

In dieser Ausgabe:

Aphrodisiaka:

Wunderglaube kostet das Leben von Käfer, Nashorn, Tiger & Co.

RNA-Interferenz:

Gezieltes „Stummschalten“ von Genen kann Krebswachstum stoppen

Raf-Kinase-Inhibitor-Protein (RKIP):

Lassen sich aggressive Tumoren frühzeitig erkennen?

Männer und Frauen reagieren unterschiedlich auf körperliche und psychische Belastungen

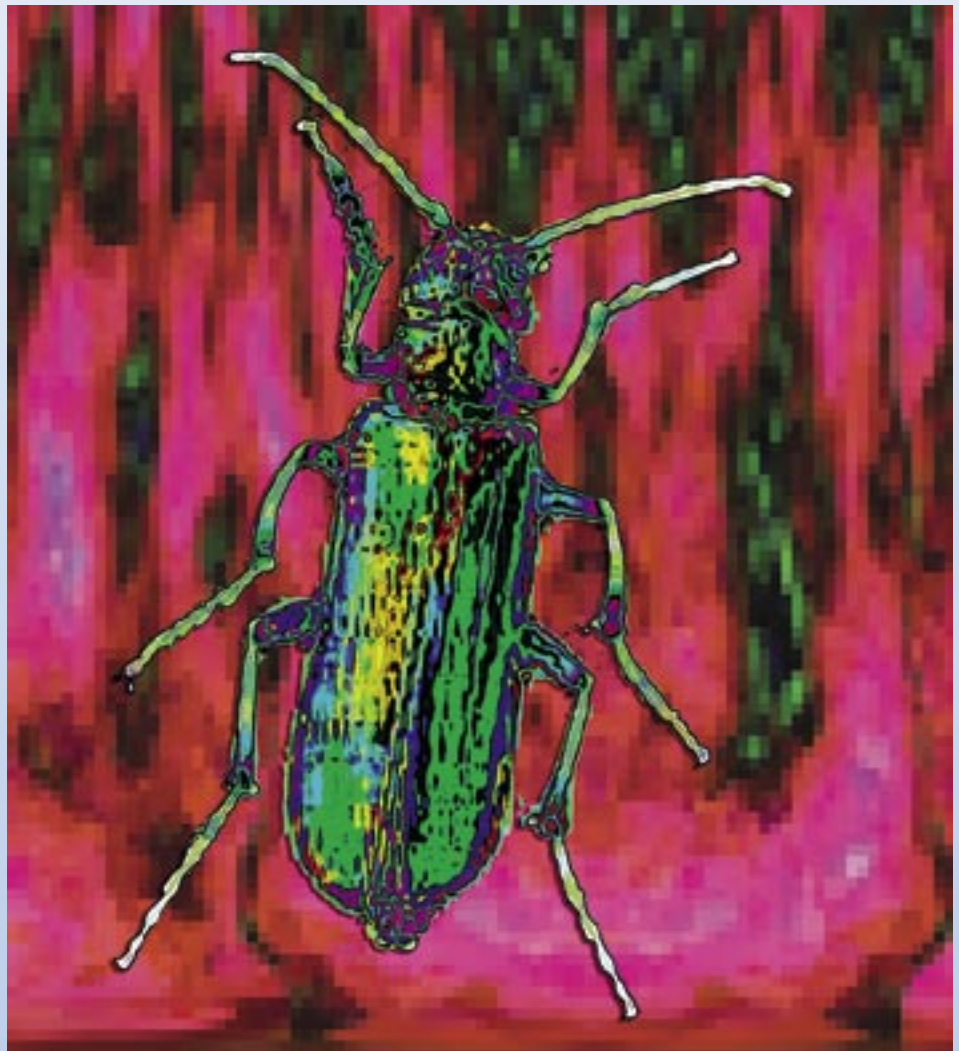
Bei BPH-Patienten mit Risikofaktoren medikamentöse Protektion als Nebeneffekt nutzen

Bei der Ejaculatio praecox fangen die Probleme schon bei der Diagnose an

Harnblasenkarzinom T1G3 nach TURB: Zystektomie oder Immuntherapie?

Hyperhomocysteinämie – Risikofaktor für degenerative Gefäßerkrankungen und schlechte Spermienqualität

Neigung zum Haarausfall wird über die Mutter vererbt

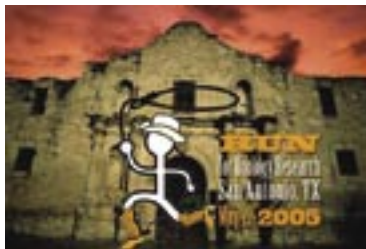




68



72



80



89



Titelbild: Ölkäfer *Lytta vesicatoria*, sog. Spanische Fliege.

Inhalt

Aphrodisiaka	
Wunderglaube kostet das Leben von Käfer, Nashorn, Tiger & Co	68
Aromatase-Aktivität	
Welche Rolle spielen Östrogene für das Osteoporose-Risiko bei älteren Männern?	70
RNA-Interferenz	
Gezieltes „Stummschalten“ von Genen kann Krebswachstum stoppen	72
Raf-Kinase-Inhibitor-Protein (RKIP)	
Lassen sich aggressive Tumoren frühzeitig erkennen?	76
Männer und Frauen reagieren unterschiedlich auf körperliche und psychische Belastungen	77
Interview mit Prof. B. Schmitz-Dräger	
Bei BPH-Patienten mit Risikofaktoren medikamentöse Protektion als Nebeneffekt nutzen	78
Berichte von der 100. Jahrestagung der American Urological Association (AUA)	80-83
Bei der Ejaculatio praecox fangen die Probleme schon bei der Diagnose an	80
Harnblasenkarzinom T1G3 nach TURB: Zystektomie oder Immuntherapie?	80
Hyperhomocysteinämie – Risikofaktor für degenerative Gefäßerkrankungen und schlechte Spermienqualität	81
Androgen-Gel bessert Lebensqualität bei Männern mit Testosteronmangel	82
Eine Lykopen-reiche Ernährung kann die PSA-Verdopplungszeit nach Prostatektomie verlängern	83
Neigung zum Haarausfall wird über die Mutter vererbt	84
Reproduktionsmedizin	86
Wissen will trainiert sein	
Hypogonadismus	88
Erektile Dysfunktion	89
Hellen Hautkrebs einfach narbenfrei „wegcremen“	90
Welche Einstellung haben Männer zu ihrem Liebes- und Sexualleben?	92
Kurzberichte	
Erhöhter Nutzen von Taxan in Kombination mit Vitamin D	93
Supportivtherapie: Neues Antiemetikum	93
Hoher Blutdruck durch Hormone	94
Männliche Probanden für Hormonstudie gesucht	95
Impressum	95

Anzeige

Aphrodisiaka

Wunderglaube auf Kosten von Käfer, Nashorn, Tiger & Co.



Wohl kaum ein Ding unter der Sonne mußte im Laufe der Menschheitsgeschichte noch nicht als Aphrodisiakum herhalten. Denn solche Lustmittelchen – benannt nach Aphrodite, der griechischen Göttin des Liebeslebens, der Anmut, der Schönheit und der Verführung – weckten zu allen Zeiten die Phantasien insbesondere der Männer. Sie sollen eine Steigerung des Geschlechtstriebes und der Geschlechtsempfindung hervorrufen und in einer weiter gefaßten Definition werden auch „Potenzmittel“ mit eingeschlossen. Aber keines der vermeintlichen Zaubermittel konnte jemals die in sie gesetzten Erwartungen tatsächlich erfüllen. Allerdings sind Placeboeffekte gerade auf diesem Gebiet nicht zu unterschätzen. Man sollte jedoch meinen, daß in der Ära von Viagra & Co. kein Platz mehr für den Hokuspokus früherer Tage sei. Indes weit gefehlt, denn in Teilen der Erde grassiert nach wie vor der Wunderglaube an zahlreiche exotische pflanzliche und tierische Hilfsmittel im Dienste der Lustförderung.

Hält die Natur wirksame Stimulanzien bereit?

Die Wurzeln von *Panax ginseng* und *Panax quinquefolium* enthalten verschiedene Saponine (Ginsenoide), denen eine Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit und der sexuellen Funktionen zugeschrieben wird [1].

In Asien ist Ginseng ein viel verwendetes adaptogenes Mittel bei Sexualstörungen. Verschiedene Untersuchungen mit Labortieren haben tatsächlich nachweisen können, daß einschlägige Präparate die Libido und die kopolatorische Aktivität steigern können. Wirkungen der Ginsenoide am Schwellkörpergewebe werden offenbar über eine Anregung zur Freisetzung von Stickstoffmonoxid

(NO) aus den kavernösen Endothelien und nitrergen Nerven hervorgerufen [2].

Die Rinde des in Westafrika heimischen Yohimbe-Baumes enthält Indolalkaloide, von denen das Yohimbin eine aphrodisierende Wirkung besitzen soll.

In vergleichenden Untersuchungen mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmer wies Yohimbin keine signifikanten Effekte bezüglich der Muskelrelaxation am Corpus cavernosum von Kaninchen auf [3].

Catuaba, ein in Brasilien populäres Aphrodisiakum, wird zu meist aus der Rinde von *Trichilia catigua* gewonnen. Bei einem In-vivo Test hatten weder eigens hergestellte Extrakte des Alkaloids noch im Handel befindliche Präparate Wirkungen an den Corpora cavernosa von Kaninchen [4].

Ernsthafte Probleme für den Tier- und Pflanzenschutz

Aphrodisierende Eigenschaften werden häufig Pflanzen beigemessen, die selten und daher in ihrem Bestand in der Natur stark gefährdet sind. Offenbar gilt der Grundsatz, je schwerer an etwas heranzukommen ist, desto größer muß die Wirkung sein. Selbst Gewächse aus den Anden zwischen 4.000 und 4.500 Meter Höhe wie die Hypocotyle *Lepidium meyenii* werden gesammelt. Daraus ergeben sich ernsthafte Probleme für den Fortbestand seltener Pflanzenarten. In Malaysia mußte bereits der Baum *Eurycoma longifolia* unter staatlichen Schutz gestellt werden [5].

Insbesondere verhängnisvoll ist der Glaube an Aphrodisiaka für einige bereits stark dezimier-

te Großsäuger wie Nashorn und Tiger. Neben der Einengung ihres Lebensraums wird ihnen das Überleben auch durch Wilderer schwer gemacht, die Teile ihrer Beute betuchten älteren „Knaben“ in Ostasien teuer verkaufen.

Den Nashörnern wird ihre beneidenswerte Ausdauer beim Kopulieren von mehreren Stunden zum Verhängnis. Wildhüter sind daher schon dazu übergegangen, den Dickhäutern nach Betäubung das Horn abzusägen, um die Tiere dadurch „wertlos“ zu machen. Vom Tiger wollen sich lendenschwache Männer die Fähigkeit aneignen, den Begattungsakt mehrmals hintereinander vollziehen zu können.

Zahlreiche Lustmittel taugen eher zum Lustmord

Bei der sog. Spanischen Fliege, einem Lustmittel, das bereits seit dem griechischen Altertum bekannt ist, handelt es sich um das Pulver des in Südeuropa vorkommenden Ölkäfers, *Lytta vesicatoria*. Es enthält das starke Nervengift Cantharidin.

Prinzipiell ist Cantharidin in der Lage, Erektionen hervorzurufen. Es kommt zu einer verstärkten Durchblutung der Geschlechtsorgane und Reizung der Harnröhre. Oral eingenommen kann Spanische Fliege aber auch die Schleimhäute stark schädigen und zu Leber- und Nierenversagen führen. Das Risiko bei Anwendung von Spanischer Fliege war also hoch und immer eine Gratwanderung zwischen Lust und Tod.

Bei topischer Anwendung haben „Lustmolche“ eine Reihe unerquicklicher Nebenwirkungen wie Hautrötungen, Bläs-

chenbildung, Entzündungen und eine schmerzhafte Dauerektion zu gewärtigen. Die Gefährlichkeit des Cantharidins hat zum Verbot entsprechender Präparate geführt. Spanische Fliege ist in Deutschland daher heute allenfalls in homöopathischer Dosierung erhältlich.

Nicht ungefährlich ist auch die Anwendung von Bufotenin, einem Wirkstoff, der in der Haut bestimmter Kröten vorkommt. Es handelt sich um ein Halluzinogen mit ähnlicher Wirkung wie das Lysergsäurediäthylamid (LSD). In Deutschland ist der Handel mit halluzinogenen Substanzen verboten.

Über die Herstellung von Liebestränken aus Kröten wurde bereits in der Antike berichtet. Dem Gebräu wurden erregungs- und erektionsfördernde Wirkungen beigemessen, auf die mit größerer Sicherheit allerdings Schwindel und Brechreiz folgten.

Die Aga-Kröte (*Bufo marinus*) ist in Süd- und Mittelamerika beheimatet. Das aus ihr gewonnene Bufotenin ist auch Bestandteil teils illegal hergestellter Aphrodisiaka. Unlängst wurde über einen Vergiftungsfall berichtet, bei dem ein Mann nach der Einnahme eines solchen Präparates zunächst schwere gastrointestinale Symptome entwickelte und kurze Zeit später an kardialen Arrhythmien verstarb [6].

Schon Casanova schätzte liebesfördernde Lebensmittel

Auch Casanova wird nachgesagt, daß er bei Überlastung schon mal die Hilfe der Spanischen Fliege in Anspruch genommen habe. In seinen Memoiren erwähnt er allerdings vorwiegend



anregende kulinarische Genüsse, die ihn bei seinen Amouren gelegentlich unterstützten. Von Austern, Kaviar und Trüffel ist die Rede, aber auch herkömmliche Kräuter und Gemüse wie Basilikum, Petersilie und Sellerie sollen gute Dienste geleistet haben.

Chili und Curry sowie scharf gewürzte Speisen werden zuweilen ebenfalls als Aphrodisiaka geschätzt. Ihre physiologischen Wirkungen beruhen auf einer Beschleunigung des Herzschlags und der Neigung zum Schwitzen. Ähnliche Reaktionen werden auch beim Sex registriert.

Literatur:

- [1] Nocerino E, Amato M, Izzo AA. 2000. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia* 71(Suppl 1):S1-S5.

- [2] Murphy LL, Lee TJ. 2002. Ginseng, sex behavior, and nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci* 962:372-377.
- [3] Sharabi FM, Daabees TT, El-Metwally MA, Senbel AM. 2004. Comparative effects of sildenafil, phentolamine, yohimbine and L-arginine on the rat corpus cavernosum. *Fundam Clin Pharmacol* 18:187-194.
- [4] Kletter C, Glasl S, Presser A, et al. 2004. Morphological, chemical and functional analysis of catuaba preparations. *Planta Med* 70:993-1000.
- [5] Leinmueller R, Lumenfeld B. 2001. First Asian ISSAM meeting on the aging male, Kuala Lumpur, Malaysia, 1 - 3 March 2001: an overview. *Asian J Androl* 3:151-154.
- [6] Gowda RM, Cohen RA, Khan IA. 2003. Toad venom poisoning: resemblance to digoxin toxicity and therapeutic implications. *Heart* 89:e14.

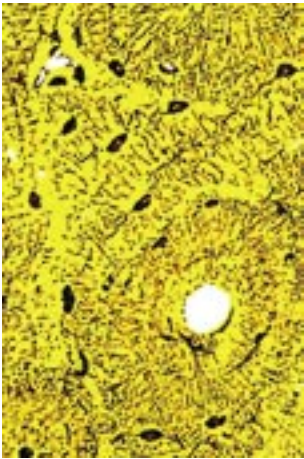
Reviews:

- [1] Shah J. 2002. Erectile dysfunction through the ages. *BJU Int* 90:433-441.
- [2] Sandroni P. 2001. Aphrodisiacs past and present: a historical review. *Clin Auton Res* 11:303-307.

Dr. Rolf Manz ◆

Aromatase-Aktivität

Welche Rolle spielen Östrogene für das Osteoporose-Risiko älterer Männer?



Sowohl Frauen als auch Männer verlieren mit zunehmendem Alter mineralisierte Knochenmasse. Diese Abnahme geht bei beiden Geschlechtern mit Veränderungen im Sexualhormonhaushalt einher und ist bei Männern zumeist weniger ausgeprägt als bei Frauen. Dennoch betrifft etwa jeder fünfte Oberschenkelhalsbruch Männer. Unter den Verunfallten sind hypogonadale Männer überproportional häufig vertreten. Zudem wurde Androgenmangel als eine der Ursachen für den Verlust an Knochenmineraldichte im Alter erkannt. Ferner ist die Knochenmineraldichte ein wesentlicher Prädiktor für Frakturen. Dieses Risiko könnte neueren Erkenntnissen zufolge weiter erhöht sein, wenn Testosteron durch eine verminderte Aromatase-Aktivität nur unzureichend in Estradiol umgewandelt werden kann. Denn Östrogene und Androgene haben voneinander unabhängige Funktionen im Rahmen der ossären Homöostase.

Wo findet bei Männern Östrogen-Synthese statt?

Beim Mann entstammen nur etwa 15 Prozent der im Blut befindlichen Östrogene den Hoden. Überwiegend findet die Umwandlung von Androgenen in die entsprechenden Östrogene in einer Reihe peripherer Gewebe bzw. Organe statt. Als Substrat dieser peripheren Transformation dienen überwiegend Androgene, die aus den Hoden ins Blut abgegeben werden. Hingegen spielen Androgene adrenaler Herkunft für die periphere Östrogen-Synthese nur eine untergeordnete Rolle [1].

Testosteron und Androstendion werden mit Hilfe der katalytischen Aktivität eines speziellen Zytochrom-P450-Enzyms

(Aromatase) in die entsprechenden Östrogene – Estradiol und Estron – umgewandelt. Bei dieser komplexen Reaktion kommt es zur Abspaltung einer angulären Methylgruppe (C19), so daß C18-Steroide (Östrogene) entstehen. Namengebend für die Gesamtreaktion ist die Aromatisierung, bei der in Ring A des Steroids das konjugierte π -Elektronensystem des Benzols eingeführt wird.

Im Knochen wird Aromatase in den Osteoblasten, den Osteoblast-ähnlichen Zellen und den Osteozyten exprimiert. Ferner wurde sie in Adipozyten in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Knochen trabekeln nachgewiesen. Das Fehlen der Aromatase-Expression in den Osteokla-

sten weist darauf hin, daß deren Funktion nicht durch Östrogene reguliert wird. Die Hauptmenge der Östrogene im zirkulierenden Blut wird allerdings in den Fibroblasten des Fettgewebes produziert. Darüber hinaus findet eine Östrogensynthese in den Hoden, im Gehirn, der Haut und in verschiedenen weiteren Organen statt.

Das Aromatase-Gen (*CYP19*) ist auf Chromosom 15q21.2 lokalisiert worden. Es wird durch verschiedene Promotoren gewebespezifisch kontrolliert. In diese Steuerung greifen weiterhin Hormone wie unter anderem Glukokortikoide, Vitamin D₃, Leptin und Retinoide ein, so daß die Aromatase-Aktivität in den einzelnen Geweben

durch ein komplexes Zusammenspiel wechselnder Faktoren reguliert wird.

Rolle der Östrogene im Knochenstoffwechsel

Im Stoffwechsel der Knochen kommt dem Testosteron selbst eine wichtige Rolle zu, doch aus heutiger Sicht scheint sein Metabolit Estradiol im Rahmen der skelettalen Gesundheit der entscheidende Faktor zu sein. Hierbei sind sowohl das Estradiol im Blut als auch das lokal im Knochen gebildete Estradiol bedeutsam.

Androgene und Östrogene haben voneinander unabhängige Funktionen im Knochenstoffwechsel. Das zeigte sich bei Untersuchungen an Männern, die mit einem GnRH-Analogen behandelt wurden. Hierdurch sanken die Sexualhormonspiegel auf Kastrationsniveau, und es wurde ein erheblicher Anstieg der Marker für eine Knochenresorption registriert. Dieser Anstieg fand abgeschwächt

auch statt, wenn die Männer mit Testosteron substituiert wurden und zugleich einen Aromatase-Hemmer erhielten [2].

Skelettale Auswirkungen eines Aromatase-Defekts

Die Bedeutung der Östrogene für die Entwicklung auch des männlichen Skeletts wurde erstmals an einem jungen Mann deutlich, bei dem aufgrund einer Mutation im Aromatase-Gen kein Östrogen gebildet werden konnte. Ein solcher angeborener Aromatase-Defekt hat einen Großwuchs durch anhaltendes Längenwachstum der Knochen, ein Ausbleiben des pubertären Wachstumsschubs und unverschlossen bleibende Epiphysenfugen zur Folge. Solche Patienten entwickeln ferner ein Genu valgum und leiden unter einer schwerwiegenden Osteopenie. [Übersicht in Review Gennari L, et al. 2004].

Entscheidende Einblicke in die hormonale Regulation der Skelettentwicklung erbrach-

ten Therapievorsuche bei Heranwachsenden mit Aromatase-Defekt. Bei diesen Patienten ist auch mit supraphysiologischen Dosen an Testosteron kein Verschließen der Epiphysenfugen und damit ein Wachstumsende herbeizuführen. Dies läßt sich erst durch die Gabe von Estradiol erreichen.

Polymorphismen im Aromatase-Gen

In *CYP19* wurden eine Reihe von Polymorphismen entdeckt. Hiervon am besten untersucht sind die Verteilung und die funktionellen Auswirkungen unterschiedlich langer Wiederholungen des Tetranukleotids TTTA im Intron 4. In der Bevölkerung kommen Allele mit sieben bis zwölf TTTA-Wiederholungen vor, wobei solche mit sieben und elf Wiederholungen vorherrschen. Der TTTA-Polymorphismus wird für die interindividuell unterschiedliche Aromatase-Expression mit verantwortlich gemacht und könnte bei Männern Auswirkungen auf die Knochengesundheit haben.

Männer, bei denen beide Allele von *CYP19* neun oder mehr TTTA-Wiederholungen aufweisen, haben eine höhere Knochenmineraldichte in den Lendenwirbeln, einen höheren Estradiolspiegel und eine geringere Abnahmerate der Knochenmineraldichte im Alter als jene mit einem oder gar beiden Allelen, deren TTTA-Wiederholungen weniger als neun betragen (Abb.). Dieser Effekt wird bei Vorliegen einer erhöhten Fettmasse (BMI > 25) und der hiermit verbundenen höheren Östrogenproduktion maskiert [3].

Östrogensubstitution für ältere Männer?

Es sind wiederholt Therapievorsuche mit Östrogenen bei älteren Männern unternommen worden. Ihre Berechtigung als Substitutionstherapie wurde unter anderem damit begründet, daß bei Männern im Alter insbesondere das biologisch verfügbare Estradiol absinkt [4]. Diese Abnahme verläuft parallel zur Abnahme des Testosterons und gleicht sich normalerweise automatisch aus, wenn Testosteron substituiert wird.

Die umstrittene Behandlung von Männern mit Östrogenen machte – wenn überhaupt – nur Sinn, wenn nicht ausreichend Testosteron in Estradiol umgewandelt werden kann. Daher wurde verschiedentlich ein sogenannter partieller Aromatase-Defekt bzw. eine Aromataseschwäche postuliert, die sich unter Umständen im Alter einstellen soll. Hierfür gibt es gegenwärtig keine klinischen Beweise.

Literatur:

- [1] Simpson ER. 2000. Role of aromatase in sex steroid action. *J Mol Endocrinol* 25:149-156.
- [2] Leder BZ, LeBlanc KM Schoenfeld DA. 2003. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:204-210.
- [3] Gennari L, Masi L, Merlotti D, et al. 2004. A polymorphic *CYP19* TTTA repeat influences aromatase activity and estrogen levels in elderly men: effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2803-2810.
- [4] Ferrini RL, Barrett-Connor E. 1998. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable functions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 147:750-754.

Review:

- [1] Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. 2004. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5898-5907. *jfs* ♦

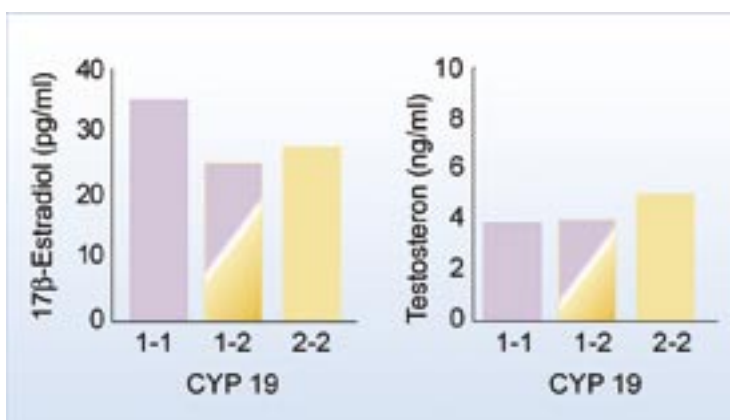


Abb.: Sexualhormonspiegel nach *CYP19*-Genotyp bei älteren Männern: 1-1 – Männer, bei denen beide Allele in *CYP19* neun oder mehr TTTA-Wiederholungen aufweisen. 2-2 – Männer, bei denen beide Allele in *CYP19* weniger als 9 TTTA-Wiederholungen aufweisen. 1-2 – Gemischter *CYP19*-Genotyp (nach Gennari L, et al. 2004).

RNA-Interferenz

Gezieltes „Stummschalten“ von Genen kann Krebswachstum stoppen



Keimling der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*), der Modellpflanze von Genetikern und Molekularbiologen.

Jede Menge Schrott glaubte man im menschlichen Erbgut gefunden zu haben, nachdem die Sequenzierung der genomischen DNA im Rahmen des Humangenomprojekts zur Jahrtausendwende für abgeschlossen erklärt wurde. Denn den mindestens 98 Prozent der DNA, die sich zwischen den Protein-kodierenden Genen befindet, kam keine erkennbare Funktion zu. Das hat sich in jüngster Zeit grundlegend geändert, als erkannt wurde, daß eine Vielzahl kleiner RNA-Moleküle in zahlreiche biologische Prozesse regulatorisch eingreifen. Sie wechselwirken auf Sequenz-spezifische Weise mit Messenger (m)RNA und unterdrücken hierdurch die Gen-Expression post-transkriptionell. Dieser Mechanismus, der als RNA-Interferenz bezeichnet wird, läßt sich experimentell heute schon dazu nutzen, Gene gezielt „stumm“ zu schalten. Für die Zukunft verspricht man sich insbesondere auch in der Onkologie die Entwicklung therapeutischer Verfahren zum „Stummschalten“ überexprimierter Gene in maligne entarteten Zellen.

Gene, die nur als RNA ausgeprägt werden

Wer von Genen spricht, meint damit zumeist DNA-Abschnitte, die in RNA umgeschrieben und schließlich als Proteine ausgeprägt (exprimiert) werden. Doch beim Menschen machen die schätzungsweise etwa 30.000 derartiger Gene nur einen verschwindend kleinen Teil der gesamten Erbsubstanz von ca. drei Milliarden Basenpaaren aus. Den überwiegenden Teil der DNA qualifizierte man etwas voreilig als evolutionären Schrott ab und warf ihn – wie sich Molekularbiologen und Genetiker auszudrücken pflegen – kurzerhand in den Mülleimer. Im Hinterkopf rumorte aber immer die

Frage, warum diese sogenannte Junk-DNA dennoch in hohem Maße transkribiert wird.

Erst vor wenigen Jahren wurde dann erkannt, daß es zahlreiche Gene gibt, die zwar in RNA umgeschrieben (transkribiert), nicht aber in Peptide bzw. Proteine übersetzt (translatiert) werden. Fortschritte auf diesem Gebiet verzögerten sich zunächst dadurch, daß man glaubte, nach eher größeren RNA-Molekülen suchen zu müssen. Erst als man sich RNA-Molekülen mit nur 22 bis 25 Nukleotiden zuwandte, nahm die Erforschung der „Nur-RNA-Gene“ richtig Fahrt auf. Man erkannte, welche wichtige Rolle solche kleinen RNA-Moleküle bei der Ausprägung des Phänotyps spielen. Zwischenzeitlich wurden

bereits Hunderte solcher regulierenden kleinen RNA-Moleküle entdeckt, zahlreiche davon auch beim Menschen.

Kurze RNA-Moleküle schalten Gene „stumm“

Durch Einbringen doppelsträngiger RNA in die Nematode *Caenorhabditis elegans* wird erreicht, daß Sequenz-homologe Gene erheblich reduziert exprimiert werden. Auf die Spur kleiner RNA-Moleküle (21 bis 25 Nukleotide), die durch Wechselwirkung (Interferenz) mit mRNA Gene „stumm“ schalten, gelangte man über Silence-Phänomene, die zunächst bei Pflanzen beobachtet wurden [1].

Wesentliches zur Entdeckung der neuen, kleinen RNA-Spezi-

es haben experimentelle Untersuchungen zur Morphogenese der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) beigetragen. Man hatte das sogenannte Jaw-Gen entdeckt, durch dessen transkribierte, kleine RNA-Moleküle das Wachstum der Arabidopsis-Blätter gestört werden kann. Denn bei Pflanzen, die zu viel der kurzen Jaw-RNA enthalten, folgen die Zellteilungen zu schnell aufeinander und die Blätter verziehen sich, anstatt flach zu bleiben [2].

Zwei Klassen kleiner RNA-Moleküle

Von den Sequenz-spezifischen post-transkriptionellen Regulatoren der Gen-Expression wurden zwei Klassen kleiner RNA-Moleküle entdeckt: die small interfering RNA (siRNA) und die mikroRNA. Die Biosynthese beider RNA-Formen, ihr Einbau in einen RNA-Proteinkomplex, und dessen Fähigkeit die Bildung bestimmter Proteinprodukte auf mRNA-Ebene

herunterzuregulieren ist in Abbildung 1 dargestellt. Obwohl mikroRNA und siRNA unterschiedlichen Vorläufermolekülen entstammen, weisen sie identische biochemische Merkmale auf. Wodurch sich die Proteinanteile in den RNA-induzierten Silencing-Komplexen mikroRISC und siRISC unterscheiden ist noch nicht geklärt.

Die durch mikroRNA und siRNA programmierten RISC steuern unterschiedliche Zie-

le in der Zelle an. Über mikroRNA wird die Gen-Expression reguliert, so daß sie bei Wachstums- und Differenzierungsprozessen eines Organismus Schlüsselfunktionen innehat. Die aus doppelsträngiger RNA gebildete siRNA wird bei Säugetieren einschließlich des Menschen offenbar nicht endogen gebildet. Eine ihrer grundlegenden Funktionen betrifft die Abwehr von Viren. Denn wenn virale doppelsträngige RNA zu siRNA „zerhackt“ wird, läßt sich da-

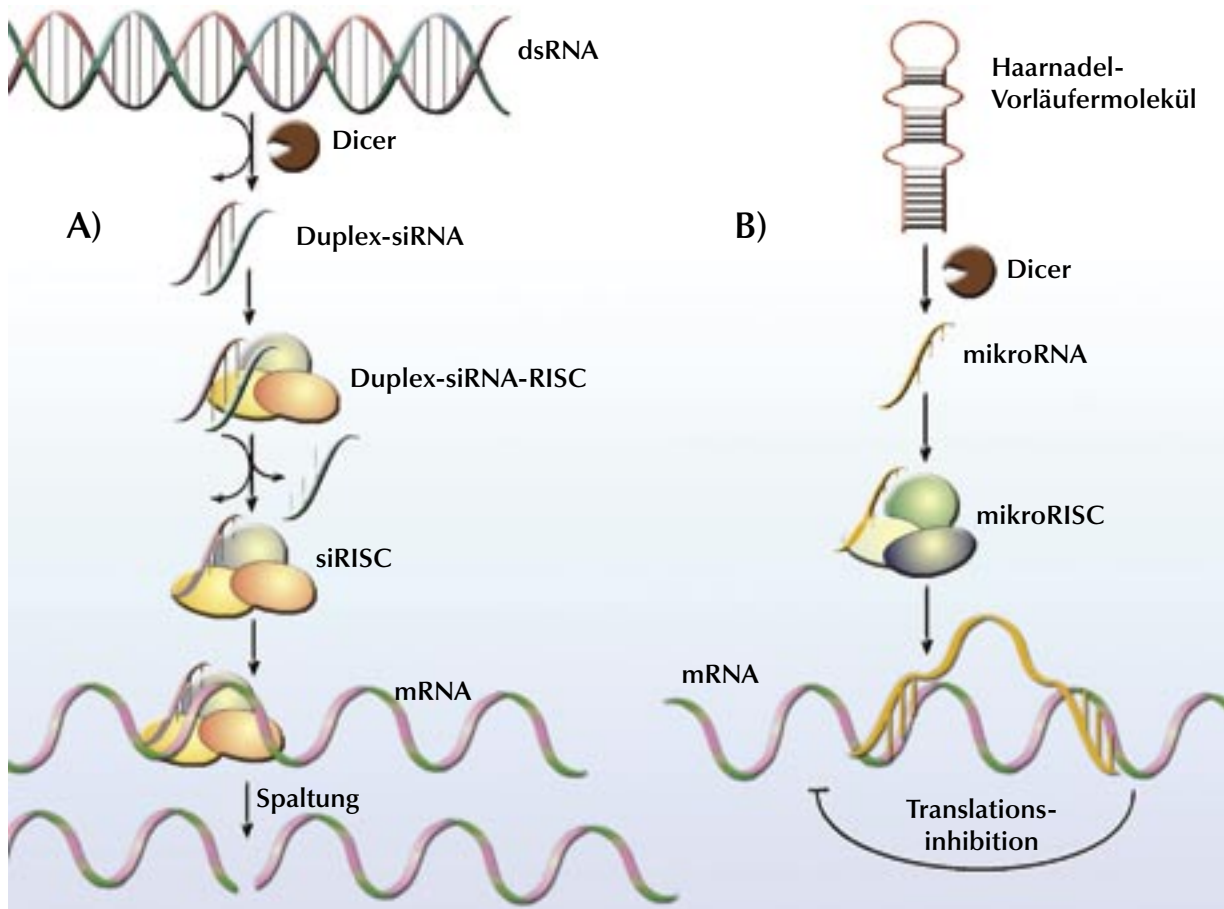


Abb. 1: Wege zur RNA-Interferenz:

A) siRNA-Interferenz

Lange doppelsträngige (ds)RNA wird durch einen „Würfelschneider“ (Dicer) zur Duplex siRNA gespalten und in einen RNA inducing silencing complex (RISC) inkorporiert. Es schließt sich das Entwinden der Duplex-siRNA an. Durch den einsträngigen Antisense-siRNA-Strang wird der RISC mit der komplementären messenger (m)RNA hybridisiert. Es resultiert die endonukleolytische Spaltung der mRNA.

B) mikro RNA-Interferenz

Haarnadel-Vorläufermoleküle werden durch den Dicer in mikroRNA mit ca. 22 Nukleotiden gespalten. Diese werden in einen mikroRNA-Proteinkomplex (mikroRISC) eingebaut. Dieser erkennt durch einen Sequenzabgleich die Ziel-mRNA. Die Hybridisierung der mikroRNA mit komplementärer mRNA führt zu einer Unterdrückung der Translation (mod. nach Dykxhoorn DM, et al. 2003).

mit die Expression viraler Proteine unterdrücken. Allerdings antworten Viren auch mit Gegenstrategien. Durch sog. genetisches Engineering läßt sich doppelsträngige RNA in Zellen einschleusen und mit Hilfe der dann gebildeten siRNA die Überexpression bestimmter Gene unterdrücken. Hierdurch eröffnen sich unter Umständen zukünftige Therapieoptionen bei verschiedenen Krebserkrankungen.

Wächterfunktion an Kontrollposten des Zellzyklus entziehen sich die malignen Zellen der Apoptose (Abb. 2). Sie reagieren deshalb auch nicht zufriedenstellend auf eine Behandlung mit chemotoxischen Substanzen.

Mit Hilfe der RNA-Interferenz konnte die Sensitivität von p53-defekten Prostatakarzinom-Zellen (PC-3) gegenüber Chemotherapeutika wie Doxorubicin gezielt erhöht werden.

pression herunterregulieren. Als Folge hiervon kam es zu einem signifikanten Ansteigen der Apoptose-Aktivität in allen drei Zelllinien [4].

Die Apoptose von Prostatakarzinom-Zellen wird auch durch DJ-1 kontrolliert. Dieses an zahlreichen zellulären Prozessen beteiligte Protein wird in PC-3-Zellen überreichlich exprimiert, während es bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) nicht vermehrt ist. Daher läßt sich mit zytotoxischen Substanzen wie Mitomycin C und H₂O₂ der Apoptose-Mechanismus zwar im BPH-Gewebe nicht aber in Prostatakarzinom-Zellen aktivieren. Wird die Expression von DJ-1 in PC-3-Zellen aber durch RNA-Interferenz herunterreguliert, erhöht sich deren Sensitivität gegenüber Apoptose-auslösenden Stimuli deutlich [5].

Proliferation, Motilität und Überleben von Prostatakarzinom-Zellen werden auch durch übermäßige Expression des Rezeptors für den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF1R) begünstigt. Durch Stummschalten des IGF1R-Gens ließ sich die Sensitivität von Krebszellen gegenüber DNA-schädigenden Substanzen erhöhen [6].

Spermatozoa transportieren auch microRNA

Auch unter den vielfältigen RNA-Molekülen, die vom Spermium bei der Befruchtung in die Zygote eingebracht wird, verbirgt sich solche, die nicht für Proteinprodukte kodiert und offenbar der mikroRNA zuzuordnen ist [7]. Über die Funktion solcher mikroRNA läßt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings nur spekulieren.

Da das Blockieren von Gen-Expression als wesentliche Funktion der mikroRNA erkannt worden ist, liegt es nahe zu vermuten, daß die aus den Spermien stammende mikroRNA am sogenannten Gen-Imprinting beteiligt ist. Dies bedeutet, daß beim Ausbilden des embryonalen Genoms bestimmte Gene von einem Elternteil „stillgelegt“ werden.

Literatur:

- [1] Hamilton AJ, Baulcombe DC. 1999. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants. *Science* 286:950-952.
- [2] Palatnik JF, Allen E, Wu X, et al. 2003. Control of leaf morphogenesis by microRNAs. *Nature* 425:257-263.
- [3] Mukhopadhyay UK, Denderowicz AM, Ferbeyre G. 2005. RNA silencing of checkpoint regulators sensitizes p53-defective prostate cancer to chemotherapy while sparing normal cells. *Cancer Res* 65:2872-2881.
- [4] Grzmil M, Thelen P, Hemmerlein B, et al. 2003. Bax inhibitor-1 is overexpressed in prostate cancer and its specific down regulation by RNA interference leads to cell death in human prostate carcinoma cells. *Am J Pathol* 163:543-552.
- [5] Hod Y. 2004. Differential control of apoptosis by DJ-1 in prostate benign and cancer cells. *J Cell Biochem* 92:1221-1233.
- [6] Rochester MA, Riedmann J, Hellawell GO, et al. 2005. Silencing of the IGF1R gene enhances sensitivity to DNA-damaging agents in both PTEN wild-type and mutant human prostate cancer. *Cancer Gene Ther* 12:90-100.
- [7] Ostermeier GC, Goodrich RJ, Moldenhauer JS, et al. 2005. A suite of novel human spermatozoal RNAs. *J Androl* 26:70-74.

Reviews:

- [1] Tang G. 2005. siRNA and miRNA: an insight into RISCs. *Trends Biochem Sci* 30:106-114.
- [2] Sioud M. 2004. Therapeutic siRNAs. *Trends Pharmacol Sci* 25:22-28
- [3] Dykxhoorn DM, Novina Sharp PA. 2003. Killing the messenger: shRNA RNAs that silence gene expression. *Nature Reviews Mol Cell Biol* 4:457-467
- [4] Ke X-S, Liu C-M, Liu D-P, Liang C-C. 2003. MicroRNAs: key participants in gene regulatory networks. *Curr Opin Chem Biol* 7:516-523. *jfs* ♦

Abb. 2: Das aktivierte Tumorsuppressor-Protein p53* entscheidet darüber, ob eine Zelle via Apoptose abstirbt, oder ob nur der Fortgang im Zellzyklus vorübergehend während der G1-Phase zur DNA-Reparatur angehalten wird. Die Induktion der Apoptose wird durch Faktoren wie Bcl-2 und Bax gehemmt bzw. gefördert. Auch durch Unterdrückung von Bax durch den Bax-Inhibitor 1 (BI-1) wird der Apoptose Mechanismus gehemmt. Werden Prostatakarzinomzellen mit BI-1-sequenzspezifischer siRNA transfiziert, erhöht sich die Apoptose-Rate.



RNA-Interferenz inhibiert Prostatakrebs-Wachstum

Nicht selten liegt die Crux bei der Bekämpfung von Krebszellen durch Strahlen und chemotherapeutische Verfahren darin, daß maligne Zellen durch genetische Veränderungen in die Lage versetzt werden, Apoptose-Signale zu ignorieren. Vielfach ist das auf eine Überexpression von Faktoren zurückzuführen, die die Weichen im Rahmen des Zellzyklus stellen. Mit Hilfe der RNA-Interferenz soll die Expression solcher Faktoren blockiert werden.

Insbesondere bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen ist häufig das Tumor-Suppressor-Gen p53 mutiert. Ohne dessen

Hierzu wurde die Expression eines Kontrollpunkt-Inhibitors, des Tumorsuppressor-Gens *Ataxia telangiectasia*, unterdrückt und damit die Apoptose-Blockade durch den p53-Defekt durchbrochen. Mit dieser Strategie ließen sich p53-defekte Zellen durch Chemotherapeutika gezielt eliminieren [3].

Das Absterben von Prostatakarzinom-Zellen wird unter anderem durch vermehrte Expression eines Apoptose-inhibierenden Faktors Bax Inhibitor 1 (BI-1) unterdrückt. In den etablierten Prostatakarzinom-Zelllinien PC-3, LNCaP und DU-145 ließ sich durch Transfektion der Zellen mit BI-1-spezifischer siRNA die BI-1-Ex-

Anzeige

Raf-Kinase-Inhibitor-Protein (RKIP) supprimiert die Metastasierung von Prostatakrebs

Aggressive Tumoren zukünftig frühzeitig erkennbar?

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Proteinen entdeckt, die als Metastasierungssuppressoren klassifiziert werden. Hierzu gehört RKIP, das in Zellen die Raf-Kinase blockiert und damit Signalkaskaden unterbricht, über die unter Umständen Krankheitsprozesse in Gang gesetzt werden. Das betrifft insbesondere auch die Absiedelung von Sekundärtumoren beim Prostatakrebs. Der Phänotyp des metastasierten Prostatakarzinoms ist daher durch das Fehlen der RKIP-Expression gekennzeichnet. Bei Wiederherstellen der RKIP-Funktion in metastasierten Prostatakarzinomzellen, geht deren Fähigkeit Metastasen abzusiedeln, verloren. Keinen Einfluß hat der Metastasierungssuppressor allerdings auf die Tumorigenität.

Suppressor-Protein fehlt in Prostatakarzinom-Metastasen

Untersuchungen über die Expression von RKIP in benignem und malignem Prostatagewebe ergaben folgende Befunde:

- Normales Prostatagewebe wies die höchste Konzentration an RKIP auf.
- In Primärtumoren war die Kon-

zentration an RKIP nur geringfügig herabgesetzt. Mit zunehmendem Gleason-Score sank die Expression von RKIP.

- In keiner der metastasierten Proben ließ sich RKIP nachweisen.

Mit dem RKIP-Gen transgenisierte Zellen aus einem metastasierten Prostatakarzinom verloren zwar nicht ihre Fähigkeit, in Kultur zu wachsen

und Kolonien zu bilden, verursachten aber in Mäusen 70 % weniger Lungenmetastasen als vergleichsweise „leer“ transgenisierte Zellen [1].

Wird umgekehrt die RKIP-Expression in Zellen aus noch nicht metastasierten Prostatakarzinomen mittels Antisense-RNA unterdrückt, entwickeln sie eine deutlich erhöhte invasive Potenz.

Zweite Verteidigungslinie gegen Krebserkrankungen

Die Metastasierung kann durch Suppressor-Proteine auf verschiedenen Stufen des Absiedelungsprozesses inhibiert werden. Die bisher bekannten Suppressoren blockieren zumeist die Kolonisation entfernter Gewebe. Im Unterschied hierzu weisen die Untersuchungen an RKIP darauf hin, daß dieses Protein Krebszellen bereits daran hindert, in Blutgefäße einzudringen. Das zeigte sich bei Un-

tersuchungen mit Endothel-ähnlichen Membranen, die nur von RKIP-defizienten Zellen durchdrungen werden konnten.

Andererseits scheint RKIP auch eine Rolle bei der Unterdrückung der Angiogenese zu spielen. Zudem macht sein Fehlen Zellen resistent gegenüber zahlreichen Chemotherapeutika [2].

Aussicht auf Nutzung als prognostischer Faktor?

Die unterschiedliche Expression von RKIP in metastasierten und nicht-metastasierten Prostatakarzinomen bzw. auch die inverse Korrelation mit dem Gleason-Score nährt die Hoffnung, in absehbarer Zeit über einen Test zu verfügen, durch den zwischen gefährlichen und weniger gefährlichen Krebsformen unterschieden werden kann. Im Prinzip läßt sich das Vorkommen von RKIP mit simplen Färbemethoden im Gewebe nachweisen.

Darüber hinaus besteht natürlich auch die Wunschvorstellung, eines Tages Gen-Therapien zu entwickeln, mit denen die Metastasierung bei noch nicht fortgeschrittenem Prostatakrebs verhindert werden kann.

Literatur:

- [1] Fu Z, Smith PC, Zhang L. 2003. Effects of Raf kinase inhibitor protein expression on suppression of prostate cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 95:878-889.
- [2] Chatterjee D, Bai Y, Wang Z, et al. 2004. RKIP sensitizes Prostate and breast cancer to drug-induced apoptosis. *J Biol Chem* 279:17515-17523.

Review:

- [1] Keller ET, Fu Z, Brennan M. 2005. The biology of prostate Cancer metastasis suppressor protein: Raf kinase inhibitor Protein. *J Cell Biochem* 94:273-278. *jfs* ♦

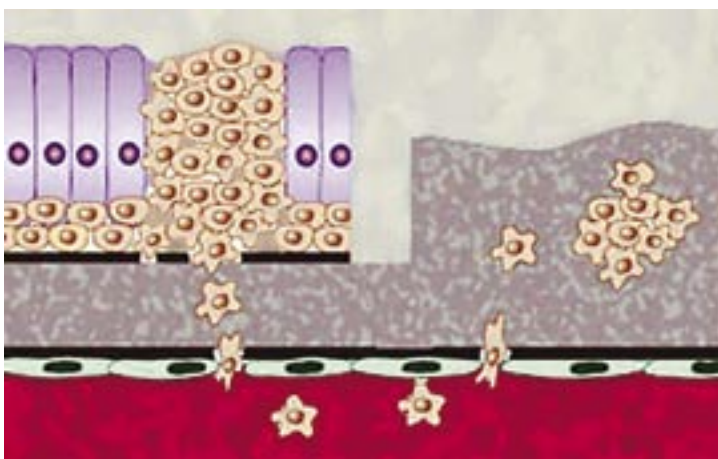


Abb.: Schritte der Absiedelung eines Sekundärtumors über die Blutbahn.

Männer und Frauen reagieren unterschiedlich auf körperliche und psychische Belastungen

Stressverarbeitung auf der adrenalen und gonadalen Achse

Der Organismus reagiert auf Stress, d. h. auf körperliche oder seelische Belastungen mit einer Reihe von Anpassungen auf hormonaler Ebene. Dies zeigt, daß durch Hormone nicht nur das Verhalten beeinflusst wird, sondern umgekehrt das Verhalten auch eine spezifische hormonale Antwort hervorruft. Interessanterweise wurden bei Männern und Frauen vielfach entgegengesetzte Reaktionen beobachtet.

Reaktionen auf akute körperliche Überbelastung

Bei starker körperlicher Belastung steigt der Serum-Kortisolspiegel sowohl bei Männern als auch bei Frauen an. Diese Stressantwort wird über die Aktivierung der adrenalen Achse Hypothalamus–Hypophyse–Nebennierenrinden ausgelöst. Bei Andauern extensiver körperlicher Überbeanspruchung wie bei an die Grenze der Leistungsfähigkeit gehendem sportlichen Training, fällt der Plasma-Kortisolspiegel im Laufe weniger Wochen jedoch signifikant ab. Erklären könnte das eine Art Erschöpfungszustand der Nebennierenrinden und/oder zentralnervöser Systeme [1].

Bei sportlich trainierten Männern steigt der Testosteronspiegel unmittelbar nach einer extremen körperlichen Belastung wie einem Marathonlauf kurzzeitig an und sinkt dann unter den Ausgangswert ab [2]. Im Gegensatz hierzu steigt der Testosteronspiegel bei Frauen nach ähnlichen Anstrengungen zumeist längerfristig an.

Reaktionen bei momentanen psychischer Belastung

Bei Männern sinkt der Plasma-Testosteronspiegel bei momentanem, außergewöhnlichen psychischen Stress wie einem Schlafentzug, Prüfungen, Tod eines nahen Angehörigen sowie familiären und finanziellen Problemen. Interessant ist indes, daß diese Reaktion bereits nachweisbar ist, wenn eine psychische Belastung wie ein Examen auch nur bevorsteht [3].

Verschiedentlich wurde bei Frauen unter psychischer Belastung wie einem bevorstehenden Examen ein Ansteigen des Testosteronspiegels registriert. Neueren Untersuchungen zufolge kann die Reaktion auf Stress je nach Verarbeitungsstrategie variabel ausfallen [4].

Testosteroneffekte bei körperlicher Dauerbelastung

Durchtrainierte Dauerläufer haben in Ruhe einen niedrigeren Testosteronspiegel als untrainierte Männer [2]. Hingegen haben

Athletinnen, die Ausdauersportarten wie Langstreckenlauf betreiben, oft einen signifikant erhöhten Testosteronspiegel.

Bei übertrainierten Sportlern sinkt der Testosteronspiegel mit dem Grad der Ermüdung. Dieses Phänomen tritt insbesondere bei fanatischen Bodybuildern auf. Aber auch bei „ausgebrannten“ Leistungssportlern sinkt der Testosteronspiegel am Ende einer Saison entsprechend dem Grad der Ermüdung. Das Ausgelaugtsein hat aber keinen Einfluß auf den Kortisolspiegel [5].

Chronischer psychischer Stress belastet eher Frauen

Kriegsveteranen mit einer chronischen posttraumatischen Belastungsstörung weisen gegenüber psychisch unbelasteten Männern keine erniedrigten Testosteron- und Kortisolspiegel auf [6]. Anders als bei andauernder körperlicher Überforderung scheint bei chronischer psychischer Belastung bezüglich der hormonalen Reaktionen ein Gewöhnungseffekt einzutreten.



Durch Beziehungs- bzw. Scheidungsprobleme hatten dauergestresste prämenopausale Frauen im Vergleich zu Frauen in einer stabilen Beziehung höhere Testosteronspiegel [7].

Literatur:

- [1] Uusitalo AL, Huttunen P, Hanin Y, et al. 1998. Hormonal responses to endurance training and overtraining in female athletes. *Clin J Sport Med* 8:178-186.
- [2] Daly W, Seegers CA, Rubin DA, et al. 2005. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. *Eur J Appl Physiol* 93:375-380.
- [3] Christiansen K, Hars O. 1995. Effects of stress anticipation and stress coping strategies on salivary testosterone levels. *J Psychophysiol* 3:264.
- [4] Kunstmann A, Christiansen K. 2004. Testosterone levels and stress in women: The role of stress coping strategies anxiety and sex role identification. *Anthropol Anz* 62:311-321.
- [5] Maso F, Lac G, Filaire E, et al. 2004. Salivary testosterone and cortisol in rugby players: correlation with psychological overtraining items. *Br J Sports Med* 38:260-263.
- [6] Spivak B, Maayan R, Mester R, Weizman A. 2003. Plasma testosterone levels in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 47:57-60.
- [7] Powell LH, Lovallo WR, Matthews KA, et al. 2002. Physiologic markers of chronic stress in premenopausal, middle aged women. *Psychosom Med* 64:502-509. *jfs* ♦

Primärprävention des Prostatakarzinoms

Bei BPH-Patienten mit Risikofaktoren medikamentöse Protektion als Nebeneffekt nutzen

Das Prostatakarzinom hat eine lange „Latenzzeit“ und bietet damit gute Ansatzmöglichkeiten zur Primärprävention. Neben der Früherkennung und der adäquaten Therapie gewinnt die Prophylaxe als dritte Säule zur Reduktion von Inzidenz, Morbidität und Mortalität zunehmend an Gewicht. Prävention durch sekundäre Pflanzenstoffe, Antioxidantien, Diät einerseits, Chemoprävention andererseits – was ist heute wirklich abgesichert und empfehlenswert? Professor Bernd Schmitz-Dräger aus Fürth/Bay. nimmt Stellung zu dieser wichtigen Frage der Männergesundheit.

? In Asien liegt die Prävalenz des Prostatakarzinoms weitaus niedriger als in Europa und den USA. Eine Frage der Ernährung oder der Genetik?

Schmitz-Dräger: Beides. In Migrationsstudien steigt das Karzinomrisiko für Chinesen, wenn sie in den USA leben – aber die Prävalenz bleibt dennoch deutlich niedriger als bei weißen Amerikanern. Deshalb liegt es nahe, daß neben Ernährungsgewohnheiten genetische Voraussetzungen – vermutlich Polymorphismen – wichtig sind. In Japan übrigens steigt inzwischen die Inzidenz des Karzinoms auch an, und auch hier werden Veränderungen in der Ernährung als Ursache vermutet.

? Nach einer italienischen Studie sollen Catechine aus grünem Tee die Entwicklung von Prostatakar-

zinomen aus prämaligen Vorstufen (prostatiscche intraepitheliale Neoplasie – PIN) hemmen?

Schmitz-Dräger: Dieser Weg ist sehr interessant, weil ein Zusammenhang mit der Apoptose besteht: In vitro und im Tierexperiment induzieren die Catechine Clusterin – ein wichtiges Gen, das den programmierten Zelltod steigert. In einer italienischen Pilotstudie entwickelten deutlich mehr Männer unter Placebo ein Prostatakarzinom als in der Verumgruppe.

Beim diesjährigen Amerikanischen Urologenkongreß wurde eine ähnliche Untersuchung mit einem Östrogenrezeptor-Modulator – Toremifen – vorgestellt. Auch hier sind die Ergebnisse vielversprechend. Trotzdem, bis zu einer Empfehlung für die Prävention ist der Weg noch lang.

? Eine US-Studie mit 48.000 Männern weist für Sport keinen greifbaren protektiven Effekt aus.

Schmitz-Dräger: Das sind große Fallzahlen – ohne Zweifel. Bisher war der Nutzen einer Vorbeugung durch Sport umstritten, die Datenlage nicht sehr gut. In den Metaanalysen deutete die Mehrzahl der Studien auf einen positiven Effekt.

? Schaden kann Sport aber genauso wenig wie eine gesunde Ernährung. Was empfehlen Sie?

Schmitz-Dräger: Der Vorteil des Sports ist, daß er – vernünftig durchgeführt – den Allgemeinzustand des Körpers verbessert, was per se eine gute Prophylaxe ist. Man sollte dies aber durch eine gesunde, eher mediterrane Ernäh-

rung unterstützen. Yves Fradet aus Montreal empfiehlt dazu Sojaprodukte und die Einnahme von Selen, um den bekannten Mangel in unseren Breiten auszugleichen. Den Verzicht auf tierisches Fett und Nikotin natürlich – und für die, die das Rauchen nicht lassen können, die Einnahme von Vitamin E.

? Klingt wie eine generelle Prävention.

Schmitz-Dräger: Ich halte es für viel vernünftiger, die Empfehlungen aus dem Organumfeld zugunsten einer globalen Sichtweise zu lösen: Der Mann besteht eben nicht nur aus Prostata und Dickdarm sondern auch aus Herz und Hirn. Mit den genannten Empfehlungen senken sie nicht nur ihr Karzinomrisiko, sondern auch das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden.

? Wie stehen Sie zur Primärprävention des Prostatakarzinoms mit Finasterid? Die anfänglichen Daten des „Prostate Cancer Prevention Trial“ sahen ja eher nach einem Rückschlag aus.

Schmitz-Dräger: In der Tat! Nach der Publikation hatte die Substanz zwischenzeitlich eine negative Presse. Und dies trotz einer nachgewiesenen Senkung des Karzinomrisikos um etwa 25%! Aber die Tatsache, daß die hoch malignen Tumoren gehäuft aufgefunden wurden, hat viele Ängste ausgelöst. Inzwischen wurden die Ursachen für diese Beobachtung eingehend untersucht. Die Berichte wurden vor einigen Wochen auf dem Amerikanischen Urologenkongreß in San Antonio vorgestellt. Es hat sich gezeigt, daß die Verkleinerung der Prostata unter Finasterid den Nachweis der aggressiven Tumoren begünstigt. Damit ist der protektive Effekt eindeutig abgesichert. Er liegt vermutlich sogar noch höher als 25%.

Daß es sich bei der erhöhten Rate um einen Detektionsbias aufgrund des kleineren Volumens der Drüse unter Finasterid handelt, darf heute als gesichert gelten. Dies wird gestützt durch eine neue Arbeit, die in San Antonio vorgestellt wurde. Beim Vergleich des Malignitätsgrades in der Gewebeprobe und dem Gesamtorgan nach Operation zeigte sich klar: Je kleiner die Drüse, desto besser war die Aggressivität des Tumors vorherzusagen – je größer, desto ungenauer.

Daß die Vorhersage des Malignitätsgrades in kleinen Drüsen sicherer ist, unterstreicht auch die Analyse der „upgrading“-

Fälle in den Karzinompräparaten: Bei Placebo-Patienten in der PCPT-Studie lag diese Rate höher als in der Finasterid-Gruppe.

? Sind alle anders lautenden Hypothesen aus der Welt?

Schmitz-Dräger: Ja. Die „Verschleierungstheorie“, wonach Finasterid über den Hormoneffekt das histologische Grading erschwert, ist durch die Zweitbegutachtung der „high-grade“ Biopsien von unabhängigen Experten effektiv widerlegt: Mit 33% lag der Anteil von Strukturen, die aufgrund degenerativer Veränderungen nicht als „graduierbar“ eingestuft wurden, in den Biopsien beider Gruppen gleich hoch.

Auch die Induktion hochgradiger Tumoren durch Finasterid wird durch die Daten nicht gestützt: Höhergradige Karzinome stiegen im Zeitverlauf nicht an – was bei einem Dosisseffekt zu erwarten wäre – und waren auch in den Abschlußbiopsien nicht häufiger, sondern nur in diagnostischen Biopsien von PSA-bedingten Verdachtsfällen.

? Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Therapie von BPH-Patienten?

Schmitz-Dräger: Die PCPT-Studie hat mich zum Umdenken gebracht. Früher habe ich bei BPH-Patienten eher sogenannte Alphablocker eingesetzt, weil die Wirkung für den Patienten schneller spürbar ist. Patienten mit einer vergrößerten Prostata und zusätzlichen Risikofaktoren erkläre ich heute 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren – wie etwa Finasterid – sehr viel

intensiver und schließe auch den präventiven Effekt in das Gespräch ein.

Konkret heißt das: Männer mit einer vergrößerten Prostata, mit einem PSA im Grenzbereich, mit einem erhöhten PSA und negativer Stanze, aber auch BPH-Patienten mit familiärem Risiko sind für mich Kandidaten für eine medikamentöse Therapie mit Finasterid – mit dem Vorteil der Prävention.

? Würden Sie auch einen völlig gesunden Menschen mit familiärer Belastung zur medikamentösen Prävention raten?

Schmitz-Dräger: Schwierige Frage. Wenn in der Familienanamnese nur ein Verwandter betroffen war, eher nicht. In Fällen, in denen tatsächlich eine erbliche Erkrankung mit mehreren Fällen im engen Verwandtenkreis gesichert ist, halte ich das für gerechtfertigt. Wenn der Mann die Nebenwirkungen in Kauf nimmt und bereit ist, die Kosten selbst zu tragen.

? Sind hereditäre Formen tatsächlich ein Fakt – oder ein Produkt des verstärkten PSA-Screenings?

Schmitz-Dräger: Es kann durchaus ein Zusammenhang mit der häufigeren PSA-Testung bestehen – heute werden ja zunehmend Prostatakarzinome entdeckt, die eigentlich keiner Behandlung bedürften, weil sie in die Kategorie „Haustierkrebs“ fallen. Es ist also durchaus möglich, daß die Diagnose eines Prostatakarzinoms insofern familiäre Kreise zieht, als sich Verwandte eher testen lassen. Das erklärt aber mit Sicher-



Prof. Dr. med. Bernd Schmitz-Dräger, (Fürth/Bay.) ist Vorsitzender des DGU-Arbeitskreises „Prävention, Umwelt- und Komplementärmedizin“.

heit nicht das ganze Problem der Häufung, denn in der Vergangenheit war das Prostatakarzinom immer eine Spätdiagnose – und auch in den skandinavischen Ländern, in denen die Früherkennung nicht sehr verbreitet war, sind solche familiären Häufungen dokumentiert.

Ideal wäre eine risikoadaptierte Vorsorge. Wir haben kürzlich dazu erstmals in der Urologie ein Sonderheft erstellt. Anstelle einer „Vorsorge nach Gusto“ oder rein organbezogenen Prophylaxe sollten die verschiedensten Risiken zusammen erfaßt werden: Lebensstil, Umwelt, Beruf, aber auch Genetik, sprich: Polymorphismen. Ich stehe speziell auch den hier in Deutschland sehr negativ beurteilten Gentests offen gegenüber – wenn die „Datenhoheit“ gesichert ist! Wir betreiben hier in Deutschland eine Vogel-Strauß-Politik: während jeder über das Internet die Tests durchführen lassen kann. Die Internet-Tests sind allerdings schlecht validiert. Doch wenn wir sie verhindern, macht das die Akzeptanz von geprüften Labortests eher schwieriger denn besser.

Herr Professor Schmitz-Dräger, wir danken für das Gespräch.

Le ♦

Bei der Ejaculatio praecox fangen die Probleme schon bei der Diagnose an

Etwa jeder dritte Mann leidet häufig oder gelegentlich unter vorzeitigem Samenerguß. Während die Weltgesundheitsorganisation 1992 die Ejaculatio praecox noch als „Unfähigkeit, die Ejakulation so zu kontrollieren, daß der Geschlechtsverkehr für beide Partner befriedigend ist“ definierte, lautet die aktuelle Definition der Amerikanischen Urologischen Gesellschaft (AUA) heute: „Eine Ejaculatio praecox ist eine Ejakulation, die früher als gewünscht erfolgt (entweder kurz vor oder kurz nach der Penetration), und die für einen oder beide Sexualpartner mit Dysstreß verbunden ist“ (AUA Guidelines 2004).

Mehr als 90 Prozent aller Männer, die unter vorzeitigem Samenerguß leiden, ejakulieren innerhalb der ersten 60 Sekunden nach dem Einführen des Penis in die Vagina. Dies entspricht einer IELT (Intravaginal Ejaculatory Latency Time) von < 60 sek.

Im Gegensatz zu der erektilen Dysfunktion (ED), deren Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt, ist die Häufigkeit der Ejaculatio praecox in allen Altersstufen etwa gleich hoch und liegt zwischen 20 und 30 Prozent, berichtete der Androloge Professor Dr. Wayne J. G. Hellstrom von der Urologischen Klinik in New Orleans (USA) in seinem Vortrag „Insights into the most common male sexual dysfunctions“ anlässlich des diesjährigen AUA-Meetings in San Antonio.

Der „primären“ Ejaculatio praecox (premature ejaculation - PE) liegt nach Einschätzung des Andrologen möglicherweise eine biologische Komponente zugrunde wie zum Beispiel eine angeborene Hyper- oder Hyposensitivität

der zentralen Serotonin-Rezeptoren. Bei der erworbenen, der „sekundären“ PE spielen dagegen psychologische Faktoren eine große Rolle. Die rein psychogen bedingten Ejakulationsstörungen müssen durch einen erfahrenen Urologen und einen Sexualtherapeuten behandelt werden, da in den meisten Fällen eine umfassende Sexualanamnese erforderlich ist.

Die wichtigsten Gründe für einen vorzeitigen Samenerguß sind:

- Sexuelle Unerfahrenheit
- Seltener Geschlechtsverkehr
- Probleme in der Partnerschaft
- Angst vor einer Schwangerschaft der Partnerin
- Angst vor einer ansteckenden Krankheit
- Angst, den Geschlechtsverkehr nicht zur vollen Zufriedenheit der Partnerin durchführen zu können
- Falsche Vorstellungen über die sexuellen Wünsche der Partnerin.

Bei der diagnostischen Absicherung einer PE sollte der Uro-

loge zunächst die IELT eruiieren, das psychosoziale Umfeld des Mannes erfassen, den Grad der Unzufriedenheit beider Sexualpartner berücksichtigen und abklären, ob zugleich eine ED vorliegt. Denn es gibt Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer PE und einer ED. Auch eine Prostatitis, ein Diabetes mellitus oder Drogenabusus können eine PE begünstigen.

Als therapeutische Maßnahmen bieten sich eine Verhaltenstherapie, die topische Applika-

tion von Lokalanästhetika und die orale Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) wie zum Beispiel Clomipramin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin an. Bei den PDE-5-Hemmern konnte bisher noch nicht ausreichend nachgewiesen werden, daß sie eine PE günstig beeinflussen.

Sollte bei einem Patienten gleichzeitig eine PE und eine ED vorliegen, muß nach einer Empfehlung von Professor Hellstrom immer zuerst die ED behandelt werden. R.R. ♦



Harnblasenkarzinom T1G3 nach TURB: Zystektomie oder Immuntherapie?

T1G3-Tumoren zeigen in 20 bis 40 Prozent der Fälle eine klinische Progression. Als primäre Behandlungsstrategie nach der transurethralen Resektion der Blase (TURB) kommen alternativ die radikale Zystektomie oder eine intravesikale BCG-Instillation (Bacillus Calmette-Guérin) in Betracht. In einer Pro-und-Contra-Debatte wurden die Vor- und Nachteile beider Optionen für Patienten mit diesem Hochrisikotumor während der Jahrestagung der Amerikanischen Urologen (AUA) diskutiert.

Die Ansprechrate bei der intravesikalen Immuntherapie beträgt 60 bis 70 Prozent. Aber in acht bis zehn Prozent der Fälle kommt es zur Tumorprogression.

Die radikale Zystektomie, bei der die tumortragende Blase, die Lymphknoten, die Prostata und die Samenblasen entfernt werden, trägt zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebens-

qualität bei. Die Gesamtkomplikationsrate beträgt 20 bis 30 Prozent. Auch wenn nervenerhaltend operiert wird, können mehr als die Hälfte der Männer ihre Erektionsfähigkeit verlieren. Die perioperative Mortalität wird mit ein bis drei Prozent angegeben.

Gegen die primäre radikale Zystektomie spricht auch, daß nicht selten Patienten unnötig zystektomiert werden, weil ihr Tumorstadium falsch bestimmt wurde („overstaging“). In vielen Fällen wäre es daher für den Patienten mit einem T1G3-Tumor besser, wenn zunächst nur eine konservative Behandlung durchgeführt würde, erklärte Professor Michael A. O'Donnell (Iowa). Natürlich müssen Patienten, deren Tumor auf die BCG-Behandlung nicht anspricht, möglichst schnell zystektomiert werden.

Die Zystektomie ist eine sichere, weil kurative Behandlungsstrategie

Nur die rechtzeitige Zystektomie bietet nach Einschätzung von Professor Dr. Michael J. Droller (New York) bei den Risikopatienten mit einem „T1-High-Grade Bladder Cancer“ eine echte Heilungschance. Es sei unverantwortlich, einen Patienten mit einem zunächst noch kurativ behandelbaren Tumor warten zu lassen, bis es zur Tumprogression kommt. Denn etwa 5 bis 20 Prozent der T1G3-Tumoren wachsen bereits primär muskelinvasiv.

Die Patienten können nur mit einer radikalen Zystektomie langfristig „geheilt“ werden. Der Anteil der Patienten, die unnötig zystektomiert wer-

den, sei erfahrungsgemäß gering. Werden dagegen während der BCG-Instillation die wirklichen Risikopatienten zu spät erkannt, kommt es zur Tumprogression (30 bis 40 Prozent

sprechen nicht zufriedenstellend auf die Immuntherapie an) und der Tumor wird inkurabel. Ein „blasenerhaltendes Vorgehen“ sei daher nicht zu verantworten. *R.R. ♦*



Hyperhomocysteinämie – Risikofaktor für degenerative Gefäßerkrankungen und schlechte Spermienqualität

Bei etwa jedem dritten Mann mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einem Schlaganfall, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bzw. venösen Thrombosen findet man eine Hyperhomocysteinämie, so daß ein erhöhter Homocysteinspiegel als unabhängiger atherogener Risikofaktor einzustufen ist. Während der 100. Jahrestagung der Amerikanischen Urologischen Gesellschaft (AUA 2005 in San Antonio) haben österreichische Andrologen neueste Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Homocysteinkonzentration im Blut und der Spermienqualität bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch vorgestellt.

Die dem Cystein homologe schwefelhaltige Aminosäure Homocystein (demethyliertes Methionin) tritt als Zwischenprodukt des transmethylierenden Stoffwechsels auf. Eine erhöhte Konzentration dieser Amino-thiobuttersäure im Blut kann auf eine Endothelschädigung, eine Inaktivierung von Protein C, eine Aktivierung des Blutgerinnungsfaktors V und/oder eine vermehrte Oxydation des LDL-Cholesterins hinweisen. Daher sind bei Männern mit einer Hyperhomocysteinämie das Thrombose- und das Arterioskleroserisiko deutlich erhöht. In prospektiven Studien

konnte die Bedeutung einer Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor für degenerative Gefäßerkrankungen nachgewiesen werden.

Da es sich beim Homocystein um ein Zellgift handelt, sollte seine intrazelluläre Konzentration möglichst gering gehalten werden. Durch die Gabe von B-Vitaminen können erhöhte Homocysteinspiegel deutlich gesenkt werden.

Bei 25 bis 40 Prozent der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch liegt ein andrologischer Sterilitätsfaktor vor. Ursachen für männliche Fertilitätsstörungen sind kongenitale Anomali-

en, Varikozelen, Infektionen im Genitalbereich, hormonelle Störungen, Obstruktionen der ableitenden Samenwege oder eine schlechte Qualität der Spermien (Oligo-Asthenoteratozoospermie, OAT-Syndrom) bzw. eine reduzierte Spermienquantität.

Von September 2003 bis März 2004 wurden in der Andrologischen Abteilung der Urologischen Klinik der Universität Innsbruck 438 Männer mit unerfülltem Kinderwunsch untersucht. Bei 74 Männern (17 %) gab es keine Hinweise auf anatomische Anomalien, Varikozelen, hormonelle oder entzündliche Erkrankungen.

Bei diesen infertilen Männern könnte nach Einschätzung von Dr. Nikolai Leonhartsberger (Innsbruck) die Ernährung eine Rolle spielen. Denn bei den Männern mit einem OAT-Syndrom wurden signifikant erhöhte Homocysteinspiegel nachgewiesen, im Vergleich zu den Männern der Kontrollgruppe mit normaler Spermienqualität. Weitere klinische Studien müssen zeigen, ob durch eine Substitution von B-Vitaminen (Vitamin B₁₂, Vitamin B₆, Folat) die Spermienqualität verbessert werden kann. *R.R. ♦*

Androgen-Gel bessert Lebensqualität bei Männern mit Testosteronmangel

Nachlassen der Muskelkraft, Zunahme des Fettgewebes im Bauchbereich, verminderte sexuelle Aktivität, Libidoverlust, Antriebsarmut, chronische Müdigkeit, Leistungsschwäche und Einschränkung des allgemeinen Wohlbefindens mit einer zunehmend depressiven Stimmungslage, viele ältere Männer klagen über solche unspezifischen Beschwerden. Die Ursache kann auch ein Mangel an Testosteron sein, der durch eine Testosteron-Substitution behoben werden kann. Bei der Behandlung von Hormonmangel-Erkrankungen des Mannes hat sich in der Praxis die Anwendung eines Testosteron-haltigen Gels bewährt.

Mit zunehmendem Alter kommt es bei vielen Männern zu deutlichen Hormonveränderungen, so zum Beispiel zu einer Abnahme des Gesamttestosterons, einer Abnahme des freien Testosterons und zugleich einem Anstieg des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG).

Bereits ab dem 30. Lebensjahr vermindert sich die Testosteron-

produktion um etwa 1 Prozent per annum. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, daß die Prävalenz des Hypogonadismus bei 4 bis 5 Prozent liegt, wenn man alle Altersgruppen berücksichtigt. Bei den Männern über 60 beträgt die Prävalenz sogar etwas mehr als 20 %, erklärte Prof. Larry I. Lipshultz, Houston (Texas), beim Solvay Pharmaceuticals Satellitensymposium „Testosteron Replacement in the Hypogonadal Male – Clinical Factors and Therapeutic Challenges“ (Abb.). Nach den aktuellen Daten der US Food and Drug Administration (FDA) werden in den Vereinigten Staaten aber nur 5 % der hypogonadalen Männer adäquat behandelt.

Bei älteren Männern ist eine deutliche Verminderung der Testosteronproduktion insbesondere dann zu beobachten, wenn bestimmte Begleiterkrankungen vorliegen. Vor allem die Adipositas hat erhebliche negative Auswirkungen auf die Testosteronproduktion. Durch das Übergewicht wird die Insulinresistenz verstärkt, so daß auch der Diabetes melli-

tus zu den Erkrankungen gehört, die mit einem Hypogonadismus assoziiert sein können. Nach den Daten der Rancho-Bernardo-Studie und der finnischen Kuopio-Heart-Study ist das Risiko, einen nicht-insulinspflichtigen Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes) zu entwickeln, bei hypogonadalen Männern um das Zwei- bis Dreifache erhöht.

Professor Abraham Morgentaler von der Harvard School of Medicine in Boston (USA) stellte die typischen Symptome zusammen, die bei der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der Labordiagnostik auf einen zu niedrigen Testosteronspiegel hinweisen können (Tabelle).

Durch eine Substitution mit Testosteron oder einem Testosteronderivat kann bei hypogonadalen Männern die Testosteronmangel-Erkrankung behandelt werden. Voraussetzung für eine Hormonersatztherapie ist jedoch, daß bei entsprechender Symptomatik der Hormonmangel nachgewiesen worden ist.

Nach Einschätzung von Prof. Lipshultz sollte die „ideale Hor-

monersatztherapie“ die folgenden Anforderungen erfüllen: Physiologische Testosteronspiegel und seiner Metaboliten, Testosteronfreisetzung ähnlich dem Tagesprofil der endogenen Hormonsekretion, gute Verträglichkeit und einfache und angenehme Anwendung.

Zur Zeit sind verschiedene Darreichungsformen für die Hormonersatztherapie auf dem Markt: Orale und intramuskuläre Applikationsformen, transdermal applizierbares Testosteron als Pflaster sowie Testosteron-haltige Gele.

Als besonders angenehm in der Anwendung, zuverlässig wirksam, individuell dosierbar und gut verträglich hat sich die neue Applika-

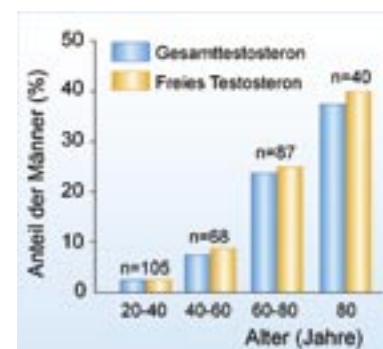


Abb.: Abnahme der Gonadalfunktion mit zunehmendem Alter (nach Kaufman JM, et al. 1997).

Tab.: Symptome, die auf einen zu niedrigen Testosteronspiegel hinweisen können:

- Verminderte Libido
- Erektionsstörungen
- Verzögerte Orgasmen
- Leistungsschwäche
- Veränderung der Stimmungslage
- Verminderung der Muskelmasse
- Nachlassen der Muskelkraft
- Verminderung der Knochendichte
- Auftreten einer Anämie
- Starkes Schwitzen
- Stammfettsucht
- Ausbildung einer Gynäkomastie.

tionsform Testosteron-Gel (Androtop® Gel, das in Deutschland von der Solvay Arzneimittel GmbH vertrieben wird) erwiesen. Die besonderen Vorteile des Testosteron-Gels sind darin zu sehen, daß Testosteronspiegel im physiologischen Bereich ohne Hormonspitzen erreicht werden und daß die Therapie – im Gegensatz zu der i.m. Injektion von Testosteron – jederzeit abgebrochen oder angepaßt werden kann.

Dr. Richard Roth, Kirchheim

Eine Lycopin-reiche Ernährung kann die PSA-Verdopplungszeit nach Prostatektomie verlängern

Zahlreiche epidemiologische, experimentelle und auch klinische Studien geben Hinweise darauf, daß die Ernährung ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist. Dabei scheinen unter anderem Phytoöstrogene, Vitamine und auch das Lycopin eine Rolle zu spielen. Jetzt haben amerikanische Urologen erstmals in einer prospektiven Studie nachweisen können, daß die gezielte Gabe von Lycopin (Tomatenextrakt) bei prostatektomierten oder bestrahlten Männern die PSA-Verdopplungszeit deutlich verlängert.

Lycopin ist ein zu den Carotinoiden zählender, weit verbreiteter, Pflanzenfarbstoff, der für die rote Farbe der Tomaten, Hagbutten, Wassermelonen, roten Grapefruit, Aprikosen und auch der Marienkäfer (!!) verantwortlich ist.

Dieser Farbstoff gehört zu den wirksamsten Antioxidantien, die man in Pflanzen findet. Als weiterer möglicher Wirkmechanismus des Lycopins wird eine Suppression des IGF-stimulierten Zellzyklus diskutiert.

Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, daß es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Prostatakrebsrisiko und der Ernährung mit Tomaten und anderen Lycopin-haltigen Früchten gibt. Andererseits wurden im Prostatagewebe hohe Lycopinspiegel nachgewiesen.

In einer prospektiven Studie haben Dr. Lester S. Borden und Kollegen der Urologischen Klinik in Winston-Salem (USA) untersucht, ob eine gezielte Lycopin-Substitution (mit aufsteigender Dosierung) einen Einfluß auf die PSA-Werte von

Männern mit einem biochemischen Rezidiv nach lokaler Tumorentfernung hat.

In die Studie wurden 36 Männer aufgenommen (Durchschnittsalter 74 Jahre), bei denen es im Median sieben Jahre nach einer radikalen Prostatektomie oder einer Strahlentherapie zu einem biochemischen Rezidiv gekommen war. Der PSA-Wert war größer als 1 ng/ml. Ausgeschlossen wurden Männer, die schon eine Phytotherapie erhalten hatten oder bei denen es bereits Hinweise auf Knochenmetastasen gab.

Im Verlauf der zwölfmonatigen Studie erhielten die Männer täglich einen in seiner Zusammensetzung klar definierten Tomatenextrakt (Lyc-O-Mato Dietary Supplementation). Monatlich wurden der PSA-Wert und alle drei Monate die Serum-Lycopinspiegel bestimmt.

Bei keinem der Männer konnte am Ende der einjährigen Lycopin-Substitution das vorgegebene Ansprechen auf die diätetische Maßnahme beobachtet werden. Das Ansprechen war zuvor als eine um mehr als 50prozentige Abnahme des PSA-Wertes defi-

niert worden. Bei 37 Prozent der Männer kam es im Verlauf der Studie sogar zur Tumorprogression. Dennoch zeigte die Gabe von Tomatenextrakt einen Einfluß auf die PSA-Werte. Bei 24 Männern gelang es, die PSA-Verdopplungszeit von durchschnittlich 3,7 Jahre auf 4,1 Jahre zu verlängern.

Für den gezielten therapeutischen Einsatz von Lycopin bei prostatektomierten Män-

nern sprechen die niedrigen Kosten der diätetischen Maßnahme und die Tatsache, daß Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind, wenn die Tomatenprodukte nicht im Übermaß gegessen werden. Denn es ist zu beachten, daß es bei der übermäßigen Aufnahme von Lycopin zu einer speicherungsbedingten Lebervergrößerung kommen kann (Lycopinämie-Syndrom). *R.R. ♦*

Prostatakrebs: Neue Studie hilft bei Therapiefindung

Die Ergebnisse einer aktuellen skandinavischen Studie bestätigen, daß die Radikaloperation des Prostatakrebses im Frühstadium zu einer langfristigen Heilung führen kann, sagte Dr. Jan Fichtner, Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU). Sie können als entscheidender Wegweiser bei der Findung der individuell richtigen Therapie von Prostatakrebs dienen.

Die Alternativen heißen Radikaloperation oder abwartende Kontrolle. Die Studie der Mediziner der Universität Uppsala (NEJM 2005; 352:1977-1984), zeige nun erstmals klare Vorteile der Operation gegenüber einer abwartenden Kontrolle, so Dr. Fichtner. Dabei wurden 697 Patienten mit einem Prostatakrebs im Frühstadium randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe wurde eine Radikaloperation der Prostata durchgeführt (347 Patienten) wohingegen in der zweiten Gruppe (348 Patienten) lediglich regelmäßige Kontrollen und bei Tumorwachstum nicht-operative Therapien eingesetzt wurden.

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 8,2 Jahren zeigte sich, daß in der Radikaloperation-Gruppe 30 Patienten (8,6 %) tumorbedingt verstarben, wohingegen in der zweiten, lediglich kontrollierten Gruppe im gleichen Zeitraum 50 Patienten (14,4 %) am Prostatakrebs verstarben. Neben einer Senkung der Sterblichkeit in der Gruppe der operierten Patienten zeigte sich als zweiter, wesentlicher Aspekt der Studie, daß in der operierten Patienten-Gruppe deutlich weniger Metastasen (10,7 %) und lokale Komplikationen (25,1 %) auftraten als in der nicht-operierten Gruppe.

Diese Beobachtung ist besonders wichtig, da Metastasen erhebliche Schmerzen und Probleme im Krankheitsverlauf bereiten. „Die Erkenntnisse dieser Studie stellen eine wesentliche Hilfe für die Festlegung der Therapie betroffener Männer dar, wobei die Entscheidung zur Operation von einer Reihe weiterer Faktoren wie unter anderem dem Patientenalter und Begleiterkrankungen abhängig ist“, so DGU-Vorstandsmitglied Dr. Fichtner. *DGU ♦*

Neigung zum Haarausfall über die Mutter vererbt



Androgen-Rezeptor

Die männlichen Geschlechtshormone scheinen tatsächlich eine entscheidende Rolle beim Haarausfall von Männern zu spielen. Das haben Wissenschaftler der Universitäten Bonn und Düsseldorf festgestellt. Demnach können bestimmte Veränderungen in der genetischen Bauanleitung des Androgenrezeptors eine frühe Glatzenbildung zur Folge haben. Das Androgenrezeptor-Gen liegt auf dem X-Chromosom. Männer erben den Defekt daher von ihrer Mutter – ein Beleg für die weithin gemachte Erfahrung, daß Männer in puncto Haarausfall eher nach ihrem Großvater mütterlicherseits als nach ihrem Vater schlagen. Die Ergebnisse erscheinen in der Juli-Ausgabe des „American Journal of Human Genetics“, sind aber bereits online abrufbar (<http://www.journals.uchicago.edu/AJHG>).



Betroffene Männer gesucht

Um noch mehr beteiligte Erbanlagen zu identifizieren, sucht das Forscherteam um Prof. Dr. M. Nöthen (Bonn) und PD Dr. R. Kruse (Düsseldorf) weiter nach Betroffenen. An der Studie können Männer unter 40 Jahren mit weit fortgeschrittenem Haarausfall teilnehmen. Sollten zusätzlich ein Bruder betroffen und die Eltern ebenfalls zur Entnahme einer Blutprobe bereit sein, um so besser. Selbstverständlich wird den Teilnehmern der Studie eine Aufwandsentschädigung gezahlt.

Kontakt: Prof. Dr. Markus Nöthen, Tel.: (0228) 6885-404, PD Dr. Roland Kruse, Tel.: (0211) 8116360.

Es beginnt mit Geheimrats-ecken, die Stirn wird höher, das Haar am Hinterkopf immer dünner. Jeder zweite Mann leidet unter mehr oder weniger starkem Haarausfall. Erfolgversprechende Therapien gibt es kaum – trotz eines unübersehbaren Angebots an obskuren Wässerchen und Tinkturen.

Schon lange vermutet man, daß die Erbanlagen bei der Entstehung des Haarausfalls eine Rolle spielen. Bisher war aber unklar, welche Gene beteiligt sind. Die Forscher um Professor Dr. Markus Nöthen vom Life & Brain Zentrum des Universitätsklinikums Bonn sowie Privatdozent Dr. Roland Kruse von der Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf scheinen nun erstmals eine der verantwortlichen Erbanlagen identifiziert zu haben.

Über mehrere Jahre hatten die Forscher bundesweit nach Familien gesucht, bei denen mehrere Männer vom Haarausfall betroffen sind. In Blutproben der Freiwilligen suchten sie dann

nach Kandidaten-Genen und wurden schließlich fündig: In einem ersten Schritt gelang es dem Team, die Suche auf eine Reihe von Regionen auf verschiedenen Chromosomen einzugrenzen. In einer Region, die den stärksten Beitrag vermuten ließ, lag die Erbanlage für den Androgenrezeptor. Eine Variante dieses Gens fand sich unter Männern, die schon früh unter Glatzenbildung litten, sehr viel häufiger als bei Männern, die im Alter von über 60 Jahren noch volles Haar hatten.

Mehr Androgenrezeptoren in der Kopfhaut

Wahrscheinlich führt die Genvariante zur vermehrten Expression von Androgenrezeptoren in der Kopfhaut. „Unsere Ergebnisse lassen zwei Erklärungen zu“, erklärt Axel Hillmer aus Nöthens Arbeitsgruppe. „Entweder werden bei den Betroffenen mehr Androgenrezeptoren gebildet, oder die Rezeptorvariante, die aufgrund der Gen-

veränderung entsteht, ist stabiler und wird nicht so schnell abgebaut. Durch beide Mechanismen kann es zu einer stärkeren Wirkung der Androgene kommen, was dann wiederum zum Haarausfall führt.“

Interessant sind die Befunde auch für die Vererbung der Glatzenbildung. Das Gen für den Androgenrezeptor liegt auf dem X-Chromosom. Männer erben das X-Chromosom immer von ihrer Mutter. In vielen Fällen schlagen Männer daher in puncto Haarausfall eher nach ihrem Großvater mütterlicherseits als nach ihrem Vater. Zu der Erkrankung trägt aber nicht nur eine Erbanlage bei: „Wir haben Hinweise auf weitere Gene, die unabhängig vom elterlichen Geschlecht vererbt werden“, betont Nöthen. Mitunter vererbt sich die Veranlagung daher auch direkt vom Vater auf den Sohn.

Prof. Dr. Markus Nöthen, Life & Brain Zentrum der Universität Bonn, E-Mail: markus.noethen@uni-bonn.de ♦

Anzeige

Schwankende Samendichte oder mangelnde Qualität der Labors?

Die Qualitätssicherung in den andrologischen Labors ist noch nicht zufriedenstellend. In den USA nimmt nur die Hälfte der Einrichtungen an entsprechenden Sicherungsprogrammen teil. Aus diesem Grund sind die extremen Schwankungen in den Samenbefunden, die aus unterschiedlichen Staaten der USA vermeldet wurden, sehr vorsichtig zu beurteilen.

Wie Professor Falk Ochsendorf aus Frankfurt bei einem Seminar des andrologischen Arbeitskreises während des Dermatologenkongresses in Dresden ausführte, können solche Schwankungen sehr wohl auch das Ergebnis einer fehlenden Qualitätskontrolle sein. In Deutschland hat die Einführung des externen Qualitätssicherungsprogramms QuaDeGA der Deutschen Gesellschaft für Andrologie die Qualität der Spermio-grammbefunde der teilnehmenden Labors erheblich verbessert, betonte der Referent.

Nach Worten von Privatdozent Dr. Hans-Christian Schuppe aus Gießen sind in der Anamnese von Männern mit Fertilitätsproblemen heute teilweise auch „exotische“ Ursachen zu hinterfragen: So kann es beim „Genuß“ von Ecstasy wohl zu Erektionsstörungen kommen, nach einer Studie mit sehr kleiner Fallzahl sogar bis 40 % der Männer. Zur Fertilität fehlen entsprechende Daten. Methadon wiederum verursacht über einen sekundären Hypogonadismus eine Suppression der Spermatogenese. Und bei „Freaks“ von Fitness-Studios sind Probleme durch anabole Steroide möglich, da diese zum Teil in Nahrungsergänzungsmitteln eingemischt werden. Immerhin können diese Stoffe bei einem Viertel der „treuen“ Besucher derartiger Einrichtungen nachgewiesen werden. *Le ♦*

Gestörte männliche Fruchtbarkeit

Alternativen zu ICSI nur für leichtere Fälle

Bei schwerwiegenden Störungen der männlichen Fertilität existiert keine Alternative zur intrazytoplasmatischen Spermiuminjektion (ICSI).

Auch in mittelschweren Fällen ist die Wertigkeit von Antioxidantien und Carnitin zweifelhaft. Bei normaler Hormonlage ist Tamoxifen allerdings



einen Versuch wert und auch eine anti-entzündliche Therapie kann sich häufig als hilfreich erweisen.

Seine Auffassung begründete Professor Gerhard Haidl aus Bonn mit der Erfahrung, daß sich durch konservative Maßnahmen immer wieder ein „Downgrading“ erreichen läßt, was die Methoden der assistierten Reproduktion betrifft. Eine Nekrozoospermie beispielsweise kann durch eine chronische Nebenhoden-Entzündung bedingt sein, so daß dann zunächst eine anti-inflammatorische Behandlung angezeigt ist. Bei Spermatozoa-Autoantikörpern liegen manchmal zusätzlich Samenwegsentzündungen vor. Dann bewirkt eine antibio-

tische Therapie in Kombination mit Antiphlogistika zwar keine „Wunder“, doch statt einer geplanten ICSI reicht dann nicht selten eine Insemination, um den Kinderwunsch zu verwirklichen.

Dieser „einfachere“ Weg kann sich auch durch eine Tamoxifen-Behandlung – eventuell in Kombination mit Testosterongaben – eröffnen, wenn idiopathische Störungen mit normalem Hoden- und Hormonbefund vorliegen. Hiervon profitieren insbesondere Männer mit Spermienzahlen von vier bis acht Millionen. Laut Haidl erreichen diese Patienten durch eine Tamoxifen-Behandlung eine Samendichte, die eine Insemination rechtfertigt. *Le ♦*

Ältere Väter als Risikofaktor

Nicht nur ein höheres mütterliches, sondern auch ein „fortgeschrittenes“ väterliches Alter steigert das Risiko für eine Fehlgeburt. Ist der „Erzeuger“ über 35 Jahre alt, liegt diese Gefahr um 30 % höher als bei einem jüngeren Partner. Das ergab eine Studie, in die die Daten von 5.121 Schwangerschaften eingingen (Am J Epidemiol. 2005. 161:816-823). Die Autoren sehen als wahrscheinliche Ursache die mit steigendem Alter der Männer erhöhte Zahl von DNA-Mutationen.

Professor Wolfgang Engel aus Göttingen hat die Zahl der Mutationen in Abhängigkeit vom Alter ausgerechnet: Jedes Spermium eines 27jährigen Mannes stammt von einer Spermogonie ab, die bereits etwa 300 Zellteilungen durchgemacht hat – es trägt etwa 180 neue Mutationen. Bei einem Spermium eines 35jährigen steigt diese Zahl auf 270, bei einem 40jährigen auf 330. Diese neuen Mutationen werden jedoch normalerweise nur dann relevant, wenn sie

- Gene betreffen (nur 3% des Genoms sind funktionelle Gene)
- in den Genen funktionell wichtige Domänen betreffen und
- sich eine oder mehrere Mutationen unmittelbar auswirken.

Vaterschaft über 50 findet wenig Akzeptanz

Auch wenn bekannte Persönlichkeiten noch im hohen Alter Väter wurden, stößt die späte Vaterschaft in der Bevölke-

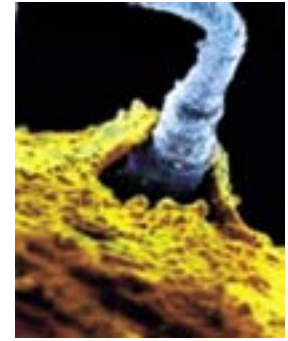
rung eher auf Ablehnung: Ab 50 sollte Mann keine Kinder mehr in die Welt setzen.

Diese Auffassung vertraten neun von zehn Männern in einer regional repräsentativen Befragung, die von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung in Auftrag gegeben wurde. Wie die Deutsche Presse Agentur berichtet, wurden die Antworten von 1.503 Männern im Alter zwischen 25

und 54 Jahren ausgewertet, die in Freiburg, Gelsenkirchen und Leipzig befragt wurden.

Als „Nebenergebnis“ kamen Zahlen zur Kinderlosigkeit „heraus“: 60 % der jüngeren Männer (25 bis 34 Jahre) hatten keine Kinder. Dieser Anteil ging bei der nächsten Altersstufe (35 bis 44 Jahre) auf 26 % zurück und lag bei den Älteren (über 44 Jahre) bei 18 %. *Le ♦*

gewiesen werden, daß ein gewisses Risiko mit der Behandlung verbunden ist. Mit Blick auf die stolzen Kosten meinte der Reproduktionsbiologe: „Jedes Paar muß selbst entscheiden, ob ihm die vage Chance auf ein Kind diesen Preis wert ist.“ *Le ♦*



Embryo-Adoption pro Zyklus für 2.500 Euro

In Barcelona warten 1.700 tiefgekühlte Embryonen auf ihre Adoption durch ungewollt kinderlose Paare. Seit der Bekanntgabe im Oktober vergangenen Jahres haben sich 90 Frauen zum Adoptionsverfahren angemeldet, das in Spanien wohl ziemlich unkompliziert ist.

Die Embryonen stammen von Patienten des Instituto Marques (www.institutomarques.com) und sind nach Angaben der Betreiber zwischen 1989 und 1999 im Rahmen von ART-Behandlungen eingefroren worden. Die eigentlichen „Eltern“ haben zugestimmt, daß die nicht mehr „gebrauchten“ Embryonen vernichtet, zur Adoption freigegeben oder zu Forschungszwecken benutzt werden können.

Wie spanischen Zeitungsberichten zu entnehmen ist, scheint die Nachfrage nicht gerade riesig zu sein – und die Erfolgsraten wohl auch nicht. Den Berichten zufolge sind bei Adoptionen die-

ser Embryonen, die jeweils rund 2.500 Euro kosten sollen, inzwischen 14 Schwangerschaften eingetreten.

Professor Antonio Pellicer aus Valencia beurteilt die Zahl „übriger“ Embryonen als vermutlich weitaus zu hoch gegriffen und sieht die Erfolgchancen eher zurückhaltend. Da in der Regel die besten Embryonen im Behandlungszyklus übertragen werden, sind die tiefgefrorenen von der Qualität her eher „zweite Wahl“, was die Schwangerschaftsrate entsprechend absinken dürfte.

Dem stimmt auch Professor Henning Beier aus Aachen zu. Er sieht aber prinzipiell keinen Grund, warum deutsche Paare nach entsprechender Aufklärung vom Angebot einer Embryonenspende ausgeschlossen bleiben sollten. Ein Adoptionsprogramm ist aus ethisch-rechtlicher Sicht nicht zu kritisieren – wenn die Paare darauf hin-

Kryokonservierung von Spermien

Anforderungen werden massiv verschärft

Weitgehend unbekannt, aber von ganz erheblicher Reichweite für die Reproduktionsmedizin ist eine für März 2006 in Kraft tretende EU-Richtlinie für die Gewinnung, den Umgang mit und die Lagerung von Gameten.

Noch fehlen zwar die exakten Durchführungsbestimmungen, doch wenn sich die schlimmsten Befürchtungen bestätigen, können Inseminationen, IVF und ICSI sowie Kryokonservierung nur noch in Reinraumlabor der Klasse A oder B vorgenommen werden. Dieser Anforderung wird derzeit jedoch kaum eine Einrichtung gerecht – auch nicht die modernsten Labors der reproduktionsmedizinischen Zentren. Dies wurde bei einem Praxisseminar der Arbeitsgemeinschaft für Reproduktionsbiologie des Menschen in Ulm deutlich.

Nicht nur, aber auch für Samenbanken werden weitere Hürden aufgestellt: Ist eine Samenspende geplant, müssen nicht nur diverse genetische Tests vorgeschaltet wer-

den. Aus forensischen Gründen wird es notwendig sein, Blutproben der Spender einzufrieren, um prospektive Untersuchungen zu ermöglichen im Fall neu auftretender Erkrankungen wie etwa BSE.

Die zur Kryokonservierung vorgeschriebenen Kodiersysteme sind zwar erhältlich, passen aufgrund ihrer derzeitigen Größe jedoch nicht auf die zum Tiefkühlen benutzten „straws“.

Die geplante Richtlinie schließt neben diagnostischen Untersuchungen nur die Forschung an Gameten aus. Ferner sind Gewebe und Zellen ausgenommen, die autolog übertragen werden. Immerhin sehr beruhigend – der Geschlechtsverkehr wird durch die EU-Richtlinie **nicht** nicht tangiert. *Le ♦*

Text der EU-Richtlinie Directive 2004/23/EC in deutsch: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2004/l_102/l_10220040407de00480058.pdf

Hypogonadismus

Unterfunktion der Gonaden



Patient (33 Jahre) mit idiopathischem hypogonadotropem Hypogonadismus. Es hatte sich eine manifeste Osteoporose mit Wirbelkörperdeformierungen (Fisch- und Keilwirbelbildungen sowie Kompressionsfrakturen) entwickelt. Charakteristisch sind der eunuchoide Hochwuchs mit relativ langen Extremitäten und kurzem Rumpf sowie der ausgeprägte Rundrücken. Auffallend sind auch die nur schwach ausgebildete Muskulatur, die schlaaffe Körperhaltung und die pigmentarme, vorgealterte Haut.

Eine Hodenunterfunktion wird allgemein als Hypogonadismus des Mannes bezeichnet. Ihr Erscheinungsbild ist sehr stark vom Zeitpunkt der Manifestation und dem Ausmaß des Testosteronmangels abhängig. Zahlenmäßig im Vordergrund steht der Hypogonadismus des alternden Mannes, bei dem sich wie bei den Formen im jüngeren Erwachsenenalter ebenfalls eine ausgeprägte Androgenmangel-Symptomatik einstellen kann.

Entscheiden Sie! Richtig oder falsch?

? Der primäre bzw. hypergonadotrope Hypogonadismus ist durch testikuläre Funktionsstörungen oder Erkrankungen bedingt.

- A) Bei der sehr seltenen angeborenen Anorchie liegt von Anfang an kein endokrinfunktionstüchtiges Hodengewebe vor.
- B) Gonadendysgenesien sind immer Folge einer Chromosomenaberration.
- C) Genußmittel wie insbesondere Alkohol sind häufig Verursacher eines hypergonadotropen Hypogonadismus.
- D) Auch Radiotherapien bei Schilddrüsenkarzinomen schädigen das Keimepithel und damit die Spermatogenese.

? Der sekundäre bzw. hypogonadotrope Hypogonadismus wird durch Erkrankungen übergeordneter Regulationszentren verursacht.

- A) Als Ursache für einen Hypopituitarismus kommt unter anderem das Syndrom der leeren Sella in Frage.
- B) Bei der Pubertas tarda handelt es sich zumeist um eine irreversible konstitutionelle Entwicklungsstörung.
- C) Die Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Freisetzung ist bei einer Hyperprolaktinämie beeinträchtigt.
- D) Ein sekundärer Hypogonadismus kann durch Marihuana verursacht werden.

? Der Alters- bzw. Late-onset-Hypogonadismus ist durch eine allmähliche Abnahme der testikulären Androgenproduktion gekennzeichnet.

- A) Mit zunehmendem Alter nimmt nicht nur die Produktion des Testosterons sondern auch die des Sexualhormon-bindendem Globulins (SHBG) ab.
- B) Das Nachlassen der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alter ist im wesentlichen auf unzureichendes körperliches Training zurückzuführen.
- C) Bei einem Testosteronmangel besteht kein erhöhtes Osteoporose-Risiko, da die Knochenmineraldichte hauptsächlich durch Östrogene reguliert wird.
- D) Bei länger bestehendem Androgenmangel kann sich eine Anämie entwickeln. ♦

Alles richtig beantwortet?

Lösungen mit Erläuterungen finden Sie unter:

www.andrologen.info/hypogonadismus.htm

Erythropoetin fördert Wiederherstellung der erektilen Funktion bei Nervenschädigungen

Erythropoetin-Rezeptoren werden in neuronalen und vaskulären Strukturen des Penis exprimiert. Ihre Aktivierung mittels rekombinantem humanen Erythropoetin (rhEPO) führte im Tierversuch bei einer Schädigung kaverner Nerven zu einer deutlichen Verbesserung der erektilen Funktion. Diese Wirkung wird auf eine Regeneration der axonalen Fortsätze von geschädigten Nerven zurückgeführt.

Allaf ME, et al. 2005. AUA abstract 869.

Am Rattenmodell wurde die Effektivität von einer rhEPO-Vorbehandlung und einer 14tägigen rhEPO-Nachbehandlung bei einer Durchtrennung und teilweisen Resektion kaverner Nerven untersucht. Beide Verfahren erwiesen sich zur Wiederherstellung der erektilen Funktion als gleich effektiv. Die axonale Regeneration wurde elektronenmikroskopisch dokumentiert. ♦

Männer mit metabolischem Syndrom sind stark ED-gefährdet

Bei einem metabolischen Syndrom liegen drei oder mehr Risikofaktoren wie erhöhter Nüchternblutzucker (> 110 mg/dl), erhöhte Serum-Triglyzeridwerte (> 150 mg/dl), eine Serum-HDL-Konzentration unter 40 mg/dl, ein Bauchumfang von mehr als 102 cm und Bluthochdruck gleichzeitig vor.

Diese Konstellation beinhaltet ein erhebliches Risikopotential für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Entwicklung eines Hypogonadismus, die ihrerseits wiederum Risikofaktoren für eine erektile Dysfunktion (ED) darstellen. Das Odds-Ratio als Maß der Wahrscheinlichkeit, für die Entwicklung einer ED betrug bei den Patienten mit einem metabolischen Syndrom 2,9. Insbesondere Männer mit einem erhöhten Glukosespiegel und solche mit großem Bauchumfang hatten ein erhöhtes ED-Risiko. Allein die Abschätzung des Bauchumfangs kann daher den Anfangsverdacht auf eine ED liefern.

Demir O, et al. 2005. AUA abstract 1237.

Insgesamt wurden 268 Patienten medizinisch untersucht und gebeten, den International Index of Erectile Function (IIEF)-Fragebogen auszufüllen. Bei 89 Patienten wurde ein metabolisches Syndrom diagnostiziert. In 74 % dieser Fälle lag zugleich eine ED vor, während dieser Prozentsatz bei den Männern ohne metabolisches Syndrom 50 % betrug. ♦

Red ♦



ED – Risikofaktor für Insulte?

Der plötzliche Tod ist oft der erste und einzige Indikator für einen Schlaganfall. Andererseits gibt es Daten, wonach sich in zahlreichen Fällen aufgrund einer vorliegenden Erektionsstörung ein erhöhtes Apoplex-Risiko hätte voraussagen lassen. Daher ist ein ED-Screening schon bei Männern mittleren Alters sinnvoll.

Araujo AB, et al. 2005. AUA abstract 1074.

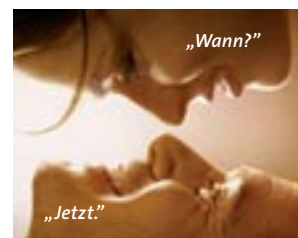
Die Daten dieser Untersuchung entstammen der Massachusetts Male Aging Study und beziehen sich auf insgesamt 11.062 Personenjahre. ♦

Der Saft von Granatäpfeln schützt das erektile Gewebe vor Fibrosen

Oxidativer Streß beeinträchtigt generell die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) in den Gefäßen. An einem Kaninchenmodell für arteriogene ED wurde nachgewiesen, daß Antioxidantien wie Granatäpfel in der Lage sind, die biologischen Funktionen von NO zu bewahren und das erektile Gewebe vor Fibrosierungen zu schützen. ♦

Azadzo KM, et al. 2005. AUA abstract 1052.

Anzeige



Wenn die Liebe nicht warten soll:

www.levitra.de

 Bayer HealthCare

 LEVITRA
(VARDENAFIL HCl)

Hellen Hautkrebs einfach narbenfrei „wegcremen“

Früher eine Erkrankung älterer Männer aus ärmeren Schichten, hat sich das Basaliom durch das geänderte Freizeitverhalten zum häufigsten Tumor des Menschen entwickelt. Doch gleichzeitig hat die Therapie Fortschritte gemacht: Superfizielle Formen, als auch Frühformen des Spinalioms müssen nicht mehr „unters Messer“, sondern lassen sich narbenfrei durch eine Lokalthherapie heilen. Als entscheidenden Fortschritt werten Dermatologen neben der photodynamischen Therapie (PDT) insbesondere die Gruppe der Immune Response Modifier – Substanzen, die die Immunantwort beeinflussen. Denn immunologische Reaktionen spielen in der Dermatologie heute eine herausragende Rolle.

Gestörte immunologische Vorgänge in der Haut sind ein gemeinsames Kennzeichen unterschiedlichster Hauterkrankungen. Hochreguliert ist die körpereigene Immunabwehr bei atopischer Dermatitis und Psoriasis, herunterreguliert bei viralen Infektionen oder Hautkrebs. Calcineurinhemmer und systemische „Biologics“ bremsen eine überschießende und spezifische Lokalthérapeutika stimulieren eine verminderte Immunantwort.

Der wichtigste exogene Risikofaktor für die Entstehung von Hautkrebs ist eine übertriebene Sonnenexposition: Bei regelmäßiger UV-Belastung kann es zur lokalen Immunsuppression kommen, mit der Folge, daß Mutationen durch die körpereigenen Mechanismen nicht mehr „repariert“ werden.

Beim hellen Hautkrebs – Basaliom, Spinaliom und seinen Frühformen, den aktinischen Keratosen – ist die TH1-Immunantwort zu schwach ausgeprägt, erklärte Professor Wolfram Sterry (Berlin) bei einer Veranstaltung des Unternehmens 3M während des diesjährigen Dermatologenkon-

gresses in Dresden. Das Basaliom ist heute der häufigste Hautkrebs. Mit jährlich rund 100.000 betroffenen Menschen ist dieses Malignom zehnmal häufiger als das maligne Melanom. Die Tendenz ist weiterhin steigend und ein Plateau nicht in Sicht, betonte der Dermatologe.

Das superfizielle Basalzellkarzinom wächst sehr langsam und imponiert zunächst nur als dünne, verfärbte Hautstelle – später gekennzeichnet durch einen erhobenen, weißlichen Rand mit kleinen Knötchen. Früher überwiegend operativ entfernt, kommen heute Kryotherapie und Elektrokauter zum Einsatz. Allen Methoden gemeinsam ist der Nachteil der Narbenbildung. Als Alternative hat sich deshalb die PDT etabliert, wobei die Tumorzellen durch eine Lokalthérapie besonders „lichtempfindlich“ gemacht werden. Die anschließende Licht-Exposition, unter Verwendung einer Lichtquelle, die Licht einer definierten Wellenlänge abstrahlt, läßt Tumorzellen absterben.

Noch „bequemer“ und völlig schmerzfrei ist die Lokalthérapie mit Imiquimod-Creme (Al-

dara®), dem ersten Vertreter einer Substanzgruppe, die als Immune Response Modifier bezeichnet wird. Der Wirkstoff vermittelt eine starke anti-virale und antitumorale zelluläre Immunantwort über die Bindung an den Tolllike-Rezeptor-7 und die Induktion pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine, was eine vollständige Rückbildung epithelialer Tumoren bewirken kann. Zusätzlich ist nach Worten von Professor Axel Hauschild (Kiel) eine anti-neoplastische Wirkung nachgewiesen.

In kontrollierten Studien ist nach sechswöchiger Behandlung bei 82 % der Patienten mit superfiziellem Basalzellkarzinom eine Heilung histologisch nachgewiesen. Die Rezidivrate nach erfolgreicher Imiquimod-Therapie ist sehr niedrig, Sie liegt nach einem Jahr bei etwa 10 %. Beim nodulären Basaliom sind die Heilungsraten etwas geringer. Im Gesicht ist dabei für Hauschild nach wie vor der operative Eingriff indiziert, da diese Tumoren invasiv in die Tiefe wachsen.

In den USA ist Imiquimod bereits zur Behandlung aktinischer Keratosen zugelassen – eine In-



Bild 1: Diagnose: Oberflächlicher Basalzellkrebs vor der Behandlung.



Bild 2: Nach 3 Wochen Behandlung: Aldara® aktiviert die körpereigene Krebsabwehr.

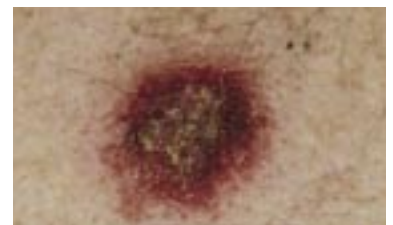


Bild 3: Nach 6 Wochen Therapieende: Sichtbare und verborgene Krebszellen werden gezielt zerstört. Der Basalzellkrebs heilt narben- und schmerzfrei ab.



Bild 4: Heilreaktionen klingen vollständig ab.

dikation, die in Europa für Mitte kommenden Jahres erwartet wird. Über zwölf Wochen appliziert, ist bei diesen Frühformen des Spinalioms in 84 % der Fälle eine Heilung histologisch dokumentiert. Als großen Vorteil wertete der Referent die Tatsache, daß unter dieser Lokalthérapie nicht nur die sichtbaren Tumoreareale abheilen, sondern auch subklinische Läsionen demaskiert werden und abheilen. *Le ♦*

Anzeige

Welche Einstellung haben Männer zu ihrem Liebes- und Sexualleben?

Neue Studie gibt Aufschluß über den Vitalsexual-Mann

Was bewegt Männer, wenn sie sich mit zunehmendem Alter – unter Umständen bereits in der Mitte des Lebens – Probleme mit ihrem Sexualleben eingestehen müssen? Um diese Frage aktuell klären zu können, wurde jüngst eine internationale Erhebung zur Sexualität des Mannes durchgeführt. Hierbei gaben Männer Auskunft über ihre persönliche Einstellung gegenüber dem Liebes- und Sexualleben. Anhand der gewonnenen Daten läßt sich das Profil eines Typus Mann erkennen, der als sogenannter Vitalsexual-Mann mit dem Älterwerden weiterhin seine Sexualität leben möchte. Die Ergebnisse der Umfrage: „Men's attitude towards love life“ aus fünf großen europäischen Ländern wurden auf einer internationalen Pressekonferenz von Bayer HealthCare in Berlin vorgestellt.

Bedeutung des Liebeslebens im europäischen Vergleich

Daß sich mit dem Älterwerden vielfach auch sexuelle Probleme einstellen, müssen zahlreiche Männer früher oder später auch an sich selbst erfahren. Inwieweit sich Männer aber damit abfinden, sollte durch die Vitalsexual-Studie ermittelt werden. Diese repräsentative Umfrage wurde vom internationalen Marktforschungsinstitut Ipsos im April dieses Jahres durchgeführt. Hierfür wurden mit über 5.000 Männern ab 18 Jahren in Großbritannien, Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien Interviews geführt.

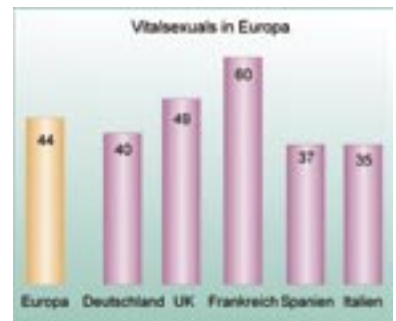
Ohne Aufschlüsselung nach Altersgruppen sind Männer, denen Sexualität wenig oder gar nichts bedeutet, in allen Ländern erwartungsgemäß deutlich in der Minderheit – in Spanien und Italien sogar verschwindend klein. Ziemlich einheitlich wurde von etwa der Hälfte

der Befragten verneint, ob sie sich gegenwärtig vorstellen könnten, daß sich ihr Sexualleben besser gestalten ließe. Zudem wurde ermittelt, wieviel Männer im Alter 40+ ihr Sexualleben aus früheren Tagen vermissen: Hierbei ergibt sich ein Gefälle von Spanien (54 %) über Italien (47 %), Großbritannien (46 %), Frankreich (42 %) bis hin zu Deutschland (38 %). Wieviel bzw. wie wenig Resignation jeweils in den Antworten steckt, zeigt sich, wenn die Männer ihre Einstellung zur Sexualität offenbaren. Denn von jenen Männern, die auch mit zunehmendem Alter weiterhin ihre Sexualität (er)leben möchten, vermissen europaweit immerhin rund 58 Prozent ihr früheres Liebesleben. Diese Männer verkörpern einen Typus Mann, der von den Untersuchern als Sexualvital-Mann apostrophiert wurde. Der Anteil solcher Männer ist mit 60 Prozent in Frankreich am größten (Abb.).

Was zeichnet den Vitalsexual-Mann aus?

Der typische Vitalsexual-Mann ist über 40 Jahre alt, beruflich sehr aktiv, zugleich erfolgreich und lebt in einer festen Partnerschaft. Für ihn hat ein erfülltes Liebes- und Sexualleben hohen Stellenwert, und auch die Zufriedenheit seiner Partnerin liegt ihm sehr am Herzen. Er findet sich mit dem Schicksal einer mit steigendem Alter nachlassenden Sexualität nicht einfach ab und ist zumeist bereit, für die Fortführung eines erfüllten Liebeslebens aktiv zu werden.

Dr. Ulrike Brandenburg, Ärztin für Psychosomatische Medizin an der Universitätsklinik Aachen kommentierte: „Den Typus Mann, der sich anhand der Ergebnisse dieser Studie herauskristallisiert, treffen wir häufig in unserem Praxisalltag. Er ist aufgrund sexueller Probleme unzufrieden und sucht nach Möglichkeiten, diese zu beheben.“



Vitalsexual-Männer scheuen sich mehrheitlich (62 %) nicht zuzugeben, daß sie schon oft oder zumindest gelegentlich unfähig waren, eine Erektion aufrechtzuerhalten. Bei den Nicht-Vitalsexuals trauen sich das hingegen nur 19 Prozent. Überwiegend waren die befragten Vitalsexual-Männer (66 %) auch bereit, bei Auftreten von Erektionsstörungen eine Behandlung mit einem modernen Präparat zumindest in Betracht zu ziehen. Unter den Nicht-Vitalsexuals hatten diese Einstellung lediglich 55 Prozent.

Von einer Behandlung versprechen sich Sexualvital-Männer in erster Linie wieder mehr Spontaneität in ihrem Liebesleben. Ferner sehen 22 Prozent der Befragten eine verbesserte Kommunikation in der Partnerschaft als Möglichkeit, wieder ein glücklicheres Liebesleben führen zu können.

Mit den Informationen aus der Vitalsexual-Studie soll es sowohl dem Vitalsexual-Mann selbst als auch dem von ihm konsultierten Arzt erleichtert werden, ein Problem wie ED unverkrampft zu besprechen. Dazu erklärte Margaret Fairhurst, Global Strategic Marketing, Bayer HealthCare „Als Erfinder von Levitra® sind wir überzeugt, für die Behandlung der ED ein Produkt anbieten zu können, das den Bedürfnissen vieler Vitalsexual-Männer entspricht.“ mk ♦

Erhöhter Nutzen von Taxan in Kombination mit Vitamin D

Aufbauend auf der Tatsache, daß sich Docetaxel (Taxotere®) in der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (HRPC) eine lebensverlängernde Wirkung unter Beweis gestellt und sich infolge dessen als Standardtherapie in der Behandlung des HRPC etabliert hat, wurden zwei weitergehende Fragestellungen untersucht:

1) Bringt Docetaxel zusammen mit Vitamin D₃ einen über die Monotherapie hinausgehenden Nutzen für die Patienten?

Calcitriol (Vitamin D₃) wirkt anti-proliferativ und Apoptose-fördernd. Aktuellen Studienergebnissen zufolge kann es daher in Kombination mit Docetaxel die Therapie bei HRPC unterstützen, erklärte Prof. P. Albers (Kassel) auf einer Pressekonferenz von SanofiAventis in Frankfurt. Calcitriol wirkt in Kombination mit Zytostatika chemosensitivierend. Auch die Tatsache, daß Männer in südlichen Ländern aufgrund der dort stärkeren Sonneneinstrahlung und der damit verbundenen vermehrten kutanen Vitamin-D-Bildung seltener an Prostatakarzinom erkranken, läßt auf eine anti-tumoröse Wirkung von Vitamin D schließen.

An einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit Docetaxel in Kombination mit Vitamin D₃ beteiligten sich 250 Prostatakarzinompatienten. Diese erhielten pro Woche 36 mg/m² Docetaxel und zusätzlich 45 µg Calcitriol

bzw. ein Placebo. In einer ersten Zwischenauswertung registrierte man zwar eine um 50 % reduzierte Serum-PSA-Konzentration, doch die durchschnittliche Überlebensdauer war allenfalls tendenziell erhöht. Es bleibt daher abzuwarten, wie sich das mediane Überleben langfristig entwickelt. Die Toxizität war durch die zusätzliche Einnahme von Calcitriol jedenfalls nicht erhöht. Nach Einschätzung von Albers kann man nach heutiger Erkenntnis aber davon ausgehen, daß Vitamin D die Therapie mit Docetaxel unterstützt.

2) Hat die intermittierende Gabe von Docetaxel und Estramustin gegenüber der kontinuierlichen Gabe ein günstigeres Toxizitätsprofil?

Eine wöchentliche Verabreichung von Docetaxel ist für die Patienten verträglicher als die dreiwöchentliche. Andererseits weist letztere Dosierung die besseren Behandlungsergebnisse auf. Daher wird nach Behandlungsformen gesucht, die die Vorteile beider Dosierungen vereinen. Eine multizentrische Phase-II-Studie in der 75 Patienten intermittierend mit Docetaxel/Estramustin (nach 3 Zyklen Therapiepause bis zur PSA-Verdoppelung und dann wieder drei Zyklen) ergab mit 18 bis 19 Monaten eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit, die mit den Daten aus Phase-III-Studien zur kontinuierlichen dreiwöchigen Docetaxel-Gabe

vergleichbar sind. Die intermittierende Therapieform erwies sich zugleich als gut verträglich. Um die intermittierende und kontinuierliche Chemo-

therapie mit Docetaxel zu vergleichen, wird noch in diesem Jahr eine Studie mit ca. 400 Patienten in mehreren deutschen Zentren beginnen. *mk* ♦

Neuer 5-HT₃-Antagonist gegen Zytostatika-induzierte Emesis

Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie steht jetzt mit Palonosetron (Aloxi®) ein neuer 5-HT₃-Rezeptorantagonist zur Verfügung. Das Medikament wirkt über fünf Tage und wird ohne Dosisanpassung für alle Patientengruppen in einheitlicher Dosierung verabreicht.

Die Supportivtherapie nimmt in der Behandlung von Krebspatienten einen immer höheren Stellenwert ein. Denn mit dem Trend zu immer aggressiveren Therapieregimen werden auch die in Kauf zu nehmenden unerwünschten Begleiterscheinungen deutlich intensiviert. Zu den stark belastenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie gehören insbesondere auch Übelkeit und Erbrechen.

Bei der Chemotherapie-induzierten Emesis wird zwischen akutem, verzögertem und antizipatorischem Erbrechen unterschieden. Insbesondere die verzögerte Emesis, die per Definition erst 24 Stunden oder später nach der Zytostatika-Applikation auftritt, wird von Ärzten und Pflegepersonal oft gar nicht wahrgenommen. Wenn das Erbrechen einsetzt sind die Patienten in aller Regel bereits wieder

zu Hause erläuterte Prof. Petra Feyer anlässlich einer Pressekonferenz des Unternehmens ribosepharm in München.

Unter einer emetogenen Chemotherapie leidet etwa ein Drittel der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden unter Übelkeit und/oder Erbrechen. In den folgenden fünf Tagen betrifft das sogar bis zu 50 %.

Palonosetron weist als 5-HT₃-Rezeptorantagonist der zweiten Generation mit ca. 40 Stunden eine erheblich längere Halbwertszeit auf als die bisher auf dem Markt befindlichen Setrone. Daher reicht es aus, während eines Chemotherapiezyklus Palonosetron nur einmal zu applizieren, um Übelkeit und Erbrechen wirksam zu unterdrücken.

Die im Vergleich zu Setronen der ersten Generation verbesserte Wirksamkeit von Palonosetron bei hoch- und moderat emetogener Chemotherapie wurde in verschiedenen Phase-III-Studien nachgewiesen. Als Nebenwirkungen traten Substanzklassenspezifisch am häufigsten Kopfschmerzen und Verstopfung auf. Zugleich bestätigen die Untersuchungen an mehr als 1.200 Krebspatienten aber die sehr gute Verträglichkeit von Palonosetron. *Red* ♦

Sildenafil zur Behandlung von Lungenhochdruck zugelassen

Die uneingeschränkte Zulassung von Sildenafil (Revatio®) zur Behandlung des Lungenhochdrucks (Pulmonal-arterielle Hypertonie, PAH) wurde durch die amerikanischen Behörden (Food and Drug Administration, FDA) am 6. Juni 2005 erteilt.

Die Zulassung von Revatio® erfolgte im Eilverfahren aufgrund lebensrettender Wirksamkeit für geschätzte 100.000 Akutpatienten weltweit. Insgesamt sind von den verschiedenen Formen des Lungenhochdrucks jedoch 100 Millionen Patienten betroffen.

Die neuartige Therapie zur gezielten Steigerung der Durchblutung der Lunge wurde federführend am Exzellenzzentrum „Herz und Lunge“ des Universitätsklinikums Gießen erforscht. Dort gelang es den Lungenspezialisten Prof. Friedrich Grimminger und Dr. Ardeschir Ghofrani nach experimentellen Voruntersuchungen erstmals auch den therapeutischen Effekt von Sildenafil im Rahmen des „Mount Everest Experiments“ an gesunden Bergsteigern nachzuweisen. Klinische Studien belegten die Anwendbarkeit bei kranken Säuglingen, Kindern und Erwachsenen. Die Publikationen der Gießener Forscher in den Fachzeitschriften „Lancet“ und „New England Journal of Medicine“ haben diese neue Behandlungsmöglichkeit weltweit bekannt gemacht.

Dr. Christiane Eickelberg, Medizinische Klinik II und Poliklinik, Klinikstr. 36, 35392 Gießen, E-Mail: presse@uniklinikum-giessen.de ♦

Sorafenib jetzt für Patienten mit Nierenkrebs in den USA verfügbar

Sorafenib ist ein neuartiger Wirkstoff, der zwei für das Tumorstadium wesentliche Mechanismen hemmen kann: die Zellteilung und die Blutversorgung. In vorklinischen Studien hat sich gezeigt, daß Sorafenib das Enzym Raf-Kinase blockiert. Damit wird eine wichtige chemische Signalkaskade gestoppt, die die Zellteilung und damit das Zellwachstum steuert. Außerdem hemmt es die Bildung neuer Blutgefäße, wodurch die Blutversorgung von Tumoren unterbunden wird.

In einer bisher größten Studie zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenkrebses wird Sorafenib noch weiter getestet. Wie die Analyse der ersten Ergebnisse zeigt, konnte die Zeitdauer ohne Fortschreiten der Erkrankung mit dem Krebsmedikament im Vergleich zu Placebo verdoppelt werden. Sie betrug bei den mit Sorafenib behandelten Patienten 167 Tage, im Vergleich zu 84 Tagen unter Placebo.

Aufgrund der guten Studienergebnisse mit Sorafenib können alle Patienten mit fortge-

schrittenem Nierenkrebs in den USA diese Therapie erhalten.

Das Behandlungsprotokoll wurde jetzt von der Food and Drug Administration (FDA) genehmigt. Verhandlungen mit den Zulassungsbehörden in anderen Ländern werden voraussichtlich bald beginnen, um auch dort ein ähnliches Therapieprogramm zu starten.

Die endgültige Marktausbietung in den USA wird voraussichtlich in der ersten Hälfte 2006 erfolgen. Doch Wissenschaftler in amerikanischen Kliniken werden die Patienten, die sich bei ihnen melden, bereits mit Sorafenib behandeln.

Onyx Pharmaceuticals, Bayer Health-Care ♦

Hoher Blutdruck durch Hormone

Männliche Geschlechtshormone beeinflussen die Salzausscheidung in den Nieren und nehmen so möglicherweise Einfluß auf den Blutdruck. Das zeigen wissenschaftliche Untersuchungen von Dr. med. Marcus Quinkler (Berlin, Charité). Für seine Arbeiten wurde der Internist kürzlich mit dem Schoeller-Junkmann-Preis der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie ausgezeichnet. Die Untersuchungen weisen einen möglichen Weg, den Bluthochdruck bei Männern gezielt behandeln zu können.

In den ersten Lebensjahren unterscheidet sich der Blutdruck bei Jungen und Mädchen noch nicht. Nach der Pubertät ist der Druck in den männlichen Arterien dann etwas höher als bei Frauen. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ist – neben anderen Faktoren – mitverantwortlich dafür, daß Männer in der Blüte des Lebens häufiger als Frauen an Bluthochdruck und dessen Folgen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall erkranken.

Die Ursachen hierfür – so vermutet Quinkler – liegen in den Nieren, die für die Regulierung des Blutdrucks von großer Bedeu-

tung sind. Die Nierentubuli bereiten den Urin auf. Dies geschieht durch Pumpen in der Zellwänden. Sie befördern Natrium zusammen mit Chlorid aus dem Urin zurück ins Blut. Mit dem Salz wird dem Harn auch Wasser entzogen: Die Blutmenge erhöht sich und der Blutdruck steigt.

Die Experimente, die Quinkler mit Kollegen der Universität Birmingham an Nierenzellkulturen durchgeführt hat, erklären den Einfluß des männlichen Geschlechtshormons Testosteron auf diesen Prozeß. Zunächst wiesen die Forscher nach, daß es Rezeptoren für Testosteron auf den Zellen der Nierentubuli gibt. Sie zeigten außerdem, daß Testosteron die Zahl der Natriumpumpen auf den Tubuluszellen erhöht. Dies führt zu einer vermehrten Resorption von Natrium durch die Zelle hindurch zurück ins Blut. Ein Hormonblocker hatte den gegenteiligen Effekt

Die Forscher fanden auch die Gene, welche nach Einwirkung von Testosteron im Zellkern aktiv werden und die Bildung der Natriumkanäle anregen. Um de-

ren Wirkung zu testen, bauten die Wissenschaftler diese Gene in normale Nierenzellen ein. Mit eindeutigem Ergebnis: Bei erhöhtem Testosteronspiegel reagierten die Nierenzellen mit vermehrter Bildung von Natriumpumpen. Verwendeten die Forscher defekte Gene, geschah dies nicht.

Versuche an Zellkulturen spiegeln zwar nicht unbedingt die Situation im menschlichen

Organismus wieder, aber dennoch scheint ein praktischer Nutzen nicht ausgeschlossen: Medikamente, die in die dargestellten Stoffwechselwege eingreifen, könnten die hormonelle Komponente des männlichen Bluthochdrucks gezielt beeinflussen.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) ♦

Testosteron wird hauptsächlich von den Hoden produziert und von dort mit dem Blut durch den gesamten Körper transportiert. Im Alter geht der Testosteronspiegel zurück. Das Gel soll diese Abnahme ausgleichen und die damit verbundenen Symptome lindern. So verliert der Körper an Muskelmasse; der Fettanteil schnellte im Gegenzug in die Höhe. Manche Betroffene klagen über Nervosität, Schweißausbrüche, Schlafstörungen oder Antriebsarmut. In schweren Fällen kann der verringerte Hormonspiegel sogar zu Depressionen führen.

In einer Voruntersuchung klären die Mediziner zunächst für jeden Interessenten, ob bei ihm der Testosteronspiegel erniedrigt ist und ob er die typischen Mangelsymptome zeigt. Falls er geeignet ist, erhält er entweder das Hormongel oder ein unwirksames Placebo, das er für sechs Monate täglich auf Schultern, Oberarmen oder Bauch auftragen muss. Nach Ablauf dieser sechs Monate erhält jeder Teilnehmer für ein halbes Jahr das Testosterongel.

Alle drei Monate werden die Teilnehmer in der Uniklinik gründlich untersucht. So messen die Ärzte das Verhältnis von magerem und fettem Körpergewebe sowie die Knochendichte und entnehmen Blutproben. Zudem kontrollieren sie regelmäßig die Prostata, da Testosteron möglicherweise zu einer beschleunigten Entwicklung eines noch nicht erkennbaren Prostatakrebses führen kann. Außerdem müssen die Probanden halbjährlich einen Fragebogen zu ihrem Befinden ausfüllen. 18 Monate nach Studienbeginn folgt eine umfangreiche Abschluss-Untersuchung. Der Abbruch der Studie ist jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

Kontakt: Prof. Dr. Gerhard Haidl, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Bonn, Telefon: (0228) 287-5396, E-Mail: gerhard.haidl@ukb.uni-bonn.de. ♦

Männliche Probanden für Hormonstudie gesucht

Teilnehmer sollten zwischen 50 und 80 Jahre alt sein

Die Dermatologische Klinik der Universität Bonn sucht Männer zwischen 50 und 80 Jahren, die an einer Wirksamkeitsstudie für ein Testosteron-Präparat in Gelform teilnehmen wollen. Mit steigendem Alter kann die Produktion des männlichen Geschlechtshormons Testosteron zurückgehen. Mögliche Folgen sind Abnahme der Muskelmasse, ein herabgesetzter Sexualtrieb oder Depressionen. Die Bonner Mediziner wollen untersuchen, ob das Medikament diese Symptome lindern kann.

IMPRESSUM

Herausgeber:

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

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166,
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke (mk), M. Thomas (mt),
N. Schulten, S. Brandis, H. Wagner

Ständige Mitarbeiter:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med H.-D. Hesch, Prof. Dr. med.
A. Heufelder, PD Dr. med. H.-J. Luboldt,
Dr. med. H. Schorn

Layout/Satz:

Nicolai Schulten

Anzeigen:

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

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01. Januar 2005

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Auflage: 4.500

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben) Euro 40,-- inkl.
Porto und Versand, Einzelheft: Euro 8,--

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen,
Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender
auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die
Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen
in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck,
Reproduktion bedürfen schriftlicher Geneh-
migung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

Anzeige