

In dieser Ausgabe:

Altershypogonadismus

Wie viel Androgen braucht der Mann?

Welche Mechanismen bewirken eine Veränderung der Androgenspiegel im Blut?

Hormonwirkungen im Gewebe – Spiel mit vielen Unbekannten

Fachliteratur

Verbindungen zwischen endothelialer und erektiler Dysfunktion bei Diabetes mellitus

Cochrane-Analyse: Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Hemmer bessern eine erektile Dysfunktion bei Diabetikern

Bremelanotid – Option in der Behandlung der erektilen Dysfunktion?

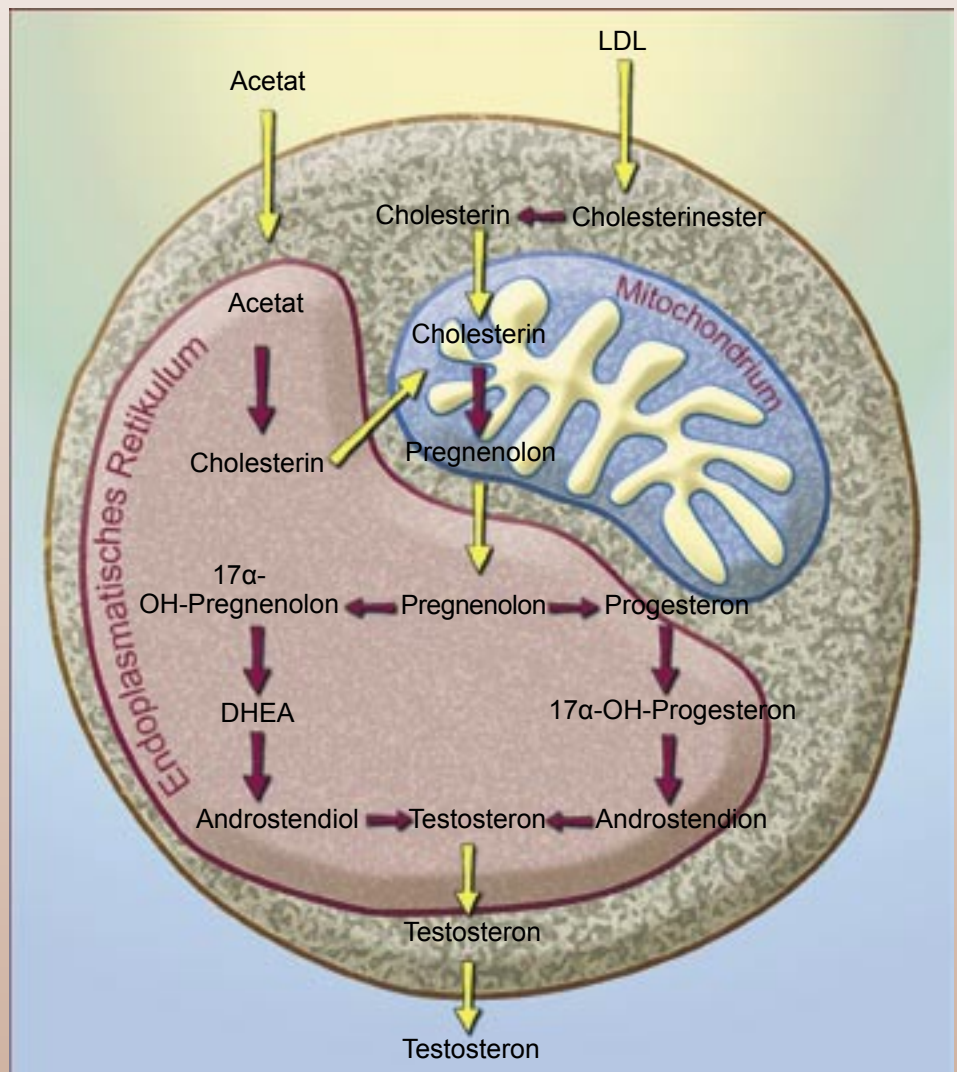
Natürlicher Krankheitsverlauf bei erektiler Dysfunktion mit Remission und Progression

Kongressberichte

Testosteronausgleich als effektive Ergänzung verhaltenstherapeutischer Maßnahmen bei Typ-2-Diabetikern mit metabolischem Syndrom

Entwarnung bei der Spermenkrise

Vaginale Hyposensibilisierung bei Spermaallergie

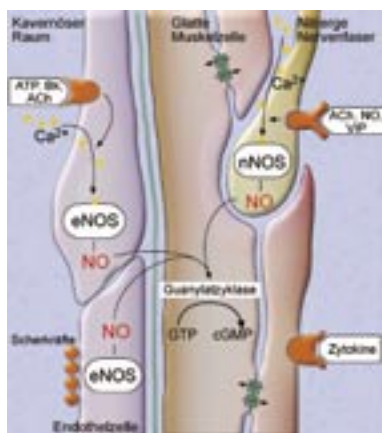




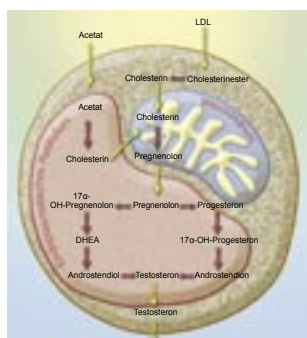
75



80



81



Titelbild: Leydig-Zelle (schematisch).

Inhalt

Fortbildung: Andro-Endokrinologie

Altershypogonadismus	
Wie viel Androgen braucht der Mann?	68
Welche Mechanismen bewirken eine Veränderung der Androgenspiegel im Blut?	70
Welche Anteile haben Alter, Gesundheit und Lifestyle am Absinken der Serum-Testosteronspiegel beim Mann?	72
Hormonwirkungen im Gewebe – Spiel mit vielen Unbekannten	75

Fachliteratur

Ist das Alter des Mannes ein Risiko für das Zeugen von Nachwuchs?	76
Mehr Zwillinge bei höherer Samenqualität?	77
Erhebliche Diskrepanzen zwischen gemessenem und berechnetem bioverfügbarem Testosteron	78
Verbindungen zwischen endothelialer und erektiler Dysfunktion bei Diabetes mellitus	80
Cochrane-Analyse: Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Hemmer bessern eine erektile Dysfunktion bei Diabetikern	82
Natürlicher Krankheitsverlauf bei erektiler Dysfunktion mit Remission und Progression	84

AUA 2007

Testosteronausgleich als effektive Ergänzung verhaltenstherapeutischer Maßnahmen bei Typ-2-Diabetikern mit metabolischem Syndrom	76
Bremelanotid – Option in der Behandlung der erektilen Dysfunktion?	83
Sildenafil wirkt langfristig positiv auf die Erektionsfunktion nach nsRP	84
Vardenafil in der Behandlung der symptomatischen benignen Prostatahyperplasie	85

Postoperative Prophylaxe der Schwellkörperfibrose und Wiederherstellung der erektilen Funktion nach radikaler Prostatektomie	86
--	----

Reproduktionsmedizin

Vaterschaft: Präkonzeptionelle Anerkennung juristisch unwirksam	88
Fruchtbarkeit ist nicht schwarz/weiß	89
Belgien liberalisiert künstliche Befruchtung	89

44. Jahrestagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Entwarnung bei der Spermienkrise	90
Vaginale Hyposensibilisierung bei Spermaallergie	90
„Kribbeln“ nach Stutenmilch	90
Testosteron in der „Grauzone“: LH bestimmen	92
Primäre Varikose bei Männern: Spielt die Imbalance der Sexualhormone eine Rolle?	95

Pharma-Informationen

Glatze vom Opa mütterlicherseits: Finasterid überlistet Genetik	92
Neu auf dem Markt: das erste 2 % Testosteron-Gel im praktischen Dosierspender	93
Nährstoffkombination zur Verbesserung der Spermienqualität	93
Der diabetische Risikopatient in der urologischen Praxis	94

Impressum	95
-----------	----

Anzeige

Altershypogonadismus

Wie viel Androgen braucht der Mann?



Der sich bei zahlreichen Männern im Alter einstellende Hypogonadismus ist ein klinisches Syndrom, bei dem lebensqualitätsmindernde Merkmale wie Libidoverlust, Erektionsprobleme, Stimmungsschwankungen, kognitive Einbußen, Schlafstörungen, Zunahme und Umbau des Körperfetts, abnehmende Körperbehaarung, sowie eine verminderte Knochenmineraldichte im Zusammenhang mit verringerten Androgenwirkungen stehen. Bezüglich der Konzentration an Testosteron im Serum, deren androgene Wirkungen geeignet sind, dem Auftreten einzelner Symptome oder des gesamten Symptomenkomplexes vorzubeugen, besteht allerdings noch weitgehend Unklarheit. Es ist von erheblichen interindividuellen Unterschieden in Bezug auf die Abhängigkeit der Androgenwirkung von der Androgenkonzentration auszugehen.

Veränderungen der Serum-Testosteronspiegel beim alternden Mann sind auch im Jahr 2007 weiterhin ein aktuelles Thema

Über Veränderungen der Serum-Testosteronspiegel (Gesamttestosteron, bioaktives Testosteron, freies Testosteron) im Laufe des Alterns wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Die Hypothese, dass die Serum-Testosteronspiegel bei Männern mit dem Alterwerden absinken, war mit Querschnittsstudien aufgrund der enormen interindividuellen Variabilität und der unterschiedlich zusammengesetzten Studienkollektive nur schwer zu überprüfen. Zwischenzeit-

lich wird ein Absinken des Serum-Testosteronspiegels im Verlauf des gesunden Alterns nicht zuletzt auch aufgrund diesbezüglicher Ergebnisse aus longitudinalen Studien allgemein akzeptiert [1].

► *Serum-Testosteronspiegel unterhalb der Norm sind kein generelles Merkmal älterer Männer.* ◀

Streudiagramme, die die Verteilung der Testosteronspiegel bei Männern aller Alterstufen darstellen, lassen erkennen, dass der Großteil der Männer bis ins hohe Alter Testosteronspiegel aufweist, die sich nicht wesentlich von denen junger Män-

ner unterscheiden (Abb. 1). Ja selbst Hundertjährige haben zum Teil sogar höhere Testosteronspiegel als mancher Zwanzigjährige. Aber vielleicht hat das ja auch dazu beigetragen, dass diese Männer hundert Jahre alt geworden sind.

Nicht zu übersehen ist allerdings, dass bereits etwa ab dem 50. Lebensjahr ein zunehmender Anteil von Männern einen Testosteronspiegel aufweist, der gemessen an der Verteilung der Werte in jüngeren Jahren deutlich zu niedrig erscheint. Dieser Eindruck verstärkt sich, wenn statt des Gesamttestosterons die Werte für das freie Testosteron herangezogen werden (Abb. 2). Es stellt sich die

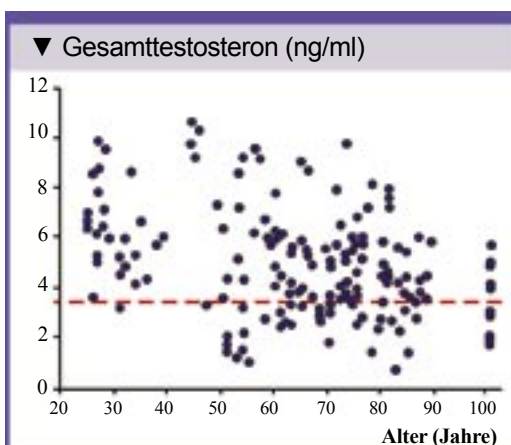
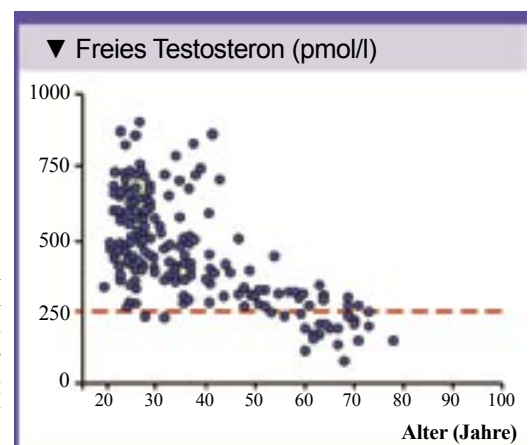


Abb. 1: Streudiagramm der Testosteronspiegel bei Männern unterschiedlichen Alters (nach Daten von Vermeulen A und Kaufman JM).

Abb. 2: Streudiagramm der Spiegel des freien Testosterons bei Männern unterschiedlichen Alters (nach Daten von Zitzmann M und Nieschlag E).



Frage, ob im Alter etwa ein abnehmender „Bedarf an Androgenität“ besteht. Bisherige Befunde hierzu lieferten keine Anhaltspunkte für eine solche Hypothese.

Nach den Ergebnissen der aktuellen australischen „Health in Men Study“ mit einem Kollektiv von 3 645 Männern im Alter von über 70 Jahren verändert sich der Spiegel an Gesamttestosteron im Serum bei Männern über 70 Jahre nur noch unwesentlich, während das freie Testosteron im Serum weiterhin abnimmt (Abb. 3a, b). Letzteres wird als Folge der im Alter kontinuierlich zunehmenden SHBG-Produktion interpretiert [2].

Schwellenwerte für Testosteronmangel differieren EU-weit

Bei einem Beschwerdebild, das auf einen Altershypogonadismus schließen lässt, soll nach den Empfehlungen der International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) erst mit Testosteron behandelt werden, wenn sich biochemisch ein Testosteronmangel nachweisen lässt. Das wirft die Frage nach den Schwellenwerten auf, unterhalb derer bei entsprechender Symptomatik von einem Hypogonadismus ausgegangen werden kann. Im Jahr 2005 kamen Experten im Rahmen der ISSAM überein, dass bei Werten über 12 nmol/l (3,46 ng/ml) für das Gesamttestosteron oder bei Werten über 250 pmol/l (72 pg/ml) für das freie Testosteron nicht von einem Hypogonadismus auszugehen ist. Zwischenzeitlich gibt es allerdings auch Stimmen, die bei Vorliegen eines entsprechenden Beschwerdebildes einen Therapieversuch mit Testosteron auch bereits bei 15 nmol/l unternehmen würden.

International besteht bislang keine einheitliche Definition für die Untergrenze des Testosteronspiegels, ab dem von einem therapiebedürftigen Hypogonadismus auszugehen ist. In Deutschland gelten 10 nmol/l (2,88 ng/ml) und in einem Bereich von 10 bis 12 nmol/l wird empfohlen, wei-

tere Tests vorzunehmen [3]. In anderen europäischen Ländern wie Spanien (9 nmol/l), Großbritannien (7,5 bis 8 nmol/l und Frankreich (7,5 nmol/l) sind die jeweiligen Schwellenwerte tiefer angesetzt.

„Testosteronbedarf“ interindividuell äußerst unterschiedlich

Sinkt der Testosteronspiegel, treten ab einer bestimmten Untergrenze die typischen, unspezifischen Symptome eines Androgenmangels auf. Doch dieser Schwellenwert weist interindividuell eine sehr große Bandbreite auf. Dies verdeutlichen die Ergebnisse einer Untersuchung, bei der hypogonadale Männer ein Testosteronimplantat unter die Haut eingepflanzt erhielten [4]. Hierbei geht der Testosteronspiegel nur sehr langsam auf seinen Ausgangswert zurück. Sobald die Männer wieder Anzeichen der Beschwerdesymptomatik wahrnahmen suchten sie um die Erneuerung des Implantates nach. Als erste Symptome traten überwiegend eine verminderte Libido und Antriebsarmut auf. Der Testosteronspiegel ab dem das erfolgte war über mehrere Zyklen beim einzelnen Mann relativ konstant, doch zwischen den Testpersonen bestand ein erheblicher Unterschied (Abb. 4).

Zitzmann et al. [5] ermittelten eine steigende Prävalenz bestimmter Symptome bei sinkender Testosteronkonzentration. Bei einer Testosteronkonzentration von 15 nmol/l traten bei einigen Männern bereits Libido- und Vitalitätsverluste auf (siehe auch andrologen.info Februar 2007, S. 12).

Literatur:

- [1] Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. 2001. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 86:724-731.
- [2] Yeap BB, Almeida OP, Hyde Z, et al. 2007. In men older than 70 years, total testos-

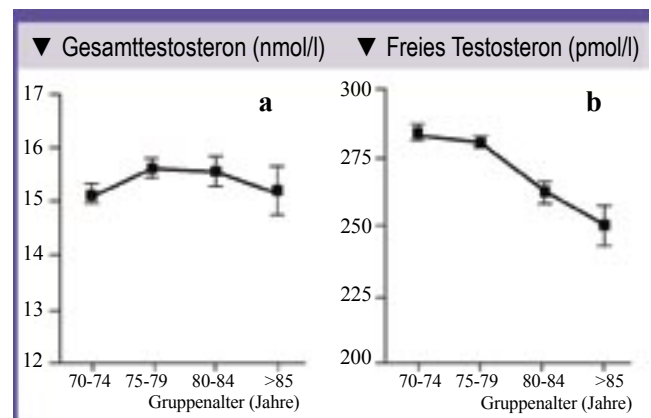


Abb. 3a, b: Veränderungen des Gesamttestosterons (a), des freien Testosterons (b) bei Männern in verschiedenen Alterskategorien jenseits der 70 Jahre (nach Yeap BB, et al. 2007).

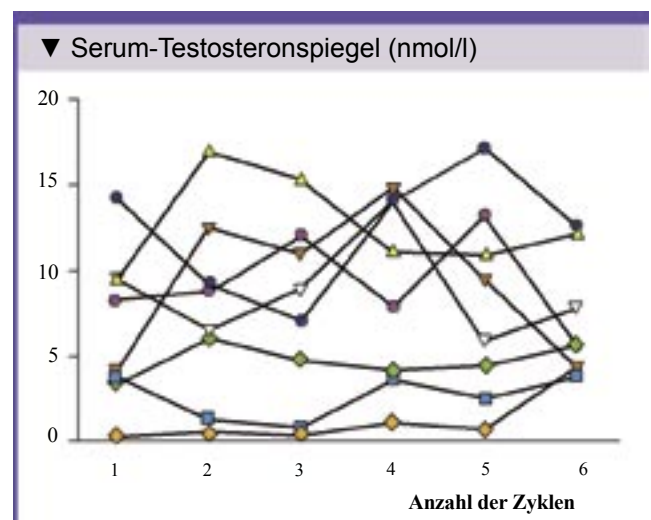


Abb. 4: Serum-Testosteronspiegel von acht hypogonadalen Männern, die in sechs Zyklen im Abstand von jeweils mehreren Monaten ein subdermales Testosteronimplantat eingepflanzt bekamen. Die Hormon-Messwerte repräsentieren den Testosteronspiegel an dem die Symptome wieder auftraten und die Männer nach einem neuen Implantat verlangten (nach Kelleher S, et al. 2004).

sterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health in Men Study. *Eur J Endocrinol* 156:585-594.

[3] Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, et al. 2004. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 10:409-419.

[4] Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. 2004. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3813-3817.

[5] Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. 2006. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4335-4343.

Welche Mechanismen bewirken eine Veränderung der Androgenspiegel im Blut?

Die Höhe der Androgenspiegel im Blut ist einerseits von der Produktions- und der Sekretionsrate der Steroide in ihren Bildungsstätten und andererseits von ihrer Metabolisierungs- und Eliminierungsrate abhängig. Darüber hinaus wird die Bioverfügbarkeit der Androgene durch das Serumprotein SHBG geregelt.

Veränderte neuroendokrine Regulation der Leydigzell-Funktion

Bei älteren Männern ist die neuroendokrine Regulierung der Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen auf dreierlei Weise verändert [6]:

1. Die maximale GnRH-Ausschüttung des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators zu den gonadotropen Zellen in der Hypophyse ist reduziert.
2. Die Effektivität einzelner LH-Pulse, die Sekretion eines Testosteronpulses zu induzieren, nimmt ab.
3. Der negative Feedback auf die GnRH-induzierte LH-Freisetzung durch das Gesamt-, bioverfügbare und freie Testosteron ist vermindert.

Diese Mechanismen tragen auch dazu bei, dass der allmorgendliche Testosteronanstieg bei älteren Männern

abgeschwächt ist bzw. ganz wegfällt (Abb. 5). Das kann zu einer unverhältnismäßigen hohen Abschwächung der Androgenwirkung führen, denn kurzzeitig hohe Hormonspiegel sind aufgrund der Reaktionskinetik genomischer Steroidwirkungen effektiver als ein gleichmäßig mittelhoher Spiegel.

Estradiol ist als negatives Feedback-Signal an der Regulierung der testikulären Androgenproduktion beteiligt [7]. Hierdurch kann es bei einer Zunahme des Körperfettes im Alter infolge vermehrter peripherer Estrogenbildung zu einer negativen Rückkopplung mit der Testosteronproduktion kommen (siehe auch andrologen.info November 2006, S. 158).

Reduzierte hormonbildende Kapazität der Leydig-Zellen

Die Testosteronproduktion beim Mann erfolgt weit überwiegend im interstitiellen Hodengewebe in den Leydig-Zellen (Abb. 6). Deren Anzahl scheint im Alter abzunehmen. Ferner kommt es im Laufe des Lebens zu Veränderungen im Hodengewebe, wobei vaskuläre Schäden offenbar eine zentrale Rolle spielen. Durch die verminderte Versorgung mit Sauerstoff ist die Funktion der Leydig-Zellen beeinträchtigt. Es kommt zu einer Verlangsamung des Steroidmetabolismus. Experimentelle Befunde bestätigen, dass die Leydig-Zellen bei älteren Männern vermindert auf die Stimulation durch LH ansprechen [8].

Vermehrtes SHBG setzt Bioverfügbarkeit von Testosteron herab

Die Konzentrationen an freiem und biologisch aktivem Testosteron im Serum sind insbesondere auch von der Höhe des Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG)-Spiegels abhängig. Der Komplex von Testosteron mit dem SHBG ist so stabil, dass das an SHBG gebundene Testosteron nicht zu den klassischen Androgenwirkungen über die Aktivierung des Androgenrezeptors beiträgt. Das SHBG steigt um ca. 1,2 % pro Jahr an [9]. Hierdurch sinken die Spiegel an freiem und biologisch aktivem Testosteron im Alter stärker ab als der Spiegel des Gesamttestosterons.

Dieser weithin akzeptierten Ansicht widersprechen die Daten von de Ronde et al. [10] insofern, als in ihrer Studienpopulation aus neugeborenen Knaben bis hin zu 80-jährigen Männern ein erhöhter SHBG-Spiegel in allen Alterskategorien durch einen erhöhten Spiegel an Gesamttestosteron kompensiert wurde. →

Literatur:

- [6] Keenan DM, Takahashi PY, Liu PY, et al. 2006. An ensemble model of the male gonadal axis: Illustrative application in aging men. *Endocrinology* 147:2817-2828.
- [7] Raven G, de Jong FH, Kaufman J-M, de Ronde W. 2006. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3324-3328.
- [8] Mulligan T, Iranmanesh A, Veldhuis JD. 2001. Pulsatile infusion of recombinant human LH in leuprolide-suppressed men unmasks impoverished Leydig-cell secretory responsiveness in midphysiological LH drive in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5547-5553.
- [9] Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. 1996. Influence of some biological indices on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1821-1826.
- [10] de Ronde W, van der Schouw YT, Pierik FH, et al. 2005. Serum levels of sex hormone-binding globulin (SHBG) are not associated with lower levels of non-SHBG-bound testosterone in male newborn and healthy adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:498-503.

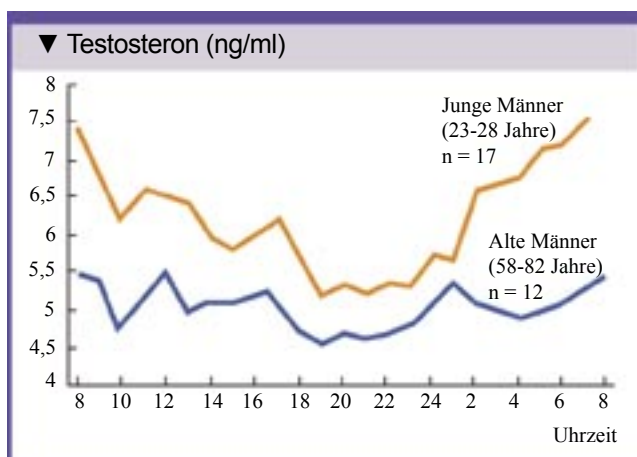


Abb. 5: Testosteronspiegel von Männern verschiedener Altersstufen. Der bei jüngeren Männern nach einem Nachtschlaf am Morgen auftretende Testosteron-Peak bleibt bei älteren Männern aus (nach Vermeulen A, et al. 1972. *J Clin Endocrinol Metab* 34:730).

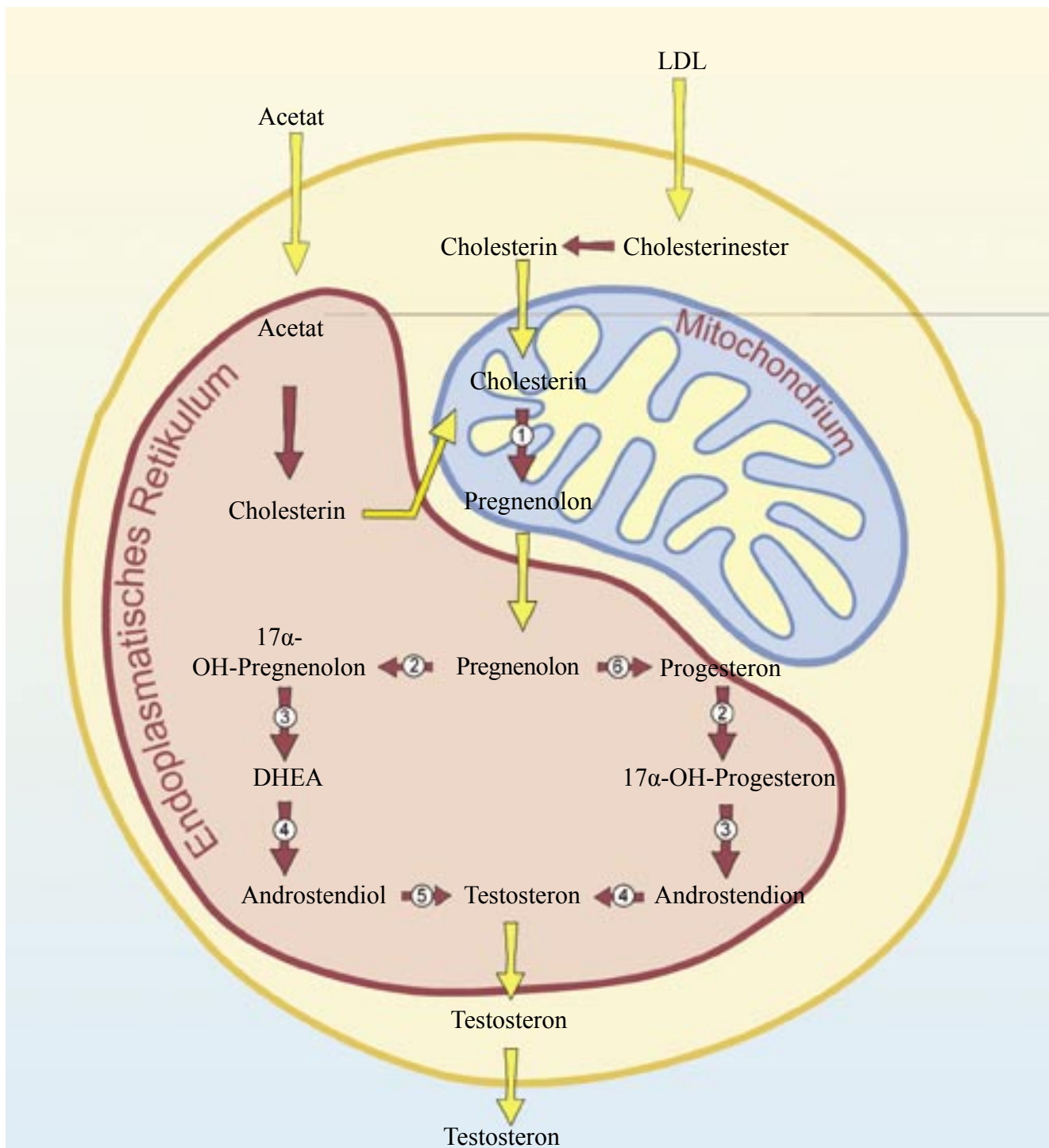


Abb. 6: Typische Steroid-produzierende Zellen wie die Leydig-Zellen im Hoden imponieren durch reichlich vorhandenes glattes endoplasmatisches Retikulum. Darüber hinaus ist die innere Membran ihrer Mitochondrien röhrenförmig strukturiert (Tubulus-Typ). Histochemisch lassen sich in den Membranen der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums die verschiedenen Enzyme der Steroidbiosynthese nachweisen. Diese gehören mehrheitlich zum Zytochrom-P450-Enzymsystem.

- ① Zytochrom-P450_{scc}-Desmolase
- ② 17α-Hydroxylase
- ③ 17,20-Desmolase
- ④ 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase
- ⑤ 3β-Dehydrogenase und Δ4,5-Isomerase
- ⑥ 3β-Dehydrogenase

Welche Anteile haben Alter, Gesundheit und Lifestyle am Absinken der Serum-Testosteronspiegel beim Mann?

Wenn von einem altersassoziiertem Abfall des Testosterons ausgegangen wird, stellt sich die Frage welcher Anteil daran allein auf das Altern an sich zurückzuführen ist, und welchen Anteil andere, zum Teil beeinflussbare Faktoren haben.

Altern per se beeinflusst die Testosteronspiegel nur relativ geringfügig

Schatzl et al. [11] untersuchten Testosteronspiegel in einem Kollektiv von Männern mit unterschiedlichem Gesundheitszustand. Dabei zeigte sich ein deutlicher, altersassoziierter Abfall nur beim freien Testosteron, der bei Männern mit schlechterer Gesundheit signifikant stärker ausgeprägt war (Abb. 7a, b). Der ge-

ringste Abfall der Testosteronspiegel wurde bei einer Gruppe als absolut gesund eingestufte Männer registriert.

► Komorbidität beschleunigt den altersbedingten Abfall des Testosteronspiegels. ◀

Nach diesen Daten ist bei Männern die allein altersbedingte Abnahme des Testosteron-Spiegels nur relativ gering ausgeprägt.

Abb 7a, b: Entsprechend ihrem Gesundheitszustand wurden 526 Männer im Alter von 20 bis 89 Jahren in zwei Gruppen eingeteilt.

In **Gruppe I** (n = 133) wurden Teilnehmer mit einem Body Mass Index (BMI) unter 30 kg/m², einem Nüchtern-Cholesterinspiegel unter 200 mg/dl und einem diastolischen Blutdruck unter 95 mmHg eingeordnet.

In **Gruppe II** kamen alle anderen Männer (n = 393).

In **Gruppe III** waren „vor Gesundheit strotzende Männer“. Die Gruppe beschränkte sich auf die Altersbereiche von 20 bis 29 Jahre und 70 bis 73 Jahre. Diese Teilnehmer wurden nach dem SENI-EUR-Protokoll gesondert rekrutiert. Die Eingangskriterien dieses Protokolls wurden von der Human Immunology Group of the European Community Concerted Action Programme on Ageing für gerontologische Studien festgelegt worden. Das soll es ermöglichen, den Alterungsprozess per se, losgelöst von jeder Art von Komorbidität zu untersuchen.

a Altersbedingte Veränderung der Serum-Testosteronkonzentration in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus.

b Altersbedingte Veränderung der Konzentration an freiem Testosteron im Serum in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus (nach Schatzl et al. 2003).

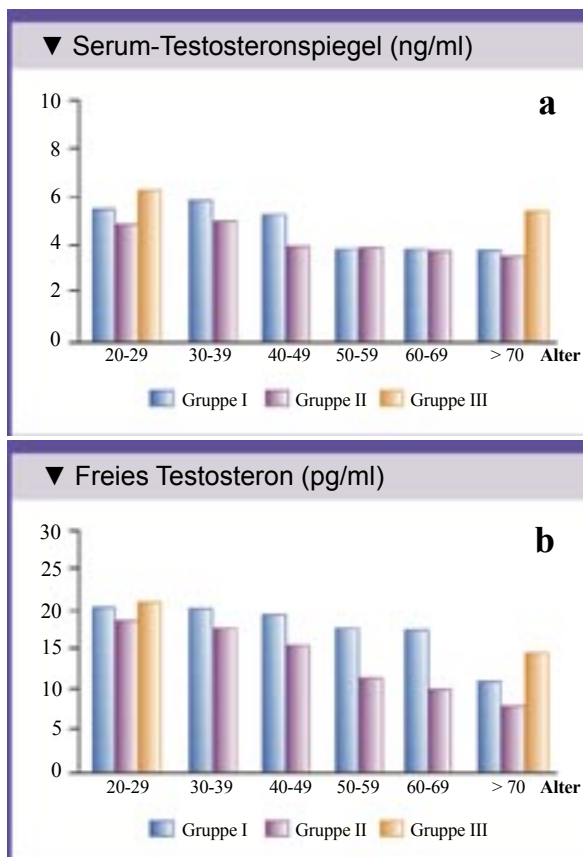
Gewichtszunahme beeinflusst in erster Linie den Abfall des Gesamttestosterons

Für Endokrinologen ist die Verbindung von Übergewicht bzw. Adipositas und Androgenen eine der zentralen vielfach noch ungeklärten Fragen. In Querschnittsstudien mit meist relativ kleinen Teilnehmerzahlen wurde bereits mehrfach eine Abnahme des Gesamttestosterons mit steigendem Body Mass Index (BMI) ermittelt. Parallel dazu wurde auch eine Abnahme des SHBG-Spiegels mit steigendem BMI registriert. Letzteres wird darauf zurückgeführt, dass bei Adipösen ein steigender Insulinspiegel die SHBG-Produktion supprimiert.

Auch im Rahmen der Massachusetts Male Aging Study (MMAS) bestätigte sich in einer prospektiven Analyse, dass sich Gewichtsveränderungen im Verlauf des Alterns auf den Spiegel des Gesamttestosterons stärker als den des freien Testosterons auswirken [12, 13]. Ferner bestätigte sich, dass Altern für den Abfall des freien Testosterons ein gewichtigerer Faktor ist als für den Abfall des Gesamttestosterons. Zum Beispiel ergaben die Berechnungen für den Fall der Verwitwung einen Abfall des Gesamttestosterons, der dem eines 10-jährigen altersbedingten Abfalls des Gesamttestosterons entspricht. Für das freie Testosteron ergab sich eine entsprechende Äquivalenz mit nur vier Jahren [13].

► Kurz- bis mittelfristig können sich der Gesundheitszustand und Lifestylefaktoren ebenso stark auf den Abfall der Serum-Testosteronspiegel auswirken wie das Altern selbst (Abb. 8). ◀

Während der altersbedingte Abfall der Serum-Testosteronspiegel ein unausweichlicher Prozess ist, können additive Effekte durch Lifestyle und die Gesundheit unter Umständen vermieden werden. ➔





Anzeige

Medikamente und Drogen können sich negativ auf den Serum-Testosteronspiegel auswirken

Bei chronischer Einnahme systemisch wirksamer Glukokortikoide wird die Testosteronproduktion auf zweierlei Weise beeinträchtigt. Zum einen wird die Funktion der Leydig-Zellen beeinträchtigt und zum anderen kommt es zu einer verminderten Freisetzung von LH. Dieser Faktor spielt insbesondere bei älteren Männern eine Rolle, die aufgrund einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) eine Dauermedikation mit synthetischen Kortisonpräparaten erhalten [14].

Die Achse Hypothalamus-Hypophyse wird durch eine Reihe von Medikamenten beeinflusst. Barbiturate und Verapamil hemmen die GnRH-Sekretion. Psychopharmaka wie auch Reserpin führen zu einer vermehrten Freisetzung von Prolaktin.

Ferner sind Genussmittel und Drogen häufig Verursacher eines

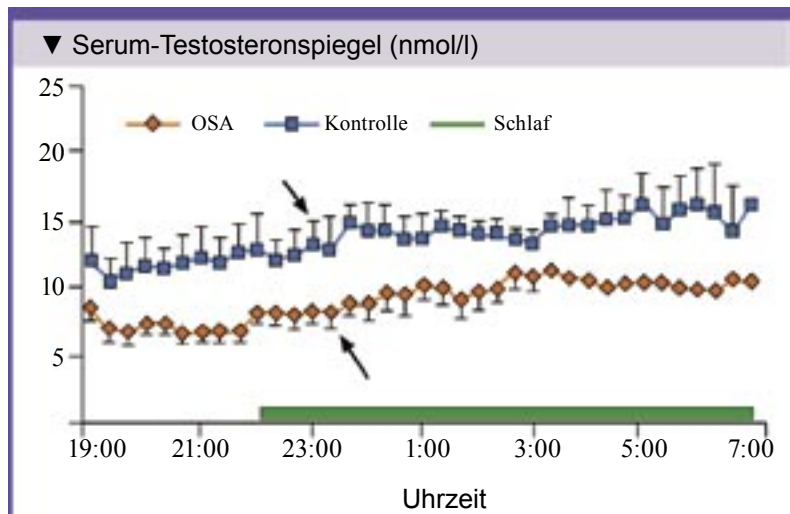


Abb. 9: Auswirkung der Schlafapnoe auf die Testosteronsekretion. Pfeile markieren das Auftreten der ersten REM-Phase (nach Luboshitzky et al., 2002).

OSA = Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (n = 10); Kontrollpersonen (n = 5)

hypergonadotropen Hypogonadismus. Alkohol hemmt die 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase und damit die testikuläre Testosteronproduktion. Auch wenn das LH bei chronischem Alkoholabusus gegenregulatorisch vorübergehend ansteigt, bleibt das Testosteron erniedrigt.

Männer mit Schlafapnoe haben erniedrigte nächtliche Testosteronspiegel

Bei gesunden jungen Männern mit ungestörtem Schlaf beginnt die Testosteronfreisetzung etwa 90 Minuten vor der ersten REM (rapid eye movement)-Phase anzusteigen. Werden gesunde Testpersonen daran gehindert durchzuschlafen, indem sie in kurzen Abständen immer wieder geweckt und für ein paar Minuten wach gehalten werden, kommt es nur zum nächtlichen Testosteronanstieg, wenn die Probanden REM-Episoden haben [15].

Unabhängig vom Alter und dem Body Mass Index (BMI) wird von Männern mit obstruktiver Schlafapnoe während der Nacht signifikant weniger LH und Testosteron sezerniert (Abb. 9). Die Reduktion der Hormonfreisetzung weist eine signifikante negative Korrelation zum Atemnot-Index (Anzahl der

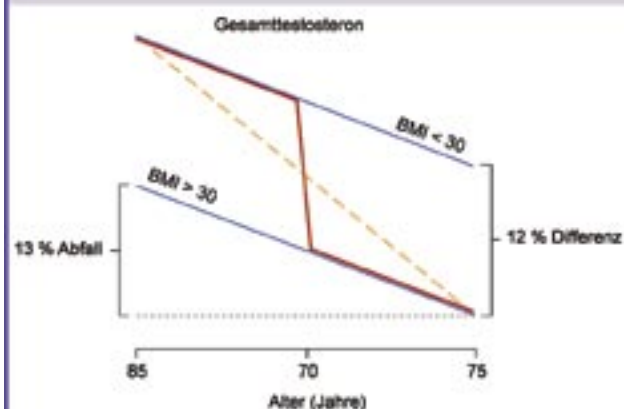
apnoischen und hypoxischen Episoden geteilt durch die Stunden an Schlaf) auf.

Erniedrigte LH- und Testosteronspiegel im Zusammenhang mit erhöhter respiratorischer Atemnot weisen darauf hin, dass die hypophysär-testikuläre Funktionsstörung eine Folge der obstruktiven Schlafapnoe und keine unabhängige primäre Dysfunktion ist. →

Literatur:

- [11] Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, et al. 2003. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 61:629-633.
- [12] Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, et al. 2007. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 92:549-555.
- [13] Mohr BA, Bhasin S, Link CL, et al. 2006. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 155:443-452.
- [14] Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. 1998. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 11:41-45.
- [15] Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, et al. 2002. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3394-3398.

Adipositas beschleunigt Abfall des Testosterons



Blau: Beobachteter altersbedingter Abfall des Testosteronspiegels bei stabilem Gewicht,
 Rot: Beobachteter Abfall des Testosteronspiegels bei Personen, die im Alter adipös geworden sind,
 Orange: Längerfristiger Trend des Testosteron-Abfalls bei Personen, die im Alter adipös geworden sind.

Abb. 8: Gesundheitliche Veränderungen bedingen vielfach einen wesentlichen Anteil des längerfristigen Abfalls des Testosteronspiegels. Z.B. kommt es bei Gewichtszunahme in den adipösen Bereich zu einem zusätzlichen beträchtlichen Testosteron-Abfall (nach Travison TG, et al. 2007).

Hormonwirkungen im Gewebe – Spiel mit vielen Unbekannten

Neben der Höhe des Testosteronspiegels sind auf Ebene der Zielgewebe eine Vielzahl weiterer Faktoren am Zustandekommen der Androgenwirkungen beteiligt. Hierbei spielt die Umwandlung des Testosterons in seine wirksamen Metaboliten eine wichtige Rolle. Am Aufbau des Transkriptionsapparates sind der Androgenrezeptor und zahlreiche weitere Proteine beteiligt. Ob diese Prozesse und die Verfügbarkeit der einzelnen Proteinbausteine bei älteren Männern eingeschränkt sind, kann nur spekulativ betrachtet werden.

In den meisten Geweben kommen Androgenwirkungen nicht durch Testosteron selbst, sondern durch seine Metaboliten Dihydrotestosteron und Estradiol zustande

Testosteron selbst fungiert in den meisten typischen Androgen-Zielgeweben – mit Ausnahme der Skelettmuskulatur – nicht als Ligand, der den Androgenrezeptor aktiviert und hierüber so genannte geno-

mische Wirkungen, d.h. die vermehrte Expression Androgen-respansiver Gene, erzielt. Im Urogenitaltrakt, der Haut, den Haarfollikeln, der Leber, etc. wird Testosteron mit Hilfe des Enzyms 5 α -Reduktase (I bzw. II) in 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt, das dann an Stelle von Testosteron den Androgenrezeptor aktiviert.

Die Bindungskinetik von DHT am Androgenrezeptor ist für dessen transkripto-

rische Aktivität erheblich günstiger als die von Testosteron. Hierbei spielen weniger Unterschiede in ihrer Affinität zum Rezeptor als vielmehr unterschiedliche Geschwindigkeitskonstanten für Bindung und Dissoziation eine Rolle. Denn sitzt DHT erst einmal in der Ligandenbindungstasche am Androgenrezeptor, verweilt es länger und stabilisiert das Rezeptorprotein besser als Testosteron.

In zahlreichen weiteren Androgen-Zielzellen wie insbesondere in den Knochen und im Gehirn lassen sich das Zytochrom-P450-Aromatasesystem und Estrogenrezeptoren nebeneinander nachweisen. Das deutet darauf hin, dass Testosteron zu Estradiol metabolisiert wird, das dann über den Estrogenrezeptor indirekt Testosteronwirkungen vermittelt.

Auf Ebene der Zielzelle ist der Serum-Testosteronspiegel für die Androgenwirkung nur eine von zahlreichen Einflussgrößen. Es ist durchaus vorstellbar, dass bei Männern mit sehr unterschiedlichen Konzentrationen an Testosteron im Blut dennoch vergleichbare Konzentrationen an Effektorhormonen in den jeweiligen Zielzellen erreicht werden.

Co-Aktivatoren regulieren die transkriptionelle Aktivität

Der Transkriptionsapparat ist ein variabel zusammengesetzter heterogener Proteinkomplex, der mit bestimmten DNA-Sequenzen im regulatorischen Abschnitt Androgen-respansiver Gene in Wechselwirkung tritt (Abb. 10). Die transkriptionelle Effektivität des Komplexes hängt von verschiedenen Co-Aktivatoren ab, deren Verfügbarkeit vermutlich interindividuelle Unterschiede aufweist, und die möglicherweise auch vom Alter und Gesundheitszustand abhängt. Bei einem Mangel an Co-Aktivatoren ist die transkriptionelle Aktivität auf das basale Niveau reduziert. Ferner ist ein vollständig ausgebauter Transkriptionsapparat stabiler, bleibt länger funktionstüchtig und kann dadurch zur Anfertigung einer größeren Anzahl von mRNA-Kopien beitragen.

Verfasser: Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler, Mülheim/Ruhr

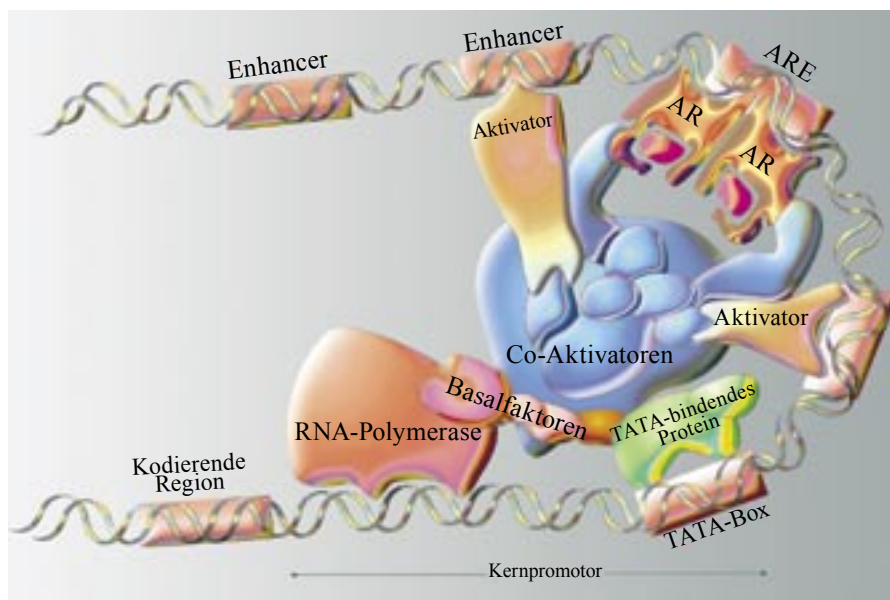


Abb. 10: Androgenrezeptoren (AR) als Bestandteil des Transkriptionsapparats: Unmittelbar vor der kodierenden Sequenz von Genen befindet sich der Kernpromotor. Von da aus beginnt die RNA-Polymerase mit der Transkription der DNA in Boten-RNA. Unentbehrlich für die Transkription sind ferner eine Reihe von Proteinen, die als sog. Basalfaktoren einen Komplex mit dem TATA-bindenden Protein bilden. Diese Basalfaktoren induzieren allerdings nur eine basale Aktivität der RNA-Polymerase. Zur Beschleunigung der Transkription sind Aktivatoren notwendig. Diese Transkriptionsfaktoren binden an spezifische Verstärker(Enhancer)-Sequenzen, die sich in relativ weiter Entfernung vom kodierenden Genabschnitt befinden können. Co-Aktivatoren stellen eine Verbindung zwischen den Enhancer-Proteinen und den Basalfaktoren her. Der Androgenrezeptor fungiert ebenfalls als Transkriptionsfaktor. Als Aktivator bindet er in dimerer Form an ein Androgen-Response-Element der DNA.

Testosteronausgleich als effektive Ergänzung verhaltenstherapeutischer Maßnahmen bei Typ-2-Diabetikern mit metabolischem Syndrom

Gesunde Ernährung und ausreichende körperliche Aktivität sind die Grundlage jeder Therapie beim metabolischem Syndrom. In einer Studie wurde untersucht, inwieweit der Erfolg solcher verhaltenstherapeutischer Maßnahmen bei Patienten, die zudem einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt hatten und einem niedrigen Spiegel an freiem Testosteron aufwiesen, durch eine ergänzende Testosteronsubstitution gesteigert werden kann (Heufelder A, et al. 2007):

An der Studie beteiligten sich 32 Männer (35-70 Jahre) mit einem metabolischen Syndrom und einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 sowie einem unterhalb der Norm liegenden Spiegel an freiem Testosteron. Alle Patienten

waren angehalten, eine mediterrane Ernährungsweise einzuhalten und ein Trainingsprogramm (3 x 30 Min. strammes Gehen + 3 x 15 Min. Muskeltraining pro Woche) durchzuführen. Zweimalige Kontakttierung der Männer pro Woche diente

Tabelle: Therapeutische Effekte verhaltenstherapeutischer Maßnahmen allein sowie in Verbindung mit einem Testosteronausgleich

		Bauchumfang cm	HbA1c %	Triglyzeride mg/dl	HDL mg/dl
Diät + körperliche Aktivität	Baseline	107	7,6	271	38
	Studienende	102	6,8	168	43
Diät + körperliche Aktivität + Testosteron	Baseline	106	7,5	268	38
	Studienende	96	6,3	149	46

der Motivationsverstärkung. Die verhaltenstherapeutische Therapie wurde bei 16 Teilnehmern durch die Anwendung von Testogel (50 mg/Tag) ergänzt.

Testosteronausgleich steigert positive verhaltenstherapeutische Effekte

Verhaltenstherapeutische Maßnahmen allein hatten positive Effekte bezüglich des metabolischen Syndroms und des Diabetes mellitus. Durch Ausgleich eines Testosterondefizits ließ sich das Behandlungsergebnis noch deutlich verbessern (Tabelle).

FAZIT: Die positiven therapeutischen Auswirkungen körperlicher Aktivität und mediterraner Ernährung bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 lassen sich durch den Ausgleich eines Testosterondefizits noch deutlich steigern.

→ Die Autoren glauben mit den von ihnen propagierten Maßnahmen, die bei dieser Patientenklientel häufig stattfindende Multimedikation beschränken zu können.

jfs ◀

Heufelder A, Saad F, Gooren L. 2007. Additional therapeutic action of testosterone to the favorable effects of exercise and diet in diabetes type 2. AUA abstract #681.

Ist das Alter des Mannes ein Risiko für das Zeugen von Nachwuchs?

Immer mehr Männer gründen im höheren Alter eine (zweite) Familie. Damit stellt sich die Frage, ob die Wahrscheinlichkeit, über genetisch defekte Spermatozoen das Risiko für Keimbahnmutationen zu übertragen, mit dem Alter zunimmt? US-Autoren haben dazu Samenproben gesunder Männer verschiedener Altersklassen einer neuen Testmethode unterzogen und mit Ergebnissen des klassischen Spermioграмms verglichen (Schmid TE, et al. 2007):

Samenzellen älterer Männer weisen vermehrt Mutationen auf, die mit Achondroplasie und Apert Syndrom assoziiert sind. Zusätzlich scheinen bestimmte Schäden in der Erbsubstanz (DNA) vorzuliegen, die sich mit der Comet-Analyse und dem Sperm Chroma-

tin Structure Assay (SCSA) visualisieren lassen. Aneuploidien dagegen steigen mit dem Alter nicht an.

Samenproben von 80 gesunden Nicht-rauchern im Alter zwischen 22 und 80 Jahren ohne bekannte Fertilitätsproble-

me wurden unter neutralen und alkalischen Bedingungen einer Elektrophorese unterzogen und das Ergebnis mit einem Computer-gestützten Bild-Analyseverfahren (Comet-Analyse) ausgewertet. Bei dieser Untersuchung werden unter alkalischen Bedingungen Alkali-labile DNA-Stellen und Einzelstrangbrüche visualisiert. Unter neutralen Bedingungen werden Doppelstrangbrüche der DNA registriert. Die Resultate wurden mit den klassischen Spermaparametern aus den gleichen Proben verglichen.

Hinweise auf vermehrtes Vorkommen von Einzelstrangbrüchen

Mit zunehmendem Alter der Männer stieg der Anteil der DNA, der unter al-

kalischen Bedingungen bei der Elektrophorese aus dem Kern auswanderte. Das deutet auf das vermehrte Vorliegen nicht Alkali-beständiger DNA-Stellen und von Einzelstrangbrüchen hin. Ferner ergab sich eine negative Korrelation mit Dichte, Gesamtzahl von Spermien und progressiv motilen Spermatozoen – nicht aber mit dem Prozentsatz motiler oder progressiv motiler Spermatozoen. Dagegen konnte keine Korrelation mit der DNA-Fragmentierung sowie dem Prozentsatz von Zellen mit unreifen Chromatin festgestellt werden.

Unter neutralen Bedingungen wurden keine altersabhängigen DNA-Schädigungen nachgewiesen.

Mehr als drei Tassen Kaffee – mehr Erbgutschäden

Auch verschiedene Lifestyle- und medizinische Faktoren, die von den Patienten erfragt wurden, zeigten in der Comet-Analyse Einflüsse auf die Integrität der Spermien-DNA. Einzelstrangbrüche wurden vermehrt bei denjenigen Männern registriert, die in ihrer Anamnese Infektionen des Harntraktes aufwiesen oder früher geraucht hatten.

Bei Männern, die täglich drei Tassen Kaffee oder mehr konsumierten, ließen sich signifikant häufiger DNA-Schäden in Form von DNA-Doppelstrangbrüchen objektivieren.

FAZIT: Ergebnisse mit einem neuen Spermien-Analyseverfahren legen eine altersabhängige Zunahme von Schäden am Erbgut nahe.

→ Die bei älteren Männern vermehrt auftretenden Einzel- und teilweise auch Doppelstrangbrüche der Spermien-DNA, könnten zu Befruchtungsproblemen und unerwünschten Folgen für die Schwangerschaft und das Kind führen. Auch Männer sollten deshalb die Familienplanung nicht auf „die lange Bank“ schieben.

Le ◀

Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, et al. 2007. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. Hum Reprod 22:180-187.

Mehr Zwillinge bei höherer Samenqualität?

Gemini-Graviditäten haben durch die Verbreitung der assistierten Reproduktion sprunghaft zugenommen. Allerdings war die Inzidenz von Zwillingen zuvor in den 1960er und 1970er Jahren deutlich zurückgegangen. Ob dies als Folge einer generell abnehmenden Fruchtbarkeit der Paare zu werten ist, bleibt unklar. Dänische Andrologen haben versucht, den „Part“ der Väter zu klären und deshalb die Samenparameter von Zwillings- und Einlingsvätern miteinander verglichen (Asklund C et al. 2007):

Die Arbeitsgruppe um Professor Niels Skakkebaek in Kopenhagen hat schon vor Jahren mit einer Publikation „Furore“ gemacht, wonach es mit der Fertilität der dänischen Männer dramatisch bergab gehe und Umwelteinflüsse dafür verantwortlich seien. Die Zeugung von Zwillingen auf natürlichem Wege sollte als Marker einer hohen Fertilität zu werten sein, da dies die Wahrscheinlichkeit widerspiegelt, mit der zwei Eizellen in ein und demselben Zyklus befruchtet werden. Als Einflussfaktoren für spontan konzipierte dizygote Zwillinge gelten die familiäre Veranlagung, Alter und Körpergewicht der Frau sowie die Parität. Welche Faktoren bei der Entstehung monozygoter Zwillinge eine Rolle spielen ist noch unbekannt.

In die Studie gingen 37 Väter von spontan konzipierten dizygoten (Gruppe A) und

15 Väter monozygoter Zwillinge (Gruppe B) ein. Als Vergleichsgruppe dienten 349 normal fertile Männer. Die Männer wurden körperlich untersucht und ein Spermogramm angefertigt.

Bessere Samenqualität sowohl bei Vätern dizygoter als auch bei Vätern monozygoter Zwillinge

Nach Adjustierung für Karenzzeit und genitale Erkrankungen wiesen die Zwillingenväter insgesamt mehr normal geformte und mehr gut bewegliche Spermatozoen auf als die Kontrollen. In Gruppe A wurden 3,6 %, in Gruppe B 4,6 % mehr Normalformen ausgezählt, und der Prozentsatz motiler Samenzellen lag um 11,5 bzw. 12,5 höher als im Vergleichskollektiv. Auch die Spermakonzentration war in beiden Gruppen höher als bei den Kontrollen.

Unterschied bleibt bei Berücksichtigung des mütterlichen Alters bestehen

Die Wahrscheinlichkeit für eine dizygote Schwangerschaft steigt mit dem Alter der Frau. Geht man davon aus, dass dieser maternale Faktor sowohl bei Gemini- als auch Einlings-Schwangerschaften besteht, müsste die Chance auf eine Befruchtung zweier Eizellen von der Samenqualität abhängig sein. Bei entsprechender Adjustierung fanden die Autoren tatsächlich weiterhin bessere Samenparameter in den Gruppen der Zwillingsväter als in der Vergleichsgruppe.

FAZIT: Nicht nur die Väter dizygoter Zwillinge sondern auch die Väter monozygoter Zwillinge wiesen eine höhere Samenqualität auf als „Einlingsväter“. → Die Aussagekraft dieses für die Autoren überraschenden Ergebnisses ist allerdings insofern eingeschränkt, als die Gruppe der Väter von monozygoten Zwillingen nur aus 15 Männern bestand. Trotzdem glauben die dänischen Andrologen, dass die Zwillingsrate als „Sensor“ der männlichen Fruchtbarkeit einer Population gewertet werden könne.

Le ◀

Asklund C, Jensen TK, Jorgensen N, et al. 2007. Twin pregnancy possibly associated with high semen quality. Hum Reprod 22:751-755.

Erhebliche Diskrepanzen zwischen gemessenem und berechnetem bioverfügbaren Testosteron

Bei älteren Männern nimmt die Konzentration des bioverfügbaren Testosterons im Serum stärker ab als die des Gesamttestosterons. Hierfür wird die im Alter ansteigende Produktion des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) verantwortlich gemacht. Zur Feststellung eines Hypogonadismus bei älteren Männern ist nach den Empfehlungen der International Society for the Study of Aging Males (ISSAM) die Kenntnis der Konzentration des bioaktiven Testosterons im Serum notwendig. Doch bei der Berechnung des bioaktiven Testosterons ergeben sich je nach angewandtem Algorithmus erhebliche Abweichungen. In einer aktuellen Studie sollten die Werte des bioaktiven Testosterons bei Anwendung des meist verwendeten Rechenmodells und einer laborchemischen Messmethode bei Männern verschiedener Altersstufen verglichen werden (Déchaud H, et al., 2007):

Als bioverfügbares Testosteron gelten das freie Testosteron (1-2 % des Gesamttestosterons) und das locker an Albumin gebundene Testosteron. Experimentelle Beweise hierfür gibt es allerdings nicht. Dennoch wird die Fraktion des bioverfügbaren Testosterons zunehmend als wichtig für die Abklärung eines Hypogonadismus erachtet. Ihre direkte Bestimmung ist labortechnisch aufwendig, so dass zumeist auf die Methode der Berechnung anhand der Werte für Gesamttestosteron und SHBG ausgewichen wird. Deutliche Unterschiede zwischen beiden Verfahren wären nur tolerabel, sofern sie für alle Altersgruppen proportional gleich sind.

In dem Studienkollektiv von 694 Männern im Alter von 14 bis 49 Jahren und 51 Männern im Alter von 50 bis 81 Jahren wurden das SHBG und das bioverfügbare Testosteron gemessen. Letztere Messungen erfolgten mittels eines Radioimmunassays nachdem das an SHBG gebundene Testosteron durch Fällung mit Ammoniumsulfat aus der Probe abgetrennt worden war.

Zur Berechnung des bioverfügbaren Testosterons anhand der Messwerte für das Gesamttestosteron und das SHBG wurde die in der Praxis hauptsächlich angewandte Methode von Vermeulen A, et al. (1999) herangezogen.

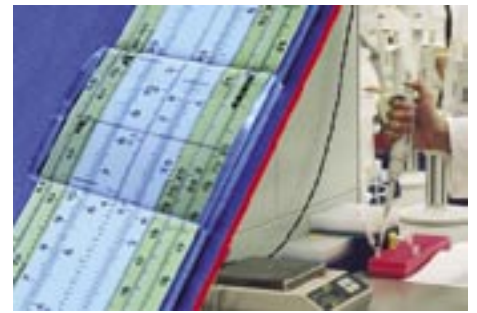
Höhe des Unterschieds zwischen gemessenem und berechnetem bioaktiven Testosteron vom Alter des Patienten abhängig

Der Unterschied beim Gesamttestosteron zwischen Männern unter und über 50 Jahren (14,82 vs. 14,00 nmol/l) war statistisch nicht signifikant. Ein deutlicher Unterschied wurde hingegen beim SHBG (29,00 vs. 33,72 nmol/l) verzeichnet.

Die berechneten Werte für das bioaktive Testosteron bei jungen Männern lag um das 2,37-fache höher als die gemessenen Werte. Für Männer über 50 Jahre betrug das Verhältnis sogar das 3,48-fache. Damit verfehlte der Unterschied bei den berechneten Werten sogar die statistische Signifikanz ($p = 0,08$), während er für die gemessenen Werte hochsignifikant war ($p < 0,001$).

FAZIT: Die Schere zwischen gemessenem und berechnetem bioverfügbarem Testosteron öffnet sich mit zunehmendem Alter immer weiter.

→ Die Diskrepanz zwischen gemessenen und berechneten Werten für das bioverfügbare Testosteron sind erheblich. Bei der Messung des bioverfügbaren Testosterons muss zunächst das an SHBG gebundene Testosteron aus der Analysenprobe entfernt werden. Hierbei sind eine



Reihe möglicher Fehlerquellen einzuräumen, die allesamt zu einem niedrigeren Messergebnis führen können. Allerdings kamen die Untersucher bei einer kritischen Abschätzung der methodischen Unzulänglichkeiten zu dem Ergebnis, dass diese keinesfalls zu derart großen Diskrepanzen führen könnten.

Die Berechnung des freien bzw. bioverfügbaren Testosterons erfolgt unter Anwendung des Massenwirkungsgesetzes. Dabei spielen die Affinitäts- und Dissoziationskonstanten der SHBG/Albumin-Testosteron-Komplexbildung eine entscheidende Rolle. Bei der Vermeulen-Methode (Free & Bioavailable Testosterone Calculator: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>) werden $1,0 \times 10^9$ und $3,6 \times 10^4$ l/mol für die Affinitätskonstanten der SHBG-Testosteron- bzw. der Albumin-Testosteronbildung eingesetzt. Diese Konstanten genau zu berechnen ist allerdings schwierig, so dass die Autoren spekulieren, die in der Vermeulen-Gleichung eingesetzten Werte könnten zu einer überhöhten Konzentration an bioverfügbarem Testosteron führen. Gegebenenfalls wären klinische Konsequenzen nicht auszuschließen, da das Verhältnis von berechnetem zu gemessenem bioaktivem Testosteron bei älteren Männern erheblich zunimmt. Es ist zu klären ob ein vereinfachtes Massenwirkungsgesetz überhaupt in der Lage ist, die variable Steroidhormonverteilung im Serum zu beschreiben. jfs ◀

Déchaud H, Denuzière A, Rinaldi S, et al. 2007. Age-associated discrepancy between measured and calculated bioavailable testosterone in men. Clin Chem 53:723-728.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. 1999. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 84:3666-3672.

Anzeige

Verbindungen zwischen endothelialer und erektiler Dysfunktion bei Diabetes mellitus



Diabetes mellitus ist eine chronische Krankheit, in deren Verlauf es zu Veränderungen an den Gefäßen kommt. Infolge gestörter Mechanismen der Vasodilatation und Vaso-konstriktion sowie vermehrter Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen kommt es zur Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion. Vielfach machen sich diabetogene endotheliale Funktionstörungen frühzeitig durch penile Erektionsprobleme bemerkbar. Im Vordergrund des pathophysiologischen Geschehens an den Endothelien bei Diabetes mellitus stehen hyperglykämische Effekte, die sich auf die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) auswirken.

Erektiler Dysfunktion (ED) ist eine schwerwiegende, häufig auftretende Komplikation bei Diabetes mellitus. Als mögliche Mechanismen hierbei werden zentrale und autonome Neuropathien, Störungen im Bereich der glatten Schwellkörpermuskulatur und insbesondere eine systemische endotheliale Dysfunktion diskutiert. Zur Entstehung der endothelialen Dysfunktion bei Diabetes mellitus tragen verschiedene metabolische Entgleisungen wie Hyperglykämie, eine erhöhte Konzentration freier Fettsäuren im Blut und Insulinresistenz bei. Die Auswirkungen auf das kavernöse Gefäßsystem manifestieren sich oft bereits frühzeitig in Form von Erektionsproblemen.

Bioverfügbarkeit von NO aus dem Endothel bei diabetischer Stoffwechsellage reduziert

Zur Aufrechterhaltung einer Erektion bedarf es des im penilen Endothel produzierten NO. Bei Diabetes sind jedoch Mechanismen gestört, die die Bildung, die Aktivität und den Abbau von NO regulieren. Erkenntnisse hierüber sind im Wesentlichen aus tierexperimentellen Untersuchungen gewonnen worden. Auch wenn diese zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben, lässt sich dennoch erkennen, dass die Bioverfügbarkeit von NO bei hyperglykämischer

Stoffwechsellage vermindert, und hierdurch die erektile Funktion beeinträchtigt ist.

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS) im Penis bei Diabetes verringert ist. Mittels Gentransfer von eNOS ließ sich bei diabetischen Versuchstieren die vaskuläre und damit die erektile Funktion verbessern. In einigen Arbeiten wurde zwar eine verminderte NO-Produktion registriert, die Expression der eNOS schien jedoch normal zu sein.

Verschiedentlich wurde eine verringerte Aktivität der eNOS festgestellt, die mutmaßlich auf die verminderte Verfügbarkeit von L-Arginin, dem Substrat der eNOS, zurückzuführen ist. Dafür sprechen zumindest Befunde, wonach die Fütterung von L-Arginin an diabetische Versuchstiere zu einer vermehrten NO-Biosynthese führt, und eine vermehrte Endothel-abhängige Relaxation der kavernösen glatten Muskulatur beobachtet wird.

Für eine verminderte Verfügbarkeit von L-Arginin bei diabetischer Stoffwechsellage gibt es eine Reihe von Anhaltspunkten. Insbesondere steigen bei Hyperglykämie die Expression und Aktivität eines Enzyms (Arginase) an, durch das L-Arginin zu L-Ornithin und Harnstoff umgewandelt wird. Die Hemmung dieses

Enzyms im Penis von Diabetikern begünstigt die Relaxation der glatten kavernösen Muskulatur.

Tetrahydrobiopterin (BH₄) ist ein Kofaktor der eNOS, dessen Inaktivierung zu einer verminderten NO-Produktion führt. Bei In-vitro-Exposition endothelialer Zellen mit Glukose kommt es zu einer Reduzierung der Bioverfügbarkeit von BH₄. Durch Supplementierung von BH₄ bei Diabetikern kommt es zu einer Verbesserung der endothelialen Funktion.

In Plaques aus der Arteria carotis von diabetischen Patienten wurde eine modifizierte Phosphorylierung der eNOS festgestellt. Diese betrifft die durch Glukose induzierte Bildung von N-Acetylglukosamin. Hierbei wird zugleich die für die Aktivität der eNOS wichtige Phosphorylierung an Position Ser-1177 gehemmt. Tierversuche haben gezeigt, dass die modifizierte Phosphorylierung der eNOS mit einer verschlechterten erektilen Funktion einhergeht.

Rolle von oxidativem Stress bei der Entwicklung peniler endothelialer Dysfunktion bei Diabetes

Reaktive Sauerstoffverbindungen wie das Superoxidanion und das Hydroxylradikal entstehen als natürliche Stoffwechselprodukte und müssen kontinuierlich eliminiert werden. Bei gestörten vaskulären Funktionen

Cochrane-Analyse

Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Hemmer bessern eine erektile Dysfunktion bei Diabetikern

Erektile Dysfunktion (ED) ist eine häufig anzutreffende Komplikation bei Diabetes mellitus mit vielfach schwerer Ausprägung. Zu ihrer Behandlung stehen seit einigen Jahren die PDE5-Hemmer Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil zur Verfügung. Von allen drei Präparaten existieren Daten aus klinischen Prüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit bei diabetogener ED. Bislang gab es hierüber keinen formellen, systematischen Review und keine Metaanalyse. Die jetzt vorliegende Cochrane-Analyse bescheinigt der Substanzgruppe insgesamt die Befähigung zur Behandlung von Diabetikern mit PDE5-Hemmern (Vardi M, Nini A., 2007):

Im Verlauf ihrer Krankheit hat etwa die Hälfte aller Diabetiker zumindest zeitweilig Erektionsprobleme. Zahlreiche Faktoren wurden identifiziert, von denen angenommen wird, dass sie die Entwicklung einer diabetogenen ED begünstigen. Hierzu zählen Neuropathien, Gefäßkrankheiten, eine schlechte Blutzuckerkontrolle, Ernährungsprobleme, endokrine und psychische Störungen sowie Medikamente zur Behandlung des Diabetes mellitus. In der Therapie der erektilen Dysfunktion bei Diabetikern haben sich heute die PDE5-Hemmer weitgehend durchgesetzt.

Auswahl der Studien nach Qualitätsmerkmalen

In die Analyse sollten nur die Daten wirklich randomisierter, kontrollierter Studien zur Behandlung einer ED bei Diabetikern einfließen. Zur Bewertung der methodischen Qualität der in die Analyse eingegangenen Studien dienten folgende Kriterien zur Minimierung von Störfaktoren (Bias):

Selektionsbias: Adäquate Randomisierung und verborgene Zuweisung von unabhängiger Stelle (allocation concealment).

Ausführungsbias: Sachgemäße Verblindung des Behandlungspersonals.

Ausstiegsbias: Sind die Angaben zu ausgestiegenen Teilnehmern vollständ-

dig? Handelte es sich um eine Intention-to-treat-Analyse?

Auswertungsbias: Waren die Begutachter der Ergebnisse gegenüber der Intervention verblindet?

Die Reviewer identifizierten acht randomisierte, kontrollierte Studien, die den Einschlusskriterien für ihre Analyse genügten. Die Darstellung der einzelnen Qualitätsmerkmale war in keiner der eingeschlossenen Studien vollständig. Bei sieben Studien wurde das Risiko, dass Störfaktoren das Ergebnis beeinflusst haben könnten, als weniger hoch eingestuft, in einer Studie als hoch.

Jeweils deutliche Vorteile zugunsten der Intervention

Für die acht bewerteten Studien wurden insgesamt 1 759 Teilnehmer rekrutiert. Von den Männern hatten 80 % einen Diabetes mellitus Typ 2. In die jeweiligen Behandlungsgruppen wurden zusammen 976 Männer randomisiert und in die Kontrollgruppen 741. Einundzwanzig Patienten nahmen in einer Studie mit Crossover-Design teil.

Anhand der International Index of Erectile Function (IIEF)-Fragen 3 und 4 nach der Fähigkeit zur Penetration bzw. der Aufrechterhaltung der Erektion bis zum vollendeten Geschlechtsverkehr wurden jeweils deutliche Vorteile zugunsten der medika-

mentösen Intervention registriert. In allen acht Studien wurde die Global Assessment Question (GAQ) „Hatten Sie unter der Behandlung verbesserte Erektionen?“ von einer deutlichen Mehrheit der Studienteilnehmer mit „Ja“ beantwortet.

Beurteilung des Spektrums unerwünschter Wirkungen

Todesfälle traten in keiner der bewerteten Studien auf. An unerwünschten Wirkungen wurden schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen nur in einer Studie im Interventionsarm berichtet.

Als häufigste Nebenwirkung kamen Kopfschmerzen vor. Das betraf 141 von insgesamt 1 012 Männern aus den Interventionsarmen und 28 von 755 Männern in den Placeboarmen. Danach rangierte Erröten. Ferner berichteten Teilnehmer von Beschwerden im oberen Respirationstrakt, von grippeähnlichen Symptomen, Dyspepsie, Myalgien, Sehstörungen und Rückenschmerzen. Das Risikoverhältnis, von einer der Nebenwirkungen betroffen zu sein, betrug bei den Männern, die einen PDE5-Hemmer erhalten hatten, im Vergleich zu den Kontrollen 4,8 (CI 95 % 3,74 bis 6,16).

FAZIT: Anhand der vorliegenden ausreichenden Evidenz, bescheinigen die Autoren den PDE5-Hemmern die Fähigkeit, die erektile Funktion bei Diabetikern zu verbessern.

→ Die Cochrane-Analyse stellte keine Vergleiche zwischen den drei auf dem Markt befindlichen Präparaten an. Sie beschränkte sich darauf, die Angaben aus verwertbaren Studien zur Wirksamkeit bei diabetischen Männern mit erektiler Dysfunktion für die Substanzgruppe insgesamt zu beleuchten. Vergleichsstudien zwischen den Substanzen für ausschließlich Diabetiker fehlen bislang. Die Autoren regen in ihrem Résumé aber an, dass solche Vergleiche durchgeführt werden sollten, da sie sich für die Therapieentscheidung als nützlich erweisen könnten.

jfs ◀

Vardi M, Nini A. 2007. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD002187.

Bremelanotid – Option in der Behandlung der erektilen Dysfunktion?

Bremelanotid ist eine in der klinischen Erprobung befindliche Substanz zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) und weiblicher Sexualstörungen. In einer Phase-IIb-Studie sollten Wirksamkeit und Sicherheit von nasal appliziertem Bremelanotid an nicht diabetischen Patienten mit ED in häuslicher Umgebung geprüft werden (Kaminetsky J, et al., 2007):

Für die Prüfung wurden 926 Nicht-Diabetiker (mittleres Alter 56 Jahre) mit einer seit sechs Jahren bestehenden ED in eine Placebo- und fünf Interventionsgruppen mit 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg und 15 mg Bremelanotid randomisiert. Fälle von leichter, mäßiger und schwerer ED waren in den Gruppen etwa gleich verteilt. Die Teilnehmer stoppten die Einnahme anderer ED-Präparate und begannen nach einer Auswaschphase von einem Monat mit der 12-monatigen Bremelanotid-Anwendung.

Dosisabhängige Besserung der erektilen Funktion

Die Veränderungen in der erektilen Funktion (EF)-Domäne des International Index of Erectile Function (IIEF) reichten von 4,2 Punkten bei Einnahme von 5 mg bis zu 8,4 Punkten bei Einnahme von 15 mg Bremelanotid (Placebo 1,8 Punkte). Die Ergebnisse aller Behandlungsarme bis auf den mit 5 mg unterschieden sich vom Placeboeffekt statistisch signifikant. Die Beurteilung von Penetration und Aufrechterhaltung der Erektion anhand der Fragen 2 und 3 des Sexual Encounter Profile (SEP) ergaben deutliche Verbesserungen bei Anwendung der Dosen über 5 mg Bremelanotid. Die Global Assessment Question (GAQ) „haben sich Ihre Erektionen verbessert?“ wurde in allen Interventionsgruppen signifikant häufiger mit „Ja“ beantwortet als in der Placebogruppe.

Bis zu 53 % Studienabbrecher bei höherer Dosierung

Unerwünschte Wirkungen, die zu einem Ausstieg aus der Studie geführt haben, waren Übelkeit, Erbrechen und Blut-

druckanstieg. Der Anteil an „Drop-outs“ in den einzelnen Gruppen stieg mit zunehmender Dosis an – von 4 % in der Placebogruppe bis zu 53 % in der Gruppe mit 15 mg Bremelanotid. Weitere, in den Interventionsgruppen häufiger berichtete unerwünschte Effekte waren Errö-

ten, Kopfschmerzen und spontane Erektionen. Als gravierende Nebenwirkung trat bei einem Teilnehmer eine prolongierte Erektion auf.

FAZIT: Unter der Behandlung mit Bremelanotid besserte sich eine erektile Dysfunktion bei nicht diabetischen Männern signifikant.

→ Auch wenn der Substanz Bremelanotid eine Wirkung bei ED zukommt, sind diesbezügliche Effekte ohne sexuelle Stimulation sicher unerwünscht. *jfs* ◀

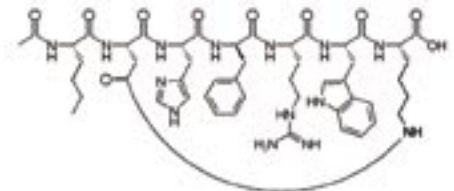
Kaminetsky J, Zinner NR, Gittleman M, et al. 2007. Phase IIb Study of bremelanotide in the treatment of ED in non-diabetic males. AUA, abstract #1042.

Bremelanotid: ED-Therapeutikum versus Verführungsdroge

Die Suche nach Aphrodisiaka ist vermutlich so alt wie die Menschheit selbst. Indes war nachweisliche Wirksamkeit keinem der unzähligen, gepriesenen Mittelchen beschieden. Mit Bremelanotid kann jetzt wohl zum ersten Mal von einem tatsächlichen Aphrodisiakum gesprochen werden. Die Substanz stimuliert das sexuelle Verlangen auf zentraler Ebene.

Bei Bremelanotid handelt es sich um eine Substanz aus der Gruppe der Melanokortin-Agonisten. Aus ihr soll ein Medikament zur Behandlung von Sexualstörungen beim Mann (ED) und der Frau (Frigidität) entwickelt werden. Ursprünglich war – für einen Melanokortin-Agonisten sicher nicht abwegig – an die Entwicklung eines Präparates zur Erhöhung des Bräunungsfaktors in Sonnencremes gedacht worden.

Bremelanotid scheint die Libido-steigernden Eigenschaften von Kokain und Methamphetamin zu besitzen, ohne jedoch deren zentrale Wirkungen auszulösen. Die Substanz ruft beim Menschen eine angenehme, erregende Reaktion hervor, die sich innerhalb von etwa 15 Minuten nach intranasaler Applikation zu sexuellem Verlangen steigert. Diese Wirkung hält auch nach einem Orgasmus an.



Anders als die Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Hemmer bewirkt Bremelanotid auch bei fehlender sexueller Stimulation eine erotisierende Wirkung. Das ist aus therapeutischer Sicht sicher unerwünscht und öffnet zugleich die Tür für jede Art von Missbrauch. Obwohl Bremelanotid offiziell nicht verfügbar ist, beginnt sich bereits ein Internet-Markt aufzutun. Kritische Stimmen warnen unter anderem davor, dass die Substanz hinterlistig dazu genutzt werden könne, Personen zu sexuellen Handlungen zu bewegen, die sie ohne das Stimulans ablehnen würden. Befürchtet wird zugleich ein höheres Maß an Promiskuität. Insbesondere die Wirkung von Bremelanotid bei Frauen wird bei nicht-medizinischer Indikation als mögliches Risiko eingestuft. In Laborversuchen erregte die Substanz weibliche Ratten so stark, dass sie begannen die Männchen zu besteigen. *jfs* ◀

Natürlicher Krankheitsverlauf bei erektiler Dysfunktion mit Remission und Progression

Über den natürlichen Krankheitsverlauf einer diagnostizierten erektilen Dysfunktion (ED) existieren bislang nur unzureichende Kenntnisse. In einer Analyse anhand von Daten der Massachusetts Male Aging Study (MMAS) wurde die Häufigkeit von Progression und Remission einer ED bei alternen Männern ermittelt. Zudem wurden Zusammenhänge von Progression/Remission mit demographischen und sozioökonomischen Faktoren sowie mit Komorbiditäten und beeinflussbaren Merkmalen der Lebensführung bestimmt (Travison TG, et al., 2007):

Die Daten von 401 Teilnehmern (40 bis 70 Jahre) in der MMAS, die zwischen 1987 und 1989 zum ersten Mal und dann nochmals zwischen 1995 und 1997 zu ihrer erektilen Funktion, ihren Krankheiten und ihren Lebensumständen be-

fragt worden waren, wurden hinsichtlich Veränderungen im ED-Status (leicht, mäßig, schwer) ausgewertet.

Remissionen und Progressionen der ED hielten sich in etwa die Waage

Bei den Männern mit leichter und mäßiger ED kam es im Beobachtungszeitraum bei 33 % bzw. 32 % zur Progression der Erektionsprobleme. Andererseits erfuhren Männer mit leichter, mäßiger und kompletter ED zu 32 %, 48 % bzw. 42 % eine Remission. Insgesamt besserte sich die ED bei 35 % der Teilnehmer und verschlechterte sich bei 33 % (Abb.).

Alter ist starker prognostischer Faktor für Progression der ED

Das Alter erwies sich als stärkster Prädiktor für die Progression der ED. Der BMI

war positiv mit einer ED-Progression und negativ mit einer ED-Remission verbunden. Komorbiditäten und demographische Faktoren waren nach Adjustierung für das Alter nur schwach mit Progression/Remission assoziiert.

Rauchabstinenz schützt vor Progression der ED, führt aber nicht zur Remission

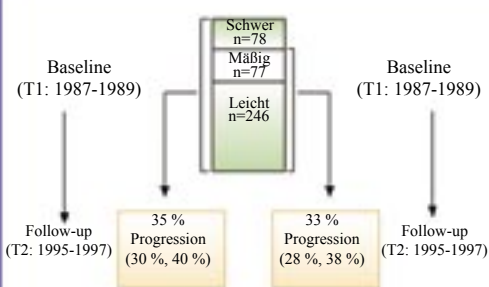
Bei Rauchern stieg das Risiko einer Progression ihrer ED auf das Zweifache an. Andererseits erhöhte der Verzicht aufs Rauchen aber nicht die Wahrscheinlichkeit der Remission der ED. Die Schlussfolgerung hieraus, dass Rauchabstinenz zwar vor einer Verschlechterung der bestehenden ED schützt, nicht aber zu deren Besserung beiträgt, steht allerdings im Widerspruch zu anderen Untersuchungsergebnissen.

FAZIT: Bei einem erheblichen Anteil der Männer mit ED kommt es zu einer natürlichen Remission oder Progression der Erektionsprobleme.

→ Der Anteil an Remissionen bei den Teilnehmern der MMAS mit ED ist erstaunlich hoch – insbesondere auch bei den Männern mit kompletter ED zu Beginn der Untersuchung. Jüngeres Alter und Gewichtsverlust sind wohl das Geheimnis. *jfs* ◀

Travison TG, Shabsigh R, Araujo AB. 2007. The natural progression and remission of erectile dysfunction: results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 177:241-246.

Veränderung des ED-Status



Progression und Remission der ED bei den Teilnehmern der MMAS im Verlauf von 10 Jahren (nach Travison TG, et al. 2007).

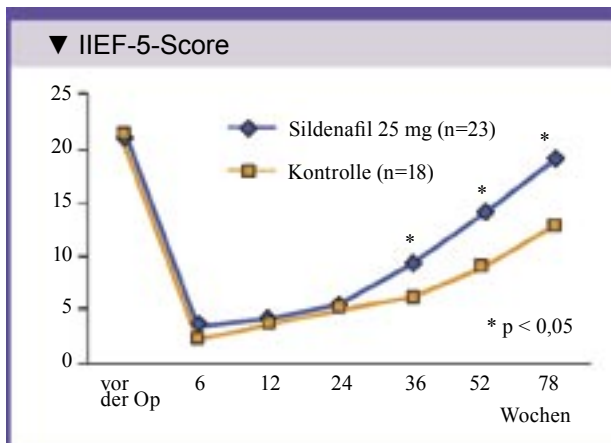
Sildenafil wirkt langfristig positiv auf die Erektionsfunktion nach nsRP

Die eingeschränkte Erektionsfähigkeit ist eine der häufigsten Nebenwirkungen, mit der Prostatakrebs-Patienten nach der Behandlung konfrontiert sind. Um die erektile Funktion schon frühzeitig nach einer nervenschonenden radikalen Prostatektomie (nsRP) wiederherzustellen, hat sich nach dem Kieler Konzept die tägliche Gabe eines PDE5-

Hemmers wie Sildenafil in niedriger Dosierung bewährt.

Dr. Andreas Bannowsky (Flensburg) präsentierte auf dem AUA die Daten aus dem 18-Monats-Follow-up bei 43 Patienten. Die Teilnehmer der Untersuchung – im Alter zwischen 55 und 72 Jahren – wurden infolge ihrer Prostatakrebs-Erkrankung uni- oder bilateral nervenschon-

nend radikal prostatektomiert. Nach der Katheterentfernung am 7. bis 14. Tag nach dem operativen Eingriff, wurde mit Hilfe des RigiScan®-Verfahrens die spontane nächtliche Erektionsfähigkeit getestet. 23 Patienten, die dabei eine Erektion zeigten, erhielten von nun an allabendlich 25 mg Sildenafil. Eine Kontrollgruppe mit 18 Patienten erhielt keine tägliche Medikation, wurde aber in den gleichen Zeitabständen den Follow-ups unterzogen, wie die Verumgruppe. Diese Untersuchungen führten die norddeutschen Urologen mit Hilfe des International Index of Erectile Func-



„Kieler Konzept“ Wiederherstellung der erektilen Funktion nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie (nach Bannowsky A, et al. 2007).

tion (IIEF)-5-Fragebogens durch. Dabei zeigte sich eine Verbesserung des IIEF-Scores bei den Patienten in der Sildenafil-Gruppe von 3,6 nach 6 Wochen post-

operativ auf 19,3 nach 78 Wochen, in der Kontroll-Gruppe von 2,4 auf 13,2.

Zusätzlich zur Baseline-Dosierung erhielten beide Patientengruppen auch Sil-

denafil on-demand. Die Befragung der Patienten 78 Wochen nach der Operation bestätigte die Vermutung der Wissenschaftler, wie Dr. Bannowsky erläuterte. „Es zeigte sich, dass sich die Erektionsfunktion unter der kontinuierlichen Sildenafil-Einnahme mit 92 % gegenüber 68 % in der Kontroll-Gruppe signifikant schneller erholte.“

Diese Ergebnisse seien ein wichtiger Indikator für die Wahl der richtigen Therapieoption nach radikaler Prostatektomie, um dem Patienten den besten Weg zur optimalen penilen Rehabilitation anbieten zu können, resümierte Bannowsky. *Red. ◀*

Quelle: 102. Kongress der American Association of Urology (AUA), Bannowsky A, et al.: J Urol 2007; Abstract # 1172

Vardenafil in der Behandlung der symptomatischen benignen Prostatahyperplasie

Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Inhibitoren bewirken im Genitaltrakt eine verbesserte Relaxation der glatten Muskelzellen. Daher eignen sie sich unter Umständen nicht nur zur medikamentösen Therapie der erektilen Dysfunktion, sondern haben auch das Potential zur Besserung von Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) infolge einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit der PDE5-Hemmer Vardenafil LUTS bei Männern mit BPH bessern, und damit verbunden die Lebensqualität der Patienten verbessern kann (Stief CG, et al., 2007):

In glatten Muskelzellen des fibromuskulären Stromas aus der Übergangszone der menschlichen Prostata wurden zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Isoformen der cGMP-abhängigen Proteinkinase-1 nachgewiesen. Das ist ein Indiz für eine Rolle der Stickstoffmonoxid (NO)/cGMP-Reaktionskaskade bei der Regulierung der Kontraktilität der glatten Muskulatur in der menschlichen Prostata (Waldkirch ES, et al., 2007).

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 221 Männer (45-64 Jahre), die seit mindestens sechs Monaten an Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) litten, und einen International Prostate Symptoms Score (IPSS)

≥ 12 hatten, acht Wochen lang mit Vardenafil 10 mg BID (n = 108) oder Placebo (n = 113) behandelt. Veränderungen von der Ausgangssituation wurden mittels IPSS und dem UROLIFE Quol 9 Score (Fragebogen zur Lebensqualität bei BPH) ermittelt.

Besserung der LUTS und verbesserte Lebensqualität

Der mittlere IPSS verbesserte sich bei den Männern in der Vardenafil-Gruppe (5,9 Punkte) signifikant stärker als bei den Männern in der Placebo-Gruppe (3,6 Punkte). Vardenafil führte auch zu deutlichen Verbesserungen in den Skalen für obstruktive Symptome (3,2 ver-

sus 1,9 Punkte) und irritative Symptome (2,6 versus 1,7 Punkte).

In der Vardenafil-Gruppe wurde auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität registriert (p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo). Signifikante Verbesserungen ergaben sich insbesondere in der Wahrnehmung des Sexuallebens. Wie bei einem PDE5-Hemmer nicht anders zu erwarten, waren die Verbesserungen im IIEF-Score mit 7,5 Punkten bei Vardenafil gegenüber Placebo 1,5 Punkte am deutlichsten ausgeprägt.

FAZIT: Unter der Behandlung mit Vardenafil kam es zu einer signifikanten Besserung von BPH-verursachten LUTS, sowie einer verbesserten Lebensqualität.

→ Über gemeinsame ätiologische Faktoren von erektiler Dysfunktion und benigner Prostatahyperplasie bzw. Symptomen des unteren Harntraktes kann gegenwärtig nur spekuliert werden. Diskutiert werden ein NO-Mangel in den Beckenorganen und modulatorische PDE5-Effekte an der sensorischen Innervation. *jfs ◀*

Stief CG, Porst H, Evers T, Ulbrich E. 2007. Vardenafil in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. AUA abstract #1565.

Waldkirch ES, Ückert S, Langnäse K, et al. 2007. Immunohistochemical distribution of cyclic GMP-dependent protein kinase-1 in human prostate tissue. Eur Urol Feb 12, 17329019.



Dr. med.
Thomas Stadler
(München)

Postoperative Prophylaxe der Schwellkörperfibrose und Wiederherstellung der erektilen Funktion nach radikaler Prostatektomie

Bei einem die Organgrenzen nicht überschreitenden Prostatakarzinom ist derzeit die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) oder die minimal-invasive laparoskopische Prostatektomie, also die vollständige Entfernung der Vorsteherdrüse mit anhängenden Samenblasen, die Behandlungsoption der Wahl. Aufgrund verbesserter Diagnostik und in den letzten Jahren immer konsequenter durchgeführter Früherkennungsmaßnahmen wird die Diagnose „Prostatakrebs“ zunehmend früher, teilweise bereits in der Altersgruppe unter 40 Jahren, gestellt und die radikale Operation bei immer jüngeren Männern durchgeführt. Die bedeutendsten möglichen Komplikationen dieses Eingriffes sind die Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion (ED), deren Häufigkeit und Ausprägung allerdings stark vom jeweiligen Zentrum und von der Erfahrung des Operateurs abhängig sind.

Ein Teil der Patienten hat postoperativ an einem geringgradigen ungewollten Urinverlust (Belastungsinkontinenz) zu leiden, dieser ist jedoch in den meisten Fällen und vor allem mit entsprechenden physiotherapeutischen Maßnahmen in kurzer Zeit reversibel. Die erektile Dysfunktion ist eine weitere mögliche Folge der Operation. Die Inzidenz von postoperativen Erektionsstörungen variiert in Abhängigkeit vom Alter des Patienten, der Schwellkörperfunktion vor der Operation und der erfolgreichen Nerverhaltung während des Eingriffes. Die entsprechenden Studien berichten über Inzidenzraten der postoperativen ED zwischen 14 und 70 %. Als Ursache der erektilen Dysfunktion bei Patienten nach RRP wird vor allem die Hypoxie in den Penis-schwellkörpern (Corpora cavernosa), die für die Erektion verantwortlich sind, als eine Folge der Gefäß- und/oder Nervenverletzung im Zuge der Präparation angesehen. Dies kann bei nerverhaltenden und nicht-nerverhaltenden Verfahren eintreten, jedoch zeigt sich bei einem Teil der Patienten eine spontane Wiederherstellung der Schwellkörperfunktion, wobei diese sich mitunter erst 18 bis 24 Monate nach dem Eingriff einstellen kann. Bei Männern, die nicht nerverhaltend

operiert wurden, ist diese spontane Erholung viel seltener.

Pathophysiologie der Schwellkörperfibrose

Der Sauerstoffmangel (Hypoxie) im Schwellkörper, der Folge einer radikalen Prostatektomie sein kann, wird auf einen reduzierten Blutfluss zurückgeführt, wodurch unter Umständen ein bindegewebiger Umbau (Fibrose) des erektilen Gewebes induziert wird. Durch Beeinträchtigung der Relaxationsfähigkeit der glatten Schwellkörpermuskulatur ist dieser fibrotische Umbau für eine weitere Reduktion des Blutflusses und somit für eine stetige Verschlechterung der erektilen Funktion bis hin zu einem völligen Verlust der Erektionsfähigkeit verantwortlich.

Frühe postoperative Maßnahmen, die diesen pathophysiologischen Prozessen entgegen wirken, können der fortschreitenden Fibrosierung vorzubeugen bzw. diese reduzieren und damit einer schnelleren und effektiveren Wiederherstellung der Erektionsfähigkeit dienen. Im Moment liegt allerdings trotz umfangreicher Forschung und vielfältiger Optimierungsversuche der postoperativen Prophylaxe der Schwellkörperfibrose noch kein allgemeingültiges und „ideales“ Therapiekonzept vor. Die unterschiedlichen verfügbaren Moda-

litäten und deren Dosierungen werden je nach Zentrum und behandelndem Arzt stark variiert.

Hemmstoffe der Phosphodiesterase 5

Seit der Markteinführung der oralen Hemmstoffe des Enzyms Phosphodiesterase 5 (PDE-5) ist vor allem der erste Vertreter dieser Gruppe, Sildenafil (Viagra®), sehr populär geworden. Allerdings spielen nun zunehmend auch die Folgepräparate Tadalafil (Cialis®) und Vardenafil (Levitra®) eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Erektionsstörungen. Durch die Hemmung der PDE-5 kommt es zur Entspannung der glatten Schwellkörpermuskulatur und damit zu einer Verbesserung des Bluteinstroms in die Corpora cavernosa.

Nach der radikalen Prostatektomie werden diese Substanzen meist im Sinne eines „Schwellkörpertrainings“ in geringer Dosierung regelmäßig verabreicht, um der oben beschriebenen Schwellkörperatrophie vorzubeugen und die Erektionsfähigkeit rasch wiederherzustellen. Mit der Applikation wird je nach Zentrum und betreuendem Urologen in unterschiedlichen Zeiträumen nach der Operation begonnen, in der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München

wird die Therapie möglichst meist noch während des klinischen Aufenthaltes initiiert. Zusätzlich zur regelmäßigen Einnahme kann dann vor geplantem Geschlechtsverkehr auch die Maximaldosis eingenommen werden.

Schwellkörperautoinjektionstherapie

Bei der Schwellkörperautoinjektionstherapie (SKAT) wird eine definierte Dosis des körpereigenen Botenstoffes Prostaglandin E_1 (Alprostadil®, Viridal®, Caverject®) vom Patienten selbst vor gewünschtem Geschlechtsverkehr direkt in den Schwellkörper injiziert. Das Wirkprinzip beruht auf einer Erschlaffung der Muskelzellen an den Penisarterien. Die Blutgefäße erweitern sich und Blut strömt vermehrt in die Schwellkörper. Es kommt also hier anders als bei den oralen PDE5-Hemmstoffen unabhängig von sexueller Stimulation zu einer Erektion. Sofern der Patient auf diese Behandlungsform anspricht, tritt die Wirkung nach etwa 5 bis 20 Minuten ein.

Auch nach der Prostatektomie ist die SKAT ein geeignetes Mittel zur Wiederherstellung und Unterstützung der Potenz. Allerdings sollte sie aufgrund Ihrer Invasivität und möglicher Komplikationen wie prolongierte Erektionen, lokale Entzündungen und Hämatome nicht als Mittel der ersten Wahl angesehen werden.

MUSE®

Die Substanz, die bei der Injektionsmethode SKAT in den Schwellkörper gespritzt wird, findet auch bei MUSE® (Medicated Urethral System for Erection) Anwendung. Mittels eines speziellen Applikators wird hierbei der Wirkstoff als kleines Zäpfchen in die Harnröhre (Urethra) eingebracht. Von dort gelangt es über die Schleimhaut und über gemeinsame Blutgefäße in die Schwellkörper und entfaltet dort seine Wirkung. Diese komfortable Methode ist für Patienten geeignet, die die Injektionstherapie ablehnen oder bei denen Injektionen aufgrund der Einnahme blutverdünnender Medikamen-

te oder anderer Gegenanzeigen nicht in Frage kommen. Um Läsionen der Harnröhre beim Einführen des Zäpfchens zu vermeiden, sollte der Patient vor der Applikation Wasser lassen, um die Harnröhre zu befeuchten. Die Wirkstoffmenge muss im Vergleich zur SKAT deutlich höher angesetzt werden, da die Substanzen durch die Harnröhrenwand zum eigentlichen Wirkort gelangen müssen. Bei Männern mit anatomischen Verformungen des Penis und bei Patienten, die auf Grund von Erkrankungen wie Sichelzellenanämie, multiplem Myelom oder Leukämie zur Entwicklung eines Priapismus neigen, darf diese Behandlung nicht angewendet werden.

Klinische Forschung

An der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München wird aktuell intensiv an der Optimierung der Methoden zur postoperativen Rehabilitation der Schwellkörperfunktion nach nerverhaltender radikaler Prostatektomie geforscht.

Eines der einschlägigen Projekte ist eine prospektiv randomisierte, offene klinische Parallelgruppenstudie zur Evaluierung der Möglichkeit, mit MUSE® die postoperative Erektionsfähigkeit wiederherzustellen. Diese Therapieform wird hierbei mit dem probaten Einsatz von Sildenafil (Viagra®) verglichen. Das primäre Untersuchungsziel ist Wiederherstellung der erektilen Funktion, gemessen an den Ergebnissen des Patientenfragebogens „International Index of Erectile Function“ (IIEF). Außerdem werden die Zeit bis zur Rückkehr spontaner Erektionen und die Entwicklung der gestreckten Penislänge unter beiden Substanzen erfasst.

Patienten, die an der Studie teilnehmen, sollten jünger als 70 Jahre sein, sich einer beidseitig nerverhaltenden radikalen Prostatektomie unterzogen und vor der Operation über eine adäquate Erektionsfähigkeit verfügt (IIEF ≥ 26) haben. Männer, deren Prostatakarzinom einen Gleason-Score über 8 hat und deren präoperativer PSA-Wert höher als

20 ng/ml war, können nicht an der Studie teilnehmen. Notwendige postoperative Nachbehandlungen wie Bestrahlung oder Hormontherapie sowie die Einnahme von Nitraten bei koronarer Herzkrankheit und instabiler Angina pectoris oder gar abgelaufenen Herzinfarkten oder Schlaganfällen sind weitere Ausschlusskriterien.

Fazit

Fortschritte des anatomischen Wissens und weiterentwickelte Operationstechniken haben dazu geführt, dass der gefürchtete postoperative Verlust der Erektionsfähigkeit nach Wahl des richtigen Zentrums und entsprechender Expertise des Operateurs nicht mehr die unvermeidbare Folge der radikalen Prostatektomie sein muss. Allerdings bedarf es nach dem Eingriff der geeigneten medikamentösen Unterstützung zur Rehabilitation und zur Vermeidung eines Schwellkörperfunktionsverlustes. Verschiedene Therapiemodalitäten der Erektionsstörung spielen eine Rolle bei der Planung des individuellen Behandlungsregimes. Die Erstellung einer optimalen postoperativen Therapie ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

Auf jeden Fall ist jedoch bald nach der Operation die medikamentöse Unterstützung der Regeneration der Schwellkörperfunktion und somit die Prophylaxe des fibrotischen Umbaus und einer irreversiblen Erektionsunfähigkeit anzustreben. Neben der Tumornachsorge und der Konsolidierung der Kontinenz gehören definitiv auch die Überwachung und Wiederherstellung der erektilen Funktion zu den erforderlichen Maßnahmen nach der radikalen Prostatektomie. Die Kosten für die hierfür notwendigen Medikamente werden jedoch entgegen vielfacher Forderungen nach wie vor nicht, oder nur in Einzelfällen, von den Krankenkassen übernommen.

Autoren:

Dr. med. Thomas C. Stadler, Dr. med. M. Bader, PD Dr. med. A. Becker, Urologische Klinik und Poliklinik der Universität München, Klinikum Großhadern, Kontakt: E-Mail: thomas.stadler@med.uni-muenchen.de ◀

Vaterschaft: Präkonzeptionelle Anerkennung juristisch unwirksam



Die heterologe Insemination weist bekanntlich schon genügend rechtliche Probleme auf. Dass aber auch im homologen System komplizierte Situationen entstehen können, hat Professor Tobias Helms (Marburg) als spezialisierter Familienrechtler bei einem Symposium in Berlin aufgezeigt:

- Bei Ehepaaren ist die Abstammung des Kindes kein Problem – es sei denn, es wurden Samen verwechselt.
- Bei nicht verheirateten Paaren kann der Vater in spe seine Vaterschaft bereits vor der Geburt anerkennen. Hingegen ist eine präkonzeptionelle Anerkennungserklärung nach herrschender Meinung juristisch unwirksam.
- Ist einer der Partner noch verheiratet, ist die Situation am einfachsten, wenn der Mann (noch) mit einer anderen Frau verheiratet ist. Ist die Gebärende, die definitionsgemäß Mutter des Kindes ist, aber noch „anderweitig ehelich gebunden“, wird das Kind dem Noch-Ehemann zugeordnet, der dann die Vaterschaft anfechten kann. Bevor die Vaterschaft des Noch-Ehemannes nicht angefochten wurde, kann der Freund die Vaterschaft auch nicht wirksam anerkennen.

Wie der Jurist betonte, bedeutet die Zustimmung zur Inseminations-Behandlung per se nicht die Anerkennung der Vaterschaft. Bei nicht verheirateten Paaren ist deshalb vor der Sterilitätstherapie mit Fremdsamen eine notariell bekundete Absichtserklärung zur Anerkennung notwendig. Wird dabei eine anonyme Samenspende eingesetzt, besteht für den Arzt ein Haftungsrisiko, da er gegen das Persönlichkeitsrecht des Kindes auf Kenntnis der eigenen Abstammung verstößt. „Überwiegend wird hieraus ohne weiteres gefolgert, der Arzt müsse wegen Verletzung des Persönlichkeitsrechts auch Schadensersatz

leisten, doch die Einzelheiten der Haftung sind noch nicht geklärt“, sagte Helms. Bislang ist noch kein derartiger Fall verhandelt worden – nicht zuletzt wohl auch, weil 90% der Eltern nach einer donogenen Insemination das Kind nicht aufklären.

Sterilität ist bei PKV-Patienten eine Krankheit, bei GKV-Patienten nicht

Der Ausschluss von Leistungen der künstlichen Befruchtung für nicht verheiratete Paare bei der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist verfassungskonform. Auch im Rahmen der Beihilfe bestehen nach dieser Entscheidung des Bundesverfassungsgerichtes damit keine Ansprüche. Privat versicherte Paare dagegen haben nach Auffassung von Holger Eberlein nach wie vor einen Leistungsanspruch.

Wie der Berliner Jurist bei einer Veranstaltung in der Hauptstadt ausführte, bestimmen sich die Leistungsansprüche der privaten Krankenversicherer (PKV) zivilrechtlich und stellen auf die Behandlung einer Krankheit ab. Bei einer Krankheit wiederum sieht das Verfassungsgericht eine Ungleichbehandlung von verheirateten und unverheirateten Paaren als verfassungswidrig an.

Bei der Karlsruher Entscheidung zu GKV-Leistungen wurde klar getrennt zwischen verfassungsrechtlicher und rechtspolitischer Beurteilung. Für den Juristen zählt nicht das Argument, dass knapp 30 % der Kinder nicht ehelich geboren werden, erläuterte Helms. Entgegen dem weit verbreiteten Eindruck ist die Ehe nach wie vor die dominante Lebensform bei Familien mit Kindern: Unter den zehn Millionen Paaren mit Kindern betrug im Jahr 2005 der Anteil der

Ehepaare 92 %, während sich der Anteil der nichtehelichen Lebensgemeinschaften auf 8 % belief.

Für den juristischen Laien bleibt als verblüffendes Fazit: Sterilität ist bei GKV-Patienten keine, bei privat Versicherten jedoch eine Krankheit. Dass daraus eine neue Diskussion entbrennen dürfte, ist unschwer abzusehen. Möglicherweise wird der Bundesgerichtshof auf Klagen von PKV-Patienten, die ihre Rechte gegen private Versicherer durchsetzen wollen, in dieser Frage Rechtsklarheit schaffen müssen, spekulierte Eberlein.

Linke schlagen Gesetzesänderung vor

Zwischenzeitlich hat die Linkspartei den Hinweis des Verfassungsgerichtes aufgegriffen und einen Gesetzesentwurf eingebracht, nach dem sich GKV an den Kosten einer assistierten Reproduktion bei Unverheirateten beteiligen sollen. Das hohe Gericht hatte dezidiert darauf hingewiesen, dass der Gesetzgeber – so er will – zukünftig den Kostenzuschuss auch nichtehelichen Paaren gewähren kann. Den Kassen würden dadurch Mehrkosten in Höhe von 18 Millionen Euro jährlich entstehen.

Le ◀

Fruchtbarkeit ist nicht schwarz/weiss

Eine reproduktionsmedizinische Behandlung ist für die Paare eine passagere Lebenskrise. Die Teams in den Zentren können die Paare bei der Bewältigung nicht nur medizinisch, sondern auch psychologisch unterstützen.

Wichtig ist für die Diplom-Psychologin Dr. Heike Stammer (Heidelberg) die Information darüber, dass Fruchtbarkeit nicht „schwarz/weiss“ zu sehen ist. „Die Paare haben ein Problem. Aber es ist trotzdem nicht unmöglich, dass sie auf normalem Weg schwanger werden“, verdeut-

lichte die Referentin, wie eine Stützung in der Praxis mit Blick auf die Sexualität aussehen kann.

Aus psychologischer Sicht ist es völlig normal, dass sich die Paare fragen, ob es richtig sei, eine assistierte Reproduktion (ART) in Anspruch zu nehmen. Obwohl heute klar ist, dass die idiopathische Sterilität keineswegs mit einer psychogenen Unfruchtbarkeit gleichzusetzen ist, werde dies von bestimmten Gruppierungen weiterhin konsequent negiert. Auch die übrigen, gängigen Vorurteile gegen die ungewollt kinderlosen Paare, die Gesundheit der Kinder nach assistierter Reproduktion und die negativen Auswirkungen der Therapie auf die Eltern-Kind-Beziehungen sind allesamt widerlegt. Trotzdem werden diese Vorurteile bereitwillig von bestimmten Medien weiter verbreitet, was speziell bei den betroffenen Frauen Schuldgefühle hervorruft oder verstärken kann.

Ärzte und medizinisches Personal können enorm entlastend wirken, wenn sie dem Paar vermitteln, dass alles medizinisch mögliche getan wird – ohne allerdings Druck auszuüben.

Die Studie des deutschen Forschungsverbundes, an der Frau Stammer beteiligt war, hat den „erheblichen Vorurteilen und prognostizierten Defiziten“ bei ART-Kindern den Boden entzogen: Weder in der sozialen noch der psychischen Entwicklung dieser Kinder fanden sich gehäuft gravierende Auffälligkeiten. Gleiches gilt nach Worten der Psychologin für die Paar- und die Eltern-Kind-Beziehung.

Mehrlingsfamilien psychologisch eine Hochrisikogruppe

Als Ausnahme sieht Frau Stammer Familien mit Mehrlingen: Aus psychologischer Sicht handelt es sich bei diesen eindeutig um eine Hochrisikogruppe, da Verhaltens- und Störungen bei den Kindern häufiger sind, die Mütter eher Depressionen entwickeln können und auch Trennungen bei den Eltern eher vorkommen. Dabei spielt allerdings die Art der Konzeption keine

Rolle, die Probleme sind allein auf die Tatsache der Mehrlinge zurückzuführen. *Le ◀*

Bericht von der Ordentlichen Mitgliederversammlung des Bundesverbandes Reproduktionsmedizinischer Zentren (BRZ), Berlin 19. Mai 2007

Revisionsbedürftige Aussage

Die pauschale Aussage, wonach bei einer ICSI mit Spermien von Männern, die FSH-Werte von mehr als 20 IE/l aufweisen, keine Schwangerschaften zu erzielen sind, ist schlichtweg falsch. Seine klaren Worte begründete Professor Wolfgang Schulze (Hamburg) bei einer reproduktionsmedizinischen Tagung in Bremen.

Der Hamburger Androloge verwies auf eigene Erfahrungen mit Klinefelter-Patienten, die zum Teil FSH-Werte über 70 IE/l aufweisen und dank assistierter Reproduktion Vater wurden. „Bei diesen hohen Werten geht das sogar ganz gut“, berichtete Schulze. Bei mäßig erhöhtem FSH zwischen 15 und 20 IE/l sind die Erfolgsaussichten geringer – aber hier handelt es sich auch um eine andere Pathologie.

Nach Erfahrungen bei mittlerweile über 3 000 Patienten, bei denen eine testikuläre Spermengewinnung (TESE) notwendig war, gab sich der Experte recht optimistisch: Bei manchen TESE-Patienten finden sich im Hoden bessere Spermatozoen als im Ejakulat von Männern mit hochgradig eingeschränkter Fruchtbarkeit. „Das ist beispielsweise immer dann der Fall, wenn die sorgfältige Analyse des Hodengewebes Foci mit fast intakter Spermatogenese zeigt“, erklärte Schulze.

Allerdings hat das Scoring-System nach Johnsen, das gute Dienste bei der Beurteilung der Sperma-

togenese leistet, einen wesentlichen Nachteil: Es erfasst keine malignen und infektiösen Vorgänge. Die histologische Beurteilung ist aufgrund des erhöhten Risikos für Hodenkarzinome bei den TESE-Patienten deshalb unverzichtbar.

In der täglichen Praxis favorisiert Schulze die Kryokonservierung des „portionierten“ Biospiematerials nach der Probe-TESE, bei der er das Hodenmaterial enzymatisch zerkleinert, um Foci mit intakter Spermatogenese zu finden. Nach einer Umfrage in reproduktionsmedizinischen Zentren hat aber auch das mechanische Zerkleinern zahlreiche Anhänger.

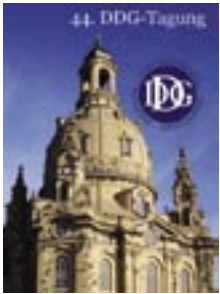
Als Trick zum leichteren Auffinden wenden einige Arbeitsgruppen auch mit Pentoxifyllin oder aber Theophyllin an: Wird das Biopsat mit einer dieser Substanzen versetzt, werden die Spermatozoen für etwa eineinhalb Stunden „lebendiger“ und machen quasi den „Freischwimmer“. *Le ◀*

Bericht vom 2. Praxisseminar der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRB), 4. bis 6. Mai 2007 in Bremen

Belgien liberalisiert künstliche Befruchtung

Auch unverheiratete Frauen, Paare ohne Trauschein und gleichgeschlechtliche Paare können in Belgien eine assistierte Reproduktion in Anspruch nehmen. Das neue Gesetz erlaubt zudem in Grenzen den Transfer von Embryonen nach dem Tod des Mannes und regelt den Umgang mit überzähligen Embryonen: Sie können für fünf Jahre aufbewahrt oder zerstört werden, auch die Freigabe zur Adoption oder für die Forschung ist möglich. Ein Handel mit Embryonen wird ebenso verboten wie eine Selektion zur Geschlechtsbestimmung. Als Altersgrenze gelten 45 Jahre bei der Eizellspende und 47 Jahre IVF/ICSI sowie Samenspenden, berichtete das Deutsche Ärzteblatt. *Le ◀*

Entwarnung bei der Spermienkrise



44. DDG-Jahrestagung
(Deutsche Dermatologische Gesellschaft)
Dresden, 25.-28. April 2007

Die Spermienkrise, die skandinavische Kliniker in retrospektiven Studien beschworen hatten, ist bei deutschen Männern nicht nachzuvollziehen. Weder in Leipzig noch in Hamburg ergaben sich bei der andrologischen Untersuchung von 1.000 Rekruten definitive Anhaltspunkte für eine Fruchtbarkeitskrise.

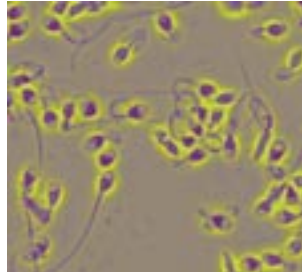
Eine verminderte Spermiedichte und Gesamtzahl von Spermatozoen konnte nach Angaben von Dr. Uwe Paasch nur lokal bestätigt werden. Wie der Leipziger Androloge weiter darlegte, ist in Sachsen bei Stichproben von Freiwilligen im Fünf-Jahresabstand sogar eine leichte Erholung der Sperma-Parameter zu verzeichnen.

Auch bei Rekruten fanden sich keine Hinweise für eine Spermienkrise: Normwerte bei der Konzentration und Absolutzahl von Spermatozoen, bei der Motilität und auch die Testosteronwerte waren unauffällig.

Eine verminderte Samendichte korrelierte mit bekannten negativen Einflussfaktoren wie Kryptorchismus sowie „hausgemachten Risiken“ – Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft sowie Rauchen und Übergewicht der Männer zum Untersuchungszeitpunkt.

Während die Patienten der Kinderwunsch-Sprechstunde zu 71 % Übergewicht aufwiesen, war dies bei nur bei weniger als jedem fünften Rekruten der Fall (18 %). In dieser Subgruppe zeigte der Vergleich mit Normalgewichtigen ($\text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$) allerdings eine verminderte Spermiedichte und –motilität. „Junge Männer mit Adipositas haben also eher ein Problem, aber wir haben damit noch lange keine Fruchtbarkeitskrise“, erklärte der Androloge.

Durch die massive Zunahme von Adipositas im Kindes- und Jugendalter könnte allerdings in Zukunft auch ein Fertilitätsproblem entstehen. Übergewicht korreliert nicht nur mit einem erhöhten Risiko für



Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern dürfte nach Studien in Gießen auch ein Ko-Faktor bei der Subfertilität sein.

Im Leipziger Kinderwunsch-Kollektiv überblickt Paasch inzwischen 1 300 Männer. Diese Patienten suchen in zunehmend höheren Alter andrologischen Rat – und der Löwenanteil ist Übergewichtig: Fast drei Viertel weisen einen BMI von über 24 kg/m^2 auf, verdeutlichte der Referent. *Le* ◀

Vaginale Hyposensibilisierung bei Spermaallergie

Echte Allergien auf Seminalplasma sind selten, aber möglich. Sie können die Paarbeziehung empfindlich stören. Mit einer vaginalen „ultra-rush“-Toleranzinduktion haben Münsteraner Dermatologen den psychischen Hausfrieden dauerhaft wieder hergestellt.

Die 32-jährige Patientin litt an einer atopischen Dermatitis und war zusätzlich allergisch auf Hausstaubmilben und Birkenpollen. Nach drei Jahren reagierte sie auf das Ejakulat ihres Partners innerhalb von 20 Minuten mit Rötung und Juckreiz an den Kontaktstellen, später auch generalisiert. Die Erscheinungen blieben bei Kondomgebrauch aus, doch diese Praxis belastete auf Dauer die Partnerbeziehung.

Nachdem die Tests mit Ejakulatfraktionen des Partners eine positive Reaktion auf Seminalflüssigkeit – und weniger stark auf gewaschene Spermatozoen – objektivierten, hat das Team der Universitäts-Hautklinik eine vaginale „ultra-rush“-Hyposensibilisierung mit Vollejakulat des Partners unter stationären Bedingungen vorgenommen. Die Applikation erfolgte fraktioniert innerhalb von 2,5 Stunden, aufbauend auf einer Anfangsverdünnung von 1:1000 über zehn Konzentrationsstufen bis zur „vollen Dosis“.

Die Behandlung wurde problemlos vertragen, der Erfolg hielt über die gesamte Nachbeobachtungszeit von bisher sechs Monaten an: Der Verkehr verursacht keine Beschwerden mehr. Ganz offensichtlich hat das Paar keine Probleme mit der „Erhaltungsdosis“, die durch regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehr erreicht wird. *Le* ◀

„Kribbeln“ nach Stutenmilch

Ein Bad in Eselsmilch für die Schönheit konnte sich Cleopatra der Überlieferung nach leisten. Das Trinken von Stutenmilch zur Verbesserung ihres Hautzustandes hat bei einer Neurodermitikerin nicht zum erhofften Erfolg geführt – wohl aber zu Nebenwirkungen.

Eselsmilch dürfte heute nur schwer zu bekommen sein, Stutenmilch wird als Nahrungsergänzungsmittel angeboten. Sie soll den Zustand der Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis verbessern. Offensichtlich kann die orale Aufnahme in seltenen Fällen auch zu einer Allergie vom Soforttyp führen, wie die Dermatologen der Universität Jena berichten.

Die Patientin klagte nach 106 Tagen der „Stutenmilchkur“ über periorales Kribbeln, die vorgenommenen Tests zeigten eine isolierte Sensibilisierung gegen diese Milchsorte. *Le* ◀



Anzeige

Testosteron in der „Grauzone“: LH bestimmen

Bei klinischen Symptomen eines Altershypogonadismus liegt der Testosteronspiegel nicht selten in der Grauzone zwischen gesichertem Defizit und Normwert. Professor Hans-Jürgen Glander aus Leipzig rät in diesen Fällen zur Bestimmung des LH-Spiegels. Finden sich dabei erhöhte Werte, ist dies ein deutlicher Hinweis auf einen Androgenmangel, erklärte der Androloge. Die Produktion von LH wird über den Feedback-Mechanismus direkt erhöht, wenn Testosteron absinkt.

Le ◀

Haarausfall an der Wurzel packen: Hoffnung auf Trichoneogenese durch eigene Stammzellen

Sind Geheimratsecken und Tonsuren bei Männern sowie die weibliche Ausprägung des androgenetischen Haarausfalls in Zukunft möglicherweise Vergangenheit? Vielleicht, denn Dermatologen aus Freiburg hoffen, mit Hilfe bestimmter Zellen aus dem Gewebe um die Haarwurzel eine Trichoneogenese induzieren zu können.

Wie Professor Ralf Hoffmann (Freiburg) beim Dermatologenkongress darlegte, haben Studien am Nager gezeigt, dass nach der Injektion von „Tassenzellen“ mehr und dickere Haare wachsen. Noch in diesem Jahr soll eine „Proof-of-Concept“-Studie beim Menschen beginnen.

Bereits seit längerem ist bekannt, dass Zellen der Haarwurzel aus Zellkulturen nach Unterspritzung in die Haut neue Haare wachsen lassen. Es wird vermutet, dass es sich im Prinzip um adulte mesenchymale Stammzellen handelt, die den Haarwuchs generell steuern. Ein Hautproblem war die Kultivierung dieser Zellen,

die Hoffmann aus dem Gewebe isoliert, das die Haarwurzel tassenförmig umschließt. Diese „Tassenzellen“ lassen sich in vitro kultivieren, inzwischen auch in biotechnologisch hergestellten Nährmedien.

Wenn es stimmt, dass diese Zellverbände aus der direkten Nachbarschaft der Haarwurzel mesenchymale Stammzellen enthalten, müsste sich

Pharma-Informationen

Glatze vom Opa mütterlicherseits: Finasterid überlistet Genetik

Der androgenetische Haarausfall beim Mann ist genetisch determiniert. Involviert ist sicher mehr als ein Genlocus. Die genetische Variabilität im Androgenrezeptor-Gen determiniert jedoch maßgeblich die frühe Manifestation des Krankheitsbildes.

Wie PD Dr. Roland Kruse ausführte, ist bei der erblichen Belastung der Beitrag des Großvaters mütterlicherseits wahrscheinlich relevanter als der des Vaters, da das Androgenrezeptor-Gen auf dem X-Chromosom liegt und somit von der Mutter vererbt wird. Darüber hinaus müssen jedoch auch Gene beteiligt sein, die außerhalb der Geschlechtschromosomen lokalisiert sind, erklärte der Düsseldorfer Haarforscher bei einem Symposium des Unternehmens MSD in Dresden. Anders ist die Beobachtung nicht zu erklären, dass bei vielen Söhnen Muster und Verlauf des Haarausfalls demjenigen des Vaters sehr stark ähneln. Ein umfassendes genetisches Analyse-Programm in Düsseldorf ist bereits angelaufen, um diesen Zusammenhängen auf den Grund zu gehen.

Angesichts dieser starken genetischen Prägung der androgenetischen Alopezie stufte Professor Hans Wolff (München) die Erfolge der medikamentösen Therapie als großen Erfolg ein. Das Ziel, möglichst viel Haupthaar langfristig zu erhalten, kann allerdings nur bei frühem Behandlungsbeginn und mit einer Dauertherapie

aus einer 5-mm-Stanze durch In-vitro-Kultur der Tassenzellen genügend Material für eine autologe Transplantation unter die Kopfhaut gewinnen lassen, denkt Hoffmann. Ob sich der erhoffte Effekt auf Haarmenge und -qualität nach Unterspritzung dann nicht nur bei der Maus, sondern auch beim Menschen einstellt, wird sich zeigen. Le ◀

erreicht werden. „Bei Patienten über 60 Jahren starte ich keine Behandlung mehr“, erklärte Wolff überzeugt.

Bei Heranwachsenden bis zu einem Alter von 18 Jahren verordnet der Dermatologe aus forensischen Gründen grundsätzlich topisches Minoxidil. Finasterid setzt er generell erst oberhalb dieser Altersgrenze ein. Zur Therapiekontrolle sehr gut geeignet ist nach seinen Erfahrungen die Fotodokumentation. Damit konnte bei langfristiger Therapie mit 1 mg Finasterid (Propecia®) eine kontinuierliche Verdichtung des Haupthaars über fünf Jahre und eine verbesserte Qualität der Haare (dickeres Haar) objektiviert werden. Bei der Haarzählung ist ein Zuwachs um 20 % dokumentiert, während unter Placebo der Haarverlust „gnadenlos“ weiter fortschritt, berichtete Wolff.

Ein absolutes Muss ist die medikamentöse Therapie nach Haartransplantationen, damit der Haarbestand in den nicht-transplantierten Arealen gesichert wird. Geschieht dies nicht, schreitet der Haarausfall dort weiter fort und das optische Ergebnis kann „ziemlich peinlich“ sein, berichtete Professor Rolf Hoffmann (Freiburg).

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ◀

Quelle: Symposium „Neues zu Androgenetischen Alopezie beim Mann“, im Rahmen der 44. Jahrestagung der DDG in Dresden, Veranstalter: MSD Sharp & Dohme

Pharma-Informationen

Neu auf dem Markt: das erste 2 % Testosteron-Gel im praktischen Dosierspender

Ab Juni 2007 ist mit Tostran® ein neues Testosteron-Gel in einem Dosierspender zur Behandlung des Testosteronmangel-Syndroms (Hypogonadismus des Mannes) auf dem Markt. Die neue Darreichungsform ermöglicht es individuell und genau zu dosieren.

Durch die im Vergleich mit bisher verfügbaren Gelen doppelt so hohe Testosteronkonzentration wird das benötigte Gel-Volumen mehr als halbiert. Jeder Hub aus dem Dosierspender ergibt 0,5 g Gel (10 mg Testosteron), so dass die benötigte Tagesdosis zwischen 40 mg und 80 mg Testosteron (2-4 g Gel) exakt dosiert und individuell angepasst werden kann.

Zulassungsstudie: Hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit

Die Wirksamkeit von Tostran® wurde in einer offenen Phase-III-Studie nachgewiesen. In dieser Prüfung erhielten 163 im Mittel 53 Jahre alte hypogonadale Männer initial

3 g Gel (60 mg Testosteron) pro Tag. Den primären Endpunkt Serum-Testosteronspiegel im physiologischen Bereich (11-40 nmol/l) erreichten 92 % der Männer mit allenfalls einer Dosisanpassung auf 2 g bzw. 4 g Gel (Tag 14-28) nach 42 oder 56 Tagen. Auch Männer mit nicht nachweisbarem Serum-Testosteron zu Beginn der Studie und schwer adipöse Patienten (BMI > 35,9) erreichten Testosteronspiegel im Normbereich. Die Applikation von Tostran® auf die intakte Haut am Bauch oder die beiden Innenseiten der Oberschenkel führte zu vergleichbaren Serum-Testosteronspiegeln. Das Risikoprofil entsprach dem vergleichbarer Testosteronpräparate.

Die Testosteron-Substitutionstherapie war allgemein gut verträglich. Tostran® bietet mit dem ersten 2 % Testosteron-Gel in einem innovativen Dosierspender eine neue Option in der Behandlung von Patienten mit Testosteronmangel und entsprechendem Beschwerdebild (Testosteronmangel-Syndrom).

Risikofaktor Metabolisches Syndrom

Bei Testosteronmangel beobachtet man einen Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und erhöhter Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas und erektiler Dysfunktion. Bei einem Testosteronspiegel unter 8,7 nmol/l besteht ein um 68 % erhöhtes Mortalitätsrisiko. Neben klassischen Präventionsmaßnahmen wie Bewegung und Ernährung sollte bei erheblichem Übergewicht und/oder Diabetes mellitus Typ 2 untersucht werden, ob ein Testosteronmangel vorliegt. Zur Klärung obiger Zusammenhänge wird Tostran® momentan in einer Placebo-kontrollierten multizentrischen Doppelblind-Studie bei hypogonadalen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und/oder metabolischem Syndrom eingesetzt (TIMES 2, the effect of transdermal testosterone replacement in hypogonadal men with either metabolic syndrome or type 2 diabetes). Neben Stoffwechselfparametern wie glykämische Kontrolle und Lipidprofil wird auch das kardiovaskuläre Risiko untersucht.

Red. ◀

Weitere Informationen unter:
www.testosteronmangel.info

Pharma-Informationen

Nährstoffkombination zur Verbesserung der Spermienqualität

Die Ursachen für unerfüllten Kinderwunsch liegen zu 50 Prozent beim Mann. Schlechte Spermienqualität, das Alter und ein ungesunder Lebensstil sind einige der Ursachen hierfür. Prof. Martin Imhof (Wien) stellte auf einer Pressekonferenz in Hamburg die Ergebnisse einer Pilotstudie vor, in der sich Spermiedichte, Motilität und Ejakulatvolumen bei 40 Männern, die mindestens zwei pathologische Spermio-gramme aufwiesen, mit einem speziel-

len Nährstoffpräparat nachweislich verbesserten. Die Studienteilnehmer hatten seit mehr als zwei Jahren unerfüllten Kinderwunsch. Sie nahmen drei Monate lang täglich zwei Kapseln des Präparates ein. Ausgewertet wurden die Daten von 31 Männern: neun von ihnen hatten nach der Behandlung ein Spermio-gramm im Normbereich. Aber auch bei den restlichen Männern verbesserten sich die Parameter des Spermio-gramms: Das Ejakulatvolumen stieg von 2,8 ml vor der Behandlung auf 3,6 ml danach, die Spermiedichte erhöhte sich von 31 auf 52 Millionen pro Milliliter und der Anteil von Spermien mit normaler Morphologie stieg von 33 auf etwa 40 %.

Im Studienverlauf traten vier Schwangerschaften ein.

Inwieweit die Mikronährstoffkombination (Orthomol Fertil®) mit den Bestandteilen Vitamin E, Folsäure, Zink, Selen, L-Carnitin, L-Arginin, Coenzym Q10 und Glutathion die Spermienqualität tatsächlich beeinflusst, muss in weiteren Studien geklärt werden.

mk ◀

Imhoff M, Matthai C, Huber JC. 2006. „Male Factor“ bei unerfülltem Kinderwunsch. Gyn-Aktiv 2:65-69.

Quelle: Launch-Pressekonferenz „Orthomol Fertil – Hoffnung für Männer mit Kinderwunsch“ am 26. April 2007 in Hamburg, Veranstalter: Orthomol GmbH, Langenfeld.

Pharma-Informationen

Der diabetische Risikopatient in der urologischen Praxis



PD Dr. med.
Tim Schneider
(Mülheim/Ruhr)

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 umfasst neben der Blutzucker- und Blutdruckkontrolle auch das Management von Risikofaktoren sowie die Therapie von Komplikationen der Grunderkrankung. Wie weit sich letzteres auch in den urologischen Bereich hinein erstreckt, machte PD Dr. med. Tim Schneider (Mülheim/Ruhr) auf einem Symposium der Bayer Vital GmbH bei der 42. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Hamburg deutlich.

Diabetiker entwickeln in einem erheblich höheren Maße urologische Störungen, als das beim Bevölkerungsquerschnitt der Fall ist. In der urologischen Praxis sind Diabetiker insbesondere unter den Patienten mit überaktiven Blasenfunktionsstörungen und bei Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) weit überdurchschnittlich vertreten. Unter letzteren findet sich ein hoher Prozentsatz mit schweren Formen der Erektionsstörungen.

Überaktive Blase – häufig bei Diabetikern

Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang mit oder ohne Inkontinenzepisoden als Zeichen einer über-

aktiven Blase betreffen etwa jeden zweiten Diabetiker. Liegt eine diabetische Neuropathie vor, steigt der Anteil der Patienten mit überaktiver Blase auf 70 %.

In der Behandlung der überaktiven Blasenfunktionsstörung haben sich Anticholinergika bewährt. Das Wirkprinzip dieser Substanzen beruht auf der Blockade von Muskarinrezeptoren im Detrusor, wodurch unkontrollierte Kontraktionen des Muskels gehemmt werden. Von den fünf Muskarinrezeptoren (M1-M5) kommen in der Harnblase hauptsächlich M2- und M3-Rezeptoren vor. Dämpfende Effekte an der Blasenmuskulatur werden mit den heutigen Anticholinergika insbesondere durch Blockade der M3-Rezeptoren erreicht. Um unerwünschte Nebeneffekte an anderen Organsystemen möglichst zu minimieren, empfiehlt sich in der Behandlung der überaktiven Blase der Einsatz selektiver M3-Anticholinergika wie Darifenacin (Emselex®). Die Substanz zeichnet sich durch hohe klinische Wirksamkeit und gute Verträglichkeit aus. Aufgrund der M3-Selektivität hat Darifenacin praktisch keine zentralnervösen Nebenwirkungen, so dass vor allem die Gedächtnisfunktion der meist älteren Patienten nicht beeinträchtigt wird.

Diabetiker mit ED sprechen zu ca. 70 Prozent auf Vardenafil an

Von den Männern mit Diabetes mellitus entwickeln bis zu 70 %

eine ED. Diese hohe Prävalenz drückt sich auch darin aus, dass jeder fünfte ED-Patient Diabetiker ist. Bei einer neu diagnostizierten ED ist daher immer auch daran zu denken, dass sich möglicherweise eine noch nicht bekannte diabetische Stoffwechsellage dahinter „versteckt“.

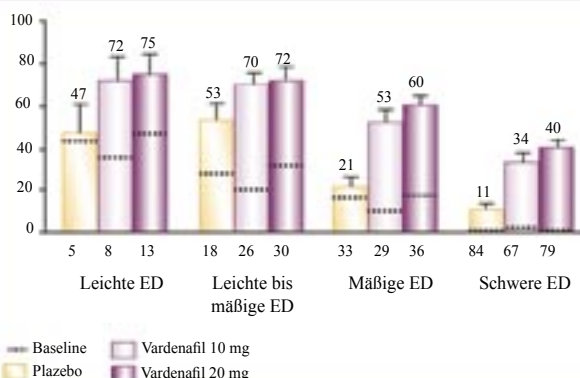
Erektionsstörungen bei Diabetikern erweisen sich um so gravierender, je älter der Patient ist, je schwerer einstellbar der Diabetes ist und je länger die Krankheit bereits besteht. In der Behandlung der ED bei Diabetikern stehen heute Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Hemmer an erster Stelle.

Vaskuläre und neurologische Komplikationen eines Diabetes mellitus können den Behandlungserfolg einer Therapie mit PDE5-Hemmern bei zugleich vorliegender ED erschweren. Dennoch lassen sich bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern selbst bei schlechter glykämischer Kontrolle mit dem hochwirksamen PDE5-Hemmer Vardenafil (Levitra®) in den meisten Fällen Therapieerfolge erzielen. Das bestätigen die Daten einer multizentrischen, kontrollierten Studie, in der die Wirksamkeit von Vardenafil (Levitra®) bei Diabetikern untersucht worden ist. Deutliche Erfolgsraten wurden bei Patienten mit allen Schweregraden der ED registriert (Abb.). Auf die entscheidende Frage, ob sie während der letzten vier Wochen verbesserte Erektionen hatten (Global Assessment Question; GAQ), antworteten 72 % der Studienteilnehmer mit „Ja“. Das ist der deutlich höchste Anteil im Vergleich der drei auf dem Markt befindlichen PDE5-Hemmer. Red ◀

Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al. 2003. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. A multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 26:777-783.

Quelle: Vortrag von PD Dr. med. T. Schneider „Urologische Probleme beim Diabetiker“ beim Satellitensymposium „Der diabetische Risikopatient – eine interdisziplinäre Herausforderung“ im Rahmen der 42. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Hamburg, 17. Mai 2007.

▼ Mittlere Erfolgsrate pro Patient (%)



Wirksamkeit von Vardenafil bei diabetischen ED-Patienten aufgeschlüsselt nach dem Schweregrad der ED zu Beginn der Behandlung: Die Rate erfolgreicher Geschlechtsverkehrsversuche („Hielt Ihre Erektion lange genug an, um einen erfolgreichen Geschlechtsverkehr durchführen zu können?“) wurde als Mittel aller während des Behandlungszeitraums vorgenommenen Versuche ermittelt (nach Goldstein I, et al. 2003).

Primäre Varikose bei Männern Spielt die Imbalance der Sexualhormone eine Rolle?

Wenn erhöhte Estrogenspiegel bei der Frau einen Risikofaktor für eine chronisch venöse Insuffizienz darstellen, besteht dann beim Mann eine Korrelation mit den Testosteronwerten? Dieser Frage sind Phlebologen nachgegangen – mit negativem Ergebnis. Allerdings fanden sie Hinweise, dass eine gestörte Balance zwischen beiden Sexualhormonen bei Männern mit Varizen eine Rolle spielen könnte.

Nach der Bonner Venenstudie mit 3 072 Probanden sind Frauen zwar häufiger Varizenträger, aber immerhin ist auch jeder sechste Mann betroffen. Welche Rolle die Sexualhormone dabei spielen, ist unklar. In einer prospektiven Pilotstudie haben Lepziger Dermatologen zusammen mit Phlebologen aus Laufen (Salzach) und in Zusammenarbeit mit Labormedizinern

34 Männer einer Farbduplex-Untersuchung des Venensystems beider Beine zugeführt und morgens die einschlägigen Steroide bestimmt.

Bei 21 Männern mit einem mittleren Alter von 40 Jahren war eine Stammveneninsuffizienz ($C \geq 3$) durch Stripping behandelt worden. 13 Probanden wiesen keine Varikose ($C \leq 1$) auf. Bei den Serumwerten der Sexualhormone konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ermittelt werden.

Wurde jedoch der Quotient aus Serum-Estradiol und freiem Testosteron verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied: Bei der varikösen Männergruppe lag er mit 2,83 deutlich höher als bei den Gesunden (2,32). Wie die Autoren auf ihrem Poster ausführten, ist die Interpretation der Untersuchung aufgrund der geringen Fallzahl allerdings limitiert. *Le ◀*

Kendler M, Simon JC, Glander HJ, et al. 2007. Sexualhormonspiegel bei Männern mit primärer Varikose im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. JDDG 5 (Suppl 2):250.

Pharma-Informationen

Fortbildung im Internet über Potenzschwäche

Das neue CME-Fortbildungsmodul wurde von Prof. Ulrich Wetterauer (Freiburg) konzipiert und wird vom Unternehmen Lilly unterstützt. Teilnehmende Ärzte können online kostenfrei CME-Punkte erwerben.

Das Fortbildungsmodul beinhaltet Themen zu Ätiologie, Diagnostik und Therapieoptionen der ED. Im Fokus steht die medikamentöse Therapie mit PDE5-Hemmern. Bei dem Thema geht die Fortbildung besonders auf Tadalafil ein, das aufgrund seiner Pharmakokinetik über ein Wirkzeitfenster von bis zu 36 Stunden verfügt.

Die Fortbildung dauert 20 Minuten und ist von der Bayerischen Ärztekammer zertifiziert. Es können online bis zu zwei CME-Punkte erworben werden. *Red. ◀*

www.CMEmitPartnern.springer.de

IMPRESSUM

andrologien.info
5. Jahrgang 2007
www.andrologien.info

Herausgeber:

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

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.),
M. Klafke (mk),
S. Brandis (sb)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Schriftleitung:

Dr. med. M. Petsch,
Dr. med. H. Schorn,
Dr. med. T. Stadler

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. H.M. Behre,
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

Lektorat:

Maria Weber

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 2007

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,--
für Studenten Euro 20,--
Bestellung unter Tel.: 0208/3056166

Hinweise

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