andrologen.info

Zeitschrift für Urologie und Männerheilkunde

6. Jahrgang • September 2008

In dieser Ausgabe:

Testosteron und Prostata

Fortschritte bei der Entschlüsselung eines komplexen Wechselspiels

Fachliteratur

Ist das Verhältnis von Serum-Testosteron zu Prostata-spezifischem Antigen bei hypogonadalen Männern ein Prädiktor für Prostatakrebs?

Antibiotika-Verschreibungen bei Männern mit Prostatitis

Veränderung des Gen-Expressionsmusters der Prostata durch Interventionen bei Ernährung und Lebesstil

Urologie/Prostata

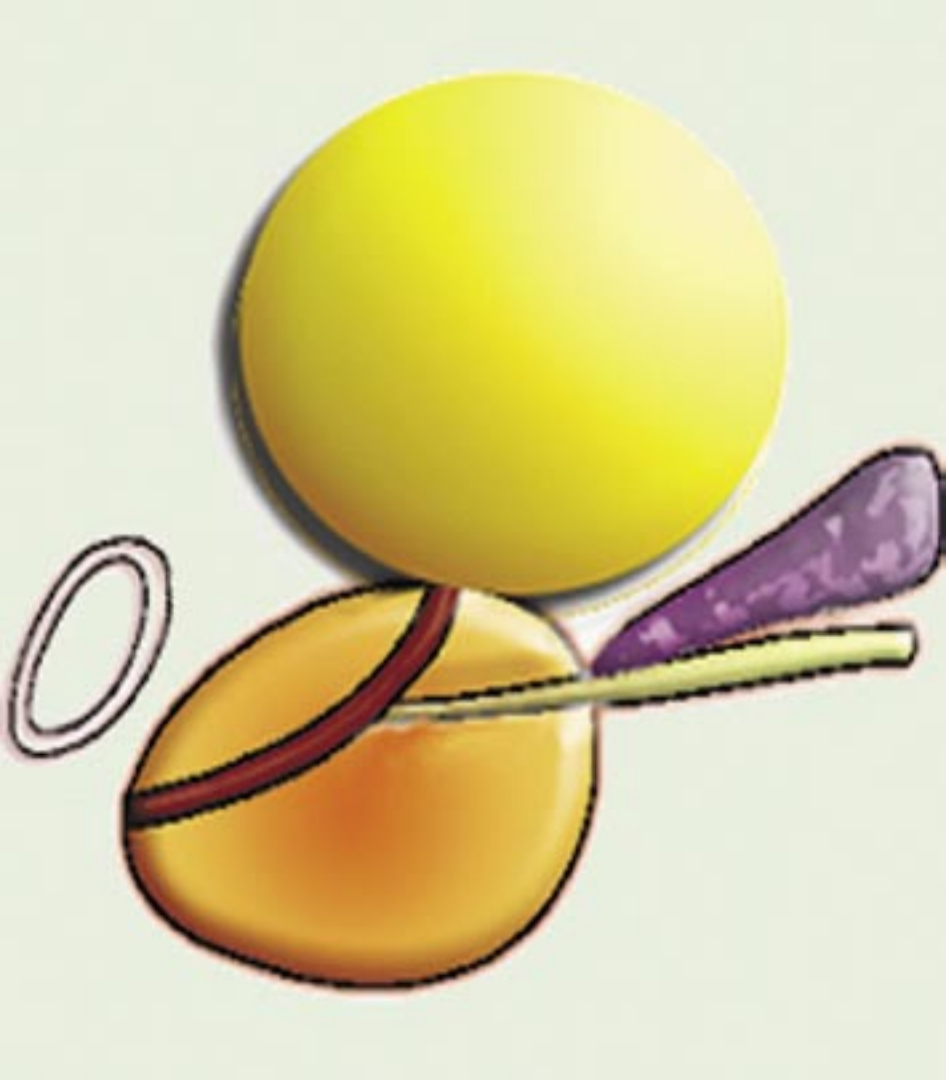
Wie effektiv verhindert physiotherapeutisch angeleitetes Beckenbodentraining Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie?

Lässt sich „nicht signifikanter Prostatakrebs“ anhand der PSA-Dichte und des Biopsiebefundes erkennen?

Kongressberichte

Dickmacher: Zu kurzer und zu schlechter Schlaf

Ältere Männer – schlechtere Erfolge bei Insemination



auch im Internet: www.andrologen.info

Inhalt

Testosteron und Prostata

Fortschritte bei der Entschlüsselung eines komplexen Wechselspiels 60

Fachliteratur

Ist das Verhältnis von Serum-Testosteron zu Prostata-spezifischem Antigen bei hypogonadalen Männern ein Prädiktor für Prostatakrebs? 65

Antibiotika-Verschreibungen bei Männern mit Prostatitis 70

Veränderung des Gen-Expressionsmusters der Prostata durch Interventionen bei Ernährung und Lebesstil 71

Testosteronausgleich als effektive Ergänzung verhaltens-therapeutischer Maßnahmen bei Typ-2-Diabetikern mit metabolischem Syndrom 72

Mit reichlich Folat mehr euploide Spermien 73

Urologie/Prostata

Verhindert physio-therapeutisch angeleitetes Beckenboden-training Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie? 66

Update TAX 327 Studie: Docetaxel plus Prednison versus Mitoxantron plus Prednison 66

Lässt sich „nicht signifikanter Prostatakrebs“ anhand der PSA-Dichte und des Biopsiebefundes erkennen? 66

Verlängertes Überleben durch Androgendeprivations-therapie an Stelle aktiver Überwachung bei lokalisiertem Prostatakrebs? 67

Wie aussagekräftig ist das freie PSA bei Männern mit einem PSA-Wert unter 3 ng/ml? 67

Urologie/Sexualstörungen

Regelmäßiger Geschlechtsverkehr schützt vor ED 68

Wirksamkeit von Sildenafil 8 h nach Einnahme 68

Entwickeln Männer mit LUTS vermehrt ED? 68

Hat Ejaculatio praecox Auswirkungen auf die Sexualfunktionen der Partnerin? 68

Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) bei transsexuellen Frauen 69

Bedeutung einer Arteria pudendalis accessoria für die Blutversorgung des Penis 69

Langzeiteffekte der Glans-penis-Vergrößerung bei Ejaculatio praecox 69

Kongressberichte

Dickmacher: Zu kurzer und zu schlechter Schlaf 74

Dänen doch nicht „schleichend unfruchtbar“ 74

Ältere Männer – schlechtere Erfolge bei Insemination 75

Rasieren gefährdet Kondom 75

Personalia

Das „Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie“ am Universitätsklinikum Münster unter neuer Leitung 77

Impressum 79

60

68

74

Testosteron und Prostata

Fortschritte bei der Entschlüsselung eines komplexen Wechselspiels

Seit mehr als einem halben Jahrhundert ist bekannt, dass Entwicklung und Wachstum der Prostata durch Androgene stimuliert werden, und sich Prostatakarzinome unter Androgendeprivation zurückbilden. Damit war zugleich die „Hormon-Hypothese" in die Welt gesetzt, bei der Androgene eine wesentliche Rolle in der Pathogenese sowohl der benignen Prostatahyperplasie (BPH) als auch von Prostatakrebs spielen. Doch epidemiologische Daten und Ergebnisse klinischer Studien, die erhöhte Serum-Testosteronspiegel diesbezüglich als potenziellen ätiologischen Faktor nachweisen, existieren nicht nur so gut wie nicht, sondern niedrige Serum-Testosteronspiegel erweisen sich zunehmend als negativer prognostischer Faktor bei Prostatakrebs. In letzter Zeit wurden häufiger auch intraprostatische Androgenspiegel bestimmt und ihre Rolle im Zusammenhang mit Testosteronsubstitution und Testosterondeprivation untersucht.

Abhängigkeit der normalen und malignen Prostata vom zirkulierenden Testosteron

Testosteron ist für die normale Entwicklung und Funktion der Prostata unentbehrlich. Das Sexualsteroid beeinflusst insbesondere die Proliferation und Differenzierung der Drüsenepithelzellen. Testosteronmangel führt zur Verkleinerung der Prostata um ca. 15 %. Andererseits bewirkt Testosteronausgleich bei hypogonadalen Männern das Wachstum der Prostata auf ein Maß wie bei eugonadalen Männern – nicht aber darüber hinaus [1].

Auch für das Wachstum und die Progression von Prostatakrebs – neben Brustkrebs das Musterbeispiel für hormonabhängigen Krebs – spielt Testosteron eine zentrale Rolle. Nach Kastration wie auch unter einer medikamentösen Androgen-Deprivationstherapie (ADT) bildet sich Prostatakrebs zumeist eine Zeit lang zurück.

Somit verdeutlichen Testosteronausgleich und ADT den Einfluss des zirkulierenden Testosterons auf das Wachstum sowohl des normalen als auch des maligne transformierten Prostatagewebes. Wachstumsstimulation bzw. Wachstumshemmung spielen sich dabei in einem Bereich von Kastrationsniveau bis hin zu normalen Testosteronspiegeln ab. Darüber hinausgehend hat exogen zugeführtes Testosteron keinen wachstumsfördernden Effekt – weder auf das normale noch auf das maligne Prostatagewebe.

Letzteres widerspricht allerdings einem Dogma, das seit der wegweisenden Arbeit von Huggins und Hodges (1941) über die Testosteronabhängigkeit von Prostatakrebs wie fest gemeißelt scheint. Die Autoren hatten neben dem erstmals beschriebenen,

> Es besteht weder aus historischer noch aus gegenwärtiger Perspektive eine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme, höhere Testosteronspiegel könnten zu verstärktem Wachstum von Prostatakrebs führen [3].

das Wachstum von Prostatakrebs hemmenden Effekt von Kastration oder Estrogengabe auch einen das Prostatawachstum stimulierenden Effekt durch die Gabe von Testosteron erwähnt [2]. Dieser vermeintliche Effekt – so eine Reevaluierung der damals publizierten Daten durch Morgentaler (2006) – beruhte auf der Befundung an einem einzelnen Patienten. Mehrere spätere Untersucher fanden hingegen keine Progression von Prostatakrebs bei einer Zufuhr von Testosteron. Erklärbar wird dieses Phänomen durch einen Sättigungseffekt, was besagt, dass es eine obere Grenze für die Serum-Testosteronkonzentration gibt, über die hinaus keine weiteren Androgeneffekte in der Prostata bewirkt werden [3].

Intrazelluläre Dihydrotestosteronspiegel bestimmend für die Androgenität in der Prostata

Der eigentlich wirksame Ligand am Androgenrezeptor (AR) in der Prostataepithelzelle ist nicht Testosteron sondern sein Metabolit Dihydrotestosteron (DHT). Das ist nicht etwa

Der Serum-Testosteron- und Serum-DHT-Spiegel sagen wenig über die androgene Aktivität in der Prostata aus.

auf eine höhere Bindungsaffinität von DHT als die von Testosteron am AR zurückzuführen, sondern beruht auf unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten mit denen der Ligand-AR-Komplex gebildet wird und wieder zerfällt. Ausschlaggebend ist demnach, dass der DHT-AR-Komplex wesentlich stabiler ist und somit erheblich länger besteht als der Testosteron-AR-Komplex. Zugleich ist der AR besser vor enzymatischem Abbau geschützt.

Androgenwirkungen in der Prostata hängen daher im Wesentlichen von der intraprostatischen DHT-Konzentration ab. Zu dieser trägt das wenige DHT in der Zirkulation nicht bei.

Im Drüsengewebe ist DHT auch mengenmäßig das beherrschende Androgen.

Vielmehr entsteht DHT in den Prostataepithelzellen durch enzymatische Reduktion von Testosteron mit 5α-Reduktase Typ 2. Das DHT in der Zirkulation stammt aber zu einem wesentlichen Teil aus der Prostata. Hinzu kommen Anteile insbesondere aus der Haut und in geringerem Umfang aus der Leber, in denen 5α-Reduktase vom Typ 1 exprimiert wird. Untersuchungen haben bereits in den 1990er Jahren ergeben, dass sich die intraprostatische Androgenaktivität kaum in der Serum-DHT-Konzentration sondern eher in der Konzentration eines anderen Abbauproduktes von Testosteron, dem Androstandiol-Glukuronid widerspiegelt.

Der Serum-Testosteronspiegel hat natürlich Einfluss auf den intraprostatischen DHT-Spiegel. Das verdeutlichen die Effekte von Testosteronmangel bzw. Testosterondeprivation an der Prostata. Andererseits wurde keine verlässliche Korrelation zwischen Serum-Testosteronspiegel und Androgenwirkung an der Prostata festgestellt.

Zur Bestimmung der Androgenspiegel im Prostatagewebe stehen gegenwärtig zwar keine handelsüblichen Tests zur Verfügung, doch die Radioimmunassays, wie sie zur Bestimmung von Androgenen im Serum verwendet werden, sind hierfür nach Gewebeextraktion prinzipiell geeignet. Daneben sind in wissenschaftlichen Arbeiten auch massenspektrometrische Methoden zur Anwendung gekommen. Wesentlich ist, dass das zu untersuchende Gewebe (Biopsie, Resektion) unmittelbar nach der Entnahme bis zur Verarbeitung tief gefroren wird. Die in einer Reihe von Studien ermittelten Konzentrationen an Testosteron und DHT in normalen, nicht behandelten Prostatae reichten von 0,1 bis 2,0 ng/g bzw. von 1,3 bis 9,2 ng/g, wobei die DHT-Konzentration die der Testosteronkonzentration jeweils um ein Vielfaches übertraf [4]. Aufgrund der großen Streubreite lassen sich absolute Messwerte aus verschiedenen Studien nur schwer miteinander vergleichen.

Frühe Berichte über eine DHT-Akkumulierung in der benignen hyperplastischen gegenüber der normalem Prostata ließen sich bei Untersuchungen von jeweils frisch entnommenem Prostatagewebe nicht bestätigen. Demzufolge kann DHT nicht als ursächlicher Faktor von BPH gelten. Vielmehr wird dem Androgen heute eher eine permissive denn eine ursächliche Rolle in der Entwicklung von BPH zugeschrieben.

Die hohen DHT-Spiegel im Prostatagewebe könnten eine Erklärung für den zuvor erwähnten Sättigungseffekt bei androgenen Stimuli in der Prostata liefern: Durch die außerordentliche Stabilität und Beständigkeit des DHT-AR-Komplexes ist es mit DHT eher als mit Testosteron möglich, praktisch sämtliche AR in einer Zelle ab-

Es ist wahrscheinlich, dass durch die 5α-Reduktase Typ 2 in der Prostata bei normalen Serum-Testosteronspiegeln hinreichend DHT gebildet wird, um sämtliche AR in der Prostataepithelzelle abzusättigen, und Androgeneffekte somit begrenzt sind.

zusättigen. Supraphysiologische DHT-Konzentrationen blieben daher ohne Wirkung. Anders sieht es im Muskel-

gewebe aus, denn da hat Testosteron selbst anabole Effekte und eine Absättigung der AR mit Testosteron ist erst bei sehr hohen Testosteronspiegeln zu erwarten. Ein supraphysiologischer Serum-Testosteronspiegel wirkt daher als Anabolikum.

Spielen zirkulierende Sexualhormone eine Rolle bei der Entstehung von Prostatakrebs?

In verschiedenen Übersichtsarbeiten und Kommentaren wird aktuell die Indizienlage aus epidemiologischen Studien und klinischen Prüfungen hinsichtlich einer Verbindung zwischen Testosteron und Prostatakrebs dargestellt [5-7]. Insbesondere wurde geprüft, inwieweit stichhaltige Beweise für eine Verbindung zwischen verschiedenen endogenen, zirkulierenden Hormonen und dem Risiko für Prostatakrebs sowie verschiedenen Tumorcharakteristika bei Prostatakrebs vorliegen.

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen Serum-Testosteronspiegeln und einem hochgradigen Prostatakarzinom, einem aggressiven Tumorwachstum, einem fortgeschrittenen pathologischen Stadium und einem kürzeren Überleben nachgewiesen.

Epidemiologische Studien, aus denen ein Zusammenhang zwischen einem hohen Serum-Testosteronspiegel und einem erhöhten Prostatakrebs-Risiko hergeleitet werden könnte, sind ausgesprochene „Mangelware“. Anderseits lassen die Daten aber einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Serum-Testosteron und Prostatakrebs, d.h. zwischen einem niedrigen Serum-Testosteronspiegel und einer schwer verlaufenden Krebserkrankung erkennen. In den letzten Jahren erschienen zahlreiche Publikationen, in denen ein niedriger Serum-Testosteronspiegel mit einem hochgradigen Prostatakarzinom, einem aggressiven Tumorwachstum, einem fortgeschrittenen pathologischen Stadium und einem kürzeren Überleben in Verbindung gebracht wurde [5].

Aus epidemiologischen Daten lässt sich allerdings nicht entnehmen, ob die Entwicklung eines bestehenden Prostatakarzinoms durch einen niedrigen Testosteronspiegel negativ beeinflusst wird, oder ob ein Prostatakarzinom mit schlechten Prognosefaktoren verstärkt negativen Feedback auf der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse verursacht. Für letzteres spricht die Beobachtung, dass der Testosteronspiegel nach radikaler Prostatektomie ansteigt, nicht aber nach transurethraler Resektion der Prostata bei benigner Erkrankung.

In einer Analyse aus 18 prospektiven Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt ca. 3 900 Prostatakrebs-Patienten und 6 500 Kontrollprobanden untersuchte die Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, ob Zusammenhänge zwischen dem Prostatakrebsrisiko und den Konzentrationen an Testosteron, berechnetem freien Testosteron, DHT, Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), Androstendion, Androstandiol-Glukuronid, Estradiol oder berechnetem freien Estradiol bestehen. Hierfür gelang es, mehr als 95 % der weltweit verfügbaren prospektiven Daten zu Sexualhormonen und Prostatakrebs in die Analysen einzubeziehen. Zu einigen Studien konnten noch zusätzliche Informationen eingeholt werden. Die Analysen lieferten keine Beweise für die Verbindung eines Serum-Sexualhormonspiegels und der Entstehung von Prostatakrebs (**Abb. 1**). Dieses Ergebnis blieb auch nach Adjustierung für eine Reihe von Störfaktoren stabil [7].

Eine Analyse der weltweit existierenden Daten zu endogenen Hormonspiegeln in Verbindung mit Prostatakrebs lassen keinen Zusammenhang zwischen zirkulierenden Androgenen oder Estradiol mit dem Prostatakrebs-Risiko erkennen [7].

Morgentaler und Rhoden (2006) ermittelten eine erhöhte Prävalenz von Prostatakrebs bei hypogonadalen Män-

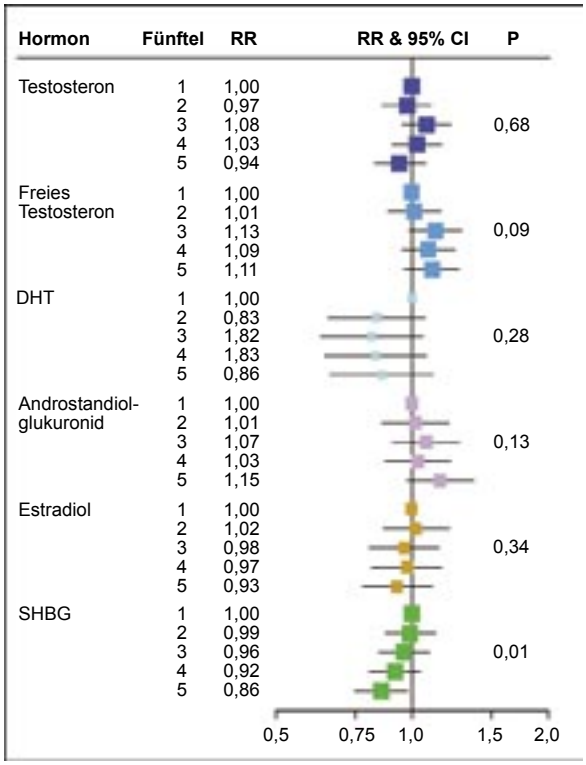


Abb. 1: Zusammenhang zwischen dem Prostatakrebs-Risiko und der Höhe verschiedener Serum-Hormonspiegel (unterteilt nach Fünfteln der jeweiligen gemessenen Hormonkonzentrationen). Weder der Serum-Dihydrotestosteron (DHT)- noch der Serum-Androstandiol-Glukuronidspiegel standen in der Analyse prospektiver Studien im Zusammenhang mit dem Prostatakrebsrisiko. Letzterer kann als ungefähres Maß für den intraprostatischen DHT-Spiegel herangezogen werden. Das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) war statistisch signifikant und invers mit dem Prostatakrebs-Risiko verbunden (nach [7]).

nern mit einem PSA-Wert ≤40 ng/ml. Unter ihren 345 aufeinander folgenden Patienten, die sich vor Einleiten einer Testosteron-Substitutionstherapie digital rektal untersuchen ließen und sich einer Prostatabiopsie unterzogen, fanden sie bei 15,1 % der Männer ein Prostatakarzinom. Positive Biopsiebefunde hatten 21 % der Patienten mit einem Serum-Testosteronspiegel ≤2,5 ng/ml und 12 % der Patienten mit einem Serum-Testosteronspiegel >2,5 ng/ml [8].

Lane et al. (2008) untersuchten bei 455 aufeinander folgenden Prostatektomie-Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakrebs prospektiv den Zusammenhang zwischen einem niedrigen präoperativen Spiegel an Gesamttestosteron im Serum und den Risiken für ein biochemisches Rezidiv, für pathologische Merkmale einer fortschreitenden Krankheit sowie für einen schlecht differenzierten Tumor. Ihre Analysen ergaben für Männer mit niedrigem Testosteronspiegel (definiert als <2,2 ng/ml) zwar ein erhöhtes Risiko für ein Gleason-Muster 4-5 zum Zeitpunkt der Prostatektomie, nicht aber für das Fortschreiten der Krankheit bzw. ein biochemisches Rezidiv [9].

Weiss et al. (2008) ermittelten in einer aktuell veröffentlichten großen prospektiven Studie mit 727 Prostatakrebsfällen bei kaukasischen Männern und 889 vergleichbaren Kontrollprobanden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und Prostatakrebs [10].

Intraprostatische Androgenspiegel unter einer Testosteron-Substitutionstherapie

Marks et al. (2006) untersuchten bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus die Auswirkungen einer Testosteron-Substitutionstherapie auf das Prostatagewebe: Innerhalb der sechsmonatigen Behandlung mit Testosteronenantat i.m. stieg zwar der Serum-Testosteronspiegel in den mittleren Normbereich, doch die intraprostatische Testosteronkonzentration erhöhte sich nur unwesentlich. Bemerkenswerterweise kam es zu keinem Anstieg der DHT-Konzentration im Prostatagewebe (**Abb. 2**) [11].

Zugleich prüften Marks et al. (2006), ob bzw. inwieweit sich die biologischen Funktionen der Vorsteherdrüse unter der Testosteronsubstitution veränderten: Sie fanden keine Auswirkungen auf die Zusammensetzung des Prostatagewebes, auf verschiedene Biomarker der Zellproliferation und der Angiogenese sowie auf die Gen-Expression. Letzteres traf auch auf ausgewählte, bekanntermaßen Androgen-abhängige Gene zu. Paarweise Microarray-Analysen der Biopsieproben von vor und nach der Behandlung ergaben keine Hinweise auf differenziell regulierte Gene.

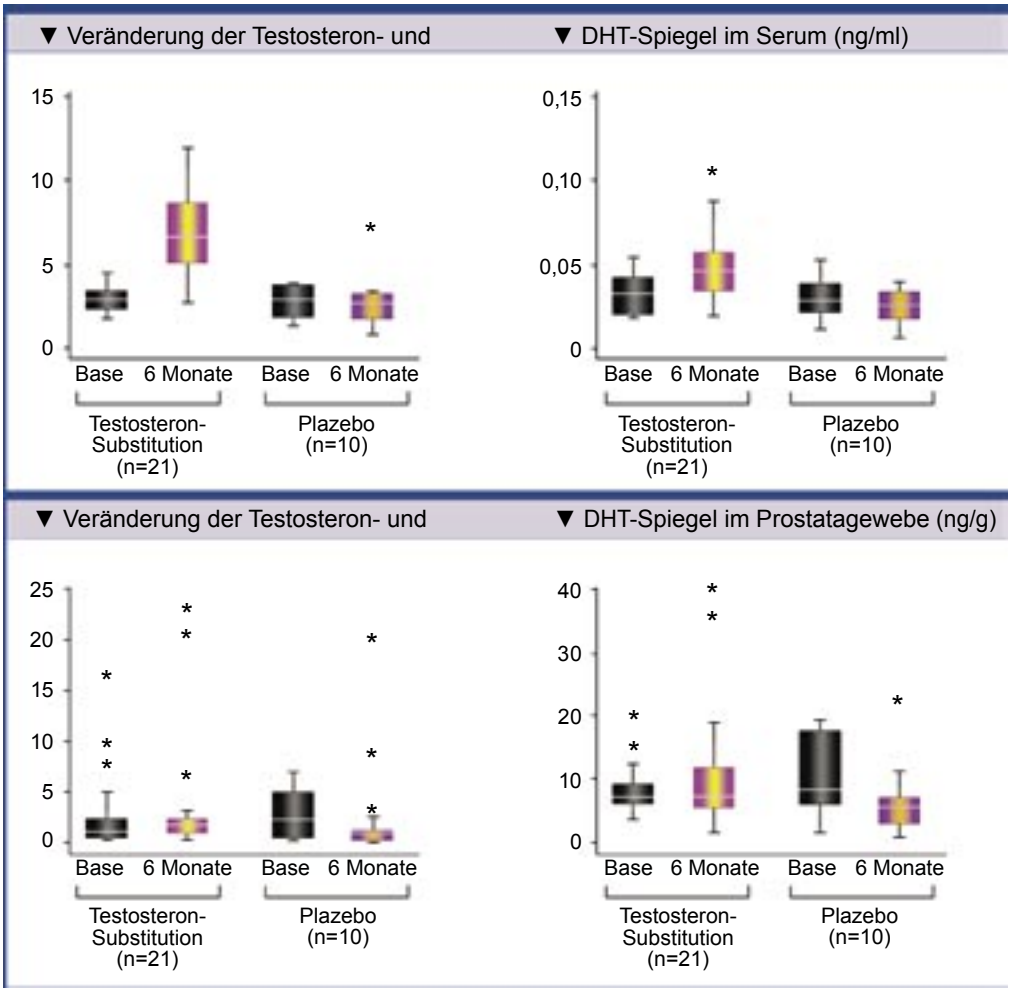


Abb. 1: Effekt einer Testosteron-Substitutionstherapie bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus auf die Konzentrationen von Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) im Serum sowie im Prostatagewebe (nach Marks LS, et al. 2006).

> Unter einer Testosteron-Substitutionstherapie bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus normalisierten sich zwar die Serum-Testosteronspiegel, es kam jedoch zu keinem Anstieg des DHT-Spiegels im Prostatagewebe [11].

In dieser Hinsicht unterschieden sich auch die wenigen „Ausreißer“, d.h. Patienten mit deutlicher Zunahme der Androgene im Gewebe, nicht.

Intraprostatische Androgenspiegel unter einer ADT

Mostaghel et al. (2007) zeigten, dass die Expression Androgen-regulierter Gene in der Prostata bei der üblicherweise durchgeführten medikamentösen Kastration nicht hinreichend effektiv supprimiert ist: Sie verglichen zum einen Gewebeproben aus der Prostata von gesunden Männern nach einmonatiger Kastration durch den GnRH-Antagonisten Acylin mit denen von entsprechenden Kontrollen nach Plazebo-Behandlung. Zum anderen untersuchten sie Prostatagewebe von Prostatakrebspatienten nach neunmonatiger neoadjuvanter ADT. Durch die medikamentöse Kastration verringerten sich die Gewebe-Androgenspiegel um ca. 75 %. Zugleich war die Expression verschiedener Androgen-abhängiger Gene erniedrigt. Doch andere Androgen-abhängige Gene wie die des Androgenrezeptors und des PSA waren weder nach kurzfristiger Kastration gesunder Männer noch nach neunmonatiger ADT von Prostatakrebspatienten supprimiert. Bei nicht optimaler Suppression der Androgenaktivität in Prostatatumoren besteht das Risiko einer Adaption der Tumorzellen an ein weitgehend Androgen-depriviertes Milieu [12].

> Sowohl in der benignen Prostata als auch in Prostatakarzinomen bewirkt Androgendeprivation keine nennenwert veränderte Expressionsrate verschiedener Androgen-abhängiger Gene [12].

Hormonell induzierte Karzinogenese im Modell humanen Prostataepithels

Hinweise auf eine Rolle der Sexualsteroidhormone bei der Entstehung von Prostatakrebs lieferten tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen Mäusen rekombinantes Gewebe aus immortalisierten, nicht tumorigenen, humanen Prostataepithelzellen (BPH-1) und Mesenchym aus dem Sinus urogenitalis von Ratten unter die Nierenkapsel implantiert wurde. Ein Teil der Tiere wurde mit Testosteron und Estradiol behandelt. Wang et al. (2001) fanden bei den mit Sexualsteroiden behandelten Tieren zahlreiche invasive Karzinome.

Anhand ihres Modells – so glauben die Autoren – lassen sich verschiedene Aspekte bei der Entwicklung der menschlichen Prostata nachvollziehen. Initial spielt hierbei die Stimulation eines induktiven Mesenchyms durch Androgene eine Rolle. Via parakrine Mechanismen wird dann die Proliferation und Differenzierung des angrenzenden Epithels angeregt, das seinerseits auf umgebende mesenchymale Zellen einwirkt, um deren Differenzierung zu glatten Muskelzellen zu induzieren [13].

Ricke et al. (2006) berichteten über die Fortführung obiger Experimente, bei denen nachgewiesen wurde, dass bei einer Behandlung der Wirtstiere von rekombinantem Gewebe aus PBH-1 und Mesenchym aus dem Sinus urinarius von Mäusen mit einem Testosteron/Estradiol-Implantat nicht nur mit hoher Inzidenz (87,5 %) eine maligne Transformation der nicht tumorigenen menschlichen Prostataepithelzellen stattfindet, sondern auch eine Metastasierung in renale Lymphknoten und entfernte Organe erfolgt.

Die Rolle der Sexualsteroide bei der malignen Transformation von BPH-1-Zellen ist nur schwierig einzuschätzen, zumal in der verwendeten Prostata-Epithelzelllinie keine Androgenrezeptoren exprimiert werden. Die Bestimmung der Plasma-Sexualsteroidspiegel zeigte ferner, dass die Entwicklung von Krebs mit hohen absoluten Sexualhormonspiegeln und einer ausgeprägten relativen Estrogendominanz verbunden war [14].

Literatur:

[1] Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E, 1994. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. Clin Endocrinol 40:341-349.

[2] Huggins C, Hodges CV, 1941. Studies on prostate cancer; I: the effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1:293-297.

[3] Morgentaler A, 2006. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. Eur Urol 50:935-939.

[4] Marks LS, Mostaghel EA, Nelson PS, 2008. Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. Urology 72:247-254.

[5] Imamoto T, Suzuki H, Yano M, et al. 2008. The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. Int J Urol 15:272-480.

[6] Carpenter WR, Robinson WR, Godley PA, 2008. Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 100:158-159.

[7] Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, 2008. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst 100:170-183.

[8] Morgentaler A, Rhoden EL, 2006. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4,0 ng/ml or less. Urology 68:1263-1267.

[9] Lane BR, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, et al. 2008. Low testosterone and risk of biochemical recurrence and poorly differentiated prostate cancer at radical prostatectomy. Urology doi:10.1016/j.urology.2008.06.001

[10] Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, et al. 2008. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. Int J Cancer 122:2345-2350.

[11] Marks LS, Mazer NA, Mostaghel EA, 2006. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism. JAMA 296:2351-2361.

[12] Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, 2007. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. Cancer Res 67:5033-5041.

[13] Wang Y, Sudilovsky D, Zhang B, et al. 2001. Human prostatic model of hormonal carcinogenesis. Cancer Res 61:6064-6072.

[14] Ricke WA, Ishii K, Ricke EA, et al. 2006. Steroid hormones stimulate human prostate cancer progression and metastasis. Int J Cancer 118:2123-2131.

Ist das Verhältnis von Serum-Testosteron zu Prostata-spezifischem Antigen bei hypogonadalen Männern ein Prädiktor für Prostatakrebs?

Seit bekannt ist, dass das Wachstum von Prostatakrebs (PCa) durch Androgendeprivation – wenn auch meist nur vorübergehend – gestoppt werden kann, wurden höhere Testosteronspiegel a priori mit einem erhöhten PCa-Risiko in Verbindung gebracht. Allerdings hielt diese Auffassung verschiedenen Überprüfungen in den letzten Jahren nicht nur nicht stand, sondern scheint sich sogar ins Gegenteil zu kehren. Diesbezüglich wurde untersucht inwieweit das Verhältnis von Serum-Testosteron zu Prostata-spezifischem Antigen (T/PSA) bei hypogonadalen Männern, die sich einer Prostatabiopsie unterziehen, von diagnostischer Bedeutung sein kann (Rhoden EL, et al. 2008):

Bei hypogonadalen Männern mit einem PSA-Wert <4,0 ng/ml ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Prostatabiopsie-Befundes umso größer, je niedriger der Testosteronspiegel ist (Morgentaler A, Rhoden EL, 2006). Von 345 hypogonadalen Männern wiesen 15 % ein PCa auf. Dieser Anteil entspricht dem in der Prostate Cancer Prevention Trial, nur dass die Männer im Durchschnitt zehn Jahre jünger waren.

Die aktuelle Analyse wurde mit den Daten einer Untergruppe von Männern aus obiger Studie durchgeführt. Es handelte sich um 184 aufeinanderfolgende Patienten mit niedrigem Testosteronspiegel (≤3,0 ng/ml) und entsprechender Symptomatik, die sich vor der Einleitung einer Testosteron-Substitutionstherapie einer Prostatabiopsie unterzogen hatten.

Niedriges T/PSA-Verhältnis unabhängiger Prädiktor für PCa

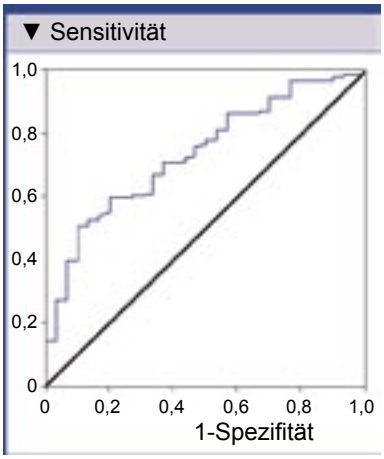
Bei 30 der 184 Studienteilnehmer wurde anhand des Biopsiebefundes ein PCa diagnostiziert. Das mittlere Alter der Männer ohne PCa betrug 58 Jahre, und das der Männer mit PCa 61 Jahre. Die mittleren PSA-Werte betrugen 1,28 ± 0,95 bzw. 2,15 ± 1,12 und die Spiegel im Serum an Gesamttestosteron 2,3 bzw. 2,2 ng/ml. In der Gruppe von Patienten ohne PCa wurde ein T/PSA-Verhältnis von 2,85 ± 2,12 und in der Gruppe mit PCa eines von 1,41 ± 0,99 errechnet.

Bei fünf Patienten wurde ein Gleason Score höher als 6 ermittelt. In vier dieser Fälle war das T/PSA-Verhältnis <0,85.

In der univariaten Analyse erhöhte sich das PCa-Risiko mit zunehmendem PSA-Wert signifikant und verhielt sich umgekehrt zum T/PSA-Verhältnis.

In der multivariaten Analyse mittels logistischer Regression erwiesen sich weder das Alter noch der unter 4,0 ng/ml liegende PSA-Wert als Prädiktoren für ein PCa. Nur das T/PSA-Verhältnis war deutlich, wie auch unabhängig vom Alter und dem PSA-Wert mit dem PCa-Risiko assoziiert (Odds Ratio 0,49 95% CI 0,29-0,83; p<0,01).

Mittels einer Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für das T/PSA-Verhältnis wurde eine Genauigkeit der Methode zur PCa-Diagnose von 74 % ermittelt (Abb.). Bei der Optimierung von Sensitivität und Spezifität ergab sich ein Schwellenwert von 1,8 für das T/PSA-Verhältnis. Dieses entspricht einer 80 %igen Sensitivität bei einer Spezifität von 60 %.



Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für das T/PSA-Verhältnis zur Prädiktion von Prostatakrebs (nach Rhoden EL, et al. 2008).

FAZIT: Ein niedriges Verhältnis von Testosteron zu Prostata-spezifischem Antigen kann bei hypogonadalen Männern mit einem PSA-Wert ≤4,0 ng/ml als unabhängiger Prädiktor für Prostatakrebs herangezogen werden.

→ In letzter Zeit mehren sich Befunde, die eine Verbindung zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und PCa mit hohem Gleason Score, einem fortgeschrittenem Stadium bei der Diagnosestellung und einer schlechten Prognose hinsichtlich Progressionsfreiheit und Überleben erkennen lassen. Als Ursache hierfür wird spekulativ ein bei niedrigem Testosteronspiegel ungünstig verändertes Milieu in der Prostata angenommen, das einem in der Entstehung begriffenen PCa veränderte Wachstumsperspektiven eröffnet.

Vorausgegangene Untersuchungen von Karamanolakis D, et al. (2006) haben gezeigt, dass das T/PSA-Verhältnis bei Männern mit einem PSA-Wert zwischen 3,0 und 10,0 ng/ml signifikant erniedrigt ist. In dieser Studie hatten 28 von 29 Männern mit PCa ein T/PSA-Verhältnis <0,95.

jfs ◄

Rhoden EL, Riedner CE, Morgentaler A, 2008. The ratio of serum testosterone-to-prostate specific antigen predicts prostate cancer in hypogonadal men. J Urol 179:1741-1745.
Morgentaler A, Rhoden EL, 2006. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen of 4,0 ng/ml or less. Urology 68:1263-1267.
Karamanolakis D, Lambou T, Bogdanos J, et al. 2006. Serum testosterone: a potentially adjunct screening test for the assessment of the risk of prostate cancer among men with modestly elevated PSA values (greater than or =3,0 and less than 10,0 ng/ml). Anticancer Res 26:3159-3166.

Wie effektiv verhindert physiotherapeutisch angeleitetes Beckenbodentraining Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie?

Mit längerfristigem, durch einen Physiotherapeuten betreuten Training der Beckenbodenmuskulatur (A) wurden gegenüber selbständiger Übungsausführung nach vorausgegangener fachmännischer Einweisung (B) erst nach Ablauf eines halben Jahres deutliche Vorteile hinsichtlich des Kontinenzstatus erzielt. Mit Maßnahme A waren nach drei Monaten 46 % und mit Maßnahme B 43 % der Männer kontinent (keine Vorlagen). Nach sechs Monaten waren es bereits 79 % bzw. 58 %. Zu Studienende nach einem Jahr waren mit A 92 % der Patienten kontinent und 72 % mit B.

Overgård M, et al. 2008. Eur Urol 54:438-448.

Der Kontinenzstatus von Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die sich einer offenen radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, wurde postoperativ nach 6 Wochen sowie nach 3, 6 und 12 Monaten ermittelt. Zwei randomisiert gebildete Interventionsgruppen A (n = 38) und B (n = 42) erhielten jeweils von Physiotherapeuten Anweisungen zur Beckenboden-Muskelkontraktion. Während den Männern in Gruppe B nur geraten wurde die Übungen selbständig fortzusetzen, erhielten die Patienten in Gruppe A über die Dauer von einem Jahr fortwährend weitergehendes Beckenbodentraining, das von einem Physiotherapeuten geleitet wurde. *Red.* ◄

Update TAX 327 Studie: Docetaxel plus Prednison versus Mitoxantron plus Prednison

Der Überlebensvorteil für Docetaxel alle drei Wochen plus Prednison (D3P) gegenüber Doceraxel wöchentlich plus Prednison (D1P) und Mitoxantron plus Prednison (MP), wie er in der TAX 327 Studie im August 2003 ermittelt wurde, hielt auch nach fortlaufendem Follow-up im März 2007 weiter an (p = 0,004).

Von ursprünglich 1 006 Männern mit einem metastasierten, hormonrefraktären Prostatakrebs waren in 2007 im März 867 verstorben. Die mittlere Überlebenszeit betrug im D3P-Arm 19,2 Monate (95 % CI, 17,5-21,3 Monate), im D1P-Arm 17,9 Monate (95 % CI, 16,2-19,2 Monate) und im MP-Arm 16,3 Monate (95 % CI, 14,3-17,9 Monate). *Red.* ◄

Berthold DR, et al. 2008. J Clin Oncol 26:242-245.

Lässt sich „nicht signifikanter Prostatakrebs“ anhand der PSA-Dichte und des Biopsiebefundes erkennen?

Bislang ist es nicht gelungen, hinreichend verlässliche Kriterien festzulegen, anhand denen entschieden werden kann, welche Männer mit lokalisiertem Prostatakrebs definitiv eine Therapie benötigen und welche nicht.

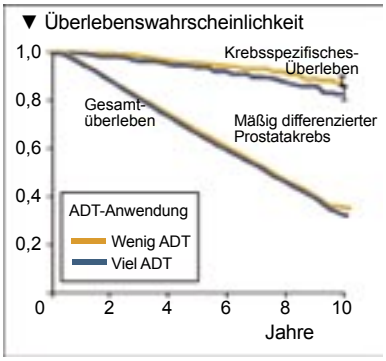
Mit einem Modell, das den Gleason Score, die PSA-Dichte und die Anzahl positiver Stanzen berücksichtigt, ließen sich in einem Patientenkollektiv retrospektiv die Kandidaten für aktive Überwachung nicht selektionieren. Nach den vorgegebenen Kriterien für Gleason Score, Anzahl positiver Stanzen und PSA-Dichte wären 67 von 274 der Tumoren (24,5 %) präoperativ als „nicht signifikant“ eingestuft worden, während das anhand der Pathologie nach radikaler Prostatektomie nur in sieben (2,6 %) Fällen zutraf. Allerdings ergaben sich ohne Einbeziehung des Anteils positiver Stanzen ein negativ prädiktiver Wert für „nicht signifikant“ von 99 %.

Loeb S, et al. 2008. Urology 72:143-147.

Anhand der Daten über PSA-Dichte, Anzahl positiver Stanzen sowie Gleason Score von 274 Männern, die sich zwischen 1999 und 2005 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, wurde anhand der pathologischen Präparate analysiert, ob sich präoperativ „nicht signifikanter“ Krebs hätte erkennen lassen. Als Kriterien für präoperativ „nicht signifikant“ wurden eine PSA-Dichte <0,15, ein Gleason Score in der Biopsie ≤6 und weniger als drei positive Stanzen festgesetzt. Postoperativ wurde „nicht signifikant“ als organbegrenzter Tumor mit einem Volumen ≤0,5 ml und das Gleason Muster nicht 4-5 definiert.

Red. ◄

Verlängertes Überleben durch Androgendeprivationstherapie an Stelle aktiver Überwachung bei lokalisiertem Prostatakrebs?



Für die Androgendeprivationstherapie (ADT) ist in der Adjuvanz zur Operation oder Bestrahlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs eine signifikant lebensverlängernde Wirkung nachgewiesen. Fraglich ist indes, ob die so genannte primäre ADT bei älteren Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs gegenüber konservativem Vorgehen (keine Op., Bestrahlung oder ADT) Überlebensvorteile bringt.

Mit primärer ADT verstarben 19,9 % der Patienten innerhalb von 10 Jahren an ihrem Prostatakrebs und ohne primäre ADT waren es 17,4 % (Hazard Ratio 1,17, 95 % CI 1,03-1,33). Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich hingegen beim 10-Jahres-Gesamtüberleben (30,2 % vs. 30,3 %). In einer Untergruppe von Patienten mit schlecht differenziertem Tumor wurde bei den ADT-Patienten eine verbesserte prostatakrebsbedingte 10-Jahres-Überlebensrate nicht aber 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate registriert.

FAZIT: Für die Mehrheit älterer Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs besteht bei Durchführung einer primären ADT gegenwärtig keine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als bei konservativer Behandlung.

Lu-Yao GL, et al. 2008. JAMA 300:173-181.

Die Studie basiert auf der IVA-Methode (Instrumental Variable Analysis) mit Daten einer bevölkerungsbasierten Kohorte von 19 271 Männern (≥66 Jahre alt) mit Prostatakrebs im Frühstadium (T1 oder T2). Eine primäre ADT wurde bei 7 867 Patienten vorgenommen und 11 404 wurden konservativ behandelt. Von 11 045 Todesfällen waren 1 560 auf den Prostatakrebs zurückzuführen. *Red.* ◄

Wie aussagekräftig ist das freie PSA bei Männern mit einem PSA-Wert unter 3 ng/ml?

Bei erhöhtem Gesamt-PSA (tPSA) im Serum ist ein niedriger Prozentsatz an freiem PSA (%fPSA) prädiktiv für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms und zugleich Hinweis auf ungünstige Tumorcharakteristika. Im finnischen Arm der European Randomized Trial for Screening of Prostate Cancer wurde ermittelt, inwieweit ein niedriger %fPSA-Wert auch bei einem tPSA-Wert <3,0 ng/ml diagnostische Relevanz besitzt.

Im Lauf einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,8 Jahren wurde bei 1,8 % der Studienteilnehmer ein Prostatakrebs diagnostiziert. In 25 % dieser Fälle lag ein Gleason Score von 7 oder darüber vor.

Männer mit %fPSA in der untersten Quartile (<14,2 %) hatten ein etwa siebenfach höheres Risiko, Prostatakrebs zu haben, als Männer in der obersten Quartile (>23,7 %). Bei einem Schwellenwert von 10 % freies PSA ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 33 % gegenüber 12 % bei einem Schwellenwert von 25 % freies PSA.

FAZIT: Bei Männern mit niedrigem tPSA im Serum erwies sich ein geringer %fPSA-Wert als aussagekräftiger Prädiktor für Prostatakrebs.

Finne P, et al. 2008. Eur Urol 54:362-370.

Die Studienpopulation umfasste 17 680 Männer im Alter zwischen 55 und 67 Jahren, bei denen das PSA-Screening zwischen 1996 und 1999 einen Wert <3,0 ng/ml ergeben hat, so dass keine weiteren Maßnahmen ergriffen wurden. Nach vier Jahren wurden die Männer zur nächsten Screening-Runde eingeladen. Zwischendurch entdeckte Prostatakarzinome wurden über das finnische Krebsregister erfasst. Die Nachbeobachtung reichte bis ins Jahr 2003. Das kumulative Prostatakrebsrisiko wurde in Abhängigkeit des %fPSA errechnet.

Regelmäßiger Geschlechtsverkehr schützt vor erektiler Dysfunktion

Das Risiko für ED verhält sich umgekehrt zur Koitus-Frequenz. Zwischen morgendlichen Erektionen und mäßiger bis schwerer ED bestand keine Verbindung.

Koskimäki J, et al. 2008. Am J Med 121:592-596.

Finnische Urologen untersuchten in der Tampere Aging Male Urologic Study prospektiv den Einfluss der Koitus-Frequenz auf das Risiko, eine ED zu entwickeln. Bewertungskriterium war die 5-Punkte-Version des International Index of Erectile Function (IIEF).

Von den 987 rekrutierten potenten Männern (55 bis 75 Jahre) hatten 32 nach dem 5-jährigen Follow-up eine mäßige bis komplette ED. Die Inzidenz war bei Männern mit weniger als einmal wöchentlich Geschlechtsverkehr 2,2-mal höher als bei Männern, die wenigstens einmal pro Woche Geschlechtsverkehr hatten. *Red.* ◄

Wirksamkeit von Sildenafil 8 h nach Einnahme

Sildenafil zeigte auch acht Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu Plazebo bei Männern mit leicht bis mäßig ausgeprägter ED signifikante Wirksamkeit.

McCullough, et al. 2008. Int J Impot Res doi:10.1038/ijir.2008.21

In zwei randomisierten, doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studien (eine davon mit Cross-over) wurde die protrahierte Wirksamkeit von 100 mg Sildenafil nach Anwendung bei Bedarf getestet. Die Probanden versuchten sieben bis neun Stunden nach der Einnahme einen Geschlechtsverkehr. *Red.* ◄

Entwickeln Männer mit LUTS vermehrt ED?

Insbesondere jüngere Männer mit Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) haben ein erhöhtes ED-Risiko.

Mondul AM, et al. 2008. J Urol 179:2321-2326.

Mondul et al. beobachteten der prospektiven Health Professionals Follow-Up Study 3 953 Fälle von ED in einem Kollektiv von 17 086 Männern.

Zusammenhänge zwischen ED und LUTS waren hauptsächlich auf Nykturie, Inkontinenz und Symptome, die auf Prostatitis hindeuten, beschränkt.

Brookes ST, et al. 2008. J Urol 179:250-255.

Brookes et al. ermittelten in der Boston Area Community Health Survey bei 71-79-jährigen Männern eine Prävalenz an LUTS von 26 % und an ED von 59 %. *Red.* ◄

Hat Ejaculatio praecox Auswirkungen auf die Sexualfunktionen der Partnerin?

Untersuchungen an Partnerinnen von Männern mit erektiler Dysfunktion haben ergeben, dass sich Störungen der Sexualfunkionen beim Mann auf die sexuelle Gesundheit der Partnerin übertragen können. In einer aktuellen Studie hatten 77 % der Partnerinnen eines Mannes mit Ejaculatio praecox zumindest eine sexuelle Störung, verglichen mit 42,7 % der Partnerinnen von Männern ohne Sexualstörung. Am häufigsten waren Probleme mit der sexuellen Erregbarkeit (55,2 %) und Schwierigkeiten, zum Orgasmus zu gelangen (51,9 %).

Hobbs K, et al. 2008. Int J Impot Res 20:512-517.

Befragt wurden 139 Partnerinnen von Männern, die in den USA und Spanien an einer Studie im Rahmen der Entwicklung eines Diagnoseverfahrens für Ejaculatio praecox teilnahmen sowie 89 altersgleiche Frauen mit Partnern ohne Sexualstörung. *Red.* ◄

Bedeutung einer Arteria pudendalis accessoria für die Blutversorgung des Penis

Anhand von Pharmakoangiogrammen wurde bei 28 ED-Patienten (79 35 %) eine Arteria pudendalis accessoria nachgewiesen, die in der Mehrheit der Fälle aus der A. obturatoria hervorging. Die akzessorischen Arterien schienen bei 15 dieser 28 Männer der dominante penile Blutzufluss zu sein. In drei Fällen übernahm eine Arteria pudendalis accessoria die alleinige Blutversorgung des Penis.

Nehra A, et al. 2008. J Urol 179:2317-2320.

Dass eine akzessorische A. pudendalis offenbar die dominante Rolle in der penilen Blutzufuhr übernimmt, ist ein Indiz für die physiologische Bedeutung solcher Gefäße im Rahmen der erektilen Funktion. Ihr Erhalt bei einer radikalen Prostatektomie dürfte daher zur Vermeidung von erektiler Dysfunktion von erheblicher Bedeutung sein. *Red.* ◄

Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) bei transsexuellen Frauen

Postoperative Mann-zu-Frau-Transsexuelle litten mit 34 % häufiger unter HSDD als prämenopausale Kontrollprobandinnen (23 %). Doch anders als bei den ovulierenden Frauen spielten bei den transsexuellen Frauen niedrige Spiegel an Gesamt- und berechnetem freien Testostern hierbei keine Rolle.

Elaut E, et al. 2008. Eur J Endocrinol 158:393-399.

Als Arbeitshypothese war davon ausgegangen worden, dass das Fehlen der ovariellen Androgenproduktion in Verbindung mit einem durch die Estrogentherapie bei transsexuellen Frauen erhöhten Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG)-Spiegel die Konzentration an freiem Testosteron stark erniedrigt ist und zu HSDD führt.

Bestimmt wurden Testosteron, Luteinisierungshormon (LH) und SHBG bei 62 transsexuellen Frauen und 30 ovulierenden Frauen (frühe Follikelphase) und in beiden Gruppen anhand validierter Fragebögen sexuelles Verlangen und sexuelle Zufriedenheit ermittelt.

In der Gruppe transsexueller Frauen wurden deutlich niedrigere Spiegel an Gesamt- und freiem Testosteron gemessen als in der Gruppe der ovulierenden Frauen. Für ovulierende Frauen ergab sich sowohl ein Zusammenhang zwischen Gesamt- als auch freiem Testosteron mit dem sexuellen Verlangen (p=0,006 bzw. p=0,003). Bei den transsexuellen Frauen fanden sich trotz niedriger Spiegel an freiem Testosteron keine entsprechenden Zusammenhänge (p=0,64 bzw. p=0,82). *Red.* ◄

Langzeiteffekte der Glans-penis-Vergrößerung bei Ejaculatio praecox

Fünf Jahre nach Vergrößerung der Glans penis durch Injektion von Hyaluronsäure-Gel bei Patienten mit Ejaculatio praecox waren die Implantate gut erhalten und dämpften effektiv die Hypersensitivität des Penis.

Kwak TI, et al. 2008. Int J Impot Res 20:425-428.

Patienten mit Ejaculatio praecox (n=38) die sich einer Vergrößerung der Glans penis unterzogen hatten, standen für ein Follow-up nach fünf Jahren zur Verfügung.

Die mittlere intravaginale Latenzzeit (IELT) betrug präoperativ 84,2 Sek. Nach sechs Monaten Follow-up war sie auf 376,7 Sekunden angestiegen und hielt sich nach fünf Jahren noch bei 352,2 Sekunden. Von den Patienten äußerten 76 % und von den Partnerinnen 63 % ihre Zufriedenheit mit der Maßnahme. Im Vergleich zu einer Untersuchung nach sechs Monaten hatte sich der Umfang der Glans penis lediglich um ca. 15 % verringert. Dies spricht für die Langlebigkeit von Hyaluronsäure-Gel gegenüber anderen Füllstoffen wie Fettgewebe oder Kollagen. *Red.* ◄

Antibiotika-Verschreibungen bei Männern mit Prostatitis

Nur etwa 5 % bis 10 % aller Fälle von Prostatitis lassen sich auf eine akute oder chronische bakterielle Infektion zurückführen. In der weit überwiegenden Zahl der Fälle handelt es sich um eine chronische abakterielle Prostatitis, das so genannte chronische Beckenbodenschmerzsyndrom, bei dem der routinemäßige Einsatz eines Antibiotikums nicht indiziert ist. Inwieweit in dieser Indikation dennoch Antibiotika verordnet werden, wurde anhand von Daten der amerikanischen Veterans Health Administration untersucht (Taylor BC, et al. 2008):

Anhand von Daten der amerikanischen Veterans Health Administration wurde die Häufigkeit der Antibiotika-Verschreibungen bei chronischem Beckenbodenschmerzsyndrom ermittelt. Hierbei wurden Fälle von akuter/infektiöser Prostatitis und einer Infektion des Harntraktes ausgeschlossen und davon ausgegangen, dass es sich bei den restlichen Fällen von Prostatitis um ein chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom gehandelt hat.

Männer mit Beckenbodenschmerzsyndrom wurden mehrheitlich mit Antibiotika behandelt

In der Analyse wurden 23 037 Patienten mit chronischem Beckenbodenschmerzsyndrom einer Kohorte von 4 603 184 Patienten ohne chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom gegenübergestellt.

Deutlich mehr Männer hatten im Verlauf des Jahres, in dem bei ihnen ein chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom diagnostiziert worden war, ein orales Antibiotikum erhalten als Männer ohne chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom im selben Jahr (69 % versus 14 %). Für die bei Prostatitis am häufigsten verordneten Fluorochinone waren es 49 % versus 5 %.

FAZIT: In der amerikanischen Untersuchung wurden 69 % der Patienten, bei denen wahrscheinlich ein chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom vorlag, mit einem oralen Antibiotikum behandelt.

→ Auch wenn sich die Daten aus den USA unter Umständen nicht vollständig mit den Verhältnissen in anderen Ländern decken, werfen sie insgesamt doch ein Licht auf den weithin zu großzügigen Umgang mit Antibiotika. Diese Verschreibungspraxis hat sich auch in zahlreichen anderen Indikationsgebieten „eingeschlichen". Sie trägt zur Erzeugung und Verbreitung von Resistenzen bei und sollte in jedem einzelnen Fall kritisch überdacht werden.

International werden heute mehrere Prostatitis-Syndrome nach der National-Institutes-of-Health (NIH)-Klassifizierung unterschieden (**Tabelle**). Die Unterscheidung der CP/CPPS Typ III in entzündlich (IIIA) und nicht-entzündlich (IIIB) ist allerdings noch nicht endgültig bestätigt. Männer mit CP/CPPS (Ausschluss einer chronischen bakteriellen Prostatitis) weisen statistisch in allen Fraktionen des 4-Glas-Tests – nicht jedoch in Samenproben – eine höhere Leukozytenzahl auf als Kontrollpersonen. Da aber auch bei einem relativ hohen Prozentsatz asymptomatischer Männer Leukozyten vorzufinden sind, lassen sich aus deren Nachweis bei Patienten kaum Informationen gewinnen, die hinsichtlich der Therapie von Nutzen sein könnten.

Gemäß einer europäischen Übereinkunft aus dem Jahr 1998 ist ein Therapieversuch mit Antibiotika bei dem entzündlichen CPPS (Typ IIIA), nicht aber bei dem nicht-entzündlichen CPPS (Typ IIIB) gerechtfertigt. Weithin herrscht allerdings die Meinung vor, dass der Einsatz von Antibiotika bei CP/CPPS keinen Wert hat.

jfs ◄

Tabelle: Klassifikation der Prostatitis

Kategorie	Bezeichnung	Charakteristik
I	Akute bakterielle Prostatitis	Akute Infektion der Prostata, Erreger aus Urinproben isolierbar
II	Chronische bakterielle Prostatitis	Charakterisiert durch wiederkehrende Infektionen des Harntrakts
III	Chronische abakterielle Prostatitis/Beckenbodenschmerzsyndrom (chronic pelvic pain syndrome) CP/CPPS	Über 3 Monate andauernde Schmerzen in der Beckenregion, ohne dass uropathogene Bakterien mittels Standardtechniken nachgewiesen werden konnten
IIIA	Entzündlich bedingte chronische Prostatitis	Erhebliche Anzahl von Leukozyten im Prostataexprimat, im Urin nach Prostatamassage oder im Samen
IIIB	Nichtentzündliches chronisches Schmerzsyndrom	Kein Nachweis von Leukozyten im Prostataexprimat, im Urin nach Prostatamassage oder im Samen
IV	Asymptomatische Prostatitis	Leukozyten im Prostataexprimat, im Urin nach Prostatamassage, im Samen oder Prostatagewebe bei asymptomatischen Männern (Zufallsbefund)

Taylor BC, Noorbaloochi S, McNaughton-Collins M, et al. and the Urologic Disease in America Project. 2008. Excessive antibiotic use in men with prostatitis. Am J Med 121: 444-449.
Weidner W. 2004. Treating chronic prostatitis: antibiotics no, alpha-blockers maybe. Ann Intern Med 141:639-640.

Veränderung des Gen-Expressionsmusters der Prostata durch Interventionen bei Ernährung und Lebensstil

Ergebnisse aus epidemiologischen und prospektiven Studien haben erkennen lassen, dass die Progression von Prostatakrebs durch grundlegende Veränderungen der Ernährungsweise und des Lebensstils positiv beeinflusst werden kann. Bislang gibt es allerdings kaum Erkenntnisse über molekulare Mechanismen, die dem zugrunde liegen. Um basale Daten für deren Erforschung zu schaffen, wurden Veränderungen der Gen-Expression in der Prostata bei Männern mit einem nicht behandelten Prostatakarzinom unter aktiver Überwachung im Rahmen einer tiefgreifenden Ernährungs- und Lifestyle-Intervention registriert (Ornish D, et al. 2008):

Für die Gene Expression Modulation by Intervention with Nutrition and Lifestyle (GEMINAL) Study wurden 31 Prostatakrebs-Patienten im Alter von 49 bis 80 Jahren (mittleres Alter 62,3 Jahre) rekrutiert. In allen Fällen lag ein Gleason Score von 6 vor, und die Männer hatten sich gegen eine Behandlung und für aktive Überwachung entschieden. Zum Zeitpunkt der basalen Biopsie lag der mittlere PSA-Wert bei 4,6 ng/ml.

Die Intervention beinhaltete eine fettarme, vollwertige, überwiegend pflanzliche Ernährung, Stressbewältigungstechniken, ein moderates körperliches Trainingsprogramm und die Teilnahme an einem psychosozialen „Group Support".

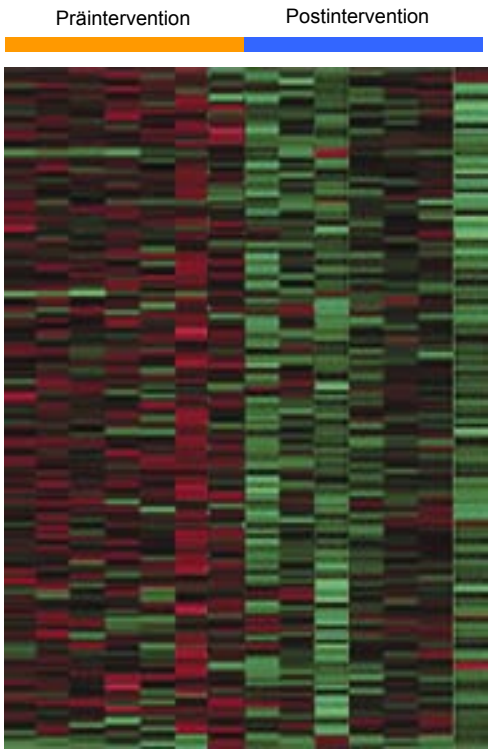
RNA-Präparationen von nicht tumorösem Prostatagewebe aus dem Biopsiematerial, das von jedem Patienten jeweils vor und nach der dreimonatigen Intervention erhalten wurde, dienten nach Umwandlung in komplementäre DNA zur Erstellung von Gen-Expressionsprofilen mit Microarrays.

Veränderungen des Gen-Expressionsmusters mit Hinweis auf antitumoröse Effekte

Der therapeutische Nutzen der Ernährungs- und Lebensstil-Intervention machte sich bei einigen kardiovaskulären Risikofaktoren deutlich bemerkbar. Signifikant verbesserte Werte wurden beim BMI, Bauchumfang, systolischen und diastolischen Blutdruck und Serum-LDL-Spiegel registriert. Andererseits sank der Serum-HDL-Spiegel ebenfalls signifikant. Ferner besserten sich verschiedene psychologische Variablen. Der PSA-Wert verringerte sich nur insignifikant.

Bei der Microarray-Auswertung wurden in den Proben nach dreimonatiger Intervention im Vergleich zum Basiswert 48 hoch- und 453 herunterregulierte Transkripte identifiziert. Anhand von Pathway-Analysen ließ sich erkennen, dass durch diese Veränderungen offenbar in biologische Prozesse, denen eine entscheidende Bedeutung bei der Tumorigenese zukommt, eingegriffen wird. Zu den herunterregulierten Genen gehören solche, die im Proteinmetabolismus, bei der Modifizierung von Proteinen, im intrazellulären Proteinverkehr und der Phosphorylierung funktioneller Proteine eine Rolle spielen.

Eine Reihe von Onkogenen aus der *RAS*-Familie waren nach der Intervention herunterreguliert. Eines dieser Onkogene, RAN (ras-related nuclear protein), fungiert vermutlich als Koaktivator des Androgenrezeptors. Seine Expression im Tumorgewebe ist erhöht. Für RAN sind zudem Funktionen bei der Kontrolle der DNA-Synthese und bei der Zellteilung beschrieben worden.



Beispiel für die Darstellung von Microarray-Daten durch eine Heat-Map.

FAZIT: Bei einschneidenden Ernährungs- und Lebensstil-Interventionen kommt es zu Veränderungen des Gen-Expressionsmusters, die auf antitumoröse Effekte hindeuten könnten.
→ Obwohl es sich bei dieser Pilotstudie nicht um randomisierte, kontrollierte Untersuchungen handelte, liefern die Ergebnisse dennoch wertvolle Anhaltspunkte für zukünftige Prüfungen, in denen es zu ermitteln gilt, welche normalen und/oder malignen Zellen auf Ernährungs- und Lebensstil-Veränderungen reagieren. Ferner steht der Nachweis aus, dass sich die Veränderungen im Gen-Expressionsmuster auch in einer veränderten Expression der entsprechenden Proteinprodukte wiederfindet. *jfs* ◄

Ornish D, Magbanua MJM, Weidner G, et al. 2008. Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. Proc Natl Acad Sci USA 105:8369-8374.

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

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

An der Studie beteiligten sich 32 Männer (35-70 Jahre) mit einem metabolischen Syndrom und einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 sowie einem unterhalb der Norm liegenden Spiegel an freiem Testosteron. Alle Patienten waren angehalten, eine mediterrane Ernährungsweise einzuhalten und ein Trainingsprogramm (3x30 Min. strammes Gehen plus 3x15 Min. Muskeltraining pro Woche) durchzuführen. Zweimalige Kontaktierung der Männer pro Woche diente der Motivationsverstärkung. Die verhaltenstherapeutischen Maßnahmen wurden bei 16 Teilnehmern durch die Anwendung von Testogel® (50 mg/Tag) ergänzt.

Testosteronausgleich steigert positive verhaltenstherapeutische Effekte

In der Gruppe mit Testosteronsubstitution lag der Serum-Testosteronspiegel vor Behandlungsbeginn bei 10,5 nmol/l und zu Studienende bei 15,4 nmol/l, während er in der Gruppe mit alleiniger Lebensstil-Intervention mit 10,4 bzw. 11,2 nmol/l nahezu konstant blieb.

Der Bauchumfang verringerte sich in der Gruppe mit zusätzlicher Testosteronsubstitution gegenüber der Gruppe, die lediglich das Ernährungs- und Bewegungsprogramm absolvierte, um mehr als das Doppelte von 107,9 auf 93,3 cm vs. 105,7 auf 99 cm (**Abb. 1**).

Positive Effekte bezüglich des Fettstoffwechsels machten sich bei zusätzlichem Testosteronausgleich signifikant stärker bemerkbar als bei alleiniger Lebensstil-Intervention. Nur mit Lebensstil-Intervention plus Testosteronausgleich gelang es den Serum-Triglyzeridspiegel unter den von der IDF festgelegten Zielwert zu drücken (**Abb. 2**). Insbesondere die sehr deutliche Erhöhung des HDL-Cholesterins von 40,7 auf 57,5 mg/dl in der Testosteron-Gruppe sollte sich gefäßprotektiv auswirken. Die Erhöhung des HDL-Cholesterins von 38,6 mg/dl auf 47,2 mg/dl als Ergebnis alleiniger Lebensstil-Änderung fiel hingegen nur etwa halb so deutlich aus (**Abb. 3**).

Der prozentuale Anteil von HbA_{1c} am Gesamthämoglobin, der als Maß für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel herangezogen wird, verringerte sich durch den veränderten Lebensstil signifikant. Nochmals signifikant niedriger war der HbA_{1c}-Wert in der Patientengruppe mit Testosteronausgleich (**Abb. 4**).

Verhaltenstherapeutische Maßnahmen allein haben vielfache positive Effekte bezüglich des metabolischen Syndroms und des Diabetes mellitus. Eine angestrebte Gewichtsreduktion erfordert allerdings die Schaffung eines günstigen hormonellen Milieus. Durch gesunden Lebensstil in Verbindung mit einem Testosteronausgleich lässt sich die bei Diabetikern oftmals stattfindende Multimedikation beschränken.

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

→ Erst durch den Ausgleich eines eventuellen Testosteronmangels werden Typ-2-Diabetiker in eine die Insulinsensitivität, die Lipolyse und den Muskelaufbau fördernde hormonelle Konstellation versetzt. *jfs* ◄

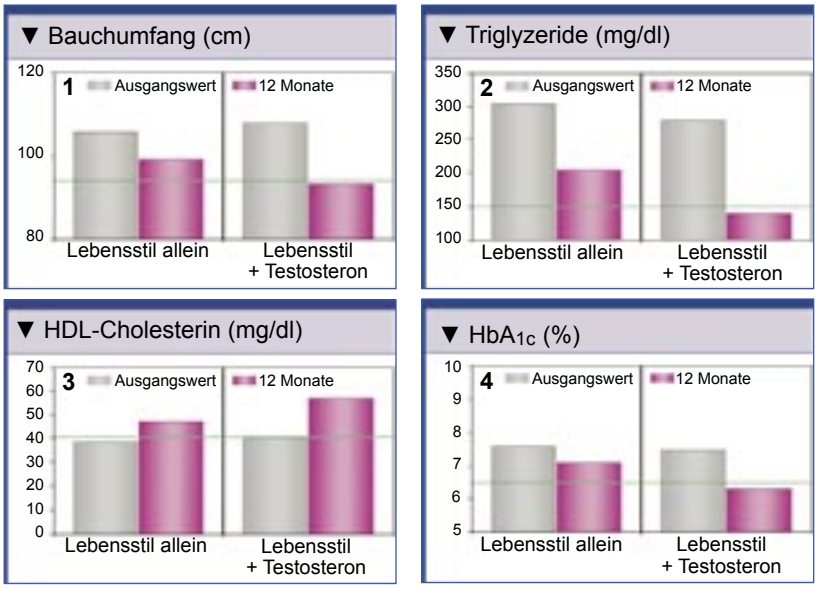


Abb. 1-4: Bauchumfang (**1**), Triglyzeride (**2**), HDL-Cholesterin (**3**) und HbA_{1c} (**4**) bei 32 Männern mit neu diagnostiziertem Diabetes Typ 2 vor und nach einem Jahr Ernährungs- und Bewegungsprogramm („Lebensstil") vs. Lebensstil plus Testosteron (Testogel® 50 mg/d). Die gestrichelten grünen Linien geben die von der International Diabetes Federation (IDF) festgelegten Zielwerte an [nach Heufelder A, et al. Endocrine Society Abstract Book: 151 (2007)].

Saad F, Gooren L, Heufelder A, 2007. Testosterone enhances the effects of lifestyle modifications in hypogonadal men with newly diagnosed type 2 diabetes. jmhg 4:365 (abstract).

Mit reichlich Folat mehr euploide Spermien

Für Frauen mit Kinderwunsch wird seit geraumer Zeit eine ausreichende Folatversorgung propagiert. Möglicherweise ist dieser Rat auch für den Partner angebracht: Nach einer Untersuchung aus Kalifornien sinkt die Aneuploidierate der Spermatozoen mit steigender Folataufnahme (Young SS, et al. 2008):

Bei Frauen mit Störungen im Folat-Metabolismus ist das Risiko, ein Kind mit Trisomie 21 zur Welt zu bringen, erhöht. Über den paternalen Einfluss auf kindliche Aneuploidien in Verbindung mit Folat und anderen Mikronährstoffen herrscht weitgehend Unkenntnis. Schätzungen zufolge weisen 1 bis 4 % der Spermien gesunder Männer Aneuploidien auf, dabei besteht eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite. Unter einer Chemotherapie und bei Exposition mit bestimmten Pestiziden erhöht sich die Aneuploidierate. Zum Einfluss von Alter, Nikotin-, Alkohol- und Koffeinkonsum sind widersprüchliche Ergebnisse publiziert. Die Rolle der Ernährung auf die Entwicklung der männlichen Keimzellen – speziell die Rolle der Vitaminversorgung – ist weitgehend unerforscht. Bei Mäusen wurde nach diätetischer Supplementierung mit Vitamin E und C eine verminderte Aneuploidierate in Oozyten beschrieben. Bei Ratten soll ein Zinkdefizit mit vermehrten DNA-Strangbrüchen in Spermien einhergehen. In Lymphozyten wurden bei Folatmangel vermehrt chromosomale Instabilität und Aneuploidien nachgewiesen.

Bei 89 gesunden, nicht rauchenden Männern im Alter zwischen 20 und 80 Jahren haben kalifornische Kliniker jetzt versucht, die Auswirkungen einer verbesserten Vitaminversorgung auf die Euploidierate von Spermien zu bestimmen. Die Teilnehmer – jeweils 15 Männer aus den entsprechenden Lebensdekaden – waren Angestellte oder ehemalige Angestellte aus den Universitätslabors. Die Ernährungsgewohnheiten sowie die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wurden in Fragebögen erhoben. Das Schwergewicht lag auf der Zufuhr von Zink, Folat, Vitamin C, E und b-Karotin. Die Spermatozoen wurden per FISH-Technik auf drei Chromosomen geprüft: X, Y und 21.

Abnahme der Aneupoidieraten um 30 %

Die Männer mit dem höchsten Folsäurekonsum (>700 µg/die) wiesen um bis zu 30 % weniger aneuploide Spermatozoen auf, verglichen mit der Gruppe, die am wenigsten Folat zu sich nahm. Bei kontinuierlichen Analysen zeigte sich eine inverse Korrelation: Pro 100 µg Folat nahm die Aneuploidierate um 3,6 % ab.

Die Häufigkeit der drei untersuchten Aneuploidien nahm ab: Disomie X und Trisomie 21 um jeweils 30 %, die Sex-Nullisomie um 26 %.

Bei Männern, die keine Nahrungsergänzungsmittel zu sich nahmen, wurde keine signifikante Assoziation zwischen Folataufnahme und Aneuploidierate nachgewiesen – wohl aufgrund der insgesamt relativ niedrigen Spiegel.

Für Antioxidantien und Zink waren Verbindungen mit den untersuchten Chromosomendefekten nicht einheitlich nachzuweisen.

FAZIT: Es wurden erstmals positive Auswirkungen einer folatreichen Ernährung auf das Erbgut in Spermatozoen beschrieben.
→ Diese Ergebnisse sollten nach Meinung der Autoren unbedingt an größeren Fallzahlen verifiziert werden. Wenn sich die Resultate bestätigen, sollte die empfohlene Tageseinnahme von Folat von bisher 400 µg – zumindest für Männer mit Kinderwunsch – nach oben korrigiert werden. *Le* ◄

Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM, et al. 2008. The association of folate, zinc and oxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. Hum Reprod 23:1014–1022

Kommentar:

Folsäure steht schon seit mehr als 30 Jahren immer wieder im Mittelpunkt andrologischer Untersuchungen, die sich mit der Beeinflussung der Spermaqualität infertiler Männer befassen.

Der Ansatz erschien gerade deshalb viel versprechend, weil es sich um eine diätetische Maßnahme handelt und Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind. Rationale für solche Überlegungen ist die Bedeutung der Folsäure für die Synthese von DNA und RNA sowie der Aminosäuren Cystein und Methionin. Außerdem hat Folsäure antioxidative Wirkungen und ist an apoptotischen Prozessen beteiligt. Die Datenlage bezüglich der Verbesserung der Spermaqualität ist aber uneinheitlich. Positive Effekte auf die Spermienkonzentration sind immer noch nicht einwandfrei erwiesen. In der Studie von Young et al. (2008) wird nun ein neuer Zielparameter von Folsäure untersucht. Unter Berücksichtigung der vielfältigen Wirkungen von Folsäure auf den Zellstoffwechsel scheint ein Zusammenhang mit der Aneuploidierate in Spermien auch nicht zu abwegig zu sein. Natürlich müssen die Ergebnisse an größeren Zahlen behandelter Männer kontrolliert werden. Sollten sie sich bestätigen, ließe sich ein neues Feld andrologischer Therapien eröffnen. Sinnvoll wäre ja grundsätzlich nicht nur eine Therapie zur Besserung der Standardsamenparameter sondern auch von Spermienfunktionen und nun auch eventuell genetischer Parameter. Es wäre denkbar, dass damit zudem ein prophylaktischer Therapieansatz für ältere Männer oder Patienten mit Exposition gegenüber Umweltnoxen zur Verfügung stehen könnte. Dennoch gilt: Verfrühte enthusiastische Berichte über neue andrologische Therapien, die sich später als nicht effektiv herausstellten, hat es schon vielfach gegeben. Es bleibt daher auch bezüglich der Folsäure abzuwarten, was weitere Studien bringen!

Prof. Dr. med. F.-M. Köhn

Prof. Dr. med. F.-M. Köhn, Andrologicum München, Burgstr. 7, 80331 München, Tel.: 089 29160655, E-Mail: info@andrologicum.com

Dickmacher: Zu kurzer und zu schlechter Schlaf

Chronischer Schlafmangel und schlechte Schlafqualität dürften nach Auffassung von Prof. Eve van Cauter (Chicago) an der heutigen epidemisch verbreiteten Adipositas und der rasanten Zunahme von Diabetes nicht ganz unbeteiligt sein.

Das chronische Schlafdefizit sieht die Referentin als eine Begleiterscheinung der neuen „24-Stunden-Gesellschaft“ an. Aus epidemiologischen Studien ist bereits ein Zusammenhang zwischen „kurzen Nächten“ und einem erhöhten Body Mass Index bekannt, der auch nach Berücksichtigung der unterschiedlichsten Einflussfaktoren bestehen bleibt.

Lange Arbeitstage, nächtliche Diskoexzesse – bei der jüngeren Generation ist Schlafmangel schon fast die Regel. Bei den Älteren wiederum bestehen häufig Schlafprobleme. Angesichts der steigenden Lebenserwartung ist eine Zunahme dieser Störungen abzusehen.

Untersuchungen bei Gesunden zufolge führt eine verkürzte Nachtruhe von vier bis sechs Stunden zu negativen Auswirkungen auf die Glukose-Homöostase: Die Insulin-Sensitivität sinkt rasch und ausgeprägt, ohne dass eine adäquate Kompensation der β-Zell-Funktion eintritt – was einem erhöhten Diabetes-Risiko gleichkommt.

Diese negativen Auswirkungen scheinen durch eine Reihe von Faktoren vermittelt zu werden, darunter eine vermehrte Sympathikus-Aktivität, verminderte Glukose-Aufnahme des Gehirns und erhöhte morgendliche Kortisolspiegel.

Auch ein ausreichend langer, aber qualitativ schlechter Schlaf wird mit einem erhöhten Diabetes-Risiko in Verbindung gebracht: Durch die selektive Suppression der „non-REM“ oder slow-wave-Stadien – eine erbliche Störung – wird die Insulin-Empfindlichkeit sehr schnell signifikant vermindert. Auch prospektive Studien bei Kindern und Erwachsenen zeigen mehrheitlich eine Beziehung zwischen Schlafstörungen und erhöhtem Diabetes-Risiko auf.

Chronischer Schlafmangel wirkt sich zusätzlich auf die neuroendokrine Kontrolle des Appetits aus: Werden Kalorienzufuhr und Energieverbrauch kontrolliert, besteht offensichtlich eine negative Korrelation zwischen Leptinspiegeln und Schlafdauer. In einer randomisierten Crossover-Studie, bei der die Teilnehmer zwei Nächte nur vier oder aber die normalen acht Stunden schlafen durften, fielen während der kurzen Nächte die Leptinspiegel ab und die Ghrelin-Konzentrationen stiegen an. Das veränderte Verhältnis beider Hormone korrelierte streng mit verstärktem Hungergefühl – d.h. die „Kalorienanzeige“ ist gestört.

Ob sich die Adipositaswelle allerdings allein durch mehr Schlaf eindämmen lässt, darf bezweifelt werden. Als guter Anfang eines Programms ist mehr Schlaf aber sicher eine gute Idee – körperliche Aktivität vorweg macht müde. Der Hunger wird dann einfach verschlafen. Süsse Träume machen per se nicht dick. *Le* ◄

Dänen doch nicht „schleichend unfruchtbar“

Die medienträchtigen Meldungen über die abnehmende Fruchtbarkeit der Männer sind wissenschaftlich wohl nicht haltbar. „Die wichtigste Korrelation zur sinkenden Geburtenrate weltweit ist die zunehmende Erziehung und Bildung von Frauen“, formulierte Professor Eberhard Nieschlag (Münster) vor der Presse. Und stellte gleich auch noch neue Daten der Kopenhagener Arbeitsgruppe zur Spermiendichte in Dänemark vor, die seit zehn Jahren unverändert ist.

Für Entwarnung in puncto Fruchtbarkeit der Männer hat ausgerechnet dieselbe „Truppe“ gesorgt, die vor gut zehn Jahren mit „alarmierenden Meldungen“ zur Abnahme der männlichen Fertilität Furore gemacht hat. Noch im November erklärte Professor Niels Skakkebaek aus Kopenhagen bei Jahreskongress des Dachverbands Reproduktionmedizin und –biologie in Bonn, die Hinweise auf eine schleichende Schädigung der männlichen Fertilität durch Umwelteinflüsse würden sich „verdichten“. Beim Vergleich von Geburtskohorten in Dänemark hatte der Androloge vor mehr als zehn Jahren für Schlagzeilen gesorgt, als er eine kontinuierlich abnehmende Samendichte bei dänischen Männern publizierte.

Kritiker halten dem entgegen, dass die Rahmenbedingungen der Ejakulatgewinnung nicht standardisiert sind: Die Samendichte ist abhängig von der Karenzzeit, was in den Studien kaum kontrolliert wurde. Auch die Methoden zur Spermiogramm-Aus-

wertung waren nicht standardisiert und Ergebnisse aus verschiedenen Zeiträumen damit kaum vergleichbar, so Nieschlag weiter.

Die Vorwürfe hat sich die Kopenhagener Arbeitsgruppe offensichtlich zu Herzen genommen und beim Kongress jetzt neue Daten vorgelegt. Bei der Untersuchung wurden die Spermien einer ausreichenden Zahl Männern über zehn Jahre regelmäßig und mit streng kontrollierten Verfahren geprüft. Das überraschende Ergebnis präsentierte Dr. Niels Jörgensen in Berlin: Die Spermienkonzentration blieb über den gesamten Zeitraum konstant, im Mittel wurden 46 Millionen Spermatozoen pro Milliliter Ejakulat gezählt.

Zur Verwirklichung ihres Kinderwunsches nehmen die Dänen – prozentual und EU-weit gesehen – am häufigsten die Dienste der Reproduktionsmedizin in Anspruch. *Le* ◄

Ältere Männer – schlechtere Erfolge bei Insemination

Neben dem mütterlichen Alter spielt offensichtlich doch auch das paternale Alter beim Erfolg einer Insemination (IUI) eine Rolle: Ist der Vater „in spe“ über 35 Jahre alt, dauert es signifikant länger, bis eine Schwangerschaft eintritt. Zusätzlich ist die Abortrate signifikant höher.

Zu diesem Ergebnis kamen Dr. Stephanie Belloc und Kollegen (Paris) mit Hilfe einer multivariaten Analyse von 12 236 Paaren, die sich im Eylau Zentrum innerhalb von fünf Jahren (2002 bis 2006) einer homologen IUI unterzogen hatten. Es bestätigte sich der bekannte negative Alters-Effekt bei Frauen: Die Schwangerschaftsraten bei über 35-Jährigen lagen mit 8,9 % deutlich niedriger als bei Jüngeren (14,5 %), auch die Abortrate stieg altersassoziiert.

Fast genauso stark wirkte sich allerdings das paternale Alter aus: Verglichen mit Patienten um 35 Jahre fiel beim Einsatz von Samenproben von über 45-Jährigen die Schwangerschaftsrate von 14,4 auf 9,3 % ab. Die Abortrate wiederum stieg bereits signifikant ab einem Alter des Partners von 35 Jahren an. *Le* ◄

Rasieren gefährdet Kondom

Sollen Kondome ihre Funktion erfüllen, müssen sie erheblichen Reibungskräften widerstehen können. Besonders kratzfest sind sie offensichtlich aber nicht, wie eine Untersuchung der Universitäts-Frauenklinik Bochum nahe legt.

Dass die Notfallkontrazeption und der Behaarungsstatus junger Frauen in der Genitalregion etwas miteinander zu tun haben – auf diesen Zusammenhang muss man erstmal kommen. Das Verdienst hiefür kommt dem aufmerksamen Team um Dr. Alexander Keck zu. Bei rund 300 Fällen postkoitaler Kontrazeption war den Frauenärzten aufgefallen, dass überproportional viele Patientinnen, die sich wegen zerrissener Kondome einer Notfallkontrazeption unterzogen, ihre Schamhaare weitgehend oder komplett entfernt hatten. Den vermuteten Zusammenhang haben die Kliniker bei 56 Patientinnen retrospektiv überprüft.

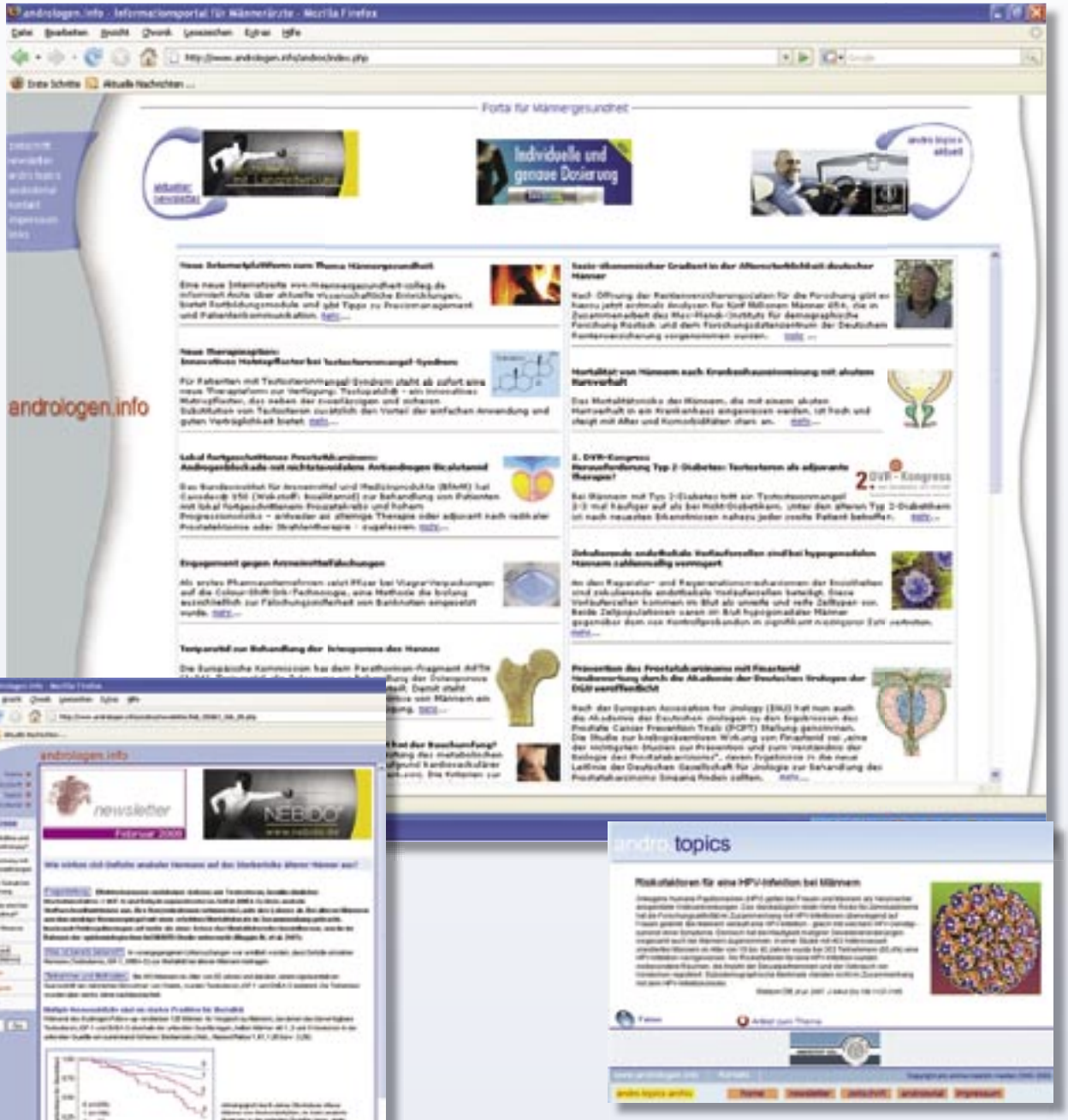
Wie der Frauenarzt bei der 207. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Bochum erläuterte, erfolgte eine Differenzierung nach der Indikation zur Notfallkontrazeption; gerissene Kondome machten zwei Drittel der Fälle aus. Von allen Patientinnen waren zwei Drittel komplett enthaart („brazilian style“), das restliche Drittel wies ein mehr oder weniger stark modelliertes Bild der Schambehaarung („ticket métro“) auf. Nicht ganz überraschend: Die komplett enthaarte Gruppe war im Durchschnitt deutlich jünger. Die mittlere Altersdifferenz von rund sieben Jahren erwies sich als statistisch signifikant.

Fassbare Unterschiede zwischen den Gruppen auch bei den Indikationen zur Notfallkontrazeption mit einem deutlich gesteigerten Risiko für Kondomdefekte war bei kompletter Enthaarung: 75 % der „glatt rasierten“ Patientinnen suchten wegen eines gerissenen Kondoms akut Hilfe (28 von 37 Frauen), während die Frauen mit natürlicher oder Restbehaarung nur in 42% kamen, weil das Latexteil den Dienst „versagt“ hatte.

Insofern scheint die völlige Enthaarung – oder eher die nachwachsenden Stoppeln – eine Rolle bei der Schädigung der strukturellen Integrität von Latex-Kondomen zu spielen. Offen bleibt, ob die Technik der Enthaarung maßgeblichen Einfluss auf die „Kratzbürstigkeit“ hat. *Le* ◄

www.andrologen.info

Das Portal mit medizinisch-wissenschaftlichen und praxisorientierten Informationen zur Männergesundheit: Andro-Endokrinologie, Aging Male, Uroonkologie, Prostataerkrankungen, Inkontinenz, Sexualstörungen, Infertilität, Ernährung, Fitness u.a.



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

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.

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

Prof. Dr. Stefan Schlatt neuer Leiter des „Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie“ am Universitätsklinikum Münster

Das Institut für Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum Münster (UKM) wurde neu ausgerichtet und in das „Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie“ umgewandelt. Die neue Leitungsebene des „Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie“ in Münster ist komplett: Anfang Juli trat Prof. Dr. Stefan Schlatt seinen Dienst als Direktor an. Schlatt kehrt nach fünf Jahren an der Universität Pittsburgh (USA) nach Münster zurück. „In Münster ist in den letzten Jahren enorm viel passiert: Die medizinische und die biologische Fakultät, das Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin und viele weitere universitäre Fachbereiche bilden eine extrem starke Forschungslandschaft. Die Reproduktionsmedizin am UKM ist eine wichtige Säule dieser Forschungslandschaft und natürlich der Patientenversorgung. Diesen Status möchte ich mit dem Team weiter ausbauen und uns mit den Einrichtungen am UKM und in Münster noch stärker vernetzen“, beschreibt der Biologe Schlatt die Ziele. Schlatt leitet innerhalb des neuen Centrums auch das „Institut für Reproduktions- und Regenerationsbiologie“ als W3-Professor. Ermöglicht wird dies auch durch die Alfried Krupp von Bohlen und Halbach Stiftung. Die Stiftung fördert u.a. die Rückkehr deutscher Wissenschaftler aus dem Ausland.

Für die Rückkehr aus den USA, die Schlatt mit „gemischten Gefühlen verließ, weil ich dort sehr gute Bedingungen hatte“, sprach vor allem eines: „Das Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie vereint Grundlagenforschung und klinische Patientenversorgung direkt unter einem Dach. Diese Konstellation ist nahezu einmalig und die beste Voraussetzung für ein besseres Verständnis der Unfruchtbarkeit beim Mann.“

Prof. Dr. Stefan Schlatt habilitierte sich 1999 an der Medizinischen Fakultät Münster, 2003 ging er nach Pittsburgh. Nach Münster kehrte der 44-Jährige mit seiner Familie gerne zurück: „Hier stimmen die Rahmenbedingungen für Forschung und Krankenversorgung und die Lebensqualität.“ Zu seinen Forschungsschwerpunkten zählen u.a. die Gonadenprotektion und das Potential pluripotenter Stammzellen.

Prof. Dr. med. Stefan Schlatt, Direktor des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie (Münster)

Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, Leiterin der klinischen Andrologie im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (Münster)

Leitung des Klinischen Bereichs

Leiterin und Chefärztin der „Klinischen Andrologie“ in dem neuen Zentrum ist bereits seit dem 1. Juni Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, zuvor leitende Oberärztin in der Urologie des UKM.

Die Medizinerin arbeitet seit 1991 an der Münsteraner Universitätsklinik. Ihre medizinische Laufbahn begann als wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Reproduktionsmedizin beim damaligen Institutsdirektor Prof. Dr. Eberhard Nieschlag. Die 43-jährige ist sowohl Fachärztin der Urologie als auch der Andrologie.

Das gemeinsame Ziel von Schlatt und Kliesch ist es, mit den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die Therapieoptionen zu erweitern und Ergebnisse der Grundlagenforschung und präklinischen Forschung zum Wohle der Patienten einzusetzen. Extrem wichtig sei dabei speziell die Vernetzung und enge Zusammenarbeit mit der Frauenklinik und der Klinik für Urologie am UKM, betonen Schlatt und Kliesch.

Das Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA), vormals: Institut für Reproduktionsmedizin, widmet sich der Behandlung und Erforschung der Störungen der Zeugungsfähigkeit und der Hormonproduktion des Mannes. Schwerpunkte der Arbeit sind die Infertilität des Mannes, die verzögerte Pubertätsentwicklung, der alternde Mann, die Produktion und Wirkung des Testosterons, die erektile Dysfunktion und die Kontrazeption auf Seiten des Mannes. Gemeinsam mit der Frauenklinik werden Paare mit unerfülltem Kinderwunsch betreut und auch das zukünftige Kinderwunschzentrum Münster betrieben. ◄

Quelle: Pressestelle des Universitätsklinikums Münster

Androgenetische Alopezie PROPECIA® – gegen lichter werdendes Haar wird 10 Jahre alt

Seit rund zehn Jahren hat sich das Medikament zur Therapie der androgenetischen Alopezie bei Männern bewährt: Finasterid 1mg (PROPECIA®, MSD) stoppt die hormonell bedingte Miniaturisierung der Haarfollikel bei langfristiger Einnahme gut und dauerhaft. Wissenschaftlich dokumentiert ist die Stabilisierung des progressiven Haarverlustes [1] und die Zunahme der Haardichte [2] über fünf Jahre. „Auch bei zehnjähriger Anwendung bleibt der Haarausfall gestoppt – ohne wesentliche Nebenwirkungen“, fasst Prof. Hans Wolff (München) seine Erfahrungen zusammen.

Das kausale Wirkprinzip: Unbehandelt kommt es bei androgenetischer Alopezie zu einer progressiven Miniaturisierung der Haarwurzeln und fortschreitenden Verdünnung des Haares in den besonders Androgen-sensiblen Bereichen des behaarten Kopfes. Finasterid vermindert als 5α-Reduktasehemmer Typ 2 in den Haarfollikeln die die Bildung von Dihydrotestosterons, das für den Haarausfall verantwortlich ist. Die Anagen-Wachstumsphasen werden wieder länger, so dass die Miniaturisierung der Haarwurzeln gestoppt wird.

Haarausfall wird gestoppt

Bei der Beratung von Männern mit Alopezie ist es für Prof. Wolff sehr wichtig, übertriebene Erwartungen zurechtzurücken: Zwar wirkt die Tablette an der Haarwurzel vom ersten Tag an, der Stopp des Haarausfalls wird im Allgemeinen aber erst nach etwa drei Monaten spürbar, Verdichtungen erst nach 6-24 Monaten sichtbar. Objektiv ist die Verbesserung durch Haarzählungen, Haargewichtsmessungen und standardisierte Fotographien des Kopfes belegt. Bei Übersichtsaufnahmen der Langzeitstudie lag der Anteil von Studienteilnehmer in der Finasterid-Gruppe mit verdichtetem Haar nach einem Jahr bei 48. Im Plazebo-Arm traf das nur auf 7 % der Männer zu.

PROPECIA® jetzt zum Jubiläumspreis

Anlässlich des 10jährigen Jubiläums senkt MSD den Preis für PROPECIA® (Finasterid 1mg, MSD). Trotz frühzeitiger Einführung von Nachahmerprodukten müssen Männer mit androgenetischer Alopezie jedoch nicht auf die original Haarwuchstablette verzichten.

Literatur:
[1] Eur J Dermatol 2002. 12:38-49
[2] J Am Acad Dermatol. 2006. 55:71-74.

Quelle: MSD ◄

Orthomol Fertil plus® – Hoffnung für Männer mit Kinderwunsch

Für Männer mit Fertilitätsstörungen gibt es eine speziell für diese Indikation entwickelte, ernährungsmedizinische Therapieoption zur Verfügung. Die ergänzende bilanzierte Diät Orthomol Fertil plus® enthält eine ausgewogene Kombination von Vitamin C, Omega-3-Fettsäuren, B-Vitaminen, Carotinoiden und N-Acetylcystein, die der männliche Körper für die Samenzellreifung benötigt. Die enthaltenen Mikronährstoffe helfen, die Spermienqualität bei den entscheidenden Parametern Spermienbeweglichkeit, -anzahl und normale Spermienform zu verbessern und können somit die Chancen auf die Erfüllung des Konderwunsches erhöhen.

Das Spermiogramm zeigt die Qualität der männlichen Spermien und kann dem behandelnden Arzt Aufschluss darüber geben, ob der Mann ausreichend fruchtbar ist. Ergab ein Spermiogramm eine mangelhafte Qualität des Spermas, standen bisher kaum Therapieoptionen zur Verfügung.

Orthomol Fertil plus® kann auch parallel zu anderen medizinischen Behandlungsmethoden, etwa einer medikamentösen Therapie der Frau oder einer künstlichen Befruchtung, sinnvoll unterstützend angewendet werden.

Die Mikronährstoffkombination zur diätetischen Behandlung von Fertilitätsstörungen beim Mann, gibt es seit August 2008 in Apotheken rezeptfrei als 1-Monats- und 3-Monatspackung. Damit kann die männliche Fruchtbarkeit auf natürlichem Weg optimiert und die medikamentöse Therapie bzw. künstliche Befruchtung sinnvoll ergänzt werden.

Weitere Informationen unter www.papa-glueck.de

Quelle: Orthomol ◄

Aus Doxymerck® wird Doxycyclin dura®

Mittel der Wahl zur Behandlung von bakteriellen Infektionen sind nach wie vor Antibiotika, wobei je nach Art des Erregers das richtige Antibiotikum sorgfältig gewählt werden muss, um die Entstehung von resistenten Keimen zu vermeiden.

Doxycyclin ist ein Breitband-Antibiotikum aus der Gruppe der Tetrazykline. Es ist sowohl gegen grampositive als auch gegen viele gramnegative Bakterien und Spirochäten bakteriostatisch wirksam, indem es die bakterielle Proteinbiosynthese mit hoher Affinität hemmt. Von besonderer Bedeutung ist die Wirkung gegen intrazelluläre Keime (Legionellen, Chlamydien, Mykoplasmen). Das breite Wirkspektrum und die geringe Toxizität machen Doxycyclin zum Mittel der Wahl bei Atemwegsinfektionen und bei Infektionen des HNO-Bereiches, bei Behandlung der Borreliose sowie bei Infektionen des Urogenitaltrakts und des Magen-Darm-Traktes.

Doxycyclin dura® ist das bewährte Doxymerck® in gewohnt guter Qualität und neuer Aufmachung. Am Inhalt ändert sich nichts. Auch weiterhin gibt es die Stärken 100 mg und 200 mg in Packungsgrößen mit 10 und 20 Stück. ◄

Weitere Infos unter: www.mylan-dura.de

Blasenkarzinome lassen sich früh erkennen

Das Screening von Risikopatienten auf Harnblasenkrebs mit Hilfe spezifischer und sensitiver Proteomic-Marker erfüllt die Bedingungen für eine sozioökonomisch sinnvolle Früherkennung von Tumorpatienten. Das betonte Dr. Gerson Lüdecke (Gießen) auf einer Fortbildungsveranstaltung in Hamburg. „Die Risikofaktoren für das Blasenkarzinom sind bekannt: Rauchen und berufliche Exposition gegenüber bestimmten chemischen Substanzen sowie die medizinisch induzierte Entstehung von Blasenkrebs. Daher ist eine risikoadaptierte Voruntersuchung bei diesem Tumor möglich und sinnvoll. Etwa 33 % der Betroffenen haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein invasives Karzinom, das neben einer hohen Letalität auch enorme Behandlungskosten verursacht“, erklärte Lüdecke.

Für den hochspezifischen Tumormarker NMP22 konnte für das amerikanische Gesundheitssystem ein drastisches Einsparpotenzial durch die frühzeitige Diagnosestellung festgestellt werden [1]. Der Proteomic-Schnelltest auf NMP22 weist das tumorassoziierte nukleäre Matrixprotein 22 im Urin nach und hat die FDA-Zulassung für Primärdiagnostik, Verlaufskontrolle und – als einziger urinlöslicher Tumormarker – für das Screening. Diese nicht invasive Methode kann die Früherkennung von Blasenkrebs erheblich verbessern und auch vereinfachen, wenn sie risikoadaptiert eingesetzt wird. Das Ergebnis des Urintests kann innerhalb einer halben Stunde direkt in der Praxis abgelesen werden.

„Der Urintest als Früherkennung sollte bei Risikopatienten erfolgen. Denn im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten gibt es beim Harnblasenkarzinom einen Ausweg aus dem Massenscreening“, sagte Lüdecke. Er hat mit der Entwicklung der RisikoCheck-Software eine Grundlage für die risikoadaptierte Vorsorgeuntersuchung geschaffen. Das computergestützte Abfrageformular erfasst Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, berufliche Exposition gegenüber Onkogenen für das Blasenkarzinom und in der neuesten Version auch das medizinisch induzierte Risiko. Diese einfache Methode ermöglicht es, ohne großen Zeitaufwand die Personen zu identifizieren, für die ein Screening mit einem nicht invasiven Diagnostikum (z.B. NMP22 BladderCheck) sinnvoll ist.

Nach der erfolgreichen Validierung des Screening-Tools, um Menschen unter dem Risiko für Blasenkrebs zu erkennen, steht als Nächstes die Überprüfung der Erkennung asymptomatischer Tumorträger aus. Gibt der Arzt das Ergebnis der Vorsorgeuntersuchung seiner Risikopatienten ein, kann schnell eine valide Datensammlung entstehen. Der RisikoCheck in seiner neuesten Version ist im Internet ab dem 01. September 2008 für jeden Interessenten unter ***www.blasenkrebs.net*** aufrufbar.

[1] Svatek RS, Sagalowsky A, Lotan Y. 2006. Economic impact of screening for bladder cancer using bladder tumor markers: a decision analysis. Urol Oncol 24:338-43.

MatritechGmbH ◄

Impressum

androlog en.info
6. Jahrgang 2008
www.andrologen.info

Herausgeber:
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:
Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)
S. Brandis (sb)
M. Klafke (mk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:
M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:
Dr. R. Leinmüller (Le)
Dr. R. Manz (RM)
Dr. med. M. Petsch
Dr. med. T. Stadler

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
Dr. med. S. Machtens
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:
Maria Weber

Anzeigenpreise:
Es gelten die Mediadaten vom
01. Januar 2008

Druck:
Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 4 500
(IVW-geprüft 2. Quartal 2008)

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) 3056-166 oder
per email: abo@andrologen.info

Hinweis
Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790