

NÖNGU

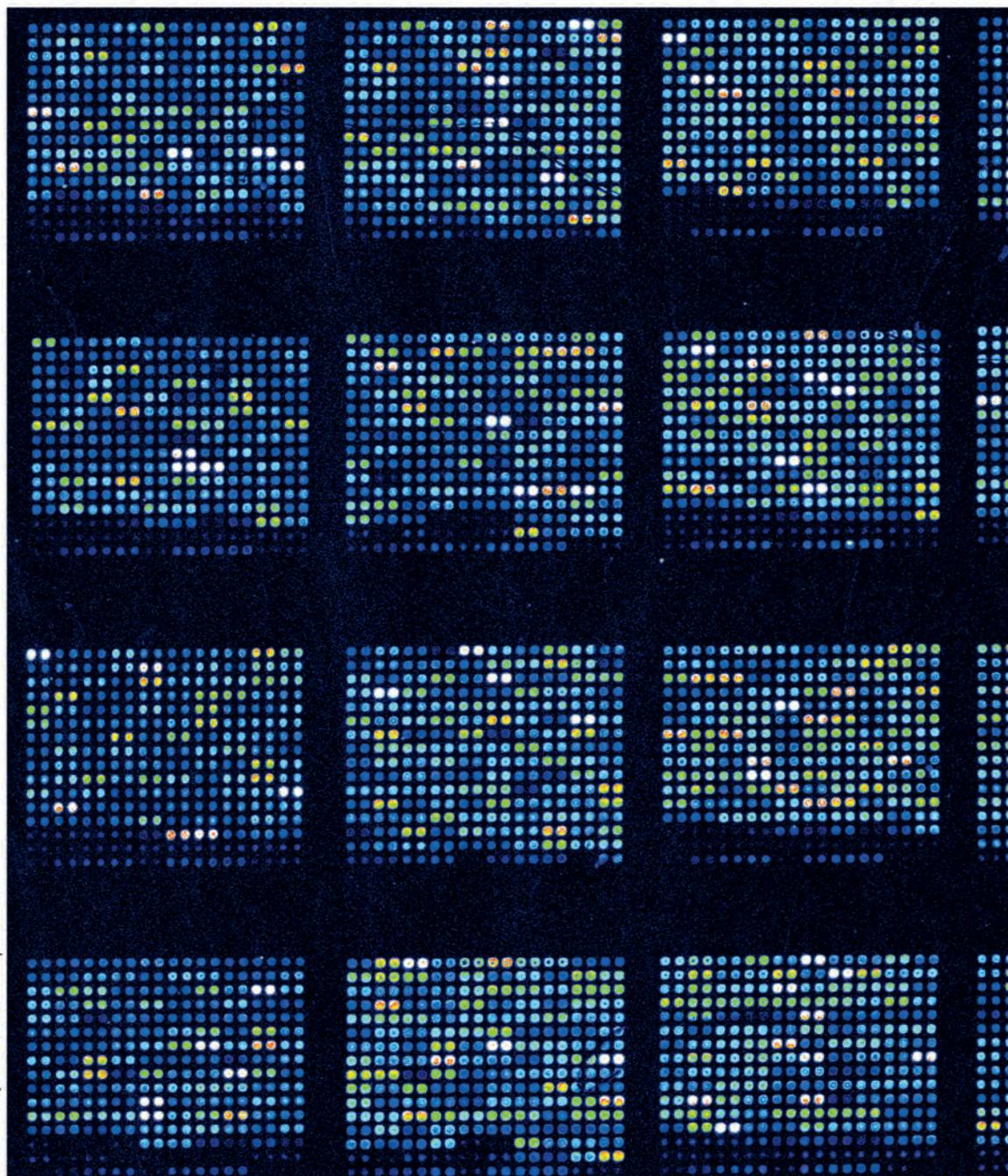


Ausgabe

52

25. Jahrgang 2015

Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie



© vermed. Quelle: www.istockphoto.com

Genetik in der Urologie

Interview: Univ. Prof. Dr. Dr. Mag. Matthias Beck

IMPRESSUM:

Herausgeber und für den Inhalt verantwortlich:

Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU
Abteilung für Urologie und Andrologie
Kaiser-Franz-Josef-Spital
Kundratstraße 3, 1100 Wien
stephan.madersbacher@wienkav.at

Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM

Abteilung für Urologie
Hanusch-Krankenhaus
Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien
eugen.plas@wgkk.at

Past-Herausgeber:

1990-2001:
Univ. Prof. Dr. Herbert Lipsky, Graz

2001-2012:
Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner, Wien

Produktion / Marketing:

vermed, Fortbildung in der Medizin G.m.b.H.
St. Peter-Pfarrweg 34/11/47, 8042 Graz
Tel.: 0316 / 42 60 82
Fax: 0316 / 42 60 71
E-mail: office@vermed.at
Verantwortlich: Mag. Walter J. Stöckl

ISSN 2307-5597

Folgenden Firmen sei für die Unterstützung herzlich gedankt:

ASTELLAS Pharma Ges.m.b.H.
GEBRO Pharma GmbH
JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
A. MENARINI Pharma Ges.m.b.H.
Pharmazeutische Fabrik MONTAVIT Ges.m.b.H.
OLYMPUS Austria Ges.m.b.H.
ROTTAPHARM MADAUS G.m.b.H.
VIFOR Pharma Österreich GmbH

Um den Lesefluss zu erleichtern, verzichten wir auf eine geschlechterspezifisch getrennte Schreibweise (z. B. ÄrztIn, Arzt/Ärztin bzw. Patient/Patientin).

Die NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie:
Das offizielle Organ der ÖGU

4 Editorial

HAUPTTHEMA: Genetik in der Urologie

- 7 **Editorial zum Hauptthema „Genetik in der Urologie“.**
M. Rauchenwald, Wien
- 9 **Genetik und Hodentumor.** W. Albrecht, Mistelbach
- 12 **Genetik des Nierenzellkarzinoms.** E. Heitzer, Graz
- 17 **Genetik des Prostatakarzinoms.** Z. Culig, Innsbruck
- 20 **Das Blasenkarzinom und seine Vererbung.**
S. Hofbauer, Sh.F. Shariat, Wien
- 22 **Genetik und BPH/LUTS.** St. Madersbacher, Wien
- 27 **Genetik und männliche Unfruchtbarkeit.** M. Margreiter, Wien
- 28 **Genetik und Harninkontinenz.** St. Madersbacher, E. Plas, Wien
- 31 **Das dritte Geschlecht.** J. Oswald, Linz
- 34 **Tumorboards unter dem Einfluss der Präzisionsmedizin.**
F. Wrba, Wien
- 36 **Genetische Ausbildung in der Urologie.** M. Hiess, Wien

- 38 **Die Seite des Präsidenten**
- 40 **Ihre Seite – Die Seite der Leser**
- 41 **Aus der Ausbildungskommission:** Ärzteausbildung neu – Thema Ausbildungsstätten: Denn sie wissen nicht, was sie tun!! E. Plas, Wien

- 47 **Personalia**
- 48 **Uro-onkologische Studien in Österreich**

IM BRENNPUNKT

- 49 **Interview mit Univ. Prof. Dr. Dr. Mag. Matthias Beck,**

Institut für Moraltheologie, Forschungsschwerpunkt Medizinethik, Universität Wien. O. Zechner, Wien

FEUILLETON

- 54 **Das Feuilleton in einer medizinischen Zeitschrift oder Gedanken über die Zukunft der Medizin.** O. Zechner, Wien

57 urologia historica

60 TERMINE

61 PRODUKTE / NEUHEITEN

Die Nr. 1 ...



... bei überaktiver Blase! *

Trospium von Madaus

ist die meistverordnete Therapie Österreichs *

- **Spasmolyt**[®] 2 x 20 mg
- **Urivesc**[®] 1 x 60 mg ER

* IMS RSÖ 1-12/2014 Einheiten G4D



Editorial

Ausbildung – Quo vadis

Es besteht kein Zweifel, dass die ÖGU, jede urologische Abteilung und letztendlich unser Fach Urologie – so wie jede Firma – nur dann überleben wird, wenn sie genug Nachwuchs hat, wenn es ihr gelingt, diesen adäquat auszubilden und wenn es uns gelingt, das Fach permanent an die geänderten Rahmenbedingungen anzupassen und weiter zu entwickeln.

Die neue Ausbildungsordnung, das Ärztarbeitszeit- und Arbeitszeitruhegesetz, die veränderte Einstellung der Generation Y zur Arbeit, die zunehmenden finanziellen Restriktionen im Gesundheitsbereich, die mangelnden Perspektiven gerade für engagierte junge Kollegen und der verlorene Anschluss an die wissenschaftliche internationale Elite, all diese Punkte stellen unser Fach vor große Herausforderungen.

Zunächst muss man sich die Frage stellen, ob wir in Österreich mehr Urologen ausbilden sollen. Leider gibt es für Österreich keine verlässlichen Daten zur Altersstruktur der Kollegen, die als urologische Fachärzte in den Spitälern oder im niedergelassenen Bereich arbeiten. Diese Daten, gepaart mit einer Extrapolation der in Zukunft zu erwartenden Fälle auf der Basis des demographischen Wandels würden es ermöglichen, den zukünftigen Bedarf an Urologen in Österreich verlässlich zu errechnen, diesbezüglich zu reagieren und ggf. gegenzusteuern. Bei all diesen Berechnungen ist allerdings zu bedenken, dass die jetzigen und zukünftigen Ärztegenerationen nicht mehr bereit sind, so viel wie in der Vergangenheit zu arbeiten und jene, die gerne mehr arbeiten würden, es nicht mehr dürfen. Darüber hinaus zeichnet sich zunehmend ab, dass junge Kollegen nicht mehr ihr gesamtes Berufsleben im Spital arbeiten möchten. Etwa 30% aller Kollegen in Ausbildung sind Frauen und viele werden als Fachärzte im Spital in Teilzeit arbeiten bzw. im niedergelassenen Bereich in §2-Ordinationen nicht das Patientenvolumen der derzeit tätigen Kollegen bewältigen wollen. Deshalb wird es in Zukunft tatsächlich 20-30% mehr urologische Fachärzte geben

müssen, um die urologische Versorgung in der jetzigen Breite garantieren zu können. Zweifelsohne ist die Abwanderung aus Österreich – vor allem der engagiertesten jungen Kollegen – ein sehr großes Problem. Laut einer Pressekonferenz der Ärztekammer vom 2.12.2015 hat Österreich seit 2003 etwa 7.000 Ärzte ans Ausland verloren, über 500 pro Jahr! Die mangelnde Attraktivität des Standortes Österreich ist der wesentliche Grund für die Entwicklung.

Die mangelnde Attraktivität des öffentlichen Sektors zeigt sich auch im Schwund von §2-Ordinationen und dem massiven Zuwachs an Wahlarztordinationen. Im Burgenland gibt es nur mehr eine §2-Ordination, in Hietzing gab es mal 4, heute nur mehr eine §2-Ordination Dahinter steht offensichtlich der politische Wunsch, den privaten Sektor, der vom Patienten ja selbst zu finanzieren ist, zu stärken, um die maroden Gebietskrankenkassen finanziell zu entlasten. Dies leistet der Zwei-Klassenmedizin auch im niedergelassenen Bereich massiv Vorschub, dies ist offensichtlich politisch gewollt und kann den Ärzten nicht vorgeworfen werden. Besonders kritisch ist der Mangel an §2-Ordinationen in Regionen, in denen die Patienten nicht an eine urologische Ambulanz ausweichen können. Diese Patienten werden geradezu gezwungen in den privaten Sektor zu gehen.

Einen Fachärztemangel gibt es derzeit auf nahezu allen österreichischen urologischen Abteilungen. Dieser Mangel entsteht durch die gesetzlichen Limitationen der Arbeitszeit/Arbeitsruhezeit und auch durch die hohe Anzahl von Spitalbetten (Österreich: 7,7 Betten/1.000 Einwohner; OECD-Schnitt: 4,8 Betten/1.000 Einwohnern). Es ist eine Milchmädchenrechnung, dass bei deutlich reduzierter Arbeitszeit pro Arzt das unverändert große Patientenvolumen durch mehr Ärzte bewältigt werden muss. Da es an vielen Orten zu keiner Stellenvermehrung gekommen ist (die auch derzeit adäquat nicht zu besetzen wären), besteht nun tatsächlich ein Mangel an Ärzten, die pro Tag an der

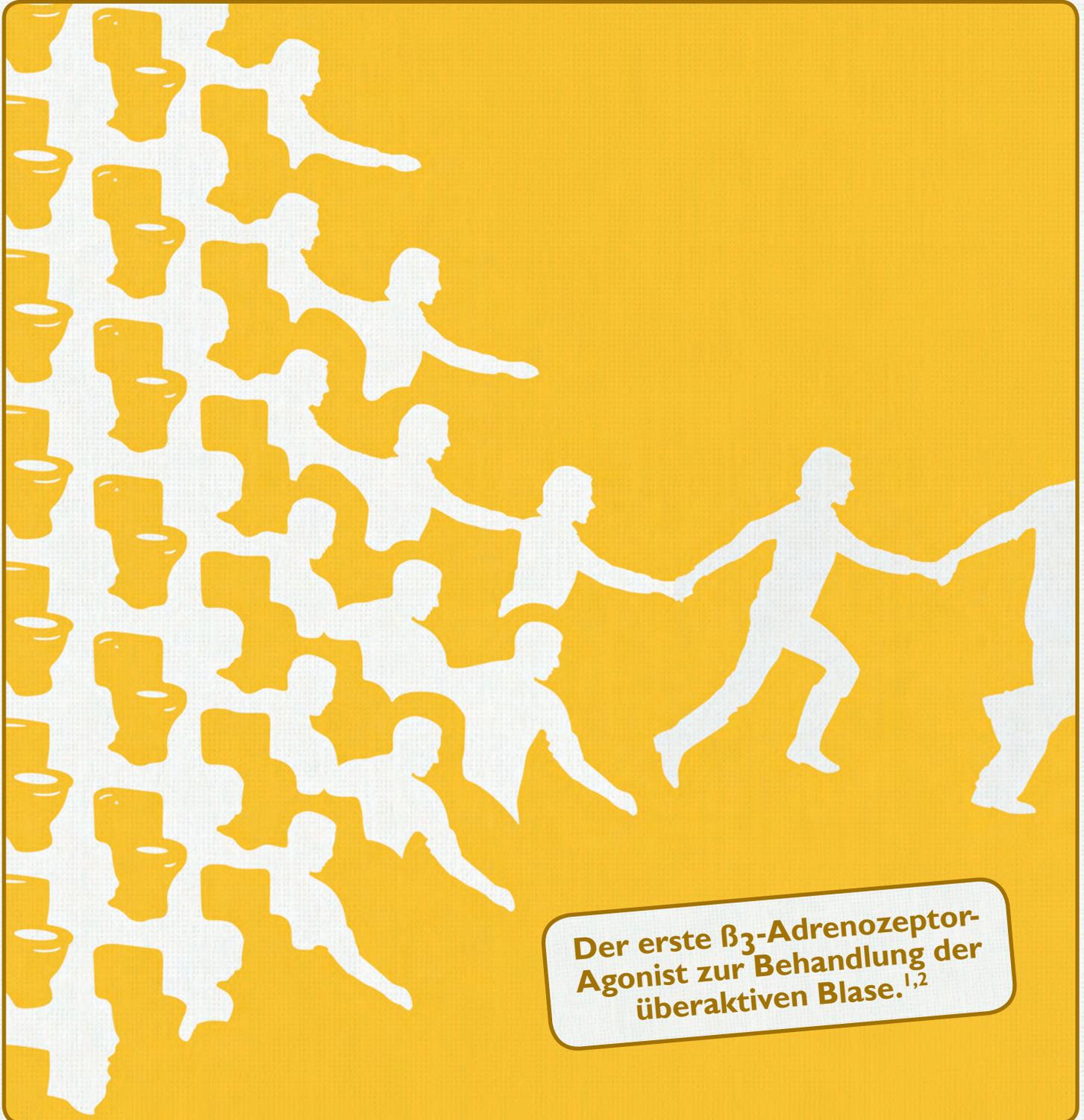


Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU



Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM

Die mangelnde Attraktivität des öffentlichen Sektors zeigt sich auch im Schwund von §2-Ordinationen und dem massiven Zuwachs an Wahlarztordinationen. Im Burgenland gibt es nur mehr eine §2-Ordination, in Hietzing gab es mal 4, heute nur mehr eine §2-Ordination



Der erste β_3 -Adrenozeptor-Agonist zur Behandlung der überaktiven Blase.^{1,2}

OAB: ES IST ZEIT, UMZUDENKEN.

Abteilung anwesend sind. Häufig sind an den Abteilungen 50-70% aller Ärzte NICHT anwesend. Es wird auch keine Universallösung für alle Abteilungen Österreichs geben, diese müssen an die jeweilige Situation adaptiert werden. Eines ist aber völlig klar: In der gegenwärtigen Form ist das Spitalssystem zum Scheitern verurteilt. Gerade in den letzten Tagen waren wieder vermehrt Meldungen in den Medien, die von zunehmende OP-Wartelisten, 10% weniger Operationen an der Innsbrucker Klinik, weil viele Anästhesisten das Spital wegen mangelnder Attraktivität verlassen, die Diskussion um lange Wartezeiten auf MR- und CT-Termine usw. berichten.

Die Ausbildungssituation kann nie losgelöst von der Situation der ausbildenden Fach/Oberärzte gesehen werden. Wenn nur mehr 50% aller Fach/Oberärzte anwesend sind (bei unverändertem Patientenvolumen), bleibt naturgemäß viel weniger Zeit für die Ausbildung übrig. Die neue Ausbildungsordnung ist sicher ein Schritt in die richtige Richtung, eine Modernisierung der seit Jahrzehnten unveränderten Ausbildungsordnung war dringend erforderlich. Die neue Ausbildungsordnung sieht eine Verlängerung der Kernfachausbildung von derzeit 48 Monaten auf 36 Monate Grund- sowie 27 Monate Schwerpunktausbildung vor. Die Gesamtausbildungszeit bleibt mit 6 Jahren unverändert, der Turnus und die Gegenfächer werden gestrichen bzw. wird versucht, innerhalb des 9 monatigen „Common trunk“ anschließend an das klinisch praktische Jahr (KPJ) Basisvertigkeiten zu vermitteln, die sowohl die Chirurgie, innere Medizin und gewisse Wahlfächer einbeziehen. Die neue Ausbildungsordnung sieht – wie schon bisher – Richtzahlen für verschiedene diagnostische und vor allem therapeutische Maßnahmen vor. War es schon bis jetzt relativ schwierig, diese Zahlen zu erreichen, so wird dies durch die restriktiven Arbeitszeitregelungen, welche ja auch für die Ausbildungsassistenten gilt, zunehmend erschwert, wenn nicht unmöglich. Verglichen zur Situation vor 5-10 Jahren sind die Assistenten einfach viel seltener an der Abteilung. Hr. Prim. Univ. Prof. Dr. Heinz

Wollen wir ein Heer schlecht ausgebildeter und dann wohl auch unzufriedener urologischer Kollegen, welches primär implementiert wurde, um insuffiziente Spitalstrukturen zu unterstützen bzw. zu kompensieren?

Pflüger hat es einmal sehr pointiert formuliert: „Die Wahrscheinlichkeit, dass der richtige Patient auf den richtigen Ausbildungsassistenten und den richtigen Facharzt trifft wird zunehmend geringer.“ In den USA führte die Reduktion der wöchentlichen Arbeitszeit der Assistenten von 100 auf 80 Stunden zu einem Aufschrei innerhalb der Fachgesellschaften in dem Sinn, dass mit 80 Stunden pro Woche eine suffiziente Ausbildung nicht möglich sei: Wir in Österreich sollen mit der Hälfte auskommen!

Bei der Verteilung der Ausbildungsstellen fällt auf, dass jede Dritte (34%) auf die 4 „alten“ Universitätskliniken (Wien, Graz, Innsbruck, Salzburg) fällt. Da diese 4 urologischen Universitätskliniken natürlich nicht 34% des Patientenvolumens Österreichs sehen, muss man sich fragen, ob dieser Schlüssel auf Dauer zu halten ist. Im neuen Ausbildungscurriculum müssen die geforderten Eingriffe dokumentiert werden und alle 7 Jahre (die Ausbildung dauert aber nur 6 Jahre – ob sich da jemand bewusst verrechnet hat???) muss jede Abteilung, unabhängig von ihrem Status, bei der Ärztekammer als neue

Ausbildungsstätte ansuchen.

An vielen urologischen Abteilungen wird angedacht (und zum Teil auch bereits umgesetzt), Turnusarztstellen in Facharztbildungsstellen umzuwandeln. Der Hintergrund hierfür ist durchaus plausibel: Da Turnusärzte für den Ablauf einer Abteilung relevant sind (v.a. für die Diensträder, Assistenz bei Operationen, Stationsarbeit), müssen diese – da in absehbarer Zeit deren Anzahl dramatisch zurückgehen wird – irgendwie ersetzt werden. Eine mögliche Strategie ist eben, vermehrt Ausbildungsstellen zu implementieren. Würde man dies konsequent in Österreich umsetzen, würden wir ca. 70-90 zusätzliche Ausbildungsstellen (d.h. ein Anstieg von derzeit 138 auf etwa 200!!) haben. Wir hätten dann ein Verhältnis von Ausbildungsstellen zu Fachärzten in Österreich von 1:2 und in 5-7 Jahren ein massives Überangebot von urologischen Fachärzten. Dies kann nicht unser Ziel sein.

Eine Ausbildung in der jetzigen Qualität wäre nicht mehr möglich und man muss sich als Fachgesellschaft schon auch fragen, ob man das so will. Pointiert formuliert: Wollen wir ein Heer schlecht ausgebildeter und dann wohl auch unzufriedener urologischer Kollegen, welches primär implementiert wurde, um insuffiziente Spitalstrukturen zu unterstützen bzw. zu kompensieren?

Es besteht kein Zweifel, dass die gegenwärtige Situation für die Fachabteilungen eine große Herausforderung darstellt, um auch zukünftige Generationen von Urologen adäquat ausbilden zu können. Innovative Ausbildungskonzepte und die oben aufgeführten Maßnahmen werden es aber ermöglichen, auch in Zukunft eine urologische Ausbildung zu garantieren, die den Anforderungen einer modernen Urologie gerecht werden. Dazu ist aber ein Bündel von flankierenden Maßnahmen erforderlich und hier sind primär die Abteilungsleiter und die Spitalsträger gefordert, die strategische Diskussion dahinter sollte aber aus der Basis der ÖGU kommen.

St. Madersbacher
E. Plas

ANKÜNDIGUNG: Hauptthema NÖGU Nr. 53 (Juni 2016)

Prostatakarzinom

Hauptthema

Editorial

M. Rauchenwald

Die vorliegende Ausgabe der NÖGU behandelt das Thema der Genetik in der Urologie. Experten aus den verschiedenen Fachbereichen präsentieren den gegenwärtigen Stand des Wissens betreffend den Einfluss genetischer Informationen auf unser Fachgebiet.

Schlagworte wie *Genomics*, *Proteomics*, *Genotyping* oder *individualisierte Therapie* bzw. *personalisierte Medizin* geistern durch die medizinischen Gazetten. Bezeichnungen von Genen und Genmutationen hören sich (speziell für einen urologisch-chirurgisch Orientierten) an wie eine Fremdsprache. Mit zunehmendem Einblick in die Welt der Gene scheint vieles komplizierter und unübersichtlicher anstatt einfacher zu werden. Speziell in der Onkologie wird immer deutlicher, wie unheimlich komplex und individuell unterschiedlich die Tumorbologie in Wirklichkeit ist.

In manchen Bereichen, wie z.B. in der Kinderurologie oder der Andrologie, können uns genetische Informationen Erklärungen für einzelne Krankheitsbilder liefern und bereits helfen, Therapie-Entscheidungen zu treffen, während wir uns in anderen Bereichen, wie der Onkologie, noch solche Informationen erhoffen, um unser Armamentarium an z.T. irrwitzig teuren Medikamenten gezielter und damit ökonomischer einsetzen zu können.

Auf alle Fälle müssen wir uns (als z.T. biologisch „Halbgebildete“) mit dieser Thematik immer intensiver auseinandersetzen, um unsere fachliche Kompetenz nicht an andere „Spezialisten“ abzugeben. Moderne Medizin ist ohne den Einsatz von Genetik und Molekulargenetik nicht mehr vorstellbar.

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Thematik darf ich den weiteren Fachbeiträgen (Wikipedia-unterstützt) eine kurze Erklärung einzelner, häufig verwendeter Begriffe voranstellen:

Die **Genetik** oder **Vererbungslehre** befasst sich mit den Gesetzmäßigkeiten und materiellen Grundlagen der Ausbildung von erblichen Merkmalen und der Weitergabe von Erbanlagen (Genen).

Der heute weitaus wichtigste Teilbereich der Genetik ist die **Molekulargenetik**, die in den 1940er Jahren begründet wurde und sich mit den molekularen Grundlagen der Vererbung befasst: der Struktur der molekularen Träger der Erbinformation (gewöhnlich DNA, bei manchen Viren RNA), der Vervielfältigung dieser Makromoleküle (Replikation) und den dabei auftretenden Veränderungen des Informationsgehalts (Mutationen, Rekombination) sowie der Realisierung der Erbinformation im Zuge der Genexpression (Transkription und Translation).

Aus der Molekulargenetik ging die **Gentechnik** hervor, in der die gewonnenen Erkenntnisse praktisch angewendet werden. Als Gentechnik bezeichnet man Methoden und Verfahren der Biotechnologie, die auf den Kenntnissen der Molekularbiologie und Genetik aufbauen und gezielte Eingriffe in das Erbgut (Genom) und damit in die biochemischen Steuerungsvorgänge von Lebewesen bzw. viraler Genome ermöglichen. Als Produkt entsteht zunächst rekombinante DNA, mit der wiederum gentechnisch veränderte Organismen hergestellt werden können. Der



Prim. Univ. Doz. Dr. Michael Rauchenwald

Begriff Gentechnik umfasst also die Veränderung und Neuzusammensetzung von DNA-Sequenzen im Reagenzglas oder in lebenden Organismen sowie das gezielte Einbringen von DNA in lebende Organismen.

Die Zahl der gentechnisch hergestellten Medikamente nimmt stetig zu. Anfang 2015 waren in Deutschland 175 Arzneimittel mit 133 verschiedenen gentechnisch erzeugten Wirkstoffen zugelassen. Insulin ist das bekannteste Hormon, das mit Hilfe der Gentechnik hergestellt wird. Weltweit befinden sich über 350 Gentech-Substanzen in klinischen Prüfungen mit Patienten, vor allem auch im Bereich der Krebstherapie.

Das Genom ist der gesamte DNA-Inhalt, der innerhalb einer Zelle eines Organismus anwesend ist. **Genomics** ist ein Bereich innerhalb der Genetik, der gentechnische Methoden verwendet, um die Struktur und Funktion des Genoms eines Organismus zu analysieren und damit komplette DNA-Sequenzen zu

bestimmen, um zu helfen, Krankheit zu verstehen.

Genotyping ist der Prozess der Bestimmung von Unterschieden in der genetischen Ausstattung (Genotyp) einer Person durch Prüfung der individuellen DNA-Sequenz unter Verwendung biologischer Assays und vergleicht sie mit einer anderen Person-Sequenz oder einer Referenzsequenz. Neue Massensequenzierungstechnologien versprechen in der Zukunft ganze Genom-Sequenzierungen zu schaffen. Bei Überprüfung der Vaterschaft oder Mutterschaft müssen in der Regel nur 10 oder 20 genomische Regionen (wie Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNPs)) überprüft werden.

Ab Herbst 1990 wurde im **Human-genomprojekt** (HGP) damit begonnen, das gesamte Genom des Menschen zu sequenzieren. Seit April 2003 gilt das menschliche Genom offiziell als vollständig entschlüsselt. Zwar ist die Bedeutung aller Gene noch nicht bekannt, diese werden jedoch seit 2003 in Folgeprojekten des HGPs erforscht. Insgesamt enthält das Genom des Menschen rund 20.000 bis 30.000 Gene, die aus etwa drei Milliarden Nukleotiden bestehen.

An der Entstehung von fast allen erblichen Krankheiten sind mehrere Gene beteiligt. Hier steht die Forschung nun vor der Aufgabe, langfristig deren Zusammenspiel im Detail zu klären und entsprechende Medikamente zu entwickeln.

Gängige Beispiele für gentechnologische Anwendungen

Die **Polymerase-Kettenreaktion** (kurz: PCR) ist ein universelles Verfahren zur Vervielfältigung eines DNA-Abschnitts, dessen Anfangs- und Endsequenz bekannt sind. Unter Verwendung dieser kurzen Sequenzstücke und des Enzyms **DNA-Polymerase** wird der entsprechende Teil der „Vorlage“ in einem einzigen Schritt verdoppelt, wobei mehrere Schritte schnell aufeinander folgen. Jede erzeugte Kopie kann im nächsten Schritt als Vorlage dienen. Nach z.B. 20

Schritten oder „Zyklen“ hat sich die Anzahl der ursprünglichen vorhandenen Sequenzkopien um das 10^6 -fache erhöht. Die Anzahl der ursprünglichen Moleküle kann daher sehr gering sein; für einen genetischen Fingerabdruck wurde schon eine erfolgreiche PCR aus dem genetischen Material durchgeführt, das ein Verdächtiger auf einem Klingelknopf zurückließ.

Auf der PCR basiert die **DNA-Sequenzierung**, mit deren Hilfe die Abfolge der einzelnen Nukleotide einer DNA-Sequenz ermittelt werden kann. Dabei wird ein DNA-Stück mittels PCR amplifiziert (vervielfältigt). Im Gegensatz zur normalen PCR werden hier jedoch vier Reaktionen parallel angesetzt. Jeder Ansatz enthält neben den üblichen Nukleotiden (dNTPs), die eine Verlängerung des DNA-Strangs ermöglichen, auch einen Anteil sogenannter ddNTPs, die zu einem Strangabbruch führen. Die einzelnen PCR-Produkte werden auf einem Gel nach Art (A, C, G oder T) und Position in der Sequenz getrennt. Die Auswertung des Gels ergibt dann die Nukleotidsequenz der DNA. Durch Automatisierung dieses Verfahrens und bioinformatische Anordnung einzelner DNA-Fragmente in einem langen Strang konnten bereits viele komplette Genome sequenziert werden, darunter das des Menschen.

Klonierung: Häufig soll ein Gen von einem Organismus auf einen anderen übertragen werden. Dieser horizontale Gentransfer ist z.B. unerlässlich, um menschliches Insulin von Bakterien herstellen zu lassen; das Insulin-Gen muss in das Bakterium transferiert werden. Außerdem muss das Gen im Zielorganismus an die richtige Stelle gelangen, damit es dort korrekt benutzt werden kann. Die Extraktion der Original-DNA verläuft üblicherweise über PCR. Dabei werden gleichzeitig bestimmte Sequenzen an den Enden der DNA eingebaut. Diese Sequenzen können dann von **Restriktionsenzymen** erkannt werden. Diese Enzyme wirken wie molekulare Scheren; sie schneiden die DNA an bestimmten Sequenzen auf und hinterlassen charakteristische, „klebrige“ Enden (**sticky ends**). Diese „kleben“ an passende Sequenzen, die im Zielorganismus mit den gleichen Restriktions-

enzymen erzeugt wurden. Bestimmte Enzyme (**Ligasen**) können die passenden sticky ends wieder zu einer durchgehenden DNA-Sequenz zusammenfügen – das Gen wurde zielgenau eingebaut.

Knock-outs: Die Funktion eines Gens erkennt man häufig am besten dann, wenn es nicht funktioniert. Durch den Vergleich der Phänotypen zweier Organismen mit funktionierendem bzw. defektem Gen wird zumindest die grundsätzliche Bedeutung dieses Gens offenbar. Daher verwendet man häufig Knock-outs, Lebewesen also, bei denen ein bestimmtes Gen gezielt unbrauchbar gemacht wurde. Es existieren auch so genannte Knock-out-Stämme, Organismen, die reinerbig einen bestimmten Defekt aufweisen. Knock-out-Stämme sind für viele Untersuchungen von entscheidender Bedeutung; so lässt sich z.B. Krebsentstehung gut an Mausstämmen untersuchen, die einen Knock-out in einem oder mehreren Tumorsuppressorgen aufweisen.

In Forschung und Diagnostik gewinnen **DNA-Chips** zunehmend an Bedeutung. Ein solcher Chip (der außer der Form nichts mit Computerchips zu tun hat) hat dutzende oder hunderte von kleinen Kammern, in denen sich je genau ein kurzes DNA-Stück befindet. Dieses entspricht z.B. einem charakteristischen Stück eines krankheitserzeugenden Gendefekts beim Menschen. Wird nun menschliche DNA auf den Chip gegeben, hybridisiert diese DNA mit den passenden Gegenstücken auf dem Chip. Hybridisierte DNA kann anschließend farblich sichtbar gemacht werden. Aus der Position der Farbsignale kann nun auf die Hybridisierungen und damit auf den Zustand der hinzugegebenen DNA rückgeschlossen werden; im Beispiel können so genetische Veranlagungen für bestimmte Krankheiten diagnostiziert werden.

Prim. Univ. Doz. Dr. Micheal Rauchenwald
Abteilung für Urologie und Andrologie
Donauspital – SMZ Ost
Langobardenstraße 122
1220 Wien

Genetik und Hodentumor

W. Albrecht

Die Entwicklung eines Hodentumors könnte rein genetische, direkt umweltassoziierte oder epigenetische Ursachen haben. Reagieren Gene auf Umwelteinflüsse und wird der Hodentumor über Generationen vererbt? Ist die genaue Unterscheidung von Bedeutung oder handelt es sich lediglich um eine rein akademische Frage, die keinen praktischen Nutzen hat?

Wie alles begann

Der Fokus der Forschung war seit mehr als 50 Jahren auf die Verbesserung der Therapie und auf das Auffinden von Prognosefaktoren gerichtet. Die seriöse Ursachenforschung beim Hodentumor ist relativ jung: 2001 wurde von Skakkebaek das „testicular dysgenesis syndrome“ (TDS) mit dem Schwerpunkt Störung des endokrinen Systems definiert [1]. Ab 2008 beschäftigte man sich intensiv mit Chromosomen-Veränderungen, die „gr/gr“ Deletion des Y Chromosoms wurde als erste mit dem Hodentumor in Verbindung gebracht [2]. Als nächstes rückte das Chromosom 12 in den Blickpunkt. Es zeigte sich, dass Individuen mit homozygot varianten Allelen dieses Chromosoms ein 6fach erhöhtes Risiko für Hodentumoren hatten, damals die stärkste Assoziation aller Karzinome mit den GWAS (genome-wide association study)-Kandidaten. Der KITLG–KIT pathway schien bei allen Mutationen eine Rolle zu spielen [3].

Waren 2009 die Chromosome 5, 6, und 12 die Favoriten, finden sich heute die meisten der bis jetzt 19 Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism SNP, Variationen einzelner Basenpaare in einem DNA-Strang) an den Chromosomen 3, 1 und 20. Die meisten beim malignen Hodentumor mutierten Gen-Loci sind auch bei der Hodenentwicklung wichtig [4,5].

Epidemiologie

Weltweit werden etwa 500.000 Hodentumoren pro Jahr neu diagnostiziert, die Inzidenz ist in hochindustrialisierten Nationen sechsmal höher als in Entwicklungsländern. Auffällig sind auch die großen regionalen Unterschiede: Männer in Europa sind wesentlich häufiger vom Hodentumor betroffen als in den meisten Regionen Afrikas und Asiens [6]. Diese Unterschiede könnten genetischer Natur sein. Allerdings muss man bedenken, dass die Qualität der Krebsregister noch sehr unterschiedlich ist. Derzeit gibt es in Europa 18.000 Neuerkrankungen pro Jahr mit einem auffälligen Nord-Süd Gefälle. Sowohl die Inzidenz als auch die relative Zunahme in den letzten Jahrzehnten lässt in Europa bis 2025 einen weiteren Anstieg um 24% im Vergleich zu 2005 auf dann 23.000 neue Fälle erwarten. Das betrifft vor allem Südeuropa (Italien, Spanien, Slowenien, Kroatien), während in Skandinavien der Gipfel bereits überschritten zu sein scheint. Insgesamt wird dann das jährliche Risiko 1% erreicht haben [7].

Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS)

Die dänische Gruppe um Skakkebaek hat 2001 einen Symptomenkomplex definiert, der die wichtigsten Funktionsstörungen des Hodens als TDS zusammenfasst. Ursachen seien schwere durch Umwelteinflüsse hervorgerufene Störungen der embryonalen Programmierung der Gonadenentwicklung während der Fetalzeit. Diese Schäden führen zu schlechter Samenqualität bis hin zur Infertilität, zu malignen Hodentumoren, Hodenhochstand und Hypospadie [1]. Das lebenslange Hodentumorrisiko beträgt 0,3-0,8%, die Inzidenz für Kryptorchismus ist 2-4%, eine Zunahme ist nicht klar dokumentiert. Die Häufigkeit der Hypo-



Prim. Priv. Doz. Dr. Walter Albrecht, FEBU

spadie beträgt 0,3-0,7% mit steigender Tendenz [8]. Als Hauptursachen wurden intrauterine Belastung durch endokrine Disruptoren („Umwelthormone“) wie Phthalate (Weichmacher), polychlorierte Pestizide, polybromierte flammenhemmende Stoffe und Alkohol angegeben [9]. In ihrer neuesten Publikation räumt die Gruppe die Möglichkeit ein, dass TDS durch genetische Mutationen hervorgerufen sein könnte, jedoch Umwelteinflüsse des modernen „Lifestyle“ die Hauptursache darstellen, da sie auch das endokrine System des Erwachsenen angreifen können. Die Umweltfaktoren wirken entweder direkt oder durch epigenetische Mechanismen. In letzterem Fall bestünde eine Auswirkung auf kommende Generationen [10].

Epigenetik

Epigenetische Faktoren regulieren die Aktivität von Genen, ohne dabei die Abfolge der Genbausteine zu verändern. Untersuchungen legen nahe, dass die Erbsubstanz durch die Nahrung und eine Vielzahl von äußeren Faktoren beeinflusst wird.

Epigenetik am Beispiel von Acrylamid

Acrylamid wird zur Herstellung von Polymeren und Farbstoffen verwendet. Es wurde auch in verschiedenen Kohlenhydrat-reichen Lebensmitteln nachgewiesen, insbesondere in stärkehaltigen und stark erhitzten Lebensmitteln

Hauptthema: Genetik in der Urologie

wie Pommes frites. Acrylamid greift direkt die DNA an und wird unter anderem von Leberenzymen in Glycidamid umgewandelt. Acrylamid wie auch Glycidamid bilden Verbindungen mit Aminosäuren und Nukleinbasen und können so die Struktur und Funktion der DNA verändern [11]. Acrylamid ist karzinogen, neurotoxisch und beeinflusst besonders die männliche Fertilität negativ durch den Metaboliten Glycidamid, der über das Enzym CYP2E1 gebildet wird. Chronische Acrylamid-Exposition in niedriger Dosis führt zu stark erhöhten DNA-Schäden durch Glycidamid-Verbindungen an Spermatozyten, die in diesem Stadium CYP2E1 exprimieren. CYP2E1 kommt auch in Nebenhoden-Zellen vor, was die Glycidamin-Exposition auch dort ermöglicht. Da die Zellen in dieser späten Phase der Spermatogenese einerseits die DNA-Schäden nicht mehr reparieren können und andererseits das Acrylamid in dieser Dosierung keine Reduktion der Fertilität hervorruft, besteht die Möglichkeit, dass die Schädigung bis zur Spermienreife und Fertilisierung bestehen bleibt. Die paternale DNA-Schädigung könnte über viele Generationen bestehen bleiben und die Prädisposition für Karzinome der Nachkommen erhöhen [12].

Familiärer Hodentumor

Etwa 1,4% der neu diagnostizierten Hodentumoren haben eine positive Familienanamnese. Söhne haben ein 4faches und Brüder ein 9faches Risiko. Bei einem Altersunterschied unter 5 Jahren ist das Risiko 11fach, bei einem längeren Abstand 7fach erhöht. Erstgeborene sind häufiger betroffen. Familiäre Hodentumoren treten im Vergleich zu sporadischen Fällen 2-3 Jahre früher auf. Die niedrigere Vater-Sohn Relation wird mit einem autosomal rezessiven Erbgang eines prädisponierenden Gens erklärt [13,14]. Bei den Eltern dieser Patienten fanden sich andere Malignome wie Colon-, Pankreas-, Lungen- und Mammakarzinom in der Anamnese. Das hohe familiäre Risiko könnte sowohl durch gemeinsame Lebensumstände als auch Vererbung erklärbar sein [15,16]. Es scheint aber eine höhere Abhängigkeit von Umwelteinflüssen zu bestehen, als bei sporadischen Fällen [17]. Die Bestimmung des prospektiven Risikos durch genetische Untersuchungen wird durch die Tatsache erschwert, dass zu meist nur zwei Personen einer Familie vom Hodentumor betroffen sind. In einer prospektiven Studie mit einem follow-up von 10.000 Patientenjahren war

das Risiko 11,9. Das Risiko erhöht sich auf 13,3, wenn der Verwandte einen bilateralen Hodentumor hatte [18]. Das Risiko für Zwillinge war 37, wobei zweieiige Zwillinge ein 1,5faches Risiko im Vergleich zu eineiigen Zwillingen aufwiesen, möglicherweise bedingt durch höhere Östrogenspiegel wegen der beiden Plazenten [8,19].

Die genetische Penetranz ist jedoch im Vergleich zur BRCA-assoziierten Vererbung beim Mamma- und Ovarialkarzinom mit vielen Fällen über mehrere Generationen gering. Das erschwert die Anwendung der Kopplungsanalyse zum Beweis eines genetischen Ursprungs erheblich [20]. Genomewide association studies (GWAS) werden derzeit bevorzugt.

Störung der Sexualentwicklung

Das genaue Risiko ist wegen der geringen Fallzahl nicht bekannt, 15-35% werden bei der Gonadendysgenese und dem partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) mit intra-abdominellen Hoden angegeben. Im Gegensatz dazu soll das Risiko beim complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) nur 0,8-2% betragen [21].

Kryptorchismus

Der Hodenhochstand ist Teil des TDS. Die Inzidenz beträgt 3%. Eine Metaanalyse von 21 Studien ergab ein relatives Gesamtrisiko (RR) für die Entwicklung eines malignen Hodentumors von 4,8 (CI 4,0-5,7) [22]. Findet die Orchidopexie vor dem 13. Lebensjahr statt, ist das Risiko 2,3 verglichen mit der gesunden Population, nach dem 13. Lebensjahr 5,4 [23]. Nach assistierter Insemination durch ICSI oder IVF fand sich eine erhöhte Rate von Kryptorchismus und Hypospadie [24].

Mögliche epigenetische Ursachen

Hohe Östrogenspiegel im ersten Trimenon stören die normale Entwicklung der Keimzellen, die sich über prä-maligne Zellen zur intratubulären Neoplasie (TIN), der Vorstufe des Hodentumors, weiterentwickeln können. Das kann bei älteren Müttern, Erstgebärenden und niedrigem Geburtsgewicht auftreten und zu niedrigem Testosteron beim Fötus führen [22]. Der Zusammenhang mit Inguinalhernie (RR 1,6), Frühgeburt (RR 1,3), Zwillings-

schwangerschaft (RR 1,2) [25], Blutung während der Schwangerschaft (RR 1,3) und Rauchen ist ebenso beschrieben [26].

Eine ausführliche Literaturliste über mögliche perinatale und postnatale Risikofaktoren mit Kommentaren bietet die Arbeit von McGlynn [17].

Ist risikoadaptierte Vorsorge realistisch?

Hochrisikogruppen sind Männer aus Familien mit Hodentumor-Anamnese und Verwandte von Männern mit sporadischen bilateralen Hodentumoren. Diese beiden Gruppen könnten von einer risikoadaptierten Vorsorge durch genetische Untersuchungen profitieren [27].

Verschiedene Risiko-Modelle wurden getestet, wobei das polygenic risk scoring (PRS) die besten Ergebnisse lieferte. Die AUC (area under the curve) war 0,72 mit einem 9fachen Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Populations-Screenings-Simulationen ergaben einen positiven Vorhersagewert (PPV) von nur 60%. Weitere genetische Risikofaktoren müssen gefunden werden, um einen PPV von 80-90% zu erreichen. Personalisierte Screeningmodelle könnten in Zukunft zu einer verbesserten Risiko-Stratifizierung führen [28].

Zusammenfassung und Ausblick

Gesicherte Risikofaktoren sind Hodenhochstand (RR 4-5), kontralateraler (RR 25) und familiärer Hodentumor (RR 4-10) (EBM I-IIIa). Diese Personengruppen sollten zumindest in der Hoden-Selbstuntersuchung unterwiesen werden. Infertilität und Hodenatrophie haben eine niedrigere Evidenz. Hodentrauma zeigt keine Assoziation [22].

Die Arbeitsgruppe des Institute of Cancer Research in London stellt fest, dass durch die Gen-Loci, die bis jetzt mit der GWAS-Methode identifiziert worden, 37 bis 49% des Hodentumor-Risikos als genetischen Veränderungen identifiziert seien [4].

Epigenetische und genetische Faktoren spielen offenbar eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Hodentumoren. Derzeit kann man die meisten Mutationen noch nicht einer klaren Ursache zuordnen. Eines Tages könnte es aber möglich sein, Männer, die einer Risikogruppe angehören, nicht nur zu testen und zu beraten, sondern auch die Mutationen rückgängig zu machen.

Korrespondenzadresse:

Prim. Priv. Doz. Dr. Walter Albrecht
FEBU

Mitglied EAU Leitlinien-Gruppe
Hodentumor

Zweitmeinungszentrum Hodentumor
Vorstand der Urologischen Abteilung
Landesklinikum Weinviertel Mistelbach
Lichtensteinstraße 67

2130 Mistelbach

walter.albrecht@mistelbach.lknoe.at

Literatur

[1] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-8

[2] Krausz C, Looijenga LH. Genetic aspects of testicular germ cell tumors. *Cell Cycle* 2008; 7:3519-24

[3] Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, Dermatzakis ET. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2009; 41:807-10

[4] Litchfield K, Thomsen H, Mitchell JS, Sundquist J, Houlston RS, Hemminki K, Turnbull C. Quantifying the heritability of testicular germ cell tumour using both population-based and genomic approaches. *Sci Rep* 2015; 5:13889

[5] Litchfield K, Holroyd A, Lloyd A. Identification of four new susceptibility loci for testicular germ cell tumour. *Nat Commun* 2015; 6:8690.

[6] Bray F, Ferlay F, Devesa SS, McGlynn KA, Møller H. Interpreting the international trends in testicular seminoma and nonseminoma incidence. *Nature Reviews Urology* 2006; 3:532-43

[7] Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, Béranger R, Flechon A, Fervers B, Schüz J, Bray F. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer* 2014; 50:831-9

[8] Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis'- where

do we stand now? *Int J Androl* 2003; 26:2-15.

[9] Juul A, Almstrup K, Andersson AM, Jensen TK, Jørgensen N, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Toppari J, Skakkebaek NE. Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:553-62

[10] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, Jensen TK, Jørgensen N, Swan SH, Sapra KJ, Ziebe S, Priskorn L, Juul A. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev* 2016; 96:55-97

[11] Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M: Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. In: *J Ag Food Chem* 2002; 50:4998-5006

[12] Katen AL, Roman SD. The genetic consequences of paternal acrylamide exposure and potential for amelioration. *Mutat Res* 2015; 777:91-100.

[13] Greene MH, Kratz PC, Mai PL, Mueller C, PetersJA, Bratslavsky G, Ling A, Choyke PM, Premkumar A, Bracci J, Watkins RJ, McMaster ML, Korde LA. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:109-21.

[14] Nicholson PW, Harland SJ. Inheritance and testicular cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:421-6.

[15] Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer* 2004; 90:1765-70.

[16] Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002; 99:260-6.

[17] McGlynn KA, Cook MB. Etiologic factors in testicular germ cell tumors. *Future Oncol* 2009; 5:1389-1402

[18] Pathak A, Adams CD, Loud JT, Nichols, Stewart, Greene MH. Prospectively identified incident testicular cancer risk in a familial testicular cancer cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:1614-21

[19] Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA,

Maconochie NE. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet* 1997; 50(9093):1723-8.

[20] Mai PL, Friedlander M, Tucker K et al. The International Testicular Cancer Linkage Consortium: a clinicopathologic descriptive analysis of 461 familial malignant testicular germ cell tumor kindred. *Urol Oncol* 2010; 28:492-9

[21] Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006; 27:468-84

[22] Dieckmann KP1, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004; 22:2-14

[23] Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1835-41

[24] Funke S, Flach E, Kiss I, Sándor J, Vida G, Bódis J, Ertl T. Male reproductive tract abnormalities: More common after assisted reproduction? *Early Human Development* 2010; 86: 547-550

[25] Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the son. *Int J Epidemiology* 2010; 39:1605-18

[26] Cook MB1, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the mother. *Int J Epidemiology* 2009; 38:1532-42

[27] Pathak A, Adams CD, Loud JT, Nichols, Stewart, Greene MH. Prospectively Identified Incident Testicular Cancer Risk in a Familial Testicular Cancer Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:1614-21

[28] Litchfield K, Mitchell JS, Shipley J, Huddart R, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Houlston RS, Turnbull C. Polygenic susceptibility to testicular cancer: implications for personalised health care. *Br J Cancer* 2015; 113:1512-8

Fachinformation zu Seite 3

Spasmolyt 20 mg - Dragées. Zusammensetzung: 1 überzogene Tablette enthält 20 mg Trospiumchlorid. **Wirkstoffgruppe:** Urologisches Spasmolytikum, ATC Code G04BD09. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung einer Detrusor-Instabilität oder Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, Harndrang und Dranginkontinenz. **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile Hamretention. - gastrointestinale Dysfunktionen (inklusive Colitis ulcerosa, toxischem Megacolon). - Engwinkelglaukom. - Tachyarrhythmien. - Myasthenia gravis. - dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min/1,73 m²). **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Weizenstärke, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Povidon K 29-32, Croscarmellose-Natrium, Stearinsäure, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum. **Tablettenüberzug:** Saccharose, Carmellose-Natrium, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumcarbonat (E 170), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), gebleichtes Wachs, Carnaubawachs. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Madaus Ges.m.b.H., Lienfeldergergasse 91-93, 1170 Wien. **Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand: November 2011

Urivesc 60 mg Retardkapseln. Zusammensetzung: Jede retardierte Hartkapsel enthält 60 mg Trospiumchlorid. **Wirkstoffgruppe:** Urologisches Spasmolytikum; ATC-Code: G04BD09. **Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Behandlung der Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und Harndrang bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase. **Gegenanzeigen:** Trospiumchlorid ist kontraindiziert bei Patienten mit Hamretention, schweren gastro-intestinalen Störungen (einschließlich toxischem Megacolon), Myasthenia gravis, Engwinkelglaukom und Tachyarrhythmien. Trospiumchlorid ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. **Sonstige Bestandteile:** **Kapselinhalt:** Saccharose, Maisstärke, Methylacrylat-Methylmethacrylat-Methacrylsäure-Copolymer, Natriumdodecylsulfat, Ammoniumhydroxid, mittelkettige Triglyceride, Ölsäure, Ethylcellulose, Titandioxid (E 171), Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80, Triethylcitrat, Talkum; **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172); Druckertinte: Schellack (20% verestert), Eisenoxid schwarz (E 172), Propylenglycol. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** MADDAUS GmbH 51101 Köln, Deutschland. **Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand: Januar 2012

Genetik des Nierenzellkarzinoms

E. Heitzer

Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (RCC, engl. renal cell carcinoma) ist ein von den Tubuluszellen der Niere ausgehender, maligner Tumor und macht etwa 90% aller Nierentumore aus. Das Nierenzellkarzinom wurde über lange Zeit als eine einzige Erkrankung angesehen und alle Patientinnen und Patienten wurden gleich behandelt. Im Laufe der Zeit hat sich aber herausgestellt, dass das Nierenzellkarzinom eine äußerst heterogene Tumorentität mit multiplen histologischen Subtypen, die sich in ihrer Histologie und genetischen Zusammensetzung unterscheiden. Rund 70-75% aller Nierenzellkarzinome können histologisch dem klarzelligen Subtyp (ccRCC, engl. clear cell renal cell carcinoma) zugeordnet werden, während der papilläre Subtyp (pRCC) nur 10-15% ausmacht. Zu den anderen nicht-klarzelligen Subtypen zählen beispielsweise chromophobe Nierenzellkarzinome (chRCC) [1]. Hinzu kommt noch eine ganze Reihe von seltenen Subtypen, auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird. Die Kenntnis und korrekte Diagnose dieser verschiedenen Nierentumortypen ist klinisch hoch relevant, da bestimmte Subtypen aufgrund ihrer unterschiedlichen Biologie unterschiedlich auf spezifische Therapie ansprechen. Auch innerhalb der Tumore besteht eine große genetische Heterogenität [2,3]. Es gibt bestimmte Mutationen, die in jeder einzelnen Tumorzelle vorkommen und die für die Tumorentstehung verantwortlich sind. Andere Mutationen findet man nur in Subklonen, die während der Progression oder als Antwort auf den selektiven Druck einer Therapie entstehen. Diese Mutationen bezeichnet man als Driver Mutationen. Im Gegensatz dazu entstehen die sog. Passengermutationen eher zufällig und haben keinen direkten

Einfluss auf die Entstehung und/oder Progression der Tumore [4]. Optimale Therapieziele stellen jene Mutationen dar, die in jeder Tumorzelle vorkommen, also früh entstanden sind.

Klarzellige Nierenzellkarzinome

Die häufigste genetische Veränderung in ccRCCs sind Mutationen im *VHL*-Gen. *VHL* ist ein typisches Tumorsuppressorogen (TSG), bei dem es entsprechend der 2-Treffer Hypothese (Two-Hit Theory) von Knudson zuerst in der Regel zu einer intragenischen Mutation kommt und ein zweiter Hit zumeist in Form einer Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 3 auftritt [5]. In seltenen Fällen kann es zu einer Inaktivierung beider Allele durch dieselbe Mutation kommen, nämlich wenn es im Sinne einer vorangegangenen Deletion des Wildtyps-Allels mit anschließender Duplikation des mutierten Allels zu einem Kopienzahl-neutralen Verlust der Heterozygotität kommt.

Das *VHL*-Gen wurde in den 90ern als genetische Ursache des sog. Von Hippel Lindau Syndroms identifiziert. In familiär auftretenden RCCs beobachtete man häufig den Verlust von einem Segment des Chromosoms 3 und mit Hilfe von genetischen Kopplungsanalysen konnte dann im Jahre 1993 das Van Hippel Lindau-Gen (*VHL*) identifiziert werden [6]. Im darauffolgenden Jahr konnten auch in sporadischen Tumoren Mutationen in *VHL* nachgewiesen werden. Neuere Studien zeigen, dass nahezu 90% der ccRCC Mutationen in *VHL* aufweisen [7].

Das *VHL* Protein bildet u.a. mit Elongin B (*TCEB1*) zusammen eine sog. E3 Ubiquitin Ligase, die für den gezielten Abbau der HIF-Transkriptionsfaktoren



Ass. Prof. Priv. Doz. Mag. Dr. Ellen Heitzer

verantwortlich ist. Die *VHL*-Inaktivierung führt zu einer vermehrten Akkumulation von HIF, was zur verstärkten Expression von verschiedenen Wachstumsfaktoren führen kann und über Rezeptoraktivierungen die Angiogenese, die Proliferation und die Metastasierung beeinflusst (Arjumand and Sultana 2012). Im Gegensatz zu den häufig vorkommenden *VHL* Mutationen ist dessen Bindungspartner *TCEB1* nur in 0,5-5% der ccRCC mutiert. Diese Mutationen sind ebenfalls mit einem Verlust der Heterozygotität (LOH) des Genlokus 8q21 assoziiert [7]. Da entweder Mutationen in *VHL* oder *TCEB1* ausreichen, um den E3 Ubiquitin Ligase Komplex zu inaktivieren, treten diese Mutationen niemals gemeinsam auf.

Durch großangelegte Sequenzierstudien konnten in den letzten Jahren weitere rekurrent auftretende Mutation in RCC gefunden werden [7,8]. Neben *VHL* findet man häufig auch Mutationen in Genen, die eine wichtige Bedeutung für das Chromatin-Remodeling haben. Chromatin-Remodeling ist für die Zugänglichkeit der DNA bei der Transkription verantwortlich, in dem diese Proteine, die DNA entwinden bzw. die Nukleosomen repositionieren oder gar entfernen. Polybromo 1 (*PBRM1*) ist beispielsweise Teil des PBAF SWI/SNF Chromatin-Remodelling Komplexes und in bis zu 50% der ccRCC mutiert. *PBRM1* ist wie *VHL* ein TSG, daher geht man auch hier von einer 2-Hit Inaktivierung

Tab. 1: Häufig mutierte Gene in Nierenzellkarzinomen

Gen	Funktion	Pathway	% mutiert
VHL	Ubiquitin Ligase	Regulation von Proteinabbau	50,0-90,0
PBRM1	Chromatin-Remodeling	Regulation der Transkription	32,9
SET2D	Histon modifizierendes Protein	Regulation der Transkription	11,5
BAP1	Deubiquitinase	Regulation von Proteinabbau	10,5
MTOR	Kinase	Stressantwort	6,0
TCEB1	Transkriptionsfaktor	Regulation der Transkription	0,7
PIK3CA	Kinase	PI3K/Akt/mTOR Pathway	2,9
KDM5C	Demethylase	Regulation der Transkription, Chromatin Remodeling	6,7
TP53	Zellzykluskontrolle	Wachstumsarrest, Apoptose	2,2
PTEN	Phosphatase	PI3K/Akt/mTOR Pathway	4,3

aus [9]. Wie der Verlust von *PBRM1* die Tumorentstehung beeinflusst, ist bislang aber noch unklar, allerdings glaubt man, dass *PBRM1* in die Regulation der Zellproliferation involviert ist und dass die Inaktivierung von *PBRM1* zu veränderten Expressionsmustern führen könnte.

Das am dritthäufigsten mutierte Gen in ccRCC ist *SETD2*; in ca.10-15% der Tumore wurden somatische Mutationen in diesem Gen detektiert [10]. *SETD2* ist wie die beiden oben genannten Gene ein TSG, das für die Modifikation von Histonen verantwortlich ist. Wie *VHL* ist

SETD2 am kurzen Arm des Chromosoms 3 lokalisiert. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass Mutationen in *SETD2* erst später in der Progression entstehen und somit nur in bestimmten Subklonen vorkommen [7]. Man vermutet hier ein Zusammenspiel mit *PBRM1*, da beide Gene an der Regulation der Transkription beteiligt sind. Aktuelle Studien konnten auch einen Zusammenhang von *SETD2* und alternativem Splicing, sowie transkriptioneller Repression nachweisen.

Mutationen in *BAP1* findet man in etwas mehr als 10% der RCCs [11]. Das *BAP1*-

Gen liegt zwischen *VHL* und *PBRM1* am Chromosom 3. Es hat sich gezeigt, dass Mutationen in *BAP1* ebenfalls subklonal auftreten. Die Tatsache, dass *BAP1* Keimbahnmutationen auch zu erblichen RCC führen können, weist allerdings darauf hin, dass *BAP1* auch die Entstehung von RCC initiieren kann. *BAP1* codiert für eine Deubiquitinase, daher sind *BAP1*-defiziente Tumore durch veränderte Expressionsmuster, vor allem im PI3K/Akt/mTOR Pathway charakterisiert. Interessanterweise findet man Mutationen in *BAP1* und *PBRM1* äußerst selten gemeinsam im selben Tumor bzw. Tumorareal. Eine solche Exklusivität findet man in der Regel nur bei Genen, die in denselben Pathway involviert sind, was im Gegensatz zu *VHL* und *TCEB1*, bei *PBRM1* und *BAP1* nicht der Fall ist. Im Gegenteil, *BAP1*-mutierte Tumore weisen im Vergleich zu *PBRM1*-mutierten Tumoren eine völlig andere Histologie, Biologie sowie Prognose auf. Während der *BAP1*-Mutationsstatus mit einem signifikant schlechteren klinischen Outcome assoziiert ist, konnte für *PBRM1* allein bisher noch kein prognostischer Effekt gezeigt werden. Allerdings zeigen jene wenigen Tumore, bei denen beide Mutationen gemeinsam in denselben Tumorklonen (~3%) auftreten das aggressivste Verhalten.

Mutationen im PI3K/Akt/mTOR Pathway zählen mitunter zu den häufigsten in soliden Tumoren. Auch in mehr als 20% der ccRCC findet man eine Deregulation des Pathways durch Mutationen unterschiedlicher Komponenten wie beispielsweise *MTOR*, *PIK3CA*, *PTEN* oder *TSC1* (Tab. 1). Im Schnitt findet man rund 20 Kopienzahlveränderungen in ccRCC, was etwas weniger häufig ist im

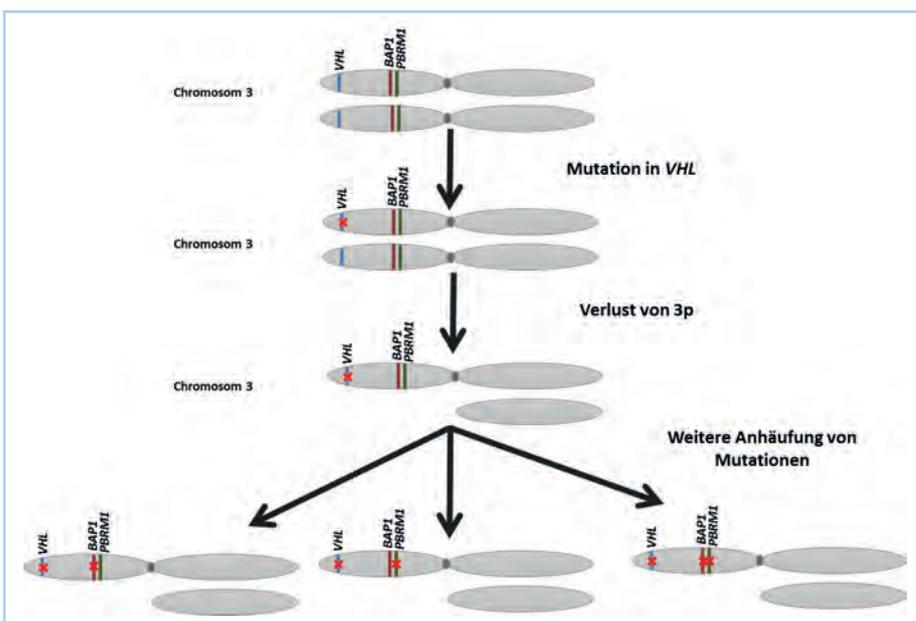


Abb. 1: Schematische Darstellung der Entstehung eines ccRCC. Als initiales Event bei der Entstehung von RCC vermutet man eine Mutation in *VHL*-Gen. Der Verlust des kurzen Arms mit dem Wildtyp-Allel führt zur vollständigen Inaktivierung des Tumorsuppressors. In weiterer Folge kommen Mutationen in den Genen *BAP1* und *PBRM1* hinzu, die in seltenen Fällen auch gemeinsam auftreten können.

Hauptthema: Genetik in der Urologie

Vergleich zu Darm- oder Brusttumoren. Einen Verlust des kurzen Arms des Chromosoms 3, der mit dem Verlust der Heterozygotität der Gene *BAP1*, *PBRM1* und *VHL* einhergeht, findet man in nahezu allen ccRCC. Andere häufig auftretende Kopienzahlveränderungen betreffen Deletionen von 14q, 8p, and 9p, sowie Zugewinne von 5q and 12q [5,8].

Zusammengefasst scheint die Pathogenese der ccRCC mit einer *VHL*-Mutation zu beginnen, gefolgt vom einem Verlust von 3p, der gleichzeitig den Verlust der Gene *PBRM1* und *BAP1* mit sich bringt (Abb. 1).

Papilläres RCC

pRCCs sind hinsichtlich ihrer Biologie und der genetischen Zusammensetzung vergleichsweise schlecht charakterisiert und werden in zwei Subtypen unterteilt: Typ 1 Tumore (basophile) treten vermehrt als erbliche Form auf und werden durch Keimbahnmutation im *MET*-Onkogen verursacht. Anders als bei *VHL* findet man aber hier somatische Mutationen in nur 5-13% der sporadischen Fälle (Schmidt et al. 1997). *MET* kodiert für eine Rezeptortyrosinkinase, die für die Stimulation von HGF (hepatocyte growth factor) verantwortlich ist. Eine Stimulation von HGF führt zu einer Aktivierung des PI3K/Akt/mTOR Pathways. Aufgrund der Tatsache, dass *MET* ein Onkogen ist, stellt *MET* im Gegensatz zu den oben genannten TSG ein geeignetes Therapieziel dar. Ob die häufig auftretenden Polysomien von Chromosom 7, auf dem das *MET* Gen lokalisiert ist, in die Tumorprogression involviert sind oder das Ansprechen auf Therapeutika, die auf eine *MET* Aktivierung abzielen, beeinflussen, ist noch nicht vollständig geklärt. Andere häufige Kopienzahlveränderungen findet man an den Chromosomen 8q, 12q, 16p, 17, 20 und 9p [16]. Typ 2 pRCC (eosinophile) sind üblicherweise mit einer schlechten Prognose assoziiert [17]. Die hereditären Formen von Typ 2 pRCC sind mit Mutationen in *FH* assoziiert, wobei somatische Mutationen in *FH* eher selten sind.

Chromophobes Nierenzellkarzinomen

Rund 5% der RCCs können dem chromophoben Subtyp zugeordnet werden, für die das fehlende Anfärben des Zytoplasmas in der Färbung der großen polygonalen Zellen namensgebend ist. Aufgrund ihres typischerweise langsameren Wachstums zeigen diese Tumore eine bessere Prognose als andere Subtypen [18]. Wie bei den anderen Subtypen findet man auch hier häufig eine Deregulierung des mTOR Pathways. Allerdings zeigen chRCC eine Hypoploidie mit Verlusten der Chromosomen 1, 2, 6, 10, 12, 17 und 21 [19].

Translokationskarzinom der Niere

Einen weiteren eher seltenen Subtyp stellen die Translokationskarzinome dar, die sich durch verschiedene Translokationen, welche das Chromosom Xp11.2

betreffen, definiert. Dabei kommt es zu Genfusionen, in die der Transkriptionsfaktor *TFE3* sowie eine Reihe von anderen Genen involviert sind [20,21]. Tumore mit solchen Translokationen präsentieren sich sowohl als klarzellige wie auch papilläre Subtypen. Dieser Subtyp betrifft vor allem Kinder und Jugendliche und wird meist erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt [22]. *TFE3* ist in die Regulation von Zellwachstum und Proliferation involviert und es konnten auch Zusammenhänge mit dem mTOR Pathway sowie mit einer Aktivierung von *MET* gezeigt werden.

Erbliche Nierenzellkarzinome

Von einem erblichen Tumorsyndrom spricht man, wenn eine Person aufgrund einer erbten Mutation – in der Regel in einem TSG – ein erhöhtes Risiko für die Entstehung bestimmter Tumoren hat, die auch schon in jüngerem Lebensalter auftreten können. Außerdem können Neoplasien auch synchron und sequenziell in Geweben aus dem betreffenden Spektrum auftreten. Rund 5% der Nierenzellkarzinome kann man auf eine erbliche Prädisposition in der Keimbahn zurückführen. Die meisten dieser erblichen Tumorsyndrome führen zu den klassischen Subtypen (Tab. 2).

Von Hippel-Lindau Syndrom

Das bekannteste erbliche Tumorsyndrom mit einer Beteiligung der Niere ist das Von Hippel-Lindau Syndrom. Wie die meisten Tumorsyndrome folgt es einem autosomal dominanten Erbgang und

Tab. 2: Klassifikation der Nierenzellkarzinome und assoziierte Gene

RCC Subtyp	% der RCC Fälle	Klinik und Histologie	Somatische Mutationen	Assoziiertes erbliches Syndrom
Klarzellig	70-80%	Schlechtere Prognose als pRCC und chRCC, kompakte Nester von Zellen mit klarem Zytoplasma	<i>VHL</i> , <i>PBRM1</i> , <i>SETD2</i> , <i>BAP1</i>	von Hippel-Lindau Syndrom (<i>VHL</i>) Tuberöse Sklerose (<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>) Familiäres RCC (<i>BAP1</i>)
Papillär	10-15%	Typ I: basophil, eher in frühen Stadien, besseres Überleben als ccRCC Typ II: eosinophil, höheres Grading, schlechtere Prognose	<i>MET</i> <i>FH</i>	Hereditäres, papilläres Nierenzellkarzinom (HPRCC) Hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom (HLRCC)
Chromophob	5%	Weniger aggressiv, gute Prognose, große polygonale Zellen mit eosinophilen Zytoplasma	<i>FLCN</i>	Birt-Hogg-Dubé Syndrom
Xp11	< 1%	Häufiger in Kinder und in jungen Erwachsenen	<i>TFE3</i> -Genfusionen	

Adaptiert nach Randall et al, 2014

wird durch Keimbahnmutationen im *VHL*-Gen verursacht. Diese Mutationen prädisponieren zu multiplen benignen und malignen Neoplasien mit vielfältiger Organbeteiligung wie beispielsweise Hämangioblastome, retinale Angiome Phäochromozytome, neuroendokrine Tumore des Pankreas und ccRCC [23]. Die Penetranz von *VHL* Mutationen ist hoch, bei nahezu allen Mutationsträgern wird vor dem 65. Lebensjahr in einem oder mehreren Geweben das zweite Allel durch eine somatische Mutation inaktiviert, was folglich zur Entstehung einer oder mehrerer der *VHL*-assoziierten Neoplasien führt.

Hereditäres, papilläres Nierenzellkarzinom (HPRCC)

HPRCC ist ein autosomal dominant vererbtes Tumorsyndrom, das zur Entwicklung beidseitiger und multifokaler Typ 1 pRCC prädispositioniert. Im Gegensatz zu den meisten anderen Tumorsyndromen, die durch Mutationen in TSG verursacht werden, findet man beim HPRCC Keimbahnmutationen im *MET*-Proto-Onkogen. Man geht von einer 100%igen Penetranz aus, da bisher alle Mutationsträger ein pRCC entwickelt haben [24].

Hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom (HLRCC)

HLRCC ist durch das Auftreten von kutanen oder uterine Leiomyomen sowie RCCs charakterisiert. Die dafür verantwortliche genetische Veränderung liegt im *FH*-Gen, das für die Fumarat Hydratase codiert, die eine wichtige Rolle im Citratzyklus spielt. Die genaue Verbindung zwischen dem Enzym und dem Nierenzellkarzinom ist noch unklar. Es scheint, dass für die Entwicklung der Leiomyome eine mutierte Genkopie ausreicht, wobei für die Entstehung von RCC aber entsprechend der These für TSG die zweite Kopie ebenfalls inaktiviert werden muss. RCC entstehen allerdings in nur 10-30% der Betroffenen [25].

Birt-Hogg-Dubé Syndrom

Das autosomal dominant vererbte Birt-Hogg-Dubé Syndrom wird durch Keimbahnmutationen im *FLCN*-Gen (Folliculin) verursacht. Ein Verlust des *FLCN*-Gens führt zu einer Aktivierung des mTOR-Pathways [26]. Zu den klinischen Manifestationen zählen benigne Hauttumoren und pulmonale Zysten sowie renale Tumoren (chRCC, Onkozytome, seltener ccRCC), die in etwa 15-30% der Betroffenen auftreten.

Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom

Das hereditäre Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom ist durch das Auftreten von Paragangliomen gekennzeichnet und wird durch Keimbahnmutationen in den Genen *SDHB*, *SDHC* und *SDHD* verursacht, die drei der vier Untereinheiten des mitochondrialen Atmungskettenenzym Succinat-Dehydrogenase (SDH) kodieren. Kürzlich wurde auch ein frühes Auftreten von Nierenzellkarzinomen mit diesem Syndrom assoziiert [27].

Zusammenfassung

Speziell in Zeiten der personalisierten Medizin wird das genaue Verständnis der genetischen Zusammensetzung eines Tumors immer wichtiger. Seit der Einführung des Next Generation Sequencing wurde die molekulargenetische Charakterisierung von Nierenzellkarzinomen stark vorangetrieben, was zur Entwicklung von zielgerichteten Therapien und somit zu einem verbesserten Überleben der Patientinnen und Patienten geführt hat. Trotz dieser Fortschritte ist das Ansprechen auf diese Therapien, speziell in fortgeschrittenen Stadien zumeist nicht von Dauer. Die Erkenntnis, dass viele der mutierten Gene in RCC (*VHL*, *MET*, *FLCN*, *FH*, *SDH*, *TSC1*, *TSC2*, *TFE3*) auch metabolisch aktiv sind, könnte eine Basis für die Entwicklung neuer Therapien darstellen. Die Beteiligung von Chromatin-Remodeling Genen könnte ebenso als eine Basis für neue Therapeutika genutzt werden. Weitere Studien mit dem Augenmerk auf Kopienzahlveränderungen und Expression könnten das Verständnis der Biologie der unterschiedlichen RCC weiter verbessern und neue Tumorgene bzw. veränderte Pathways identifizieren und somit zur Entwicklung effektiver Therapien beitragen.

Korrespondenzadresse:

Ass. Prof. Priv. Doz. Mag. Dr. Ellen Heitzer
 Institut für Humangenetik
 Med. Universität Graz
 Harrachgasse 21/8
 8010 Graz

Referenzen

[1] Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *European urology*. 2015 Jan;67(1):85-97. PubMed PMID: 24857407. Epub 2014/05/27. eng.

[2] Gerlinger M, Catto JW, Orntoft TF, Real FX, Zwarthoff EC, Swanton C. Intratumour heterogeneity in urologic cancers: from molecular evidence to clinical implications. *European urology*. 2015 Apr;67(4):729-37. PubMed PMID: 24836153. Epub 2014/05/20. eng.

[3] Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, Rowan AJ, Salm MP, Varela I, et al. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. *Nature genetics*. 2014 Mar;46(3):225-33. PubMed PMID: 24487277. Epub 2014/02/04. eng.

[4] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Jr., Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013 Mar 29;339(6127):1546-58. PubMed PMID: 23539594. PubMed Central PMCID: 3749880. Epub 2013/03/30. eng.

[5] Beroukhi R, Brunet JP, Di Napoli A, Mertz KD, Seeley A, Pires MM, et al. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer research*. 2009 Jun 1;69(11):4674-81. PubMed PMID: 19470766. PubMed Central PMCID: 2745239. Epub 2009/05/28. eng.

[6] Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993 May 28;260(5112):1317-20. PubMed PMID: 8493574. Epub 1993/05/28. eng.

[7] Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nature genetics*. 2013 Aug;45(8):860-7. PubMed PMID: 23797736. Epub 2013/06/26. eng.

[8] Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013 Jul 4;499(7456):43-9. PubMed PMID: 23792563. PubMed Central PMCID: 3771322. Epub 2013/06/25. eng.

[9] Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. 2011 Jan 27;469(7331):539-42. PubMed PMID: 21248752. PubMed Central PMCID: 3030920. Epub 2011/01/21. eng.

[10] Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature*. 2010 Jan 21;463(7279):360-3. PubMed PMID: 20054297. PubMed Central PMCID: 2820242. Epub 2010/01/08. eng.

[11] Pena-Llopis S, Vega-Rubin-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavia-Jimenez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nature genetics*. 2012 Jul;44(7):751-9. PubMed PMID: 22683710. PubMed Central PMCID: 3788680. Epub 2012/06/12. eng.

[12] Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nature genetics*. 2011 Oct;43(10):1018-21. PubMed PMID: 21874003. PubMed Central PMCID: 3328403. Epub 2011/08/30. eng.

[13] Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nature genetics*. 2011 Oct;43(10):1022-5. PubMed PMID: 21874000. PubMed Central PMCID: 3184199. Epub 2011/08/30. eng.

[14] Farley MN, Schmidt LS, Mester JL, Pena-Llopis S, Pavia-Jimenez A, Christie A, et al. A novel germline

Hauptthema: Genetik in der Urologie

mutation in BAP1 predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. Molecular cancer research : MCR. 2013 Sep;11(9):1061-71. PubMed PMID: 23709298. Pubmed Central PMCID: 4211292. Epub 2013/05/28. eng.

[15] Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-d'Enghien C, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. American journal of human genetics. 2013 Jun 6;92(6):974-80. PubMed PMID: 23684012. Pubmed Central PMCID: 3675229. Epub 2013/05/21. eng.

[16] Klätte T, Pantuck AJ, Said JW, Seligson DB, Rao NP, LaRochelle JC, et al. Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2009 Feb 15;15(4):1162-9. PubMed PMID: 19228721. Epub 2009/02/21. eng.

[17] Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. Urology. 2007 Feb;69(2):230-5. PubMed PMID: 17275070. Epub 2007/02/06. eng.

[18] Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. BJU international. 2012 Jul;110(1):76-83. PubMed PMID: 22044519. Epub 2011/11/03. eng.

22044519. Epub 2011/11/03. eng.

[19] Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schrock E, Ried T, Cremer T, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. The American journal of pathology. 1994 Aug;145(2):356-64. PubMed PMID: 7519827. Pubmed Central PMCID: 1887405. Epub 1994/08/01. eng.

[20] Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. The American journal of pathology. 2001 Jul;159(1):179-92. PubMed PMID: 11438465. Pubmed Central PMCID: 1850400. Epub 2001/07/05. eng.

[21] Argani P, Hawkins A, Griffin CA, Goldstein JD, Haas M, Beckwith JB, et al. A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation. The American journal of pathology. 2001 Jun;158(6):2089-96. PubMed PMID: 11395386. Pubmed Central PMCID: 1891971. Epub 2001/06/08. eng.

[22] Ross H, Argani P. Xp11 translocation renal cell carcinoma. Pathology. 2010 Jun;42(4):369-73. PubMed PMID: 20438411. Epub 2010/05/05. eng.

PubMed PMID: 20438411. Epub 2010/05/05. eng.

[23] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67. PubMed PMID: 12814730. Epub 2003/06/20. eng.

[24] Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. The Journal of urology. 1995 Mar;153(3 Pt 2):907-12. PubMed PMID: 7853572. Epub 1995/03/01. eng.

[25] Ahvenainen T, Lehtonen HJ, Lehtonen R, Vahteristo P, Aittomaki K, Baynam G, et al. Mutation screening of fumarate hydratase by multiplex ligation-dependent probe amplification: detection of exonic deletion in a patient with leiomyomatosis and renal cell cancer. Cancer genetics and cytogenetics. 2008 Jun;183(2):83-8. PubMed PMID: 18503824.

[26] Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. The Lancet Oncology. 2009 Dec;10(12):1199-206. PubMed PMID: 19959076. Epub 2009/12/05. eng.

[27] Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F, et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. Journal of the National Cancer Institute. 2008 Sep 3;100(17):1260-2. PubMed PMID: 18728283.

Fachinformation von Seite 5

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Betmiga 25 mg Retardtabletten, Betmiga 50 mg Retardtabletten. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Macrogol, Hyprollose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172). Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Macrogol, Hyprollose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **3. ANWENDUNGSGEBIETE:** Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, overactive bladder) auftreten können. **4. GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **5. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Urologika, Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04BD12. **6. INHABER DER ZULASSUNG:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande. **7. VERTRIEB IN ÖSTERREICH:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, A-1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com. **8. STAND DER INFORMATION:** 03/2015. **9. REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT / SUCHTGIFT:** Verschreibungspflichtig. **„Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“**

Fachinformation zu den Seiten 19 und 62, 63

FACHKURZINFORMATION ZYTIGA 250mg Tabletten. Bezeichnung des Arzneimittels: ZYTIGA 250 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 189 mg Lactose und 6,8 mg Natrium. Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon (K29/K32), Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. **Anwendungsgebiete:** ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist und zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C]. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L02BX03. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (108297)**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf ZYTIGA® zu melden.

Genetik des Prostatakarzinoms

Z. Culig

Die Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms werden im Hinblick auf neue wissenschaftliche Erkenntnisse in der translationellen Forschung diskutiert. Bessere Vernetzung der experimentellen urologischen Abteilungen mit pathologischen Laboren hat auch dazu geführt, dass Daten über molekulare Profile des Tumors vorliegen. Viele Ergebnisse, die mit modernsten Techniken erzielt wurden, sollten in anderen Laboren reproduziert werden.

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist, die wichtigsten und relevanten Änderungen in der Genetik des Prostatakarzinoms zusammenzufassen. Die Genetik des Prostatakarzinoms ist vor allem auf Onkogene und Tumorsuppressoren fokussiert. Es ist wichtig, die Änderungen, die die Expression von wichtigen Regulatoren der Proliferation und Apoptose beeinflussen, besser verstehen zu können.

Genetische Veränderungen beim Prostatakarzinom

Androgenrezeptor

Der Androgenrezeptor ist für die Vermittlung von Hormonsignalen beim Prostatakarzinom verantwortlich. Eine wichtige genetische Änderung beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist die Amplifikation des Androgenrezeptors. Multiple Kopien des Androgenrezeptors wurden in ca. 30% von Patienten beschrieben. Diese Androgenrezeptoren können daher mit geringen Konzentrationen vom Androgen aktiviert werden. Dadurch könnten höhere Konzentrationen des Antiandrogens notwendig sein, um die Funktion des Androgenrezeptors inhibieren zu können. Weitere genetische Änderungen beim Androgenrezeptor sind die Muta-

tionen, die vorrangig in der ligand-bindenden Region beschrieben wurden. Mehrere Mutationen führen zu einer Aktivierung des Rezeptors durch andere Steroide. Die Hormone, welche in Zellen mit dem normalen Rezeptor eine schwache Stimulation der Aktivität des Rezeptors verursachen, können die mutierten Rezeptoren sehr stark aktivieren und auf dieser Weise die Proliferation der Tumorzellen stimulieren. Diese Aktivierung wurde auch nach der Behandlung mit verschiedenen Antiandrogenen beobachtet. Mehrere mutierte Androgenrezeptoren werden durch Hydroxyflutamid und Bicalutamid stimuliert. Die neuen wissenschaftlichen Arbeiten zeigten, dass auch die Behandlung von Tumorzellen mit Enzalutamid die Mutationen des Androgenrezeptors verursachen kann. Die Mutationen sind daher für die Problematik der Therapieresistenz von großer Bedeutung. Die Sequenzierung des Prostatakarzinoms könnte daher einen Beitrag zur besseren Auswahl der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms leisten. Zusätzlich zu den Studien mit dem Patientenmaterial konnten die Wissenschaftler zeigen, dass Langzeitbehandlung einer Tumorzelllinie mit einem Antiandrogen die Entstehung einer Mutation beschleunigt. Obwohl Antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms immer wieder verbessert wird, ist eine erfolgreiche Strategie, welche die Funktion der mutierten Androgenrezeptoren inhibiert noch nicht entwickelt worden.

Transformierender Wachstumsfaktor Rezeptoren

Der Transformierende Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) hat unterschiedliche Effekte auf Krebszellen in vitro und in vivo. In der Zellkultur führt die TGF- β Behandlung zur Inhibition der Proliferation und



Univ. Prof. Dr. Zoran Culig

Stimulation der Apoptose. Die Versuche in vivo zeigen, dass TGF- β das Wachstum des Tumors stimulieren kann. Die Erklärung dafür ist die Stimulation der Angiogenese und Inhibition der Tumormunität. Für die Effekte des TGF- β sind 2 Rezeptoren verantwortlich – Rezeptor-I und -II. Beide Rezeptoren müssen im Gewebe vorhanden sein, sonst ist die Behandlung durch TGF- β unwirksam. Rezeptorverlust wurde im Prostatakarzinomgewebe in mehreren Publikationen beschrieben. Die Konsequenzen dieser genetischen Änderung können zur Zeit noch nicht beurteilt werden.

SPOP Mutationen

Wichtige genetische Veränderungen wurden im Tumor Suppressor „Speckle-Type POZ Protein“ (SPOP) beschrieben. SPOP ist ein Tumorsuppressor und die Mutationen wurden in ca. 4 bis 15% von Patienten mit Prostatakarzinom beschrieben. SPOP Mutationen führen zur genetischen Instabilität beim Prostatakarzinom bzw. beeinträchtigen die Reparatur der DNA. SPOP Mutationen sind ebenfalls für den proteolytischen Abbau vom Koaktivator SRC-3 wichtig. Sollte die Mutation vorhanden sein, wird SRC-3 nicht abgebaut und dadurch erhöht sich die Expression dieses Koaktivators in der Zelle. Dadurch wird die Funktion des Androgenrezeptors verstärkt und die Apoptose inhibiert.

Retinoblastomverlust

Retinoblastom ist ein bekannter Tumorsuppressor, welcher in vielen Krebszellen nicht exprimiert wird. Retinoblastom konnte auch in mehreren Prostatakarzinomzelllinien nicht detektiert werden, was zu einem Proliferationsvorteil führen kann. Die Zellen, die die Expression von Retinoblastom verloren haben, produzieren höhere Mengen der Zytokine, die das Wachstum von Prostatazellen in vitro und in vivo stimulieren. Retinoblastomverlust konnte auch im Tumorgewebe von Patienten diagnostiziert werden.

Änderungen der p53 Genexpression

Das p53 Gen hat zahlreiche Funktionen im normalen und malignen Gewebe. Unter normalen Umständen wird die Proliferation in Zellen, die ein nichtverändertes p53 Protein exprimiert, inhibiert. Unterschiedliche Mutationen wurden im p53 detektiert. P53 Mutationen können zu einer Änderung der Funktion führen. Daher ist p53 in vielen Tumorzellen nicht mehr funktionsfähig, was zu einem schnelleren Wachstum führen könnte. Einige Substanzen, die in der experimentellen Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt werden, können die normale Funktion des p53 wiederherstellen. Durch die Behandlung mit Resveratrol könnte die Apoptose in Zellen, die die mutierte Variante vom p53 exprimieren, wieder induziert werden. P53 Mutationen werden in Zelllinien und auch im humanen Gewebe nachgewiesen.

C-Myc genetische Veränderungen

C-Myc ist ein klassisches Onkogen, welches von Androgenen reguliert wird. In mehreren Publikationen konnte die onkogene Rolle vom C-Myc nachgewiesen werden. In Zellen, die von Andro-

genen sehr stark stimuliert werden können, ist die Expression von C-Myc besonders hoch. Diese Änderungen in der Androgenensignalkette wurden in Zellen nach der Langzeitandrogenablation beobachtet. Der Androgenrezeptor ist in diesen Zellen besonders sensitiv und reagiert auf Stimulation mit kleinen Dosen von Androgen. Es wurde ebenfalls die Amplifikation, bzw. die Existenz von mehreren Kopien des C-Myc Gens beim Prostatakarzinom beschrieben. Diese Zellen haben einen besonderen Wachstumsvorteil.

Verlust von PTEN

Eine sehr häufige Änderung beim Prostatakarzinom ist der Verlust der Expression des klassischen Tumorsuppressors PTEN. PTEN Verlust führt zu einer starken Aktivierung vom Signalweg von Akt, bzw. zur Akt Kinase Phosphorylierung. Diese Phosphorylierung konnte sowohl in Tumorzelllinien als auch im Gewebe festgestellt werden. Erhöhte Phosphorylierung von Akt ist ein schlechter prognostischer Faktor. Es wurden in den letzten Jahren mehrere in vivo Tumormodelle entwickelt, welche eine hohe Phosphorylierung von Akt aufweisen. Diese Modelle sind für die Studien an Prostatakarzinom sehr geeignet und können für die Entwicklung von neuen Medikamenten benutzt werden.

TMPRSS ERG Fusion

Eine spezifische genetische Änderung beim Prostatakarzinom (ca. 50% der Fälle) ist die Fusion von TMPRSS2:ERG beim Prostatakarzinom. TMPRSS ist eine Protease, welche von Androgenen reguliert wird. Die Funktion von TMPRSS ist von der Überexpression von ERG abhängig. ERG ist ein Transkriptionsfaktor, welcher zur Familie von ETS Faktoren

gehört. Es wurden viele prognostische Studien, welche die Bedeutung der TMPRSS2:ERG Fusion untersucht haben, veröffentlicht. Laut den meisten Autoren ist diese für das Prostatakarzinom spezifische Fusion mit schlechter Prognose assoziiert. In vitro Studien haben gezeigt, dass die Proliferation und Migration in den Zellen die die Fusion exprimieren erhöht sind.

Zukunftsperspektiven

Es wurden in letzten Jahren mehrere Studien veröffentlicht, welche gezeigt haben, dass Amplifikationen und Mutationen von Onkogenen und Verluste der Expression der Tumorsuppressoren beim Prostatakarzinom relativ häufig vorkommen. Diese genetischen Änderungen können die Ursachen für die Therapieresistenz sein. Es konnte gezeigt werden, dass die Mutationen des Androgenrezeptors für die agonistischen Effekte von Antiandrogenen verantwortlich sein können. Die Entwicklungen in der personalisierten Medizin basieren auf genetische Änderungen beim Prostatakarzinom. Aufgrund der Heterogenität der Krankheit ist es zur Zeit nicht möglich, genetische Tests, die glaubwürdige Information über die Veränderungen in Metastasen liefern können, in einem breiten Patientenkollektiv anzuwenden.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Zoran Culig
Experimentelle Urologie
Univ.-Klinik für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstrasse 35
6020 Innsbruck
zoran.culig@i-med.ac.at

Literatur beim Verfasser

STILL EXPLORING



**34,7
MONATE**

GESAMTÜBERLEBEN¹

4,4 Monate signifikanter Überlebensvorteil¹
bei mCRPC** nach Versagen der Androgendeprivation



Zytiga[®]
Zeit ist Leben^{*}

Our Commitment to Uro-Oncology

www.zytiga.at

* Johann S. De Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1995-2000 | ** metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom | 1. Charles J Ryan et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7). Lancet Oncology 2015 Jan 16.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf ZYTIGA[®] zu melden.

PHAT/ZYT/0215/0000(1)

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Fachinformation siehe Seite 16

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

Das Blasenkarzinom und seine Vererbung

S. Hofbauer, Sh. Shariat

Familienanamnese

In der Mehrzahl der Fälle von Patienten mit Blasenkrebs ist die Familienanamnese unauffällig, dennoch konnte in Studien ein familiärer Zusammenhang gezeigt werden. So ist das Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken, bei Personen mit an Blasenkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades, fast um das Doppelte erhöht [1,2]. Im Detail dürfte ein an Blasenkrebs erkranktes Elternteil ein höheres Risiko für das einzelne Individuum bergen im Vergleich zu einem erkrankten Geschwisteranteil. In Hinblick auf das T-Stadium (pTa vs \geq pT1) dürfte es zwischen dem vererbten und dem sporadischem Blasenkarzinom jedoch keine Unterschiede geben [2]. Ebenso konnten keine Unterschiede bei der Prognose bei Patienten mit positiver bzw. negativer Familienanamnese nachgewiesen werden [3].

Genetische Variationen

Erste genetische Variationen wurden bei Familien mit einer außergewöhnlichen Häufung von Blasenkarzinomen gefunden, wobei es sich in diesen Fällen um Mutationen in mehreren Genen handelt. Dazu zählen Mutationen in Mismatch Reparaturgenen (insb. MSH2), welche mit dem Lynch Syndrom (oder auch hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom genannt, HNPCC) assoziiert sind [4,5]. Bei diesem Syndrom, welches autosomal dominant vererbt wird, tritt bei etwa 75% der Betroffenen ein Kolonkarzinom auf. Daneben findet sich ein familiär gehäuftes Auftreten unterschiedlichster Tumore, u.a. auch des Blasenkarzinoms. Blasenkrebs bei besonders jungen Patienten wurde gehäuft bei Personen mit einem Costello Syndrom beobachtet, wobei es hier zu de novo Keimbahnmutationen in dem Gen HRAS (Harvey rat sarcoma viral oncogene)

kommt [6]. Bei Kindern mit einem Costello Syndrom kommt es neben der Prädisposition gegenüber einer Vielzahl von Tumoren zu einer Ausbildung craniofacialer, dermatologischer, kardiologischer und neurologischer Abnormalitäten. Da es bei beiden Syndromen zu einer allgemein höheren Inzidenz verschiedenster Tumore kommt, besitzt dieser Zusammenhang nur allgemeinen Charakter.

Speziell mit Blasenkrebs wurden die beiden Genotypen der Glutathion S-Transferase mu 1 (GSTM1) – null und die langsam acetylierende Variante der N-acetyltransferase 2 (NAT2) als hereditäre Risikofaktoren in Verbindung gebracht. Individuen mit der langsam acetylierenden Variante des NAT2 sind insbesondere suszeptibel gegenüber den negativen Effekten des Zigarettenrauchens. Diese Interaktion zwischen Gen und Umwelt besitzt eine hohe biologische Plausibilität, da NAT2 langsam Acetylierer eine geringere Kapazität für die Entgiftung von aromatischen Aminen durch die NAT2 aufweisen und aromatische Amine bekanntlich die primären Karzinogene bei Blasenkrebs darstellen [7-9]. Das erhöhte Blasenkrebsrisiko bei der Genvariante GSTM1-null ist hingegen unabhängig vom Raucherstatus. Es wird angenommen, dass die GSTM1 bei der Metabolisation von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) eine Rolle spielt und dadurch Schutz vor oxidativem Stress bietet [10]. Gemein haben die beiden Genotypen, dass sie weder mit nicht-muskelinvasivem noch mit muskelinvasivem Blasenkarzinom assoziiert sind.

Bei den bis heute insgesamt drei durchgeführten genomweiten Assoziationsstudien bei Blasenkrebs konnten insgesamt acht Sequenzvarianten gefunden werden, die mit diesem assoziiert sind (8q24.1, 3q28, 8q24.3, 22q13.1, 19q12,



Dr. Sebastian Hofbauer

2q37.1 5p15.33 und 4p16.3). Bei solchen Studien wird das gesamte Genom, also die Gesamtheit der materiellen Träger der vererbaren Information einer Zelle, untersucht, mit dem Ziel, Variationen innerhalb eines Gens zu identifizieren, die mit einer bestimmten Ausprägung, in unserem Fall Blasenkrebs, assoziiert sind.

Kiemeney et al. konnten in solch einer Studie eine Sequenzvariante auf 4p16.3 identifizieren, die nicht nur mit Blasenkrebs im Allgemeinen assoziiert, sondern nahe des etablierten Oncogene Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) lokalisiert ist. Mutationen im FGFR3 Gen findet man in 80% aller Ta Blasenkarzinome. Sie gehen mit einer guten Prognose einher [11,12]. Bei T1 und muskelinvasiven Blasenkarzinomen kommt diese Mutation deutlich seltener vor (10-20% in Tumoren \geq T2) [13]. Die Häufigkeit der eben genannten Sequenzvariante ist höher in Blasenkarzinomen mit aktivierter FGFR3 Mutation, womit ein Zusammenhang zwischen hereditärer Variation, sporadischer Mutation von FGFR3 und dem Blasenkarzinomrisiko gezeigt werden konnte [11,14]. In einer anderen Studie konnte an Hand der durch die Assoziationsstudien gewonnenen Information eine genetische Prädisposition zu Blasenkrebs in Verbindung mit dem solute carrier family 14 (SLC14) Gen gebracht werden, welches mit der Harnkonzentrierung assoziiert wird. Variationen in diesem Gen können

potentiell, durch Veränderung der Harnkonzentrierung, den Kontakt von Karzinogenen mit dem Urothel beeinflussen [15].

Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen

In den 90er Jahren wurde eine erhöhte Inzidenz von Blasenkrebs bei Franzosen algerischer Herkunft beobachtet, eine genetische Komponente konnte jedoch nicht gefunden werden. Bei genauer Betrachtung galt die erhöhte Inzidenz für eine ältere, ausschließlich männliche Population. Daraus konnten zwei Rückschlüsse gezogen werden: Einerseits, dass das vermehrte Auftreten von Blasenkrebs in dieser Population nicht in Zusammenhang mit der in Algerien endemischen Schistosomiasis stand, da sonst auch Frauen in diesem Alter betroffen gewesen wären. Und andererseits, dass es sich offenbar nicht um eine genetische Variation handelte, da sonst auch die jüngere Population betroffen wäre, sondern vielmehr auf die Exposition gegenüber externen Risikofaktoren zurückzuführen war, wie sie bewiesenermaßen in der Textil-, Farb- oder chemischen Industrie vorkam bzw. teilweise noch immer vorkommen [16].

Bei den schon weiter oben im Text erwähnten speziellen Genotypen der GSTM1 und der NAT2 zeigte sich hinsichtlich der Häufigkeiten zwischen ethnischen Gruppen deutliche Unterschiede (Kaukasier 27%, Afro-Amerikaner 15%, Asiaten 3%), womit die unterschiedlichen Inzidenzraten zwischen eben diesen Gruppen zu einem Teil erklärt werden können [7].

Conclusio

Zusammengefasst dürfte die überwiegende Zahl der Blasenkarzinome keinen bisher bekannten erblichen genetischen Variationen folgen. Wie mit der langsam acetylierenden Variante der NAT2 bei Rauchern gezeigt werden konnte, können genetische Variationen jedoch einen großen Einfluss auf die Suszeptibilität des einzelnen Individuums gegenüber bestimmten Risikofaktoren haben. An Hand genetischer Analysen könnte die Risikopopulation in Zukunft viel präziser definiert werden, womit individualisierte Prävention und Screening-Strategien denkbar wären.

Korrespondenzadresse:

Dr. Sebastian Hofbauer
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

Literatur

- [1] Kramer AA, Graham S, Burnett WS, Nasca P: Familial aggregation of bladder cancer stratified by smoking status. *Epidemiology* 1991 Mar;2:145–8.
- [2] Aben KKH, Witjes JA, Schoenberg MP, Hulsbergen-van de Kaa C, Verbeek ALM, Kiemeneys LALM: Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002 Mar 10;98:274–8.
- [3] Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeneys LA, Vermeulen SH: The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer* 2015 Mar 1;136:1117–24.
- [4] Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A, et al.: Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63:379–85.
- [5] Van der Post RS, Kiemeneys LA, Ligtenberg MJL, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al.: Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2

- mutation carriers. *J Med Genet* 2010 Jul;47:464–70.
- [6] Quezada E, Gripp KW: Costello syndrome and related disorders. *Curr Opin Pediatr* 2007 Dec;19:636–44.
- [7] García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al.: NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet (London, England)* Jan;366:649–59.
- [8] Vineis P, Pirastu R: Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control* 1997 May;8:346–55.
- [9] Hein DW: Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutat Res* 2002 Sep 30;506:507:65–77.
- [10] Hayes JD, Strange RC: Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 2000 Sep;61:154–66.
- [11] Kiemeneys LA, Sulem P, Besenbacher S, Vermeulen SH, Sigurdsson A, Thorleifsson G, et al.: A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2010 May;42:415–9.
- [12] Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, Ricol D, Gil Diez de Medina S, Van Rhijn B, et al.: Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 2001 Jun;158:1955–9.
- [13] Kimura T, Suzuki H, Ohashi T, Asano K, Kiyota H, Eto Y: The incidence of thanatophoric dysplasia mutations in FGFR3 gene is higher in low-grade or superficial bladder carcinomas. *Cancer* 2001 Nov 15;92:2555–61.
- [14] Guey LT, García-Closas M, Murta-Nascimento C, Lloreta J, Palencia L, Kogevinas M, et al.: Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *Eur Urol* 2010 Feb;57:283–92.
- [15] Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, Thorleifsson G, Aben KK, Witjes JA, et al.: European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2011 Nov 1;20:4268–81.
- [16] Bouchardy C, Parkin DM, Wanner P, Khlaf M: Cancer mortality among north African migrants in France. *Int J Epidemiol* 1996 Feb;25:5–13.

Genetik und BPH/LUTS

St. Madersbacher¹, Z. Culig², Jasmin Bektic²

Einleitung

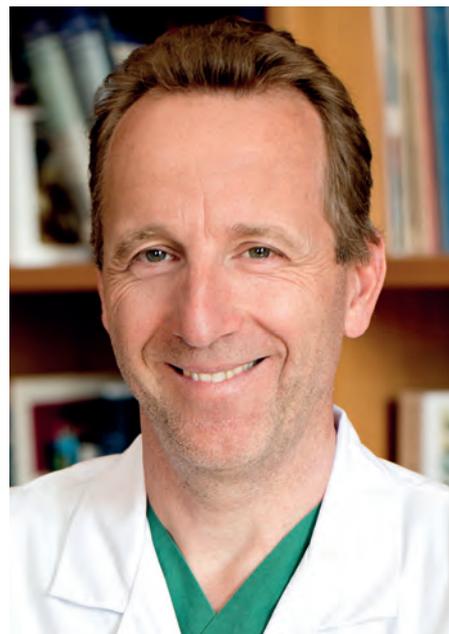
Die untere Harntraktsymptomatik (LUTS) bei BPH (benigne Prostatahyperplasie) ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels einer Reihe von Faktoren. Hier sind zunächst die Symptome zu nennen, welche sich aus Symptomen der Harnspeicher-, der Harnentleerungs- und der Postmiktionsphase zusammensetzen. Diese Symptome treten isoliert oder – in der Regel – kombiniert in unterschiedlicher Zusammensetzung auf. Auch die urodynamischen Befundmuster sind nicht einheitlich. Aus großen Studien weiß man, dass nur etwa 30% aller Patienten mit BPH/LUTS eine infra-vesikale Obstruktion aufweisen (BPO), während die Detrusorüberaktivität der häufigste Befund ist (ca. 60%). Etwa 20% aller Patienten mit BPH/LUTS haben weder eine Obstruktion noch eine Detrusorüberaktivität, sodass die Pathogene von LUTS bei diesen Männern auf der Basis der Urodynamik schwer erklärt werden kann. Nicht zuletzt ist auch die Pathophysiologie von LUTS komplex und umfasst eine Reihe von Parametern, wie die Prostatagröße, den Tonus der adrenergen Rezeptoren, ultrastrukturelle Veränderung im Urothel und Detrusor, schlecht definierte altersassoziierte Veränderungen im Detrusor („ageing bladder“), inflammatorische Prozesse, Arteriosklerose, nur um die Wichtigsten zu nennen.

Dieses komplexe Zusammenspiel ist beim Design und auch der Interpretation genetischer Studien wichtig, da die verschiedenen Studien unterschiedliche End-

punkte eingesetzt haben: diese reichen vom Prostatavolumen über das Ausmaß von LUTS bis hin zur Operationsrate, um nur einige zu nennen. Diese uneinheitlichen Definitionen erschweren die Vergleichbarkeit der Studien und machen Metaanalysen nahezu unmöglich. Der lange natürliche Verlauf sowie das Andulieren der klinischen Symptomatik erschweren zusätzlich das Studiendesign und die Interpretation.

Sinnhaftigkeit eines genetischen Markers bei BPH/LUTS

Die Identifikation eines genetischen Markers für eine Erkrankung macht – aus klinischer Sicht – nur dann Sinn, wenn sich daraus eine diagnostische oder therapeutische Konsequenz ergibt und wenn die Erkrankung ein relevantes Gesundheitsproblem, sei es wegen des Schweregrads oder der hohen Prävalenz, darstellt. Die hohe Prävalenz der Erkrankungen, die damit assoziierten Kosten für eine medikamentöse und chirurgische Therapie, die Kosten für die Pflege von geriatrischen Patienten mit einem Dauerkatheter wegen BPH/LUTS etc. rechtfertigen zweifelsohne das Interesse an genetischen Markern. Darüber hinaus existieren mit 5 α -Reduktase Inhibitoren Medikamente, welche in den natürlichen Verlauf der Erkrankung eingreifen. Diese Präparate könnten zum Beispiel bei eindeutiger genetischer Disposition zielgerichteter und auch eventuell sogar früher in einem präventiven Ansatz eingesetzt werden. Den Autoren sind in diesem Zusammenhang die Problematik der Nebenwirkungen und das kontroverse Thema der Induktion der high-grade Prostatakarzinome durch 5 α -Reduktase Inhibitoren durchaus bewusst.



Prim. Univ. Prof. Dr.
Stephan Madersbacher, FEBU

Familiäres Risiko und Zwillingsstudien

Es existieren mehrere Studien, die ein familiäres Risiko von BPH/LUTS suggerieren, wobei das berichtete Ausmaß dieses Zusammenhangs stark schwankt. In der Olmsted County Studie mit 2.119 Männern berichteten 440 (21%) über eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer vergrößerten Prostata. Das Risiko für mäßige und moderate Miktionsbeschwerden stieg um den Faktor 1,3 wenn man einen Vater oder Bruder hat, bei dem eine vergrößerte Prostata diagnostiziert wurde. Das Risiko stieg um den Faktor 2,5 an, wenn bei dem Verwandten in jungem Alter eine vergrößerte Prostata diagnostiziert wurde. Auf der Basis einer Finasterid-Studie wurde das familiäre Risiko anhand von 895 Patienten evaluiert. Auch hier zeigte sich, dass das Risiko für BPH/LUTS und eine TURP bei einem erkrankten Vater um den Faktor 2,1 und bei einem Bruder um den Faktor 3,5 ansteigt. Mit jedem erkrankten Familienmitglied steigt das Risiko, selbst daran zu erkranken, um den Faktor 2.

Zwillingsstudien ermöglichen eine noch bessere Abschätzung der Vererbbarkeit. In einer Studie aus dem Jahr 1994 mit 256 Zwillingen im US-Militär konnte gezeigt werden, dass die Vererbbarkeit bei Zwillingen mit 49% gegeben ist. Bei monozygoten Zwillingen betrug die

1) Abteilung für Urologie, Kaiser-Franz-Josef Spital, Wien

2) Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck

Entspannen – Harndrang unter Kontrolle



 **astellas**
Leading Light for Life

 **Vesicare**[®]
Solifenacin

Fachinformation siehe Seite 26

Hauptthema: Genetik in der Urologie

Wahrscheinlichkeit der Erkrankung 25,7%, bei heterozygoten Zwillingen 8,5%. In einer populationsbasierten weiteren US-amerikanischen Studie konnte eine Vererbbarkeit für den AUA-Symptomenscore bei 39% nachgewiesen werden, wobei dieser Prozentsatz bei den über 50-jährigen Männern 83% war. In einer weiteren populationsbasierten Studie mit 3.446 älteren Zwillingen wurde die Vererbbarkeit von moderaten bis ausgeprägten LUTS mit 72% errechnet. Diese Zwillingsstudien suggerieren, dass die Vererbbarkeit von BPH/LUTS in einem ähnlichen Ausmaß vorhanden ist wie bei anderen komplexen Erkrankungen.

Genetische Strategien und BPH/LUTS

In den letzten zwei Dekaden wurde eine Reihe von Strategien angewandt, um den genetischen Hintergrund von BPH/LUTS aufzuklären, mit nur sehr

begrenztem Erfolg, wohl dadurch, weil es sich um eine polygene Erkrankung und – wie eingangs erwähnt – um eine multifaktorielle Entität handelt. Es ist deshalb sehr unwahrscheinlich, dass sich die Pathogenese auf eine einzelne genetische Komponente oder eine Kombination reduzieren lässt. Die bei weitem größte Datenlage liegt in der Korrelation verschiedener Polymorphismen von Genen, von denen man vermutet, dass sie in der Pathogenese von BPH/LUTS eine Rolle spielen, mit einer Reihe von Aspekten von BPH-LUTS (Abb. 1). In diesem Zusammenhang sei der interessierte Leser auf eine rezente Übersicht im European Urology von Cartwright et al. (Eur Urol 2014; 66:752-768) verwiesen. Dieser Review zeigt auch sehr deutlich die methodischen Limitationen der bis dato vorliegenden Literatur auf.

Polymorphismus im α 1-Adrenorezeptor-Gen

Die α 1-Adrenorezeptoren regulieren nicht nur den Tonus der glatten Muskulatur im Bereich von Blasenhalss, Prostata und Prostatakapsel sondern scheinen auch für die Wachstumskontrolle der Prostata eine Rolle zu spielen. Das α 1-Adrenorezeptor Gen enthält Polymorphismen an den Positionen 1035 (T zu G), 1175 (G zu A), 1475 (C zu T), 1677 (A zu G) und 1831 (A zu T). Bis dato konnte jedoch in keiner Studie eine Korrelation zwischen diesen Polymorphismen und BPH/LUTS Parametern nachgewiesen werden. Trotz dieser negativen Ergebnisse scheinen weitere genetische Untersuchungen im Androgenrezeptor (AR)-Signalweg angezeigt, vor allem um genetische Risikofaktoren für ein nicht-Ansprechen auf eine α -Blockertherapie zu identifizieren.

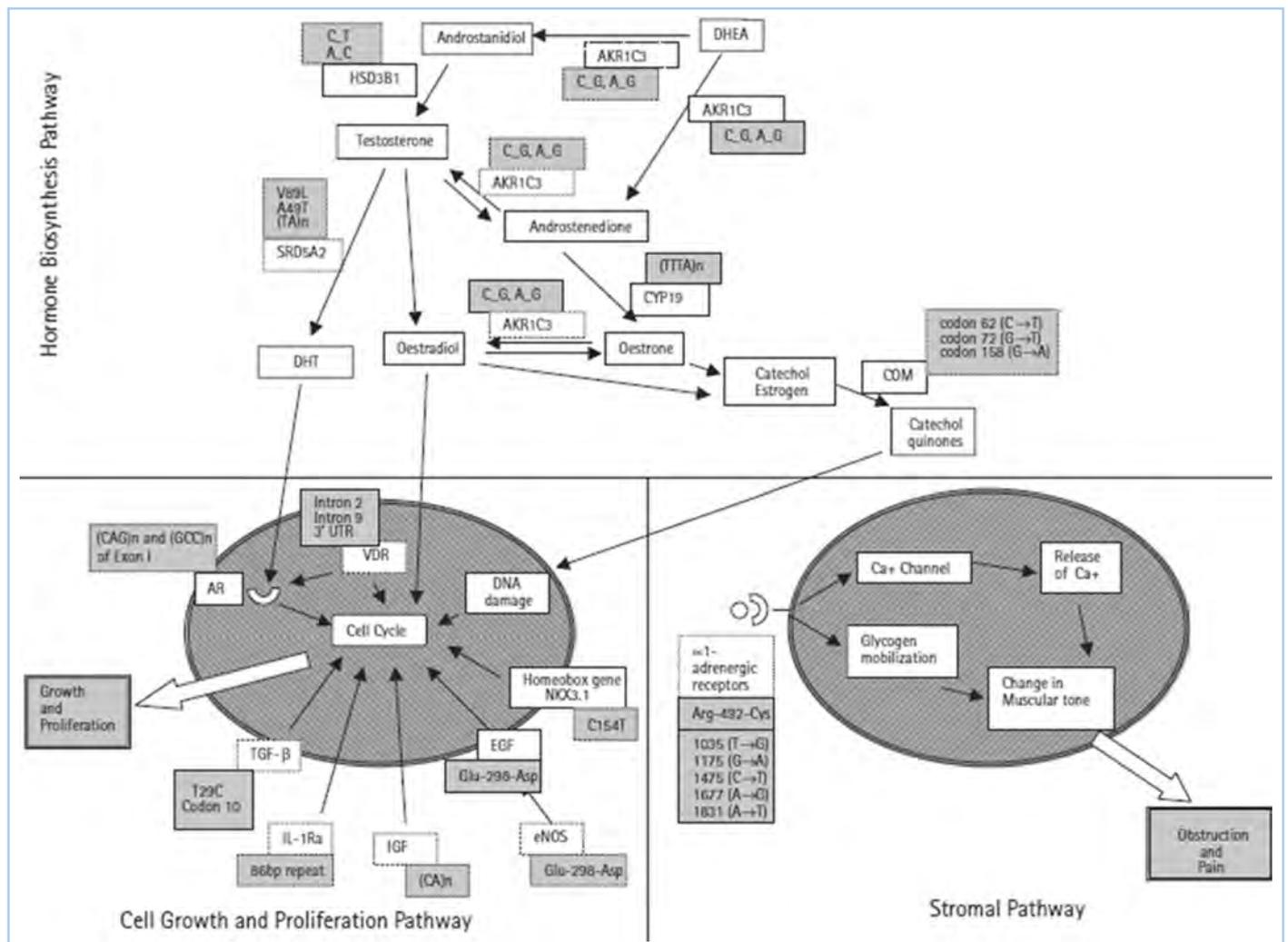


Abb. 1: Übersicht über mögliche Genpolymorphismen bei BPH/LUTS. Die untersuchten Polymorphismen lassen sich grob in 3 Gruppen einteilen: (i) Hormon-Biosynthese; (ii) Zellwachstum und Proliferation und (iii) stromale Komponente. [nach Konwar et al, BJU Int 2008;102:536-543]

Polymorphismen im Androgen-Rezeptor Gen

Das Wachstum der Prostata ist androgenabhängig. Der intrazelluläre Signalweg wird über den Androgenrezeptor mediiert, welcher in weiterer Folge die Transkription einer Kaskade androgenabhängiger Gene initiiert, zum Beispiel von PSA. Die Transaktivierung des Androgenrezeptors wird wesentlich durch Exon 1 im AR-Gen kontrolliert. Dieses Exon enthält polymorphe sogenannte CAG und GGN Wiederholungen (repeats). Die Bedeutung der Länge dieser CAG repeats für BPH/LUTS-Parameter wurde in einer Reihe von Studien untersucht. Dabei konnte in mehreren Studien (Japan/USA) gezeigt werden, dass eine kurze CAG-repeat Länge mit einem größeren Prostatavolumen korreliert ist. Diese Ergebnisse konnten jedoch von anderen Studien (z.B. aus Indien) nicht bestätigt werden, sodass möglicherweise auch ethnische Aspekte eine Rolle spielen. Interessanterweise wurde über kurze CAG Repeats bei der schwarzen Bevölkerung in USA berichtet. Diese Bevölkerungsgruppe hat eine höhere Inzidenz des aggressiven Prostatakarzinoms. Die Polymorphismen des Androgenrezeptorgens sind daher von großer Bedeutung für das Prostatakarzinom. Ob sie auch bei Patienten mit BPH eine wichtige Rolle spielen ist anhand der derzeitigen Datenlage nicht möglich zu beantworten.

GSTM 1

Das Glutathione S-transferase Gen liegt auf Chromosom 1 und kodiert für eine zytoplasmatische Glutathione-S-transferase, welche für die Detoxifikation einer Reihe von potentiellen Kanzerogenen verantwortlich ist. In mehreren Studien, welche großteils aus Indien stammen, konnte eine moderate Korrelation zu BPH/LUTS-Parametern nachgewiesen werden. Diese genetisch-epidemiologische Studien sollten auch in anderen Populationen durchgeführt werden.

Polymorphismen im Steroid-Metabolismus Signalweg

Die Bedeutung der Androgene und deren Metaboliten sowie von Östrogenen für die Entwicklung der BPH ist seit langem bekannt. Dies erklärt auch das Interesse an Polymorphismen im Steroidhaushalt. Von den verschiedenen Polymorphismen ist jener der 5 α -Reduktase Typ II (SRD5A2) der am besten untersuchte. Die Studienlage ist allerdings

nicht einheitlich. Eine chinesische Arbeitsgruppe berichtete über eine signifikante Korrelation zwischen einem Polymorphismus im SRD5A2-Gen und dem Prostatavolumen. Diese Ergebnisse können von Bedeutung für die Auswahl der medikamentösen Therapie für BPH sein. Eine weitere Studie mit 606 Patienten aus 4 ethnischen Gruppen aus den USA konnte diese positiven Ergebnisse allerdings nicht bestätigen. Das A1-Allel im CYP17 Polymorphismus scheint eine moderate Assoziation zu BPH/LUTS-Parametern zu haben, wobei auch hier die Studienlage nicht einheitlich ist. Dennoch zählen Polymorphismen im Steroidhaushalt zu den interessantesten Kandidaten Genen für BPH/LUTS.

Angiotensin Converting Enzym (ACE)

Ein Polymorphismus (re4340) im ACE-Gen wurde intensiv als Risiko-Faktor nicht nur für kardiovaskuläre Erkrankungen sondern auch für eine Reihe von Malignomen untersucht, wobei die jüngste Metaanalyse für das Prostatakarzinom allerdings negativ war. Eine mexikanische und eine indische Studie konnten einen hochsignifikanten protektiven Effekt dieses Polymorphismus auf den Schweregrad von LUTS und dem OP-Risiko nachweisen. Um diesen Effekt zu bestätigen, sind auch hier Studien in anderen Populationsgruppen noch ausständig.

Zytokin-Gene

Inflammatorische Prozesse scheinen in der Pathogenese und Progression von BPH/LUTS eine große Rolle zu spielen. Zytokine sind in der Regulation dieser inflammatorischen Prozesse von zentraler Bedeutung. Sie regulieren auch die Proliferation und Zelltod von stromalen Zellen der Prostata mit wesentlicher Auswirkung auf die Pathogenese der BPH. Die Zytokin-Gene sind hoch-polymorph und Polymorphismen verändern die Genexpression und die funktionellen Eigenschaften der Zytokine und modellieren dadurch die Immunantwort. Eine chinesische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass ein Polymorphismus im Codon 10 des transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) mit der Entwicklung einer BPH korreliert ist. Mullan et al. zeigten die mögliche Rolle von Polymorphismen mit Tumor-Nekrose-Faktor α (TGF α) und Epidermalem Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR) in der Pathogenese von BPH-LUTS auf. Wie auch davor beschrieben, sind einige Studien mit Interleukin Polymorphismen bei Patienten in Asien

durchgeführt worden. Polymorphismen wurden in Interleukin (IL)-10 und IL-18 Genen beschrieben. Es wurden ebenfalls die Polymorphismen in Genen für die Rezeptoren von IL-1 und IL-4 beschrieben. Es wäre wichtig, in Zukunft die Funktionen in solchen Fällen mit entsprechenden in vitro Modellen zu untersuchen.

Vitamin D Rezeptor Gen

Vitamin D ist ein Steroid Hormon, dessen Bedeutung weit über den Vitamin D Haushalt hinausreicht. Polymorphismen im Vitamin D Rezeptor Gen (VDR) wurden intensiv hinsichtlich ihrer Bedeutung für das Prostatakarzinom untersucht. Parallel dazu wurde auch die Rolle dieser Polymorphismen für BPH/LUTS untersucht. Bis dato wurden 4 Polymorphismen im VDR-Gen in insgesamt 5 Studien in verschiedenen ethnischen Gruppen untersucht. Dabei konnte reproduzierbar ein protektiver Effekt des kurzen Allels auf BPH/LUTS nachgewiesen werden.

TERT

Die Telomerase reverse Transkriptase (TERT) ist eine katalytische Untereinheit der Telomerase, welche die Apoptose verzögert. In zwei große Studien aus Island und den USA mit über 28.000 Teilnehmern wurden insgesamt 8 Polymorphismen im TERT-Gen untersucht, einer (rs2736098) zeigte eine moderate Assoziation zu BPH/LUTS.

ELAC2

Der rs5030739 Polymorphismus im ELAC2-Gen gehörte zu den ersten Kandidatengenen für das Prostatakarzinom Risiko. Vier Studien untersuchten diesen Polymorphismus in Zusammenhang mit BPH/LUTS. In den zwei europäischen Studien (Finnland/Türkei) konnte ein deutlich erhöhtes Risiko (OR: 1,75) für BPH/LUTS gezeigt werden. Die Funktion von ELAC2 bei BPH und beim Prostatakarzinom ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht worden.

Zusammenfassung

BPH/LUTS ist ein komplexes, multifaktorielles Krankheitsbild und das Verständnis über die verschiedenen genetischen Regelkreise ist nach wie vor sehr rudimentär. Die deutlichen populationsbasierten Unterschiede suggerieren zumindest einen gewissen genetischen Einfluss auf Pathogenese und Progression von BPH/LUTS. Obwohl in den letzten 10 Jahren eine Reihe von Assoziationen

Hauptthema: Genetik in der Urologie

zwischen verschiedenen Gen-Polymorphismen und BPH/LUTS Parametern nachgewiesen werden konnte, so ist es bis dato nicht gelungen, einen klinisch relevanten genetischen Marker (auch durch die Kombination verschiedener Gen-Polymorphismen) zu identifizieren. Zusammen mit der Gruppe um Prof. Gsur der Universität Wien untersuchten wir vor Jahren die Assoziation von Polymorphismen in Genen des Vitamin D-Rezeptors, der CAG-Repeats in Androgenrezeptor, von PSA und der 5 α -Reduktase mit einer Reihe von BPH/LUTS-Parametern. Diese Untersuchungen decken sich mit der Literatur, es konnte reproduzierbar kein klinisch relevanter genetischer Parameter identifiziert werden.

In dem eingangs erwähnten umfassenden Review von Cartwright et al. wurden auf der Basis von 35 Metaanalysen von 70 verschiedenen Genen welche in den letzten 15 Jahren untersucht wurden, letztendlich 5 identifiziert (ACE, ELAC2, GSTM1, TERT, VDR), welche eine mode-

rate Korrelation zu verschiedenen BPH/LUTS-Parametern aufweisen. Keiner dieser genetischen Marker besitzt jedoch eine so hohe Aussagekraft, dass dieser für den klinischen Einsatz empfohlen werden kann. Laut Cartwright ist der derzeit interessanteste Polymorphismus die rs731236 Variante im Vitamin D-Rezeptor.

Diese Schlussfolgerung ist nach 15 Jahren klinischer Forschung auf diesem Gebiet sicherlich ernüchternd. Ursachen für die fehlende Reproduzierbarkeit vieler Studien liegen vor allem im ethnischen Hintergrund der untersuchten Kohorten, den zu kleinen Studienpopulationen, einer mangelnden Qualitätskontrolle der Genotypisierung und uneinheitlichen Studienendpunkten. Die Standardisierung des experimentellen Verfahrens ist ein wichtiger Schritt in die Richtung Qualitätskontrolle. In diesem Zusammenhang ist die Entwicklung von „Standard Operating Procedures“ von großer Bedeutung. Ein Schwerpunkt von wissenschaftlichen Konferenzen in der

genetischen Epidemiologie sollte in Zukunft die Ausarbeitung von diesen Protokollen sein.

Trotz der unbefriedigenden Datenlage besteht kein Zweifel, dass genetische Marker für BPH/LUTS von großem klinischen Interesse sind. Bis dato erfolgt die Stratifizierung von BPH/LUTS-Patienten ausschließlich über klinische Parameter und verlässliche genetische Marker könnten eine zielgerichtete, personalisierte Therapie ermöglichen.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ. Prof. Dr.
Stephan Madersbacher, FEBU
Abteilung für Urologie
Kaiser-Franz-Josef Spital/SMZ-Süd
Kundratstrasse 3
A-1100 Wien
stephan.madersbacher@wienkav.at

Literatur beim Verfasser

Fachinformation von Seite 23

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Vesicare 5 mg - Filmtabletten, Vesicare® 10 mg - Filmtabletten. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Vesicare 5 mg - Filmtabletten: 1 Tablette enthält 5 mg Solifenacinsuccinat, entspr. 3,8 mg Solifenacin. Vesicare 10 mg - Filmtabletten: 1 Tablette enthält 10 mg Solifenacinsuccinat, entspr. 7,5 mg Solifenacin. Sonstige Bestandteile mit bekannten Wirkungen: Lactose-Monohydrat (107,5 mg). Sonstige Bestandteile mit bekannten Wirkungen: Lactose-Monohydrat (102,5 mg). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Macrogol 8000, Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E172). **3. ANWENDUNGSGEBIETE:** Zur symptomatischen Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können. **4. GEGENANZEIGEN:** Solifenacin ist kontraindiziert bei Patienten mit Harnverhaltung, einer schweren Magen-Darm-Erkrankung (z. B. toxisches Megakolon), Myasthenia gravis oder Engwinkelglaukom sowie bei Patienten, bei denen ein Risiko für solche Erkrankungen besteht. - Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Vesicare. - Hämodialysepatienten. - Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. - Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion, die einen starken CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol erhalten. **5. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04B D08. **6. INHABER DER ZULASSUNG:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, 1220 Wien. **7. VERTRIEB IN ÖSTERREICH:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com. **8. STAND DER INFORMATION:** 03/2015. **9. REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT / SUCHTGIFT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **„Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“**

Fachinformation von Seite 29

Bezeichnung des Arzneimittels: Spedra 50 mg Tabletten, 100 mg Tabletten, 200 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 50 mg, 100 mg bzw. 200 mg Avanafil. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Fumarsäure, Hypromellose, Niedrigsubstituierte Hypromellose, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Für die Wirksamkeit von Spedra ist eine sexuelle Stimulation erforderlich. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die irgendeine Form organischer Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) einnehmen. Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren, einschließlich Avanafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann. Ärzte sollten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen vor der Verschreibung von Spedra das mögliche kardiale Risiko bei der sexuellen Aktivität berücksichtigen. Die Anwendung von Avanafil ist kontraindiziert bei - Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine lebensbedrohliche Arrhythmie erlitten haben, - Patienten mit anhaltender Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) oder Hypertonie (Blutdruck > 170/100 mmHg), - Patienten mit instabiler Angina, Angina während des Geschlechtsverkehrs oder mit kongestivem Herzversagen (Stauungsinsuffizienz) im Stadium 2 oder höher, klassifiziert nach der New York Heart Association (NYHA), - Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C), - Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), - Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) unter dem Verlust des Sehvermögens auf einem Auge leiden, unabhängig davon, ob diese Episode in Zusammenhang mit einer vorherigen Exposition gegenüber eines PDE5-Inhibitors steht oder nicht. - Patienten mit bekannten erblichen degenerativen Netzhauterkrankungen, - Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden (u. a. Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Saquinavir und Telithromycin). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel bei erektiler Dysfunktion, ATC-Code: G04BE10. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Gewöhnungseffekte, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2015. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der veröffentlichten Fachinformation.

Genetik und männliche Unfruchtbarkeit

M. Margreiter

Einleitung

Etwa 10-15% aller Paare sind mit unerfülltem Kinderwunsch konfrontiert, wobei die Ursache prozentuell gesehen ebenso häufig beim Mann liegt wie bei der Frau. Mehr als 30% aller Männer mit pathologischem Spermogramm, deren Befunde in hormoneller und klinischer Hinsicht aber als normal einzustufen sind, werden mit der Diagnose „idiopathische Infertilität“ konfrontiert. Gerade bei hochgradig eingeschränktem Spermogramm sollte die Möglichkeit einer genetisch bedingten Unfruchtbarkeit nicht außer Acht gelassen werden.

Vor allem bei Männern mit Azoospermie oder Oligozoospermie mit einer Dichte von weniger als 5 Millionen Spermien / ml gilt es, dies abzuklären. Genetisch bedingte Sterilität gilt als häufige Diagnose bei infertilen Männern, wie epidemiologische Studien und die klinische Praxis beweisen. Das Klinefelter-Syndrom, bei dem es sich um eine Veränderung der Geschlechtschromosomen handelt (47, XXY), zeichnet ebenso verantwortlich für männliche Unfruchtbarkeit wie genetische Translokationen, Punktmutationen des Androgenrezeptors oder des CFTR-Gens (zystische Fibrose), die häufig mit Anomalien der Samenleiter einhergehen.

Eine besondere Stellung in der Diagnostik genetisch bedingter Unfruchtbarkeit nehmen die Mikrodeletionen des langen Y-Chromosomen-Arms (Yq) ein, mit denen regional abhängig bis zu 10% aller azoospermen und bis zu 7% aller schwer oligozoospermen Männer konfrontiert sind. Wenngleich der Anteil dieser Patienten in Österreich relativ gering ist, ist die Bedeutsamkeit dieser Diagnose von Relevanz, da die Mikrodeletionen durch ICSI auf die nächsten Generationen übertragen werden. Die Diagnostik der Mikrodeletionen des langen Y-

Chromosomen-Arms ist mittels PCR möglich.

Über einen Großteil der genetischen Regulationsmechanismen, die die männliche Unfruchtbarkeit bedingen, weiß man nur wenig. Als sehr wahrscheinlich gilt, dass genetische Veränderungen einen Einfluss auf die exokrinen und autokrinen Prozesse im Hoden haben und somit für viele Fälle spermatogener Funktionsstörung sowie männlicher Unfruchtbarkeit verantwortlich zeichnen.

Chromosomale Veränderungen

Die Häufigkeit von Chromosomenanomalien steigt mit der Schwere der Veränderungen im Spermogramm. Patienten mit <5 Millionen Spermien / ml zeigen bereits eine 10-fach höhere Inzidenz der hauptsächlich autosomal strukturellen Anomalien im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung. Das höchste Risiko besteht bei azoospermen Männern. Das Klinefelter-Syndrom stellt die häufigste Veränderung im Karyogramm unfruchtbarer Männer dar (5-13% aller azoospermen Patienten). Zu beachten ist, dass Patienten mit klassischem Genotyp (47XXY) nahezu immer von Azoospermie betroffen sind, während Mosaik-Typen (46XY/47XXY) gelegentlich eine minimale Rest-Spermatogenese aufweisen. Besteht der Verdacht auf numerische chromosomale Abweichungen aufgrund eines Klinefelter-Syndroms, ist eine Karyotypisierung unabdingbar. Bedauerlicherweise wird nur jeder vierte Klinefelter-Betroffene diagnostiziert, da der Phenotyp desselben variiert. Der unerfüllte Kinderwunsch führt die Männer meist zum niedergelassenen Urologen, dem somit eine wichtige Rolle bei der Erkennung des Syndroms zukommt.



Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Markus Margreiter

Autosomale Veränderungen sind meist Translokationen. Aufgrund des damit erhöhten Aneuploidie-Risikos für den Fötus ist es wichtig, diese auszuschließen.

Basierend auf den Häufigkeiten der Chromosomenaberrationen sollte eine Karyotypisierung bei Männern mit Azoospermie oder Oligozoospermie mit <5 Millionen Spermatozoen / ml empfohlen werden.

Genetische Veränderungen

Y-Mikrodeletionen

Sind eine oder mehrere Regionen des Y-Chromosoms von Deletionen betroffen, spricht man von AZFa, AZFb und AZFc-Deletionen, assoziiert mit Azoospermie oder hochgradiger Oligozoospermie. Patienten, die AFZa- oder AFZb-Deletionen aufweisen, fehlt eine Spermatogenese völlig. Selbst im Rahmen einer testikulären Spermienextraktion (TESE) lassen sich keine Spermien gewinnen. AZFc-Deletionen wiederum gehen meist mit einem weniger starken Defekt bezüglich der Spermatogenese einher. Bei diesen Patienten lassen sich mittels Hodenbiopsie oder TESE regelmäßige Spermatogenese-Inseln und in manchen Fällen auch Samenzellen im Ejakulat nachweisen. Nichtsdestotrotz ist diese Patientengruppe zu 90% von Azoospermie betroffen, weshalb man allen

Hauptthema: Genetik in der Urologie

Kinderwunschpatienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie und hochgradiger Oligozoospermie ein entsprechendes Screening anbieten sollte. Es handelt sich um einen genetischen Defekt, der vom Vater an den Sohn vererbt wird, was eine umfassende Aufklärung dringend erforderlich macht.

X-Chromosomale Veränderungen

Dem X Chromosom kommt innerhalb der genetischen Veränderungen auch eine Bedeutung zu, da jeder Mann nur ein X-Chromosom hat. Eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung manifestiert sich somit bei Männern.

Zu den X-chromosomalen Veränderungen zählt unter anderem das Kallmann-Syndrom. Die vorherrschende Form ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Form. Patienten mit Kallmann-Syndrom haben einen hypogonadotropen Hypogonadismus und Anosmie. Sie können auch andere klinische Merkmale, einschließlich Gesichtsasymmetrie, Gaumenspalte, Farbenblindheit, Taubheit, Hodenhochstand, und Nierenanomalien aufweisen. In den meisten Fällen ermöglicht eine Behandlung mit Gonadotropinen eine natürliche Zeugungsfähigkeit, auch bei Männern mit einer relativ geringen Spermienzahl.

Da auch der Androgenrezeptogen am X Chromosom liegt, können Mutationen desselben zur milden bis vollständigen Androgenresistenz führen. Die phänotypischen Merkmale der kompletten Androgenresistenz sind weibliche äußere Genitalien und die Abwesenheit von

Schambehaarung. Teilweise Androgenresistenz zeigt sich in unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen. Derartige Mutationen können durchaus ein Risiko für eine gestörte Spermatogenese darstellen.

Zystische Fibrose

Die zystische Fibrose (CF) ist mit einer genetischen Veränderung des zystischen Fibrose-Transmembran-Regulator-Gens assoziiert. Es ist die häufigste genetische Veränderung von Kaukasiern – 4% sind Träger dieser Genmutationen. Das Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 7. Es kodiert für ein Membranprotein, das als Ionenkanal funktioniert und beeinflusst die Bildung der Ejakulationsgänge, der Samenblasen, Vas deferens und der distalen zwei Drittel des Nebenhodens. Männer sind aus diesem Grund häufig mit einer obstruktiven Azoospermie konfrontiert, woraus ein unerfüllter Kinderwunsch resultiert. Bemerkenswert ist, dass manche Männer mit CF lediglich das „Symptom“ Kinderlosigkeit aufweisen, aber keine anderen Symptome der Erkrankung.

Besteht der Verdacht auf zystische Fibrose oder die dadurch verursachte Genveränderung, die nicht selten das damit einhergehende kongenitale bilaterale Fehlen des Vas deferens (CBAVD) bedingt, ist ein Screening angezeigt. CFTR-Genmutationen kommen auch bei Männern vor, denen einseitig ein Samenleiter fehlt oder bei denen idiopathische epididymale Obstruktionen festge-

stellt wurden. Alle genannten Patientengruppen sind von obstruktiver Azoospermie betroffen.

Im Falle einer Veränderung des CFTR-Gens muss die genetische Abklärung der Partnerin erfolgen, da eine Mutation ihrerseits das Risiko erhöht, ein Kind mit zystischer Fibrose zur Welt zu bringen. Wenn die Partnerin Trägerin ist und der Mann heterozygot, liegt das Risiko bei 25%, ist der Mann homozygot, sogar bei 50%. Die Diagnosestellung sollte daher auch eine genetische Beratung beinhalten.

Conclusio

Sind genetische Veränderungen mit einer gestörten Spermatogenese assoziiert, bietet sich bei Verdacht auf Chromosomendefekt das Karyogramm an, während Mikrodeletionen in der AZF-Region mittels PCR aufgespürt werden können. Alle Patienten, die eine Azoospermie, eine Spermiedichte < 5 Millionen/ml oder idiopathische Unfruchtbarkeit aufweisen, sollten im Rahmen einer Infertilitätsabklärung auf das Vorliegen von Chromosomenstörungen und Y-Mikrodeletionen und bei klinischem Verdacht auch auf CFTR-Mutationen untersucht werden.

Korrespondenzadresse:

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Markus Margreiter
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

Genetik und Harninkontinenz

St. Madersbacher, E. Plas

Trotz Zusage, mehrfacher Erinnerungen und Rückfragen ging bedauernswerter Weise fristgerecht kein Beitrag zu diesem Thema ein. In der Woche des Redaktionsschlusses erlangte uns die endgültige Absage. Um dennoch den Aspekt „Genetik und Harninkontinenz“ darzustellen, haben wir uns kurzfristig entschlossen, selbst einen kurzen Überblick über rezente, interessante Publikationen zu verfassen.

Dieses Manuskript beruht ganz wesentlich auf der Übersichtsarbeit von Cartwright et al. (Am J Obstet Gynecol 2015; 212:199.e1-e24). In diesem Review fassen die Autoren das Wissen bezüglich genetischer Risikofaktoren für Harninkontinenz, der überaktiven Blase und dem Vaginalprolaps zusammen, wobei wir uns auf die ersten beiden Aspekte konzentrieren werden. Dem interessierten Leser sei dieser umfangreiche Review sehr empfohlen.

Dass die Genetik eine Rolle in der Pathogenese der Harninkontinenz spielt, ist seit über 150 Jahren bekannt; es existiert ein gut dokumentiertes familiäres Risiko. Hat man einen Verwandten ersten Grades mit Harninkontinenz, so steigt das Risiko, selbst daran zu erkranken um den Faktor 2-3. Diese positive Familienanamnese ist darüber hinaus mit einem frühen Symptombeginn und rascher Krankheitsprogression assoziiert.



Spontan

steht ihm gut.

**DER NEUE
PDE-5-HEMMER**



BEI EREKTILER DYSFUNKTION:

SCHNELLER WIRKEINTRITT¹

LANGE WIRKDAUER¹

GUTE VERTRÄGLICHKEIT¹

Spedra[®]
avanafil

Hauptthema: Genetik in der Urologie

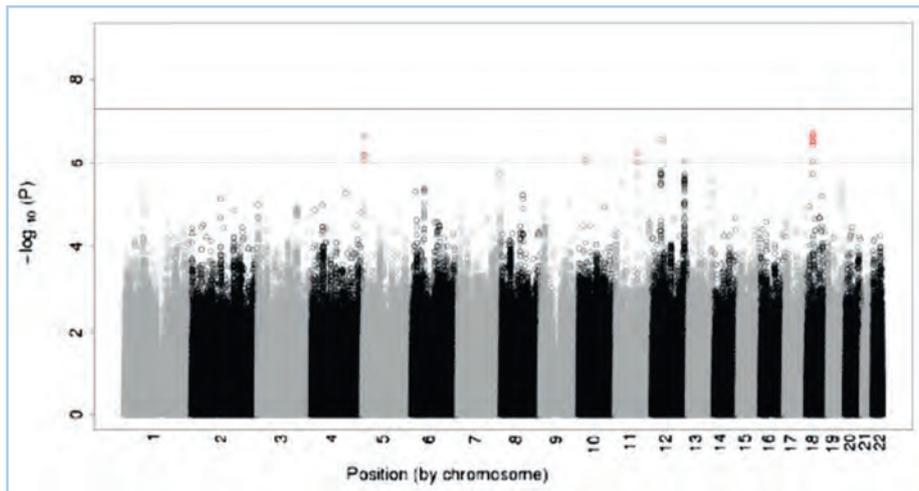


Abb. 1: **Manhattan Plot.** Der Manhattan Plot zeigt die 17 Genoloci, welche am stärksten mit der Dranginkontinenz assoziiert waren: 5p15, 10q12, 11q14, 12p11, 12q24 und 18q11 [Nach Richter et al, J Urol 2015;193:2020-2027].

Zwillingsstudien ermöglichen eine noch bessere Abschätzung des genetischen Risikos. Eine schwedische Studie mit insgesamt 16.886 Zwillingen älter als 50 Jahre suggeriert eine Vererbbarkeit des Risikos für eine operative Korrektur der Harnbelastungsincontinenz von 41%. In der jüngeren Kohorte (20-46 Jahre) errechnete man eine Vererbbarkeit der Dranginkontinenz von 37% und einer Nykturie von 48%. Eine Analyse des dänischen Zwillingsregisters lieferte vergleichbare Ergebnisse.

Die Identifikation eines genetischen Markers wäre für das Design klinischer Studien, als prognostischer Faktor und zum Monitoring des therapeutischen Effektes von großem klinischem Interesse. Ein prädiktiver genetischer Marker hätte darüber hinaus große Relevanz für präventive Strategien. Die hohe Prävalenz der Harninkontinenz sowie der demographische Wandel und die damit assoziierten Kosten unterstreichen die Bedeutung der Suche nach einem genetischen Marker.

Cartwright et al. screenen in ihrem rezenten Review insgesamt 889 Publikationen und identifizierten letztendlich 11 Polymorphismen in 7 Genen, welche eine gewisse Assoziation zu Harninkontinenz und zur überaktiven Harnblase (ÜAB) aufwiesen.

β3-Adrenorezeptor

Die Etablierung eines β3-Adrenorezeptors für die Therapie der ÜAB richtete naturgemäß auch das Interesse auf die Rolle von genetischen Polymorphismen im β3-Adrenorezeptor-Gen zur Pathogenese der Harninkontinenz und ÜAB. Zwei größere Untersuchungen aus Japan und Brasilien berichteten, dass der Polymorphismus rs4994 SNP mit den Symptomen der ÜAB korrelierte.

COL1A1

Rs1800012 modifiziert Transskriptionsfaktoren und die Genexpression von Kollagen Typ 1. Dieser Polymorphismus wurde extensiv hinsichtlich dem Vorliegen einer Osteoporose untersucht. In zwei Studien aus Polen und Griechenland konnte eine Korrelation zur Belastungsincontinenz nachgewiesen werden.

MMP1

Die Matrix Metalloproteinase-1 ist eines der Enzyme, welches Kollagen Typ 1 spaltet. Auch dieses Gen ist bei Frauen mit Vaginalprolaps überexprimiert. In zwei Studien wurde die Korrelation des Polymorphismus rs1799750 zur Belastungsincontinenz korreliert, wobei

keine klare Korrelation nachgewiesen wurde.

Richter et al. (J Urol 2015; 193:2020-2027) führten eine Genom-weite Untersuchung an 4.894 Frauen durch mit dem Ziel, genetische Marker für die Dranginkontinenz zu identifizieren. Insgesamt wurden 975.508 einzelne Genpolymorphismen untersucht. Anhand einer komplexen Methodik wurden insgesamt 6 Genloci auf den Chromosomen 5, 10, 11, 12 und 18 identifiziert, die mit der Dranginkontinenz assoziiert waren. Drei dieser Genloci waren am Zink Finger Protein 521 am Chromosom 18Q11, dem ADMTS16 Gen auf Chromosom 6p15 und dem CIT-Gen auf Chromosom 12q24. Die biochemischen Funktionen dieser Genloci sind bis dato nicht identifiziert.

Schlussfolgerungen

Die Pathophysiologie der Dranginkontinenz ist hochkomplex, es spielen neben genetischen Faktoren, Co-Faktoren wie Inflammation, myogene und neurogene Faktoren eine wichtige Rolle. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass die Pathogenese der Dranginkontinenz oder der überaktiven Harnblase auf einen oder einzelne genetische Faktoren reduziert werden kann. Trotz der zum Teil noch widersprüchlichen Ergebnisse und der nur schwachen Assoziationen mit odds ratios von maximal 1,2, konnte in den letzten Jahren das Wissen um genetische Risikofaktoren für die Harninkontinenz erweitert werden.

Korrepondenzadressen:

Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU
Abteilung für Urologie und Andrologie
Kaiser-Franz-Josef-Spital
Kundratstraße 3, 1100 Wien

Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM
Abteilung für Urologie
Hanusch-Krankenhaus
Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien

Literatur bei den Verfassern

Das dritte Geschlecht

J. Oswald

Mädchen oder Bub? Diese existentielle Frage stellt sich sowohl den Eltern als auch den Geburtshelfern unmittelbar nach der Geburt. Auf die phänotypisch determinierte geschlechtsspezifische Namensgebung erfolgt eine existentielle Weichenstellung in Richtung weiblicher oder männlicher Sozialisation. Was aber, wenn diese simple Zuteilung aufgrund eines uneindeutigen äußeren Genitales nicht möglich erscheint, d.h. eine definitive Geschlechtszuordnung postpartum nicht eindeutig ist?

Geschichte

Der historisch verwendete Terminus „Intersexualität“ wurde als diskriminierend empfunden und durch den neutralen Begriff „DSD“ – disorders of sex dif-



Abb. 1: Hermaphroditus (Louvre, 2. Jhdt. n. Chr.)

ferentiation ersetzt. („Chicago Consensus“ 2005) [1]. Bei Vorliegen einer indifferenten Geschlechtsentwicklung besteht der Verdacht einer Diskrepanz zwischen chromosomalem, gonadalem und/ oder phänotypischem Geschlecht. Historisch wurden diese Menschen als „intergeschlechtlich“, „Hermaphroditen“ oder auch „Zwitter“ bezeichnet. Davon abzugrenzen sind „Transgender“, Menschen, welche sich mit der ihnen zugewiesenen sozialen Geschlechterrolle aufgrund ihrer eindeutigen primären und sekundären Geschlechtsmerkmale nur unzureichend oder gar nicht identifizieren (z.B. *Hijras*, welche sich dem anerkannten dritten Geschlecht in Indien zuordnen). Durch die zunehmende gesellschaftliche Akzeptanz eines indifferenten Geschlechtes mit primär nicht definierter geschlechtsspezifischer Sozialisation wird heute eine frühe „geschlechtszuweisende“ Medizin in Frage gestellt. Bis zur Mitte des letzten Jahrhunderts wurden Menschen mit zwei Geschlechtern nicht oder wenn überhaupt erst im Erwachsenenalter „behandelt“: Quellen des Spätmittelalters zeigen, dass über Menschen „mit uneindeutigen Körpern erstaunlich unaufgeregt geredet wurde, selbst wenn diese nacheinander als Frau und als Mann verheiratet waren“ (Abb. 1). Diese Akzeptanz intersexueller Menschen „ist nicht als Ausdruck von Toleranz (...) zu verstehen, sondern ist Ausdruck von relativ niedrigen Anforderungen an Männlichkeit im Allgemeinen und an Männer, die sich verheiratet wollten, im Besonderen“ [2].

Postpartale Geschlechtszuweisung

Aufgrund des zunehmenden medizinischen Verständnisses der geschlechtsspezifischen prä- wie postnatalen Entwicklung sowie der therapeutischen, vor allem hormonellen



Prim. Univ. Doz. Dr. Josef Oswald, FEAPU

Einflussmöglichkeiten begann man ab den 1960er Jahren eine spezifische postnatale Geschlechtszuweisung zu favorisieren. Verstärkt wurden diese Bemühungen vor allem durch psychologische Erkenntnisse: Postuliert wurde eine postpartale „genderneutrale“ Ausgangssituation, welche erst durch die folgende geschlechtsspezifische Erziehung der Eltern sowie dem sozialen Umfeld eine geschlechtsspezifische Identifikation erlaube. Einer der Proponenten dieser These einer postpartalen operativen und hormonellen Geschlechtszuweisung, insbesondere bei Kindern mit uneindeutigen Geschlechtsmerkmalen, war der amerikanische Psychologe John Money [3]. Er war davon überzeugt, dass Kinder unabhängig von ihren Geschlechtschromosomen in die ihnen zugeordnete soziale Rolle, welche ihnen chirurgisch zugewiesen werden könnte, hineinwachsen. Die darauf begründete geschlechtszuweisende Chirurgie hatte auch zur Folge, dass eine ablative Chirurgie, insbesondere der Gonaden bei intersexuellem Genitale die spätere Entscheidungsfähigkeit des Patienten zum gegenteiligen Geschlecht einschränkte bzw. mitunter unmöglich machte.

Die Chicagokonsensusbildung inkludiert heute keine spezifischen Empfehlungen der postpartalen Geschlechtszuweisung bei DSD Patienten. Generell ist festzustellen, dass jedwede – gonadale – abla-

Hauptthema: Genetik in der Urologie

tive Therapie, bis auf wenige Ausnahmen, kritisch zu hinterfragen ist („Every child should have an assigned sex, but definite, irreversible surgical interventions should be guided by medical decisions and neither by cosmetic reasons nor to guarantee the development of gender identity“ [4]). Kann postpartal das Geschlecht nicht eindeutig zugeordnet werden, ist der „Personenstandsfall ohne eine solche Angabe in das Geburtenregister einzutragen“ [5].

DSD Definitionen

Kinder mit kongenitalen Störungen der Geschlechtsentwicklung zeigen eine Diskrepanz zwischen chromosomalem, gonadalem und/oder phänotypischem Geschlecht. Die Inzidenz aller DSD Patienten wird mit 1:5.500 angegeben, dabei sind das AGS (CAH) sowie die gemischte Gonadendysgenese mit über 50% dafür verantwortlich [6]. Davon abzugrenzen sind männliche Neugeborene mit eindeutigem gonadalem (Testes) und chromosomalem (46, XY) Geschlecht jedoch mit intersexuellem männlichem Genitale. Epidemiologisch ist weiteres die Kombination von Kryptorchismus, Hypospadie, verminderter Spermio-genese und potentieller Entwicklung zum Hodenkarzinom als eigene epidemiologische Entität zu erwähnen: Dieses als „Testikuläres Dysgenesiesyndrom“ (TDS) bezeichnete Krankheitsbild scheint durch Umweltfaktoren, welche das endokrine System negativ beeinflussen, verursacht zu sein („endocrine disruptors“ wie z.B. Phytoöstrogene etc.) [7].

Die chirurgische Therapie von Kindern mit intersexuellem Genitale, **jedoch definiertem chromosomalem wie gonadalem Geschlecht**, wie bei proximalen Hypospadien oder aber auch einem adrenogenitalen Syndroms (AGS) ist allgemein akzeptiert. Dabei sind folgende Störungsebenen der Geschlechtsentwicklung zu unterscheiden:

a) Numerische chromosomale Aberrationen

(verschiedene Formen der Gonadendysgenese z.B. 45X – Turner Syndrom, 47XXY – Klinefelter Syndrom, 45XO/46XY – gemischte Gonadendysgenese etc.)

b) XY DSD – „Under virilization“

Testikuläre (Hemmungs-)fehlbildung
a) Gonadale Dysgenese (SRY, WT1 etc.)

- b) Ovotestis
- c) Testikuläre Regression

Androgendefizit

- a) Androgensynthesestörungen (5-alpha Reduktasedefekt etc.)
- b) Androgenrezeptorstörungen (CAIS, PAIS etc.)
- c) LHRezeptordefekte (Leydigzellaplasie/Hypoplasie)
- d) Anti Müllerhormonstörungen (AMH-Rezeptorstörungen – persistent Müllerian duct syndrome)

Andere

- a) Syndrome
- b) Prox. Hypospadien – MAIS ?
- c) Kloakale Extrophien
- d) Aphallie

c) XX DSD „Virilization“ (z.B. erhöhte intrauterine Testosteronproduktion beim AGS, ovotestikuläres oder testikuläres DSD etc.)

Letztere – **XX DSD „Virilization“**, d.h. vor allem 46XX AGS Patienten – werden dem weiblichen Geschlecht zugeordnet, die weibliche Geschlechtszuweisung wird im Erwachsenenalter nur selten in Frage gestellt [8]. Bei dieser genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung kommt es durch die verminderte Produktion von Cortisol und Aldosteron zu einer kompensatorischen Überstimulation der Nebennrinde mit der vermehrten Produktion von Vorstufen dieser Hormone sowie

damit Sexualhormone, eine Vermännlichung von weiblichen Feten ist die Folge. Zwischen 92% und 95% der AGS Fälle werden durch Defekte der 21 Hydroxylase (21-OHD) verursacht, 5-8% durch Defekte der 11β-Hydroxylase (11β-OHD). Bei vielen dieser Enzymdefekte ist auch die Mineralkortikoidbiosynthese betroffen, d.h. es kommt bei diesen Neugeborenen zusätzlich zu einem lebensbedrohlichen Salzverlust. Durch die postpartale Therapie mit Cortison und später eines Mineralkortikoids konnten Morbidität und Mortalität von Patienten mit klassischem AGS wesentlich reduziert und die Lebenserwartung deutlich verlängert werden.

Die Gruppe der Untervirilisierten (**XY DSD** – „Under virilization“) können klinisch entsprechend dem Phänotypus in PAIS (partielles Androgeninsensitivitätssyndrom), CAIS (komplettes Androgeninsensitivitätssyndrom) und MAIS (mildes Androgeninsensitivitätssyndrom) unterteilt werden.

Eine spezifische Diagnose eines Androgeninsensitivitätssyndroms erfolgt genetisch durch eine Sequenzanalyse nach Polymerasekettenreaktion, Bestimmung der Anzahl von CAG-Repeats in Exon 1 mittels PCR und Fragmentlängenanalyse [9]. Damit können vor allem XYDSD **PAIS** Patienten evaluiert werden. Bei diesen finden sich unterschiedliche Formen der „genitalen Intersexualität“. Diese reicht von einem überwiegend weiblichen äußeren Genitale mit Kryptorchismus bis hin zu einem überwiegend männlichen Genitale mit unterschiedlichen Formen der Hypospadie.

Tab. 1: Klinische Klassifikation des Androgeninsensitivitäts Syndroms

Grading	Genital appearance and clinical features
1 (MAIS)	Normal male phenotype, possibly gynecomastia or mild impairment of virilization
2 (PAIS)	Male phenotype, but small penis, penoscrotal hypospadias
3 (PAIS)	Predominantly male phenotype with micropenis, perineal hypospadias, cryptorchidism and possibly bifid scrotum
4 (PAIS)	Ambiguity of the external genitalia: very large clitoris, urogenital sinus with perineal opening and labioscrotal folds
5 (PAIS)	Predominantly female phenotype: large clitoris, separate openings of the urethra and vagina
6 (PAIS)	Female phenotype, androgen-induced pubic and axillar hair growth at the time of puberty. 50% inguinal hernia
7 (CAIS)	Normal female phenotype. Lack of androgen-induced pubic and axillar hair growth at the time of puberty. 50% inguinal hernia

Schwieriger gestaltet sich die postpartale Diagnose von XYDSD **CAIS** Patienten, diese zeigen einen weiblichen genitalen Phänotypus und werden als Mädchen aufgezogen. Klinisch fallen diese Kinder entweder durch bilaterale Leistenhernien mit prolabierenden Gonaden oder peripubertär durch eine primäre Amenorrhoe sowie fehlendem weiblichem Behaarungsmuster auf.

Die größte Gruppe von Kindern mit intersexuellem – männlichem – Genitale muss mit einer milden Formen der Androgenresistenz assoziiert werden, bei diesem als **MAIS** (mild androgen insensitivity syndrome) bezeichneten Krankheitsbild liegt ein phänotypisch männliches Genitale mit Hypospadie und unauffälligen Gonaden vor. Auch bei dieser Form des AIS ist eine, zumindest klinisch relative Androgeninsensitivität von bis zu 50% nachzuweisen [10], dies kann durch eine „Up“regulation der Androgenrezeptor mRNA im Präputium bestätigt werden [11].

Die Einteilung des genitalen Phänotyps bei AIS von Quilgey und French zeigt die Schwierigkeit einer Diagnosestellung bzw. Therapieentscheidung (Tab. 1) [12].

Abkürzungen	
AGS	Adrenogenitales Syndrom
DSD	Disorders of sex development
CAH	Congenital adrenal hyperplasia
TDS	Testikuläres Dysgenesiesyndrom
CAIS	Complete androgen insensitivity (syndrome)
PAIS	Partial androgen insensitivity (syndrome)
MAIS	Mild androgen insensitivity (syndrome)

Kinder mit einem 5 α Reduktase Defekt wachsen überwiegend als Mädchen auf, sie virilisieren zum Zeitpunkt der Pubertät, über 80% der Betroffenen wie auch ca 50% der (XY) Mädchen mit 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Defizit wechseln danach zur männlichen Geschlechtsidentität [13]. Daher werden Kinder mit 46XX AGS und 46XY CAIS primär dem weiblichen Geschlecht, hingegen Kinder mit einem 5 α Reduktase- sowie 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Defizit dem männlichen Geschlecht zugeordnet.

Die Komplexität der gonadal somatischen/geschlechtlichen Entwicklung wie folgender geschlechtsspezifischer Sozialisation dieser Kinder implizieren die Wichtigkeit eines interdisziplinären Expertenteams (Pädiater, Molekularbiologen, Kinderpsychologen, Kinderurologen etc.) in spezialisierten pädiatrisch/ endokrinologischen bzw. kinderurologischen Zentren bei postpartal nicht eindeutigen Geschlecht. **Die Entscheidungsfindung zu einer Geschlechtszuweisung bei eindeutigem DSD mit potentiell weiblichem oder männlichem Phänotypus erfolgt jedoch immer unter vorrangigem Mitspracherecht der Eltern** [14].

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ. Doz. Dr. Josef Oswald, FEAPU
 Vorsitzender des AK für Kinderurologie der ÖGU
 Abteilung für Kinderurologie
 Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz
 Seilerstätte 4
 4020 Linz

Literatur

[1] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 2006;118(2): e488-500.

[2] Rolker, Ch. Der Hermaphrodit und seine Frau : Körper, Sexualität und Geschlecht im Spätmittelalter Historische Zeitschrift. 2003; 297 , 3.

[3] Money, J. The concept of gender identity disorder in childhood and adolescence after 39 years. Journal of Sex and Marital Therapy 1994; 20: 163- 77

[4] Telles-Silveira M, Knobloch F, Kater CE. Management framework paradigms for disorders of sex development. Arch Endocrinol Metab. 2015 Aug 28. 1 – 8

[5] Personenstandgesetz (PStG) § 22 ; http://www.gesetze-im-internet.de/pstg/_20.html

[6] Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. Horm Res 2006; 66:195-203.

[7] R.M. Sharpe, D.S. Irwine: How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? BMJ 328, 447–451, 2004

[8] Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav 2005;34:389-97.

[9] Poletti A, Negri-Cesi P, Martini L. Reflections on the diseases linked to mutations of the androgen receptor. Endocrine. 2005 Dec;28(3):243-62

[10] Snodgrass WT, Villanueva C, Granberg C, Bush NC. Objective use of testosterone reveals androgen insensitivity in patients with proximal hypospadias. J Pediatr Urol. 2014 Feb;10(1):118-22

[11] Pichler R, Djedovic G, Klocker H, Heidegger I, Strasak A, Loidl W, Bektic J, Skradski V, Horninger W, Oswald J. Quantitative measurement of the androgen receptor in prepuces of boys with and without hypospadias BJU Int. 2013 Jul;112(2):265-70

[12] Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives Endocr Rev. 1995 Jun;16(3):271-321.

[13] Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase- 3 deficiency. Arch Sex Behav 2005;34:399-410

[14] Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wunsch L, Werner R, Schröder T, et al. Management of disorders of sex development. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:520-9.

Tumorboards unter dem Einfluss der Präzisionsmedizin

F. Wrba

Einleitung

Tumorboards sind interdisziplinäre, abteilungsübergreifende Kommunikationsplattformen, die eine Koordination der Betreuung von Patientinnen und Patienten auf dem Niveau des jeweiligen *State of the Art* gewährleisten sollen. Auf diese Weise entsprechen Tumorboards einerseits einer wichtigen Qualitätssichernden Maßnahme für die Patienten und eröffnen andererseits durch einen interdisziplinären Gedankenaustausch Möglichkeiten einer umfassenden medizinischen Weiterbildung. Voraussetzung dafür ist, dass neben dem etablierten Wissen der *Evidence Based Medicine* auch modernen Entwicklungen und Erkenntnissen in geeigneter Form Rechnung getragen wird. Tumorboards sind somit hinsichtlich ihrer fachlichen/disziplinären Zusammensetzung und in ihren maßgeblich anerkannten Entwicklungsergebnissen in Therapie und Diagnose, als dynamische Institutionen aufzufassen. Deutlich sichtbar wird dies unter anderem darin, dass Tumorthherapie und Tumorklassifikation in den letzten Jahren eine entscheidende Änderung erfahren haben, die in den Begriffen der *Präzisions-Medizin* oder *personalisierten Medizin* zum Ausdruck kommen.

Paradigmenwechsel durch Konzept der Präzisions-Medizin

Durch die Entwicklung einer Reihe von Substanzen in der Tumorthherapie ergaben sich neue Anforderungen sowohl an klinische, als auch an diagnostische Fachdisziplinen. Wesentlich dabei war, dass neue Therapiekonzepte entstanden sind, die nicht länger den histologischen Tumortyp und dessen primäre Organzugehörigkeit im Mittelpunkt sehen, entsprechend beispielsweise dem Konzept

der konventionellen Chemotherapie, sondern, unabhängig davon, den Nachweis bestimmter Genveränderungen oder deren Ausschluss, erfordern.

Dies führte letztendlich zu einem Paradigmenwechsel in mehrfacher Hinsicht

Die Beurteilung maligner Tumoren nach den traditionellen Kriterien von Primärlokalisation, Grading, Staging, und anderen histo-morphologischen Parametern hat sich für diese neue Therapie nicht mehr als ausreichend erwiesen. Zusätzliche Bestimmungen genetischer aber auch immunologisch relevanter Veränderungen und Parameter, die unabhängig von Ursprungsgewebe und histologischem Typ vorliegen können und nachweisbar sind, bilden die Grundlage für ergänzende Therapieoptionen im Rahmen des Konzepts der *Präzisions-Medizin* oder *personalisierten Medizin*. Das Zusammenspiel von daueraktivierten Signalübermittlerproteinen durch *Gain of Function* Mutationen, ebenso wie die Inaktivierung von Kontrollmechanismen durch *Allelverlust* rückt dadurch in den Mittelpunkt therapeutischer Planung. Die Kenntnisse der Zusammenhänge unterschiedlicher biologischer Schaltkreise werden zur notwendigen Voraussetzung um in dieser neuen Welt der *Präzisions-Medizin* verantwortungsvoll für die Patienten tätig sein zu können.

Ausgangspunkt jeder Therapie stellt eine biologisch/genetische Tumorcharakterisierung dar, die von den pathologischen Instituten in ihrer Funktion als erste Anlauf- und Versorgungstellen jeglichen Gewebes bereitgestellt werden müssen. Methodisch bedeutet dies, dass neben den bereits als klassisch etablierten Methoden der Immunohistochemie und *in situ* Hybridisierung, mittels derer bestimmte Proteinexpressionen und Genveränderungen erfasst werden können, ein wichtiges diagnostisches Augen-



Univ. Prof. Dr. Fritz Wrba

merk auf der DNA- und RNA-Analyse, und einem damit verbundenen Screenen nach bekannten therapie relevanten Genveränderungen liegt.

Molekularbiologische Tumorklassifikation

Durch die Methoden der umfassenden molekulargenetischen Charakterisierung maligner Tumoren wird es mit Sicherheit zu einer Erweiterung der Klassifikation maligner Neoplasien kommen. So findet sich beispielsweise bereits eine Zusammenstellung von möglichen Genveränderungen unterschiedlicher Tumortypen im *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), für dessen Abkürzung nicht zufällig die Buchstaben des Alphabets der DNA gewählt wurden. Dieser molekulargenetische Atlas entstand aus einer Zusammenarbeit des *National Cancer Institutes* (NCI) mit dem *National Human Genome Research Institute* (NHGRI), mit dem Ziel, in so genannten Genkarten die wesentlichen tumorrelevanten Veränderungen zu erfassen und allgemein zugänglich zu machen (*cancergenome.nih.gov*). TCGA stellt somit die Grundlage einer molekularen Klassifikation maligner Tumoren dar, nach deren Parametern die Einordnung jedes Tumors möglich sein wird, dessen Therapie nach dem Konzept der *Präzisions-Medizin* geplant wird. Mutationscreening wird somit zur Standardmethode der Klassifikation jeglichen Tumorge-

webes. Genanalyse, Proteinexpressionsmuster und auch immunologische Daten bilden ein funktionelles individuelles Gesamtbild eines malignen Tumors, das sich jedoch wesentlich von dessen Metastasen unterscheiden kann. Dies bedeutet, dass in Hinblick auf eine effektive Therapie für die Erstellung des jeweiligen Tumorprofils immer nur die letzt aufgetretene Neoplasie von therapeutischer Relevanz ist. Dieser Bedarf von aktuellem Untersuchungsmaterial bedeutet eine Anpassung des Algorithmus der Tumorsurveillance an diese Anforderung, und stellt eine zusätzliche Herausforderung dar, der sich die Klinik zu stellen hat. Nicht unberechtigt werden dafür große Hoffnungen in die Methodik der *Liquid Biopsy* gesetzt.

Einbinden „neuer“ Fachdisziplinen

In diesem Zusammenhang wird auch ersichtlich, dass das Einbinden der Bioinformatik *pro futuro* unerlässlich sein wird. Nur mit deren Hilfe kann eine Fülle an Daten, die beispielsweise durch den zu erwartenden routinemäßigen Einsatz von Next Generation Sequencing (NGS) und ähnlichen Methoden entstehen wird, bewältigt, und in adäquat verständlicher Form klinisch/therapeutisch aufbereitet werden. Dazu gehört vor allem die Identifikation und funktionelle Einordnung von *Driver Mutationen* als mögliche zentrale Angriffspunkte einer

Therapie, ebenso wie die Interpretation ihrer Auswirkung im Zusammenspiel mit den ein- und nachgeschalteten biologischen Regelkreisen.

Seit 2013 läuft am AKH Wien im Rahmen der so genannten EXACT Studie ein diesbezügliches Modell eines fächerübergreifenden molekularbiologischen Tumorboards. Neben den traditionellen klinischen Fächern der Onkologie, unter deren Federführung dieses Tumorboard organisiert ist (Univ. Prof. Dr. C. Zielinski, Univ. Prof. Dr. G. Prager), und der Pathologie, sind auch Fachleute aus den theoretischen Bereichen der Krebsforschung eingebunden. Die Tumordaten der in diesem Board vorgestellten Patientinnen und Patienten umfassen Ergebnisse aus unterschiedlichen Untersuchungen therapierrelevanter Parameter, betreffend Genanalyse mittels NGS, *in situ* Hybridisierung, und Immunohistochemie.

Die Erfahrungen aus diesem Modell haben gezeigt, dass durch die routinemäßige Etablierung des Konzepts der *Präzisions-Medizin* in der Tumorthherapie eine Erweiterung der disziplinären Zusammensetzung des Tumorboards erforderlich ist. Zum besseren Verstehen der Komplexität der therapeutisch relevanten biologischen Zusammenhänge ist es notwendig, auch Theoretiker (z.B.: aus Molekulabiologie, Krebsforschung) und Bioinformatiker dauerhaft mit einzubeziehen. Dies unabhängig von der Selbst-

verpflichtung zur eigenen Fortbildung in diesem neuen, rasch wachsenden Gebiet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend hat sich im Zuge der Etablierung der *Präzisions-Medizin* für die Tumorthherapie ein Paradigmenwechsel vollzogen, der in mehrfacher Hinsicht Änderungen erforderlich machte, die letztlich Auswirkungen auf die disziplinäre Zusammensetzung eines Tumorboards haben. Die konventionellen Tumorklassifikationen werden durch molekularbiologische Parameter und Kriterien erweitert. Große Mengen biologisch/genetischer Daten als Grundlage einer Therapieentscheidung erfordern sowohl eine entsprechende Aufarbeitung und Interpretation, als auch ein tiefes Verständnis für die Komplexität der damit verbundenen biologischen Abläufe. Dies macht die Einbindung „neuer“ Disziplinen, wie etwa Tumorbio- logie, Molekulabiologie und Bioinformatik, nötig, um dem eigentlichen Zweck eines Tumorboards gerecht werden zu können, nämlich den Patientinnen und Patienten eine optimale Behandlung ihrer Krankheit zu ermöglichen.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Fritz Wrba
3003 Gablitz
fritz.wrba@aon.at

Fachinformation von Seite 39

Nocutil® 0,1 mg - Tabletten Nocutil® 0,2 mg - Tabletten. **Zusammensetzung:** Nocutil 0,1 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,1 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,089 mg Desmopressin. Nocutil 0,2 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat. Nocutil 0,2 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon (K25), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht- medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren. | Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. | Zur Behandlung der Nykturie verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet). | Nocutil wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile. | Neurologische Erkrankungen und Demenz. | Primäre und psychogene Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern. | Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern. | Hyponatriämie oder eine Prädisposition zu Hyponatriämie. | Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min). | Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion (SIADH). | Desmopressin-Tabletten sind nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (unter einem Alter von 5 Jahren) bestimmt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga. ATC Code: H01BA02. **Packungsgrößen:** Nocutil 0,1 mg Tabletten: 30 Tabletten. Nocutil 0,2 mg Tabletten: 15, 60 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Nocutil 0,1 mg Tabletten: NO-BOX. Nocutil 0,2 mg Tabletten: Kassenfrei, Yellow Box, RE2. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** 04/2014. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Genetische Ausbildung in der Urologie

M. Hiess

Das Jahr 2015 ist ein Jahr der Umstrukturierungen und Neuerungen. Dies betrifft in einem bedeutenden Ausmaß auch die Facharztausbildung. Mit 1. Juni 2015 trat die neue Ärzteausbildungsordnung in Kraft. Diese hat die Ärzteausbildungsordnung von 2006 abgelöst, sofern nicht in dieser Verordnung eine über diesen Zeitpunkt hinausgehende Anwendung der Ärzteausbildungsordnung von 2006 ausdrücklich vorgesehen ist.

Die neue Ärzteausbildungsordnung unterteilt sich in die 36 Monate umfassende Sonderfach-Grundausbildung und die 27 Monate dauernde Sonderfach-Schwerpunktausbildung, welche einen modulartigen Aufbau besitzt. Für das Fach Urologie existieren 6 Module (sowie ein wissenschaftliches Modul): Kinderurologie, Blasenfunktionsstörungen und Urodynamik, Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen, Urologisch-onkologische Chirurgie, Laparoskopie und minimalinvasive Therapie sowie Urogeriatrie. Hieraus sind 3 Module zur vertiefenden Ausbildung (à 9 Monate) zu wählen.

Die Neugestaltung der Ärzteausbildungsordnung hat auch zu leichten Abwandlungen der Ausbildungsinhalte geführt. So war unter Anderem in der Ausbildungsordnung von 2006 das Thema Genetik noch nicht als eigenständiger Ausbildungsinhalt aufgelistet.

In der neuen Ärzteausbildungsordnung findet sich für die Ausbildungsinhalte zum Sonderfach Urologie im Rahmen der Sonderfach-Grundausbildung die Genetik nun als eigenständiger Punkt angeführt. Eine genauere Angabe darüber, in welchem Ausmaß und mit welchen Inhalten die Kenntnisse bezüglich Genetik vermittelt und erworben werden sollen wird jedoch nicht definiert.

Dennoch ist die Aufnahme der Genetik in die Ausbildungsinhalte zum Sonderfach Urologie ein wichtiger Schritt und auch ein wesentliches Zeichen.

Genetische Aspekte spielen bei einer Vielzahl urologischer Erkrankungen eine zum Teil wesentliche Rolle und müssen demzufolge auch Einzug in die Ausbildung zum Facharzt für Urologie finden, um eine zeitgerechte Ausbildung zu ermöglichen.

Die erste Assoziation zur Genetik in der Urologie ergeben sich vermutlich mit klassisch vererbten genetisch bedingten Erkrankungen, bei denen auch einer genetischen Beratung eine Bedeutung zukommt. Klassische Beispiele aus der Urologie für genetisch bedingte Erkrankungen wären das Klinefelter-Syndrom, die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung, das von Hippel-Lindau-Syndrom oder die tuberöse Sklerose.



© Matern, Feel Image

Dr. Manuela Hiess

Nicht an allen Ausbildungsstätten wird man diesen Erkrankungen regelmäßig oder überhaupt jemals im Rahmen der Ausbildung begegnen. Die genetische Beratung bleibt ebenfalls Pädiatern oder allenfalls Kinderurologen vorbehalten. Daraus resultiert, dass eine Vermittlung dieser Aspekte im klinischen Alltag nur wenig Priorität und Spielraum eingeräumt werden wird und kann. Der Erwerb entsprechender Kenntnisse obliegt oftmals dem Interesse und Eigenstudium des jeweiligen Assistenzarztes.

Genetische Aspekte spielen aber in nahezu jedem Spezialgebiet der Urologie eine unterschiedlich starke Rolle.

In der Andrologie findet die Genetik in Bezug auf die Infertilität eine besondere Bedeutung. Auch hier finden sich Erkrankungen wie das Klinefelter-Syndrom wieder, Ursachen der Infertilität sind aber auch Mikrodeletionen im Azoo-spermiefaktor oder Mutationen im CFTR-Gen. Kenntnisse darüber sind für das Verständnis, aber auch für die Betreuung, Beratung und Therapie der Patienten unerlässlich.

Einen zunehmenden Stellenwert erlangen jedoch genetische oder epigenetische Aspekte insbesondere bei onkologischen Erkrankungen.

Gibt man bei PubMed die Suchbegriffe *cancer* und *genetics* ein, findet man aktuell 364.437 Publikationen. Umfangreiche Suchergebnisse erhält man auch, wenn man die Suche auf urologische Onkopathologien eingrenzt (Abb. 1).

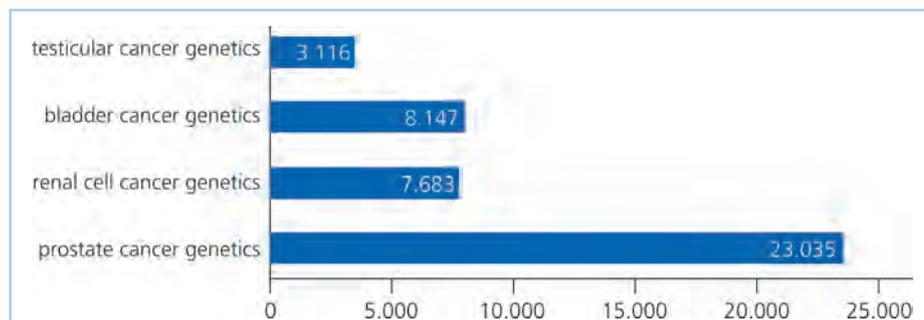


Abb. 1: Anzahl der Publikationen nach Suchbegriffen (Pubmed), Stand 1.11.2015

Hier wird sicherlich zukünftig der Bedarf an einer Vertiefung entsprechender Ausbildungsinhalte entstehen, wobei es problematisch sein wird, die Komplexität der genetischen Aspekte onkologischer Erkrankungen im Rahmen der Ausbildung näher zu bringen.

Aber auch bei zahlreichen anderen urologischen Erkrankungen spielen im Rahmen einer multifaktoriellen Genese genetische Aspekte eine wichtige und nicht zu vernachlässigende Rolle.

Es stellt sich nun jedoch die Frage, wie eine Ausbildung in diesem Sinne aussehen und vor allem umgesetzt werden kann. Bisher wurde genetischen Aspekten in der Ausbildung nur eine kleine Rolle zugeordnet. Die ständige Weiterentwicklung, gerade auf dem Gebiet der Onkologie, wird es jedoch zukünftig notwendig machen, der Genetik in der Ausbildung einen höheren Stellenwert einzuräumen.

Die Möglichkeiten hierfür ergeben sich sicherlich auch durch die Neustrukturierung im Rahmen der neuen Ärzteausbildungsordnung. Durch die Aufnahme der Genetik in die Ausbildungsinhalte der Sonderfach-Grundausbildung werden ein entsprechender Wissenserwerb und eine Wissensvermittlung gefordert. Der Nachweis des Kenntniserwerbs ist durch das Rasterzeugnis festgelegt.

Aber auch der modulartige Aufbau der Sonderfach-Schwerpunktausbildung ermöglicht es nun, genetischen Aspekten der Urologie mehr Raum in der Ausbildung zum Facharzt für Urologie zu geben.

So könnte beispielsweise das wissenschaftliche Modul verstärkt für genetische Aspekte urologischer Themen genutzt werden und eine entsprechende thematische Vertiefung ermöglichen.

Gerade im Bereich Wissenschaft und Forschung werden genetische Aspekte weiter an Bedeutung zunehmen.

Auch die Module Kinderurologie, Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen sowie Urologisch-onkologische Chirurgie werden in umfangreichem Ausmaß genetische Aspekte der Urologie behandeln. Durch die 27 Monate dauernde vertiefende Ausbildung in maximal 3 Modulen ist eine Fokussierung auf Details der jeweiligen Inhalte der einzelnen Module leichter möglich als im Rahmen der alten Ärzteausbildungsordnung.

Man muss jedoch bedenken, dass durch die Schwerpunktausbildung in Modulen zukünftig die Ausbildung nicht mehr für jeden Kollegen gleichartig aufgebaut sein wird. Dies betrifft natürlich nicht nur, aber auch genetische Inhalte.

Auch in den verbliebenen Modulen spielen genetische Aspekte in gewissem Maße eine Rolle.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Genetik in der Urologie ein stetig wachsendes, komplexes Feld ist. Dies hat nun mit der am 1. Juni 2015 in Kraft getretenen neuen Ärzteausbildungsordnung auch Einzug in die Ausbildung zum Facharzt für Urologie genommen.

Inwieweit die Theorie sich in der Praxis realisieren lässt, muss sich jedoch erst noch zeigen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine Sonderfach Grund- oder Schwerpunktausbildung, alle Kollegen die seit 1.6.2015 mit der Ausbildung begonnen haben, befinden sich derzeit noch in der Basisausbildung (common trunk). Ob sich die genetische Ausbildung durch die Neuerungen der Ausbildungsordnung verändern oder verbessern wird muss sich erst zeigen. Der erste Schritt dazu ist jedoch gesetzt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Manuela Hiess

Vorsitzende des AK Assistenten
in Ausbildung

Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Wien

Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

Die Seite des Präsidenten

W. Loidl

Nach zwei Jahren ist es mir gestattet, einen Rückblick auf die Präsidentschaft zu machen. Man geht in dieses Amt sehr enthusiastisch mit voller Kraft und Energie zur Innovation. Im Vorstand wird dies immer sehr positiv empfunden, so dass sämtliche Vorstandsmitglieder mit Rat und Tat bereitstehen.

Ausbildungsordnung

Viele Vorarbeiten kamen dann zum Abschluss – die neue Ausbildungsordnung konnte vollendet und der Ärztekammer bzw. dem Nationalrat zum Beschluss vorgelegt werden. Ein sehr langes Projekt, in welches sehr viel Arbeit und Expertise hineingesteckt wurde, konnte so finalisiert werden.

Es muss jedoch gesagt werden, dass die Rahmenbedingungen und Voraussetzungen für eine gedeihliche Ausbildung unter den Kautelen des alten Arbeitszeitgesetzes ausverhandelt wurden. Dass nun gleichzeitig mit der neuen Ausbildungsordnung ein komplettes gekürztes Arbeitspensum durchzuziehen ist, war niemandem bewusst. Daten aus den USA haben gezeigt, dass sowohl die Zufriedenheit als auch die Qualität der Ausbildung unter einer Arbeitszeitverkürzung von 108 auf 80 Stunden für die Ausbildungsassistenten keine Verbesserung erbracht hat. Ärzte, die jetzt nur mehr 48 Stunden arbeiten dürfen, sind meines Erachtens benachteiligt, weil sie den Verlauf von verschiedenen Erkrankungen, sei es akut, chronisch oder neoplastisch nicht mehr verfolgen können.

Nun ist dieser gesetzliche Rahmen vorgegeben und unumstößlich. Es ist unsere Aufgabe, auch in der wissenschaftlichen Gesellschaft damit umzugehen und das Bestmögliche für die jungen Kollegen und schlussendlich auch für den Patienten zu gewährleisten. Als sehr positiv

ist zu werten, dass junge Ärzte, die von der Universität abgehen, das klinische praktische Jahr bereits durchlaufen haben und sehr zügig im „Common Trunk“ einsetzbar sind. Diese Ärzte sind mittlerweile sehr zielgerichtet, haben sehr präzise Vorstellungen, was ihre Ausbildung und die Möglichkeit der vorgegebenen Module betrifft. Insgesamt hat sich diese Situation sehr positiv entwickelt.

Forschung

Mit sehr großer Sorge muss die wissenschaftliche Gesellschaft die Entwicklung der Forschung betrachten. Hier sind durch die neuen Veränderungen viele Ressourcen verloren gegangen. Das Interesse, an Forschungsprojekten teilzunehmen oder sie aktiv voranzutreiben, ist durchaus vorhanden. Allerdings hat man den Eindruck, dass das in Gang bringen von Projekten und die Manpower, diese zu vollenden deutlich geschwunden ist. Sowohl publikatorisch als auch was Präsentationen betrifft, stellt sich die österreichische Urologie derzeit selbst ins Abseits. Die Anzahl der Abstracts bei deutschsprachigen Kongressen hat sich auf ein Viertel im Vergleich zur Schweiz reduziert. Es liegt nicht nur an den Universitäten, sondern auch an den Abteilungen mit großen Patientenzahlen, dass uneingeschränkt Ergebnisse gesammelt, objektiviert und präsentiert werden. Wenn man die ganze Energie, die in alle PR Aktionen österreichischer Abteilungen gesteckt wird, in wissenschaftliche Projekte stecken würde, wäre dies der erste große Anfang einer neuen Ära der österreichischen urologischen Forschung.

Viele Jahre ist es mir am Herzen gelegen, unabhängige akademische Fortbildung zu betreiben. Noch bin ich der Meinung, dass ich nicht gescheitert bin, aber Projekte wie das Curriculum zur medika-



Prim. Dr. Wolfgang Loidl

mentösen Tumorthherapie wird durch Parallelveranstaltungen bzw. Veranstaltungen davor und danach immer wieder torpediert, sodass ich beschlossen habe, dieses Format ruhen zu lassen. Die geringe Anzahl an Teilnehmern an Operationsseminaren mit Liveoperation ist ebenfalls eine sehr traurige Geschichte. Gerade junge Kollegen sollten in den Abteilungen freigespielt werden, um an solchen Seminaren teilzunehmen. Ich hoffe, dass die Idee „ASU goes Surgery“ in den nächsten Jahren organisierbar ist.

Mit der Tagung in Linz, die in einem sehr schönen Ambiente stattfinden konnte (Oberbank Donauforum) ist meine Amtszeit zu Ende gegangen. Trotz der Energie, die aufgewendet wurde, sind viele Dinge offen geblieben. Es bleibt mir nur übrig mich zu bedanken – bei allen Vorstandsmitgliedern, bei den Mitgliedern des BVU für die tolle Zusammenarbeit. Ich werde unseren neuen Präsidenten Herrn **Doz. Dr. Michael Rauchwald** im Vorstand noch weiter voll unterstützen und wünsche der Österreichischen Gesellschaft für Urologie viel Kraft, Einfallsreichtum und Mut, die Probleme der nahen und fernen Zukunft anzugehen. Ganz besonders freut es mich, dass **Univ. Prof. Dr. Christoph Klingler** im Jahre 2019 die Österreichische Gesellschaft für Urologie ins 100jährige Bestandsjahr führen wird.

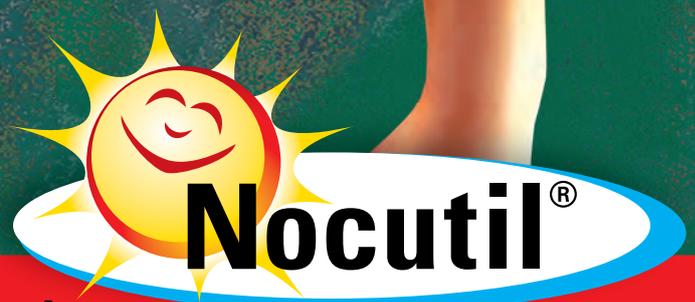
Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Past-Präsident der Österreichischen
Gesellschaft für Urologie und
Andrologie

Enuresis nocturna

individuell dosieren



jetzt neu:
0,1 mg
Tabletten



trockene Nacht – toller Tag



0,2 mg Tabletten
Kassentfrei in der hellgelben Box!

Nocutil 0,1 mg Tabletten: no box.
Fachinformation siehe Seite 35

Nachruf



Unser leitender Oberarzt, Dr. med. Bernhard Fleischmann, hat uns verlassen. Durch einen tragischen Unfall wurde er einen Tag nach seinem 40. Geburtstag aus dem Leben gerissen.

Er war ein sehr freundlicher und lebenslustiger Kollege, von allen Mitarbeitern geschätzt und anerkannt, und er war liebender Vater von zwei kleinen Kindern.

Er hatte schon einige Jahre am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Salzburg gearbeitet, zunächst unter Doz. Gerhard Kunit im Turnus, dann als Facharzt, als Oberarzt und seit einigen Monaten als leitender Oberarzt.

Er hatte nicht nur große Empathie mit seinen Patienten, sondern war auch manuell sehr begabt und konnte alle Operationen sicher, komplikationsfrei und mit gutem Ergebnis ausführen. So hatte er schon mehr als 200 radikale Prostatektomien durchgeführt.

Er hinterlässt eine riesige Lücke, die wir nicht so schnell werden füllen können. Wir vermissen ihn sehr.

Univ. Prof. Dr. Nikolaus Schmeller

Salzburger Nachrichten vom 1. 10. 2015

40-Jähriger beim Kitesurfen tödlich verunglückt

Ein Salzburger ist am Mittwochnachmittag beim Kitesurfen in Seekirchen am Wallersee tödlich verunglückt.

Der 40-Jährige war mit seinem Schirm kurz nach 17 Uhr am Ufer Richtung See unterwegs. Als er etwa

20 Meter vom Wasser entfernt war, erfasste eine Windböe den offenen Kiteschirm, der dadurch abhob und den Salzburger mit in die Luft riss, teilte die Polizei am Donnerstag mit.

Der 40-Jährige prallte mit dem Kopf gegen einen drei Meter hohen

Stahlmast am Ufer und stürzte dann zu Boden. Der Mann war nicht mehr ansprechbar. Das Notarztteam versuchte noch, den Salzburger wiederzubeleben, allerdings ohne Erfolg. Er starb noch an der Unfallstelle.

Aus der Ausbildungskommission

Ärzteausbildung neu

Thema Ausbildungsstätten:
Denn sie wissen nicht, was sie tun!!

E. Plas

Mit 1.6.2015 ist die Novelle der Ärzteausbildung in Kraft getreten und ist nun flächendeckend in allen österreichischen Krankenanstalten und Lehrpraxen umzusetzen. Jene Kolleginnen und Kollegen, die ihre ärztliche Tätigkeit bereits vor dem 1.6.2015 begonnen haben, können zwischen dem alten Modell bzw., in Absprache mit der Krankenhausleitung und dem zuständigen Abteilungsvorstand, dem „Modell neu“ wählen. Die Novelle hat durch die beinahe gleichzeitige Novelle des Arbeitszeitgesetzes der Ärzte seit Jänner 2015 zu deutlicher Unruhe aller Betroffenen geführt. Nachdem nun die ersten Wogen geglättet scheinen, sind nun die Vorgaben der Ausbildungsordnung umzusetzen.

Um Ihnen die Inhalte der Anforderungen an die Ausbildungsstätten, die nun alle 7 Jahre neu darum ansuchen müssen (warum alle 7 Jahre, wo die Ausbildung 6 Jahre dauert – Absicht ??), darzustellen, habe ich sowohl die Inhalte des Grundmoduls als auch der 6 Schwerpunktmodule der Urologie beigefügt. Dies sind die Originaltexte der Ärztekammer, abrufbar unter <http://www.aerztekammer.at/fachaerzte2015#Anl32>, die jeder Urologe kennen sollte. Wir sollten gemeinsam daran arbeiten, jene Inhalte zu vermitteln, die den Fortbestand möglichst vieler Abteilungen zur Ausbildung junger Urologinnen und Urologen sichern, gleichzeitig aber auch gewährleisten sollten, dass die Inhalte so transportiert werden, dass Wissen, Interesse und Neugier auch für die nächsten Generationen bestehen bleiben.

Dass die Ärzteausbildung bereits nach Erscheinen verschiedenster Kritik ausgesetzt war, konnten sie den Medien entnehmen, interessehalber habe ich Ihnen den Originaltext der Kurzfassung des Rechnungshof-Berichts zur Ärzteausbildung angeführt:

„Ärzteausbildung – Kurzfassung“

Die grundsätzliche Ausgestaltung der Ärzteausbildung blieb in Österreich über Jahrzehnte hinweg im Wesentlichen unverändert. Für die nach jahrelangen Bemühungen im Jahr 2014 schließlich erfolgte Ärzteausbildungsreform fehlten wichtige Entscheidungsgrundlagen. So waren vor allem wesentliche Daten (z.B. Abwanderungsgründe und -zahlen von Absolventen, Drop-out-Gründe von Turnusärzten) nicht ausreichend vorhanden. Die Verlagerung der Regelung wesentlicher Ausbildungsinhalte von der Gesetzgebung zur Verwaltung war ebenfalls kritisch zu sehen, ebenso der im Hinblick auf die grundlegende Neugestaltung äußerst kurze Umsetzungszeitraum von einem knappen halben Jahr.

Bis zur Ausbildungsreform blieben die Anerkennungen der Ausbildungsstätten (Krankenanstalten insgesamt oder Abteilungen/Kliniken) über Jahrzehnte hinweg gültig, ohne je evaluiert worden zu sein. In den vergangenen fünf Jahren führte die Österreichische Ärztekammer – entgegen den gesetzlichen Vorgaben – auch keine Überprüfungen der Ausbildungsqualität in den Ausbildungsstätten vor Ort mehr durch, wodurch diesbezüglich jegliche hoheitliche Ausbildungskontrolle fehlte.

In den überprüften Krankenanstalten Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien – Medizinischer Universitäts-campus, Landeskrankenhaus-Universitätskliniken Innsbruck, Landeskrankenhaus St. Pölten/Lilienfeld sowie Landeskrankenhaus Gmünd/Waidhofen/Zwettl wurde die gesetzlich vorgesehene



Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM

dreistufige Verantwortungen (Krankenanstaltenträger, Ärztlicher Leiter, Klinikvorstand/Abteilungsleiter) in unterschiedlichem Ausmaß, jedoch in keiner Krankenanstalt ausreichend wahrgenommen; durchgängig einheitlich strukturierte nachvollziehbare Ausbildungsprozesse fehlten. Wesentliche Qualitätssicherungsinstrumente (z.B. Logbuch, Ausbildungskonzept, Ausbildungsplan) waren nur teilweise vorhanden, entsprechende Umsetzungs- und Kontrollmechanismen existierten ebenfalls kaum. Die Administration und Kontrolle der Rasterzeugnisse, dem wesentlichsten Ausbildungs-Erfolgsnachweis, war in allen überprüften Krankenanstalten mangelhaft.

In den überprüften Krankenanstalten war jedoch in den letzten Jahren das Bemühen um Verbesserungen der Ärzteausbildung erkennbar; so gab es insbesondere auch Anstrengungen, die Zusammenarbeit zwischen Ärzten und diplomiertem Pflegepersonal zu stärken und die Möglichkeiten des sogenannten mitverantwortlichen Tätigkeitsbereichs zu nutzen. Die aktuelle Reform der Ärzteausbildung sieht auch eine Reihe von Qualitätserfordernissen für die Ausbildung (etwa einen Ausbildungsplan) vor; ihre Umsetzung wird für die Krankenanstalten bzw. deren

Träger eine große Herausforderung darstellen.“

(Quelle: <http://www.rechnungshof.gv.at/berichte/ansicht/detail/aerzteausbildung-1.html>).

Der gesamte Bericht umfasst > 200 Seiten und kann als Download unter http://www.rechnungshof.gv.at/fileadmin/downloads/jahre/2015/berichte/teilberichte/bund/Bund_2015_09/Bund_2015_09_1.pdf gelesen werden.

Haben wir denn keine anderen Sorgen, als diese Berichte zu lesen und wiederkehrende Kritik an den verschiedensten Stellen zur Kenntnis zu nehmen? Es sollte das Wissen über die Sachlage sowie die gelebte Erfahrung in die Diskussion einfließen und nicht nur anhand von Zahlen, die ja bekanntlich als einzig „wahre“ Fakten zur Untermauerung von Zuständen verwendet werden, um Strukturen zu etablieren, organisieren und zu kritisieren. Endlich – **„CHANGE MANAGEMENT“** – ist es nicht großartig, dass wir anhand aller zur Verfügung stehenden Kennzahlen nun endlich in der Lage sind, wirklich Struktur in die medizinische, genauer gesagt urologische Land-

schaft zu bringen!! Das Zitat „Glaube keiner Statistik, die du nicht selber gefälscht hast“ ist hier sicher fehl am Platz, jedoch kennt jeder von uns den Alltag im intra- und/oder extramuralen Bereich und weiß, wie gering die plakative Darstellung am Papier, mit den gelebten, teilweise chaotischen und frustrierenden Situationen übereinstimmen. Ach ja, wir müssen ja nur ein bisschen Querdenken und Bereitschaft zur Veränderung zeigen, dann ist alles kein Problem!! Den vielgeforderten Blick über den Tellerrand, den man von uns verlangt, müssen wir auch von unseren „Partnern“ einfordern.

Vielleicht stehen jedoch im Hintergrund ganz andere Interessen als nur Steigerung von Effizienz und Patientensicherheit, die uns als Karotte vorgehalten werden und dazu führen, dass alle Beteiligten sich tagtäglich mühen, Prozesse im Sinne des Patienten zu verbessern und Bestmögliches zu erreichen. Vielleicht ist der Patient gar nicht im Mittelpunkt sondern nur die plakative Galionsfigur, die unseren ärztlichen Nerv permanent trifft, damit wir uns bestmöglich „be-Mühen“. Mögen es wirtschaftliche oder sonstige Überlegungen sein, es wäre an der Zeit und fair, diesen Betroffenen und „Mitspielern“ offen darzustellen und nicht unter vor-

gehaltener Hand oder „zwischen den Zeilen“ deren Inhalte zu transportieren.

Wir steuern sehr unruhigen Zeiten entgegen – nein, wir befinden uns mittendrin und sollten durch Wissen, Kompetenz und Integration aller Mitglieder unserer Gesellschaft daran arbeiten, dieses Fach weiterhin innovativ und breitestmöglich aufgestellt weiterzuentwickeln. Jegliche Idee, und Kritik ist willkommen und muss von allen Mitgliedern gehört, wenn nicht sogar eingefordert werden.

In diesem Sinne freue ich mich auf Ihre Meinungen und Ideen und hoffe auf rege Reaktionen. Wie habe ich letztlich in einer Aussendung einer Österreichischen Gesellschaft für der Österr. Ärztekammer gelesen: *„... nach einer österreichweiten Aussendung an ... Institutionen konnte bereits in einem ersten Anlauf eine äußerst erfolgreiche Rücklaufquote von 3% erreicht werden ...“*. Vielleicht schaffen wir es, dieses Ergebnis zu toppen.

Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas,
FEBU, FECSM
Leiter der Ausbildungskommission
der Österreichischen Gesellschaft für
Urologie und Andrologie

Ausbildungsinhalte zum Sonderfach Urologie

Sonderfach Grundausbildung (36 Monate)

A) Kenntnisse

1. Ätiologie, Pathogenese, Symptomatologie, Diagnostik, Differenzialdiagnostik urologischer Erkrankungen
2. Topographische und funktionelle Anatomie des Urogenitaltrakts
3. Physiologie, Pathologie und Embryonalentwicklung des Urogenitaltrakts
4. Bildgebende und nuklearmedizinische Verfahren
5. Dermatologie des äußeren Genitales
6. Grundlagen der Neurologie
7. Genetik
8. Proktologie
9. Nierentransplantation
10. Umwelt- und arbeitsbedingte Risiken und Erkrankungen
11. Psychosomatische Medizin
12. Schmerztherapie
13. Betreuung von Menschen mit besonderen Bedürfnissen
14. Geriatrie
15. Palliativmedizin
16. Kenntnisse in Gesundheitsberatung, Prävention, Vorsorgemedizin
17. Einschlägige Rechtsvorschriften für die Ausübung des ärztlichen Berufes, insbesondere betreffend das Sozial-, Fürsorge- und Gesundheitswesen, einschließlich entsprechender Institutionenkunde des österreichischen Gesundheitswesens und des Sozialversicherungssystems
18. Grundlagen der Dokumentation und Arzthaftung
19. Grundlagen der multidisziplinären Koordination und Kooperation, insbesondere mit anderen Gesundheitsberufen und Möglichkeiten der Rehabilitation

20. Gesundheitsökonomische Auswirkungen ärztlichen Handelns
21. Ethik ärztlichen Handelns
22. Maßnahmen zur Patientinnen- und Patientensicherheit

B) Erfahrungen

1. Klinische, konservative, operative, technische Diagnostik und Therapie zum Fachgebiet gehörenden Krankheitsbilder einschließlich Reproduktionsmedizin und urologische Manifestation und Komplikation von Erkrankungen der Nachbarorgane
2. Diagnostische und therapeutische Endoskopie des Harntrakts
3. Harnableitung
4. Urologische Anamnese und Status sowie klinische Untersuchung
5. Fachspezifische Sonographie
6. Fachspezifische bildgebungsunterstützte, interventionelle Eingriffe des Urogenitaltrakts
7. Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen
8. Betreuung uro-onkologischer Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen
9. Diagnose und Therapie von urologischen Notfällen
10. Information und Kommunikation mit Patientinnen und Patienten und Angehörigen über Vorbereitung, Indikation, Durchführung und Risiken von Untersuchungen und Behandlungen
11. Fachspezifische Qualitätssicherung und Dokumentation
12. Fachspezifische Schmerztherapie
13. Strahlenschutz bei Patientinnen und Patienten und Personal gemäß den geltenden rechtlichen Bestimmungen

C) Fertigkeiten

	Richtzahl
1. Diagnostik und Therapie folgender Krankheitsbilder <ul style="list-style-type: none"> • Nephropathie und Nephritis (interdisziplinär) • Nebennierentumore (interdisziplinär) • Harnsteinerkrankungen • obstruktive Uropathie • Harnblasenfunktionsstörungen • urologische Onkologie inkl. Retroperitoneum und Nebenniere • Erkrankungen des äußeren Genitales und des Leistenkanals • Missbildungen des Urogenitaltrakts • Traumen des Urogenitaltrakts • geschlechtsspezifische Urologie • Reproduktionsmedizin • urologische Manifestationen und Komplikationen von Erkrankungen der Nachbarorgane des Urogenitaltrakts • unspezifische und spezifische Infektionen des Urogenitaltrakts 	150
2. Diagnostische und therapeutische Endoskopie des Harntrakts	150
3. Punktions- und Katheterisierungstechniken einschließlich suprapubischer Zystostomie, Harnleiterschienung und Legen von Drainagen sowie Gewinnung von Untersuchungsmaterial	200
4. Funktionelle Untersuchung bei Miktionsstörung	25
5. Ultraschallgezielte Prostatabiopsien	50
6. Urologische Anamnese und Status sowie klinische Untersuchung	
7. Fachspezifische Sonographie	500
8. Fachspezifische bildgebungsunterstützte, interventionelle Eingriffe des Urogenitaltrakts	50
9. Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen	50
10. Operationen am äußeren Genitale	100
11. Mitwirkung bei operativen Eingriffen höherer Schwierigkeitsgrade (Radikaloperationen bei uro-onkologischen Erkrankungen, komplexe rekonstruktive Eingriffe)	50
12. Operative Betreuung von Patientinnen und Patienten mit uro-onkologischen Erkrankungen	
13. Diagnose und Therapie von urologischen Notfällen	70
14. Information und Kommunikation mit Patientinnen und Patienten und Angehörigen über Vorbereitung, Indikation, Durchführung und Risiken von Untersuchungen und Behandlungen und deren Alternativen	
15. Fachspezifische Schmerztherapie	
16. Schriftliche Zusammenfassung, Dokumentation und Bewertung von Krankheitsverläufen sowie der sich daraus ergebenden Prognosen (Fähigkeit zur Erstellung von Attesten, Zeugnissen etc.)	

Sonderfach Schwerpunktausbildung (27 Monate)

Modul 1: Kinderurologie

A) Kenntnisse

1. Ätiologie, Pathogenese, Symptomatologie, Diagnostik, Differenzialdiagnostik kinderurologischer Erkrankungen
2. Topographische und funktionelle Anatomie des kindlichen Urogenitaltrakts
3. Physiologie, Pathologie und Embryonalentwicklung des kindlichen Urogenitaltrakts
4. Fachspezifische bildgebende und nuklearmedizinische Verfahren bei Kindern
5. Grundlagen der Pädiatrie

B) Erfahrungen

1. Diagnostik und Therapie urologischer Krankheitsbilder im Kinder- und Jugendalter
2. Diagnostische und therapeutische Endoskopie des Harntrakts bei Kindern
3. Urologische Anamnese und Status sowie klinische Untersuchung von Kindern
4. Fachspezifische Sonographie
5. Anleitung und Interpretation von Miktions- und Enuresisprotokollen
6. Fachspezifische bildgebungsunterstützte, interventionelle Eingriffe des kindlichen Urogenitaltrakts
7. Diagnose und Therapie von urologischen Notfällen bei Kindern
8. Information und Kommunikation mit kindlichen Patientinnen und Patienten und deren Erziehungsberechtigten über Vorbereitung, Indikation, Durchführung und Risiken von Untersuchungen und Behandlungen und deren Alternativen
9. Fachspezifische Schmerztherapie
10. Fachspezifische Antibiotikatherapie

C) Fertigkeiten

Richtzahl

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Diagnostik und Therapie der im Kindesalter auftretenden urologischen Erkrankungen, insbesondere Enuresis nocturna, Vesikoureterale Refluxerkrankung, Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und Tumoren | |
| 2. Diagnostische und therapeutische Endoskopie bei Kindern | 10 |
| 3. Urologische Anamnese und Status sowie klinische Untersuchung | |
| 4. Fachspezifische Sonographie von Kindern | 30 |
| 5. Uroradiologische Untersuchungen bei bildgebungsunterstützten interventionellen Eingriffen | 10 |
| 6. Operationen am äußeren Genitale | 30 |
| 7. Mitwirkung bei operativen Eingriffen höherer Schwierigkeitsgrade (rekonstruktive Eingriffe) | 5 |
| 8. Diagnose und Therapie von kinderurologischen Notfällen | |
| 9. Information und Kommunikation mit kindlichen Patientinnen und Patienten und ihren Erziehungsberechtigten über Vorbereitung, Indikation, Durchführung und Risiken von Untersuchungen und Behandlungen und deren Alternativen | |
| 10. Fachspezifische Schmerztherapie | |
| 11. Fachspezifische Antibiotikatherapie | |

Modul 2: Blasenfunktionsstörungen und Urodynamik

A) Kenntnisse

1. Anatomie und Physiologie des männlichen und weiblichen Beckens
2. Nervensteuerung von Kontinenz und Miktion auf zerebraler, spinaler und peripherer Ebene
3. Ätiologie, Pathogenese, Symptomatologie, Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapieoptionen bei Symptomen der Blasenentleerungsstörungen:
 - Speichersymptome
 - Entleerungssymptome
 - Symptome nach Blasenentleerung
 - Symptome bei Dysfunktion des unteren Harntrakts
4. Chronisches Schmerzsyndrom des kleinen Beckens

B) Erfahrungen

1. Anleitung und Interpretation des Miktionsprotokolls
2. Klinische und technische Diagnostik, konservative und operative Therapie bei Blasenfunktionsstörung
3. Fachspezifische Qualitätssicherung und Dokumentation

C) Fertigkeiten	Richtzahl
1. Anamnese, Status und klinische Untersuchung von Blasenfunktionsstörungen	
2. Blasenentleerungsstörung-relevante Ultraschalluntersuchungen	50
3. Urodynamische Untersuchungen inkl. Funktionsdiagnostik	25
4. Konservative und endoskopische Therapie der Funktionsstörungen des unteren Harntrakts	30
5. Mitwirkung bei der Durchführung von Inkontinenzoperationen unterschiedlichen Zugangs	5
6. Mitwirkung bei operativen Eingriffen höherer Schwierigkeitsgrade	5
7. Fachspezifische Ultraschalluntersuchungen (Nieren, Retroperitoneum, Unterbauch, Skrotum)	

Modul 3: Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen

A) Kenntnisse

- Anatomie und Physiologie der männlichen Sexualfunktion inkl. Fertilität
- Endokrinologie der männlichen Entwicklung, der Sexualfunktion und Fertilität
- Ätiologie, Pathogenese, Symptomatologie, Diagnostik, Differentialdiagnostik, Therapieoptionen (und Indikationsstellung) andrologischer Erkrankungen:
 - Libidostörungen
 - Erregungsstörungen
 - erektile Dysfunktion
 - Ejakulationsstörungen
 - Orgasmusstörungen
 - männliche Infertilität
 - Hormonstörungen
- Gewebesicherheitsgesetz (GSG) – Geltungsbereich und Rahmenbedingungen

B) Erfahrungen

- Zielgerichtete Anamnese andrologischer Symptome
- Klinische und technische Diagnostik, konservative und operative Therapie andrologischer Krankheitsbilder
- Beratung und Therapie andrologisch relevanter genetischer Erkrankungen

C) Fertigkeiten	Richtzahl
1. Andrologische Anamnese und Status und klinische Untersuchung	10
2. Andrologisch relevante Ultraschalluntersuchungen	50
3. Konservative und/oder operative Therapie andrologischer Erkrankungen	50
4. Kommunikation und Beratung von Patientinnen und Patienten/Paaren mit Sexualfunktionsstörungen und Fertilitätsstörungen	10
5. Fertilitätsnachweis mittels Durchführung und Interpretation des Spermioogrammes und Entnahme von Hodengewebe	30

Modul 4: Urologisch-onkologische Chirurgie

A) Kenntnisse

- Ätiologie, Risikofaktoren und Prävention von malignen Erkrankungen der Nebenniere, Niere, Retroperitoneum, Harnleiter, Harnblase, Harnröhre, Prostata, Penis und Hoden
- Früherkennung, Diagnostik und Staging von malignen Erkrankungen der Nebenniere, Niere, Retroperitoneums, Harnleiter, Harnblase, Harnröhre, Prostata, Penis und Hoden
- Krebstherapie
- Behandlungsrisiken, Prognose und Nachsorge von malignen Erkrankungen der Nebenniere, Niere, Retroperitoneum, Harnleiter, Harnblase, Harnröhre, Prostata, Penis, Hoden und Metastasen
- Vor- und Nachteile sowie spezifische Aspekte von uroonkologischen Therapien an Nebenniere, Niere, Retroperitoneum, Harnleiter, Harnblase, Harnröhre, Prostata, Penis, Hoden und Metastasen im Vergleich verschiedener Zugangswege und Techniken

B) Erfahrungen

- Aufklärung und Führung von Patientinnen und Patienten mit malignen Erkrankungen der Nebenniere, Niere, Retroperitoneum, Harnleiter, Harnblase, Harnröhre, Prostata, Penis und Hoden
- Führung von uroonkologischen Fällen in Tumorboards
- Uroonkologische Palliativmedizin

C) Fertigkeiten	Richtzahl
1. Tumornephrektomie, Nierenteilresektion, Nephroureterektomie, Zystektomie, radikale Prostatektomie, Penektomie, partielle Penektomie und inguinaler Ablatio testis	
2. Durchführung von laparoskopischen und endourologischen Eingriffen und Mitwirkung an offen komplexen chirurgischen Eingriffen Nebenniere, Niere, Retroperitoneum, Harnleiter, Harnblase, Harnröhre, Prostata, Penis und Hoden einschließlich Lymphadenektomie. Insbesondere Tumornephrektomie, Nierenteilresektion, Nephroureterektomie, Zystektomie, radikale Prostatektomie, Penektomie, partielle Penektomie und inguinaler Ablatio testis	50
3. Allfällige fachspezifische zytostatische, immunmodulatorische, supportive und palliative Behandlungszyklen und nachfolgende Überwachung und Beherrschung der Komplikationen nach interdisziplinärer Indikationsstellung	100
4. Indikation und Durchführung der intravesikalen zytostatischen und immunmodulatorischen Therapie	
Modul 5: Laparoskopie und minimalinvasive Therapie	
A) Kenntnisse	
1. Patientinnen- und Patientenlagerung bei transperitonealen und retroperitonealen Eingriffen sowie bei Eingriffen im kleinen Becken (Niere, Prostata, Blase)	
2. Zugangswege und Trokarpositionierung bei transperitonealen und retroperitonealen Eingriffen sowie bei Eingriffen im kleinen Becken	
3. Unterschiedliche Portsysteme und des laparoskopischen Instrumentariums/Equipments	
4. Pneumoperitoneum	
5. Unterschiedliche Laparoskopietechniken und Zugangswege	
B) Erfahrungen	
1. Patientinnen- und Patientenlagerung	
2. Unterschiedliche Zugangstechniken und Zugangswege	
3. Kameraführung	
4. Intra- und extrakorporale Knotentechnik	
C) Fertigkeiten	
Richtzahl	
1. Durchführung von laparoskopischen und minimal invasiven Eingriffen	30
2. Unterschiedliche Zugangstechniken und Zugangswege	
3. Kameraführung	
4. Intra- und extrakorporale Knotentechnik	
Modul 6: Urogeriatrie	
A) Kenntnisse	
1. Spezielle Ätiologie, Pathogenese, Symptomatologie, Diagnostik, Differenzialdiagnostik von urologischen Erkrankungen bei geriatrischen Menschen	
2. Prävalenz und Risikofaktoren urologischer Erkrankungen bei geriatrischen Menschen	
3. Grundlagen der multidisziplinären Koordination und Kooperation, insbesondere Orientierung über soziale Einrichtungen, Institutionen und Möglichkeiten der intra- und extramuralen Betreuung geriatrischer urologischer Patientinnen und Patienten	
4. Komorbiditätsindizes zur Evaluierung geriatrischer urologischer Patientinnen und Patienten	
5. Polypharmazie, pharmakologische Wechselwirkungen unter besonderer Berücksichtigung geriatrischer Patientinnen und Patienten	
B) Erfahrungen	
1. Klinische und technische Diagnostik, konservative und operative Therapie von urologischen Krankheitsbildern bei geriatrischen Menschen	
2. Indikation von verschiedenen Harnableitungen beim geriatrischen Patientinnen und Patienten	
3. Ganzheitliche Beratung und Betreuung uro-geriatrischer Patientinnen und Patienten und deren Angehöriger inkl. der Einschulung von Angehörigen zur Übernahme ärztlicher Tätigkeiten	
4. Indikation uro-onkologischer Therapien geriatrischer Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbidität	
5. Information und Kommunikation mit Patientinnen und Patienten und Angehörigen über Vorbereitung, Indikation, Durchführung und Risiken von Untersuchungen und Behandlungen	
6. Urogeriatrische Schmerztherapie und Palliativmedizin	
7. Pharmakologische Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Wechselwirkungen bei geriatrischen Patientinnen und Patienten (strukturiertes Medikamentenmanagement)	

C) Fertigkeiten	Richtzahl
1. Behandlung und Dokumentation urologischer Krankheitsbilder bei geriatrischen Patientinnen und Patienten	40
2. Urogeriatrische Schmerztherapie	

Quelle: <http://www.aerztekammer.at/fachaerzte2015#Anl32>

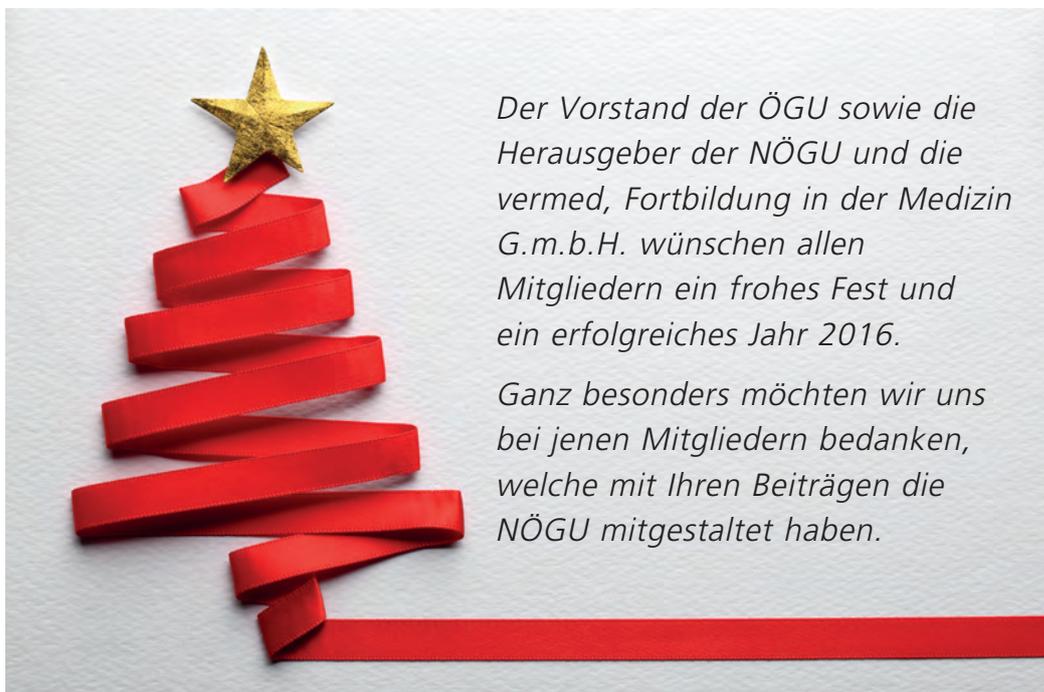
Personalia

Univ. Prof. Dr. Karl-Dietrich Sievert

Univ. Prof. Dr. Karl-Dietrich Sievert ist seit Juni 2015 neuer Vorstand der Universitätsklinik für Urologie und Andrologie am Universitätsklinikum Salzburg. Sievert war zuletzt am Uniklinikum Lübeck als ärztlicher Direktor und Chefarzt für Urologie tätig. Seine klinischen und forschungsrelevanten Schwerpunkte sind die chirurgische und medikamentöse Tumorthherapie, die Neurourologie und die rekonstruktive Urologie. In seiner Zeit als stellvertretender Direktor der Universitätsklinik für Urologie in Tübingen hatte er das interdisziplinäre Kontinenz- und Beckenboden-Zentrum aufgebaut und koordiniert. Sein besonderes Interesse gilt den minimalinvasiven Operationstechniken wie der da-Vinci-Roboter-Chirurgie oder der 3D-Laparoskopie.

Die Salzburger Universitätsklinik für

Urologie und Andrologie verfügt über insgesamt 47 systematisierte Betten, eine allgemeine Ambulanz, sowie Spezialambulanzen und spezifischen Sprechstunden zu den Schwerpunkten Blasentumor, Nierentumor, Prostatakarzinom, Hodentumor, Urodynamik/Neurourologie, Steinerkrankungen und Andrologie. Derzeit beschäftigt die Klinik 14 Ärzte und ist auch vom European Board of Urology als europäische Ausbildungsstätte für den Facharzt für Urologie zertifiziert. Alle diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten des Faches Urologie werden durch die Universitätsklinik abgedeckt. Die Schwerpunkte liegen in der Behandlung aller urologischer Tumorerkrankungen, in der Steintherapie, der Inkontinenz sowie in der rekonstruktiven, funktionellen und Neuro-Urologie und der Andrologie.



Der Vorstand der ÖGU sowie die Herausgeber der NÖGU und die vermed, Fortbildung in der Medizin G.m.b.H. wünschen allen Mitgliedern ein frohes Fest und ein erfolgreiches Jahr 2016.

Ganz besonders möchten wir uns bei jenen Mitgliedern bedanken, welche mit Ihren Beiträgen die NÖGU mitgestaltet haben.



Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Wir möchten die Zusammenarbeit der uro-onkologischen Studienzentren in Österreich unterstützen und ersuchen um die Bekanntgabe der an Ihrer Abteilung aktuell laufenden Studientitel und der Kontaktperson.

Titel der Studie

Kontakt

Titel, Name:

Krankenhaus:

Abteilung:

E-Mail:

Die laufenden Studientitel und der Name der Kontaktperson werden in den NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie veröffentlicht.

Redaktionsschluss:

Sommerausgabe:
15. Mai

Winterausgabe:
15. November

Bitte schicken oder faxen Sie dieses Formular an folgende Adresse:



MEDIZINISCHE TAGUNGEN UND PUBLIKATIONEN
MEDICAL CONVENTIONS AND PUBLICATIONS

Per Mail: office@vermed.at

Per Fax: 0316 / 42 60 71

Die Manipulation des Menschen durch die Genetik

O. Zechner im Interview mit Univ. Prof. Dr. Dr. Mag. Matthias Beck

Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner: Wenn in den Boulevardmedien von der Manipulation genetischer Voraussetzungen die Rede ist, wird nahezu immer das Mene-
tekel des „Designerbabys“ an die Wand gemalt. Handelt es dabei um ein realistisches Szenario?

Univ. Prof. Dr. Dr. Mag. Matthias Beck: Das Szenario ist derzeit nicht realistisch. „Designerbaby“ heißt in meiner Interpretation, dass ein neues Kind von Anfang an konkret vorgeplant und vom Menschen entworfen wird: z.B. hochgewachsen, mit blauen Augen, intelligent, sprachbegabt, sportlich. Dies wird nicht möglich sein, da der Aufbau und die Entfaltung eines Organismus derartig komplex sind, dass der Mensch das nicht vollkommen planen kann. Was derzeit möglich ist, dass man zum Beispiel im Zuge der In-vitro-Fertilisation (IVF) mehrere Embryonen herstellt, dann das Geschlecht bestimmt, vielleicht einige wenige Parameter wie Augenfarbe, genetische Disposition z.B. für Brustkrebs-erkrankungen bestimmt werden und dass dann diese Embryonen nach Wahl ausselektiert und die „falschen“ getötet werden. Das ist bereits eine menschengemachte Auswahl, aber noch kein Designerbaby im umfassenden Sinn. Ethisch ist aber auch dies schon abzulehnen, da man Menschen nicht nach Eigenschaften ausselektieren sollte. Jeder/jede hat aufgrund der Menschenwürde ein Recht auf Leben, unabhängig von Geschlecht, Rasse, Hautfarbe, genetischer Ausstattung.

Welche ethische Problematik sehen Sie im Konzept der sogenannten „Rettungsgeschwister“?

Vielleicht zunächst zum Begriff: Es gibt Situationen, wo zum Beispiel ein Kind an Leukämie erkrankt ist und die Ärzte sagen, wir können dem Kind nicht mehr helfen, es sei denn, die Eltern zeugen ein weiteres Kind und von diesem wird dann Nabelschnurblut, Knochenmark oder sogar ein Organ (Niere) dem kranken Kind transplantiert. Das klingt auf den ersten Blick nicht so tragisch, werden die Eltern doch auch dieses zweite Kind, wenn es



„Designerbaby“ heißt in meiner Interpretation, dass ein neues Kind von Anfang an konkret vorgeplant und vom Menschen entworfen wird: z.B. hochgewachsen, mit blauen Augen, intelligent, sprachbegabt, sportlich. Dies wird nicht möglich sein.

auf der Welt ist, lieben und um seiner selbst achten, wie es der Menschenwürde entspricht. Aber es ist leider komplizierter. Da nicht jedes Kind wegen der Gewebeverträglichkeit (HLA-System) als Knochenmarkspender geeignet ist, müssen mehrere Embryonen per IVF hergestellt werden und dann wird der am besten gewebeverträgliche Embryo implantiert. Er wächst heran und dann wird ihm/ihr bei der Geburt Nabelschnurblut, später Knochenmark und vielleicht noch später ein Organ (Niere) entnommen. Und hier stellen sich viele Fragen: Es ist ja eigenartig: Keiner von uns ist gefragt worden, ob er leben will. Er oder sie sind von den Eltern gezeugt worden und insofern – wie der Philosoph Heidegger sagt – in die Welt geworfen. Die sogenannten Rettungsgeschwister sind nicht nur nicht gefragt worden, ob sie leben wollen, sie sind auch nicht gefragt worden, ob sie per IVF hergestellt werden wollen, ob ihnen Nabelschnurblut entnommen werden soll, ob sie Knochenmark oder sogar Organe spenden wollen. Das entscheiden die Eltern. Es stellt sich die Frage, ob diese Art der Herstellung dieser Rettungsgeschwister nicht eine (Total-)Verzweckung des Menschen ist, wo der Mensch nicht mehr um seiner selbst Willen geachtet und angenommen wird, sondern für einen bestimmten Zweck hergestellt wird. Dies würde der Menschenwürde widersprechen und sollte daher verboten bleiben. Es könnte darüber hinaus sein, dass das Leben des geretteten Kindes gelingt, das des Rettungsgeschwisters aber nicht. Hier gibt es viele ethische und psychologische Probleme, daher haben die österreichische Bioethikkommission (deren Mitglied ich bin) und auch der Gesetzgeber die Zulassung abgelehnt.

Seit diesem Jahr sind in Österreich Präimplantationsdiagnostik (PID) und auch die Eizellspende erlaubt. Halten Sie dies vorbehaltlos für einen Fortschritt der Fortpflanzungsmedizin?

Die Entwicklung ist ja schrittweise vor sich gegangen: Erst war die IVF (die ihre eigene Problematik hat) für heterosexu-

elle Paare bei Kinderlosigkeit vorgesehen. Heute ist die IVF in Österreich zugelassen auch für lesbische Paare, für fremde Samenspende mit IVF (bisher nur als Insemination), erlaubt ist die Eizellspende und PID. Jede Erweiterung der Möglichkeiten hat ihre eigenen Probleme, um nur wenige zu nennen: Die Eizellspende führt nicht selten zu psychischen Problemen bei Frauen, die mittels Eizellspende schwanger geworden sind und das Fremde in ihrem Körper ablehnen (der Samen ist ja immer fremd, die Eizelle aber nicht).

Die PID ihrerseits hat einen hohen Embryonenverbrauch. Ob zusätzliche Schäden durch die PID entstehen, ist nicht bekannt, dies wird aber auch zu wenig erforscht. Bei all diesen Neuerungen wird das Kindeswohl oft zu wenig beachtet. Je weiter die Möglichkeiten der IVF ausgedehnt werden, desto mehr wird auch über Schäden bei den späteren Kindern bekannt und desto kritischer sind die Entwicklungen zu betrachten. Ob sie ein Fortschritt sind, mag jeder selbst entscheiden. Für manche Familien ist ein IVF-Kind ein Segen. Aber alle Paare müssen vorher im Sinne des „informed consent“ gut über die „Nebenwirkungen“ aufgeklärt werden. Vorbehaltlos würde ich es nicht als Fortschritt der Medizin sehen, da doch auch große Probleme damit verbunden sind.

Während die Samenspende auf eine (nicht immer erwünschte) Tradition seit Beginn der Menschheit zurückblicken kann, handelt es sich bei der Eizellspende um ein ungleich aufwändigeres Verfahren, welches entsprechender Voraussetzungen bedarf. Gibt es neben ethischen Überlegungen auch physiologische bzw. psychologische Aspekte zu berücksichtigen?

Zur Eizellentnahme werden die Frauen zumeist vorher hormonell stimuliert. Diese Stimulation führt nicht selten zu Hyperstimulationssyndromen und ist daher nicht ganz unbedenklich. Eizellen sind im Gegensatz zu Spermien in ihrer Zahl begrenzt (etwa 400.000 bei der Geburt) und werden nicht nachgebildet. Ihre Entnahme ist ein operativer Eingriff. Für die Eizellspenderinnen stellt sich neben Fragen der nicht ungefährlichen Hormonstimulation auch die Gefahr der Ausbeutung von Frauen.

Für die Kinder bedeutet die Zulassung der Eizellspende, dass sie womöglich durch fremde Samen- und Eizellspende zustande gekommen sind und die austragende Mutter nicht die genetische Mut-

Für manche Familien ist ein IVF-Kind ein Segen. Aber alle Paare müssen vorher im Sinne des „informed consent“ gut über die „Nebenwirkungen“ aufgeklärt werden. Vorbehaltlos würde ich es nicht als Fortschritt der Medizin sehen, da doch auch große Probleme damit verbunden sind.

ter ist. Kinder gehen aber oft intuitiv auf die Suche nach den genetischen Eltern. Kinder müssen hier ihre genetischen Eltern kennen lernen können. Dies ist nach dem österreichischen Fortpflanzungsmedizinergesetz auch erlaubt.

Für die Eizellempfängerin gibt es auch Probleme: Wie schon kurz erwähnt, ist der Samen des Mannes für die Frau immer fremd, sei es der Samen des Ehemannes oder eines fremden Samenspenders. Deshalb muss der Embryo ja schon in seinen frühesten Stadien Hormone aussenden, die dem Immunsystem der Mutter signalisieren, dass er nicht abgestoßen wird. Der Samen also ist immer fremd, die Eizelle ist normalerweise noch die Eizelle der empfangenden Frau.

Bei der Eizellespende ist dies anders: Es ist eine fremde Eizelle mit fremdem Genom. So hat möglicherweise ein Kind den Samen eines fremden Mannes, die Eizelle einer anderen Frau und die werdende Mutter trägt dieses Kind aus. Es kommen hier mehr und mehr psychologische Untersuchungen zur Publikation, die dies reflektieren: Frauen empfinden offensichtlich gerade nach Eizellespenden die Embryonen/Feten als fremd in sich und wollen diese Embryonen/Feten

wieder abtreiben (s. Gynäkologie 2014, 41:251-257).

Die IVF wurde seinerzeit als Quantensprung im Fortschritt der Fortpflanzungsmedizin angesehen. Gleichwohl hat es nicht nur von kirchlicher Seite sondern auch aus ethischer Sicht Vorbehalte, insbesondere in Bezug auf die überzähligen Embryonen, gegeben. Haben sich nun, nach jahrzehntelanger Anwendung, Anzeichen genährt, welche darüber hinaus Anlass zu differenzierter Beurteilung – wenn nicht Kritik – geben?

Abgesehen von den genannten Problemen der überzähligen Embryonen gab es immer schon die Diskussion über mögliche Schäden der IVF-Kinder, zumal bei Verwendung der ICSI-Methode. Hier wird ein Spermium direkt in die Eizelle injiziert, ohne dass es vorher genetisch untersucht werden kann, da es dabei zerstört wird (untersuchen kann man nur Morphologie, Zahl und Beweglichkeit der Spermien, wobei offensichtlich die morphologisch gut aussehenden Spermien auch genetische Schäden aufweisen). Es kann also sein, dass ein genetisch geschädigtes Spermium in die Eizelle injiziert wird. Hierdurch sind womöglich spätere Schäden an Herz oder Nieren zu erklären. Heute zeigen sich neue Schwierigkeiten: Gerade erst vor wenigen Wochen ist in der FAZ ein Artikel von einem Kongress in London erschienen, wo Schweizer Forscher zeigten, dass „ungewöhnliche Gefäßschäden“ (FAZ 29.10.2015) bei diesen Kindern auftreten durch epigenetische Einflüsse. Diese entstehen offensichtlich infolge von epigenetischen Einflüssen, die vor allem ausgelöst werden durch nicht standardisierte und mit Antibiotika durchsetzten Nährlösungen. Hier wundert es gerade den Pharmazeuten und Mediziner in mir, dass Nährlösungen, in denen Embryonen etwa 6 Tage herangezüchtet werden und die mit Gentamycin versetzt sind (immerhin einem Antibiotikum mit vielen Nebenwirkungen), nicht als Arzneimittel geführt werden. Diese müssten dann nämlich in ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung ausgewiesen werden, was bisher nicht geschieht. Hier gibt es offenbar einen Wildwuchs an Nährlösungen, die zu Schäden führen. Noch etwas Grundsätzliches: Würde man Arzneimittel mit diesen Nebenwirkungen, die bei der IVF für die Embryonen und die späteren Kinder auftreten, auf den Markt bringen wollen, würde man wohl keine Zulassung bekommen.

Fokus Patient



*mCRPC:
Auch eine Frage
der Lebensqualität*

EINFACH LEBEN

Längere Lebensqualität

Mit XTANDI™ konnte die Lebensqualität doppelt so lange erhalten werden wie unter der Kontrollgruppe^{1,2}

- 25 Monate Aufrechterhaltung des sozialen Wohlbefindens³
- 20 Monate Aufrechterhaltung des emotionalen Wohlbefindens³

Bedeutende klinische Vorteile

- 19,7 Monate mediane Zeit ohne radiologische Progression¹
- 35,3 Monate medianes Gesamtüberleben¹

Gute Verträglichkeit und einfache Dosierung
ohne spezielles Monitoring^{1,2}

Erstattet in der gelben Box



Xtandi™
enzalutamide

Treat what really matters in mCRPC

1. Bezeichnung des Arzneimittels: Xtandi 40 mg Weichkapseln **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Weichkapsel enthält 40 mg Enzalutamid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält 52,4mg Sorbitol. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Macrogolglycerolcaprylocaprate 400, Butylhydroxyanisol (E 320), Butylhydroxytoluol (E 321); Kapselhülle: Gelatine, Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Sorbitol, Sorbitan), Glycerol, Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser; Drucktinte: Eisen(II,III)-oxid (E 172), Poly(phthalsäure-co-vinylacetat) **3. Anwendungsgebiete:** Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, und zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. **4. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können **5. Pharmakotherapeutische Gruppe:** noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen **6. Inhaber der Zulassung:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande **7. Vertrieb in Österreich:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com **8. Stand der Information:** 05/2015 **9. Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** verschreibungspflichtig

„Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“

Literaturnachweis: 1. XTANDI Fachinformation, Stand 05/2015. 2. Beer TM et al. N Eng J Med. 371(5): 424-433 (2014). 3. Appendix to: Loriot Y et al. Lancet Oncol. 2015; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70113-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70113-0)

Heutzutage kann man eine Online-Bestellung für einen Gen-Test in Form eines „direct-to-consumer-testing“ bestellen. Das ist nicht mal so teuer. Der Vater der Genom-Entschlüsselung, Craig Venter bietet neuerdings den „umfassendsten Gesundheitscheck aller Zeiten“ an. Dabei soll das persönliche Genom eines Menschen komplett entschlüsselt werden. Inkludiert ist auch eine Gen-Analyse des menschlichen Mikrobioms. Dafür muss man allerdings schon tiefer in die Tasche greifen, nämlich zwischen € 18.000,- und 46.000,-. Gibt es dagegen eigentlich medizinische bzw. ethische Vorbehalte?

Hier gibt es so viele ethische Probleme, dass man sie gar nicht aufzählen kann. Vielleicht nur zwei: Zum einen muss die Informationsfülle, die man von einem Gentest bekommt, in ihrer Ganzheit eingeordnet werden. Wir haben etwa 25.000 Gene und ca. 1,5 Millionen epigenetische Zusatzinformationen, die darüber entscheiden, ob Gene überhaupt aktiviert oder inaktiviert werden, ob also eine Genexpression stattfindet oder nicht. Also die genetische Grundanalyse muss unbedingt eingebaut werden in eine Beratung, die die Komplexität von genetischer Grundinformation und epigenetischer Schaltinformation reflektiert. Der Patient bleibt sonst mit Teilinformationen, die er womöglich falsch interpretiert, allein. Außerdem tritt hier ein Problem des Datenschutzes ein. Die Frage ist, wem die erhaltenen Daten zugänglich sein sollen. Wenn der Patient eine Genanalyse gemacht hat und Bescheid weiß über seinen Status, muss er diese Daten womöglich auch einer Lebensversicherung oder einem Arbeitgeber zur Verfügung stellen. Zwar gibt es auch ein Recht auf Nichtwissen, aber die Tendenz geht womöglich dahin, dass doch Krankenkassen, Lebensversicherungen oder Arbeitgeber Zugang zu den Daten bekommen. Auch Embryonen wird man bald mit einem Tropfen Blut der Mutter genetisch total durchchecken können. Zwar hat Österreich ein sehr gutes Gentechnikgesetz, das den Gebrauch dieser Daten verbietet, aber daran wird womöglich bald gerüttelt werden und in anderen Ländern (z.B. USA) ist das bereits anders. Wenn die Genome erst einmal öffentlich gemacht sind, wird sich hier vieles ändern. Ich sehe hier eine der größten Herausforderungen, dass es viele Möglichkeiten einer genetischen Diagnostik gibt, ohne

dass diese in ein ganzheitliches Menschenbild eingeordnet werden. Außerdem gibt es für viele Diagnosen keine Therapien. Man muss Patienten schützen vor der Erhebung von Daten, die sie nicht einordnen können und von denen sie womöglich nicht wissen, was mit ihnen geschieht.

Venter richtet außerdem im Rahmen seiner Firma „Human Longevity Inc.“ seinen Fokus auf die Verlängerung des menschlichen Lebens bei angeblich exzellenter Gesundheit und hoher Leistungsfähigkeit. Er will also gewissermaßen das Alter besiegen. Sollte das gelingen, werden aber meines Erachtens gravierende Auswirkungen auf das soziale, finanzielle und psychologische Gefüge unserer Gesellschaft nicht ausbleiben. Was ist Ihre Meinung dazu?

Es gibt einen alten Satz, der lautet: Es genügt nicht, dem Leben mehr Jahre zu

geben, sondern wir müssen den Jahren mehr Leben, das heißt mehr Sinn und Inhalt, geben. Schon heute werden Menschen 90 bis 100 Jahre alt, werden aber mit 60 oder 65 pensioniert. Was machen sie mit ihrer Lebenszeit danach? Die reine Lebensverlängerung ist ohne Sinnvertiefung letztlich nicht zum Wohl des Menschen. Natürlich will jeder/jede gerne gesund älter werden. Aber es wird ja fast suggeriert, als wäre bald auch der Tod abgeschafft. Hier liegt meines Erachtens ein Transzendenzverlust im Denken der Menschen vor. Der Mensch hat den Blick über den Tod hinaus verloren und will nun innerweltlich unsterblich werden (was ein Katastrophe wäre, weil der Mensch z.B. jetzt Angst hätte, auf die Straße zu gehen und einen tödlichen Unfall zu haben, obwohl er eigentlich innerweltlich unsterblich ist). Es ist also zu fragen, was der Mensch mit der zusätzlichen Zeit machen will, aber auch, wer die Renten für ein verlängertes Lebens zahlt, zumal immer weniger junge Menschen nachkommen. Auch die Lebensqualität ist ein wichtiger Gesichtspunkt im Alter und es fragt sich, ob sie bei den physiologischen Abbauprozessen wirklich erhalten bleiben kann.

Es werden Anstrengungen unternommen, in die Keimbahn zu intervenieren. Dies kann z.B. im Rahmen der Intervention bei Malaria zu einem Durchbruch in der Therapie der Malaria führen und damit eine segensreiche Entwicklung für Millionen Menschen darstellen. Welche ethischen Konsequenzen kann jedoch ein solcher Eingriff in die menschliche Keimbahn haben?

Der Eingriff in die menschliche Keimbahn ist jetzt mit der CRISPR/Cas9 Methode in greifbare Nähe gerückt. Mit dieser Methode scheint es möglich zu sein, gezielt geschädigte Gene, die vererbt werden (z.B. BRCA1 Gen), durch gesunde auszutauschen. Das klingt zunächst gut, aber damit werden alle weiteren Generationen beeinflusst und niemand weiß genau, welche Risiken damit verbunden sind. Selbst wenn ein genetischer Defekt gezielt ausgetauscht werden kann, weiß man nicht genau, wie sich das auf das ganze Genom der jetzigen und der folgenden Generationen auswirkt. Deswegen haben jetzt Naturwissenschaftler aus ihren eigenen Kreisen heraus ein weltweites Moratorium einer Umsetzung gefordert. Keimbahninterventionen sind daher derzeit in den meisten Ländern verboten.

Die genetische Grundanalyse muss unbedingt eingebaut werden in eine Beratung, die die Komplexität von genetischer Grundinformation und epigenetischer Schaltinformation reflektiert. Der Patient bleibt sonst mit Teilinformationen, die er womöglich falsch interpretiert, allein.

Haben Manipulationen an der genetischen Verschaltung Einfluss auf Denken und Fühlen, also auf mentale Prozesse des Menschen?

Hier gibt es eine Bewegung in beiderlei Richtungen. Wir wissen, dass zum Beispiel durch Gendoping oder andere medikamentöse Einflüsse (Rauschgift, Weckamine) Gehirnleistungen verbessert, aber auch die Gefühls- und Wissenslage verändert werden können. Zum Beispiel können bestimmte Gewissenshemmnisse (zum Beispiel, einen Menschen zu töten) heruntergesetzt werden. Man sagt, die Attentäter von Paris hätten alle unter Drogen gestanden und auch vom Nationalsozialismus weiß man derartiges. Also durch Medikamenteneinfluss oder Gendoping kann womöglich das epigenetische Verschaltungsmuster im Gehirn verändert werden und dies führt auch zu Änderungen in den inneren Haltungen und äußeren Handlungen.

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Genetik und Spiritualität?

Ja, mir scheint schon. Dabei ist allerdings die Definition von Spiritualität nicht so einfach. Die Psychoneuroimmunologie hat erforscht, dass das Gehirn und damit das Denken und Fühlen des Menschen Einfluss auf die genetisch-epigenetischen Verschaltungen hat. Man weiß schon lange, dass zum Beispiel ständige innere Zerrissenheit oder auch Depressionen Einfluss auf das Immunsystem haben. Sie können es schwächen und so können Krebserkrankungen oder Infektionserkrankungen leichter ausbrechen.

Und heute kennt man auch einiges über die genetische-epigenetischen Hintergründe des Immunsystems, sodass ich den Begriff einer Psycho-neuro-genetik einführen möchte. Zum Beispiel haben alle Krebserkrankungen einen genetischen Hintergrund (5% vererbt, der Rest erworben). Wenn aber ein geschädigtes Gen nicht aktiviert wird, bricht die Krankheit nicht aus. Wie erwähnt, haben die epigenetischen Aktivierungsmuster auch mit dem Denken und Fühlen und somit mit dem gesamten Innenleben des Menschen zu tun. Und Spiritualität aus christlicher Sicht heißt für mich, dass der Mensch seine innere Mitte, seinen inneren Frieden, seine Lebensfreude, seine Berufung, Wahrheit und Identität finden darf und soll. Es soll sich einstimmen auf eine andere göttliche Dimension und mit dieser in Einklang und innerer Stimmigkeit leben. Das Wort Enthusiasmus (en theos, in Gott sein) drückt das am Besten aus. Es ist eine Art Eustress, den der Mensch erfährt, der sich immer wieder neu auf die Herausforderungen des Alltags aus seinem Gottesbezug einlässt und so neu den inneren Frieden und die Freude finden kann. Das Gegenteil ist eben der Distress, das ständige Überfordert- und Zerrissenheit, das auf das Immunsystem und die dahinter liegende genetische Ebene Einfluss hat. Christliche Spiritualität will den Menschen zu diesem inneren Frieden, zur Freude und letztlich zur Fülle und Erfüllung des Lebens führen.

Herr Prof. Beck, ich danke für das Gespräch.

Univ. Prof. Dr. Dr. Mag. Matthias Beck



Abgeschlossene Studien in Pharmazie, Medizin, Philosophie und Theologie. Promotion in Medizin und Theologie, Habilitation in Theologie, seit 2007 Professor für Moralthologie/Medizinethik. Mitglied der Bioethikkommission beim Bundeskanzler, Mitglied der päpstlichen Akademie für das Leben im Vatikan, Berater der Europäischen Bischöfe in Brüssel. Autor zahlreicher Bücher: „Glauben – wie geht das?“ „Leben – Wie geht das?“ „Der Krebs und die Seele“, „Seele und Krankheit“ und andere.

Das Feuilleton in einer medizinischen Zeitschrift oder Gedanken über die Zukunft der Medizin

O. Zechner

Die Frage, ob einem Feuilleton überhaupt ein Platz in einer medizinischen Zeitschrift eingeräumt werden sollte, stellt sich doch tatsächlich, wenn wir das gewohnte Format jener Journale betrachten, welche üblicherweise medizinische Information transportieren.

Wir sind es doch eigentlich von jeher gewohnt, mit einer Vielzahl von Statistiken, Tabellen, Abbildungen und mit der vertrauten Abfolge von „Einleitung, Methode, Ergebnisse, Schlussfolgerungen und Zusammenfassung“ konfrontiert zu werden. Welchen Sinn soll dann ein Artikel in diesem Konzept haben, der sich mit allgemeinen kritischen Überlegungen befasst, die sich möglicherweise nur marginal, manchmal jedoch überhaupt nicht, auf Fakten bzw. statistische Berechnungen beziehen, sondern ihr Hauptaugenmerk auf mögliche Entwicklungen richten, welche jenseits des Tellerrandes des konventionellen, medizinischen Diskurses in das Blickfeld des kritischen Beobachters geraten?

„Das Feuilleton ist für die Zeitung ebenso wichtig wie die Politik und für den Leser noch wichtiger“ schrieb **Joseph Roth** 1926 als Mitarbeiter der „Frankfurter Zeitung“, der Vorläuferin der FAZ, in welcher der kürzlich verstorbene **Frank Schirrmacher** gerade durch seine brillanten Artikel als Chefredakteur des Feuilletons zum internationalen Ruf dieses Blattes maßgeblich beigetragen hatte.

Es ist dem Gründer der NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie, **Herbert Lipsky**, zu verdanken, dass er mit der Tradition derartiger Artikel in einem prinzipiell medizinischen Journal begonnen hatte.

Gerade wenn wir die Entwicklungen der modernen Medizin betrachten und gleichzeitig die Rolle reflektieren, welche die

Ärztenschaft im Zusammenspiel von Politik, Versicherungswesen und Information der Gesellschaft einnimmt, so stünde es unserem Stande wohl an, jenseits von Studien und Statistiken Konzepte zu entwickeln, welche der zunehmenden Marginalisierung der Ärzte in den Entscheidungsgremien entgegenwirken.

Dazu ist es allerdings notwendig, auch außerhalb unserer ursprünglichen Profession kreative Vorschläge zu proponieren und damit aktiv in die Entscheidungsfindungen einzugreifen.

Die bislang geübte Taktik des monotonen Negierens und der nahezu ausschließlichen Fokussierung der Bemühungen unserer Standesvertreter auf die pekuniären Interessen des niedergelassenen Bereiches, wird dafür wohl zu wenig sein.

Was können wir und was müssen wir erwarten?

Personalisierte Medizin

Dieses Schlagwort wird praktisch auf alle Bereiche der modernen Medizin angewendet und verspricht eine „maßgeschneiderte“ Therapie für jeden einzelnen Patienten. Dies ist insofern ein Fortschritt, als sich allmählich die Erkenntnis durchgesetzt hat, dass Kinder anders als Erwachsene zu behandeln sind und es auch in der Wirkungsweise von Medikamenten geschlechtsspezifische Unterschiede gibt.

Es wäre tatsächlich auch zu begrüßen, wenn z.B. in der Onkologie eine auf den einzelnen Patienten abgestimmte Therapie zum Einsatz käme – inwieweit dies in praxi auch umgesetzt wird, sollte noch abgewartet werden.

Tatsächlich ist es hoch an der Zeit, dass



Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner

vom tradierten System des „one size fits all“ abgegangen wird und dank der Erkenntnisse, welche wir durch die Einblicke in die Genetik des Menschen und seiner biologischen Individualität gewonnen haben, einen zielgerichteten und auf das Individuum abgestimmten Therapieansatz zur Anwendung bringen. Der Terminus „personalisiert“ impliziert allerdings die Berücksichtigung des Patienten als „Person“ und nicht nur als „battlefield“ pathophysiologischer Abläufe. Ob in diesem Behandlungskonzept auch das psychologische, familiäre und soziale Umfeld in Betracht gezogen wird, wage ich zu bezweifeln. Daher wäre die Empfehlung von **Günter Virt**, dieses Konzept eher als „stratifizierte“ Medizin zu bezeichnen wohl, angebracht.

Die Zukunft der modernen Medizin

In welche Zukunft geht unsere bislang gewohnte Medizin? Hat die seit jeher bestehende, in den letzten Jahrzehnten oft sträflich vernachlässigte Beziehung zwischen Arzt und Patient auf Basis einer individuellen Personenbeziehung noch eine Zukunft?

Die von **Humboldt** geforderte „Paar-



CYF-VH: DIE FORTSCHRITTLICHE DIAGNOSTISCHE OPTION BEI BLASENKREBS

Das weltweit erste flexible Video-Zystonephroskop mit HD und NBI

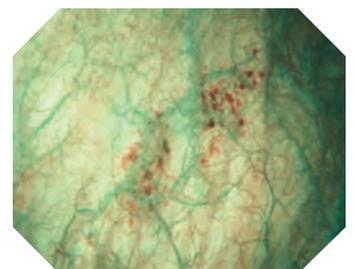
- HD-Auflösung für eine brillante Bilddarstellung
- Innovatives bildgebendes Verfahren NBI hilft bei der sicheren Diagnosestellung
- Verbesserte Darstellung der Oberflächenkapillaren und des Schleimhautgefäßsystems
- Neue Studien und Metaanalysen bestätigen höhere Tumordetektion und Verringerung des Rezidivrisikos um mindestens 10%

(Li et al., *Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis*, *International Journal of Urology* 2013; 20:602-609)

(Puppo et al., *A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence*, *European Urology* 2012; 61:908-913)



Weißlicht



NBI

beziehung“ wird zweifellos in den Archiven der Vergangenheit verstauben.

Die **Telemedizin** manifestiert wie kaum ein anderer Aspekt das Ende dieser „Beziehung“. Der „Internet-Doktor“ stellt nach elektronischer Konsultation seine Diagnose auf Basis digital übermittelter Befunde und empfiehlt seine Therapie. Keine manuelle Untersuchung, kein Gespräch „Auge-in-Auge“ scheint mehr notwendig.

m-health monitiert unter Nutzung mobiler Geräte wie Smartphone Herzaktion, BZ, RR, Gehirnaktivitäten und anderes. Der Vorteil der permanenten, elektronischen Überwachung scheint das persönliche Arzt-Patienten-Gespräch verzichtbar zu machen.

Wer erinnert sich heute noch daran, dass der berühmte ungarisch-stämmige Psychiater **Michael Balint** in seinem klassischen Werk „The doctor, his patient and the illness“ einstmals den Arzt als Person als das wichtigste „Medikament“ erkannt hatte?

Neue **„monitoring und tracking“** Modalitäten haben zwar den Vorteil zur Wahrnehmung von Gesundheitsrisiken, werden aber zunehmend auch von den Versicherungsinstituten ausgenutzt, um im Zuge permanenter Überwachung der persönlichen Fitness, die Prämien zu kalkulieren bzw. anzupassen. Dies wird bereits von amerikanischen Versicherungen exekutiert!

In naher Zukunft besteht auch die Möglichkeit von **„Bio-monitoring-Implantaten“**, welche Ernährungs- und Schlafgewohnheiten etc. überwachen.

Die Teilnahme an solchen Projekten wird weniger freiwillig sein, denn „gute Gesundheit“ wird gewissermaßen zur „Verpflichtung“, die der Versicherungsnehmer zu erfüllen hat!

Die **„Daten-intensive Medizin“** sammelt die Untersuchungsergebnisse und Verlaufskontrollen von millionen Individuen (nicht nur Patienten), um optimale Informationen über Entwicklung, Prädisposition und Verläufen von Erkrankungen zu erlangen. Umso skurriler mutet das geradezu kindische Gezänk an, welches hierzulande über die Einführung von ELGA geführt wird. Der Mangel an Weitblick der meisten daran Beteiligten tritt augenscheinlich zu Tage!

Der Vorteil dieses Projektes der Datenintensiven Medizin besteht in der Einbeziehung des Bürgers über mehr Information zur Motivation von mehr Eigenkontrolle und -verantwortung für seine Gesundheit und sogar zur Teilnahme an wissenschaftlichen Projekten im Wege von **„citizen science“** also eines Konzeptes, an dem auch der einfache Bürger teilnehmen kann.

Diese Etablierung des **„data sharings“** wird aber auch maßgeblich die bisherigen Gepflogenheiten unseres Gesundheitssystems beeinflussen. Die informierten Patienten umgehen in der Regel den Allgemeinmediziner, stellen ihre Diagnosen selbst und weisen sich selbst dem Spezialisten zu!

Diese Entwicklung wird auch Einfluss auf die Usancen der Pharmaindustrie haben, da es damit nicht mehr möglich sein wird, z.B. negative Studienergebnisse der Publikation vorzuenthalten.

Aber wie überall im Leben gibt es auch eine Kehrseite der Medaille!

Bereits heute ist es möglich, im Wege des **„direct-to-consumer-testings“** eine online Bestellung für einen Gen-Test zu veranlassen. Was primär als Grundlage für eine genetisch maßgeschneider-

te Medikation für bestimmte Erkrankungen gedacht war, birgt das Risiko in sich, dass der Zugriff auf die genetische Information Menschen zu „Patienten“ macht, obwohl sie noch gar nicht krank sind, sondern Abnormalitäten aufweisen, welche **möglicherweise** zu einer Erkrankung führen könnten. Dies kann zu ernstzunehmenden Konsequenzen führen, da Gesunde sich plötzlich „krank“ fühlen und ängstlich auf den Ausbruch der Erkrankung warten.

Das subjektive Gefühl des „Gesundseins“ wird immer mehr von erhobenen Laborbefunden abhängig bzw. beeinflusst.

Ausblick

Diese unvollständige Aufzählung von Teilaspekten der „Daten-intensiven-Medizin“ unter dem Überbegriff der **„big health data“** erfordert natürlich neue Formen der Aufsicht und Regulation, um Sicherheit und Privatsphäre zu schützen und Qualität zu garantieren.

Es wird notwendig sein, eine neue Kultur in den Beziehungen von Technik („engineering“) und Medizin (Ärztenschaft und Bürger) zu entwickeln.

Dazu werden wir auch der Einbeziehung der Expertise profunder und kreativer Medizinethiker bedürfen. Diese umwälzenden Entwicklungen dürfen nicht ausschließlich der Jurisdiktion staatlicher Administrationen überlassen bleiben.

Die Ärzteschaft muss sich zeitgerecht und mit Nachdruck in vorausschauender Weise in die Entscheidungsfindung einbringen.

Wenn sich allerdings der Diskurs in den Gremien der Interessensvertretungen weiterhin auf dem bislang gepflegten Niveau bewegt, so fehlt mir die Zuversicht, dass der Prozess der fortschreitenden Marginalisierung der Ärzteschaft unterbrochen bzw. umgekehrt werden kann.

Auf Basis der geschilderten Überlegungen erachte ich es als gerechtfertigt, dass auch in medizinischen Zeitschriften das Feuilleton seinen Platz hat, um Ärzte aller Altersgruppen zu motivieren, sich Gedanken über die Rolle unserer Profession in der Gesellschaft zu machen.

*Es wird notwendig sein,
eine neue Kultur in
den Beziehungen
von Technik
(„engineering“) und
Medizin (Ärztenschaft
und Bürger) zu
entwickeln.*

Fortsetzung von NÖGU 50, 2014

Giorgio Baglivi (1668-1707)

P.P. Figdor

Wir möchten jetzt das Kapitel **Giorgio Baglivi** abschließen. Es ist bekannt, dass dieser – viel jüngere Mediziner als **Sydenham** (1624-1689) – auch eine wesentlich fortschrittlichere Einstellung zur Medizin hatte als Sydenham und daher von der europäischen Medizin geschätzt und – wie bereits erwähnt – ausgezeichnet wurde. Beide Ärzte starben am Übergang vom 17. zum 18. Jahrhundert, waren streng hippokratisch ausgerichtet, also fest in der „klassische Medizin“ verankert. Baglivi hielt jedoch nicht viel von der „Dyskrasie“, der („Humoralpathologie“). Hierfür müssen wir in der „klassischen Medizin“ sehr weit zurückgehen bis zu **Hippokrates**. Dieser sah das Entstehen von Krankheiten verursacht durch Störungen in den „vier Körpersäften“ des Menschen. So schreibt **Max Salomon** in der „Münchener Medizinischen Wochenschrift (1885): „...1701 erschien eine mit der Theorie sich beschäftigende Abhandlung „de fibra neotrice et morbosa“. Hierin verteidigt Baglivi die **Solidarpathologie**¹⁾ der **Humoralpathologie** gegenüber und versucht den Nachweis zu führen, dass die festen Theile für die ganze Oeconomie des Körpers, sowohl für die Bedingungen der Gesundheit als der Krankheit von größerer Bedeutung zu sein, als die flüssigen Theile.“

Ganz besonders wichtig scheint uns im Programm von Baglivi seine Einstellung zu den Experimenten zu sein. So zitiert

Salomon (1885) Baglivi: „Alle wissenschaftlichen Hypothesen sind werthlos, wenn sie nicht durch das Experiment als wahr erhärtet werden; im letzteren Falle können sie auch Einfluss auf den Curplan (Therapie) gewinnen. **Andrea Cesalpino** (Rom, Pisa, 1519-1603) z. B. hat nach Baglivi die Blutcirculation entdeckt, jedoch nur durch geistvolle Schlüsse, die nicht durch das Experiment gestützt war. Was Wunder, wenn die Entdeckung unfertig und unbeachtet blieb, bis **Harvey** den Gedanken wieder aufnahm, nun aber mit der Speculation die sorgfältigsten und unermüdlichsten Untersuchungen verband, deren Resultat ein so gewaltiges, die ganze medicinische Anschauungsweise reformierendes war ...“

Es ist bemerkenswert, kaum „hippokratisch“ und schon gar nicht „galenisch“, wie begeistert sich hier Baglivi gegenüber Hervey verhält, hatte doch Letzterer nach Veröffentlichung seiner Ansicht über „Herz und Blutkreislauf“ einiges auszuhalten. Baglivi's Verhalten „zur Aussagekraft der Experimente“ – sie sind Voraussetzung (der Beweis) auch in der (Wissenschaft) Medizin. Und wenn man die letzten Zeilen des vorhergehenden Absatzes liest, kann man nur überrascht sein. So viel Lob war doch eigentlich nicht für Baglivi's großen Lehrer **Marcello Malpighi** vorgesehen. Offensichtlich brachten die „galenischen Professoren“ in Rom den jungen Baglivi dazu, sich nicht mehr mit dem „Chef“



Univ. Doz. Dr. Peter P. Figdor

zu abzusprechen. Damit ist nicht sein früherer Chef gemeint, sondern der vatikanische Malpighi, er war doch die Nummer Eins der Ärzte im Vatikan. Baglivi kam dem nach. Und als Baglivi die Obduktion von Malpighi ausgeführt hatte, fand Salomon so wenig Freundlichkeit in dem Bericht!

Dürfen wir noch einmal zur „**Solidarpathologie**“ des Baglivi zurückkehren. Salomon schreibt, dass Baglivi das „feste Gewebe“, die (Fibern) in zwei Arten teilt. Und zwar: „in die ‚**fibrae musculares**‘ und die ‚**fibrae membranosae**‘, deren eigentümliche, ihnen **beiden** innenwohnende Eigenschaften die **Spannung** und die **Erschlaffung** sind.“

Und so kommt man zu folgenden Schluss: „Zu den hervorragendsten fibrösen Gebilden des Körpers gehört die **Dura mater**, der Baglivi eine muskulöse Struktur vindicirt (zueignet). Die **Dura mater** wirkt auch als Muskel, indem sie, bald gespannt, bald erschlafft, das Gehirn wechselnd comprimirt und dadurch die systolischen und diastolischen Bewe-

¹⁾ Es scheint uns – besonders im Zusammenhang mit der am Ende des 18. Jahrhunderts beginnenden „modernen, kausalen Medizin“ – die Wahl von Körpergewebe anstatt der Körperflüssigkeit als Ort der Entstehung der Krankheiten moderner, etwas fortschrittlicher. Doch mussten wir nachschlagen wegen der oben angeführten „**Solidarpathologie**“. Im „*Reallexikon der Medizin*“ (Urban&Schwarzenberg, 1977) finden wir nun – überraschend – den Hinweis, dass dieser Begriff „erstmalig von Asklepiades von Bythynien (1. Jahrhundert vor Chr.) verwendet wurde, eine Lehre, der zur Folge alle Krankheiten auf einer fehlerhaften Beschaffenheit der **festen Körperbestandteile** beruhen (und die in ihrer Zusammensetzung unveränderten Körperflüssigkeiten nur eine passive Rolle spielen).“ Bezüglich der „Humoralpathologie“ („Dyskrasie“) finden wir Folgendes erwähnt: „von den Hippokratikern aus Babylon und Ägypten übernommene, von Galen ausgebaute, die abendländische Medizin bis in die Neuzeit beherrschende Krankheitslehre, die die Ursache aller Krankheiten in einer Schädigung oder **fehlerhaften Mischung der Körpersäfte** (Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle) sieht.“ Und so möchten wir – erstens – fragen, ob es denn wirklich möglich ist, dass etwa beim Gesunden so eine Mischung von z. B. von Schleim aus dem Magendarmtrakt oder den Bronchien mit dem Blut (der Zirkulation) das Leben nicht gefährden würde. Im Übrigen haben wir jetzt – neben dem Blut – ganz andere Körperflüssigkeiten: die extrazelluläre und die intrazelluläre Flüssigkeit, die von einander durch die Zellwand getrennt sind, was sehr wichtig ist.

gungen desselben hervorruft. **Dies kann man besonders gut bei neugeborenen Kindern, bei Schädelwunden und nach Ansägen der Schädeldecke bei neugeborenen Lämmern beobachten.** Baglivi nennt mit Bezug auf diese Funktion die Dura mater als das **'cor cerebri villis membranacea compositum'**. Wie das Herz das Blut, so treibt die Dura mater den **Nervengeist²⁾**, den sie bei der aus Corticaldrüsen des Gehirns auspresst, in alle Körperteile. Baglivi geht in seiner Hypothese vom **Gehirnherz** noch weiter und meint, dass überhaupt die ganze Herzbewegung, welche nach ihm nur noch durch einen Impuls vom Gehirn aus zu Stande kommt, möglicherweise von der **Systole** und **Diastole** der **Dura mater** abhängt.

Was Baglivi (und wie wir gleich hören werden, dass es noch einen Zweiten gibt, der sich mit dem „Gehirnherz“ beschäftigte) uns hier vorlegt, kann schon nach den Bidloo'schen Untersuchungen²⁾ nicht stimmen, denn dieser „Spiritus animales“ oder „Nervengeist“ scheint nur das Produkt einer der zahlreichen „klassische medizinischen Theorien“ gewesen zu sein. Außerdem kann man das Gehirn (im Aufbau) nicht so ohne weiteres mit einem Schwamm vergleichen. Letzterer besteht aus wenig Material und vielen Luftlöchern, die man daher leicht mit der Hand zusammendrücken kann und – mit der Hand – in eine bestimmte Richtung pressen könnte. Wie sollte dies aber der Dura mater gelingen. Denn selbst wenn Baglivi elastische Fasern in ihr gefunden hätte, hätte dies nicht genügt. Für das Ausdrücken eines Schwammes steht die Muskulatur von einem oder beider Arme des „Untersuchers“ zur Verfügung. Aus der Publikation von Salomon konnten wir entnehmen, dass sich Baglivi sehr eingehend mit der Arbeit Willem Harvey

beschäftigt hat und zum Schluss kam, was für eine große Leistung von Harvey dies war: „... einer Arbeit, die mit sorgfältigsten und unermüdlichen Untersuchungen ausgeführt wurde, deren Resultat so gewaltig war, dass man die ganze medizinische Anschauungsweise **reformieren** musste.“ Dabei war mit Harvey die Untersuchung des Blutkreislaufes noch gar nicht völlig abgeschlossen. Es war mein „Freund Marcello Malpighi“, der den Kapillarkreislauf, die wichtige Verbindung zwischen den Arterien und den Venen entdeckte. **Richard Lower** (1631-1691) trug Wesentliches zum Gasaustausch in der Lunge bei, und der 19jährige Schwede (der später so berühmte) **Olof Rudbeck** (1630-1702) beschrieb – auf Grund von 400 Tierexperimenten – den Lymphkreislauf und man sollte nicht auf **Giovanni Alfonso Borelli** (1608-1679), dem damaligen Meister der Muskel-Physiologie, vergessen, der mit dem Herzmuskel einen der „bemerkenswertesten“ Muskel fand. Das Herz hat Klappen und zum Teil auch die Venen, d. h., dass in der Konstruktion des Herz-Gefäßsystems – trotz einfacher Muskelkontraktion – die Strömungsrichtung des Blutes in den Gefäßen garantiert ist. Da Bidloo zeigen konnte, dass die Aufträge vom Gehirn nicht mittels Flüssigkeit in den Nerven („Spiritus animales“, „Nervengeist“), und die Nerven im Inneren nicht Flüssigkeit, sondern angefüllt sind mit („Massen feinsten Fasern“) wird, bleibt kaum mehr was über, das verwandt wäre mit einem „Kreislauf“.

Es ist daher schwer, sich die Dura mater als „**Herz** des Gehirns“ vorzustellen. Der Hinweis auf das Spüren von Pulsschlägen am Kopf kleiner Kinder und junger Tiere – mit noch offenen Fontanellen – als Beweis für dieses „Herz des Gehirns“ ist eigentlich eines Baglivi nicht würdig! Natürlich spürt man Pulsschläge, aber die stammen von dem („normalen“) Herz-Kreislauf-System.

Aber es interessiert uns – natürlich – diese „Aussage“ von Baglivi nicht allzu sehr, sondern vielmehr die Frage, welche Folge dies für Baglivi haben würde. Er wurde des Plagiats beschuldigt:

Wie Salomon schreibt: „... hatte nämlich zur selben Zeit wie Baglivi der **Professor Antonio Pacchioni** (1665-1726) <gleichfalls in Rom, im Vatikan ärztlich tätig> ganz ähnliche *Lucubrationen* <nächtliches Forschen> über die *Function der harten Hirnhaut veröffentlicht und es wurde behauptet, Baglivi habe die Hypothese von diesem Forscher*

mitgeteilt erhalten und als die seine ausgegeben.“ Der Autor der Biographie von Baglivi, der Medizinhistoriker Max Salomon, verteidigt – natürlich – Baglivi: „Diese Beschuldigung scheint denn doch nicht genügend substantiiert <gesetzlich ausreichend> zu sein.“ Man kann dies aber auch anders sehen: Wir erinnern uns an den ersten Teil unserer Biographie von Baglivi (NÖGU 50, 2014), dass dieser von den älteren Ärzten im Vatikan sehr unterstützt wurde, insbesondere auch von Professor Pacchioni und dass dieser (offensichtlich als „Galenischer Professor“) seinem jungen Kollegen Baglivi mitteilte, dass sein früherer Chef (der berühmte Malpighi, damals die medizinische Nummer 1 im Vatikan) wiederholt und bekannt Schwierigkeiten mit den „Galenischen Professoren“ hatte. Daraufhin hatte dann auch Baglivi – in Rom – keine freundschaftliche Beziehung mehr zu seinem früheren Chef. Wir müssen daher annehmen, dass auch Baglivi ein „Galeniker“ geworden war. Und wahrscheinlich gab es deshalb keine weiteren Untersuchungen zu diesem Fall.

Ein anderer Fall, denn Salomon erwähnt, kann nicht so leicht geschlichtet werden, denn der Kläger ist niemand geringerer als **Albrecht von Haller** (1708-1777). Dieser meint: „*Baglivi habe den Bericht Malpighi's über dessen Beobachtungen der Blutcirculation am lebenden Frosche unter dem Mikroskope ohne Nennung des Namens des Autors ... fast wörtlich nachgeschrieben.*“ Als Autor der Biographie von Baglivi verteidigt er diesen, aber macht es sich dabei relativ leicht. Salomon schreibt 1885 in der „Münchener medizinischen Wochenschrift“: „... so ist wohl als wahrscheinlich anzunehmen, dass Baglivi bei Malpighi's Vorlesungen und Experimenten in Bologna sich Notizen gemacht und später die Experimente selbst ausgeführt hat. Dafür spricht auch, dass seine Untersuchungen gegen die Malpighi'schen mannigfach variiert und erweitert sind.“ Hier gibt es kaum Hilfe von Galenikern und auch sein Biograph (Salomon) kann hier nicht helfen. Vielleicht hätte Malpighi noch helfen können. Die Entdeckung der Kapillaren war so wichtig und ist so bekannt, dass man annehmen kann, dass von dem, wer immer darüber studiert und experimentieren will, man annehmen darf, dass dieser Bereich zuerst von Malpighi betreten wurde.

Malpighi ist am 29. Dezember 1694 infolge einer zweiten Apoplexie gestorben. Mit der Sektion dieses großen Arztes und Wissenschaftlers wurde

²⁾ Man war der Meinung, die Impulse der „zentralen neurologischen Abschnitte“ durch Flüssigkeit in den Nerven weitergeleitet würde. Diese Flüssigkeit heißt im „Biographischen Lexikon hervorragender Ärzte“ „Spiritus animales“ und bei Salomon heißt diese Flüssigkeit, wie erwähnt, der „Nervengeist“. Es war **Professor Govert Bidloo**, der von London nach Holland zurückgekehrte ehemalige Leibarzt (eines „Oraniers“) des englischen Königs Willem III., der an der Universität Leiden – zwischen wahrscheinlich 1703-1713 und offensichtlich erstmalig – „bei seinen Untersuchungen in den Nerven **keine Flüssigkeit** („Spiritus animales“ oder „Nervengeist“) – wie bisher angenommen – fand, sondern die Nerven waren vielmehr aus **Massen feiner Fasern zusammengesetzt**.“ Dies weist darauf hin, dass die Annahme, dass „Aufträge“ (Befehle) aus Gehirn und Rückenmark mittels Flüssigkeit an ihr „Endziel“ gebracht werden, daher nicht stimmen kann.

Baglivi betraut. Dazu schreibt Salomon: „Ueber die Krankheit und den Leichenbefund seines berühmten Lehrers berichtet Baglivi in einem auffallend kühlen, gleichgültigem Tone, der auf eine tiefe Entfremdung zwischen den beiden Gelehrten schließen lässt.“

Baglivi entschloss sich jetzt, in seine Heimat zurückzukehren. Jedoch **Papst Innozenz XII.** bemühte sich, ihm dies auszureden, weil er ihn als Arzt sehr schätzte und auch seine Familie, noch aus der Zeit als er noch Kardinal in Bologna war. Er versprach ihm die Professur der berühmten Anatomie von **Giovanni Maria Lancisi** (1654-1720) in Rom zu übernehmen. 1696 ernannte Innozenz XII. Professor Lancisi zum ersten

Professor für klinische Medizin, der ein sehr früher und angesehener Kardiologe wurde. Baglivi übernahm, als Nachfolger von Lancisi, die berühmte Anatomie (und Chirurgie) in Rom.

Im „*Biographischen Lexikon hervorragender Ärzte ect.*“ schreibt Salomon: „*Sein Lebenslauf gestaltete sich in der Folge sehr günstig. Er zählte zu den beliebtesten Professoren und Aerzten, seine Vorlesungen zogen durch geistreichen Inhalt und eleganter Form von weit her zahlreiche Schüler, und Anfangs 1701 wurde ihm der Lehrstuhl für theoretische Medizin übertragen; allein nicht lange sollte Baglivi sich seines Glückes freuen. Im Herbst 1705 erkrankte er an einem chronischen Unterleibsleiden, mit*

hinzutretendem Ascites, dem er am 17. Juni 1707 im Alter von nur 38 Jahren und 9 Monaten, erlag.“

Die Biographie, die Max Salomon über seinen – offensichtlichen – „Lieblingsarzt“ geschrieben hat, ist schon bemerkenswert: Wir möchten mit einem Zitat von Salomon schließen: „*Baglivi gehört zu den hervorragendsten Erscheinungen in der Geschichte der Medizin. Begabt mit durchdringendem logischen Verstande, productivem Ingenium <natürlichem Verstand>, wissenschaftlicher Selbständigkeit und eisernem Fleisse ...*“

Univ. Doz. Dr. Peter P. Figdor
Urologisches Archiv Wien der ÖGU
Landstraßer Hauptstraße 148/1/G1
1030 Wien

ANKÜNDIGUNG:

Hauptthema NÖGU Nr. 53 (Juni 2016)

Prostatakarzinom

Fachinformation von Umschlagseite 4

Inkontan 15 mg/30 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 15 mg/30mg Trosipiumchlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich); E 171 (Titandioxid), Hypromellose. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Trosipiumchlorid oder einen der sonstigen Bestandteile, Harnverhaltung, nicht ausreichend behandeltes oder unbehandeltes Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmie, Myasthenia gravis, schwerer chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), toxischem Megakolon, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²). Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Urologika, inkl. Spasmolytika, ATC-Code: G04B D09. Inhaber der Zulassung: Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., A-6067 Absam/Tirol Abgabe: Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 04/2014.

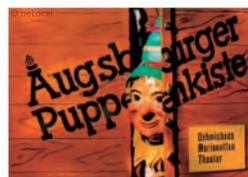
42. Gemeinsame Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie



2.- 4. Juni 2016 Kongress am Park Augsburg

Tagungspräsidentin:
Prof. Dorothea Weckermann
Klinikum Augsburg,
Urologische Klinik

Weitere Informationen unter:
www.uro-tagung.de



Termine

14.-16. 1. 2016, Fuschl am See
18. Andrologischer Winterworkshop
www.andrologie.at

23. 1. 2016, Wien
Gemeinsame Sitzung des AUO und des AK Prostata der ÖGU
www.urocampus.at

29. 1. 2016, Wien
Urothelial Carcinoma Meeting
<http://bladdercancervienna2016.com>

4.-5. 2. 2016, Hall in Tirol
Minimally Invasive Percutaneous Stone Therapy Clinical Workshop
hall.ur.sekretariat@tirol-kliniken.at

11.-15. 3. 2016, München, D
EAU 2016
<http://eaumunich2016.uroweb.org/>

6.-9. 4. 2016,
Steinhaus im Ahrntal, I
49. Alpenländisches Urologensymposium
simonetta.colombo@highstyle.it

14.-15. 4. 2016, Hall in Tirol
Minimally Invasive Percutaneous Stone Therapy Clinical Workshop
hall.ur.sekretariat@tirol-kliniken.at

28.-30. 4. 2016, Dresden, D
UroAktuell 2016
www.uro-akademie.de

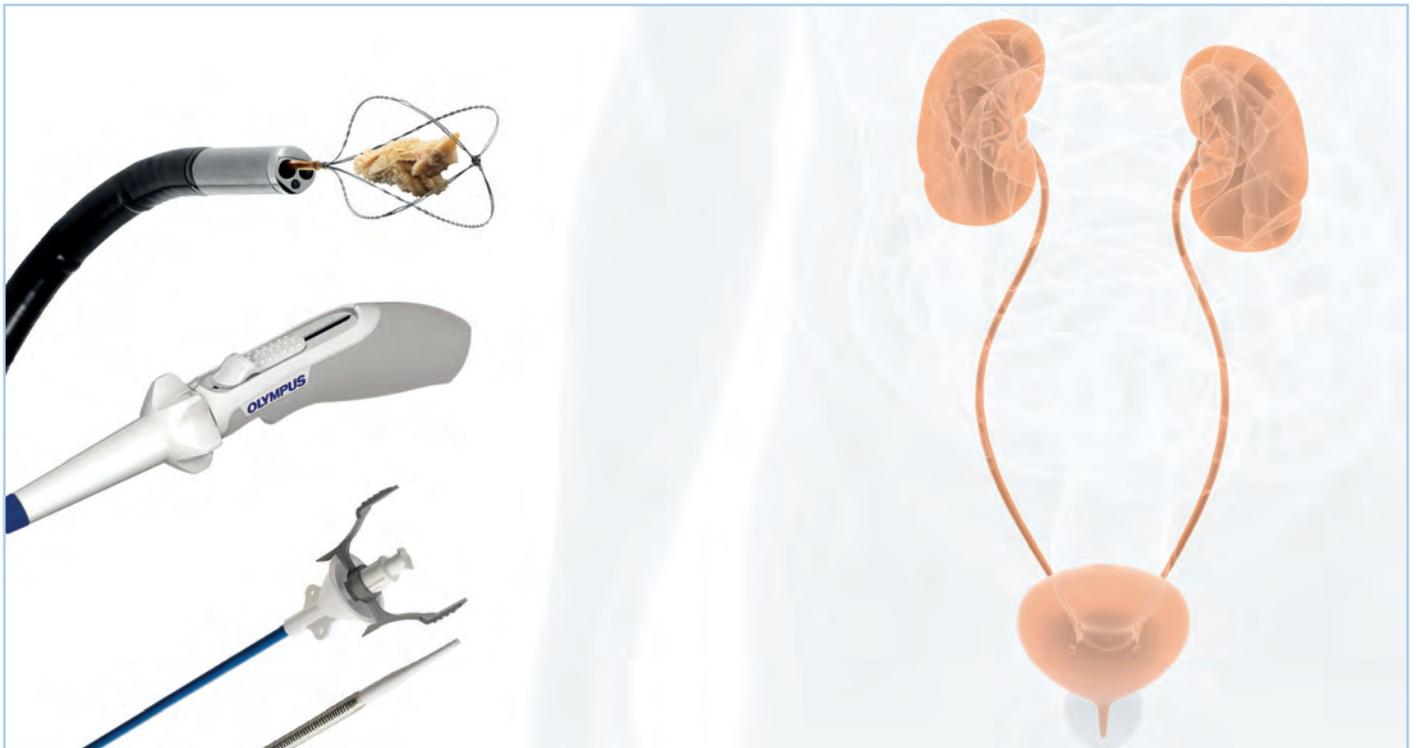
6.-10. 5. 2016, San Diego, USA
AUA 2016 Annual Meeting
www.aua2016.org/

2.-4. 6. 2016, Augsburg, D
42. Gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) und der Bayerischen Urologenvereinigung
www.uro-tagung.de

28. 9.-1. 10. 2016, Leipzig, D
68. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
www.dgu-kongress.de

4.-5. 11. 2016, Linz
Fortbildungstagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie
www.uro.at

Effiziente Steinbehandlung



Vom Zugang über die Zertrümmerung bis zur Entfernung von Steinen im Harntrakt bietet Olympus jetzt ein komplettes Sortiment hochwertiger Instrumente für die Steintherapie an. Neueste Technik und Verbesserungen im Detail sorgen für mehr Effizienz.

Einen sicheren Zugang zum Ureter oder zur Niere gewährleisten verschiedene Nitinol- und PTFE-Führungsdrähte. Der

knickstabile Nitinol-Kern und die hydrophile Beschichtung des Sure-Gliders erleichtern zudem den Erstzugang. Darüber hinaus erlauben die UroPass Ureter-Zugangsschäfte eine einfache Platzierung und das atraumatische Einführen von Endoskopen und Instrumenten.

Mit dem neuen ShockPulse-SE Lithotriktor bietet Olympus jetzt ein Instrument, das sowohl Ultraschall- als auch mecha-

nische Stoßwellen erzeugt und selbst härteste Steinlasten effektiv zertrümmert. Einhändige Bedienung und eine große Auswahl an Sonden für starre Ureteroskopie und PCNL sind weitere Vorteile des Systems.

Die Entfernung von Steinfragmenten aus der Niere erleichtern die neuen spitzenlosen Nitinol-Körbchen Ultra-Catch und X-Catch, die selbst unter stärkster Belastung in Form bleiben.



Bei Fragen oder weiterem Informationsbedarf wenden Sie sich bitte an:

Olympus Austria GmbH
 Medical Systems
 Roman Haslauer
 Shuttleworthstraße 25
 1210 Wien
 Tel.: +43-676 / 973 68 21
 Fax: +43-1 / 291 01-222
 E-Mail: roman.haslauer@olympus.at
 www.olympus.at

Was heißt Lebensqualität?

Laut einer US-Befragung von 1.000 Prostatakarzinom-Patienten wurde der Erhalt der Lebensqualität als vorrangiges Therapieziel (45%), gefolgt von Lebensverlängerung (29%) und Verzögerung der Progression (13%) angegeben [1]. Doch was steht hinter diesem generischen Begriff? Fakt ist, dass die Lebensqualität stark mit der onkologischen Erkrankung, aber auch mit der Verträglichkeit bzw. den Nebenwirkungen der tumorspezifischen Behandlung zusammenhängt. Damit verbunden ist einerseits Fatigue: Sie hat sich nicht nur als eine der am häufigsten auftretenden Nebenwirkung herauskristallisiert [2], Fatigue wird von Patienten auch als beeinträchtigender beschrieben als andere Nebenwirkungen wie beispielsweise Schmerz [3]. Andererseits haben Krebspatienten auch ein höheres Risiko für Stürze, welche unter anderen durch kognitive Einschränkungen, Fatigue oder sonstige Arzneimittel-Nebenwirkungen begünstigt werden können [4,5].

Fatigue: Mehr als nur Müdigkeit [6]

Fatigue wurde in der Vergangenheit oft nicht diagnostiziert, erfasst und behandelt. Um das Bewusstsein für dieses komplexe Erschöpfungssyndrom zu erhöhen, haben Leitlinien wie die National Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) Empfehlungen für die Patientenaufklärung und gezielte Beachtung der Fatigue entwickelt [7]. Denn Fatigue ist mehr als nur Müdigkeit. Es handelt sich um ein Zusammenspiel vieler Faktoren wie Inaktivität, fehlender Regeneration, Hilflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Depression bis hin zur Berufsunfähigkeit [6]. Auch andere Fachgesellschaften haben die Ernsthaftigkeit des Fatigue-Syndroms erkannt. Das deutsche

Leitlinienprogramm Onkologie gibt beispielsweise in ihrer „S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ die klare Empfehlung, die Fatigue regelmäßig und systematisch zu hinterfragen und den Patienten im Bedarfsfall angemessen zu betreuen bzw. zu behandeln (siehe Tabelle) [8].

Ursachen von Fatigue

Fatigue kann mehrere Ursachen haben. Zum einen kann sie auf die Tumorerkrankung zurückgeführt werden (Tumor-assoziierte Fatigue). Bleibt man beim Beispiel des Prostatakarzinoms, so ist bekannt, dass Fatigue oft bereits während der Androgendeprivationstherapie (ADT) auftritt. Auch im fortgeschrittenen Sta-

dium (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom [mCRPC]) ist Fatigue eine häufige Nebenwirkung. Andererseits kann Fatigue aber auch (zusätzlich) durch bestimmte Substanzen hervorgerufen werden (Arzneimittel-assoziierte Fatigue) [9]. Nebenwirkungen, die auf das Arzneimittel zurückzuführen sind, sind in der jeweiligen Fachinformation angeführt [10].

Stürze als mögliche Folge kognitiver Einschränkungen und Fatigue [4,5]

Im Durchschnitt stürzt ein Drittel der über 65-Jährigen mindestens einmal pro Jahr, mehr als die Hälfte wiederholt [4]. Stürze können bei älteren Krebspatienten durch viele Faktoren begünstigt

S3-Guidelines, Langversion Prostatakarzinom 2014 [8]: Empfehlung zur Lebensqualität und deren Erfassung

Empfohlen wird ein modulares Messkonzept der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Kernfragebogen QLQ-C30:

Erhebung allgemeiner Aspekte der Lebensqualität anhand der Dimensionen:

- Allgemeine somatische Beschwerden (z.B. Müdigkeit, Schlafstörungen)
- Schmerzen
- Emotionale Befindlichkeit
- Kognitives Befinden
- Arbeitsfähigkeit
- Soziale Belastung
- Finanzielle Belastung
- Globale Lebensqualität

Modul PR-25:

Für das Prostatakarzinom spezifische Symptome und Befindlichkeiten mit den Schwerpunkten:

- 1. Miktion (9 Fragen)
- 2. Darmfunktion (4 Fragen)
- 3. Sexualfunktion (7 Fragen)

Hintergrundinformation:

Die Zielgröße Lebensqualität rückt bei der Beurteilung therapeutischer Maßnahmen immer mehr in den Vordergrund. Für Prostatakarzinom-Patienten kann die Lebensqualität sogar eine höhere Bedeutung erlangen als klassische „harte“ Endpunkte.

werden, darunter kognitive Einschränkungen, Fatigue, Arzneimittel-Nebenwirkungen, schlechte Motorik (Gehprobleme) und Depressionen. Auswirkungen können weitreichend sein: 5-10% führen zu einer Fraktur, Kopfverletzung oder Prellung, vermehrte Krankenhausaufenthalte, erhöhte Hilfsbedürftigkeit sind weitere mögliche Folgen. All diese Faktoren wirken sich auch auf eine geringere Lebensqualität aus [4,5].

Lebensqualität zum Thema machen

Untersuchungen zeigen, dass die behandelnden Ärzte häufig funktionelle Einschränkungen und Symptomausprägungen anders einschätzen als ihre Patienten. Die oben genannten S3-Leitlinien weisen explizit darauf hin, in regelmäßigen Gesprächen das Patientenfeedback einzuholen. Denn ein Großteil der Patienten mit einem Prostatakarzinom wird im höheren Lebensalter diagnostiziert. Für diese Patienten kann die Lebensqualität sogar eine höhere Bedeutung erlangen als klassische „harte“ Endpunkte wie beispielsweise die reine Überlebenszeit. Als Messinstrument kön-

nen spezifische Fragebögen dienen. In der Leitlinie werden der Kernfragebogen QLQ-C30 und das Prostatakarzinommodul der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) maßgeblich empfohlen [8]. Als Vorbereitung auf diese Gespräche kann auch die jeweilige Fachinformation dienen, da diese Auskunft über alle Arzneimittel-spezifischen Nebenwirkungen gibt [10].

Literatur

[1] David Crawford et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: Analyses of survey data. *Urology* 1997; 50 (3): 366-372

[2] Petra Feyer et al. Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction – a prospective survey using the PAS-QOC questionnaire. *Support Care Cancer* 2008; 16:567-575

[3] P. Stone et al. Cancer-related Fatigue: Inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multicentre patient survey. *Annals of Oncology* 2000; 11: 971-975

[4] Nathalie Vande Walle et al. Fall predictors in older cancer patients: a multicenter prospective study. *BMC Geriatrics* 2014; 14:135-145

[5] Rebecca Allan-Gibbs. Falls and hospitalized patients with cancer: a review of the literature. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(6):784-792;

[6] Markus Horneber et al. Tumor-assoziierte Fatigue. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 9: 161-172

[7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Related Fatigue (Version 2/2015) unter http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf (abgerufen am: 22.7.2015)

8. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Langversion 3.0 Oktober 2014) unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf (abgerufen am 22.7.2015)

[9] Cora N Sternberg et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Annals of Oncology* 2012; 00:1-9

[10] European Commission. A guideline on summary of product characteristics (SmPC, September 2009) unter http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf (abgerufen am 27.7.2015)

Für weitere Informationen:



Janssen-Cilag Pharma GmbH
 Vorgartenstraße 206B
 1020 Wien
 Tel.: 01 / 610 30-30
 Fax: 01 / 616 12-41

PHATZY/0715/0003a

Wirkstoff: Trosipiumchlorid

Inkontan passt!



green
box

- + Nicht liquorgängig
- + Gut kombinierbar
- + Individuelle Dosierung durch Snap-Tab



Montavit

**HARNINKONTINENZ
INDIVIDUELL THERAPIEREN**

Fachinformation siehe Seite 59