

In dieser Ausgabe:

Thema: Oxidativer Stress

Altern, Infertilität, erektile Dysfunktion, Osteoporose, Atherosklerose, Insulinresistenz, Karzinogenese

Erhöht sich mit zunehmendem Alter der oxidative Stress in den Endothelien?

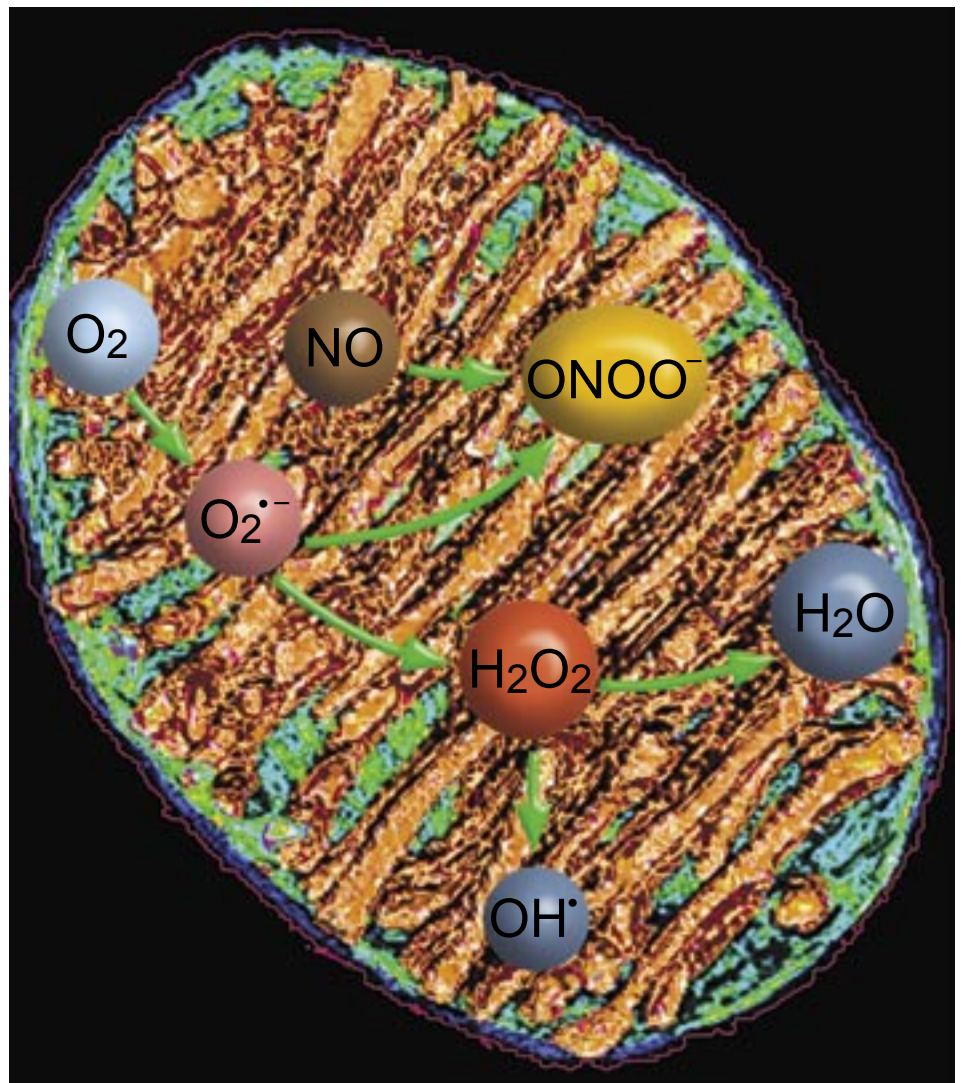
Sind Klon-bildende endotheliale Vorläuferzellen empfindlich gegenüber oxidativem Stress?

Resveratrol stärkt die Widerstandskraft gegenüber oxidativem Stress

Beziehung der viszeralen und subkutanen Fettgewebssmasse zu Biomarkern für Entzündung und für oxidativen Stress

Spielt oxidativer Stress eine Rolle bei der Entstehung und Progression von Prostatakrebs?

Berichte vom
59. DGU-Kongress



auch im Internet: www.andrologen.info



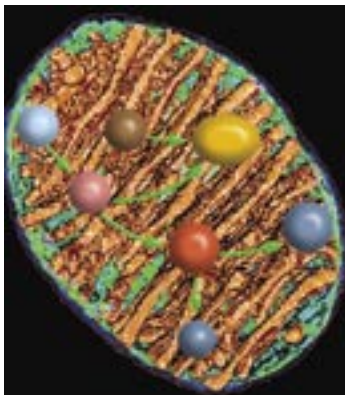
140



142



148



Titelbild: Mitochondrium

Inhalt

Thema: Oxidativer Stress

Altern, Infertilität, erektile Dysfunktion, Osteoporose, Atherosklerose, Insulinresistenz, Karzinogenese 132

Erhöht sich mit zunehmendem Alter der oxidative Stress in den Endothelien? 139

Sind Klon-bildende endotheliale Vorläuferzellen empfindlich gegenüber oxidativem Stress? 140

Fachliteratur

„Französisches Paradoxon“

Resveratrol stärkt die Widerstandskraft gegenüber oxidativem Stress 142

Beziehung der viszeralen und subkutanen Fettgewebsmasse zu Biomarkern für Entzündung und für oxidativen Stress 143

Erhöhtes Risiko für metabolisches Syndrom bei Hodentumor-Patienten nach Chemotherapie 144

Spielt oxidativer Stress eine Rolle bei der Entstehung und Progression von Prostatakrebs? 144

Genetische Faktoren bei Hypospadie und anderen reproduktiven Problemen? 145

Über acht Jahre praktische Erfahrungen mit lang wirksamem, parenteralen Testosteronundecanoat 145

Testosteronbestimmung – Zeitliche Vorgaben zu eng gefasst? 146

Berichte

Einblicke in die Ethnomedizin
Bedeutung von Krankheit in verschiedenen Kulturen 147

Berichte vom 59. DGU-Kongress

Wilms tumor dauerhaft heilbar 149

HPV-Impfung auch für Jungen? 149

Erfolgreiche Studie bei Kindern mit überaktiver Blase 150

Andrologen im Kammerbezirk Nordrhein am zahlreichsten 150

Zelluläre Therapie bei Belastungsinkontinenz auf Studien beschränken 150

Von „Läusen und Flöhen“ bei Männern mit LUTS 150

Blasenauslass-Störung und überaktive Blase per Ultraschall diagnostizieren? 150

Testosteronbestimmung bei älteren Männern nicht unbedingt am Morgen erforderlich 150

Weniger Knochenmetastasen durch Bisphosphonate? 151

PCa-Prävention im Ganzen praktizieren 152

Hodenkarzinome haben an Schrecken verloren 152

Genetik der Infertilität 152

Deutsche Kontinenz Gesellschaft entwickelt zwei neue 153

Trink- und Ausscheidungsprotokolle 153

Historienvortrag: Ludwig von Rydygier (1850–1920) 154

Pharma-Informationen

Neue Therapieoptionen mit Vardenafil? 156

Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom 157

Erstes Epoetin alfa-Biosimilar in Deutschland 158

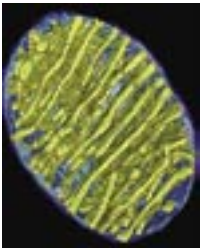
Impressum/Kongressankündigung 159



Anzeige

Oxidativer Stress

Altern, Infertilität, erektile Dysfunktion, Osteoporose, Atherosklerose, Insulinresistenz, Karzinogenese



Die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS; reactive oxygen species) ist die unausweichliche Folge einer aeroben Lebensweise. Hierdurch wird der Stoffwechsel zur ständig sprudelnden Quelle äußerst aggressiver Moleküle – neben ROS sind auch reaktive Stickstoffverbindungen (RNS) beteiligt –, die sich auf genetisches Material und andere Zellbestandteile wie Proteine und Lipide „stürzen“ und deren Funktion durch Oxidation verändern oder inaktivieren. Erhöhte Spiegel an ROS beeinflussen eine Vielzahl zellulärer Prozesse und stehen im Zusammenhang mit dem Altern und zahlreichen, sich im Alter einstellenden Krankheiten wie Atherosklerose, erektile Dysfunktion, Insulinresistenz, Osteoporose und Krebserkrankungen.

Oxidativer Stress – Ungleichgewicht der pro- und antioxidativen Systeme

Menschliche Zellen sind von ATP abhängig, das in der mitochondrialen Atmungskette gebildet wird. Zugleich sind Mitochondrien der hauptsächli-

che Produzent von ROS. Diese freien Radikale (Wasserstoffperoxid gehört dazu, obwohl es kein freies Elektron besitzt) entstehen hierbei bildlich betrachtet durch ein Leck in der Elektronentransportkette.

Die Bildung von ROS erfolgt bei Bestrahlung durch UV-Licht sowie durch Röntgen- und Gammastrahlen. Sie entstehen ferner durch Metallionen katalysierte Reaktionen und werden von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten im Rahmen von Entzündungsprozessen produziert. Hauptquelle für ROS ist aber der Energiestoffwechsel.

Mitochondrien produzieren eine erhebliche Menge an Wasserstoffperoxid, dem Produkt des durch Superoxiddismutasen (SOD) katalysierten Abbaus von Superoxidanionen:



Das Superoxidanion selbst ist aufgrund der hohen SOD-Konzentration in Mitochondrien nur schwer nachzuweisen.

Im Laufe der Evolution haben Organismen eine Reihe von Schutzmechanismen entwickelt, mit denen ROS

unschädlich gemacht werden. Normalerweise existiert ein ausbalanciertes Gleichgewicht zwischen der Produktionsrate von ROS und der Rate, mit der diese Moleküle unschädlich gemacht werden. Ist dieses Gleichgewicht in Richtung vermehrter Bildung verschoben – auch eine unausweichliche Folge des Alterns –, kommt es zu einer übermäßigen Belastung der Zellen mit ROS, d.h. zu oxidativem Stress.

Neben ihren zellschädigenden Wirkungen erfüllen ROS und RNS aber auch nützliche Funktionen. Zum einen verteidigen sie den Organismus gegen Pathogene und zum anderen fungieren sie als Signalmoleküle wie z.B. das Stickstoffmonoxid (NO).

Entzündungsreaktionen im männlichen Genitaltrakt führen zu oxidativem Stress und dadurch verursachter Infertilität [1]

Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass zunehmend mehr infertile Männer an einer akuten oder chronischen Entzündung des Urogenitaltraktes leiden – oftmals ohne

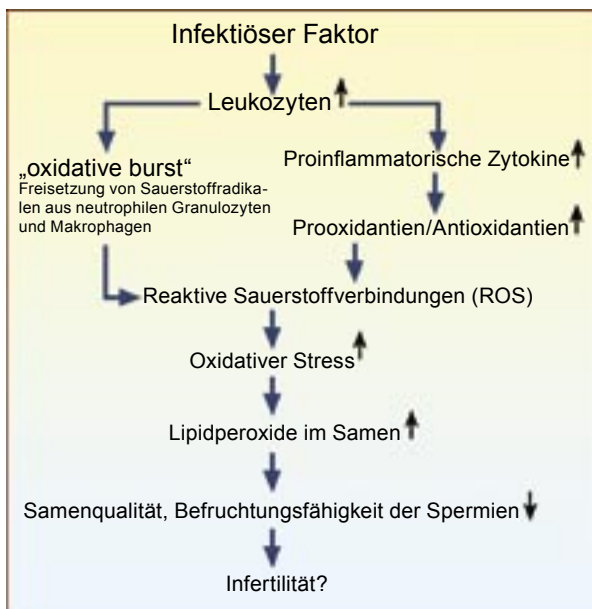


Abb. 1: Die vermutete Kinetik der Infektion von Samen verdeutlicht die Beziehung zwischen infektiösen Faktoren, Leukozyten und proinflammatorischen Zytokinen (nach [1]).

VIAGRA

www.andrologien.info

Das Portal mit medizinisch-wissenschaftlichen und praxisorientierten Informationen aus dem Bereich Urologie und Männergesundheit: Andro-Endokrinologie, Aging Male, Uroonkologie, Prostataerkrankungen, Inkontinenz, Sexualstörungen,

The collage displays four different pages from the website **www.andrologien.info**:

- Top Screenshot:** The main portal interface. It features a header with navigation links (Home, Suchen, Archiv, etc.) and a sidebar on the left with categories like 'Aktuelle Nachrichten' and 'Themen'. The main content area contains several article teasers with titles such as 'Hormonelle Behandlung der Integrität des Mannes', 'Hochdosiertes Testosteron-Gel im Testosteronmangel', and 'Effektiv und sicher bei Testosteronmangel'.
- Bottom-Left Screenshot:** A preview of the 'newsletter' for August 2009. It lists various topics related to men's health, including 'Prostataerkrankungen', 'Sexualstörungen', and 'Andrologie'.
- Bottom-Right Screenshot:** The 'andro.topics' section, which provides 'aktuelle Kurzinformationen zum Thema Männergesundheit in Verbindung mit Hintergrundartikeln'. The featured topic is 'Schützt sich mit zunehmendem Alter der oxidative Stress in den Prostatazellen?'.

Newsletter erscheint monatlich und informiert in komprimierter Form über neueste Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Männergesundheit. Bezug nur per E-Mail. Bei Interesse teilen Sie uns einfach Ihre E-Mail-Adresse mit.

andro.topics bietet aktuelle Kurzinformationen zum Thema Männergesundheit in Verbindung mit Hintergrundartikeln.

pro anima medizin medien
Amselstr. 18
45478 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 30 56-166
Fax: (0208) 30 56 167
E-Mail: info@andrologien.info

jede Beschwerden. Im Verlauf solcher Entzündungen oder einer Infektion kann es zu erheblich vermehrtem oxidativen Stress kommen (Abb.1): Der infektiöse Faktor sowie lokale Gewebeschäden veranlassen Leukozyten, sich am Ort der Entzündung anzusammeln. Hiermit ist eine übermäßige Produktion und Freisetzung von ROS verbunden. Diese lösen eine Immunantwort aus, bei der zahlreiche biologische Substanzen wie insbesondere proinflammatorische Zytokine die Entzündungsreaktion eskalieren lassen. Werden Spermatozoen über längere Zeit ROS ausgesetzt, kommt es wahrscheinlich zur Peroxidation von Membranlipiden.

Vieles spricht dafür, dass ein gestörtes Redox-Gleichgewicht im Samen als wichtiger Vermittler der Ursache-Wirkung-Beziehung zwischen einer Infektion des Samens und dem Nichterlangen der Befruchtungsfähigkeit von Spermien fungiert.

Rolle von oxidativem Stress in pathophysiologischen Mechanismen der erektilen Dysfunktion [2]

Die hauptsächlichen Ursachen einer erektilen Dysfunktion (ED) liegen in einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO und einer langfristigen Schädigung des Endothels. Bei beiden Ätiologien kann vermehrter oxidativer Stress eine wichtige Rolle spielen (Abb. 2).

Eine verminderte NO-Produktion kann auf unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zurückzuführen sein. Zum einen sind es schädigende Einflüsse, die zu einer verminderten NO-Produktion in Nervenendigungen und Endothelien führen. Andererseits kann das höchst reaktive Radikal mit anderen reaktiven Substanzen reagieren. Unter anderem bindet NO an die Hämkomponente im Hämoglobin und vereinigt sich mit dem Superoxidanion zu Peroxynitrit, einem Endothel-schädigenden Agens. Andererseits wird durch

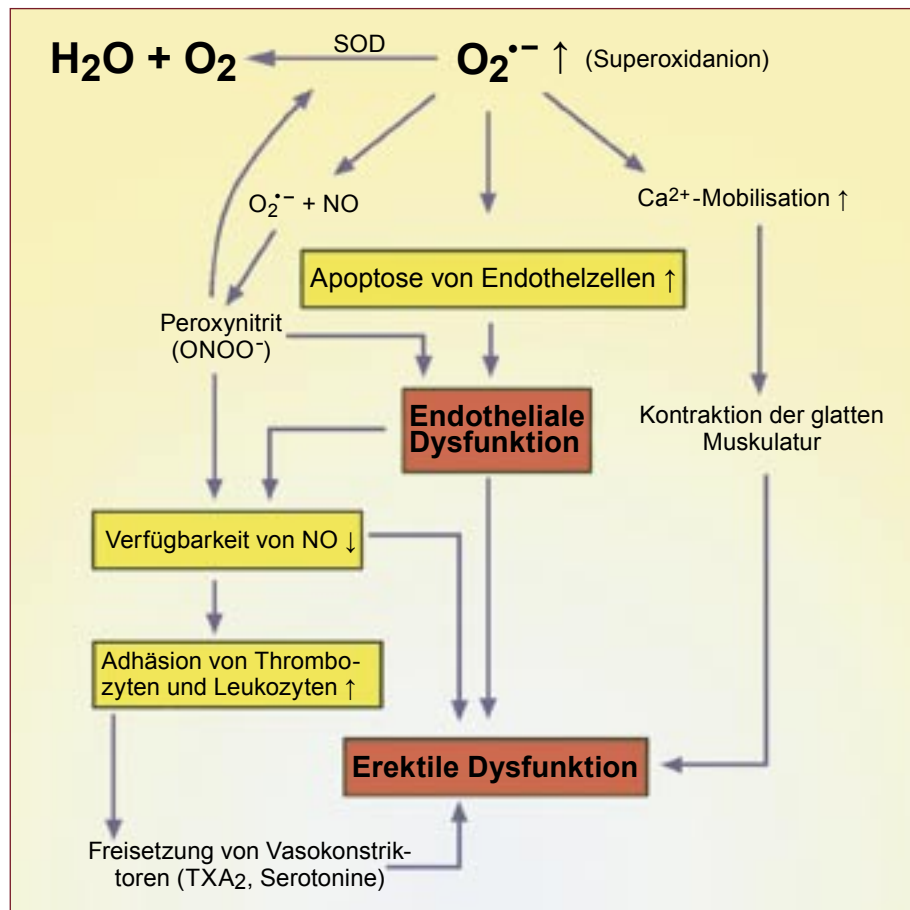


Abb. 2: Verbindung zwischen reaktiven Sauerstoffverbindungen und erektiler Dysfunktion: Einer Hypothese zufolge stimulieren Superoxidanionen die Apoptose. Sie bilden mit NO Peroxynitrit und bewirken eine endotheliale Dysfunktion (nach [2]).

SOD = Superoxiddismutase, TXA₂ = Thromboxan A₂.

Peroxynitrit-Bildung die Bioverfügbarkeit von NO verringert. Das führt zur Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten an die Gefäßwand. Aus den Endothelien werden Thromboxan A₂ und Leukotriene freigesetzt, die als Vasokonstriktoren agieren und die erektile Funktion hierdurch stark beeinträchtigen.

Auch bei einer Überproduktion von NO, wie sie bei Entzündungszuständen (peniles Trauma, Priapismus, Induratio penis plastica) auftreten, können die Corpora cavernosa geschädigt werden.

Bei ED spielt auch die Proliferation glatter Muskelzellen in den Corpora cavernosa eine Rolle. Diese wird durch ROS stimuliert. Bei stark ausgepräg-

tem oxidativem Stress kommt es allerdings zur Proliferationshemmung.

Beteiligung von oxidativem Stress an der Entstehung von Gefäßkrankheiten [3]

Oxidativer Stress kann die Funktion der Gefäße auf unterschiedliche Art und Weise beeinträchtigen: Direkte oxidationsbedingte Schäden, endotheliale Dysfunktion, verringerte Bioverfügbarkeit von NO, beeinträchtigte Kontraktilität, Thrombozytenaggregation, ROS-vermittelte Entzündungen und ROS-vermittelte Proliferation glatter Muskelzellen. Das spiegelt sich in einer Reihe experimenteller Befunde wider, die eine Beteiligung

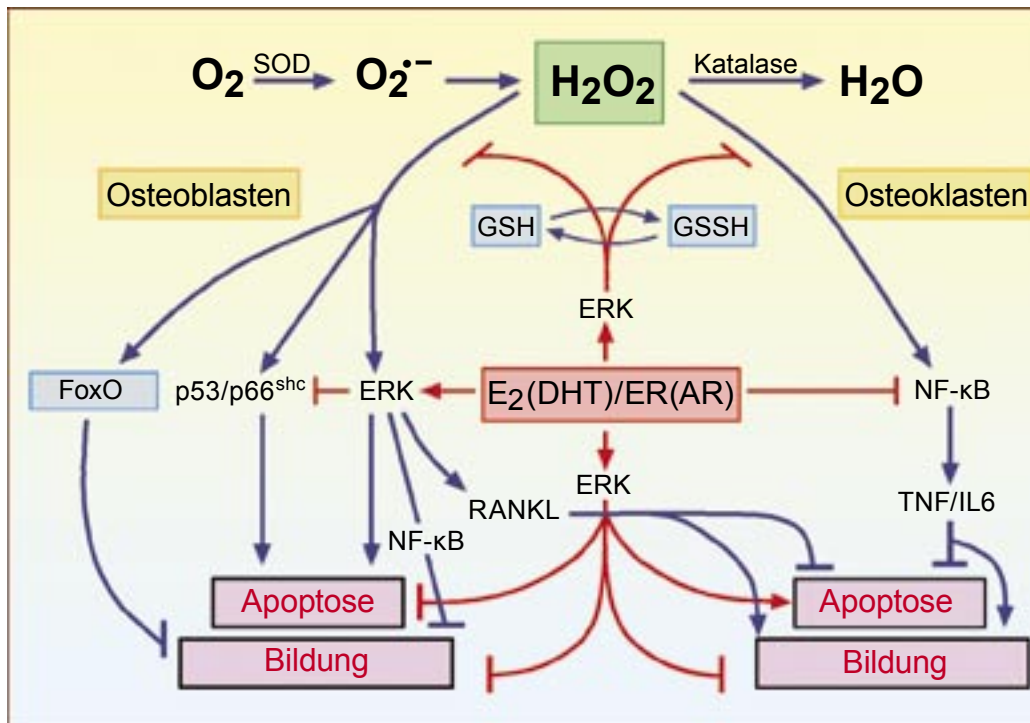


Abb. 3: ROS (hier H₂O₂)-aktivierte Signale, die die Bildung und Lebensdauer von Osteoblasten und Osteoklasten in einer für den Knochen ungünstigen Weise beeinflussen sind schwarz dargestellt. Gegenregulatorische Effekte der Sexualsteroiden erscheinen rot (nach [f]).

SOD = Superoxid-Dismutase; GSH = Glutathion; GSSG = Disulfid von Glutathion; FoxO = Forkhead box (Familie ubiquitär vorkommender Transkriptionsfaktoren); ERK = extrazelluläre Signale-regulierende Kinasen; NF-κB = nukleärer Faktor κB (Transkriptionsfaktor); TNF = Tumornekrosefaktor; RANKL = Receptor Activator for Nuclear Factor κB; E₂ = Estradiol; DHT = Dihydrotestosteron; ER = Estrogenrezeptor; AR = Androgenrezeptor.

Der p53 Tumorsuppressor und das Adapterprotein p66^{shc} stellen die Schlüsselkomponente eines Signaltransduktionsweges dar, der nicht nur durch eine erhöhte ROS-Konzentration aktiviert wird und zur Apoptose führt, sondern auch selbst die Bildung vom ROS in Mitochondrien bewirkt.

erhöhten oxidativen Stresses an der Pathogenese von Gefäßkrankheiten nahe legen. Dabei besteht insbesondere eine Verbindung zur endothelialen Dysfunktion.

Bei Vorliegen bekannter Risikofaktoren für Atherosklerose wie Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes, und Hypercholesterinämie ist die Produktion von ROS gesteigert. Diese ROS sind wahrscheinlich in die zur Atherosklerose führenden pathophysiologischen Ereignisse involviert, und haben damit Anteil an der Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten. Durch ROS kommt es zur Bildung oxidierter Low Density Lipoproteins (LDL) und einer Reihe weiterer Veränderungen, die an der Ausbildung von Atherosklerose beteiligt sind.

Zahlreiche Indizien sprechen für einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Hypertonie. Bei einer Reduktion der ROS lässt sich der Blutdruck senken oder wie im Tiermodell die Entwicklung einer Hypertonie verhindern. Es wurde auch über eine Verbesserung der Nierenfunktion berichtet.

Das aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erzeugt oxidativen Stress und verursacht kardiovaskuläre Insulinresistenz [4]

Insulinresistenz stellt ein Bindeglied zwischen Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, chronischen Nierenkrankheiten und kardiovaskulären

Krankheiten dar. Im kardiovaskulären Gewebe gibt es sowohl Insulin- als auch Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1 (IGF-1)-Rezeptoren. Eine verminderte Sensitivität dieser Rezeptoren tritt im kardiovaskulären Gewebe und Nierenparenchym ebenso auf wie klassischerweise in metabolischen Geweben wie der Skelettmuskulatur, dem Fettgewebe und der Leber.

Sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion sowie andere Herzfunktionen profitieren generell von der Insulin/IGF-1-Wirkung. Bei aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) im Herzen sind die positiven Insulin- und IGF-1-Effekte allerdings abgeschwächt. Hierzu tragen eine Veränderung des Insulin/IGF-1-Signalweges und die Bildung von ROS bei.

Im Rahmen eines kardiometabolischen Syndroms ist das RAAS aktiviert. Die hierbei erhöhten Spiegel an Angiotensin II und Aldosteron tragen dazu bei, dass sich der Insulin/IGF-1-Signalweg verändert und es durch vermehrte ROS-Bildung zur endothelialen Dysfunktion und kardiovaskulären Krankheiten kommt. Der Herzmuskel ist sehr anfällig für oxidativen Stress, da er nur über eingeschränkte antioxidative Kapazitäten verfügt. Die vermehrte Bildung von ROS im Herzen steht im Zusammenhang mit ventrikulärer Hypertrophie und abnormer systolischer wie auch diastolischer Funktionen.

Angiotensin II übt proinflammatorische Effekte aus und fördert vaskuläres Wachstum/Remodeling, Apoptose und Fibrose. Diese Wirkungen werden offenbar durch eine erhöhte ROS-Konzentration hervorgerufen, denn Angiotensin II bewirkt über die Aktivierung seines Typ-1-Rezeptors im Gefäßsystem eine gesteigerte ROS-Bildung. Bei einer Infusion von Angiotensin II wird die Endothel-abhängige Vasodilatation vermindert. Dieser Effekt lässt sich durch Ko-Infusion von Superoxid-dismutase unterdrücken. Darüber

hinaus wird NO durch die von Angiotensin II induzierten ROS inaktiviert.

Oxidativer Stress als Bindeglied zwischen Adipositas und erhöhtem Risiko für atherosklerotische Erkrankungen [5]

Bei übergewichtigen und adipösen Patienten besteht im Vergleich zu normalgewichtigen Altersgenossen eine Überexpression der NAD(P)H-Oxidase p47^{phox}. Solche Patienten haben ein erheblich erhöhtes Risiko, atherosklerotische Krankheiten zu entwickeln. Vermehrte Fettpolster, insbesondere die Anhäufung abdominalen Fettgewebes stehen im Zusammenhang mit verschlechterten NO-abhängigen endothelialen Funktionen, oxidativem Stress und vermehrter Produktion vasokonstriktorischer Proteine wie Endothelin-1.

Die bei adipösen Individuen erhöhte Expression von NAD(P)H-Oxidase (nachgewiesen als erhöhte Expression ihres akzessorischen Proteins NAD(P)H-Oxidase p47^{phox}) wird zwar kompensatorisch von einer erhöhten Expression antioxidativer Enzyme begleitet, doch Indikatoren für oxidativen Stress wie die Bildung von Nitrotyrosin sind bei übergewichtigen/adipösen Patienten gegenüber Normalgewichtigen signifikant erhöht. Diese Ergebnisse können als Indiz für die Rolle von oxidativem Stress als Vermittler zwischen Adipositas und einem erhöhten Risiko für atherosklerotische Krankheiten gewertet werden.

Die Rolle von oxidativem Stress in der Theorie des Alterns [6-10]

Über den Prozess des Alterns existieren zahlreiche, in die Hunderte gehende Theorien, die aufgrund ihrer jeweiligen Unzulänglichkeiten aber eher als Hypothesen eingestuft werden sollten [7]. Dennoch gelingt es auf molekularer Ebene den Alterungsprozess als Folge der Anhäufung mo-

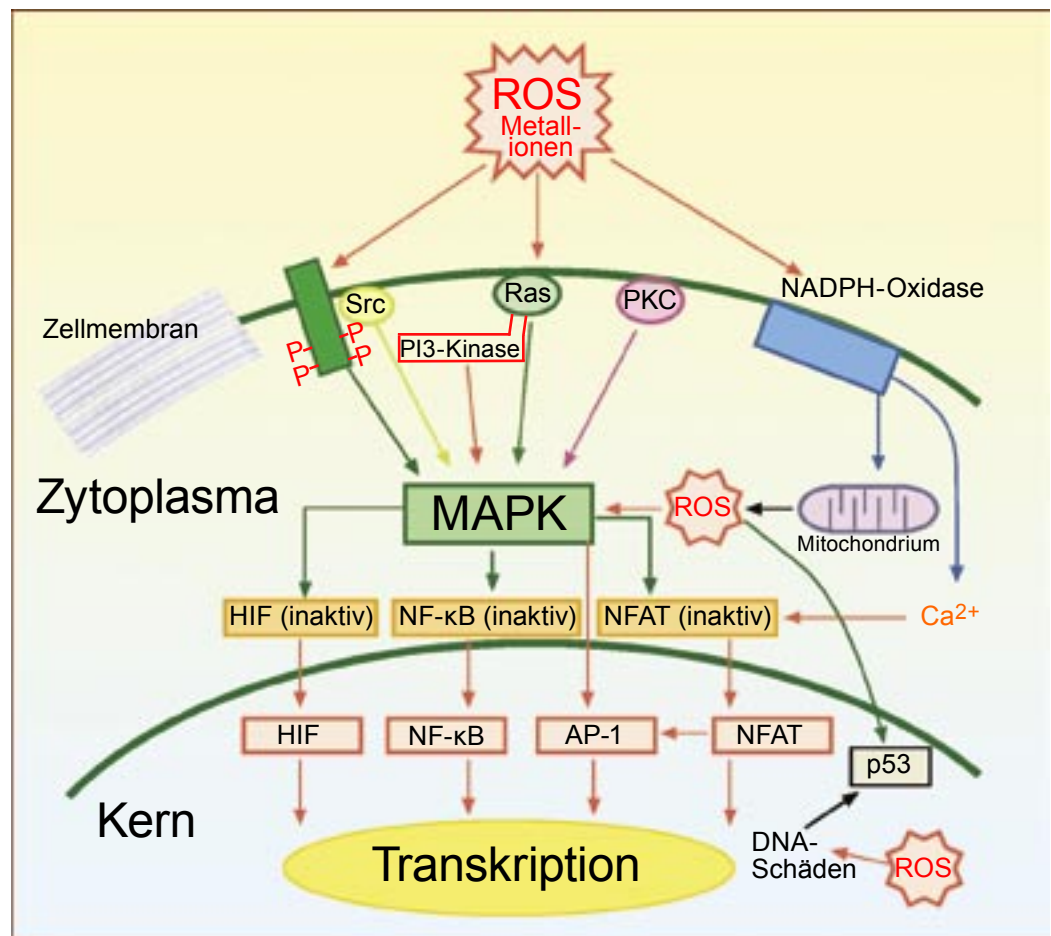


Abb. 4: Durch ROS und Metallionen induzierte Signalwege (nach [13]).

ROS = reaktive Sauerstoffverbindungen; NF-κB = Nukleärer Faktor κB; HIF = Hypoxie induzierbarer Faktor; AP-1 = Aktivatorprotein-1; NFAT = nukleärer Faktor aktivierter T-Lymphozyten; PKC = Proteinkinase C; PI3-Kinase = Phosphoinositol-3-Kinase; MAPK = mitogen activated protein kinase;

lekularer Schäden zu charakterisieren. Oxidativer Stress ist ein Faktor, der hierzu wesentlich beiträgt.

In Mitochondrien und der mitochondrialen DNA wurde eine Vielfalt an Veränderungen beschrieben, die im Laufe des Alterungsprozesses eintreten. Hierzu zählen eine abnehmende bioenergetische Leistungsfähigkeit, eine Zunahme der ROS-Produktion und des oxidativen Schadens an der DNA, Proteinen und Lipiden, die Anhäufung von Punktmutationen und Deletionen größerer Genabschnitte, sowie eine verstärkte apoptotische Aktivität. Hinzu kommt, dass dem vermehrten oxidativen Stress geschwächte antioxidative Abwehrsysteme gegenüberstehen.

Durch Oxidation verursachter Schäden an der mitochondrialen DNA ist ca. 20-mal häufiger als der an der Kern-DNA. Dem stehen effiziente Reparaturmechanismen gegenüber. Allerdings besitzt das DNA-Reparatursystem menschlicher Mitochondrien nicht die volle Kompetenz, um sämtliche durch ROS oder UV-Licht verursachte DNA-Schäden auszumergen. Im Alter ist dann die Aktivität einiger Endonukleasen im Dienste der DNA-Reparatur heraufreguliert, während die von anderen unverändert oder herunterreguliert (z.B. Endonuklease G) ist. Da die effektive Beseitigung von DNA-Schäden nur bei konzentrierter Aktion einer Reihe von Enzymen gewährleistet ist,

führt die altersassoziierte Abnahme oder das Ungleichgewicht der Aktivität verschiedener Reparatursysteme zu einer stetigen Zunahme oxidativer Schäden und Mutationen in der mitochondrialen DNA.

Altersassoziierte oxidative Schäden und Mutationen der mitochondrialen DNA sind in Geweben mit hohem Energiebedarf am stärksten ausgeprägt. Nimmt die Produktionsrate von ROS in den Mitochondrien im Alter stark zu, können die Oxidantien das zelluläre Redox-Potential verändern und die Apoptosen induzieren.

Spielt oxidativer Stress die zentrale Rolle bei der Entstehung von Osteoporose? [11, 12]

Im Verständnis der Pathogenese der Osteoporose spielten Estrogene seit jeher die zentrale Rolle – bei Frauen und bei Männern. Jüngste Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen lassen jedoch darauf schließen, dass die altersassoziierte Zunahme von oxidativem Stress der bestimmende Faktor für skelettale Involutionsprozesse ist. Auch ohne Mangel an Sexualsteroiden kommt es bei einer erhöhten Konzentration an ROS bei zugleich erhöhter Aktivität einer Signalkaskade (p53/p66^{shc}), die Apoptose und Lebenspanne von Zellen beeinflusst, zu einer Abnahme der Osteoblasten und einer verringerten Knochenbildungsrate (Abb. 2). Ferner wurde gezeigt, dass durch ROS ein Signalweg (Wnt/β-Catenin), der zur Osteoblastogenese führt, antagonisiert wird.

Bei einem experimentell herbeigeführten Sexualsteroiddefizit erhöhte sich der oxidative Stress akut. Hierdurch wird der Alterseffekt an den Knochen offensichtlich beschleunigt.

Durch ROS-induzierte Karzinogenese [13]

Durch oxidativen Stress verursachte DNA-Mutationen sind ein entscheidender Schritt in der Karzinogenese.

Zudem wird durch ROS die Transkription von Genen induziert, die das Wachstum der Zelle regulatorisch beeinflussen (Abb. 4).

In der durch oxidativen Stress induzierten Karzinogenese spielt die durch Metalle (Eisen, Kupfer, Chrom, Kobalt, Vanadin, Cadmium, Arsen, Nickel) vermittelte Bedeutung von freien Radikalen eine Rolle. Beispielhaft ist die Entstehung von Asbestose, die im Zusammenhang mit dem hohen Eisengehalt des Asbestes und eine wesentliche Ursache für Lungenkrebs ist. Die auf Asbest zurückzuführende Karzinogenese wird allgemein mit freien Radikalen in Verbindung gebracht.

Berechnungen gehen davon aus, dass jede menschliche Zelle pro Tag ca. 150 000 oxidative „Treffer“ durch Hydroxylradikale und andere reaktive Verbindungen erhält. Das Hydroxylradikal reagiert sowohl mit Purin- als auch mit Pyrimidinbasen sowie mit dem Desoxyribose-Rückgrat der DNA. Solche oxidativ verursachten Veränderungen des genetischen Materials sind der erste Schritt zur Mutagenese und Karzinogenese.

Besondere Bedeutung kommt dem 8-Hydroxyguanin (8-OH-G) zu. Es wird sehr leicht gebildet und ist mutagen und karzinogen. Die Bestimmung von 8-OH-G im Urin kann als Gradmesser für oxidativen Stress dienen.

In der DNA einer normalen menschlichen Zelle ist eine von etwa 100 000 Guaninresten in 8-Stellung hydroxyliert. Diese Rate erhöht sich durch Tabakrauchen um 35-50 %, was aus Bestimmungen des 8-OH-G im Urin hervorgeht.

Neben der Verursachung von Schäden am genetischen Material haben ROS auch Einfluss auf intrazelluläre Signalwege. Sie interferieren mit der Expression von Genen, die den Zellzyklus steuern. Liegen ROS in niedriger Konzentration vor, können sie eine positive Reaktion hervorrufen, indem die Zellproliferation stimuliert wird. In hoher Konzentration können ROS hingegen den programmierten

Zelltod auslösen oder gar Nekrosen verursachen.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

Literatur:

- [1] Fraczek M, Kurpisz M. 2007. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J Androl* 28:325-333.
- [2] Agarwal A, Nandipati KC, Sharma R, et al. 2006. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J Androl* 27:335-347.
- [3] Szasz T, Thakali K, Fink GD, Watts SW. 2007. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producers, destroyers, function, and disease. *Exp Biol Med* 232: 27-37.
- [4] Cooper SA, Whaley-Connell A, Habbibi J, et al. 2007. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2009-H2023.
- [5] Silver AE, Beske SD, Christou DD, et al. 2007. Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47^{phox} expression and evidence of endothelial oxidative stress. *Circulation* 115:627-637.
- [6] Lee H-C, Wei Y-H. 2007. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. *Exp Biol Med* 232:592-606.
- [7] Wei Y-H, Lee H-C. 2007. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp Biol Med* 227:671-682.
- [8] Rattan SIS. 2006. Theories of biological aging: Genes, proteins, and free radicals. *Free Radical Res* 40:1230-1238.
- [9] Rattan SIS, Ali RE. 2007. Hormetic prevention of molecular damage during cellular aging of human skin fibroblasts and keratinocytes. *Ann NY Acad Sci* 1100: 424-430.
- [10] Yin D, Chen K. 2007. The essential mechanisms of aging: irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions. *Exp Gerontol* 40:455-465.
- [11] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. 2007. Skeletal involution by age associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 282.27285-27297.
- [12] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. 2007. Oxidative stress antagonizes Wnt signaling in osteoblast precursors by diverting β-catenin from T cell factor-to forkhead box O-mediated transcription. *J Biol Chem* 282.27298-27305.
- [13] Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem-Biol Interact* 160:1-40.

Erhöht sich mit zunehmendem Alter der oxidative Stress in den Endothelien?

Das Endothel der Arterien spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen. Altern steht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der endothelialen Funktion. Das macht sich unter anderem durch verminderte Endothel-abhängige Dilatation der Gefäße bemerkbar. Vielfach wird hierfür die Zunahme von oxidativem Stress als ursächlich erachtet, ohne dass das direkt nachgewiesen worden ist. Solche direkten Beweise wurden jetzt experimentell erbracht (Donato AJ, et al., 2007):

Bei 51 gesunden, jüngeren (19-30 Jahre) und 44 gesunden, älteren Männern (55-78 Jahre) wurde die Endothel-abhängige, flussvermittelte sowie die Endothel-unabhängige, durch sublinguales Nitroglycerin induzierte Dilatation der Arteria brachialis mittels Duplex-Ultraschographie untersucht. Ferner wurden aus der Arteria brachialis und der Vena cubiti Endothelzellen isoliert, auf Objektträger aufgebracht und mit Formaldehyd fixiert. Mittels Immunfluoreszenz wurden zahlreiche Zellproteine semiquantitativ bestimmt. Um Unterschiede zwischen verschiedenen Färbegängen auszugleichen, sind die Werte als Verhältnis zur Protein-expression in humanen Nabelschnur-Endothelzellen (HUVEC) ausgedrückt.

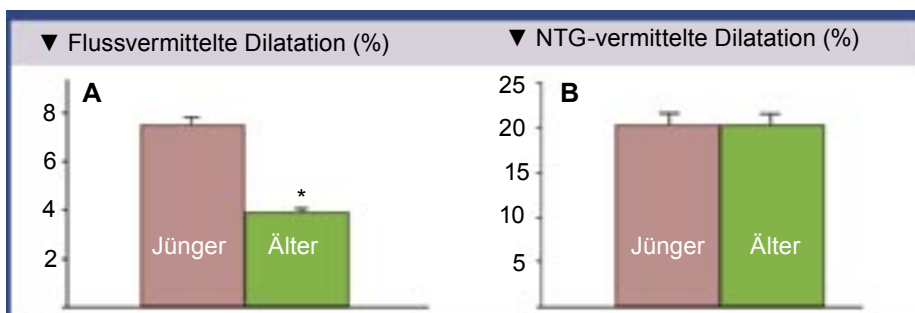
Herabgesetzte Endothel-abhängige bei bewahrter Endothel-unabhängiger Gefäßdilatation im Alter

Die flussvermittelte Dilatation der Arteria brachialis war bei den älteren Teilnehmern etwa 50 % geringer als bei den jüngeren Teilnehmern. Im Gegensatz

dazu war die Dilatation der Armarterie als Reaktion auf sublinguales Nitroglycerin bei beiden Altersgruppen etwa gleich stark (Abb.).

Korrelation von altersabhängiger Zunahme oxidativen Stresses und Endothel-abhängiger Gefäßdilatation

Die Endothelzellen aus der Arteria brachialis und der Vena cubiti enthielten bei älteren Männern 105 % mehr bzw. 60 % mehr Nitrotyrosin als die jeweiligen Endothelzellen bei jüngeren Männern. Nitrotyrosin entsteht durch Nitratbildung an Tyrosinresten von Zellproteinen und ist ein Indikator für oxidativen Stress. Zwischen dem Nitrotyrosin in Endothelzellen und der altersassoziiert verminderten Endothel-abhängigen Vasodilatation bestand ein signifikanter Zusammenhang. Ferner wurde eine positive Verbindung des intraendothelialen Nitrotyrosins mit der Konzentration von oxidiertem Low Density Lipoprotein (LDL) im Plasma registriert.



(A) Endothel-abhängige Dilatation der A. brachialis. (B) Durch sublinguales Nitroglycerin (NTG) induzierte Endothel-unabhängige Dilatation der A. brachialis (nach Donato AJ, et al. 2007).

Oxidase-Antioxidase-Gleichgewicht im Alter verschoben

Sowohl NAD(P)H-Oxidase als auch Xanthin-Oxidase katalysieren die Bildung von Superoxidanionen und werden mit der Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten in Verbindung gebracht. In den venösen Endothelzellen älterer Männer wurde signifikant mehr NAD(P)H-Oxidase-p47^{phox}, einem obligatorischen, akzessorischen Protein bei der Bildung von Superoxidanionen, nachgewiesen als bei jüngeren Männern. Für die Xanthin-Oxidase wurden hingegen keine altersabhängigen Unterschiede festgestellt.

Antioxidans-Enzyme wie Mn- und CuZn-SOD katalysieren die Umwandlung von Superoxidanionen zu Wasserstoffperoxid (H₂O₂), das durch Katalase weiter zu Wasser und Sauerstoff reduziert wird. Ihre Expression in venösen Endothelzellen war bei jüngeren und älteren Männern nicht signifikant unterschiedlich.

Erhöhte Expression von NF-κB im Alter

Die Expression des nukleären Faktors NF-κB steigt mit dem Alter an und korreliert mit dem Nitrotyrosin in Endothelzellen. NF-κB war in den Endothelzellen aus der A. brachialis und der V. cubiti älterer Männer um 38 % bzw. 91 % höher konzentriert als entsprechend bei jüngeren Männern.

Der Transkriptionsfaktor NF-κB ist an der Regulation von Genen beteiligt, die eine Rolle bei Entzündungsreaktionen spielen. Hierzu zählt auch NAD(P)H-Oxidase, das die Bildung von Oxidantien katalysiert. Die erhöhte Expression von NF-κB steht im Einklang mit der Vorstellung, dass der Transkriptionsfaktor zur Entstehung von oxidativem Stress im Endothel im Laufe des Alters beiträgt. Alternativ könnte auch die vermehrte Expression von NF-κB als Auswirkung oxidativen Stresses aufgefasst werden. jfs ◀

Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, et al. 2007. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans. Relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-κB. Circ Res 100:1559-1666.

Sind Klon-bildende endotheliale Vorläuferzellen empfindlich gegenüber oxidativem Stress?

Endotheliale Vorläuferzellen (Progenitorzellen) im zirkulierenden Blut unterstützen vaskuläre Reparaturmechanismen und tragen zur Neubildung von Blutgefäßen bei. Bei Gefäßschäden sind sowohl in der Gefäßwand ansässige als auch zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen, die zu Orten der Neovakularisation geleitet werden, erhöhtem oxidativem Stress ausgesetzt. Deshalb wurde geprüft, inwieweit mit einem Klonierungs-Assay gereinigte endotheliale Vorläuferzellen gegenüber oxidativem Stress resistent sind (Ingram DA, et al., 2007):

Aus Buffy-Coat-Präparationen peripheren Blutes Erwachsener und aus Nabelschnurblut Neugeborener wurden mononukleäre Zellen durch Gradientenzentrifugation isoliert. Mit einer Methode der Klonierung von Einzelzellen wurden auf der Basis des proliferativen Eigenschaften und klonogenen Potentials unterschiedliche Hierarchien von endothelialen Vorläuferzellen definiert.

Sowohl endotheliale Vorläuferzellen aus Nabelschnurblut, als auch solche aus dem peripherem Blut Erwachsener sind höchst empfindlich gegenüber oxidativem Stress

In Kultur gehaltene endotheliale Vorläuferzellen zeigten bei steigenden Kon-

zentrationen an H_2O_2 eine deutlich abnehmende Fähigkeit zur Koloniebildung (Abb. 1).

Primitive endotheliale Vorläuferzellen mit einem hohen Potential zur Bildung von Klonen waren deutlich empfindlicher gegenüber H_2O_2 als bereits weiter differenzierte endotheliale Vorläuferzellen mit einem geringeren proliferativen Potential zur Bildung von Klonen.

Ferner wurde untersucht ob endotheliale Vorläuferzellen aus dem Nabelschnurblut oder aus peripherem Blut Erwachsener empfindlicher auf oxidative Einflüsse reagieren. Interessanterweise erwiesen sich dabei aus Erwachsenenblut isolierte endotheliale Vorläuferzellen mit niedrigem proliferativen Potential als sensibler gegenüber oxidativem Stress als endotheliale Vorläuferzellen mit hohem proliferativem Potential aus Nabelschnurblut.

Vermehrte H_2O_2 -induzierte Apoptose von endothelialen Vorläuferzellen

Endotheliale Vorläuferzellen aus Nabelschnurblut (Abb. 2), solche aus peripherem Blut Erwachsener und eine etablierte Endothelzelllinie aus der Nabelschnurvene (HUVEC human umbilical vein endothelial cells) unterlagen nach der Behandlung mit H_2O_2 vermehrt der Apoptose. Bei einer Vorbehandlung mit N-Acetylcystein (NAC) waren die endothelialen Vorläuferzellen vor H_2O_2 -induzierter Apoptose geschützt, was als Beweis für einen Redox-Signalmechanismus, der zum programmierten Zelltod führt, gewertet werden kann.

▼ Prozent der apoptotischer Zellen

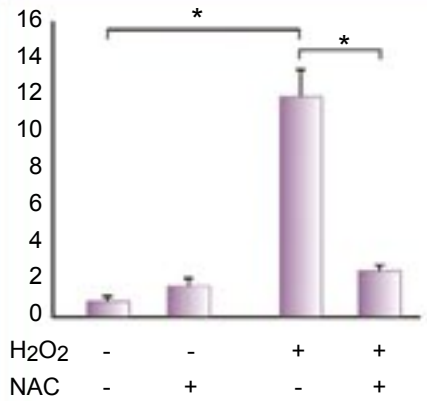


Abb. 2: Verstärkte ASK1-vermittelte Apoptose mit H_2O_2 behandelter endothelialer Vorläuferzellen aus Nabelschnurblut: Prozentsatz der terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick-end labeling (TUNEL)-positiven Zellen mit und ohne Vorbehandlung mit N-Acetylcystein (NAC) 24 Stunden nach der Behandlung mit H_2O_2 . * $p < 0,01$ (nach Ingram DA, et al. 2007).

Oxidativer Stress beeinträchtigt die Fähigkeit der endothelialen Vorläuferzellen zur Röhrenbildung

Unbehandelte und H_2O_2 -behandelte endotheliale Vorläuferzellen wurden auf Matrigel-beschichteten Kulturplatten hinsichtlich ihrer Fähigkeit getestet, kapillarähnliche Strukturen bilden zu können. Nach 24 Stunden in Kultur zeigten die H_2O_2 -behandelten Zellen eine deutlich beeinträchtigte Röhrenbildungskapazität. Weitere Untersuchungen ergaben eine Abhängigkeit der Röhrenbildung vom Redox-abhängigen Apoptosis Signal-Regulating Kinase-1 (ASK1)-Signalweg.

Reduzierte Gefäßbildung durch oxidativ behandelte endotheliale Vorläuferzellen in vivo

Die Transplantation endothelialer Vorläuferzellen in immundefiziente Mäuse ist eine etablierte Methode zur Untersuchung der chimären Gefäßneubildung in vivo. Bei der Übertragung unbehandelter endothelialer Vorläuferzellen bildeten sich chimäre Blutgefäße, die von Mäuseblut perfundiert wurden. Im Gegensatz dazu bildeten mit Oxidantien vorbehandelte

▼ Prozent der unbehandelten Kontrollen

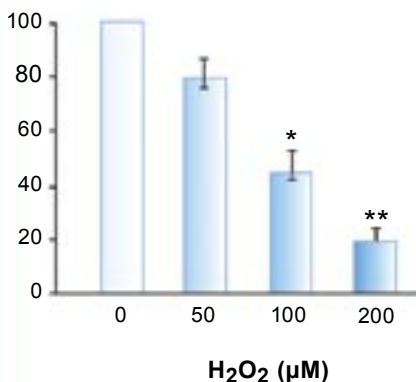


Abb. 1: Koloniebildungspotential von endothelialen Vorläuferzellen aus Nabelschnurblut nach Zusatz unterschiedlicher Konzentrationen an H_2O_2 .

* $p < 0,03$; ** $p < 0,003$ (nach Ingram DA, et al. 2007).

delte endotheliale Vorläuferzellen nur sehr wenige Blutgefäße.

FAZIT: Mit Oxidantien behandelte endotheliale Vorläuferzellen unterliegen vermehrt der Apoptose und es findet in geringerem Umfang In-vitro-Röhrenbildung und Im-vivo-Gefäßneubildung statt.

→ Resistenz gegenüber oxidativem Stress ist eine fundamentale Voraussetzung für die Neubildung von Blutgefäßen an Orten ischämischer Gewebeschäden. Dort besteht ein Mikromilieu, das durch übermäßige Bildung reaktiver Sauerstoffspe-

zies und zahlreicher oxidierter Metabolite gekennzeichnet ist. Dieser oxidative Stress trägt zur Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion und Gefäßkrankheiten bei.

Einige frühere Untersucher schlossen aus ihren Ergebnissen, dass endotheliale Vorläuferzellen resistent gegenüber oxidativem Stress seien. Hierbei können experimentelle Unzulänglichkeiten eine Rolle gespielt haben. Aus Mangel an geeigneten Klonierungs-Assays waren die getesteten Zellpopulationen mit Makrophagen und Monozyten durchsetzt. Beide

Zellarten sind für ihre Resistenz gegenüber oxidativem Stress bekannt.

Die aktuellen Ergebnisse zeigen eindeutig, dass endotheliale Vorläuferzellen sensitiv gegenüber H_2O_2 -induzierten Apoptosesignalen sind. Darüber hinaus verlieren sie ihre Kompetenz zur Neubildung von Blutgefäßen in vivo. Das verdeutlicht die Komplexität einer Anwendung endothelialer Vorläuferzellen zur Reparatur ischämischer Läsionen. *jfs* ◀

Ingram DA, Krier TR, Mead LE, et al. 2007. Clonogenic endothelial progenitor cells are sensitive to oxidative stress. *Stem Cells* 25:297-304.

Charakterisierung endothelialer Vorläuferzellen

Die Entwicklung endothelialer Vorläuferzellen beginnt als gemeinsame hämatopoietische und angioblastische Vorläuferzelle (Hämangioblast). Mit der Wanderung in die vaskuläre Zone des Knochenmarks geht diese Zelle vom ruhenden in den proliferativen Zustand über. Endotheliale Vorläuferzellen treten in einem unreifen Zustand ins Blut über und

entwickeln sich dort zu reifen Vorläuferzellen. Sie lassen sich zusammen mit anderen mononukleären Zellen wie Monozyten und Makrophagen aus dem Buffy Coat isolieren.

Um die Funktionsweise von endothelialen Vorläuferzellen aufzuklären, ist es wichtig, sie identifizieren und quantifizieren zu können. Das setzt eine möglichst spezifische Cha-

rakterisierung des Zelltyps voraus. Hierbei kommen verschiedene Methoden zur Anwendung, die bei der Quantifizierung der endothelialen Vorläuferzellen aber zu teilweise konträren Ergebnissen führen.

Zur Charakterisierung der zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen können Zelloberflächenantigene markiert werden. Doch die gesuchten Zellen exprimieren teilweise Oberflächenantigene von hämatopoietischen Zellen und von reifen Endothelzellen. Ein für die zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen spezifisches Oberflächenantigen wurde nicht identifiziert. So bleibt ihre Abgrenzung einerseits gegenüber frühen Stadien der hämatopoietischen Reihe und andererseits auch gegenüber reifen ins Blut abgeschilferten Endothelzellen schwierig. Gegenwärtig gibt es keine einheitliche Definition einer endothelialen Vorläuferzelle auf der Basis von Oberflächenantigenen.

Eine weitere Methode zur Charakterisierung und Quantifizierung von endothelialen Vorläuferzellen beruht auf ihrer Kultivierung aus isolierten zirkulierenden mononukleären Zellen. Hierbei bilden sich dem Kulturmedium anhaftende koloniebildende Einheiten, bei denen sich endothelartige Eigenschaften nachweisen lassen. Genau genommen ist die Anzahl der koloniebildenden Einheiten aber ein Maß für die Entstehung endothelialer Vorläuferzellklone aus mononukleären Zellen im Blut unter In-vitro-Bedingungen. Dabei können sich unter Umständen verschiedene Zellen zu endothelartigen Zellen differenzieren. ◀

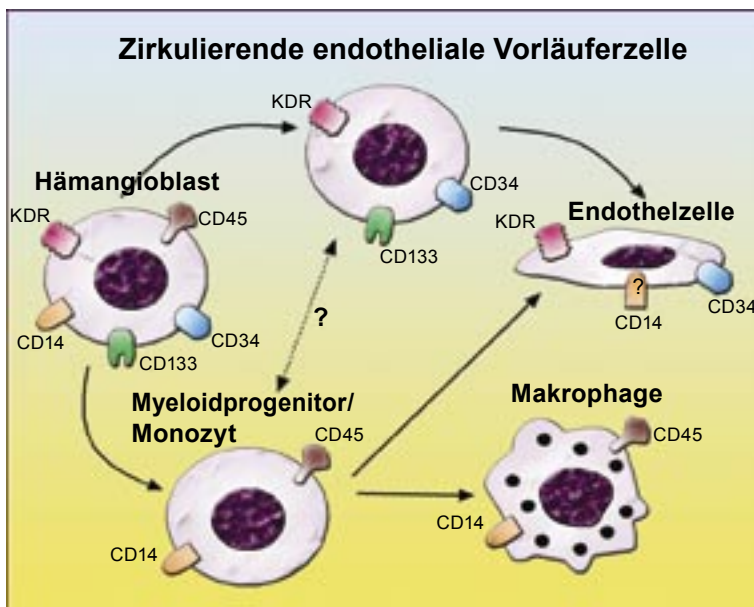


Abb. 1: Entstehung zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen aus hämatopoietischen Stammzellen (teilweise hypothetisch). Zwei potenzielle Wege vom Hämangioblasten über Myeloid- und endotheliale Vorläuferzellen sind möglich. Es gibt Hinweise anhand gemeinsamer Oberflächenantigene, dass sich zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen auch von Monozyt-artigen Zellen ableiten. KDR = kinase insert domain receptor, die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF); CD = cluster of differentiation (nach Robb AO, et al. 2007).

„Französisches Paradoxon“

Resveratrol stärkt die Widerstandskraft gegenüber oxidativem Stress

Bei Mittelmeer-Anrainern wie den Südfrazen kommen Herzerkrankungen trotz eines beträchtlichen Fettanteils in der Ernährung verhältnismäßig selten vor. Dieses als „Französisches Paradoxon“ bekannte Phänomen wurde verschiedentlich auf den regelmäßigen, relativ hohen Rotweinkonsum in den Bevölkerungen zurückgeführt. Allerdings konnte dieses Phänomen auf mechanistischer Ebene bislang nur unzureichend erklärt werden. Da bekannt ist, dass oxidativer Stress Endothelschäden bei altersassoziierten Veränderungen der Gefäße und der Atherogenese eine erhebliche Rolle spielen, wurde untersucht, ob Resveratrol die durch oxidativen Stress induzierte Apoptose von Endothelzellen hemmt (Ungvari Z, et al., 2007):

Primäre arterielle Endothelzellen wurden mit und ohne Zusatz von Resveratrol kultiviert. Durch Zugabe von oxidiertem Low Density Lipoprotein (LDL) oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) wurde Apoptose induziert.

Resveratrol wirkt oxidativer-Stress-induzierter Apoptose entgegen

In kultivierten Endothelzellen erhöhten TNF- α und oxidierte LDL signifikant die Caspase-3/7-Aktivität, die ein Maßstab für apoptotischen Zelltod in Blutgefäßen ist. Durch Vorbehandlung mit Resveratrol wurde die durch TNF- α (Abb.) oder oxidierte LDL induzierte gesteigerte Caspase-3/7-Aktivität dosisabhängig in-

hibiert. Der protektive Effekt von Resveratrol war in Gegenwart von Glutathion-Peroxidase und Häm-Oxidase-1 deutlich geschwächt.

Resveratrol stärkt das antioxidative Enzymsystem

Durch die Behandlung mit Resveratrol wurde in kultivierten Endothelzellen die Expression antioxidativer Enzyme verstärkt. In konzentrationsabhängiger Weise wurden Katalase und Glutathion-Peroxidase hochreguliert. Keine si-

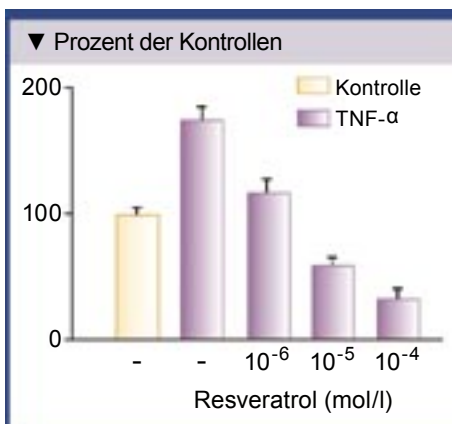


gnifikanten Effekte waren hingegen bei Superoxiddismutasen feststellbar.

FAZIT: Die kardioprotektive Wirkung von Resveratrol ist zumindest teilweise auf antioxidative und antiapoptotische Effekte der Substanz zurückzuführen.

→ Die Konzentrationen an Resveratrol, die in dieser Studie protektive Effekte an kultivierten Endothelzellen bewirkt haben, sind durch den Konsum von roten Weintrauben und/oder Rotwein in vivo erreichbar. Rotwein enthält pro Liter 1,5 bis 3 mg Resveratrol. *jfs* ◀

Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, et al. 2007. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H2417-H2424.



Vorbehandlung der Endothelzellen mit Resveratrol inhibiert die durch Tumornekrosefaktor- α (10 mg/ml)-induzierte Caspase-3/7-Aktivität dosisabhängig (nach Ungvari Z, et al. 2007).

Resveratrol hat vielseitige Eigenschaften

Resveratrol wurde in mehr als 70 Pflanzenarten nachgewiesen. Hierzu zählen Weintrauben, Vaccinium-Arten und Erdnüsse. Der Substanz werden antiatherogene Eigenschaften wie die Hemmung der LDL-Oxidation und der Thrombozyten-Aggregation beigemessen. Zudem soll Resveratrol eine regulierende Rolle bei der Proliferation von glatten Muskelzellen spielen.

Insbesondere dem reichlichen Konsum von Rotwein wird ein Schutz vor Herzerkrankungen nachgesagt. Weißwein fehlt die kardioprotektive Wirkung von Rotwein. Das erklärt sich durch die unterschiedliche Kelterung beider Weinsorten. Während bei der Weißweinherstellung die Schalen unmittelbar nach dem Pressen

entfernt werden, werden beim Rotwein aus den Schalen noch aromatische Substanzen extrahiert.

Neuerdings wird die Ansicht vertreten, dass Resveratrol in zell- und dosisabhängiger Weise sowohl pro- als auch antiapoptotische Mechanismen auslösen kann. Zum einen wirkt Resveratrol als Chemotherapeutikum. In verschiedenen Krebszellen scheint Resveratrol Mechanismen zu aktivieren, die den programmierten Zelltod auslösen oder Krebszellen gegenüber Chemotherapeutika sensitivieren. Andererseits gibt es Befunde wonach Resveratrol in bestimmten malignen und nicht malignen Zellen die Caspase-Aktivität unterdrückt und damit Apoptosen verhindert.

Beziehung der viszeralen und subkutanen Fettgewebsmasse zu Biomarkern für Entzündung und für oxidativen Stress

Adipositas ist ein Zustand chronischer, subklinischer Entzündung. In der Zirkulation findet sich eine erhöhte Konzentration von Entzündungsmarkern. Anhand von Daten aus früheren Arbeiten kamen die Untersucher der Framingham Heart Study zu der Hypothese, dass die Verbindung von viszeralem Fettgewebe mit Entzündungsmarkern stärker sei als die mit abdominalem subkutanem Fettgewebe. Dies sollte durch computertomographische Messung der beiden Kompartimente und der Bestimmung einer Reihe systemischer Entzündungsmarker bei Teilnehmern der Framingham Heart Study geklärt werden (Pou KM, et al., 2007):

Die 1 250 Teilnehmer der Studie wurden aus der Framingham Offspring Multi-Detector CT Study ausgewählt. Unter ihnen waren 48 % Männer. Das mittlere Alter im Studienkollektiv betrug 60 ± 9 Jahre.

Positive Korrelation von subkutanem und viszeralem Fettgewebe mit zahlreichen Entzündungsmarkern

Abdominal subkutanen Fettgewebe und viszerales Fettgewebe waren beide positiv und mit ähnlichem statistischen Gewicht mit C-reaktivem Protein (PRC), Fibrinogen, dem interzellulären Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), Interleukin-6 (IL6), P-Selektin und Tumornekrosefaktor Re-

zeptor-2 korreliert. Hingegen war viszerales Fettgewebe im Vergleich zu abdominalem subkutanem Fettgewebe stärker mit Urin-Isoprostan (Metabolit der Lipidperoxidation, der als Marker für oxidativen Stress dienen kann) und Monozyten-Chemoattraktionsprotein-1 assoziiert.

Die Abbildung verdeutlicht, das CRP mit den zunehmenden Tertilen des abdominalen subkutanen und viszeralen Fettgewebes korreliert war.

FAZIT: Sowohl die abdominal subkutanen als auch die viszerale Fettmasse waren mit erhöhten Konzentrationen einer Reihe von Entzündungsmarkern assoziiert.

→ Die Ergebnisse der Framingham Heart Study stehen im Widerspruch zu der weit verbreiteten Ansicht, dass insbesondere viszerales Fettgewebe zur Vermehrung des Risikos für eine Reihe kardialer und Stoffwechselkrankheiten beiträgt. Allerdings wurde bereits in kleineren Querschnittsstudien eine positive Korrelation auch des subkutanen Fettes mit der CRP-Konzentration im Serum festgestellt. Hierbei zeigte sich bei Frauen eine stärkere Assoziation als bei Männern.

Die stärker ausgeprägte Korrelation von Isoprostan mit viszeralem als mit subkutanem Fettgewebe stützt die Hypothese, wonach viszerale Adipositas ein Korrelat für oxidativen Stress darstellt. *rm*◀

Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, et al. 2007. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress. The Framingham Heart Study. *Circulation* 116:1234-1241.

Anzeige

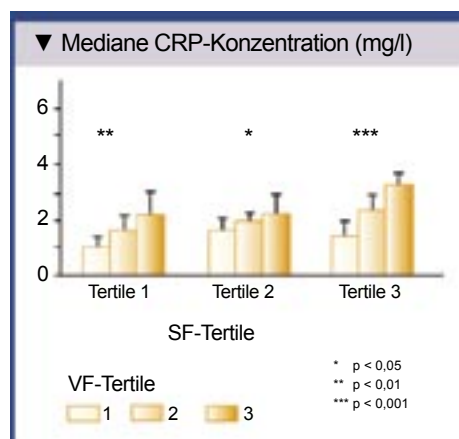


Abb.: Abhängigkeit des CRP von Tertilen der abdominalen subkutanen Fettgewebsmasse (SF) gestaffelt nach Tertilen der viszeralen Fettmasse (VF) (nach Pou KM, et al. 2007).

Risiko für metabolisches Syndrom bei Hodentumor-Patienten nach Chemotherapie erhöht

Die Prognose von Männern mit Keimzelltumor ist dank verbesserter Diagnostik und multimodaler Therapieformen – nicht zuletzt der Integration einer Cisplatin-basierten Chemotherapie – erheblich verbessert worden. Die Lebenserwartung Betroffener ist der gesunder Männer nahezu vergleichbar. Langzeitüberlebende weisen allerdings altersadjustiert ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf. Norwegische Wissenschaftler sind Hinweisen nachgegangen, wonach ein Zusammenhang zwischen der Therapieform des Hodentumors und einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil bestehen könnte (Haugnes HS, et al., 2007):

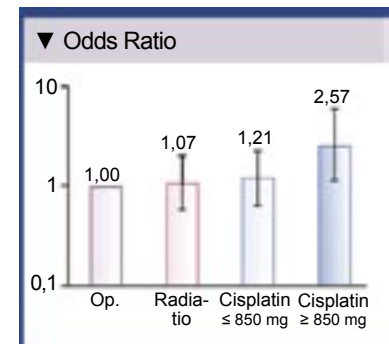
In die Nachbeobachtung gingen die Daten von 1 135 Patienten im Alter von unter 60 Jahren ein, die zwischen 1980 und 1994 wegen eines unilateralen Hodenkarzinoms behandelt worden waren. Das klinische Follow-up erfolgte zwischen 1998 und 2002. Ergänzend zur klinischen Untersuchung und Laborparametern wurden per Fragebogen sozioökonomischer Status, Lebensstil und zahlreiche weitere Parameter erhoben. Kontrollen wurden aus der Tromsø-Studie „gezogen“.

Risiko für metabolisches Syndrom nach Cisplatin-basierter Chemotherapie besonders hoch

Patienten mit unilateralen Keimzelltumoren, die sich einer hochdosierten Ci-

splatin-basierten Chemotherapie unterzogen hatten, wiesen – verglichen mit operativ Behandelten – ein altersadjustiert erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom auf (Abb.). Dieser Zusammenhang war bei kumulativen Strahlendosen von mehr als 850 mg am stärksten ausgeprägt – insbesondere bei Adjustierung auf die Testosteronspiegel. Die kumulativen Dosen von Bleomycin und Etoposid waren ebenfalls positiv mit einem metabolischen Syndrom assoziiert. Der operative Eingriff alleine und Strahlentherapien bewirkten kein gesteigertes Risiko für ein metabolisches Syndrom.

FAZIT: Die hochdosierte Cisplatin-basierte Chemotherapie kann gonadotoxisch wirken. Niedrige Testosteronspiegel wie-



Altersadjustierte Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall) für das metabolische Syndrom bei geheilten Hodentumor-Patienten in verschiedenen Behandlungsgruppen. Die operierte Gruppe dient als Referenz (nach Haugnes HS, et al. 2007).

derum sind mit einem höheren Risiko für ein metabolisches Syndrom verbunden. → Dieses könnte jedoch auch durch andere Faktoren vermittelt werden – etwa die persistierende Hypermagnesiämie infolge Cisplatin-bedingter Schäden der proximalen Nierentubuli, die mit einer Insulinresistenz assoziiert sein soll, oder aber über Cisplatin-bedingte Schäden an den Gefäßendothelien. Die Autoren raten zu regelmäßigen Kontrollen der das metabolische Syndrom charakterisierenden Parameter. rm ◀

Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. 2007. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 18:241-248.

Spielt oxidativer Stress eine Rolle bei der Entstehung und Progression von Prostatakrebs?

Durch oxidativen Stress verursachte mutagene Schäden stehen im Verdacht, in der Karzinogenese und der Progression von Prostatakrebs eine Rolle zu spielen. Um weitere Anhaltspunkte hierfür zu finden, wurde in der referierten Arbeit der oxidative Status von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und gesunden Kontrollprobanden miteinander verglichen (Yossepowitch O, et al., 2007):

Das Studienkollektiv bestand aus 79 Männern mit histologisch abgesichertem Prostatakrebs und 25 gesunden Kontrollprobanden. Die Prostatakrebs-Patienten

wurden in drei Untergruppen aufgeteilt:

- 42 Männer mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die sich einer radikalen Prostataktomie unterzogen.

- 15 Männer mit metastasiertem Hormonsensitivem Prostatakarzinom.
- 22 Männer mit metastasiertem, Hormon-refraktärem Prostatakarzinom.

Die Ermittlung des oxidativen Status erfolgte mit einem so genannten Oxidierbarkeits-Assay: Durch Zusatz von Kupferionen zu Blutserum wird eine Kettenreaktion freier Radikale in Gang gesetzt, die zur Bildung konjugierter Hydroxyperoxide führt. Da diese Produkte ultraviolettes Licht absorbieren, kann ihre Anhäufung spektrophotometrisch verfolgt werden. Aus der Verzögerung bis zum Einsetzen der Reaktion nach Zusatz der Kupferionen kann auf die Widerstandsfähigkeit der Serumlipide vor Oxidati-

on und somit auf den oxidativen Status geschlossen werden. Ferner wurden Vitamin E (α -Tocopherol), Malonyldialdehyd und Harnsäure bestimmt.

Führt oxidativer Stress zur Progression von Prostatakrebs?

Bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom bestanden keine Unterschiede in den Indizes für oxidativen Stress zu den Kontrollen. Sowohl bei Patienten mit lokalisiertem als auch mit metastasiertem Prostatakarzinom war Vitamin E im Serum erhöht ($p < 0,008$ bzw. $p < 0,005$).

Bei Patienten mit Prostatakrebs fortgeschrittenen Stadiums wurde eine statistisch signifikant erhöhte Neigung zur Kupfer-induzierten Peroxidation der Se-

rumlipide registriert. Die Verzögerung bis zur Peroxidation war signifikant kürzer und die Konzentration von Malonyldialdehyd im Serum signifikant höher als bei den Kontrollen. Das Risiko für den Übergang vom lokalisierten zum fortgeschrittenen Stadium war für Prostatakrebs-Patienten umso höher, je kürzer die Zeit bis zum Einsetzen der Peroxidation nach Kupferzugabe war.

FAZIT: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs, die sich einer Androgendeprivationstherapie unterziehen, liegt offenbar erhöhter oxidativer Stress vor.

→ Bezüglich erhöhter Vitamin-E-Werte bei Patienten mit Prostatakrebs besteht ein Widerspruch zu früheren Befunden. Möglicherweise spiegelt die Serum-Vitamin-E-Konzentration nicht die Konzen-

tration des Antioxidans im malignen Gewebe wider. Als Reaktion auf erhöhten oxidativen Stress wird Vitamin E unter Umständen aus Speichern wie der Leber freigesetzt. Die vermehrte Bildung von α -Tocopherol-Transportprotein wäre eine Möglichkeit dazu.

Oxidativer Stress entsteht durch überwiegenden Einfluss von Förderern gegenüber Inhibitoren der Peroxidation. Hierdurch werden im Übermaß reaktive Sauerstoffverbindungen gebildet, die die DNA angreifen und zu mutagenen Schäden führen. Darauf beruht das hypothetische Konzept der Chemoprävention von Prostatakrebs mit Selen oder Vitamin E. *rm* ◀

Yossepowitch O, Pinchuk I, Gur U, et al. 2007. Advanced but not localized prostate cancer is associated with increased oxidative stress. *J Urol* 178:1238-1244.

Genetische Faktoren bei Hypospadie und anderen reproduktiven Problemen?

Paternale Subfertilität und Hypospadie bei den Söhnen wurden verschiedentlich miteinander in Verbindung gebracht. Dies systematisch zu untersuchen, wurde eine vergleichende Studie bei Vätern von Söhnen mit Hypospadie und Vätern von diesbezüglich normalen Söhnen durchgeführt (Asklund C, et al., 2007):

Insgesamt beteiligten sich an der Studie 64 Väter von Söhnen mit Hypospadie und als Kontrollen 349 Partner schwangerer Frauen. Von allen Teilnehmern wurden Blut- und Samenanalysen durchgeführt. Darüber hinaus unterzogen sich die Männer einer körperlichen Untersuchung.

Vermehrt eingeschränkte reproduktive Gesundheit bei Vätern von Söhnen mit Hypospadie

Bei den Vätern von Söhnen mit Hypospadie wurde eine deutlich niedrigere mittlere Spermienkonzentration und Spermienzahl registriert als bei den Kontrollen ($54,1 \times 10^6/\text{ml}$ und 222×10^6 versus $81,2 \times 10^6/\text{ml}$ und 326×10^6). Erstere hatten in der Anamnese auch vermehrt Hypospadie, Kryptorchismus oder Hodenkrebs (11/64 vs. 16/349).

In beiden Gruppen war die Wartezeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings hatten 15 % der Väter von Söhnen mit Hypospadie eine Fertilitätsbehandlung erhalten.

In einer Subgruppenanalyse der Väter, die ebenfalls Hypospadie hatten, wurde eine sehr geringe Spermienkonzentration registriert ($22,0 \times 10^6/\text{ml}$). Diese Väter hatten verkleinerte Hoden und die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft betrug vielfach über zwölf Monate.

FAZIT: Väter von Söhnen mit Hypospadie haben nicht nur selbst häufiger Hypospadie sondern auch eine verminderte Samenqualität.

→ Untersuchungen bei Vätern von Söhnen mit Hypospadie wurden bereits zuvor unternommen. In einer ungarischen Studie hatten solche Väter eine geringe-

re Zahl normaler und motiler Spermien. Auch in einer retrospektiven Studie hatten Väter von Söhnen mit Hypospadie verhältnismäßig häufiger als andere Männer Hoden- und Skrotalanomalien. Die Autoren folgern, dass Väter und Söhne in „Hypospadiiefamilien“ höchstwahrscheinlich die gleichen Suszeptibilitätsgene für reproduktive Funktionsstörungen besitzen. Sie schließen aber auch einen zusätzlichen Einfluss von Umweltfaktoren nicht aus.

Vielfach wird von der Existenz eines testikulären Dysgenese-Syndroms (TDS) ausgegangen. Dieses beinhaltet eine verminderte Samenqualität, Hypospadie, Hodenkrebs und Kryptorchismus. Alle vier Anomalien haben gleiche Risikofaktoren, die alle an das intrauterine Milieu gekoppelt sind wie ein geringes Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit. Darüber hinaus ist jede der Anomalien zugleich ein Risikofaktor für die anderen. Hodenkrebs steht im Zusammenhang mit einer geringen Samenqualität und Infertilität – bereits in den Jahren bevor der Krebs diagnostiziert wird. *jfs* ◀

Asklund C, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Jensen TK. 2007. Increased frequency of reproductive health problems among fathers of boys with hypospadias. *Hum Reprod* 22:2639-2646.

Über acht Jahre praktische Erfahrungen mit lang wirksamem, parenteralen Testosteronundecanoat

Testosteronester haben eine längere Tradition bei der Behandlung von Testosteronmangel-Zuständen. Sie werden nach i.m.-Injektion im Organismus zu Testosteron und organischer Säure hydrolysiert. Hierbei ist die Pharmakokinetik der zunächst verwendeten kurzkettigen Testosteronester insofern ungünstig, als der Testosteronspiegel nach der Injektion supraphysiologische Werte erreicht und bis vor der zweiten Injektion in den infraphysiologischen Bereich abfällt. Diesbezüglich erweist sich Testosteronundecanoat (Nebido®) als wesentlich geeigneter. Nach einer Einstellungsphase mit verkürzten Injektionsintervallen reichen zumeist vier Injektionen pro Jahr, um den Testosteronspiegel konstant im physiologischen Bereich zu halten. Nach inzwischen mehr als acht Jahren praktischer Erfahrungen mit der innovativen Depotpräparation von Testosteronundecanoat wurde eine Übersicht der bisherigen Studienergebnisse zusammengestellt (Saad F, et al., 2007):

Konstante Testosteronspiegel bei individuellen Dosierungsintervallen von 10 bis 14 Wochen

Die günstige Pharmakokinetik von Testosteronundecanoat beruht auf der protrahierten Abspaltung des langen, elfkettigen organischen Säureesters. Hierdurch kann der Testosteronspiegel bei adäquater Dosierung konstant im physiologischen Bereich gehalten werden. Die positiven pharmakokinetischen Eigenschaften von Testosteronundecanoat erfahren in Nebido® durch Lösen des Wirkstoffs in Castor- statt Teesamenöl eine weitere Verbesserung.

Basierend auf den Erfahrungen aus zwei grundlegenden Studien (Zitzmann M, Nieschlag E. 2006 und Schubert M, et al. 2004) hat sich folgendes Vorgehen bei der Einstellung hypogonadaler Männer auf Testosteronundecanoat sowie auch bei der Umstellung von kurz wirksamen Testosteron-Injektionsformen auf Testosteronundecanoat bewährt: Die zweite Injektion von 1 000 mg Testosteronundecanoat sollte sechs Wochen nach der ersten (loading dose) erfolgen. Es schließen sich Injektionen im Abstand von 12 Wochen an. Liegt die Serum-Testosteronkonzentration vor der vierten Injektion zwischen 10 und 15 nmol/l, sollten 12-Wochen-Intervalle beibehalten werden. Bei Abweichungen nach

oben oder unten wird das Dosierungsintervall auf 14 Wochen verlängert bzw. auf 10 Wochen verkürzt. Die Individualisierung der Dosierungsintervalle kann sich zudem an der Ausprägung der Symptome orientieren.

Wirksamkeit bei der Behandlung hypogonadaler Männer

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Therapie mit Testosteronundecanoat mindestens die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit aufweist wie die Therapie mit der zu injizierenden Standardformulierung von Testosteron-enantat (Schubert M, et al. 2004). Bei der Langzeittherapie hypogonadaler Patienten mit 1 000-mg-Injektionen von Testosteronundecanoat über mehr als acht Jahre wurde eine signifikante Verbesserung der Sexualfunktionen und der Stimmungslage registriert (Schubert M, et al. 2006). Zugleich nahm in den ersten beiden Behandlungsjahren die Knochendichte in den Lendenwirbeln zu und blieb danach konstant. Ferner wurden günstige Auswirkungen auf das Lipidprofil registriert. Hämoglobin und Hämatokrit stiegen initial an und verharren dann während der gesamten Behandlungsdauer innerhalb des jeweiligen Normbereichs. Der Body-Mass-Index nahm während der ersten beiden Behandlungsjahre ab.

Testosterontherapie bei ED-Patienten mit Altershypogonadismus

In den letzten Jahren wurde zunehmend erkannt, dass Testosteronmangel am penilen, erektilen Gewebe zu strukturellen Veränderungen mit Funktionsverlust führt. Diese Entwicklung lässt sich durch Anheben des Testosteronspiegels in den Normbereich offenbar nicht nur aufhalten, sondern bis zu einem gewissen Grad auch umkehren.

Durch die alleinige Therapie mit Testosteronundecanoat konnten bei 12 von 22 ED-Patienten mit Altershypogonadismus die Erektionsprobleme beseitigt werden. Der positive Effekt stellte sich zum Teil erst nach 12- bis 24-wöchiger Behandlungsdauer ein, und konnte an einem größeren Kollektiv von ED-Patienten bestätigt werden (Yassin AA, Saad F. 2006).

Therapie mit intramuskulären Testosteronundecanoat ist sicher und wird gut toleriert

Nur sehr wenige Patienten empfanden Schmerzen bei der Injektion oder berichteten von einer Reizung an der Einstichstelle. Kein Patient brach aus diesem Grund die Therapie ab.

Aus Sicherheitsgründen sollten im ersten Jahr einer Behandlung mit Testosteronundecanoat vierteljährliche Kontrollen der Erythropoiese-Parameter, der Prostatagröße und des PSA-Wertes durchgeführt werden. Danach kann auf jährliche Abstände verlängert werden. In den klinischen Prüfungen mit parenteralem Testosteronundecanoat sind keine gravierenden Nebenwirkungen aufgetreten.

Hypogonadale Männer haben eine subnormal große Prostata und einen sehr niedrigen PSA-Spiegel. Durch Anheben des Testosteronspiegels in den Normbereich kommt es zu einer Angleichung an die Verhältnisse bei altersgleichen eugonadalen Männern. In einem systematischen Review ermittelten Bhasin S, et al. (2003) einen durchschnittlichen Anstieg des PSA von 0,3 ng/ml bei jungen hypogonadalen Männern und von 0,44 ng/ml bei älteren Männern nach Einleitung einer Testosterontherapie.

Durch die Konstanz des Testosteronspiegels im physiologischen Bereich kommt es zu keinen Stimmungsschwankungen.

FAZIT: Die Langzeitbehandlung hypogonadaler Patienten mit Testosteronundecanoat-Injektionen hat sich in mehr als acht Jahren praktischer Anwendung als effektiv und sicher erwiesen. *jfs* ◀

Literatur:

Bhasin S, Singh AB, Mac RP, et al. 2003.

Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 24:299-311.

Saad F, Kamischke A, Yassin A, et al. 2007. More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Asian J Androl* 9:291-297.

Schubert M, Zitzmann M, Yassin AA. 2006. Innovation in testosterone therapy for the treatment of male hypogonadism. *Journal of Men's Health & Gender* 3:356-362.

Schubert M, Minnemann T, Huber D. et al. 2004. Intramuscular testosterone undecanoate:

pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2837-2845.

Yassin AA, Saad F. 2006. Treatment of sexual dysfunction in men with late onset hypogonadism treated with testosterone only. *World J Urol* 24: 639-644.

Zitzmann M, Nieschlag E. 2006. Long term experience of more than 8 years with a novel formulation of testosterone undecanoate (Nebido) in substitution Therapy of hypogonadal men. *Aging Male* 9:5.

Testosteronbestimmung – Zeitliche Vorgaben zu eng gefasst?

Der Zeitrahmen für die Testosteronbestimmung ist in allen gängigen Empfehlungen klar definiert: Blutentnahme bis 10 Uhr morgens. Grundsätzlich sind die Schwankungen des Hormonspiegels mit einem Maximum am Morgen und deutlichem Abfall der Werte danach. Diese Erkenntnisse basieren jedoch auf relativ kleinen Fallzahlen und longitudinalen Messungen bei jungen Männern. Ob die tageszeitlichen Veränderungen tatsächlich auch bei älteren Männern ins Gewicht fallen, haben US-Autoren bei Teilnehmern des Prostatakarzinom-Screenings überprüft (Crawford E, et al., 2007):

Die Blutproben von 3 006 Männern, die im Jahr 2003 landesweit an über 40 Stellen am Screening teilnahmen, wurden zentral ausgewertet (direkter Chemolumineszenz-Immunassay). Da die Proben zu unterschiedlichen Zeiten über den gesamten Arbeitstag verteilt entnommen wurden, bildeten die Autoren vier Gruppen: Blutentnahme zwischen 6 und 10 Uhr, zwischen 10 und 12 Uhr, zwischen 12 und 14 Uhr und nach 14 Uhr.

Der BMI wurde anhand der Patientenangaben aus Gewicht und Körpergröße berechnet. Der durchschnittliche Wert lag bei 27, 18 % der Teilnehmer waren mit Werten über 30 adipös.

Abfall des Testosteronspiegels erst nach 14:00 Uhr

Die mittleren Testosteronwerte lagen bei 415 ng/dl und unterschieden sich in den ersten drei Zeitintervallen nicht signifikant (445, 433, 434 ng/dl). Ein Abfall wurde erst bei den Proben deutlich, die nach 14 Uhr entnommen worden waren. Die Reduktion lag dann bei rund 13 % (Abb.).

Bei Diabetikern fanden sich niedrigere Testosteronwerte (359 ng/dl) als bei Nicht-Diabetikern und auch die Hormonwerte der Adipösen waren vermindert (335 ng/dl).

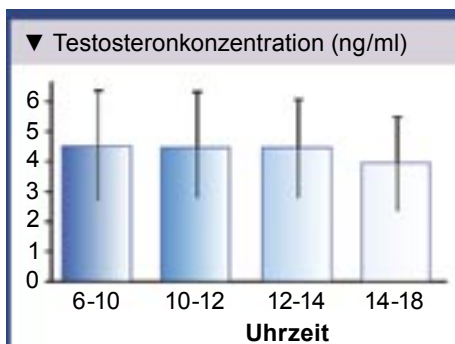
Ein knappes Drittel der Teilnehmer wies Spiegel von unter 300 ng/dl auf und 14 % einen Hypogonadismus (< 231 ng/dl).

FAZIT: Bei eugonadalen älteren Herren sind die Hormonwerte bis etwa 14 Uhr relativ stabil und fallen erst danach um ca. 13 % ab, während bei hypogonadalen Männern keine signifikanten Schwankungen nachzuweisen sind.

→ Die bisher empfohlene Praxis, den Testosteronspiegel unbedingt bis zehn Uhr morgens zu bestimmen, kann bei älteren Männern nach vorliegenden Ergebnissen zeitlich freier gehandhabt werden. Die Stärke der Studie ist die große Fallzahl und der Einschluss von Männern mit Begleiterkrankungen. Limitiert wird die Aussagekraft allerdings durch das Querschnittsdesign. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Männer im Tagesprofil weitaus größere Schwankungen aufweisen. Schichtarbeiter wurden aus der Analyse nicht ausgeschlossen. Zudem kann anhand der Daten das bioverfügbare Testosteron nicht bestimmt werden. Andererseits wird beim Verdacht auf Hypogonadismus initial immer nur das Gesamttestosteron bestimmt und erst bei verminderten Werten weitere Laboruntersuchungen angeschlossen.

Bei älteren eugonadalen Männern sind die tageszeitlichen Schwankungen im Hormonprofil im Vergleich mit jüngeren „geglättet“, aber doch vorhanden. Bei hypogonadalen Männern zeigten individuelle Tagesprofile keine Unterschiede zwischen morgendlichen und abendlichen Messungen. *Le* ◀

Crawford ED, Barqawi AL, O'Donnell C, Morgenthaler A. 2007. The association of time of the day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU* 100:509-513.



Mittlere Testosteronspiegel älterer Männer gegliedert nach der Tageszeit der Blutentnahme (nach Crawford ED, et al. 2007).

Einblicke in die Ethnomedizin

Bedeutung von Krankheit in verschiedenen Kulturen



In der Ethnomedizin (engl. „medical anthropology“) geht es um Fragen der Gesundheit, Krankheit und Heilung unter Berücksichtigung des kulturellen Kontextes und der Gesellschaft. Eine der ethnomedizinischen Hauptaussagen ist, dass Medizinsysteme kulturell relativ und sozial konstruiert sind. Dies verweist die westliche Schulmedizin in ihre kulturellen (westlichen) Schranken und mindert ihren globalen Überlegenheitsanspruch. Ihre somatische Orientierung und die Technikfixierung finden weder in den eigenen noch in anderen Kulturkreisen immer Zuspuch.

Medizinisches Wissen ist kulturell relativ und sozial konstruiert

„Ich gehe zum Pulsfühlen“ sagt man in China anstelle unseres westlichen Ausdrucks „Ich gehe zum Arzt“. Die Pulsdiagnostik ist auch heute noch trotz starken Einflüssen der westlichen Schulmedizin ein zentraler Bestandteil in der chinesischen Krankheitsbehandlung.

Die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) arbeitet nach einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen. Demnach ist ein Mensch gesund, wenn sich seine Energieflüsse im harmonischen Gleichgewicht befinden. Der Ursache für eine Krankheit ist immer in einer Störung desselben zu suchen. Daher zielt die chinesische Krankheitsbehandlung darauf ab, die „yin und yang Organe“ des Körpers wieder ins Gleichgewicht zu bringen und somit den Energiefluss zu harmonisieren [9].

Diese Sichtweise mag für die moderne Schulmedizin zu weit oder zu verallgemeinert erscheinen, basiert ihre Heilmethode doch auf dem cartesianischen Dualismus, der Trennung von Körper und Geist. Der menschliche Körper wird als Maschine und der menschliche Geist als Computer beschrieben. In der biomedizinischen Krankheitsbehandlung wird beim Körper mithilfe externer Eingriffe „die Batterie wieder aufgeladen“ oder „ein Körperteil ersetzt“; Geisteskrankheiten werden versucht „umzuprogrammieren“ [9].

Dieser Vergleich soll zeigen, dass unser Verständnis von Gesundheit und Krankheit kulturell geprägt ist. In jeder Kultur existieren unterschiedliche Definitionen über Gesundheit und Krankheit und dementsprechend gibt es unterschiedliche Heilmethoden. Auch die Krankheitsbilder unterscheiden sich beispielsweise in westlichen und nicht-westlichen Kulturen. In westlichen Kulturen gehören Diabetes mellitus, Adipositas, Allergien, Herzkrankheiten, Haltungsschäden, Krebs, Anorexia, Bulimie sowie Sexualstörungen zu den sogenannten „Zivilisationskrankheiten“, die in vielen anderen Kulturkreisen nicht auftreten.

Medizinisches Wissen ist jedoch nicht nur kulturell relativ. Es ist außerdem noch sozial konstruiert und daher nicht objektiv. Die Sicht des Sozialkonstruktivismus fordert vor allem die westliche Schulmedizin heraus, indem sie aussagt, dass es kein objektives neutrales Wissen über Gesundheit und Krankheit gibt. Jedes Wissen über den menschlichen Körper und seine gesunden und kranken Zustände sind aus sozialen Erfahrungen hervorgegangen [1, 4].

Was ist Krankheit? Unterscheidung von illness-disease-sickness

Der sozialkonstruktivistische Aspekt kommt noch deutlicher zum Vorschein, wenn man betrachtet wie

Krankheitsbilder konstruiert werden. Hier scheint die angelsächsische Unterscheidung von illness-disease-sickness aufschlussreich, da sie verschiedene Ebenen von Krankheit ausdrückt: Mit dem Begriff „illness“ wird auf die subjektive Einschätzung der leidenden Person aufmerksam gemacht. Im Deutschen könnte für diese Art der Krankheitsunterscheidung der Ausdruck „Sich-krank-fühlen“ stehen [5, 11].

Der Begriff „disease“ drückt im Englischen die biomedizinische Sicht des Arztes aus, der auf der Basis von Normwerten und Funktionsgrößen ein Krankheitsbild definieren kann. Eine deutsche Bezeichnung hierfür könnte „(definierte) Krankheit“ heißen [5, 11].

Mit „sickness“ ist die Krankheit gemeint, die gesellschaftlich relevant und anerkannt ist. Im Deutschen kann diese gesellschaftliche Perspektive von Krankheit mit „Status des Krankseins / Kranksein“ übersetzt werden. Dazu gehören die Übernahme der Rolle des Kranken und der Anspruch auf soziale Hilfeleistungen der Gesellschaft [16].

Diese drei Unterscheidungen von Krankheit zeigen unterschiedliche Sichtweisen auf – die eigene, die fremde und die gesellschaftliche. Außerdem verdeutlicht diese dreiteilige Unterscheidung, dass es der Arzt ist, der ein „Sich-krank-fühlen“ (illness) in eine „Krankheit definiert“ (disease).

In der Arzt-Patienten-Beziehung konstruiert der Arzt aus Aussagen des Patienten und mithilfe medizinischer Technologien ein Krankheitsbild. Ob jedes menschliche Leiden in einem Krankheitsbild ausgedrückt werden kann, und ob Ärzte den Ursprung der Symptome immer richtig erkennen (können), sei dahin gestellt und bleibt zweifelhaft [9].

Soziale Faktoren sind ausschlaggebend für einen Arztbesuch

Geht man nun „zum Puls fühlen“ oder „zum Arzt“ – es sind hauptsächlich nicht-physiologische Gründe, die darüber entscheiden, ob eine Person einen Arzt aufsucht oder nicht. Darunter fallen vor allem Faktoren wie: Verfügung von medizinischer Versorgung, Behandlungskosten, Scheitern von volkstümlichen Behandlungsmethoden, die subjektive Sichtweise des Patienten auf das Problem sowie seine Besorgnis, wie andere Menschen der sozialen Gemeinschaft ihn und sein Problem wahrnehmen [9, 17].

Diese Faktoren erklären, warum manche Menschen trotz sichtbarer Symptome nicht zum Arzt gehen. Die Fragen „Wie verhalten sich Menschen aus meiner Gesellschaft, wenn sie krank sind?“ „Wie gehen Menschen in meiner Gesellschaft mit Kranken um?“ und „Werden bestimmte Krankheitsbilder stigmatisiert?“ sind ausschlaggebend für die persönliche Entscheidung zur Krankheitsbehandlung.

Krankheit und Heilung sind also nicht nur ein physisches, sondern vielmehr ein soziales und kulturelles Phänomen. Ein Medizinsystem ist immer von kulturellen und sozialen Aspekten beeinflusst [12].

Ist die Schulmedizin in einer Krise?

Es ist nicht zu bestreiten, dass die Biomedizin im Falle von akut lebensbedrohlichen Zuständen oder bei infektiösen Erkrankungen meist allen anderen Behandlungsansätzen

überlegen ist. Pharmazeutische Zubereitungen und Medizintechnologie können für diese Art von lebensbedrohlichen Erkrankungen effektiv eingesetzt werden. Bei psychosomatischen Krankheitsbildern, chronischen Krankheiten sowie den sogenannten „Zivilisationskrankheiten“ rangiert der Erfolg der biomedizinischen Behandlungsmethoden jedoch durchaus nicht an oberster Stelle.

Das von der Bakteriologie ausgehende bis zur heutigen Biomedizin geprägte westliche Medizinwissen ist im Verlauf der letzten hundert Jahre globalisiert worden. Die Globalisierung der Biomedizin verlief jedoch nicht immer reibungslos. Ethnomedizinische Untersuchungen zeigen, dass biomedizinische Heilmethoden in Entwicklungsländern nicht immer erfolgreich angenommen und übernommen werden: Stehen moderne Heilmethoden mit gesellschaftlichen Glaubensvorstellungen in Widerspruch, scheitern biomedizinische Behandlungsansätze [7].

Verdrängen kann die westliche Schulmedizin lokale Medizinsysteme nicht. In vielen afrikanischen Ländern bleibt die traditionelle Medizin die bevorzugte Form der Krankheitsbehandlung – oft auch aus Kostengründen. Vor allem in asiatischen Ländern ist ein pluralistisches Gesundheitssystem erkennbar, wo die westliche Biomedizin gleichwertig neben lokalen Medizinformen existiert [2, 15].

Auch in westlichen Gesellschaften ist ein Wandel zu einem gemischten Medizinsystem erkennbar. Immer mehr Menschen wenden sich von der biomedizinischen Behandlung ab – hin zu den Alternativmedizinen. Menschen aus westlichen Kulturen sehnen sich nach einer „natürlichen“ Krankheitsbehandlung: Vor allem Akupunktur und Pflanzenheilkunde erleben einen derzeitigen Ansturm [2, 10, 15].

Wird zukünftig in der Biomedizin ein radikales Umdenken hin zu einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen stattfinden? Oder wird sich die

westliche Gesundheitsfürsorge zu einem noch breiteren Angebot von Alternativmedizinen entwickeln? Möglicherweise werden wir erleben, dass auch in westlichen Gesellschaften die Biomedizin mit Alternativmedizinen gleichgestellt wird.

Literatur:

- [1] Berger P, Luckmann T. 2007. Die gesellschaftliche Konstruktion der Wirklichkeit. 20. Auflage. Frankfurt: Fischer.
- [2] Bodeker G, Kronenberg F. 2002. A public health agenda for traditional, complementary, and alternative medicine. *American Journal of Public Health*. 92: 1582-1591.
- [3] Brody H. 2003. *Stories of Sickness*. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press.
- [4] Bury M. 1986. Social constructionism and the development of medical sociology. *Sociology of Health and Illness* 4: 167-182.
- [5] Eisenberg L. 1977. Disease and illness: distinctions between professional and popular ideas of sickness. *Cult. Med. Psychiatry* 1:9-23.
- [6] Good B. 1994. *Medicine, Rationality, and Experience: An Anthropological Perspective*. Cambridge: Cambridge University Press.
- [7] Green EC. 1994. *AIDS and STDs in Africa: Bridging the Gap between Traditional Healing and Modern Medicine*. Boulder: Westview Press.
- [8] Greifeld K. 2003. *Ritual und Heilung. Eine Einführung in die Medizinethnologie*. Berlin: Reimer.
- [9] Helman CG. 2007. *Culture, Health and Illness*. 5th edn. London: Hodder Arnold.
- [10] Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. Varieties of healing. 1: Medical pluralism in the United States. *Ann. Intern. Med.* 2001:189-195.
- [11] Kleinman A. 1980. *Patients and Healers in the Context of Culture*. California: University of California Press.
- [12] Landy D. 1977. *Culture, Disease and Healing: Studies in Medical Anthropology*. London: Macmillan.
- [13] Lupton D. 2003. *Medicine as Culture: Illness, Disease and the Body in Western Societies*. London: Sage.
- [14] Sargent C, Johnson T. (eds.). 1996. *Handbook of Medical Anthropology: Contemporary Theory and Method*. Oxford: Greenwood.
- [15] World Health Organization. 2002. *WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005*. Geneva: WHO.
- [16] Young M. 1982. The anthropologies of illness and sickness. *Annual Review of Anthropology* 11:257-285.
- [17] Zola IK. 1973. Pathways to the doctor: from person to patient. *Soc. Sci. Med.* 7: 677-689.

Verfasserin: Nadja Klafke, Wiesbaden ◀



Pulsfühlen



100 Jahre Deutsche Gesellschaft für Urologie

Wissenschaftlichen Fortschritte in der Urologie wie z.B. neue Medikamente in der Behandlung des Nierenkarzinoms bestimmten das Programm der diesjährigen Jahrestagung der deutschen und österreichischen Urologen. Auch wenn beim Prostata- und Nierenkarzinom der echte Durchbruch noch fehlt, die Bilanz der Urologen beim 59. Kongress konnte sich sehen lassen. Wilmstumor und Hodenkarzinom haben ihren Schrecken verloren und sind heute in den allermeisten Fällen heilbar. Für Symptome des unteren Harntraktes wurden neue medikamentöse Kombinationen entwickelt. Die zelluläre Therapie bei Belastungsinkontinenz gilt weiterhin als experimentelle Methode – sie scheint bei Frauen Erfolg versprechender als bei Männern.

Wilmstumor dauerhaft heilbar

Die Prognose des Nephroblastoms hat sich durch risikoadaptierte Therapie kontinuierlich verbessert, nahezu alle Betroffenen können heute dauerhaft geheilt werden (Abb.). „Der Wilmstumor ist damit das Paradigma einer heilbaren Krebserkrankung“, betonte Professor Heribert Jürgens (Münster) in seiner Standortanalyse nach 30 Jahren konsequenter multizentrischer und multidisziplinärer Therapiestudien.

Aus drei Gründen setzt die europäische Studiengruppe – anders als die US-Kollegen – auf eine präoperative Chemotherapie:

- frühzeitig Metastasen zu bekämpfen,

- das Tumolvolumen zu verkleinern und dadurch
- die Operation zu erleichtern.

Die Gefahr einer intraoperativen Tumorruptur wird durch eine präoperative Chemotherapie und die resultierende Tumerverkleinerung von fast 13 % auf deutlich unter 4 % gesenkt. Zusätzlich steigt durch eine präoperative Chemotherapie der Anteil von Stadium I Tumoren (auf die Niere beschränkt, Kapsel respektiert) deutlich. Diesen Kindern bleibt dann eine Bestrahlung des Tumorbettes erspart, sie bedürfen postoperativ nur einer sehr milden und kurzen Chemotherapie. Die an die Risikosituation der Kinder (Tumolvolumen, Stadium, Histologie) angepasste Intensität der postoperativen Chemotherapie gleicht das unterschiedliche Ausgangsrisiko weitgehend aus.

Über 90 % der Patienten mit unilateralem Wilmstumor ohne Metastasen überleben ereignisfrei – bei unter Zweijährigen ist die Prognose noch günstiger. Auch rund drei Viertel der Patienten mit metastasierten Stadien überleben rezidivfrei, wobei Patienten mit isolierten Lungenfiliae eine günstigere Prognose haben als Betroffene mit allen übrigen Metastasierungen. Nur in den Fällen, in denen durch die Chemotherapie keine Komplettremission der Lungenmetasta-

sen zu erreichen ist, verschlechtert sich die Prognose auf ein rezidivfreies Überleben (60 % über 4 Jahre).

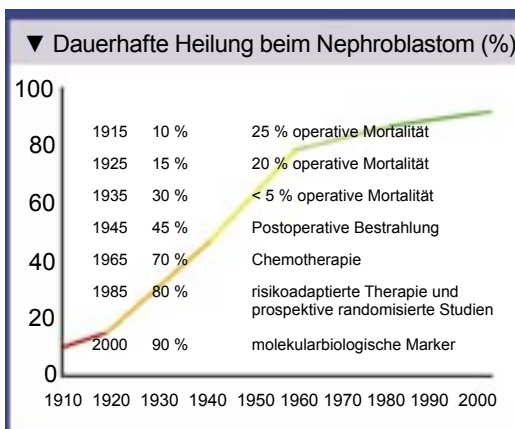
Jürgens stütze seine Standortbestimmung mit der Datensammlung der europäischen Therapie-Optimierungsstudie, die derzeit Daten zu 791 operierten Nierentumoren bei 757 Patienten umfasst. Kinderchirurgen und Urologen erreichen demnach vergleichbar gute Ergebnisse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. Die intraoperative Komplikationsrate bei lokalisierten Wilmstumoren bezifferte Jürgens auf 4,3 %, mit Rupturen ist in 3,3–7,7 % der Fälle zu rechnen. Postoperative Komplikationen (Bridenileus, Invaginationen, Infektion) treten in rund 10 % der Fälle auf. Der von Urologen bevorzugte Flankenzugang ist mit weniger Komplikationen behaftet als der von Kinderchirurgen bevorzugte transabdominale Zugang. „Zusammengefasst sind die Ergebnisse der Wilms-Tumorbehandlung ein Erfolgskapitel interdisziplinärer Zusammenarbeit“, resümierte Jürgens die unübersehbaren Fortschritte. Le ◀

HPV-Impfung auch für Jungen?

Nicht nur Mädchen, auch Jungen sollten eine Impfung gegen humane Papilloma-Viren (HPV) erhalten. Dafür wird sich das HPV-Management-Forum der Paul Ehrlich-Gesellschaft stark machen, erläuterte Dr. Peter Schneede (Memmingen) als Mitglied des Forums. Das Gremium wird eine Impfung beider Geschlechter ab neun Jahren empfehlen. Le ◀

Erfolgreiche Studie bei Kindern mit überaktiver Blase

Die Forderung der EU-Behörden nach wissenschaftlichen Studien zu Medikamenten, die auch bei Kindern eingesetzt werden, ist nicht ungehört verhallt. Erstmals ist es jetzt gelungen, bei 5- bis 10-Jährigen mit überaktiver Blase nicht neurogenen Ursprungs und Harninkontinenz plazebokontrolliert die Wirkung eines Anticholinergikums nachzuweisen, berich-



Die Prognose des Nephroblastoms hat sich durch risikoadaptierte Therapie kontinuierlich verbessert, nahezu alle Betroffenen können heute dauerhaft geheilt werden.

tete Daniela Marschall-Kehrel (Oberurssel) bei einem Symposium des Unternehmens Apogepha.

Insgesamt wurden 87 Kinder mit Propiverin und 84 mit Placebo behandelt. Beim Hauptzielparameter, der täglichen Miktionsfrequenz, wurde eine signifikante Reduktion unter dem Verum nachgewiesen. Zusätzlich wurde eine signifikante Abnahme der wöchentlichen Inkontinenz-Episoden dokumentiert. Die historische Zulassung von Propiverin ist damit auch nach modernen Kriterien bei Kindern evidenzbasiert untermauert. *Le* ◀

Andrologen im Kammerbezirk Nordrhein am zahlreichsten

Die meisten Andrologen sind im Kammerbezirk Nordrhein gelistet. Wie Professor Herbert Sperling (Mönchengladbach) erläuterte, haben in diesem Bezirk 77 Ärzte die Zusatzbezeichnung erhalten. Das „Schlusslicht“ bildet Mecklenburg-Vorpommern. *Le* ◀

Zelluläre Therapie bei Belastungsinkontinenz auf Studien beschränken

Die Therapie der weiblichen Stressinkontinenz mit der Injektion adulter Stammzellen hat die Kommentatoren im renommierten Fachblatt „The Lancet“ beeindruckt. Die 1-Jahres-Resultate der Innsbrucker Urologen müssen jedoch in multizentrischen Studien bewiesen werden. Auch Langzeitergebnisse stehen noch aus. Die Urologen in Berlin zeigten sich mehr oder weniger skeptisch.

Das Team um Professor Hannes Straszer hat vor kurzem die 1-Jahres-Daten der randomisierten Studie mit 63 Frauen publiziert. Zwölf Monate nach Injektion autologer Myelo- und Fibroblasten in Schließmuskel bzw. Submukosa der Harnröhre waren 38 von 42 Frauen vollständig kontinent. In der Kontrollgruppe, die Kollageninjektionen erhalten hatte, traf dies nur für zwei von 21 Patientinnen zu. Sowohl die Dicke des Rhabdo-

sphinkters als auch seine Kontraktilität waren nur in der Gruppe mit muskulären Zellen verbessert.

Wie Dr. Florian May (München) erläuterte, ist eine objektive Einschätzung der klinischen Wertigkeit dieser Methode noch schwierig. Als Vorteil wertete der Referent die fehlende Invasivität, das autologe Material und das prinzipiell physiologische Vorgehen.

Aufgrund eigener Untersuchungen dürften Männer von der Methode weniger profitieren als Frauen, spekulierte May aufgrund der Erfahrungen in München: Von 14 Patienten mit Belastungsinkontinenz nach radikaler Prostatektomie erreichte nur einer nach der zellulären Therapie langfristig Kontinenz.

Aus dem Publikum wurden zusätzlich erhebliche Zweifel laut, ob die zelluläre Therapie nicht einfach nur durch einen Bulking-Effekt wirke.

Angesichts von Kosten im fünfstelligen Bereich, den die Patienten tragen müssen, sind für May die multizentrische Bestätigung vor allem prospektive Langzeitdaten unabdingbar. *Le* ◀

Von „Läusen und Flöhen“ bei Männern mit LUTS

Symptome des unteren Harntraktes (LUTS) aufgrund einer benignen vergrößerten Prostata können kombinierte Ursachen haben. Eine Kombinationstherapie ist in diesen Fällen effektiver.

Die Zunahme des Prostatavolumens kann nicht nur zu Blasenauslass-Obstruktion (BOO) mit entsprechenden Entleerungsstörungen führen, sondern bewirkt bei einem Drittel der LUTS-Patienten auch eine gestörte Speicherfunktion der Blase mit einer Hyperaktivität des irritierten Blasenmuskels (OAB). Diese Patienten, die quasi „Läuse und Flöhe“ haben, profitieren von einer kombinierten Therapie mit Alphablockern und einem Anticholinergikum stärker als von der jeweiligen Monotherapie, wie die TIMES-Studie (Tolterodine and Tamsulosin in Men with LUTS including OAB: Evaluation on Efficacy and Safety) ausweist. Nach Angaben von Dr. Richard

Berges (Köln) besteht bei der Kombinationstherapie offensichtlich kein erhöhtes Risiko für akute Harnverhalte. *Le* ◀

Blasenauslass-Störung und überaktive Blase per Ultraschall diagnostizieren?

In Zukunft lässt sich die überaktive Blase vielleicht einfacher diagnostizieren – über einen transabdominellen Ultraschall der Blasenwand. Entsprechende Forschungen laufen beim Team von Dr. Matthias Oelke in Amsterdam. Diese Gruppe hat bereits eine validierte Alternative zur Urodynamik entwickelt, bei der über die Dicke der Blasenwand eine Blasenauslassstörung (Obstruktion) detektiert wird:

Ist die Blasenwand des Patienten stärker als 2 mm, besteht mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit eine Obstruktion, erklärte der Urologe im Gespräch mit andrologen.info. Die einfach durchzuführende Messung erlaubt eine gezielte Selektion der Patienten, bei denen der frühe operative Eingriff sinnvoller ist als symptomatische Medikamente. Denn weder Alphablocker noch Anticholinergika noch Phytopharmaka verhindern das Fortschreiten der Obstruktion, wodurch die Gefahr von Harnstau, Blasensteinen, Divertikeln u.ä. Komplikationen steigt. Oelke empfiehlt bei Patienten, die sich mit dem frühen Eingriff nicht „anfreunden“ können, dringend engmaschige Kontrolle alle drei bis sechs Monate. *Le* ◀

Testosteronbestimmung bei älteren Männern nicht unbedingt am Morgen erforderlich

Bei älteren Männern mit Symptomen eines Testosteronmangel muss die erste Bestimmung des Hormons nicht zwingend am Vormittag erfolgen. Nach Auffassung von Dozent Dr. Eugen Plas (Wien) ist die Tagesrhythmik im höheren Alter so deutlich abgeflacht, dass erst bei abweichenden Werten der Erstbestimmung eine zweite Messung am Vormittag notwendig wird. *Le* ◀

Weniger Knochenmetastasen durch Bisphosphonate?

Eine intermittierende Hormontherapie ist beim hormonempfindlichen Prostatakarzinom durchaus eine Überlegung wert – nicht zuletzt aufgrund des Osteoporoserisikos bei Androgendeprivation.

Unter der üblichen Hormonablation sinkt die Knochendichte jährlich um 3 bis 5 % – und damit stärker als bei der Frau in und nach der Menopause, verdeutlichte Dr. Christian Doehn (Lübeck) bei einem Novartis-Symposium. Auch wenn präventiv Kalzium und Vitamin D eingenommen werden, sollten nach 5-jähriger Hormonablation Knochendichte und Frakturrisiko geprüft werden, empfahl Prof. Theodor Klotz (Weiden).

Von der europäischen ZEUS-Studie wiederum erhoffen sich die Experten eine Klärung der Frage, ob bei Hochrisiko-Patienten durch die präventive Gabe von Bisphosphonaten die Entwicklung von Knochenmetastasen zu verhindern ist. *Le ◀*

PCa-Prävention im Ganzen praktizieren

Die medikamentöse Prävention des Prostatakarzinoms erscheint verlockend. Trotzdem erfordert eine sinnvolle Vorbeugung mehr Eigeninitiative – vor allem hinsichtlich der „großen Stellschraube“ gesunde Lebensführung.

Bei der Chemoprävention des Prostatakarzinoms sind im kommenden Jahr die Ergebnisse der Interventionsstudie mit Dutasterid bei Risiko-Patienten zu erwarten. Wie PD Dr. Gerd Lümken (Troisdorf) ausführte, ist wohl auch für NSAR in dieser Hinsicht ein gewisser Effekt denkbar.

Insgesamt jedoch hält es der Urologe für weitaus wichtiger, eine umfassende Prävention in Form einer gesunden Lebensweise mit körperlicher Bewegung, Abbau von Über-

gewicht und Stress zu propagieren, statt an einzelnen Stellschrauben anzusetzen.

In dieser Hinsicht ist offensichtlich die langfristige Einnahme von Selen aufgrund eines gesteigerten Diabetes-Risiko nach acht Jahren „keine gute Idee“, meinte Prof. Jens Altwein (München). Zumindest bei familiärer Belastung riet er auch von einer massiven Zufuhr von Multivitaminen ab. *Le ◀*

Hodenkarzinome haben an Schrecken verloren

Nur jeder zehnte Mann, der aufgrund eines Hodenkarzinoms ein Kryodepot von Spermatozoen anlegen lässt, nutzt die Samenzellen später auch zur Familienplanung. Diese niedrige Rate erklärt sich zum einen durch das junge Alter der Betroffenen und zum anderen durch die hohe Erholungsrate der Spermatogenese.

Nach Angaben von Prof. Sabine Kliesch (Münster) haben nur 7 % der Patienten zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose ihre Familienplanung abgeschlossen. Fast jeder dritte Betroffene (29 %) gibt aktiven Kinderwunsch an. Ein Teil der Patienten weist bereits vor der Krebstherapie eine Azoospermie auf.

Generell scheinen Hodenkarzinome bei Männern mit Sub- oder Infertilität vergleichsweise häufiger zu sein. Laut Kliesch liegt die Inzidenz in dieser Gruppe mit 10:3 800 deutlich höher als in der Normalbevölkerung (10,6:100 000).

Das Hodenkarzinom zählt dank neuer Chemotherapeutika und multimodaler Therapiekonzepte heute zu den prognostisch günstigsten malignen Neuerkrankungen. Beim testikulären Keimzelltumor kann die German Testicular Cancer Study Group gute Ergebnisse der organerhaltenden Hodentumorchirurgie ausweisen: Die Enukleationsresektion ist frühzeitig in das Therapiekonzept zu integrieren, wenn eine Tumorgroße unter 20 mm

vorliegt und die Resektionsränder tumorfrei sind. Fast drei Viertel der Männer mit Kinderwunsch und Normo- bis Oligozoospermie, die die lokale Radiatio des Resthodens deshalb aufschoben, konnten erfolgreich Nachwuchs zeugen, erklärte Prof. Axel Heidenreich (Köln). *Le ◀*

Spermatogoniale Stammzellen aus allen drei Keimblättern

Adulte spermatogoniale Stammzellen aus Hodenbiopsien lassen sich nach einer Untersuchung in Tübingen in Zellen aller drei Keimblätter differenzieren. Stammzellen sind offensichtlich selbst aus Fettgewebe zu gewinnen – was diverse Möglichkeiten für die zellbasierte Schließmuskel-Ersatztherapie eröffnet. *Le ◀*

Genetik der Infertilität

Mit Hilfe der Reproduktionsmedizin können heute auch Männer mit Azoospermie Vater werden, wenn sich testikuläre Spermien finden lassen. Zunehmend deckt die Forschung aber auch genetische Faktoren auf, die mit Sub- und Infertilität vergesellschaftet sind.

Wie Prof. Manuela Simoni (Münster) ausführte, stellen Männer mit Azo- oder Oligozoospermie über die Hälfte der Patienten, die im Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster betreut wurden und werden – insgesamt 14 780 Männer. Den Anteil von Azoospermien bezifferte die Referentin auf knapp 12 %. Jeder fünfte Patient wies eine Oligospermie auf, jeder vierte eine schwerwiegende Form (Tabelle).

Bei den klinischen Diagnosen der Männer mit Azoospermie führen Fruchtbarkeits-Störungen infolge eines Malesdzensus, einer Varikozele oder als Folge von Infektionen (> 40 %). Idiopathische Formen machen knapp 14 % aus. Bei den genetischen Ursachen stellen Klinefelter-Männer – 12 % des



	n	%
Azoospermie	1 726	11,7
Schwere Oligozoospermie (< 5 Mio./ml)	3 582	24,2
Oligozoospermie (5-20 Mio./ml)	2 950	20,0
Normozoospermie (> 20 Mio./ml)	6 522	44,1

Patientenaufteilung nach Spermienkonzentration (Datenbank Androbase® des Instituts für Reproduktionsmedizin der Universität Münster, 24.09.07)

Gesamtkollektives – den Löwenanteil, Obstruktionen einschließlich Mutationen im CF-Gen rund 4 % und Y-chromosomale Deletionen 1,5 %.

Chromosomale Aberrationen sind bei nicht-obstruktiver Azoospermie und schwerer Oligozoospermie (< 5 Mio./ml) 20-mal häufiger als in der Normalbevölkerung. Auch beim Kallmann-Syndrom finden sich genetische Ursachen in vergleichbarer Größenordnung. Da bei Familienmitgliedern die Erkrankung in verminderter Form vorliegen kann und nach entsprechender Hormontherapie auch Schwangerschaften eintreten, besteht bei Kindern jedoch ein erhöhtes Risiko für vererbte Infertilität. Frau

Simoni plädierte deshalb eindringlich dafür, bei Spermienkonzentrationen unter 5 Mio./ml, definitiv aber bei Werten unter 1 Mio./ml eine genetische Analyse (Karyotypisierung bzw. Analyse von relevanten Genen) vorzunehmen.

Generell ist das Risiko für große Malformationen etwas erhöht, wenn eine In-vitro-Fertilisation mit Injektion eines Spermiums in die Eizelle (ICSI) vorgenommen wird. Wie Professor Michael Ludwig (Hamburg) darlegte, ist hier bei jedem zwölften (in der Normalbevölkerung bei jedem 15. Kind) mit einer Fehlbildung zu rechnen.

Le ◀

Art Tagebuch über ihre Trink- und Ausscheidungsmenge sowie den Zeitpunkt des Pipimachens. Die Kleinen entdecken ihren Körper und helfen dem Arzt, die richtige Diagnose zu stellen und damit auch eine erfolgreiche Therapie einzuleiten.

Harninkontinenz betrifft Erwachsene aller Altersklassen

Unkontrollierter Urinverlust (Harninkontinenz) nimmt ab dem 50. Lebensjahr rasch zu. Aber auch junge Erwachsene, insbesondere Frauen nach Schwangerschaft und Geburt, leiden an Harninkontinenz. Bei der so genannten Belastungsinkontinenz ist der Blasenschließmuskel geschwächt, so dass bei körperlichen Anstrengungen wie Heben und Tragen sowie beim Niesen und Lachen unwillkürlich Urin abgeht. Eine andere Form ist die Dranginkontinenz, bei der ein nicht zu unterdrückender Harndrang vorliegt, obwohl die Harnblase nur gering gefüllt ist. Häufiges Wasserlassen ist die Folge und oft reicht die Zeit nicht mehr aus, um die Toilette aufzusuchen. Die Störung liegt hierbei in der Blase selbst und nicht im Schließmuskel. Männer leiden häufiger an Drang- als an Belastungsinkontinenz. Beide Krankheitsbilder treten auch als Mischform auf.

Die meisten Betroffenen sprechen nicht über ihre Inkontinenz. Haben Betroffene jedoch den Mut, Ihre Inkontinenz zu thematisieren, können sie mit einem aktiv geführten „Toiletten-/Trinkprotokoll“ entscheidend zum Diagnose- und Therapieerfolg beitragen. Im ersten Schritt gibt das Protokoll Auskunft, welche Inkontinenzform vorliegt. Im zweiten Schritt wird das Verhalten der Blase während der Medikation dokumentiert. Angaben zu Trink- und Urinmenge als auch zu Harndrang und -verlust inklusive Vorlagenwechsel zeigen auf, ob und welche Medikation am besten anschlägt. ◀

Quelle: Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V.



Deutsche Kontinenz Gesellschaft entwickelt zwei neue Trink- und Ausscheidungsprotokolle

Das neue „Trink- und Pipiprotokoll“, das die Deutsche Kontinenz Gesellschaft speziell für Kinder entwickelt hat, ist ein wichtiges Diagnose-Hilfsmittel für den Arzt. Das gilt auch für das neue „Toiletten-/Trinkprotokoll“ für Erwachsene. Denn über fünf Millionen Männer und Frauen leiden in Deutschland an Harninkontinenz.

Enuresis und Harninkontinenz bei Kindern sind gut therapierbar

Das nächtliche Einnässen (Enuresis) ist nach den Allergien die zweithäufigste Erkrankung bei Kindern. Sie liegt dann vor, wenn ein Kind im Alter von fünf Jahren oder älter mindestens zweimal pro Monat nachts

ins Bett macht. Ursachen hierfür sind häufig Entwicklungsverzögerungen der Blasenreifung oder der Steuerung der nächtlichen Urinproduktion. Es können aber auch eine schlechte Erweckbarkeit in der Nacht oder psychische Belastungen des Kindes vorliegen. Von kindlicher Harninkontinenz spricht man, wenn neben dem Einnässen am Tag noch zusätzliche Symptome wie häufige Toilettengänge oder plötzlich auftretender Harndrang hinzukommen.

Eine gute Basis für Diagnose und Therapie ist das kindgerecht beschriftete und mit Bildern versehene „Trink- und Pipiprotokoll“ der Deutschen Kontinenz Gesellschaft. Kinder mit Hilfe der Eltern führen über einen längeren Zeitraum eine



Ludwig von Rydygier
(1850-1920)

Ludwig von Rydygier (1850–1920)

Mitentwickler der modernen Magen Chirurgie und sein Beitrag für die Urologie

Der Name Ludwig Rydygier ist für viele mit der Pylorusresektion verbunden und steht in seiner Zeit in der vordersten Reihe der Chirurgen, die sich um die Entwicklung der modernen Magen Chirurgie bleibende Verdienste erworben haben.

Rydygier entfaltete neben seinem Kampf um die Anerkennung seiner Pylorusresektion eine umfassende Chirurgie. Er hat auch vieles zum Fortschritt der gerade aufkommenden Urochirurgie beigetragen.

Er gründete drei chirurgische Kliniken, wo er arbeitete und erfolgreich wirkte: Eine Privatklinik in Kulm und zwei Universitätskliniken in Krakau und in Lemberg.

Lebenslauf

Ludwig Riediger kam am 21. August 1850 in Dossoczyn bei Graudenz in Westpreußen als Sohn des Gutsbesitzers Carl Riediger und seiner Frau Elisabeth, geborene König, zur Welt.

Nach dem Abitur im Jahr 1869 studierte er Medizin und 1874 promovierte er an der Universität Greifswald. Danach praktizierte er eine Zeit lang in Danzig, wo er im vom Karl-Borromäus-Orden der Barmherzigen Schwestern geführten Marienkrankenhaus tätig war. Kurz danach führte er eine ambulante Praxis in Culm. Während dieser Zeit nahm er gelegentlich schwierigere chirurgische Eingriffe im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Kulm vor.

1879 habilitierte er als Privatdozent für Chirurgie an der Universität Jena mit der Arbeit „Eine neue Methode zur Behandlung der Pseudoarthrosen“. In der Arbeit wurde empfohlen, bei veralteten Pseudoar-

throsen vor der Resektion der Bruchenden ein Umklappen von Periostlappen anzuwenden.

Er erhielt an der dortigen Universitätsklinik eine Anstellung als Erster Assistent (Ordinarius Franz Rieds, 1828-1895). In dieser Zeit besuchte er einige Kliniken in Warschau und Wien, wo er sich mit den dortigen chirurgischen Einrichtungen vertraut machte und auch den berühmten Professor Theodor Billroth (1829-1882) kennen lernte.

Arbeit in Kulm (1879-1887)

Nach der Rückkehr nach Kulm gründete er eine moderne Privatklinik für chirurgische, ophthalmologische und gynäkologische Krankheiten. In dieser Klinik führte Riediger zwei berühmte Magenoperationen am Menschen durch, die Pioniercharakter hatten: Er hat am 16. November 1880 als zweiter nach Jules Péan (1830-1898) die Pylorusresektion beim Menschen bei Magenkrebs durchgeführt.

Als einer der ersten Chirurgen schlug Riediger die Resektion des nekrotischen Darmabschnitts bei eingeklemmten Leistenhernien vor und die guten Resultate der von ihm ausgeführten Darm End-zu-End-Anastomosen beschrieben. Riediger führte 1884 die erste Gastrojejunostomie bei peptischem Duodenalulcus durch.

Akademische Karriere

Arbeit in Krakau (1887-1897) und in Lemberg (1897-1920)

Am 2. Juli 1887 änderte er seinen Namen in Rydygier, die polnische

Schreibweise. Um eine Anstellung im Staatsgebiet der österreichisch-ungarischen Monarchie übernehmen zu können, gab er seine preußische Staatsangehörigkeit zurück und wurde bayrischer Staatsbürger. In Krakau übernahm Rydygier einen Lehrstuhl für Chirurgie an der dortigen Universität. Später im Jahr 1898 wurde ihm die Leitung eines Lehrstuhls für Chirurgie an der Universität Lemberg übertragen.

Die wissenschaftliche, operative und Lehrtätigkeit

In Lemberg übte Rydygier eine intensive chirurgische, didaktische und wissenschaftliche Tätigkeit aus. Im Jahr 1912 erfolgte die Herausgabe einer Sammlung – 149 an der Zahl – seiner bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten. Rydygier wagte sich als zweiter Chirurg nach César Roux (1857-1918), an eine Ösophagusrekonstruktion mittels Jejunumersatzplastik.

In seiner Praxis war er immer darum bemüht, die neuesten Fortschritte der Wissenschaft zu nutzen. Schon 1899, vier Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung, nutzte er diese Technik zur Untersuchung auf Blasensteine und Knochenbrüche.

Begründer der Polnischen Chirurgischen Gesellschaft Mitbegründer der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Rydygiers eigene Schaffenskraft auf dem Gebiet der Wissenschaft und Bildung ist nur eine Facette seiner Lebensgeschichte, denn er förderte auch den Aufbau und die Entwicklung der Wissenschaft und der Chirurgie.

urgie im gesamten Land. Zu diesem Zweck organisierte er jährliche Kongresse der polnischen Chirurgen. Das erste dieser Zusammentreffen fand im Jahr 1889 in Rydygiers neu eröffneter chirurgischer Klinik in Krakau statt. Rydygier wurde von seinen Kollegen zum lebenslänglichen Vorsitzenden dieser Kongresse gewählt. Er selbst erlebte 17 dieser jährlichen Kongresse, die jeweils drei Tage dauerten und immer unter seinem Vorsitz stattfanden.

Er war Redaktionsmitglied der „Deutschen Zeitschrift für Chirurgie“ und gleichzeitig Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Ludwig Rydygier besuchte regelmäßig die Kongresse der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und nahm daran mit Vorträgen und Diskussionsbeiträgen sehr aktiv teil. Rydygier war 1906 Mitbegründer der Deutschen Gesellschaft für Urologie und wurde in dessen Vorstand gewählt.

Sein Beitrag für Urologie

Ludwig Rydygier führte in seiner Krakauer und Lemberger Klinik Röntgenaufnahmen, Zystoskopie und Harnleitersondierung als diagnostische Routineverfahren ein. Bereits 1890 kaufte er eine Serie Tuberculin zur Behandlung von Patienten mit Haut-, systemischer- und Organ-tuberkulose.

Er selbst widmete sich auch der urologischen Chirurgie und operierte Nierentumoren und Nierentuberkulose. Die großen Blasensteine, Blasentumore und fokale Blasentuberkulose operierte er transperitoneal (Steinentfernung, Blasenteilresektion).

Das Operationsspektrum im Urogenitalbereich umfasste weiterhin Wandernieren, Harnleiterverletzungen, Harnleitersteine, Harnblasensteine (Litholapaxie und Lithotomie) sowie Penis- und Hodentumoren, Harnröhren-Strukturen und Harnröhrenfistel, Blasen-, Ruptur und Fremdkörper Entfernung. Bei Prostataadenomen bevorzugte er den perinealen Zugang. Er

führte plastische Eingriffe bei Stenosen, Tumoren sowie Harnleiterläsionen und -defekten aus. Er operierte kongenitale Missbildungen der Harnleiter, Nieren, Blase und Harnröhre ebenso wie Hydrozelen und Hydronephrosen und verschloss mit Erfolg zahlreiche Blasen-Scheidenfisteln.

Er operierte viele Harnleiter-Scheiden, Gebärmutter, und Harnleiter-Darm-Fisteln nach selbst beschriebener Methode, der direkten Uretero-Cysto-Neostomie.

Ein weiteres, neues Konzept der Harnleiterersatzchirurgie stellte Rydygier 1891 vor: Das Einnähen einer langstreckigen Läsion aufweisenden Ureters in die Bauchdeckenhaut und in einer zweiten Sitzung die Rekonstruktion des Defekts mit einem zu einem Rohr geformten Hautlappen. 1897 ging Rydygier nach Lemberg, und aus dieser Zeit stammt seine modifizierte Technik der Prostataadenomektomie. Die Methode bestand aus einem Medianschnitt vom Skrotum bis zum Anus und intrakapsulärer Exzision des Adenoms unter Belassung von zwei Gewebestreifen der Prostata zum Erhalt der Harnkontinenz.

Sein Lebensabend

Im November 1918 kämpfte er bei der Verteidigung Lembergs gegen die Ukrainer und wurde zum Generaloberstabsarzt der polnischen Armee ernannt. Als Inspekteur des Sanitätsdienstes der polnischen Armee in Pommern spielte er im Polnisch-Sowjetischen Krieg von 1920 eine aktive Rolle im Kampf gegen die vordringende Rote Armee. Im selben Jahr begann er mit dem Aufbau von Militärkrankenhäusern in Westpreußen. 1920 wurde er pensioniert.

Seinen Lebensabend gedachte er im westpreußischen Tczew (vormals Dirschau) zu verbringen, wo er ein Privatkrankenhaus eröffnen wollte. Dafür verkaufte er seine umfangreichen Liegenschaften auf dem Gebiet der zu Żółkwie nahe Lemberg gehö-



Chirurgische Klinik in Krakau

renden Gemeinde Fujna. In eben jener Nacht nach dem Verkauf kam es zum großen Crash der Finanzmärkte. Als Professor Rydygier am Morgen danach aufwachte, musste er feststellen, dass er bankrott war. Während er kurz darauf in der Kanzlei eines Lemberger Notars versuchte, den Verkauf für ungültig erklären zu lassen, brach Rydygier im Zustand extremer psychischer Belastung plötzlich zusammen, verlor das Bewusstsein und starb plötzlich am 25. Juni 1920 in Lemberg.

Ludwig Rydygier war tatsächlich deutscher Abstammung, ein Nachfahre des preußischen Landadelmanns (Junkers) Rüdiger von Rüdingen. Aber er war auch ein beispielhafter Verfechter der polnischen Kultur, ein Förderer der polnischen Sprache und des Patriotismus. An Ehrungen hat es Rydygier nicht gefehlt: Er wurde in den Ritter-Stand erhoben, bekam Orden, Ehrendoktorate und war Ehrenmitglied zahlreicher Fachgesellschaften.

Vortrag auf dem 59. DGU-Kongress in Berlin: „Ludwig von Rydygier (1850-1920) – Pionier der modernen Magen Chirurgie und sein Beitrag für die Urologie“

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

Pharma-Informationen

Neue Therapieoptionen mit Vardenafil?



Prof. Dr. med.
Ch.-G. Stief
(München)

Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Isoenzyme kontrollieren die Kontraktion und Proliferation von glatten Muskelzellen im gesamten Bereich der unteren harnableitenden Wege. Durch Blockade der PDE5 ergeben sich daher interessante neue Therapieansätze bei zahlreichen urologischen Krankheiten. Es gibt bereits erste Hinweise für die Wirksamkeit von PDE5-Inhibitoren nicht nur bei der erektilen Dysfunktion (ED), sondern auch in der Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS), bei benigner Prostatahyperplasie (BPH), Ejaculatio praecox, überaktiver Blase und weiblichen Sexualfunktionsstörungen. Da insbesondere BPH und LUTS häufig zusammen mit einer ED auftreten, liegt es nahe, nach einer gemeinsamen Ätiologie und Therapie zu suchen.

Vardenafil ein hochpotentes muskelrelaxierendes Agens in den ableitenden Harnwegen

Präklinische Daten zeigen, dass die Muskelrelaxation in Prostata, Blase, Urethra und Ureter Stickstoffmonoxid (NO)-zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)-vermittelt ist. Demzufolge kommt es durch PDE5-Hem-

mer zur Entspannung des Gewebes der ableitenden Harnwege. Hierbei setzt die muskelrelaxierende Wirkung von Vardenafil schon bei vergleichsweise geringer Konzentration ein. In isolierten Gewebestreifen aus der Harnblase im Organbad reduzierte Vardenafil die Kontraktion um 76 %; die beiden anderen PDE5-Hemmer um 57,5 bzw. 13,4 %.

Ähnlich war der Effekt von Vardenafil auf die Kontraktilität der Urethra. Die relaxierende Wirkung dieses hochpotenten PDE5-Hemmers könnte daher den Ausflusswiderstand bei einer BPH/LUTS reduzieren und somit einen günstigen Effekt auf eine obstruktive Symptomatik haben. Die medizinische Relevanz dieser Ereignisse muss in klinischen Studien belegt werden.

Auch der inhibitorische Effekt auf die Proliferation humaner Stromazellen aus der Prostata war im präklinischen Modell unter Vardenafil mit einer Reduktion um 90 % unter den PDE5-Hemmern am deutlichsten (Tadalafil 40 %, Sildenafil 20 %).

Signifikante Besserung der LUTS bei Männern mit BPH

In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multicenter-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vardenafil bei Männern mit länger bestehenden LUTS bei BPH und einem Internationalen Prostata Symptomen Score (IPSS) ≥ 12 nachgewiesen. Sowohl die obstruktiven als auch die irritativen Symptome verbesserten sich in der Verum-Gruppe signifikant gegenüber der Placebo-Gruppe (Abb.).

In dieser ersten Phase-II-Studie zur Therapie von Patienten mit BPH/LUTS mit Vardenafil erwies sich dessen Wirkung bei symptomatischen Patienten als mindestens so gut wie die

von Alphablockern. Das eröffnet die Perspektive, zukünftig eine erektile Dysfunktion bei zugleich bestehender BPH/LUTS mit einer einzigen Substanz behandeln zu können.

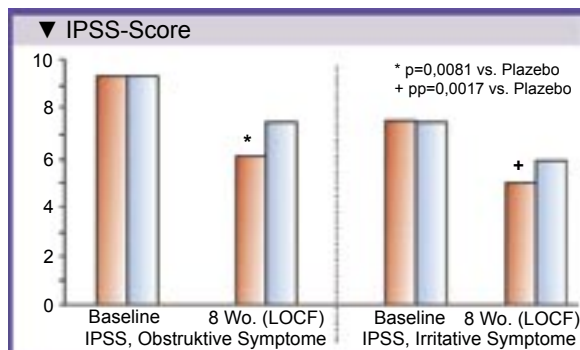
Vardenafil eine Therapieoption bei Ureter-Koliken?

PDE5-Inhibitoren entfalten auch am Harnleiter eine muskelrelaxierende Wirkung. Beim Vergleich der Substanzen im präklinischen Modell war der Effekt mit Vardenafil wiederum am stärksten ausgeprägt. Nur mit dieser Substanz erhöhte sich der cGMP-Spiegel auf das 3,3-fache. Sofern sich diese Ergebnisse klinisch verifizieren lassen, könnte die Behandlung mit Vardenafil bei Ureter-Koliken von therapeutischem Nutzen sein und sollte daher in Studien geprüft werden. Eine weitere Option für die Zukunft wäre die Entwicklung einer Vardenafil-Darreichungsform zur intramuskulären oder intravenösen Injektion bei einer Ureter-Kolik.

Fazit

„Überzeugende und umfangreiche präklinische Daten haben inzwischen Anhaltspunkte für neue Möglichkeiten des Einsatzes von Vardenafil weit über die ED-Therapie hinaus geliefert. Sie müssen in klinischen Studien noch erhärtet werden“ fasste Prof. Stief (München) in seinem Vortrag zusammen, „Vardenafil hat sich in präklinischen und z.T. klinischen Studien als hochwirksam am Blasen- und Prostatagewebe erwiesen. Wir dürfen daher gespannt sein, wie sich das Spektrum urologischer Indikationen, bei denen Vardenafil therapeutisch eingesetzt werden könnte, künftig erweitert.“ *Red. ◀*

Quelle: Vortrag Prof. C Stief „Ist Vardenafil denn für alles gut – Ureter, Blase, Prostata?“ beim Symposium „Neue Herausforderungen in der Urologie“ im Rahmen des 59. DGU-Kongresses in Berlin. Veranstalter: Bayer Vital GmbH/Jenapharm GmbH & Co. KG.



Veränderung der mittleren Subscores für Obstruktion und Irritation des IPSS nach der Methode der kleinsten Quadrate unter einer achtwöchigen (LOCF; last observation carried forward) Behandlung mit Vardenafil bzw. Placebo (nach Stief C, et al. AUA 2007 # 1565).

Pharma-Informationen

Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom:

Patienten rechtzeitig mit Docetaxel behandeln

Die aktuelle Auswertung der TAX 327-Studie (Bertold et al., ASCO 2007, #5005) nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren bestätigt, dass die Behandlung mit Docetaxel auch im Langzeitverlauf die Überlebenszeit von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) signifikant verlängert. Docetaxel ist die erste Therapie, der dies beim HRPC gelungen ist. Sie gilt somit als Standardtherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. Drei Jahre nach Therapiebeginn waren noch knapp 18 % der Patienten am Leben. Dies bedeutet gegenüber der alten Therapie mit Mitoxantron eine deutliche Verbesserung, erläuterte Prof. Peter Albers (Kassel) auf dem diesjährigen Kongress der DGU in Berlin. Ältere Patienten profitierten von der Behandlung mit Docetaxel im gleichen Ausmaß wie jüngere Patienten. Der Überlebensvorteil scheint am größten zu sein, so lange die Patienten noch keine oder nur geringe tumorbedingte Schmerzen haben.

Aktuelle Auswertung bestätigt positive Daten voll und ganz

„Die aktuelle Auswertung der TAX 327-Studie bestätigt die erste Auswertung aus dem Jahr 2003 in vollem Umfang“, betonte Albers. In der randomisierten Phase III-Studie war die 3-wöchentliche Behandlung mit 75 mg/m² Docetaxel (plus Prednison) deutlich wirksamer als die Therapie mit Mitoxantron/Prednison. Der Überlebensvorteil hat in der aktuellen Analyse gegenüber 2003 sogar noch zugenommen: Im Median überlebten die Patienten unter Docetaxel 19,2 Monate (2003: 18,9

Monate) versus 16,3 Monate unter Mitoxantron (2003: 16,5 Monate). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion durch die Docetaxel-Therapie um 21 % (HR 0,79; p = 0,004). Nach drei Jahren waren noch 17,9 % der Patienten im Docetaxel-Arm am Leben – im Vergleich zu 13,7% im Mitoxantron-Arm. In einem dritten Therapiearm war Docetaxel in einer Dosierung von 30 mg/m² wöchentlich appliziert worden. Auch die wöchentliche Gabe von Docetaxel war im Vergleich zu Mitoxantron mit einem längeren Überleben assoziiert: Die Patienten überlebten im Median 17,8 Monate bei einer 3-Jahres-Überlebensrate von 16,7 %.

Ältere Patienten profitieren im gleichen Umfang von Docetaxel

Subgruppenanalysen zeigen, dass die Patienten unabhängig vom Alter und Allgemeinzustand von der Behandlung mit Docetaxel profitieren. Selbst 80-jährige Patienten können mit Docetaxel problemlos behandelt werden, betonte PD Dr. med. Holger Borchers (Aachen). Den deutlichsten Überlebensvorteil scheinen jedoch Patienten ohne bzw. mit nur geringen tumorbedingten Schmerzen sowie jene mit gutem Allgemeinzustand (KPS > 90 %) zu haben. Dies lege einen frühzeitigen Therapiebeginn mit Docetaxel nahe, erläuterte Borchers. Darüber hinaus hängt der Überlebensvorteil von der PSA-Verdopplungszeit vor Therapiebeginn ab: Je langsamer der PSA-Wert ansteigt, desto länger also die PSA-DT ist, umso länger überleben die Patienten in der Regel. Die im Vergleich zu Mitoxantron etwas höhere Neben-

wirkungsrate unter der 3-wöchentlichen Docetaxel-Gabe ist laut Borchers klinisch beherrschbar.

PSA-Flare-Phänomen unter Docetaxel-Therapie

Einige Patienten entwickeln in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn mit Docetaxel zunächst ein so genanntes PSA-Flare-Phänomen, das durch fluktuierende PSA-Werte gekennzeichnet ist. Dies kann dazu führen, dass zwischenzeitlich relativ hohe PSA-Werte gemessen werden, ohne dass dies jedoch prognostisch relevant ist. Auf keinen Fall sollte die Therapie vorzeitig abgebrochen werden. Albers empfiehlt, die Therapie mit Docetaxel auf jeden Fall über acht bis zwölf Wochen fortzuführen und nach dieser Zeit nur dann abbrechen, wenn der PSA-Wert kontinuierlich ansteigt.

Therapie meist problemlos ambulant durchführbar

Dr. med. Götz Geiges, niedergelassener Onko-Urologe aus Berlin, bestätigte die guten Erfahrungen mit Docetaxel in der klinischen Praxis. Geiges behandelt seit 2004 Prostatakarzinom-Patienten mit Docetaxel. 70 % der Patienten waren bzw. sind bereits seit über zwei Jahren unter Therapie. Die Behandlung lasse sich in der Regel problemlos ambulant durchführen und wird von den Patienten gut getragen. Sprechen die Patienten auf die Behandlung an, gewinnen sie nicht nur Überlebenszeit, sondern auch Lebensqualität, betonte Geiges. ◀

[1] Bertold DR, et al. 2007. „Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival of the TAX 327 study“. ASCO 2007, #5005.

Quelle: Fach-Pressekonferenz „Taxotere beim hormonrefraktären Prostatakarzinom: Chemotherapie für längeres Überleben und bessere Lebensqualität“ im Rahmen des 59. DGU-Kongresses in Berlin. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Pharma-Informationen

Erstes Epoetin alfa-Biosimilar in Deutschland

Das erste Epoetin alfa-Biosimilar zur intravenösen Behandlung der renalen Anämie und zur Therapie der Chemotherapie-assoziierten Anämie bei Tumorpatienten wurde am 1. Oktober von HEXAL eingeführt.

Der Wirkstoff Epoetin alfa wird mit biotechnologischen Methoden hergestellt und hat eine ähnliche biologische Wirkung wie das körpereigene Blutbildungshormon Erythropoetin: Es regt die Bildung roter Blutkörperchen an. Das Epoetin alfa-Molekül besteht aus 165 Aminosäuren. An vier Aminosäuren hängt eine Zuckerkette, so dass es sich um ein Glykoprotein handelt.

Epoetin alfa HEXAL® ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze erhältlich und wird für folgende Anwendungsgebiete verfügbar sein:

- Die intravenöse Behandlung der Anämie bei chronischem Nierenversagen bei Kindern und Erwachsenen unter Hämodialysebehandlung und

bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung,

- Die intravenöse Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind,
- Die subkutane Behandlung der Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion besteht und
- Die Reduktion des Fremdblutbedarfs bei Erwachsenen ohne Eisenmangel, die vor einem großen orthopädischen Eingriff stehen und ein hohes Risiko von Transfusionskomplikationen haben.

Einsatz von Epoetin alfa in der Onkologie

Anämie tritt bei Tumorpatienten insbesondere unter einer Chemotherapie

häufig auf und gehört zu den Tumor-assoziierten Erkrankungen, die heutzutage fester Bestandteil der Supportivtherapie bei Krebserkrankungen sind. Die Anwendung von Epoetin-Präparaten bei Chemotherapie-induzierter Anämie ist eine sehr effektive Therapieoption, mit der insbesondere auch der Bedarf an Bluttransfusionen reduziert werden kann, und sich damit transfusionsbedingte Risiken vermeiden lassen. Wo bisher wirtschaftliche Gründe einer breiteren Anwendung dieser Präparate im Wege standen, wird es durch die Verfügbarkeit kostengünstiger Biosimilars künftig erleichtert, eine näher an den Patienteninteressen orientierte Therapie zu vertreten.

Hinsichtlich der Anwendung von Epoetin in der Onkologie ist zwischen der tumorbedingten und der therapiebedingten Anämie zu differenzieren. Hierbei ist eine individuelle und exakte Indikationsstellung wichtig. Die Therapie mit Epoetin wird bei Chemotherapie-induzierter Anämie bei eindeutigen Symptomen und einem HbWert ≤ 11 g/dl erwogen. *Red. ◀*

Quelle: Pressegespräch „Einführung des Biosimilars Epoetin alfa Hexal: Jetzt beginnt die Zukunft“ am 21. September 2007 in München. Veranstalter: Hexal AG.

Hintergrund

Biopharmazeutika/Biosimilars

Biopharmazeutika

In den 80er Jahren wurden erstmals biotechnologisch hergestellte Proteine (sog. rekombinante Proteine) auf den Markt gebracht. Rekombinant hergestellte Proteine sind Eiweiße, die mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mikroorganismen hergestellt werden. Allgemein werden diese als Biopharmazeutika bezeichnet.

Heute sind Biopharmazeutika, wie zum Beispiel rekombinantes Insulin, Interferone oder Epoetine aus der Praxis nicht mehr wegzudenken. In

vielen Therapiefeldern gibt es auch keine therapeutischen Alternativen zu den Biopharmazeutika. Der Anteil von Biopharmazeutika an der Arzneimittelveielfalt liegt zur Zeit bei ca. 10 %, Tendenz steigend.

Im Gegensatz zu den klassischen chemischen Wirkstoffen sind biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe komplexe, hochmolekulare Moleküle, große Proteine mit einem Molekulargewicht zwischen 5 000 und 145 000 Dalton, in einigen Fällen sogar bis zu 500 000 Dalton. Zum Vergleich: Aspirin hat ein Molekulargewicht von 180 Dalton.

Der Herstellungsprozess eines Biopharmazeutikums gestaltet sich aufwändig. Zum Teil monatelang werden gentechnisch modifizierte Bakterien, Hefen oder Säugetierzellen kultiviert, die dann in Bioreaktoren das entsprechende Protein produzieren. Die biologische Wirkung hängt von zahlreichen Faktoren ab: Wachstumsbedingungen der Wirtszellen, Lösungszusätze, Fermentierungsprozesse, Temperatur und andere physikalische Bedingungen.

Die auf diese Weise hergestellten Proteine bilden wiederum hochkomplexe dreidimensionale Strukturen. In welchem Ausmaß sich die Proteine letztendlich an Rezeptoren im menschlichen Körper binden bzw.

mit anderen Proteinen interagieren, hängt von der präzisen Ausbildung dieser so genannten Tertiärstrukturen ab. Da sich die therapeutische Wirkung eines Biopharmazeutikums in vitro nur begrenzt beurteilen lässt, sind auch umfangreiche präklinische und klinische Studien erforderlich.

Biosimilars

Der Begriff „Biosimilar“ (Similar Biological Medicinal Product) steht für Folgepräparate (meist) patentierter biotechnologischer Arzneimittel. Biosimilars nennen sich die komplexen Folgepräparate von Biopharmazeutika. Da der Herstellungsprozess von Biopharmazeutika nicht öffentlich zugänglich ist, stellt die Produktion von Biosimilars eine große Herausforderung an Prozesse wie Herstellung, Reinigung, Formulierung und Lagerung dar.

Der hoch komplizierte Vorgang von der Entwicklung bis zur Marktreife hat den Biosimilars auch den Beinamen „difficult-to-make-products“ eingebracht. Die wissenschaftliche Prüfung von Biosimilars für die Zulassung stellt Herstellerfirmen, beteiligte Forschungsinstitute und anfangs auch die Zulassungsbehörden vor neue Herausforderungen. Die Untersuchungen die für einen chemischen Wirkstoff gelten, können nur sehr begrenzt auch für diese großen Moleküle verwendet werden. ◀

Fortbildungsveranstaltung Gynäkologie/Urologie

4. Budjadinger Küstenseminar 2007

16.–18. November 2007

Center Parc Butjadinger Küste, Tossens

Wissenschaftliche Leitung:

Dr. med. Christoph Reiche • PD Dr. med. Friedhelm Wawroschek

Programm

Vorträge: Sexualität bei Mann und Frau • Rund um die Blase • Medikamentöse Tumorthherapie in der Urologie • Mammakarzinom Update (DMP-Zertifizierung wird beantragt) • Endometriumkarzinom • Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe

Seminare: Fehlbildungsdiagnostik • Reproduktionsmedizin • Neue Formen in der vertragsärztlichen Versorgung

Refresherkurse: Andrologie • Zytologie für Urologen (Mikroskop mitbringen)

• Impfen

FBA-Kurse: Sonotrainer-Module Fetal A, B • Mamma

FMF-Kurs: NT-Messung

Auskunft und Anmeldung: Tel.: (04451) 920-2258, Fax (04451) 920-2594 oder unter www.krankenhaus-varel.de

IMPRESSUM

andrologen.info

5. Jahrgang 2007

www.andrologen.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.),
S. Brandis (sb)
M. Klafke (mk),
Dr. med. M. Petsch,
Dr. med. T. Stadler

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. H.M. Behre,
Prof. Dr. med. H.-D. Hesch,
Prof. Dr. med. A. Heufelder,
Prof. Dr. med. T. Klotz,
PD Dr. med. H.-J. Luboldt,
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata 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

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, 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