmung bei obstruktiver Schlafapnoe Einfluss auf eine assoziierte Nykturie?

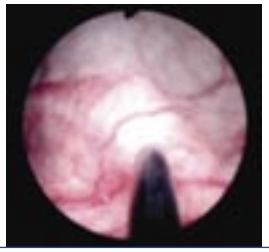
Was verursacht ein verändertes sekundäres Geschlechterverhältnis in Krisenzeiten?

Jahrestreffen der deutschen Andrologen:
Ganz im Zeichen der Männergesundheit

Therapierefraktäre primäre erektile Dysfunktion:
Schwellkörperimplantation bei jungen Männern

auch im Internet: www.andrologen.info

Inhalt



100

108

114

124

Titelbild: *Clostridium botulinum* (Falschfarbendarstellung).

Botulinumtoxine in der Urologie – Stand 2006 100

Welches Risiko bergen okkulte Lymphknotenmetastasen für Prostatakrebs-Patienten? 106

Bestimmt der Androgenrezeptor über Rechts- bzw. Linkshändigkeit? 108

Hat eine Überdruckbeatmung bei obstruktiver Schlafapnoe Einfluss auf eine assoziierte Nykturie? 110

Was verursacht ein verändertes sekundäres Geschlechterverhältnis in Krisenzeiten? 111

HIM-Studie
Ältere Diabetiker und Adipöse haben doppeltes Risiko für einen Testosteronmangel 112

Jahrestreffen der deutschen Andrologen:
Ganz im Zeichen der Männergesundheit

Erhöhtes Prostatakarzinom-Risiko bei Testosteronausgleich? 114

Zukunft der Testosterontherapie 114

Klinefelter und Kinderwunsch: TESE vor Substitution? 115

Azoospermie
Genetische Untersuchungen lohnend 115

Induzierung von Schwangerschaften auch in quasi aussichtslosen Fällen männlicher Infertilität 116

AMH als Prognosemarker für TESE geprüft 116

Samenqualität
Jahreszeitliche Schwankungen nicht bestätigt 116

Sitzheizung im Auto – ein Fall für Weicheier? 117

Altershypogonadismus
Knochen brauchen Estrogene und Testosteron 118

Sekundärer Hypogonadismus bei Azoospermie
Selten, aber sehr erfolgreich kausal zu behandeln 119

Therapierefraktäre primäre erektile Dysfunktion:
Schwellkörperimplantation bei jungen Männern 120

Reproduktionsmedizin 122

Familienplanung im höheren Alter
Nicht nur bei Frauen „tickt“ die reproduktionsmedizinische Uhr 124

Hormontherapie des Prostatakarzinoms
Praktische Aspekte der Therapie mit LHRH-Agonisten 127

Impressum 127

Anzeige

Prof. Dr. med.
Gerhard Zöller,
Urologische Universitätsklinik (Göttingen)

Botulinumtoxine in der Urologie – Stand 2006

Botulinumtoxine werden seit 1981 bei unterschiedlichen Indikationen therapeutisch eingesetzt (Tab. 1). Auch in der Urologie gewinnt ihr Einsatz in der Therapie neurogener und nicht-neurogener Blasenfunktionsstörungen zunehmend an Bedeutung. Im nachfolgenden Beitrag wird der heutige Stand der Botulinum-Therapie in der Urologie zusammenfassend dargestellt.

Therapiegrundlagen

Botulinumtoxin wird vom grampositiven, stäbchenförmigen, sporenbildenden Bakterium *Clostridium botulinum* unter anaeroben Bedingungen produziert. Es stellt das stärkste bekannte Gift dar. Theoretisch können mit 1 mg des Toxins bis zu 10 000 Menschen getötet werden. Insgesamt sind sieben immunologisch unterschiedliche Serotypen des Botulinumtoxins bekannt (BTX-A/B/C/D/E/F/G), von denen sich aber nur BTX-A und BTX-B in breiter klinischer Anwendung befinden (Tab. 2).

Das eigentliche Botulinumprotein besteht aus einer schweren Kette (ca. 100 kD) und einer leichten Kette (ca. 50 kD), die von Hüllproteinen umgeben sind. Das Toxin bindet über die schwere Kette mit hoher Affinität an cholinerge Nervenendigungen im Bereich der Synapsen von motorischen Endplatten, in sympathischen und parasympathischen Ganglienzellen sowie in postganglionären parasympathischen Zellen. Nach der Bindung wird das Toxin in die Nervenzellen aufgenommen und dort in die leichte und schwere Kette gespaltet. Die leichte Kette wandert anschließend zur präsynaptischen Membran. Dort spaltet der Toxin-Serotyp A als Endoprotease das SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 kD), der Serotyp B das vesicle associated membrane protein (VAMP). SNAP-25 und VAMP sind Bestandteile eines Fusionskomplexes aus drei Proteinen (SNAP-25, Syntaxin, VAMP). Dieser Komplex ist notwendig, damit die mit Azetylcholin gefüllten Vesikel der Nervenzellen mit der präsynaptischen Membran verschmelzen können und so Azetylcholin freigesetzt wird, das dann wiederum mit den Azetylcholinrezeptoren der Synapse der Muskelzellen reagiert und die Muskelkontraktion auslöst. Das Botulinumtoxin unterbindet damit präsynaptisch die Ausschüttung von Azetylcholin; es resultiert eine schlaffe Lähmung der nachgeschalteten Muskulatur (chemische Denervierung).

Die biologische Aktivität des Botulinumtoxins wird in sog. Mouse Units (MU) angegeben. Dabei entspricht 1 MU der Toxinmenge, die nach intraperitonealer Gabe bei 50 % der Mäuse zum Tode führen würde (= LD50). Die MU der verschiedenen BTX-Serotypen unterscheiden sich bei den kommerziell erhältlichen Präparaten. Ein Umrechnungsfaktor wurde bisher nur für die zervikale Dystonie etabliert: 1 MU Botox® = 4 MU Dysport® = 50 MU Neurobloc®. Diese

Tab. 1: Wichtige, nicht-urologische Krankheitsbilder, bei denen Botulinumtoxin therapeutisch eingesetzt wird

Zugelassene Indikationen (N.B. nicht jedes im Handel erhältliche Präparat ist für alle genannten Indikationen zugelassen!)	▪ Blepharospamus ▪ Spasmus hemifacialis ▪ Zervikale Dystonie ▪ Infantile Zerebralparese ▪ Fokale Spastizität der oberen Extremität ▪ Primäre Hyperhidrosis axillaris
Weitere beschriebene off-label-Anwendungen (Auswahl)	
Neurologie	▪ Weitere fokale Dystonien ▪ Spastik bei Erwachsenen
HNO	▪ Spasmodische Dysphonie
Gastroenterologie	▪ Achalasie
Ophthalmologie	▪ Abduzensparese
Plastische Chirurgie	▪ Gesichtsfaltenkorrektur

Umrechnungsformel darf aber nicht automatisch auf andere Organsysteme wie die Harnblase übertragen werden. Im Urogenitaltrakt geht man bei den beiden am häufigsten verwendeten Präparaten von einem Umrechnungsfaktor Botox® : Dysport® von 1 : 3 bis 1 : 5 aus. Letztendlich muss aber für jedes Präparat und für jedes Anwendungsgebiet die therapeutische Dosis jeweils neu ermittelt werden.

Im Tiermodell diffundiert BTX-A nach intramuskulärer Injektion von 10 MU/0,1 ml bis zu 4,5 cm weit. Der biologische Effekt nimmt abhängig von der injizierten Menge vom Injektionsort zur Peripherie hin ab. Faszien stellen mechanische Barrieren dar, die die Diffusion des Toxins erheblich behindern können (zu beachten bei der Injektion in eine fibrotisch veränderte Harnblasenwand!).

Nach einigen Monaten wird das Toxin proteolytisch inaktiviert; es kommt zur Bildung von neuen Fusionsproteinen, und die Synapse wird wieder funktionstüchtig. Parallel dazu erfolgt in quergestreifter Skelettmuskulatur eine Reinnervation der gestörten neuromuskulären Übertragung durch Aussprossung (sprouting) neuer terminaler Nervenendigungen. Ein solches Sprouting konnte bisher in der glatten Harnblasenmuskulatur nicht nachgewiesen werden [1].

Ansatzpunkte der Botulinum-Therapie im Bereich der Harnblase

Das Wirkprinzip einer präsynaptischen Blockierung im Bereich der cholinergen neuromuskulären Übertragung mit nachfolgender schlaffer Lähmung der nachgeschalteten Muskulatur lässt sich im Bereich der Harnblase in unterschiedlicher Weise ausnutzen.

Die physiologische Harnblasenfüllung und Harnblasenentleerung unterliegen einem komplexen Zusammenspiel sympathischer, parasympathischer und somatischer Regelkreisläufe, deren Endstrecke vereinfacht dargestellt im Bereich der Harnblase der parasympathisch cholinerg innervierte Musculus detrusor vesicae, der alpha-adrenerg innervierte Blasenhals und der cholinerg innervierte Sphinkter-externus-Bereich im Diaphragma urogenitale ist (Abb. 1).

Nur das korrekte Zusammenspiel von M. detrusor vesicae und internem bzw. äußerem Schließmuskelsystem ermöglicht eine korrekte physiologische Urinspeicherung bei niedrigen intravesikalen Drücken und eine Miktion mit Detrusorkontraktion und gleichzeitiger Relaxierung des Beckenbodens (Abb. 2). Klinisch bedeutsame Störungen in diesem Zusammenspiel sind die Detrusor overactivity und das Dysfunctional voiding bzw. die neurogene Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (Klassifikation der International Continence Society [ICS] aus dem Jahr 2002).

Dysfunctional voiding und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie

Kommt es während der Miktionsphase nicht zur Entspannung des Beckenbodens, so resultiert daraus eine subvesikale Obstruktion. Bei neurogenem Grundleiden wird dies bei Steigerung der Beckenbodenaktivität während der Miktion als Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie bezeichnet, bei lediglich fehlender Beckenbodenentspannung als Non-Relaxing Urethral Sphincter Obstruction; bei neurologisch gesunden Patienten sind solche Störungen als Dysfunctional voiding klassifiziert (ICS-Klassifikation, 2002).

Das klinische Bild des Dysfunctional voiding ist durch einen abgeschwächten, stakkatoförmigen Harnstrahl und durch Restharnbildung charakterisiert. Insbesondere die Restharnbildung führt zu weiteren klinischen Symptomen wie Harnweginfekten und in schweren Fällen zur konsekutiven Schädigung des oberen Harntraktes mit vesikorenalem Reflux, Stauungsnieren, Pyelonephritiden bis hin zu bleibenden Nierenschäden. Das therapeutische Spektrum umfasst beim Dysfunctional voiding insbesondere die Konditionierung mittels Miktionstrainings ggf. unter Biofeedback-Kontrolle. Bei neurogener Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie sind solche Konditionierungsmaßnahmen aufgrund der gestörten nervalen Versorgung nicht erfolgversprechend. Hier steht z.B. bei Querschnittsymptomatik und Restharnbildung der saubere oder sterile intermittierende Einmalkatheterismus im Mittelpunkt der Therapie, bei Therapieversagen die Sphinkterotomie mit dem Problem der nachfolgenden Harninkontinenz. Bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie bzw. Dysfunctional voiding kann durch die periurethrale Botulinum-Injektion mit konsekutiver Lähmung des quergestreiften Diaphragma urogenitale die Miktion verbessert und die Restharnbildung reduziert werden. Die Injektion erfolgt dabei entweder über das Perineum oder transvaginal periurethral in den Beckenboden oder (von den Urologen) bevorzugt unter endoskopischer Kontrolle im Sinne einer Quadranten-Injektion im Bereich des sichtbaren Sphinkterbereichs. Die injizierte Dosis hängt vom Injektionsort und vom gewählten Präparat ab (Tab. 3).

Tab. 2: Klinisch verwendete Botulinumtoxine

Serotyp	Handelsname	Hersteller
BTX-A	Botox® Dysport® Xeomin®	Allergan Ipsenpharma Merz
BTX-B	Neurobloc®	Solstice Neuroscience

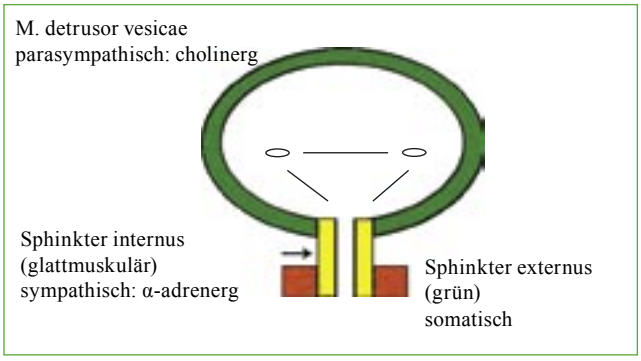


Abb. 1: Funktionelle Anatomie der Harnblase.

Tab. 3: Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie und Dysfunctional voiding: Botulinum-Dosierungen bei der transurethralen Quadranten-Injektion (verteilt auf vier Injektionsorte)

Serotyp	Handelsname	Dosis
BTX-A	Botox® Dysport® Xeomin®	50-100 MU 150-250 MU Bisher keine Angaben in der Literatur
BTX-B	Neurobloc®	Bisher keine Angaben in der Literatur

Detrusorüberaktivität

Die Detrusorüberaktivität ist durch vorzeitige, unwillkürliche Detrusorkontraktionen definiert. Die Detrusorüberaktivität kann durch neurogene Störungen (frühere Bezeichnung: Detrusorhyperreflexie) oder nicht-neurogene Störungen (frühere Bezeichnung: Detrusorinstabilität) bedingt sein. Das klinische Bild der Detrusorüberaktivität wird durch häufigen Harndrang (bei neurogener Genese nur bei erhaltener Harnblasensensorik), Pollakisurie und ggf. Harninkontinenz (Detrusor overactivity incontinence) charakterisiert.

Das therapeutische Spektrum umfasst die anticholinerge orale Medikation mit tertiären (z.B. Oxybutynin, Flavoxat, Propiverin) oder quartären (Trospiumchlorid) Aminen, die sakrale Neuromodulation bzw. sakrale Deafferentation (bei komplettem Querschnitt), die Blasen(auto)augmentation und die Harnblasenersatzplastik (wenn die Urethra für die Miktion oder für einen intermittierenden Einmalkatheterismus nicht benutzbar ist).

Bei der Detrusorüberaktivität kann die Blockierung der Detrusormuskulatur durch die transurethrale Injektion von Botulinumtoxin ein Therapieansatz bei Versagen der oralen Therapie sein, bevor Maßnahmen wie die Blasenaugmentation oder die Blasenersatzplastik durchgeführt werden müssen. Hierbei wird in Abhängigkeit vom gewählten Präparat die Toxinmenge mittels einer konventionellen Nadel über ein Zystoskop in ca. 30 Einzelinjektionen in die Detrusormuskulatur injiziert (Abb. 4). Die Ureterostien und das Trigonum bleiben dabei ausgespart, um den physiologischen vesikoureteralen Verschlussmechanismus und die physiologische Öffnung des Harnblasenhalses bei der Miktionseinleitung nicht zu beeinträchtigen.

Überwiegend findet in der Urologie das BTX-A-Präparat Botox® Verwendung. Nur vereinzelt sind Studienergebnisse mit Dysport® publiziert. Für Xeomin® wurden bisher keine Studienergebnisse zum Einsatz bei Harnblasenfunktionsstörungen veröffentlicht. BTX-B (Neurobloc®) findet gelegentlich bei BTX-A-resistenten Blasenfunktionsstörungen Anwendung [2]. Die therapeutische Effizienz der Botulinumtoxin-B-Injektion ist durch eine Doppelblindstudie belegt [3].

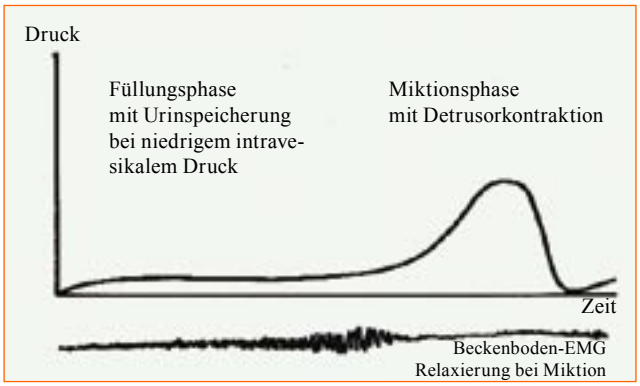


Abb. 2: Physiologischer Ablauf von Urinspeicherung und Miktion.

Therapieergebnisse

Sowohl für die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie bzw. für das Dysfunctional voiding wie auch für die neurogene und idiopathische Detrusor overactivity wurden in den letzten Jahren Studien publiziert, die die Effektivität der Botulinum-Injektion bei diesen Symptombildern belegen.

Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie

In dieser Indikation wurde Botulinumtoxin ursprünglich zum ersten Mal im Bereich der Urologie eingesetzt [4]. Es handelte sich um die perineale Injektion von BTX-A bei querschnittgelähmten Patienten mit hohem Querschnitt und dyssynergem Miktionsverhalten, bei denen ein Einmalkatheterismus nicht möglich war. Durch die BTX-A-Injektion kam es zu einer signifikanten Abnahme der Restharnmenge bei gleichzeitiger Reduktion des Urethraldruckes. Schurch et al. untersuchten die periurethrale und die perineale Injektion von 100 MU Botox® bzw. 250 MU Dysport® und fanden dabei – gemessen am urethralen Verschlussdruck während der dyssynergen Miktion – Vorteile für die transurethrale Injektionstechnik (Reduktion des urethralen Verschlussdruckes um ca. 50 % bei transurethraler Injektion und von ca. 40 % bei perinealer Injektion) [5]. Der Effekt der BTX-A-Injektion konnte durch de Sèze et al. in einer prospektiv durchgeführten Doppelblindstudie bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie unterschiedlicher Genese (Querschnittlähmung, Multiple Sklerose) mit einer periurethralen Injektion von 100 MU BTX-A bzw. von 0,5 % Lidocain gezeigt werden. Durch die Injektion von BTX-A wurde das Restharnvolumen signifikant vermindert und der urethrale Druck bei dyssynerger Miktion signifikant reduziert, während durch die Injektion von Lidocain keine Veränderungen erreicht werden konnten (Tab. 5). Der Therapieeffekt hielt bei 46 % der Patienten drei Monate an [6].

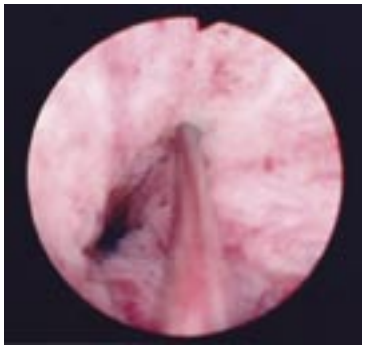


Abb. 3: Transurethrale „Quandranten"-Injektion im Bereich des Sphinkter externus internus bei Dysfunctional voiding.

Dysfunctional voiding

Die Therapieerfahrungen aus der Behandlung der Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie wurden von einer Rei-

he von Untersuchern auch auf das nicht-neurogene Dysfunctional voiding übertragen. Die Datenlage ist dabei unübersichtlich, da in diese Patientenkollektive zum Teil Patienten mit neurogenen Grund- oder Begleiterkrankungen wie Multiple Sklerose und periphere Neuropathien mit aufgenommen und diese Patienten lediglich von der klassischen Indikation bei querschnittgelähmten Patienten mit dyssynergem Miktionsverhalten abgegrenzt wurden. Innerhalb dieser Kollektive sind dann Patienten mit nicht-neurogenem Dysfunctional voiding oft nicht weiter aufgeschlüsselt. Insgesamt zeigen aber die Untersuchungen, so zum Beispiel Kuo im bisher größten publizierten Krankengut mit 103 Patienten, den Effekt der transurethralen Botulinum-Injektion bei Dysfunctional voiding unterschiedlichster Genese. Kuo fand nach transurethraler Botulinum-Injektion

Abb. 4: Transurethrale intramuskuläre Injektion in die Harnblasenwand.

(50–100 MU Botox®) eine Reduktion des maximalen urethralen Verschlussdruckes von durchschnittlich 65 auf 48 cm H_2O, des maximalen Miktionsdruckes von durchschnittlich 62 auf 43 cm H_2O und des Restharnvolumens von durchschnittlich 226 auf 112 ml. Bei 39 von 45 Patienten (= 87 %), die bei chronischem Harnverhalt mit Dauerkatheter versorgt waren, konnte postoperativ der Dauerkatheter entfernt werden [7].

Für Kinder mit Dysfunctional voiding existiert bisher nur der Fallbericht eines siebenjährigen Mädchens, das bei rezidivierenden Harnweginfekten und Enuresis bei Detrusor overactivity und Dysfunctional voiding nach frustanen verhaltenstherapeutischen und medikamentösen Therapieversuchen mittels periurethraler Botulinum-Injektion behandelt wurde. Nach Quadranten-Injektion von 20 MU Botulinum blieb das Kind bei einem follow-up von 18 Montaten ohne weitere Therapie symptomfrei [8].

Tab. 4: Detrusorüberaktivität: Botulinum-Dosierungen bei intramuskulärer Injektion in den M. detrusor vesicae (verteilt auf ca. 30 Einzelinjektionen)

Serotyp	Handelsname	Dosis
BTX-A	Botox®	200-300 MU (Kinder 10-12 MU/kg Körpergewicht)
	Dysport®	750-1000 MU
	Xeomin®	Bisher keine Angaben in der Literatur
BTX-B	Neurobloc®	5000 MU

Neurogene Detrusorüberaktivität

Die neurogene Detrusorüberaktivität stellt nach der Erstpublikation von Stöhrer et al. (1999) heute sicherlich die häufigste Indikation zur Botulinum-Therapie dar [9]. Es wurde in der Zwischenzeit eine Reihe von Studien publiziert, die den therapeutischen Benefit der Botulinum-Injektion zeigen. Exemplarisch seien die Therapieergebnisse an 200 Patienten (davon 167 Patienten mit Querschnittverletzung) dargestellt, die an verschiedenen europäischen Zentren behandelt wurden [10]. Bei diesen Patienten konnte nach Injektion von 300 MU BTX-A im Durchschnitt eine Erhöhung des Harnblasenvolumens von 272 auf 420 ml bei gleichzeitiger Zunahme des Restharnvolumens von 236 auf 387 ml erreicht werden. 132 der 180 inkontinenten Patienten waren nach BTX-A-Injektion komplett kontinent. Der Therapieeffekt war im Durchschnitt neun Monate nachweisbar.

Für den Einsatz von Botulinumtoxin bei neurogener Detrusor overactivity im Kindesalter liegen limitierte Beobachtungen vor. Es handelt sich dabei in der Regel um Kinder mit Meningomyelozele und neurogener Detrusorüberaktivität, die auf die konventionelle Therapie mit oralen Anticholinergika mit und ohne begleitenden intermittierenden Einmalkatheterismus nicht ansprachen. Schulte-Baukloh et al. [11] und Riccabona et al. [12] berichten über 20 bzw. 15 Kinder mit neurogener Detrusorüberaktivität bei Meningomyelozele und erfolgloser konservativer Therapie. Nach transurethraler intramuskulärer Injektion von 10 bzw. 12 MU BTX-A/kg KG vergrößerte sich das durchschnittliche Reflexvolumen sowie die maximale Blasenkapazität signifikant, der maximale Detrusordruck wurde deutlich reduziert (Tab. 7). Bei gleichzeitigem intermittierendem Einmalkatheterismus wurden 13 von 15 Kindern kontinent [12]. Der Effekt der Injektion hielt ca. sechs Monate vor. Bei wiederholten Injektionen waren die urodynamisch messbaren Verbesserungen auch nach fünf Injektionen mit der Erstinjektion vergleichbar, so dass der Therapieeffekt auch bei mehrfacher Injektion nicht verloren ging [13].

Tab. 5: Therapieergebnisse der Doppelblindstudie zur perinealen BTX-A-Injektion bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie [6]

	BTX-A		Lidocain	
	RH (ml)	MUP (cm H_2O)	RH (ml)	MUP (cm H_2O)
Vor Op.	264	109	313	83
30 Tage nach Op.	105	77	263	90
	$p < 0{,}04$	$p < 0{,}06$	$p = 0{,}16$	$p < 0{,}24$

RH = Restharnvolumen
MUP = Maximaler urethraler Druck bei dyssynerger Miktion

Nicht-neurogene Detrusorüberaktivität

Analog zur neurogenen Detrusorüberaktivität wurde BTX-A auch mit Erfolg bei nicht-neurogener Detrusorüberaktivität eingesetzt. Kuo berichtet über 20 Patienten mit Dranginkontinenz, von denen neun Patienten nach Injektion von 200 MU BTX-A wieder kontinent waren, acht Patienten eine Besserung verspürten und nur drei Patienten ohne therapeutischen Benefit blieben. Bemerkenswert ist, dass bei sechs Patienten wegen großer Restharnmengen der intermittierende Einmalkatheterismus notwendig wurde, und dass 15 von 20 Patienten über eine verzögerte und erschwerte Miktionseinleitung berichteten. Der Effekt der BTX-Injektion war urodynamisch über einen Zeitraum von über sechs Monaten nachweisbar [15]. Werner et al. injizierten bei 26 Frauen mit Dranginkontinenz 100 MU BTX-A in den M. detrusor [15]. Bei den Kontrolluntersuchungen waren nach vier Wochen 14 von 26 Frauen, nach zwölf Wochen 13 von 20 Frauen und nach 36 Wochen drei von fünf Frauen kontinent. Bei zwei Frauen wurde ein vorübergehender Einmalkatheterismus notwendig. Flynn et al. konnten bei schwerer Dranginkontinenz bei 20 Frauen eine Reduktion der täglichen Inkontinenzepisoden von durchschnittlich 7/Tag auf 1,66/Tag nach drei Monaten erreichen; danach nahm die Zahl der Inkontinenzepisoden wieder auf 4/Tag zu, so dass in dieser Arbeit der Therapieeffekt über drei Monate nachweisbar war [16].

Popat et al. verglichen den Einsatz von 200 MU bzw. 300 MU Botulinumtoxin bei nicht-neurogener bzw. neurogener Detrusorüberaktivität [17]. Dabei waren die Therapieergebnisse trotz niedrigerer BTX-A-Dosis bei nicht-neurogener Detrusorüberaktivität vergleichbar, mit etwas besseren Therapieergebnissen bei neurogener Detrusorüberaktivität (Tab. 8). Ob diese Tendenz zu besseren Therapieergebnissen bei neurogener Detrusorüberaktivität durch die höhere BTX-A-Dosis hervorgerufen wird, bleibt in der Arbeit ungeklärt. Auch in dieser Untersuchung mußten 69 % der Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität und 19 % der Patienten mit nicht-neurogener Detrusorüberaktivität postoperativ einen intermittierenden Einmalkatheterismus durchführen.

Weitere, zurzeit nicht gesicherte Indikationen für eine Botulinum-Therapie

Interstitielle Zystitis

BTX-A wurde bei Patienten mit klinisch gesicherter interstitieller Zystitis eingesetzt. Im Gegensatz zur Detrusorüberaktivität erfolgte in den vorliegenden Untersuchungen die BTX-A-Injektion in das Trigonum und in den Blasenboden, um die hier vorliegende dichte sensorische Innervation zu treffen, ohne gleichzeitig die Blasenentleerung durch eine chemische Denervierung der Detrusormuskulatur zu beeinträchtigen. Für die in den Arbeiten postulierte Wirkung von Botulinum auf sensorische Nervenfasern gibt es aber zurzeit keine experimentell abgesicherten pathophysiologischen Grundlagen. Smith et al. berichten über einen deutlichen Therapieeffekt bei 13 Patienten mit interstitieller Zystitis nach BTX-A-Injektion in das Trigonum und in den Harnblasenboden mit einer Steigerung der maximalen Blasenkapazität um ca. 58 % und einer Reduktion der Miktionsfrequenz um ca. 45 %. Die Schmerzen besserten sich – gemessen an einer visuellen Analogskala – um 79 %. Die subjektive Befundbesserung war für drei Monate nachweisbar [18]. In einem vergleichbaren Therapieansatz mit simultaner BTX-A-Injektion sowohl in die Detrusormuskulatur (100 MU) wie auch in das Trigonum (100 MU) konnte Kuo dagegen nur bei zwei von zehn Patienten mit interstitieller Zystitis eine subjektive Befundverbesserung erreichen; kein Patient wurde symptomfrei [19]. Kuo, sonst ein Protagonist der Botulinum-Therapie, folgert daraus, dass Botulinum in der Therapie der interstitiellen Zystitis keinen Stellenwert hat.

Tab. 6: Europaweite Ergebnisse der BTX-A-Injektion bei neurogener Detrusorüberaktivität [10]

	RV (ml)	MCBC (ml)	MVP (cm H_2O)	Compl.
Vor Op.	236	272	61	32
12 Wochen nach Op.	387	420	30	72
36 Wochen nach Op.	291	352	44	51
p-value nach 12 Wo.	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0001
p-value nach 36 Wo.	p < 0,01	p < 0,0001	p < 0001	n.s.

RV = Reflexvolumen (Harnblasenvolumen bei reflektorischer Miktion)
MCBC = Mittlere, urodynamisch ermittelte Blasenkapazität (mean cystometric bladder capacity)
MVP = Miktionsdruck (mean voiding pressure)
Compl. = Blasencompliance ml/cm H_20
n.s. = Nicht signifikant

Sonstige Blasenentleerungsstörungen

Erste limitierte Anwendungsbeobachtung bei schlaffer Blase (Detrusor underactivity) oder subvesikaler Obstruktion sind beschrieben [20, 21]. Diese letztendlich bisherigen Einzellfallberichte bedürfen aber der weiteren Überprüfung in größeren Untersuchungsserien.

Zusammenfassung

Sowohl für BTX-A wie auch für BTX-B konnte durch Studien der therapeutische Benefit bei Detru-

Tab. 7: Therapieergebnisse bei BTX-A-Injektion bei neurogener Detrusorüberaktivität im Kindesalter

	RV (ml)		MCBC (ml)		max DP (cm H_2O)	
	präop.	postop.	präop.	postop.	präop.	postop.
Riccabona et al., 2004 (n=15)	72	298	136	297	79	43
Schulte-Baukloh et al., 2005 (n=20)	97	179	163	220	60	35

RV = Reflexvolumen
MCBC = Mittlere, urodynamisch ermittelte Blasenkapazität (mean cystometric bladder capacity)
max DP = Maximaler Detrusordruck (detrusor pressure) bei Miktion

sor-Sphinkter-Dyssynergie sowie bei neurogener sowie nicht-neurogener Detrusorüberaktivität eindrucksvoll belegt werden. Der Therapieeffekt ist in der Regel zwischen sechs und neun Monaten nachweisbar, in Einzelfällen auch über mehr als ein Jahr. Beim nicht-neurogenen Dysfunctional voiding ist die Datenlage limitiert, der therapeutische Benefit nicht sicher nachgewiesen. Die Therapieergebnisse der Botulinum-Injektion bei der interstitiellen Zystitis sind widersprüchlich; die postulierte Wirkung von Botulinumtoxinen auf sensorische Nervenfasern ist nicht experimentell bewiesen und Plazebo-kontrollierte Studien fehlen. Der Einsatz von Botulinum wird sich aber in der Urologie in Zukunft sicherlich auf weitere Indikationen bei Blasenentleerungsstörungen unterschiedlicher Genese ausweiten. Insgesamt hat das Botulinumtoxin die therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der Harnblasenentleerungsstörungen deutlich erweitert.

Literatur:

[1] Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, et al. 2004. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. Eur Urol 46:784-791.
[2] Reitz A, Schurch B. 2004. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. J Urol 171:804-805.
[3] Ghei M, Maraj BH, Miller R, et al. 2005. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. J Urol 174:1873-1877.
[4] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. 1988. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter-dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 139:919-922.
[5] Schurch B, Hauri D, Rodic B, et al. 1996. Botulinum-toxine A as a treatment of detrusor-sphincter-dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. J Urol 155: 1023-1029.
[6] De Sèze M, Petit H, Gallien P, et al. 2002. Botulinum A toxine and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocain controlled study in 13 patients with spinal cord disease. Eur Urol 42:56-62.
[7] Kuo HC. 2003. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. J Urol 170:1908-1912.
[8] Steinhardt GF, Naseer S, Cruz OA. 1997. Botulinum toxin: a novel treatment for dramatic urethral dilatation associated with dysfunctional voiding. J Urol 158:190-191.
[9] Stöhrer M, Schurch B, Kramer G, et al. 1999. Botulinum toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to medical and surgical procedures? Neurourol Urodyn 18:401-402.
[10] Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, et al. 2004. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol 45:510-515.
[11] Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel H. 2003. Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. Eur Urol 44:139-143.
[12] Riccabona M, Koen M, Schindler M, et al. 2004. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. J Urol 171:845-848.
[13] Schulte-Baukloh H, Knispel H, Stolze T, et al. 2005. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. Urology 66:865-870.
[14] Kuo HC. 2005. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. Urology 66:82-87.
[15] Werner M, Schmid DM, Schussler B. 2005. Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective nonrandomized study. Am J Obstet Gynecol 192: 1735-1740.
[16] Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL. 2004. The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. J Urol 172:2316-2320.
[17] Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, et al. 2005. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. J Urol 174:984-989.
[18] Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, et al. 2004. Botulinum toxin A has anti-nociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology 64:871-875.
[19] Kuo HC. 2005. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum a toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. Urol Int 75:170-174.
[20] Kuo HC. 2003. Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. Urology 61:550-554.
[21] Kuo HC. 2005. Prostate botulinum A toxin injection – an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. Urology 65:670-674.

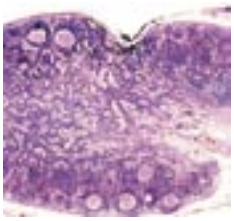
Tab. 8: Vergleich der BTX-A-Injektion bei neurogener und nicht-neurogener Detrusorüberaktivität [17]

	Neurogene Detrusorüberaktivität (300 MU BTX-A) (n = 44)			Nicht-neurogene Detrusorüberaktivität (200 MU BTX-A (n = 31)		
	MCBC (ml)	max DP (cm H_2O)	Inkontinenz Episoden	MCBC (ml)	max. DP (cm H_2O)	Inkontinenz Episoden
Vor Op.	229	61	313	140	62	3,2
16 Wo. nach Op.	427	26	263	327	45	0,6
	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,16$	$p < 0,0008$	$p < 0,027$	$p = 0,016$

MCBC = Mittlere, urodynamisch ermittelte Blasenkapazität (mean cystometric bladder capacity)
maxDP = Maximaler Detrusordruck (detrusor pressure) bei Miktion
Inkontinenz-Episoden = Anzahl an unwillkürlichem Urinverlust/24 Stunden

Verfasser:
Prof. Dr. med. Gerhard Zöller, Urologische Universitätsklinik Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Tel.: (0551) 392641, Fax: (0551) 392213, E-Mail: gzoeller@med.uni-goettingen.de ◄

Welches Risiko bergen okkulte Lymphknotenmetastasen für Prostatakrebs-Patienten?



Der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Prostatektomie gilt als entscheidender Faktor für die Progression bei Patienten ohne Nachweis von Fernmetastasen [1]. Doch anders als bei histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen (N+) sind prognostische und therapeutische Konsequenzen bei so genannten okkulten Lymphknotenmetastasen bislang weitgehend unklar.

Entdeckung okkulter Lymphknotenmetastasen

Seit geraumer Zeit ist bekannt, dass sich bei der histopathologischen Untersuchung (routinemäßig an Hämatoxylin und Eosin-[HE]-gefärbten Schnitten) nicht sicher feststellen lässt, ob aus Tumoren stammende kleinvolumige Zell-Cluster oder isolierte Zellen den Sentinel-Lymphknoten oder andere regionäre Lymphknoten erreicht haben. Diesbezüglich erweisen sich immunhistochemische und molekulargenetische Methoden dem histopathologischen Nachweis als überlegen:

Immunhistochemisch können Epithelzellen in Lymphknoten mit Antikörpern gegen Zytokeratine markiert werden. Der Nachweis, dass solche Epithelzellen der Prostata entstammen, erfolgt durch zusätzliche immunhistochemische Färbung von Prostata-spezifischen Substanzen wie insbesondere PSA [2–4].

Molekulargenetisch lassen sich aus der Prostata stammende Zellen in Lymphknoten und im Blut durch Vermehrung der in ihnen enthaltenen, in Lymphknoten nicht vorkommenden spezifischen mRNS nachweisen. Hierfür eignet sich die mRNS von Kallikrein 2 (hK2) und Kallikrein 3 (hK3 = PSA). Die Vermehrung der mRNS-Sequenzen erfolgt mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR).

Mittels eines hoch sensitiven und spezifischen RT-PCR-Assays für hK2-mRNS ließen sich minimale Mengen maligner Prostataepithelzellen im peripheren Blut nachweisen. Ein solcher positiver Befund bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom vor der Prostatektomie war mit dem erhöhten Risiko verbunden, Metastasen in den pelvinen Lymphknoten vorzufinden [5].

Bei der Anwendung des hK2-mRNS-Nachweises auf archiviertes Lymphknotengewebe ließen sich hK2-exprimierende Zellen in Lymphknoten nachweisen, die bei der routinemäßigen histopathologischen Untersuchung nicht entdeckt worden waren [6].

Prävalenz okkulter Lymphknotenmetastasen

Angaben zur Prävalenz okkulter Lymphknotenmetastasen schwanken je nach untersuchten Tumorstadien und insbesondere auch in Abhängigkeit von der angewandten Nachweismethode:

Mit immunhistochemischen Färbungen für PSA bzw. Prostata-spezifische saure Phosphatase und Zytokeratine – zur Bestätigung des epithelialen Ursprungs von Zellen – ließen sich in einer frühen Untersuchung nur in einem von 32 routinemäßig als N0-befundeten Lymphknoten okkulte Metastasen nachweisen [2].

Auch Clobes et al. (2000) fanden in den Lymphknoten von Patienten mit pT3N0M0-Karzinomen mittels Immunhistochemie nur in wenigen Fällen okkulte Metastasen und hielten insofern eine routinemäßige systematische Suche danach für nicht gerechtfertigt [3].

Eine deutlich höhere Prävalenz an okkulten Lymphknotenmetastasen ermittelten Freeman et al. (1995) ebenfalls mit immunhistochemischen Methoden. Bei der Untersuchung von 95 Lymphknoten, die histopathologisch als negativ eingestuft worden waren, fanden sie mittels monoklonaler Antikörper in 15 Fällen (16 %) Epithelzellen, die zudem PSA-positiv waren. Solche okkulten Lymphknotenmetastasen traten vermehrt bei Patienten auf, deren Primärtumor einen hohen Gleason-Grad aufwies und/oder bei Befall der Samenblasen [4].

Aus derselben Arbeitsgruppe wird in einer aktuellen Arbeit berichtet, dass bei 24 von 180 Prostatakrebs-Patienten (13,3 %), die nach routinemäßiger histologischer Untersuchung als Lymphknoten-negativ (N0) eingestuft worden waren, immunhistochemisch okkulte Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden [7].

Der molekulare Nachweis okkulter Lymphknotenmetastasen mittels einer RT-PCR für PSA-mRNS wurde von Deguchi et al. (1993) erstmals beschrieben. Sie fanden bei vier von 22 Prostatakrebs-Patienten Lymphknotenmetastasen, die zuvor sowohl histopathologisch als auch immunhistochemisch nicht entdeckt worden waren [8].

Von 141 Prostatakrebs-Patienten, deren Lymphknoten histopathologisch als frei von Metastasen eingestuft worden waren, erwiesen sich 70 (49,6 %) bei einer Untersuchung als mittels RT-PCR für PSA und 89 (63,2 %) bei einer RT-PCR-Untersuchung als hK2-positiv [9].

Verschiedene weitere Untersucher, die mittels RT-PCR nach okkulten Lymphknotenmetastasen bei Prostatakrebs-Patienten mit einem pT3N0-Tumor geforscht haben, kamen zum Teil zu kontroversen Ergebnissen. Offenbar ist es möglich, unter Ausschöpfung dieser raffinierten Technik auch noch die „letzte“

ektopische Prostataepithelzelle aufzuspüren. Es fragt sich allerdings, bis zu welcher Nachweisgrenze eine klinische Relevanz vorliegt.

Prognostischer Einfluss okkulter Metastasen

Die Ergebnisse aktueller Studien lassen einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Nachweis okkulter Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit pT3N0-Tumoren und dem Krankheitsverlauf sowie dem Krankheitsergebnis erkennen:

Shariat et al. (2003) zeigten, dass der Nachweis okkulter Prostatakrebsmetastasen in histopathologisch unauffälligen Lymphknoten bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pT3N0) mit einer signifikant verschlechterten Prognose verbunden ist. Es bestand eine hochsignifikante Korrelation zwischen den RT-PCR/hK2-Status und der Tumorprogression, der Absiedelung von Fernmetastasen sowie dem Karzinom-spezifischen Überleben [6].

Mittels Immunhistochemie wurden in einer aktuellen Studie bei 24 von 180 Prostatakrebs-Patienten mit pT3-Tumoren, die nach routinemäßiger histologischer Untersuchung als N0 eingestuft worden waren, okkulte Lymphknotenmetastasen entdeckt. Die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens der Krankheit nach Prostatektomie war bei Patienten mit okkulten Lymphknotenmetastasen deutlich größer als bei Patienten ohne okkulte Lymphknotenmetastasen (Abb. 1). Ebenso war die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens deutlich geringer (Abb. 2). Krankheitsverlauf und -ergebnis waren bei Patienten mit okkulten Lymphknoten ähnlich wie bei Patienten mit histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen [7].

Ferrari et al. (2006) fanden, dass die Menge der mittels Realzeit-RT-PCR ermittelten PSA-mRNS-Kopien in histopathologisch normalen Lymphknoten mit dem Risiko für ein biochemisches Rezidiv im Zusammenhang steht. Nach einem mittleren Follow-up von vier Jahren betrug der Anteil der Patienten ohne biochemisches Rezidiv 77 %, wenn bei ihnen weniger als 100 PSA-mRNS-Kopien nachgewiesen wurden. Bei mehr als 100 solcher Kopien sank die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens eines biochemischen Rezidivs auf 55 %. Die Autoren schlagen vor, die Grenze von 100 PSA-mRNS-Kopien als neues, unabhängiges Staging-Kriterium bei lokalisiertem N0-Prostatakarzinom einzuführen, um Hochrisiko-Patienten mit klinisch relevanten okkulten Mikrometastasen zu identifizieren. Solche Patienten profitieren unter Umständen von zusätzlichen Therapien zur Vermeidung eines biochemischen Rezidivs [10].

FAZIT: Nach gegenwärtigem Kenntnisstand scheint es gerechtfertigt, Prostatakrebs-Patienten mit immunhistochemisch nachgewiesenen okkulten Metastasen als Hochrisiko-Patienten einzustufen. Überaus sensitive RT-PCR-Methoden können wohl aber auch zur Überdiagnose führen.

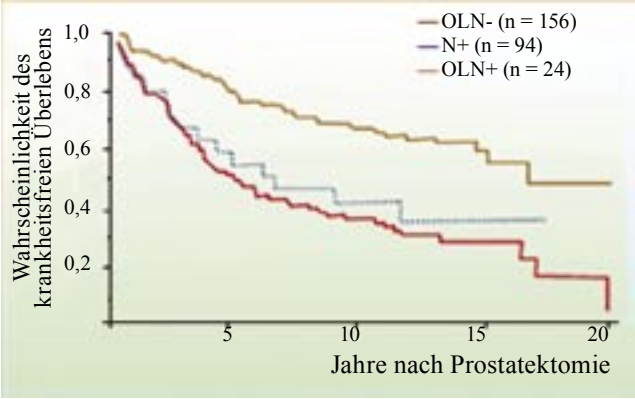


Abb. 1: Zeit bis zum Wiederauftreten der Krankheit nach radikaler Prostatektomie: Prostatakrebs-Patienten mit einem pT3N0-Tumor ohne nachgewiesene okkulte Lymphknotenmetastasen (OLN-) haben ein deutlich geringeres Rezidivrisiko als diejenigen mit okkulten Lymphknotenmetastasen (OLN+). Letztere unterscheiden sich kaum von Patienten mit histopathologisch identifizierten Lymphknotenmetastasen. Prostatakrebs-Patienten mit OLN+-Tumoren sind daher als Hochrisiko-Patienten zu behandeln (nach Pagliarulo V, et al., 2006).

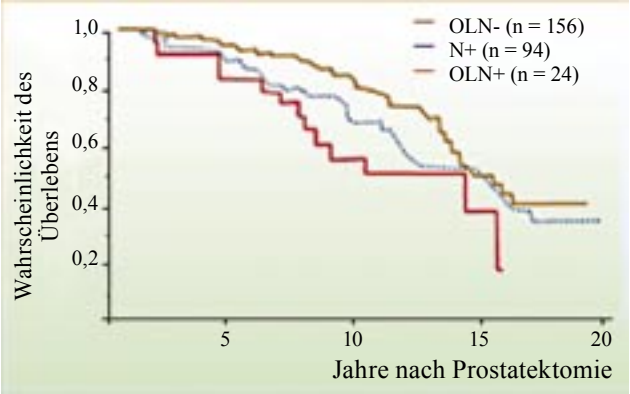


Abb. 2: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie: Prostatakrebs-Patienten mit einem pT3N0-Tumor ohne okkulte Lymphknotenmetastasen weisen auch ein geringeres Risiko bezüglich der Gesamtsterblichkeit gegenüber Patienten mit nachgewiesenen okkulten Lymphknotenmetastasen auf (nach Pagliarulo V, et al., 2006).

Literatur:

[1] Hofer MD, Kuefer R, Huang W, et al. 2006. Prognostic factors in lymph node-positive prostate cancer. Urology 67:1016-1021.

[2] Gomella LG, White JL, McCue PA, et al. 1993. Screening for occult nodal metastases in localized carcinoma of the prostate. J Urol 149:776-778.

[3] Clobes H, Fossa SD, Waehre H, et al. 2000. The immunohistochemical assessment of occult regional lymph node metastases in patients with T3pN0M0 prostate cancer before definitive radiotherapy. BJU Int 85: 270-275.

[4] Freeman JA, Esrig D, Grossfeld GD, et al. 1995. Incidence of occult lymph node metastases in pathologic stage C (pT3N0) prostate cancer. J Urol 154(2 Pt 1):474-478.

[5] Slawin KM, Shariat SF, Nguyen C, et al. 2000. Detection of metastatic prostate cancer using a splice variant-specific reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for human glandular kallikrein. Cancer Res 60:7142-7148.

[6] Shariat SF, Kattan MW, Erdamar S, et al. 2003. Detection of clinically significant, occult prostate cancer metastases in lymph nodes using a splice variant-specific RT-PCR assay for human glandular kallikrein. J Clin Oncol 21:1223-1231.

[7] Pagliarulo V, Hawes D, Brands FH, et al. 2006. Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. J Clin Oncol 24:2735-2742.

[8] Deguchi T, Doi T, Ehara H, et al. 1993. Detection of micrometastatic prostate cancer cells in lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Cancer Res 53: 5350-5354.

[9] Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. 2004. Prognostic value of combined „triple"-reverse transcription-PCR analysis for prostate-specific antigen, human kallikrein 2, and prostate-specific membrane antigen mRNA in peripheral blood and lymph nodes of prostate cancer patients. Clin Cancer Res 10:5808-5814.

[10] Ferrari AC, Stone NN, Kurek R, et al. 2006. Molecular load of pathologically occult metastases in pelvic lymph nodes is an independent prognostic marker of biochemical failure after localized prostate cancer treatment. J Clin Oncol 24:3081-3088.

jfs ◄

Bestimmt der Androgenrezeptor über Rechts- bzw. Linkshändigkeit?

Während der pränatalen Entwicklung kommt es durch Testosteron zur männlichen Prägung des Gehirns. Entsprechend einer Hypothese kann der Androgeneinfluss bei vermehrt in den fetalen Hoden produziertem Testosteron hierbei das Absterben neuronaler Zellen im Gehirn mit dem Ergebnis einer verminderten funktionellen Lateralisation bewirken. In diesem Zusammenhang wurde postuliert, dass ein erhöhter Testosteronspiegel in utero zudem das „Risiko" der Linkshändigkeit beinhaltet. Da die Maskulinität auch durch den (CAG)n-Polymorphismus des Androgenrezeptors beeinflusst wird, wurde untersucht, wie sich die Zahl der CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen auf das Verhältnis von Rechts- und Linkshändigkeit auswirkt (Medland SE, et al., 2005):

Der polymorphe (CAG)n-Abschnitt im Androgenrezeptor-Gen kodiert für eine Polyglutamin-Sequenz in der N-terminalen Transaktivierungsdomäne des Androgenrezeptors. Kurze Polyglutamin-Sequenzen stehen im Zusammenhang mit höherer transkriptorischer Aktivität und einer entsprechend stärker ausgeprägten Androgenität. Insofern könnte nach der sog. Androgentheorie auch eine verstärkte Sensitivität gegenüber Testosteron in utero Einfluss auf die Lateralisation des Gehirns haben.

Zwischen Händigkeit und Sprachlateralisation besteht ein Zusammenhang. Bei 95 % der Rechtshänder ist eine linksseitige Sprachdominanz ausgeprägt, während das bei nur 75 % der Linkshänder der Fall ist.

Die Untersuchungen wurden an gleichgeschlechtlichen monozygoten und dizygoten Zwillingen vorgenommen. Da bekannt ist, dass der (CAG)n-Polymorphismus bei Frauen und Männern zum Teil gegenseitige Effekte bewirkt, wurden neben männlichen auch weibliche Zwillingspaare in die Studie aufgenommen.

Bei kurzer Polyglutamin-Sequenz im Androgenrezeptor tritt vermehrt Linkshändigkeit auf

Bei den männlichen Studienteilnehmern war Linkshändigkeit umso stärker vertreten, je kürzer der (CAG)n-Abschnitt im Androgenrezeptor-Gen war, d.h. je ausgeprägter die Androgensensitivität war. Die Ergebnisse für Frauen zeigten die genau umgekehrte Beziehung.

FAZIT: Die Wahrscheinlichkeit von Linkshändigkeit ist bei Männern erhöht, wenn ihr Androgenrezeptor-Gen eine geringe Zahl an CAG-Wiederholungen aufweist
→ Linksseitigkeit ist eine normale Variante und nicht primär ein ärztlich zu behandelndes Problem. Allerdings weisen Linkshänder häufig eine relativ bilaterale Sprachlateralisation oder eine schwache Sprachlateralisation der linken Hemisphäre auf, was zu Sprachentwicklungsverzögerungen führen kann. *jfs* ◄

Medland SE, Duffy DL, Spurdle AB, et al. 2005. Opposite effects of androgen receptor CAG repeat length on increased risk of left-handedness in males and females. Behav Genet 35:735-744.

Hintergrundinformationen

Geschwind-Behan-Galaburda-Modell
Theorie der Linkshändigkeit und Lateralisation

Das Geschwind-Behan-Galaburda (GBG)-Modell aus den frühen 1980er Jahren beschreibt pränatale Wirkungen des Testosterons. Demnach haben der Ursprung einer anomalen Hemisphären-Dominanz, die Entwicklung verschiedener Immunkrankheiten, die Ausprägung bestimmter kognitiver Fähigkeiten und Fehlentwicklungen im Bereich der Neuralleiste eine gemeinsame Grundlage, die in einer erhöhten pränatalen Testosteronexposition zu suchen ist.

Nach der GBG-Theorie sollte sich bei männlichen Feten, die in utero einem erhöhten Testosteronspiegel ausgesetzt sind, die funktionelle Lateralisation des Gehirns verzögern. Die späteren Knaben und Männer neigten daher verstärkt zur Linkshändigkeit. Entsprechend wären genetische Einflüsse ein allenfalls untergeordneter Faktor bei der Festlegung der Händigkeit.

Beim GBG-Modell handelt es sich um eine spekulative komplexe Theorie. Mit ihr können zahlreiche Aspekte der zerebralen Lateralisation sowie ihre Beziehung zu Lernstörungen, Begabungen und Immundefiziten erklärt werden. Allerdings lieferten Untersuchungen zur Validität der Theorie zum Teil nur unzureichende empirische „Schützenhilfe" für das Modell. Insbesondere ist der Zusammenhang zwischen Linkshändigkeit und Immunstörungen nur für Allergien, Asthma und Colitis ulcerosa signifikant, während für Myasthenia gravis und Arthritis eine negative Korrelation mit der Linkshändigkeit besteht.

Nach der Testosteronhypothese wird die Entwicklung der linken Hemisphäre – insbesondere die des Gyrus temporalis superior – durch Androgeneinflüsse verlangsamt und infolgedessen die Dominanz der rechten Hemisphäre begünstigt. Diese Dominanz wurde später sogar mit einer besonderen Begabung für künstlerisches, musisches oder mathematisches Talent in Verbindung gebracht. *jfs* ◄

Anzeige

Hat eine Überdruckbeatmung bei obstruktiver Schlafapnoe Einfluss auf eine assoziierte Nykturie?

Von obstruktiver Schlafapnoe sind überwiegend Männer betroffen. Damit im Zusammenhang stehend leidet ein Großteil von ihnen zugleich an Nykturie. Häufig neigen solche Patienten – wie auch zahlreiche Ärzte – dazu, der Nykturie keine allzu große Bedeutung beizumessen. Das kann fatale Folgen haben, denn nächtliches Aufstehen birgt insbesondere bei älteren Menschen ein hohes Risiko zu stürzen. Inwieweit eine Behandlung mit kontinuierlicher positiver Überdruckbeatmung eine Nykturie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe bessern kann, wurde im Schlaflabor und in der häuslichen Umgebung untersucht (Margel D, et al., 2006):

Nykturie kann auf eine obstruktive Schlafapnoe zurückzuführen sein. Der pathophysiologische Zusammenhang besteht darin, dass bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe die nächtliche Urinproduktion und die Ausschüttung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) erhöht sind. Offenbar entsteht durch respiratorische Anstrengung während der Obstruktionsphasen ein negativer intrathorakaler Druck, der dem Herzen fälschlicherweise den Eindruck einer vermehrten Volumenbelastung vermittelt. Als Reaktion darauf wird in den Vorhöfen vermehrt ANP produziert, das wiederum die Urinproduktion stimuliert.

An der prospektiven klinischen Studie beteiligten sich 97 Patienten (75 Männer und 22 Frauen). Der Zusammenhang zwischen Nykturie und obstruktiver Schlafapnoe wurde mittels Polysomnographie festgestellt.

Reduktion der Nykturie bereits in der ersten Nacht mit Überdruckbeatmung

Vor der Behandlung betrug die Zahl der Toilettengänge in häuslicher Umgebung im Durchschnitt 2,5 ± 2,4 pro Nacht und reduzierte sich unter der Überdruckbeatmung auf 0,7 ± 0,6 pro Nacht ($p < 0{,}001$). Die entsprechenden Zahlen unter den Bedingungen des Schlaflabors waren 1,1 ± 0,9 bzw. 0,5 ± 0,6 ($p < 0{,}001$). Von den 97 Patienten bewerteten 73 das Behandlungsergebnis als gut bis ausgezeichnet.

Vor Therapiebeginn bestand eine Korrelation zwischen dem Index der respiratorischen Störungen und der Zahl der nächtlichen Toilettengänge. Der Heilungserfolg durch Überdruckbeatmung war bei Patienten mit schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe am größten.

FAZIT: Bei Nykturie im Zusammenhang mit obstruktiver Schlafapnoe lässt sich die Zahl der nächtlichen Toilettengänge durch eine kontinuierliche positive Überdruckbeatmung erheblich verringern.
→ Die kontinuierliche positive Überdruckbeatmung wird von Patienten oft schlecht toleriert. Ist der Leidensdruck aber groß genug, kann der therapeutische Nutzen zur Einsicht in die Notwendigkeit der Behandlung führen. Vielfach ist der Zusammenhang zwischen Nykturie und obstruktiver Schlafapnoe gar nicht bekannt. Bis zu 80 % der Aufwachphasen, die von Patienten der Notwendigkeit zugeschrieben werden, Wasser lassen zu müssen, sind tatsächlich Apnoe-bedingt. *jfs* ◄

Margel D, Shochat T, Getzler O, et al. 2006. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patients with obstructive sleep apnea. Urology 67:974-977.

Hintergrundinformationen

Zusammenhang zwischen Nykturie und obstruktiver Schlafapnoe

Eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) manifestiert sich durch Schnarchen, das in Abständen immer wieder durch Atempausen unterbrochen wird. Während der Phasen des Atemstillstandes sind die oberen Luftwege teilweise oder völlig verschlossen, so dass den Bemühungen, Luft zu holen, ein erheblicher Widerstand entgegensteht.

Die oftmals bei Patienten mit OSA zugleich auftretende Nykturie steht im Zusammenhang mit einer vermehrten Ausscheidung von Wasser und Natriumchlorid während des Schlafens. Neuere Untersuchungen haben ferner ergeben, dass bei Patienten mit OSA nicht allein eine vermehrte Urinproduktion in der Nacht auftritt, sondern die Homöostase des Wasserhaushalts insgesamt gestört ist. Das deckt sich mit Berichten, wonach Ödeme in den Beinen als Marker für OSA dienen können.

Über eine Besserung der Harnbeschwerden bei OSA-Patienten unter einer kontinuierlichen positiven Überdruckbeatmung ist wiederholt berichtet worden. Der Zusammenhang zwischen OSA und Nykturie wird in einer Beeinflussung der endokrinen Herzfunktion während der Apnoephasen gesehen. Durch die hierbei aufgebrachte respiratorische Anstrengung kommt es zu intrathorakalen negativen Druckschwankungen. Dieser führt zu einer Dehnung der myokardialen Wand, die das Herz als vermehrte Volumenbelastung „fehlinterpretiert". In den Vorhöfen bewirkt dieser Stimulus in Verbindung mit der Hypoxie eine vermehrte Bildung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP). Erhöhte Spiegel an ANP im Serum bzw. Urin sind bei Patienten mit OSA in der Mehrheit einschlägiger Untersuchungen nachgewiesen worden. Darüber, ob in den Vorhöfen und Ventrikeln auch B-Typ-natriuretisches Hormon (BNP; brain-derived natriuretic peptide) während apnoeischer Phasen gebildet wird, liegen diskrepante Ergebnisse vor.

Die Beeinflussung des Blutdrucks und die Flüssigkeitsregulierung durch ANP und BNP kommt über die Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, die Hemmung der Natriumresorption in den Nieren und die Reduktion der Renin- und Aldosteronsekretion zustande. *jfs* ◄

Was verursacht ein verändertes sekundäres Geschlechterverhältnis in Krisenzeiten?

Das sekundäre Geschlechterverhältnis, d.h. der Anteil neugeborener Knaben sinkt, wenn die Mutter übermäßigen Belastungen aus der Umwelt ausgesetzt ist. Hierbei kann es sich um Natur- oder menschengemachte Katastrophen, um ökonomische oder politische Zerrüttung und um Terrorangriffe (Catalano R, et al., 2005) handeln. In Fachkreisen werden zwei Theorien kontrovers diskutiert, die jeweils erklären sollen, wie es infolge äußerer Ereignisse zu den Einbrüchen bei männlichen Neugeborenen kommt. Zwischen diesen Theorien sollte anhand von Daten aus schwedischen Registern der Jahre 1751 bis 1912 unterschieden werden (Catalano R, Bruckner T., 2006):

Theorie 1: Reproduktiver Eigennutz der Mutter führt zum Abtöten schwacher Embryonen/Feten

Nach beiden Theorien hat sich durch natürliche Selektion eine Strategie herausgebildet, bei der Schwangere ihren Fortpflanzungserfolg bereits für die übernächste Generation sichern wollen. Ihre Chance auf Enkelkinder ist bei Töchtern größer als bei schwächlichen Söhnen, so dass bei ungewöhnlicher Belastung vermehrt schwache männliche Embryonen/Feten abgetötet werden. Letzteres eröffnet die Aussicht auf eine schnellere erneute Schwangerschaft, die eventuell zu weiblichen Nachkommen führt. Diese aus archaischen Epochen stammende Prägung soll bis in die heutige Zeit konserviert worden sein. Die Theorie besagt, dass Schwangere alle Embryonen/Feten spontan abortieren, die ein hypothetisches Kriterium für „Überlebenswertigkeit“ verfehlen. Diese Messlatte wird durch äußere Belastung angehoben. Dem fallen vermehrt die ohnehin durchschnittlich schwächeren männlichen Embryonen/Feten zum Opfer.

Theorie 2: Außergewöhnliche Belastungen der Mutter schädigen Embryonen/Feten in utero

Die Belastung der Mutter wirkt sich in utero auf alle Embryonen/Feten negativ aus, so dass deren Überlebensfähigkeit sinkt, ohne dass die Mutter verstärkt dazu neigt, schwächere Feten zu abortieren. Auch bei dieser Theorie trifft es in erster Linie vermehrt schwächere männliche Embryonen/Feten.

Wie lässt sich zwischen beiden Theorien unterscheiden?

Nach beiden Theorien kommt es infolge von exzessivem Stress zu einer verminderten Geburtenrate, die insbesondere Knaben betrifft, d.h. das sekundäre Geschlechterverhältnis sinkt. Allerdings bleibt nach Theorie 1, bei der die „Überlebenswertigkeit“ entscheidend ist, unter den geborenen Knaben eine gestärkte Population übrig, denen als Kohorte eine längere Lebenserwartung beschieden sein sollte als wenn – wie in weniger turbulenten Zeiten – auch die schwächeren geboren worden wären.

Im Unterschied dazu werden nach Theorie 2 solche schwächeren Knaben ebenfalls geboren. Denn es wird nicht das Kriterium für „Überlebenswertigkeit“ angehoben, sondern die Konstitution und damit die Überlebensfähigkeit aller sinkt, so dass zwar auch vermehrt Aborte insbesondere männlicher Embryonen/Feten zu verzeichnen sind, aber es werden weiterhin schwache Individuen ausgetragen, die nach Theorie 1 eliminiert würden. Die Lebenserwartung solcher Geburtsjahrgänge sollte geringer sein als in Jahrgängen mit einem höheren sekundären Geschlechterverhältnis.

Schwedische Bevölkerungsstatistiken stehen im Einklang mit Theorie 1. Aus dem sekundären Geschlechterverhältnis der in Schweden zwischen den Jahren 1751 und 1912 geborenen Jungen und Mädchen und der Lebensspanne der jeweiligen männlichen Geburtskohorte lässt sich auf eine negative Korrelation schließen. Das steht im Einklang damit, dass Schwangere bei sehr starker umweltbedingter Belastung von sich aus vermehrt schwache Embryonen/Feten abortieren.

Geschlechterverhältnis bei der Zeugung bleibt unverändert

Verschiedenen Theorien zufolge könnte in Stress-Situationen auch die Konzeption von Mädchen begünstigt sein. Zurückzuführen sei dies auf eine herabgesetzte Motilität der Spermien und auf eine verringerte Koitus-Häufigkeit. Hieraus würde zunächst eine Verschiebung der primären Geschlechterverteilung resultieren, die sich in der Folge auch in der sekundären Geschlechterverteilung niederschlägt.

Anhand der Reaktion auf die Ereignisse vom 11. September in New York lässt sich diese Theorie widerlegen. Zwar sank in der Folgezeit unter dem Eindruck des Terroranschlags die Rate männlicher Neugeborener, doch im fraglichen Zeitraum des folgenden Jahres zeigte die sekundäre Geschlechterverteilung bei den Neugeborenen keine Auffälligkeiten.

FAZIT: Offenbar veranlasst der evolutionäre Zwang zur Arterhaltung Schwangere dazu, bei außergewöhnlicher äußerer Belastung vermehrt schwächere männliche Embryonen/Feten abzutöten.
→ Auch wenn die Befunde dieser Studie in erster Linie Demographen und Evolutionsbiologen interessieren dürften, könnten sie doch auch dazu beitragen, Risikofaktoren für stressbedingte psychiatrische und somatische Krankheiten zu erkennen. *mai* ◄

Catalano R, Bruckner T. 2006. Secondary sex ratios and male lifespan: damaged or culled cohorts. Proc Natl Acad Sci USA 103:1639-1643.
Catalano R, Bruckner T, Gould J, et al. 2005. Sex ratios in California following the terrorist attacks of September 11, 2001. Hum Reprod (England) 20:1221-1227.

HIM-Studie zur Prävalenz des Hypogonadismus

Ältere Diabetiker und Adipöse haben doppeltes Risiko für einen Testosteronmangel

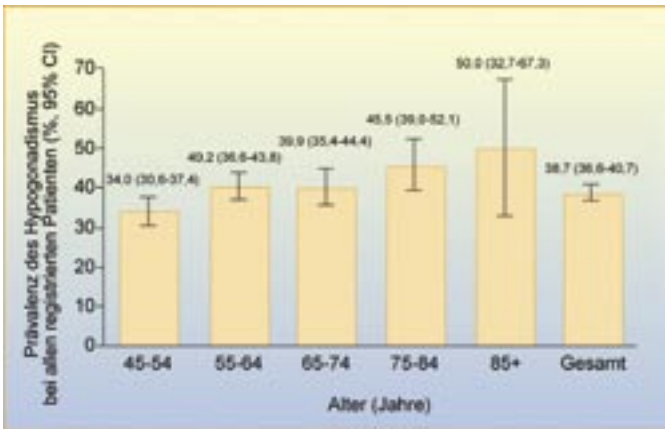
Die Inzidenz eines Testosteronmangels liegt mit knapp 40 % in der Hausarztpraxis bei Männern im Alter von 45 Jahren und mehr relativ hoch. Diabetiker und übergewichtige Männer laufen dabei ein doppelt so hohes Risiko (OR: 2,09 bzw. 2,38) wie Patienten ohne diese Endokrinopathien, was offensichtlich oft nicht bedacht wird.

Zu diesem Ergebnis führte die so genannte HIM(hypogonadism in males)-Studie, die aktuell im International Journal for Clinical Practice publiziert wurde [1]. An der Untersuchung nahmen 95 Praxen – je zur Hälfte hausärztlich bzw. internistisch ausgerichtet – teil. Insgesamt wurden 2 162 „Normalpatienten" im Alter von 45 Jahren und höher eingeschlossen, die überwiegend zur Routineuntersuchung gekommen waren. Das durchschnittliche Alter der Männer lag bei 60 Jahren; mit einem mittleren Body Mass Index (BMI) von 29,7 kg/m² waren sie relativ übergewichtig. Mehr als ein Fünftel (23 %) der Männer waren Diabetiker.

Über ein Drittel (38,7 %) der Patienten wies ein Gesamt-Testosteron von weniger als 300 ng/dl (entsprechend 10,4 nmol/l) und damit einen Testosteronmangel auf. Von den 836 hypogonadalen Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt nur 80 eine Testosteronsubstitution – also nur ein knappes Zehntel. Das Testosterondefizit wurde erwartungsgemäß mit steigendem Alter häufiger diagnostiziert: Für jede Dekade wurde eine Zunahme um 17 % ermittelt. Männer über 65 Jahre waren 1,26-mal häufiger betroffen als 45- bis 64-Jährige.

Die hypogonadalen Männer ohne Testosterontherapie (n = 756) wiesen signifikant häufiger bekannte Symptome des metabolischen Syndroms auf als eugonadale Patienten: Männer mit Diabetes waren zu 50 % hypogonadal, Hypertoniker zu 42 %, Adipöse (BMI > 25 kg/m²) zu 52 % und Patienten mit Hyperlipidämie zu 40 %.

Anders ausgedrückt heißt das: Die Wahrscheinlichkeit für einen Hypogonadismus steigt beim Vorliegen von Erkrankungen wie Bluthochdruck (OR: 1,84), Hyperlipidämie (OR: 1,47), Diabetes (OR: 2,09), Adipositas (OR: 2,38), Prostataerkrankung (OR: 1,29) und Asthma oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (OR: 1,40).



Altersspezifische Prävalenz des Hypogonadismus (nach [1]).

In ihrem Resümee betonen die Autoren, dass es sich angesichts der hohen Prävalenz des Hypogonadismus speziell bei älteren adipösen Männern und Diabetikern lohnt, genauer auf einen möglichen Testosteronmangel zu achten – ihr Risiko ist gegenüber gesunden Männern gleichen Alters verdoppelt. Eine Inzidenz dieses Ausmaßes in der Hausarztpraxis erfordert eine besondere Aufmerksamkeit der Ärzte. Ein Testosteronmangel kann sich negativ auf die Gesundheit und die Lebensqualität von Männern auswirken und erhöht das Risiko für sexuelle Störungen, psychische Verstimmungen, Veränderungen der Knochendichte und der Körperzusammensetzung sowie ein allgemein vermindertes Wohlbefinden. Wenn Patienten die Praxis mit Problemen aufsuchen, die häufig mit niedrigen Testosteronwerten vergesellschaftet sind, sollte ein Hypogonadismus abgeklärt werden. Bei entsprechenden Symptomen und fehlenden Kontraindikationen sollte eine Therapie erwogen werden, so die Autoren der Studie, die vom Unternehmen Solvay Pharmaceuticals unterstützt wurde.

Für den Beginn einer Testosterontherapie eignet sich die physiologische Substitution mit einem Gel (wie Androtop® Gel). Für dieses Präparat liegen umfangreiche Langzeitdaten vor. Danach verbessert sich die Symptomatik anhaltend über drei Jahre – speziell hinsichtlich der Stimmung, Körperzusammensetzung, Knochendichte und Sexualfunktion. Bei Patienten mit Testosteronwerten unter 12 nmol/l (= 345 ng/dl) steigen Erektionsfähigkeit und sexuelle Zufriedenheit. Auch bei Sildenafil-Versagern mit Hormondefizit ist nach Testosterongabe eine bessere sexuelle „performance" nachgewiesen.

Unter langfristiger Hormongabe nimmt die Knochendichte zu, an der Lendenwirbelsäule stärker als an der Hüfte. Dieser Effekt ist auch bei Männern nachgewiesen, die aufgrund einer therapiebedürftigen benignen Prostatahyperplasie zusätzlich mit Finasterid behandelt wurden. Das aufgrund des Hypogonadismus verminderte Prostatavolumen nimmt unter der Hormontherapie zu – allerdings nur bis zur Größe eugonadaler Männer. Ähnlich ist die Situation beim PSA. Sicherheit gibt auch hier die Langzeitstudie: Im Verlauf von 36 Monaten stieg der PSA-Wert durchschnittlich auf 1,11 ng/ml und verblieb damit – wie erwartet – im Normbereich.

Literatur:

[1] Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. 2006. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract 60:762-769.

Le ◄

Nach der HIM-Studie haben speziell ältere Männer mit den Volkskrankheiten Adipositas, Diabetes und Hypertonie ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Testosteronmangel. Die praktischen Konsequenzen dieser aktuellen Untersuchung erläutert der Androloge Professor Hermann Behre von der Universität Halle:

? Unterstützen Sie die Schlussfolgerung der Autoren, bei diesen Patientengruppen routinemäßig ein Hormondefizit zu überprüfen?

Für den klinischen Nutzen eines reinen Labor-Screenings fehlt bisher der evidenzbasierte Nachweis. Sollten sich aber z.B. bei Patienten mit Diabetes mellitus Symptome eines Testosteronmangels zeigen, empfehle ich durchaus eine entsprechende Laboranalyse.

? Bei Adipösen ist die Diagnose ja nicht ohne Tücken?

Die Testosteronwerte im Blut werden durch die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) mitbestimmt. In einer aktuellen Auswertung der Massachusetts Male Aging Study, die diesen Monat im European Journal of Endocrinology publiziert wird, zeigt sich, dass bei einer Gewichtszunahme die SHBG- und Gesamt-Testosteron-Konzentration sinken kann, ohne dass es zu einer Verminderung der Konzentration des freien oder bioverfügbaren Testosterons kommt. Ich empfehle daher bei allen klinischen Konstellationen, die zu einer Änderung des SHBG-Spiegels führen können, z.B. bei einer Gewichtszunahme oder bei höherem Alter, für die richtige Diagnosestellung auch eine Bestimmung des SHBG.

Prof. Dr. med.
Hermann Behre
(Halle)

? Reicht eine einmalige Bestimmung der Laborwerte aus?

Da es z.B. bei akuten Erkrankungen zu einer transienten Verminderung der Testosteronspiegel kommen kann, empfehle ich eine zumindest zweimalige Bestimmung.

? Welche Kriterien müssen vor dem Beginn einer Testosterontherapie unbedingt erfüllt sein?

Das Entscheidende ist die fachkundige Diagnostik der Ursache des Hypogonadismus. Tritt der Testosteronmangel z.B. aufgrund von Begleiterkrankungen auf, sollte zunächst immer versucht werden, diese zu behandeln, oder ggf. eine Änderung des Lebensstils zu erreichen. Ist eine Normalisierung hierdurch nicht möglich, kann bei klinischen Symptomen eines Androgendefizits und gleichzeitigem laborchemischem Nachweis erniedrigter Testosteronspiegel eine entsprechende Substitutionstherapie initiiert werden, selbstverständlich nach Ausschluss von Kontraindikationen und entsprechender sorgfältiger Aufklärung des Patienten.

Herr Professor Behre, wir bedanken uns für das Gespräch. ◄

Pharma-Informationen

Den übergewichtigen Mann gefährden kardiometabolische Risikofaktoren

Männer mit einem „Bäuchlein“ sind besonders gefährdet. Denn dick ist nicht gleich dick. Entscheidend ist, an welchen Körperstellen sich das überschüssige Fett einlagert. Um frühzeitig Männer mit einem erhöhten Risiko für ein kardiometabolisches Syndrom erkennen zu können, sollte regelmäßig der Bauchumfang gemessen werden. Ab einem Wert von 102 cm ist die Gefahr von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einem Typ-2-Diabetes deutlich erhöht.

Das bedeutet, dass durch eine Änderung der Lebensweise – also durch eine regelmäßige körperliche Belastung und eine Ernährungsumstellung auf eine hypokalorische Kost – das intraabdominale Fettdepot reduziert werden kann, was zu einer Besserung der Insulinsensitivität und zu einer günstigen Beeinflussung der kardiometabolischen Risikofaktoren führt.

Mit Rimonabant, dem ersten selektiven Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten, steht seit September 2006 ein Medikament zur Verfügung, das diese Maßnahmen unterstützen kann. Zugelassen – zusätzlich zu Diät und Bewegung – ist der CB_1-Blocker in Deutschland zur Behandlung übergewichtiger Menschen, die einen oder mehrere Risikofaktoren (Diabetes mellitus Typ 2; Lipidstoffwechselstörung) aufweisen.

Das Endocannabinoid-System (EC-System) ist ein endogenes physiologisches System, das bei der Regulierung der Energiehomöostase eine Schlüsselrolle spielt. CB_1-Rezeptoren werden an verschiedenen Orten unseres Organismus exprimiert: Fettgewebe, Muskeln, Leber, Gehirn.

Rimonabant ist in der Lage, die Aktivität des EC-Systems zu regulieren, indem es selektiv die CB_1-Rezeptoren an verschiedenen Orten des Organismus blockiert.

Einführungspressekonferenz:„Neue Perspektiven – Mit dem richtigen Fahrplan für ein gesundes Herz“, Hamburg, 16.08.2006, Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *RR* ◄

Jahrestreffen der deutschen Andrologen

Ganz im Zeichen der Männergesundheit

Zur diesjährigen 18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie in Düsseldorf kamen ca. 350 Ärzte, um über Infertilität, Hypogonadismus, erektile Dysfunktion, den alternden Mann und kontrazeptive Methoden für den Mann zu diskutieren. In seiner Eröffnungsrede bezeichnete es Professor Eberhard Nieschlag (Münster) als großen Erfolg, dass Andrologie nach 20-jährigem „Kampf" in die Weiterbildungsordnung für Ärzte aufgenommen worden ist. Nach dem diesbezüglichen Beschluss im Jahr 2004 kam dessen Umsetzung allerdings nur zögerlich in Gang. Mittlerweile gibt es in Deutschland aber immerhin bereits 150 geprüfte Andrologen.

Warum ist Andrologie so wenig sichtbar?

Im Vergleich zur Gynäkologie ist Andrologie kein fest implementiertes Gebiet, stellte Nieschlag fest. Die Deutsche Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie wurde 1876 gegründet und hat ca 4 000 Mitglieder. Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie wurde hingegen erst 1975 ins Leben berufen und hat heute etwa 500 Mitglieder. Frauen nehmen zudem medizinische Vorsorgeangebote besser an als Männer. Männer sehen Medizin eher als Reparaturdienst. Doch in Anbetracht der etwa 40 Mio. Männer in Deutschland, von denen ca. sieben Prozent Fertilitätsstörungen haben, und angesichts der zunehmenden Überalterung sollte Andrologie im Bewusstsein der Ärzte weiter geschärft werden.

Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag (Münster): „Männerarzt darf sich nur ein Arzt nennen, der von der Landesärztekammer andrologisch geprüft ist."

„Da die Bezeichnung ‚Männerarzt' mit der Zusatzbezeichnung ‚Andrologie' als identisch und verwechselbar betrachtet wird, stellt die Ständige Konferenz ‚Ärztliche Weiterbildung' fest, dass diese Bezeichnung nur in Verbindung mit der erfolgreich erworbenen Zusatzweiterbildung ‚Andrologie' geführt werden darf."

ED-Therapie quo vadis?

Potenzprobleme sind ein typischer Fall für die Andrologie-Sprechstunde. Die Phosphodiesterase-5(PDE5)-Hemmer haben die ED-Therapie revolutioniert und sich mittlerweile fest etabliert. Doch was wird die Zukunft bringen? Könnten neue PDE5-Inhibitoren wie Avanafil die ED-Therapie noch einmal „umkrempeln"? Auf diese und weitere in die Zukunft gerichteten Fragen ging Dr. Eugen Plas (Wien) in seinem Vortrag ein. Er stellte die Vision von Gentherapie, den Einsatz von Wachstumsfaktoren und die Prävention in den Mittelpunkt seiner Ausführungen.

Gentherapien zur Behebung einer ED wurden im Tierversuch bereits erfolgreich getestet. Ratten wurde humanes maxi-K-Gen, das Gen für einen Kaliumionenkanal, in die Penismuskulatur injiziert: Hierdurch stieg der intrakorporale Druck nach nervaler Stimulation signifikant an. Andere Organsysteme seien durch die Gentherapie nicht beeinflusst worden. Es handelt sich um eine Therapieoption, die besonders bei altersbedingter ED hilfreich sein könnte, denn mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der Kaliumkanäle in der Penismuskulatur ab.

Vielversprechend scheint der Einsatz von Wachstumsfaktoren (Immunophilin) nach radikaler, Nerven schonender Prostatektomie zu sein. Hypothetischen Überlegungen zufolge kann hierdurch das Wachstum geschädigter Nerven induziert werden.

Prävention sollte in Zukunft stärker in den Vordergrund rücken. Einsichtige Männer könnten bekannte ED-Risikofaktoren wie Hypertonie und Hypercholesterinämie durch einen geänderten Lebensstil von vornherein vermeiden. *mk* ◄

Erhöhtes Prostatakarzinom-Risiko bei Testosteronausgleich?

Ob eine Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer das Prostatakarzinom-Risiko erhöht, lässt sich wissenschaftlich nur schwer nachweisen bzw. widerlegen. Das Problem: Allein um einen Anstieg um 50 % zu belegen, wäre eine Studie mit 10 000 Männern über 12,9 Jahre notwendig, erklärte Professor Hermann Behre (Halle). Das Prostatavolumen jedenfalls steigt nach einer Cochrane-Analyse und seinen eigenen Daten nicht über den Bereich hinaus an, der für eugonadale Männer als Normwert gilt. *Le* ◄

Zukunft der Testosterontherapie

Selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren werden á la longue in der Andrologie weniger Bedeutung erlangen als „vernünftige" Substanzen zur Testosterontherapie. Ganz sicher ist sich Professor Eberhard Nieschlag (Münster), dass die Pharmakogenetik zukünftig in die Anwendung einbezogen wird.

Wie der Androloge weiter ausführte, sind auch skrotale Implantate, die kontinuierlich Testosteron freisetzen, als neue Anwendungsformen denkbar. Als noch eleganter stufte er eine Möglichkeit ein, die sich allerdings erst entfernt am Horizont abzeichnet: Wenn es gelingt, aus Stammzellen Leydig-Zellen zu „produzieren" und diese zu transplantieren, wäre eine pharmakologische Substitution des männlichen Geschlechtshormons überflüssig. *Le* ◄

Apoptotische Spermien per Säule „aussortieren“

Einen neuen Vorschlag zur Aufbereitung von Samenproben hat Thomas Winkle mit dem MACS-System vorgestellt. Im Vergleich mit der Dichtegradienten-Zentrifugation wurden in Ulm mit dieser Methode apoptotische Spermatozoen stärker reduziert. Die Gretchenfrage, ob sich dadurch die Erfolgsraten einer assistierten Reproduktion erhöhen lassen, ist allerdings noch offen.

Das Prinzip: Bei apoptotischen Zellen ist Phosphatidylserin auf der Außenseite der Zellmembran exponiert, das sich an Annexin V binden lässt. Diese Substanz wird in eine Säule eingebracht, das Ejakulat darüber gegeben – die apoptotischen Spermatozoen werden festgehalten. Im Eluat ist der Anteil von Spermien mit DNS-Fragmentierung nach diesem Reinigungsschritt um rund 47 % reduziert, wie der Referent anhand von 33 Patientenproben darlegte. Im Vergleich dazu ergab die Dichtegradienten-Zentrifugation eine schlechtere Rate; dabei verringerte sich der Anteil apoptotischer Spermatozoen nur um 24 %. *Le* ◄

ICSI: Notfalls auch überstreckte Formen wählen

Einen praktischen Tipp für die Selektion von Spermien aus Proben mit ausschließlich pathologisch geformten Spermatozoen hatte Professor Gerhard Haidl (Bonn) parat: „Wählen Sie für die ICSI in diesen Fällen am besten überstreckte Formen aus.“

Zur Begründung verwies der Androloge auf die Beobachtung, dass solche überstreckten Spermien im Vergleich zu Spermatozoen mit anderen morphologischen Störungen in der Regel eine bessere Chromatin-Kondensation und Fertilisationsfähigkeit aufweisen. Insgesamt sei bei abnormer Morphologie immer von einer erhöhten Aneuploidierate auszugehen. Wann immer möglich, sollten deshalb für eine ICSI möglichst normal geformte Spermatozoen ausgewählt werden. *Le* ◄

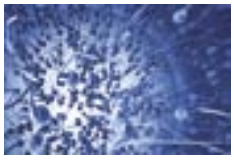
Klinefelter und Kinderwunsch: TESE vor Substitution?

Wird das Klinefelter-Syndrom bereits bei Jugendlichen entdeckt, ist eine Kryokonservierung von Spermien zu diskutieren. Wird das Syndrom bei jungen Männern mit Kinderwunsch diagnostiziert, sollte vor der Androgensubstitution eine therapeutische Hodenbiopsie (testikuläre Spermienextraktion; TESE) erwogen werden.

Die Therapie der Wahl bei Klinefelter-Patienten ist – wie bei allen Formen des primären Hypogonadismus – die Substitution von natürlichem Testosteron. Dies bewirkt allerdings eine negative Rückkoppelung, so dass hierdurch eine noch bestehende Spermatogenese praktisch zum Erliegen kommt.

Betroffen sind etwa ein bis zwei von 1 000 Männern. Sie sind an kleinen, festen Hoden und meist marginaler Spermienproduktion zu erkennen, so PD Dr. med.Michael Zitzmann aus Münster. Spätestens bei Problemen mit der Familienplanung haben Andrologen in Kinderwunschzentren dann mit wenigen oder fehlenden Spermien „zu kämpfen“: Aus ungeklärten Gründen versiegt die Spermienproduktion bei diesem Syndrom meist kurz nach der Pubertät. Auch wenn sich noch Samenzellen finden, die Erfolgsraten sind selbst mit modernen Techniken der assistierten Reproduktion deutlich vermindert.

Diese Tatsache sollte bei einer Diagnose in jungen Jahren zumindest angesprochen und die entsprechenden Maßnahmen – etwa eine Kryokonservierung von Spermien oder Hodengewebe – angeboten werden, so der Konsens der Experten. *Le* ◄



„Selbstbeteiligung“ bei IVF/ICSI steigert Nachfrage nach Insemination mit Fremdsamen

Seit der Gesundheitsreform werden donogene Inseminationen zunehmend häufiger vorgenommen: Von 3598 Zyklen im Jahr 2003 stieg die Zahl über 4 151 im Folgejahr bis auf 5 568 im vergangenen Jahr an. Als sehr erfolgreich bezeichnete Professor Thomas Katzorke (Essen) auch die In-vitro-Fertilisation im heterologen System. Hierbei werden Schwangerschaftsraten von rund 40 % berichtet, so der Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft donogene Insemination. *Le* ◄

Azoospermie Genetische Untersuchungen lohnend

Bei Männern mit Azoospermie ist ein genetisches Screening lohnend: In immerhin 15 bis 20 % der Fälle lassen sich Chromosomenanomalien „dingfest“ machen, erklärte Professor Manuela Simoni (Münster).

Allein Klinefelter-Patienten machen einen Anteil von knapp 12 % aus. Mutationen (einschließlich CTRF-Gen-Mutationen), die zu obstruktiven Veränderungen führen, sind mit etwa 4 % beteiligt. Ein sekundärer Hypogonadismus infolge genetischer Veränderungen findet sich in knapp 3 % der Fälle von Azoospermie, und Deletionen auf dem Y-Chromosom stellen immerhin noch fast 2 %.

In Münster wurde bei 40 von 1 420 Sterilitätspatienten, die eine Samendichte von unter 1 Mio./ml

aufwiesen, eine derartige Deletion diagnostiziert. Bei diesen Veränderungen im AZF-Gen sind die Chancen auf eine Vaterschaft von der Art der Deletion abhängig. Wie Simoni darlegte, besteht bei Mutationen im AZFa-, AZFb- und AZFbc-Gen kaum die Aussicht, Spermien in den Hoden zu finden, während das Ergebnis der testikulären Spermienextraktion bei AZFc-Deletionen in der Hälfte der Fälle positiv ist.

Nach Worten der Referetin ist zudem zu beachten, dass es im Bereich des AZFc große und kleine – partielle – Deletionen gibt. Die partiellen Deletionen entsprechen eher einem Polymorphismus; dieser kann die Fertilität beeinträchtigen, muss es aber nicht. In Fernost findet sich eine entsprechende Mikrodeletion bei 25 % der Männer. Andere Polymorphismen – etwa im Bereich des USP-26-, des POLG und des MTHFR – sind laut Simoni nur als Kofaktoren zu sehen. *Le* ◄

Induzierung von Schwangerschaften auch in quasi aussichtslosen Fällen männlicher Infertilität

Die assistierte Reproduktion ist für Professor Thomas Katzorke (Essen) auch bei Männern mit deutlich erhöhtem FSH-Wert (> 20 IU/ml) einen Versuch wert. Im Gegensatz dazu sehen die Münsteraner Reproduktionsmediziner bei solchen Patienten keine Chancen für die Induktion einer Schwangerschaft. Der Essener Gynäkologe kann sich diesbezüglich auf ausgetragene Schwangerschaften in der eigenen Praxisklientel berufen.

In der einfachsten Stufe der Sterilitätsbehandlung, der intrauterinen Insemination (IUI), hält Katzorke eine gleichzeitige Stimulation mit Clomifen oder Gonadotropinen für unabdingbar, um akzeptable Schwangerschaftsraten zu erreichen (kumulativ bis zum 3. Zyklus etwa 20 %). Da nach dem 4. Zyklus hierbei nur wenige Graviditäten eintreten, sieht er nach drei bis vier Zyklen den Übergang auf eine IVF/ICSI-Behandlung als sinnvoll an. Das Alter der Frau und die Dauer der Infertilität sind dabei die wichtigsten prognostischen Faktoren.

Durch die Spermiuminjektion in das Oolemma (ICSI) der Eizelle wird der männliche Faktor quasi eliminiert; die Schwangerschaftsraten bezifferte Katzorke auf 32 bis 33 % pro Transfer. Deutlich niedriger als bei ejakulierten Spermien liegen die Fertilisationsraten beim Einsatz testikulärer Spermatozoen (61 versus 81 %); wenn jedoch eine Befruchtung eintritt, sind pro Transfer normale Schwangerschaftsraten zu erwarten, so der Referent. *Le* ◄

AMH als Prognosemarker für TESE geprüft

Anhand der Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) ist mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit vorherzusagen, ob sich bei Männern mit Azoospermie in einer Hodenbiopsie Spermien für eine intrazytoplasmatische Spermiuminjektion (ICSI) finden lassen. Kostengünstiger wäre allerdings der Glukosidase-Test.

Dr. Martin Petsch hat den AMH-Spiegel bei 238 Männern bestimmt, die sich in seiner Düsseldorfer Kinderwunschpraxis vorgestellt haben. In 58 Fällen lag eine Azoospermie vor. Anhand des Schwellenwertes von 3,6 ng/ml ließ sich nach Angaben von Petsch mit 97 %iger Sicherheit voraussagen, ob eine obstruktive oder eine nicht-obstruktive Form der Azoospermie vorlag. Der Androloge stufte deshalb das AMH als sinnvollen Prognosemarker für eine testikuläre Spermiuminjektion (TESE) ein. Professor Eberhard Nieschlag verlässt sich in Münster dagegen auf die Glukosidase – der Test ist eben erheblich billiger. *Le* ◄

Samenqualität

Jahreszeitliche Schwankungen nicht bestätigt

Saisonale Schwankungen der Samenparameter sind trotz zahlreicher Berichte in der Literatur wohl eher eine Mär denn Realität. Signifikante Effekte konnte Dr. Saad Elzanaty (Malmö) bei einer systematischen Analyse der publizierten Studien nicht nachweisen. Es ließ sich allenfalls ein Trend zugunsten einer leicht verminderten Spermienzahl im Sommer feststellen.

Der Hypothese, wonach sich die Samenqualität saisonal verändern soll, liegen Überlegungen zugrunde, denen zufolge Melatonin in der Steuerung der Fertilität eine Rolle spielt. Die Synthese des Pinealhormons – einem Tryptophanderivat – wird durch den Wechsel von Licht und Dunkelheit sowie durch Ernährung und Umwelt beeinflusst.

Angefacht wurde die publikumswirksame Diskussion um jahreszeitliche Schwankungen durch eine skandinavische Studie bei Männern, die ihrem Beruf im Freien nachgingen und deshalb den im hohen Norden stark schwankenden Lichtverhältnissen ausgesetzt waren. Bei dieser Untersuchung wurde im Sommer ein deutlich geringerer Anteil motiler Spermien ausgezählt als im Winter.

Den Effekt einfach der lang andauernden sommerlichen Helligkeit zuzuschreiben, greift jedoch zu kurz. Denn auch in Skandinavien steigen die Temperaturen im Sommer kräftig an, und dieser Faktor kann sich bekanntlich ebenfalls auf die Spermatogenese negativ auswirken.

Der Referent hat bei weiteren Longitudinalstudien aus Schweden und Norwegen keinen signifikanten Einfluss der Jahreszeiten auf das Ejakulatvolumen gefunden; ähnlich negativ war das Ergebnis bei amerikanischen Cross-over-Studien. Bei der Zahl der

Spermien zeigten vier europäische Longitudinal-Untersuchungen eine Tendenz zu erniedrigter Dichte im Sommer, während zwei Studien in den USA eine Differenz zwischen den Herbst- und Wintermonaten ausmachten.

Die Ergebnisse von neun Studien, in denen die Spermienmotilität untersucht wurde, ließen keine jahreszeitlichen Minima erkennen. Auch die Suche bei biochemischen Parametern zur Funktion der Prostata und des Nebenhodens blieb nach den Worten des Referenten erfolglos. Ähnlich glücklos waren die Forscher bei der Suche nach Unterschieden hinsichtlich der DNS- und Chromatin-Unversehrtheit.

Ebenfalls negativ verlief eine Auswertung der Schwangerschaftsraten nach saisonalen Gesichtspunkten. Somit blieben auch die Bemühungen, über diesen Umweg zu Rückschlüssen auf eine jahreszeitlich schwankende Samenenqualität zu kommen, ohne Erfolg. Elzanaty konnte keine wirklich überzeugenden Maxima der Geburtenrate zu bestimmten Jahreszeiten ausmachen. Vielleicht sollte eine spätere Analyse eher Stromausfälle und die Qualität des Fernsehprogramms berücksichtigen. *Le* ◄

Sitzheizung im Auto – ein Fall für Weicheier?

Die wohlige Wärme der Sitzheizung im Auto lässt auch die Skrotaltemperatur ansteigen – exakt um 0,5 bis 0,6° C. Dieses „Plus“ im männlichen Intimbereich wird bereits nach 20 Minuten erreicht, wie PD Dr. Andreas Jung (Gießen) unter standardisierten Bedingungen bei 30 Probanden nachgewiesen hat.

Die Frage, ob sich die Sitzheizung negativ auf die Fertilität auswirkt, kann der Androloge aufgrund der 90-minütigen Versuche allerdings nicht beantworten. Er verwies in diesem Zusammenhang darauf, dass die Skrotaltemperatur allein durch die sitzende Haltung beim Autofahren um rund 1,6° C ansteigt. „Insofern war ich verwundert, dass durch die Sitzheizung kein größerer Effekt erzielt wurde“, kommentierte der Referent.

Die Untersuchung selbst wurde nach streng wissenschaftlichen Kriterien randomisiert in einem klimatisierten Raum an der Universität vorgenommen; die Probanden wurden standardisierten Bedingungen – einschließlich Baumwollunterwäsche – unterworfen. Bei aktiver Sitzheizung erreichte die Skrotaltemperatur dann Werte von 37,2 bis 37,3° C, nur gut ein halbes Grad mehr als beim Versuch mit ausgeschalteter Wärmequelle.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen langer Sitzdauer und dadurch erhöhter Skrotaltemperatur und einem Abfall der Spermiendichte wurde bisher nicht belegt. Es existieren allerdings Beobachtungen aus Infertilitätskliniken, wonach Berufskraftfahrer unter infertilen Männern überproportional häufig vertreten sind (9,4 versus 3,8 %). Diese Männer weisen offensichtlich auch häufiger pathologische Spermiogramme auf (64 versus 55 %). Der Haken an der Sache: Es handelte sich bei diesen Untersuchungen um Fahrer, die beruflich mit LKWs unterwegs waren – Bau- und Landmaschinenfahrer. Diesbezügliche Untersuchungen bei vielfahrenden PKW-Lenkern wurden bisher nicht unternommen. *Le* ◄

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) und Jenapharm vergeben Forschungsstipendium

Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) fördert gemeinsam mit dem Pharmaunternehmen Jenapharm erstmalig Forschungsprojekte im Bereich „Prävention in der Andrologie – Endokrinologie – Lebensstil“ mit einem Forschungsstipendium. Das diesjährige Stipendium in Höhe von € 10 000,-- erhält Dr. Sonja Grunewald von der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Leipzig. Im Rahmen der 18. Jahrestagung der DGA wurde feierlich das Stipendium durch Prof. Eberhard Nieschlag, Präsident der DGA, und Dr. Claudia Moore, Leiterin Medizin der Geschäftseinheit Andrologie, Jenapharm, überreicht.

Dr. med. Sonja Grunewald (links im Bild), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Leipzig und Dr. Claudia Moore, Jenapharm.

Forschungsschwerpunkt von Dr. Grunewald werden Untersuchungen zum Hormonstatus und zur Fertilität von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern sein. Während zu reproduktiven Störungen junger Diabetikerinnen schon eine Vielzahl von Studien existiert, beschränkt sich bislang der Großteil der Untersuchungen zu den Auswirkungen der diabetischen Stoffwechsellage auf die Fertilität bei männlichen Diabetikern vor allem auf sekundäre Folgen wie die erektile Dysfunktion. „Forschungen im Bereich Andrologie und hier speziell auch bei männlichen Diabetikern interessieren uns sehr. Dass es einen Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und der Entwicklung eines Diabetes geben kann, ist durch Studien belegt. Wir unterstützen daher gerne junge Forscher und ihre Projekte in diesem Bereich der Männergesundheit“ kommentierte Dr. Claudia Moore die Auswahl des geförderten Forschungsprojektes. *Red.* ◄

Altershypogonadismus

Knochen brauchen Estrogene und Testosteron

Bei Männern mit Altershypogonadismus wird die Knochengesundheit durch den Ausgleich des Testosterondefizits langfristig gefördert. Dies bestätigt die jüngste Auswertung der Framingham-Studie. Hiernach ist das Risiko für Schenkelhalsfrakturen nicht nur bei einem niedrigen Estradiolspiegel erhöht, sondern steigt bei älteren Männern sogar auf mehr als das Sechsfache an, wenn zugleich ein Testosteronmangel vorliegt.

Wie Professor Hermann Behre (Halle) in Düsseldorf auf einem vom Unternehmen Jenapharm unterstützten Symposium berichtete, wurden im Rahmen der Framingham-Studie bei 793 Männern mit einem mittleren Alter von 71 Jahren die Spiegel von Estradiol und Testosteron erstmals in den Jahren 1981 und 1983 bestimmt. Im Nachbeobachtungszeitraum bis 1999 erlitten 39 der Männer eine Schenkelhalsfraktur. Das diesbezügliche Frakturrisiko stieg umgekehrt proportional zum ursprünglich ermittelten Estrogenspiegel bis auf das Dreifache an. Wurden ausgangs zugleich niedrige Testosteronwerte gemessen, kletterte das Risiko einer Schenkelhalsfraktur auf das 6,3-Fache [1].

Ein Testosteronmangel wird auch als zusätzlicher „Trigger“ für eine Reihe von Zivilisationskrankheiten eingestuft. Nach den Ausführungen von Professor T. Hugh Jones (Barnsley, England) sind niedrige Testosteronspiegel mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische Läsionen und eine stärker ausgeprägte Insulinresistenz verknüpft. Die Gefäßkrankheit und die Stoffwechselstörung gelten als Vorreiter koronarer Herzkrankheiten bzw. von Diabetes mellitus vom Typ 2.

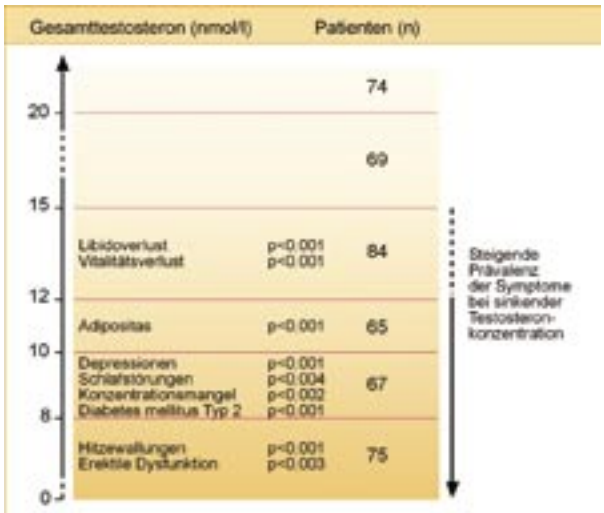
In einer aktuellen US-Studie wurde bei 858 Männern über 40 Jahre mit Altershypogonadismus eine insgesamt erhöhte Mortalität ermittelt. Nach den initialen Hormonbestimmungen wies jeder fünfte Teilnehmer einen Testosteronmangel (< 8,7 nmol/l) auf, die Hälfte war eugonadal und bei jedem Vierten schwankten die Werte der Analysen. Bei keinem der Männer war ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden.

Die Auswertung der Krankenakten nach acht Jahren zeigte retrospektiv für Männer mit Hormonmangel eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate: 34,9 versus 20,1 % bei normalen Werten. Das vermehrte Risiko blieb auch nach Berücksichtigung von Alter, Morbidität und anderen Kovariablen bestehen und bestätigte sich darüber hinaus in einer Berechnung, bei der alle Todesfälle des ersten Jahres eliminiert wurden [2].

Bei einem laborchemisch gesicherten, symptomatischen Hypogonadismus ist deshalb generell eine Substitution zu erwägen. Darin waren sich die Referenten der Veranstaltung einig. Die Substitution sollte mit Testosteron erfolgen, um die volle Bandbreite der physiologischen Wirkungen des natürlichen Hormons zu erzielen, so PD Dr. med. Michael Zitzmann (Münster). Testosteron kann sowohl zu Dihydrotestosteron als auch zu Estrogenen metabolisiert werden. Das ist unter anderem für den Erhalt der Knochenmasse notwendig.

Der schleichende Verlauf des Altershypogonadismus und die individuell verschiedenen „Ausgangswerte“ erklären laut Zitzmann, warum Männer über unterschiedliche Symptome klagen. In Münster ist es inzwischen gelungen, die Art der Beschwerden von 434 Patienten mit der Höhe des jeweiligen Testosteronspiegels zuzuordnen (Abb.):

Danach klagen Männer bereits bei Werten zwischen 15 und 12 nmol/l über Libidoverlust und Antriebsschwäche. Bei Spiegeln zwischen 12 und 10 nmol/l nimmt das viszerale Fett zu. Ein weiteres Absinken auf 10 bis 8 nmol/l geht mit Depressivität und Konzentrationsmangel einher, nicht selten auch mit einem Diabetes mellitus Typ 2 – selbst bei nicht-adipösen Männern. Erst bei einem noch weiter abgesunkenen Spiegel sind die „klassischen“ Symptome des Testosteronmangels zu erwarten: lästiges Schwitzen und Erektionsprobleme.



Der schleichende Verlauf des Altershypogonadismus und die individuell verschiedenen „Ausgangswerte“ (nach Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. 2006. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab doi:10.1210/jc.2006-0401).

Literatur:

[1] Amin S, Zhang Y, Felson DT, et al. 2006. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. Am J Med 119:426-433.

[2] Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, et al. 2006. Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch Intern Med 166:1660-1665.

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ◄

Sekundärer Hypogonadismus bei Azoospermie

Selten, aber sehr erfolgreich kausal zu behandeln

Ein sekundärer Hypogonadismus ist mit knapp drei Prozent im Kollektiv der Männer mit Azoospermie zwar relativ selten. Das Krankheitsbild ist jedoch eines der wenigen im Bereich der Infertilität, das einer kausalen Therapie zugänglich ist. In der Sterilitätstherapie liegen die Erfolgsraten bei diesen Männern ausgesprochen hoch. Die eingesetzten Gonadotropine werden heute in reiner Form und präzise dosierbar angeboten. Nach einem Cochrane-Review könnte der Einsatz von FSH auch bei Formen der idiopathischen Sterilität vorteilhaft sein, wenn kein Arrest in der Spermatogenese vorliegt.

Bei Kinderwunsch: Testosteronsubstitution durch Gonadotropin-Therapie ersetzen

Wie Privatdozent Dr. Michael Zitzmann (Münster) darlegte, liegt beim primären Hypogonadismus eine testikuläre Schädigung vor, bei der sekundären Form dagegen sind die Regelmechanismen der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse gestört. Zur Abklärung des hypogonadotropen Hypogonadismus ist der GnRH-Test etabliert.

Eine Androgensubstitution steigert bei diesen Patienten die Lebensqualität erheblich: Neben körperlich-geistiger Aktivität verbessern sich Stimmung, Sexualität, aber auch Blutbild, Körperfett, Knochendichte und Muskelmasse. Bei Kinderwunsch ist die Testosterongabe aufgrund des negativen Rückkoppelungsmechanismus durch eine Gonadotropin-Substitution zu ersetzen. Die Fertilität wird meist nach wenigen Monaten induziert – kann aber auch mehrere Jahre auf sich warten lassen, wie der Referent darlegte.

Bei hypothalamischer Ursache kann eine pulsatile GnRH-Applikation erwogen werden. Alternativ hat sich die Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) bewährt – kombiniert mit humanem Menopausen-Gonadotropin (hMG) oder follikelstimulierendem Hormon (FSH).

Sichere Induktion der Fertilität: Kombination von hCG mit rekombinantem FSH

Zwei Studien – eine europäische [1] und eine australische [2] – belegen hierbei die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von hCG mit rekombinatem FSH (Gonal-f®): Patienten mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus erhielten über sechs Monate hCG (2 000 IU zweimal wöchentlich), danach über 18 Monate 150 IU rekombinantes FSH (150 IU dreimal wöchentlich). Bei 15 von 19 Kinderwunsch-Patienten konnte die Spermatogenese erfolgreich induziert werden, zwölf Männer erreichten eine Spermiendichte von über 1,5 Mio/ml.

In der prospektiven australischen Studie mit ähnlichem Design (2 000 IU hCG zweimal wöchentlich, 150 IU FSH dreimal wöchentlich) kam die Spermatogenese bei sieben von acht Männern „in Gang“, fünf erreichten die Ziel-Konzentration von über 1,5 Mio/ml. In zwei Fällen erfolgte eine spontane Konzeption mit erfolgreicher Schwangerschaft, bei einem Paar endete eine assistierte Reproduktion mit einem Abort.

Das rekombinante Präparat wurde gut vertragen; Lokalreaktionen waren nach Angaben der Autoren selten und – wenn vorhanden – minimal.

Nutzen bei selektierten Fällen von idiopathischer Sterilität?

Nach einer Cochrane-Analyse [3] scheint die Applikation von FSH auch in selektierten Fällen von Oligozoospermie bei normalen FSH-Werten zu höheren Schwangerschaftsraten zu führen, obwohl im Vergleich mit Plazebo keine signifikant erhöhte Spermiendichte nachzuweisen war. Nach Angaben von Professor Falk Ochsendorf (Frankfurt) gilt dies jedoch nur für diejenigen Männer, bei denen kein Arrest in der Spermatogenese vorliegt.

„Der Extra-Schuss FSH könnte eine bessere Proliferation der Spermatogonien bewirken, denn die höhere Schwangerschaftsrate erklärt sich am ehesten durch eine bessere Qualität der Spermien“, spekulierte Professor Manuela Simoni (Münster) in diesem Zusammenhang. Möglicherweise spiele aber auch der FSH-Rezeptor-Polymorphismus eine Rolle: Bei homozygoten Männern könnte – wie bei Frauen – eine höhere FSH-Konzentration für die regelrechte Antwort notwendig sein.

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ◄

Literatur:

[1] Bouloux P, Warne D. Loumaye E, et al. 2002. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulation hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 77:270-273.

[2] Liu P, Turner L, Rusjford D, et al. 1999. Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. Hum Reprod 14:1540-1545.

[3] Attia AM, Al-Inany HG, Proctor ML. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005071. DOI: 10.1002/14651858.CD005071.pub2.

Ultima ratio bei therapierefraktärer primärer erektiler Dysfunktion:

Schwellkörperimplantation bei jungen Männern

Dr. med.
Thomas C. Stadler,
Urologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern

Die erektile Dysfunktion (ED) kann für den betroffenen Patienten eine große psychische Belastung darstellen. Gerade junge Männer mit einer primären erektilen Dysfunktion haben meist einen erheblichen Leidensdruck und daher bereits bei ihrer ersten Vorstellung einen überaus starken Therapiewunsch. Seit Einführung der oralen Hemmstoffe der Phosphodiesterase 5 (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) sowie der Schwellkörperautoinjektionstherapie mit Prostaglandinanaloga haben sich die konservativen Behandlungsmöglichkeiten der Impotentia coeundi stark gewandelt und verbessert. In den seltenen Fällen einer therapierefraktären primären erektilen Dysfunktion, die auf anatomische oder funktionelle Störungen im Bereich der Corpora cavernosa zurückzuführen ist, stoßen die konservativen Therapieoptionen der ED jedoch an ihre Grenzen, und die Indikation zu einem operativen Vorgehen muss gestellt werden. Die Schwellkörperimplantation bleibt die letzte Behandlungsoption.

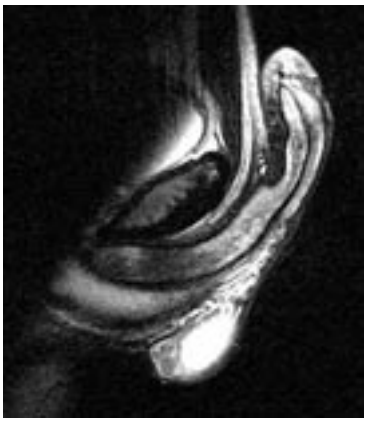


Abb. 1: MRT des Penis. Beidseits zeigten sich, vor allem im distalen Anteil, relativ kleine und dünnlumige Anlagen der Corpora cavernosa. Die Schwellkörper zeigten intermittierende Signalverluste bzw. Signalabschwächungen.

In unserer Spezialsprechstunde zur erektilen Dysfunktion stellten sich innerhalb eines Jahres 3 junge Männer im Alter zwischen 21 und 27 Jahren vor, die an einer primären ED litten, d.h. bei denen noch nie eine zufriedenstellende Versteifung des Gliedes als Basis für erfüllenden Geschlechtsverkehr erfolgt war und bei denen es auch nicht zu nächtlichen und morgendlichen Erektionen kam. Die Leidensgeschichten der Patienten lagen zwischen 1 und 11 Jahren. Alle 3 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Vorstellung in gutem Allgemeinzustand, Störungen des Hormonhaushaltes sowie pathologische Veränderungen der Laborparameter wurden ausgeschlossen. Chronische Erkrankungen verbunden mit relevanter Medikamenteneinnahme, einschlägige Risikofaktoren und eventuelle auslösende Traumata oder Voroperationen wurden nicht berichtet, auch bei der Miktion hätten keine Beschwerden bestanden. Nikotin und Alkohol wurden selten konsumiert.

Im Rahmen umfassender Diagnostik mittels Schwellkörperinjektion mit Alprostadil 5/10/20/40 µg und Triple-Mix (Alprostadil, Papaverin, Phentolamin), farbcodierter Duplex-Sonographie der Aa. penis profundae und Magnetresonanztomographie des Beckens und des äußeren Genitale zeigten sich pathologische Befunde. Die Abbildung 1 zeigt exemplarisch die sehr seltene bilaterale partielle Fehlanlage bzw. Fibrose der Corpora cavernosa bei einem der Patienten [2, 3, 4]. Nach ausgedehnter erfolgloser Therapie mit den aktuell verfügbaren PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) in allen Dosisstufen und mit lokal anzuwendenden vasoaktiven Substanzen (SKAT, MUSE) setzten wir als letzte Therapieoption Schwellkörperimplantate ein (Abbildungen 2, 3). In Anbetracht der irreversiblen Zerstörung auch von eventuell noch funktionellem Schwellkörpergewebe durch den Eingriff musste die Indikationsstellung sehr streng erfolgen. Insgesamt zeigten sich zufriedenstellende postoperative Verläufe. Einer der Patienten klagte einige Tage nach dem Eingriff über deutlich rechtsbetonte Schmerzen im Bereich des Skrotums und des Perineums. Eine erneute Magnetresonanztomographie des Beckens und des äußeren Genitale bestätigte die suspizierte proximale Perforation des Crus cavernosum dextrum durch den rechten Zylinder des Implantates. Nach einer komplikationslosen operativen Revision mit primärer Naht des Schwellkörperdefektes zeigte der Patient ei-

Abb. 2: Dreiteiliges hydraulisches Schwellkörperimplantat.

Abb. 3: Schwellkörperimpantat in situ.

nen guten Heilungsverlauf. Wenige Wochen nach der Implantation, in denen die Schwellkörper„prothesen“ zunächst in einem teilaktivierten Zustand belassen werden, gaben alle Patienten eine problemlose Funktion des Implantates mit gänzlich erhaltener Sensibilität im Bereich des gesamten Penis, voll rigiden Erektionen und guten kosmetischen Ergebnissen an.

Durch ständige Weiterentwicklung der Materialen und die antibiotische Beschichtung moderner Modelle lassen sich mittlerweile in über 90 % der Fälle komplikationslose postoperative Verläufe und je Häufigkeit des Gebrauchs lange Lebensdauern der Schwellkörper„prothesen“ erzielen (> 15 Jahre). Mit der Implantation eines modernen dreiteiligen Schwellkörperersatzes bekommen Patienten mit organogener primärer erektiler Dysfunktion die Möglichkeit, ein erfülltes Sexualleben führen zu können [1]. Der Eingriff hat somit auch erheblichen Einfluss auf die gesamte Psyche und das Selbstwertgefühl der jungen Männer. Eine supportive sexualtherapeutische Betreuung kann im individuellen Fall allerdings sinnvoll sein, da aufgrund der primären ED eine physiologische Entwicklung der sexuellen Identität sicherlich nur bedingt stattfinden konnte.

Autoren: Dr. med. Th. C. Stadler, Dr. med. M. Bader, PD Dr. med. A. Becker und Prof. Dr. med. Ch. G. Stief, Urologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern ◄

Literatur:
[1] Brinkman MJ, Henry GD, Wilson SK, et al. 2005. A survey of patients with inflatable penile prostheses for satisfaction. J Urol 174:253-257.
[2] Lopes M, Lanzafame S, Magro G. 2000. Localized fibrosis of the corpus cavernosum: an example of fibrosis arising from the vascular smooth muscle cells. Report of a case with histogenetic considerations. Urol Int 64:173-177.
[3] Matter LE, Hailemariam S, Huch RA, et al. 1998. Primary erectile dysfunction in combination with congenital malformation of the cavernous bodies. Urol Int 60:175-177.
[4] Stief CG, Bahren W, Scherb W, Gall H. 1998. Primary erectile dysfunction. J Urol 141:315-319.

Pharma-Informationen

Androgenetische Alopezie

Haartransplantation erfolgreicher mit Finasterid

Das Gesamtbild nach einer Haartransplantation bei androgenetischer Alopezie verbesserte sich kurz- und langfristig durch eine zusätzliche einjährige Behandlung mit 1 mg Finasterid (Propecia®): Sowohl die Haardichte im transplantierten Bereich als auch die Dichte der nichttransplantierten Haare nahm signifikant zu [1].

In der doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie erhielten 79 Männer mit androgenetischer Alopezie (Norwood-Hamilton Grad IV-VI) randomisiert täglich entweder 1 mg Finasterid (n=40) oder Plazebo (n=39), beginnend vier Wochen vor der Transplantation und danach für weitere 48 Wochen.

Bereits nach sechs Monaten zeigte die Fotodokumentation eine deutliche Verbesserung des Haarbildes im Finasterid-Arm. Bei Studienende nach 48 Wochen wurde bei 94 % der Patienten im Verumarm eine sichtbare Zunahme des Kopfhaares in der Stirn- und „verlängerten“ Stirnregion nachgewiesen (67 % unter Plazebo). Bei 24 % der Finasterid-Patienten hatte sich das Haarwachstum stark, bei 58 % moderat verbessert (Plazebo: 7 und 41 %).

Dieses optisch bessere Ergebnis wurde durch die Haarzählung gestützt: Pro Quadratzentimeter wurde in der Verumgruppe eine signifikant höhere Anzahl von Haaren ausgezählt: Verglichen mit dem Anfangsbefund wies das Prüfareal unter Finasterid um 18,5 Haare mehr auf, während unter Plazebo 13,5 Haare weniger als anfänglich gezählt wurden. Dies entspricht einer virtuellen Zunahme um 32 Haare/cm^2 durch Finasterid.

Die nicht transplantierten Haare im Transplantationsbereich bleiben Androgen-sensitiv. Unbehandelt kommt es daher zu weiterer Miniaturisierung der Haarwurzeln und fortschreitender Verdünnung des Haars. Unter Finasterid wird die Umwandlung der Haare in das Stadium der Anagenphase stimuliert und so der Miniaturisierung der Haarwurzeln entgegengewirkt. Das Haar in der Umgebung der Transplantate dünnt nicht aus, was den Effekt des Eingriffs mindern würde. *Red.* ◄

Literatur:
[1] Leavitt M, Perez-Meza D, Rao NA, et al. 2005. Effects of Finasteride (1 mg) on Hair Transplant. Dermatol Surg 31:1268-1276.

12. Gießener Andrologisches Symposium
am 4. November 2006

EAA/ESAU Joint Educational Program in Andrology/Course on Urogenital Infections (in German) in Kooperation mit dem Hessischen Zentrum für Reproduktionsmedizin und dem EAA Center Gießen in Kooperation mit dem AKA der Deutschen Urologen

Thema: Urogenitale Infektionen des Mannes

Inhalte: Symptomatik, Diagnostik, Therapie, Auswirkungen auf Fertilität, Reproduktion und Sexualität

Ort: Hörsaal Chirurgie Neubau Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen – Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35392 Gießen

Termin: Samstag, 4. November 2006 von ca. 9.00 bis 17.00 Uhr

Auskunft: Dr. med. Thorsten Diemer, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, 35392 Gießen, Tel: (0641) 99 44516 / 44503, Fax: (0641) 99 44519, E-Mail: Thorsten.Diemer@chiru.med.uni-giessen.de ◄

Eizell-Vitrifikation zum Erhalt der Fertilität

Endlich gleiche Voraussetzungen für beide Geschlechter?

Die Vitrifikation von Eizellen eröffnet auch Frauen die Möglichkeit, ihre Keimzellen konservieren zu lassen. Damit zeichnet sich das Ende der Chancenungleichheit von Frauen und Männern, was die spätere Familienplanung nach gonadotoxischer Therapie betrifft, ab.

Am weltweit größten IVF-Zentrum, der Kato Klinik in Tokio, überleben mit dieser Methode etwa 90 % der tiefgefrorenen Eizellen den Auftauvorgang. Die Befruchtungs- und Schwangerschaftsraten sollen vergleichbar denen bei Verwendung frischer Oozyten sein. Bisher sind nach diesem Vorgehen allerdings erst elf Kinder entbunden worden – sechs Jungen und fünf Mädchen.

Beim Einsatz der von Dr. Masashige Kuwayama erfundenen Cryotip-Methode überstanden 94,5 % von insgesamt 111 Eizellen den Einfrier- und Auftauprozess, 90 % ließen sich bei der intrazytoplasmatischen Spermiuminjektion (ICSI) fertilisieren, die Hälfte entwickelte sich zu Embryonen. Bei 29 Transfers mit jeweils zwei oder drei Embryonen kam es zu zwölf Schwangerschaften, von denen zwei als Abort endeten. Bei zehn Geburten kamen neun Einlinge und ein Zwillingspärchen zur Welt.

Die Vitrifikation scheint damit den langsamen Einfrierprotokollen überlegen und zeichnet sich als echte Alternative bei der Kryokonservierung von Eizellen ab, kommentierte Professor Arne Sunde als Ex-Präsident der ESHRE. „Während die bisherigen Kryoprotokolle eine Unzahl von Eizellen erforderten, damit realistische Chancen für einen späteren Kinderwunsch bestanden, reichen bei der Vitrifikation offensichtlich zehn bis 20 Eizellen aus, um vergleichbare Ergebnisse wie mit frischen Eizellen zu erzielen. Damit besteht – nach Jahrzehnten – endlich nicht nur für Männer, sondern auch für Frauen, die ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen und keinen ‚passenden' Partner gefunden haben, die Option, ihre Keimzellen einfrieren zu lassen."

Entsprechend wird die Vitrifikation von Oozyten bei Patientinnen vor einer gonadotoxischen Therapie auch vom „Deutschen Netzwerk für fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapien (FertiProtekt)" befürwortet und gefördert. *Le* ◄

ICSI-Kinder der ersten Brüsseler „Generation" entwickeln sich normal

Die erste „Generation" der Brüsseler ICSI-Kinder ist im Alter von acht Jahren körperlich auch gesund, benötigt nicht mehr Medikamente, weist nicht vermehrt chronische Erkrankungen auf und wird nicht häufiger stationär behandelt als spontan konzipierte Kinder.

Zu diesem Ergebnis kam Dr. Florence Belva bei der Untersuchung von 76 Jungen und 71 Mädchen im Alter von acht Jahren. Alle waren als Einlinge nach der 32. SSW entbunden worden. „Die biometrischen Daten sind vergleichbar wie bei spontan konzipierten Gleichaltrigen", erklärte die Klinikerin vor der Presse. „Die ICSI-Kinder haben nicht vermehrt Bluthochdruck, nicht mehr genitale Anomalien, nicht mehr Hör- oder Sehstörungen und zeigen in der urologischen Untersuchung keine klinisch relevanten Unterschiede."

Bestätigt hat sich das erhöhte Risiko für Fehlbildungen: In 10 % lagen Major-Malformationen vor, die einen chirurgischen Eingriff erforderten; Minor-Fehlbildungen wurden in 24 % der Fälle diagnostiziert. In der Normalpopulation liegen die Vergleichswerte bei 3,3 bzw. 17,2 %.

Die Reevaluation durch australische Kollegen gemäß dem dortigen Bewertungssystem ergab für Major-Fehlbildungen einen Wert von 4 % bei ICSI-Kindern – bei Minorformen fiel die Rate auf 4,8 % ab. Damit liegen die in Brüssel erhobenen Werte höher als bisher berichtet. Zu bedenken ist laut Frau Belva allerdings, dass es sich um eine kleine Gruppe von Kindern handelt. *Le* ◄

Gute Versorgung in utero

Zwillingsrate steigt auch bei Spontangeburten

Bei Mehrlingen drängt sich immer der Verdacht auf, dass eine assistierte Reproduktion im Spiel war. Doch immer häufiger werden auch bei Spontankonzeptionen Zwillinge geboren, wie in England und Australien dokumentiert ist. „Die steigende Zahl monozygoter Zwillinge nach In-vivo- und In-vitro-Befruchtung ist wohl eine Konsequenz der verbesserten Nährstoffversorgung", meint Professor Robert Jansen (Sydney).

Dizygote Zwillinge wurden von 1920 bis 1960 mit einer konstanten Rate bei 7,5 pro 1 000 Geburten verzeichnet; durch die ART-Techniken

kam es bis im Jahr 2000 zu einem rasanten Anstieg auf 300 pro 1 000 IVF-Geburten. Bei monozygoten Zwillingen dagegen stieg die Häufigkeit bei Spontanschwangerschaften konstant von 3,1 im Jahr 1920 auf fünf im Jahr 2000. In IVF-Schwangerschaften lag die Rate noch in den 80er Jahren bei zwei und stieg mit den verbesserten Kulturbedingungen: Von 2,5 in den frühen 90er Jahren über sieben in den spätern 90ern auf 14 und mehr pro 1 000 Geburten im neuen Jahrtausend.

„Wenn eine höhere Rate monozygoter Zwillinge eine natürliche Adaptation an ein verbessertes Nahrungsangebot – in utero und in vitro – darstellt, dürfte es schwierig werden, diesen Anstieg zu bremsen“, sinnierte der Reproduktionsmediziner. *Le* ◄

Erstmals metabolische Parameter bei Eizellen in Echtzeit erfasst

Die Auswahl der entwicklungsfähigsten Embryonen wird in Zukunft nicht allein anhand morphologischer Kriterien erfolgen. Die Möglichkeit, direkt die Stoffwechselaktivität einzelner Furchungsstadien zu messen, ist durch die Entwicklung des EmbryoScopes in greifbare Nähe gerückt.

Die ersten Echzeit-Werte für metabolische Parameter einzelner Eizellen und früher Furchungsstadien hat Professor Lynette Scott (Reading/Massachussetts) vorgestellt. Danach verbraucht ein einzelnes menschliches Vorkernstadium stündlich 0,5–0,6 nl Sauerstoff, Eizellen haben einen leicht höheren Bedarf. Diese Pilot-Ergebnisse wurden mit dem eigens hierfür entwickelten EmbryoScope gewonnen, das den Fluss von Sauerstoff misst und darüber den Verbrauch ermittelt. Wie die Referentin weiter darlegte, wurde das automatische, nicht invasive Mess-System bei Mäuseembryonen auf Toxizität geprüft und validiert.

Bei überzähligen Eizellen hat sich bereits gezeigt, dass zwischen den Oozyten verschiedener Patientinnen Unterschiede bestehen. „Die Selektion der idealen Embryonen könnte in Zukunft auf eine breitere Basis gestellt werden, wenn zusätzlich zur Morphologie auch ein metabolischer Parameter erhoben werden kann“, spekulierte die Referentin. *Le* ◄

Blastozystentransfer verändert Geschlechterverhältnis

Ein Embryo, der sich vor der Übertragung in den Uterus bis zum Blastozystenstadium entwickelt hat, verspricht gute Schwangerschaftschancen. Seit einiger Zeit werden jedoch potenzielle Gefahren der längeren In-vitro-Kultur in Form epigenetischer Veränderungen diskutiert. Aus Australien kommt zudem die Beobachtung, dass die Blastozystenkultur das Geschlechterverhältnis bei den geborenen Kindern beeinflusst.

Mehr Jungen bei IVF- und mehr Mädchen bei ICSI-Zyklen bei allerdings vergleichbarer Erfolgsrate – das ist das Ergebnis einer retrospektiven Untersuchung von 711 IVF- und 804 ICSI-Zyklen in Australien, bei denen ausschließlich Blastozysten übertragen wurden. Von 262 IVF-Kindern waren 148 männlichen und 114 weiblichen Geschlechts (Verhältnis 1,30), bei 298 ICSI-Kindern waren 126 männlich und 163 weiblich (Rate: 0,77).

Als Ursache für den Knaben-Überschuss bei IVF vermuten die Reproduktionsmediziner vom Hunter´s Ville IVF-Zentrum eine schnellere Entwicklung männlicher Embryonen in Kulturmedien. Sie würden daher präferenziell transferiert. Verglichen mit den ICSI-Embryonen erreichten mehr IVF-Embryonen das Blastozystenstadium. *Le* ◄

Chromosomenanomalien durch Vasektomie?

Eine zehnfach erhöhte Rate von Aneuploidien und Diploidien haben thailändische Andrologen bei Männern unmittelbar nach einem refertilisierenden Eingriff festgestellt.

Mit wachsendem Abstand vom Zeitpunkt der Refertilisierung sinke die Rate etwas ab, erklärte Professor Nares Sukchareon (Bangkok). „Zu den Konsequenzen für den Nachwuchs können wir derzeit noch nicht viel sagen, auch nicht im Hinblick auf Unterschiede bei spontaner Konzeption und Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion. Aber wir sollten die Paare auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko hinweisen“, sagte der Referent.

Professor Wolfgang Schulze (Hamburg) zeigte sich von dem Befund nicht überzeugt: Angesichts des nicht gerade seltenen Eingriffs, der seit Jahren erfolgreich durchgeführt wird, wären Auffälligkeiten bei den späteren Kindern sicher längst publiziert worden, kommentierte der Androloge. *Le* ◄

Präimplantationsdiagnostik

Indikationen verschoben

Die Zahl der Zyklen, in denen vor dem Transfer der Embryonen eine genetische Diagnostik (PGD) vorgenommen wird, steigt in Europa langsam, aber stetig an.

Das PGD-Consortium der ESHRE verzeichnet eine immense Zunahme beim Aneuploidie-Screening. Im 7. Report macht diese Indikation 59 % der Fälle aus. Monogene Erkrankungen stellen nur ein gutes Sechstel (16 %) und sind damit vergleichbar

„häufig“ wie Chromosomenanomalien als Grund für diese Maßnahme. Die Raten von „Sexing“ und „social sexing“ wiederum sind nach Angaben von Dr. Joyce Harper (London) relativ konstant

Bei fast 4600 Zyklen wurden insgesamt über 1 100 Schwangerschaften induziert und 990 Kinder geboren. Malformationen scheinen bisher nicht erhöht zu sein: In einem Kollektiv von 441 Kindern sind elf Fälle von Major- und sechs Kinder mit Minor-Malformationen registriert. Inzwischen nehmen 50 Zentren an der Meldung der Daten teil. *Le* ◄

Spermiogramm nach den Richtlinien der WHO

Am Samstag, den 03. Februar 2007 findet im Institut für Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums Münster ein eintägiger Kurs rund um das Erstellen eines Spermiogramms statt.

Inhalte: Parameter Motilität, Konzentration und Morphologie, Sonderbestimmungen wie Antikörpertest, Eosintest und Leukozytenbestimmung. Der Kurs besteht aus einem kurzen methodischen und dann überwiegend praktischen Teil. Es stehen 6 Mikroskope, davon ein Brückenmikroskop und ein Bildschirm für gemeinsame Betrachtungen zur Verfügung. Der Kurs wird von 4 erfahrenen MTA betreut.

Kursgebühr: € 290,-- pro Person inklusive des Kursmaterials (Skript, CD-Rom mit analysiertem Film für Motilitätsbestimmung, analysierten Objektträgern).

Auskunft und Anmeldung:
Institut für Reproduktionsmedizin Universitätsklinikum Münster, Barbara Hellenkemper, Domagkstraße 11, 48149 Münster,
Tel.: (0251) 8356445, Fax: (0251) 8356093
E-Mail: Barbara.Hellenkemper@ukmuenster.de ◄

Familienplanung im höheren Alter

Nicht nur bei Frauen „tickt“ die reproduktionsmedizinische Uhr

Obwohl etliche prominente Gegenbeispiele existieren, lässt es sich dennoch nicht leugnen, dass auch bei Männern die Zeugungsfähigkeit ab einem bestimmten Alter kontinuierlich nachlässt. Das heißt, auch Männer sind altersabhängig weniger effizient, für Familienzuwachs zu sorgen. Die reproduktionsmedizinische „Abenddämmerung“ setzt in der vierten Dekade ein. Ab diesem Alter lässt eine Konzeption in zahlreichen Fällen erheblich länger auf sich warten.

Den Nachweis für die nachlassende männliche Zeugungskraft erbrachten französische Wissenschaftler. Sie haben sich bei ihren Untersuchungen nicht auf Daten von Spontankonzeptionen verlassen. Um insbesondere eine altersbedingt nachlassende Appetenz ausschließen zu können, wurde auf das landesweite Register zurückgegriffen. In diesem Register werden in Frankreich alle reproduktionsmedizinischen Maßnahmen einschließlich des jeweiligen Ergebnisses erfasst.

Die Erfolgsrate einer assistierten Reproduktion ist zwar in erster Linie vom Alter der Frau abhängig, doch die Schwangerschaftsrate sinkt auch, wenn die „Väter in spe“ ein Alter von 40 Jahren überschritten haben. Der Grund hierfür ist nicht etwa die abnehmende sexuelle Aktivität, sondern eine oder mehrere – bisher unbekannte – biologische Veränderungen im Reproduktionssystem des Mannes, meinen die Autoren.

Die Auswertung basiert auf den Daten von 1 938 Männern mit einer unfruchtbaren Partnerin. Bei den Frauen konnte aufgrund eines bilateralen Tubenfaktors nur eine In-vitro-Fertilisation zur gewünschten Schwangerschaft führen. Diese wiederum

ließ signifikant länger auf sich warten, wenn der Mann bereits 40 Jahre oder älter war.

Im Vergleich mit Paaren, bei denen beide Partner 30 Jahre alt waren, stieg die Wahrscheinlichkeit für einen Misserfolg auf das Doppelte, wenn der Mann 40 und die Frau zwischen 35 und 37 Jahre alt war. Die Chancen „älterer Knaben“ auf eine Vaterschaft steigen allerdings, wenn die Partnerin entsprechend jünger ist.

Epidemiologische Studien aus den USA und Dänemark zeigen, dass sich mit steigendem väterlichen Alter außerdem das Risiko für frühe Spontanaborte erhöht. Als mögliche Ursachen kommen hierfür neben einer zunehmenden Zahl von Aneuploidien eine nachlassende Effizienz der DNS-Reparatursysteme, aber auch morphologische Veränderungen in den Hoden in Betracht. *Le* ◄

Literatur:
de La Rochebrochard E, de Muzon J, Thèpot F, et al. 2006. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. Fertil Steril 85:1420-1424.

Anzeige

Hormontherapie des Prostatakarzinoms

Praktische Aspekte der Therapie mit LHRH-Agonisten

Dr. med.
Alexander von Keitz
(Marburg)

LHRH-Agonisten sind bereits seit über 15 Jahren bei Patienten mit hormonempfindlichem Prostatakarzinom zur palliativen Behandlung im Einsatz und haben sich als Standard etabliert. Neuere Ansätze mit LHRH-Antagonisten oder eine Monotherapie mit Antiandrogenen haben bislang enttäuscht. Zu praktischen Aspekten der Behandlung des Prostatakarzinoms mit LHRH-Agonisten zur Hormonablation haben wir Herrn Dr. von Keitz, niedergelassener Urologe aus Marburg, befragt.

? Herr Dr. von Keitz, wo sehen Sie die hauptsächlichen Einsatzgebiete von LHRH-Agonisten? Gab es diesbezüglich in den letzten Jahren Veränderungen?

Die Behandlung des Prostatakarzinoms mit LHRH-Agonisten geschieht immer in palliativer Absicht. Daher wurden früher hauptsächlich Patienten, die bereits bei Diagnosestellung Metastasen hatten, auf diese Weise behandelt. Durch eine verbesserte Früherkennung findet man aber heute viele Karzinome in früheren Stadien. Daher liegt wohl das Haupteinsatzgebiet jetzt in der Sekundärtherapie, d.h. überwiegend bei Patienten mit Progression nach radikaler Prostatektomie oder als adjuvante Behandlung bei High-risk-Patienten. Vor und nach einer Strahlenbehandlung empfiehlt sich nach der heutigen Datenlage in der Literatur [1, 2, 3] immer eine Kombination mit einer Hormontherapie. So kann die Überlebenszeit verlängert werden. Bei Karzinomen, die bei Diagnosestellung bereits nicht mehr organbegrenzt sind, sind die LHRH-Agonisten natürlich nach wie vor noch Standard als primäre Therapie. Auch bei Patienten, die sich gegen eine Operation oder Bestrahlung aussprechen, sollte eine hormonablative Behandlung begonnen werden.

? LHRH-Analoga gelten klinisch als äquieffektiv zur Orchiektomie, obwohl die Orchiektomie zu geringgradig niedrigeren Testosteronspiegeln führt. Welcher Testosteronschwellenwert sollte nach Ihren Erfahrungen unterschritten werden, um eine effektive Behandlung des Prostatakarzinoms zu gewährleisten?

Der Schwellenwert für eine Kastration ist definiert als Testosteronwert unter 50 ng/dl. Dies ist wohl auch aufgrund von In-vitro-Versuchen ein absolut ausreichender Wert, um die Proliferation der Tumorzellen zu hemmen. Ob dieser nun durch eine operative oder psychisch meist deutlich besser verträgliche medikamentöse Kastration erreicht wird, spielt für die Wirksamkeit keine Rolle

? Sehen Sie Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen LHRH-Agonisten?

Nein, prinzipiell gibt es keine Unterschiede in der Wirksamkeit aller derzeitig verfügbaren LHRH-Agonisten. Allerdings gibt es für alle Präparate auch einen geringen Prozentsatz an Therapieversagern, d.h. es können während der Behandlung im Einzelfall einmal erhöhte Testosteronspiegel auftreten. Ich habe diesbezüglich über 65 Patienten in meiner eigenen Praxis untersucht, offensichtlich haben diese einzelnen Erhöhungen aber keinen Einfluss auf die langfristige Wirksamkeit. Es wurde z.B. nur selten ein PSA-Anstieg als Folge dieser Testosteronerhöhung gemessen.

? Welche weiteren Eigenschaften eines Präparates spielen eine Rolle bei Ihrer Entscheidung und der Entscheidung des Patienten?

Für mich als behandelnder Arzt, aber auch für meine Helferinnen, ist natürlich die Handhabung des Präparates wichtig. Die Spritze muss schnell applikationsbereit sein und auch im stressigen Praxisalltag potentielle Fehlerquellen minimieren. Auch die Lagerung bei Raumtemperatur ist von Vorteil. Sehr nützlich war aus meiner Sicht die Entwicklung des Drei-Monats-Depots. Es entspricht dem Nachsorgeschema und kommt somit Arzt und Patient gleichermaßen entgegen. Ferner ist für Patienten eine möglichst schmerzfreie Injektion mit einer sehr dünnen Nadel wichtig.

? Wird Ihrer Meinung nach die Orchiektomie aus Kostengründen in Zukunft wieder eine größere Rolle spielen?

Nein, ich glaube nicht. Natürlich ist die Kostenseite günstiger. Aber ein Patient, der über alle alternativen Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt ist, wird sich in den meisten Fällen für eine Therapie mit LHRH-Agonisten entscheiden. Alleine der Gedanke, dass eine medikamentöse Behandlung reversibel ist, trägt nach meiner Erfahrung zu einer besseren Krankheitsbewältigung bei.

? Was halten Sie von dem Konzept einer intermittierenden Behandlung mit LHRH-Agonisten? Welchen Patienten würden Sie ein solches Konzept anbieten?

Ich sehe einen großen Vorteil in der intermittierenden Behandlung. Zum einen kann so zu einer Kostensenkung beigetragen werden, zum anderen haben Patienten in den therapiefreien Intervallen oft eine bessere Lebensqualität. Soweit man dies aus Zwischenanalysen großer Studien bisher weiß, ist die Wirksamkeit der IAD mit der der Dauertherapie vergleichbar. Gewährleistet muss aber sein, dass Patienten gut mitarbeiten, das Konzept verstehen und auch im therapiefreien Intervall regelmäßig zu den Kontrollen kommen. Geeignet ist dieses Vorgehen in meinen Augen für Patienten, die aufgrund einer relativ guten Prognose eine Langzeitbehandlung mit LHRH-Agonisten erwartet, z.B. eine adjuvante Behandlung bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Progress nach Operation oder bei PSA-Anstieg nach Operation oder Strahlentherapie. Man kann mit dem intermittierenden Behandlungskonzept größtenteils verhindern, daß Langzeitnebenwirkungen wie z.B. Knochendichteminderung oder depressive Verstimmungen auftreten. Man sollte aber jetzt nicht bei bereits seit langer Zeit behandelten Patienten einfach die Therapie unterbrechen, sondern diese Option zunächst bei Neueinstellungen in Betracht ziehen. Viele Patienten sprechen mich inzwischen von sich aus auf diese Strategie an. Und diese Anzahl wird in Zukunft wahrscheinlich weiter zunehmen. Ich warte gespannt auf die Endergebnisse aus randomisierten Studien.

Herr Dr. von Keitz, danke für das Gespräch.

Literatur:

[1] Bolla M, Collette L, Blank L, et al. 2002. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 360:103-108.

[2] Pilepich MV, Winter KMS, Lawton CA, et al. 2005. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Rad Oncol Biol Phys 61:1285-1290.

[3] Messing EM, Manola J, Yaoet JJ, et al. 2006. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy Lancet Oncol 7:472-479.

Interview: M. Klafke, Mülheim/Ruhr ◄

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