

Journal für
Urologie und **Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Pathophysiologie des
Kollagenstoffwechsels bei Patienten
mit Induratio penis plastica (IPP)**

Lahme S, Bichler K-H, Feil G

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (4) (Ausgabe
für Schweiz), 6-10*

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (6) (Ausgabe
für Österreich), 7-12*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G 2022031116 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



PATHOPHYSIOLOGIE DES KOLLAGENSTOFFWECHSELS BEI PATIENTEN MIT INDURATIO PENIS PLASTICA (IPP)

Summary

The exact pathogenesis of Peyronie's disease (PD) is still unknown. Penile traumas, inflammatory diseases and hormonal disorders are discussed as potential reasons for the calcification of the dorsum penis. Histopathological investigations suggest, that the metabolism of the collagen tissue plays an important role. Another disease with similar alterations of the collagen tissue is the Dupuytren's disease (DD). A change in collagen type has been shown for these patients. As there is a high coincidence of PD and DD, a common reason in collagen metabolism is possible. Therefore we started an evaluation of parameters of the collagen metabolism in patients with Peyronie's disease. Additionally we performed investigations on the phenotype of α 1-proteinase-inhibitor (α 1-PI). A prospective study with 22 participants was performed. The patient population consisted of 11 patients with PD and 11 healthy controls. We measured the following biochemical para-

eters, which correspond to the collagen metabolism: procollagen III (P III P), PMN-elastase (PMN-E), fibronectin (FN), fibronectin-receptor (FN-R), and α 1-PI. Blood samples from the penis (corpus cavernosum) and from a peripheral vein were taken from each patient. There was no difference in PMN-E, P III P, FN and FN-R in all samples. There was no difference in penile and venous blood as well. But we found out a highly significant lower concentration of α 1-PI in patients with PD (158,55 mg/dl) than in controls (214,82 mg/dl) (fig. 1). We did not find any changings in α 1-PI phenotype (tab. 2). In conclusion one can summarize that a deficiency of α 1-PI can lead to a higher activity of serum proteases, such as PMN-E. This can result in a change of the collagen metabolism by an increased synthesis of collagen type III, that is found in PD. This general pathophysiologic factor may be completed by an additional local alteration of the tissue (fig. 2). We did not find any genetic determination of the reduction of α 1-PI activity.

für α ₁-PI im Hinblick auf das Vorliegen von genetisch determinierten Mangelallelen vorgenommen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu einem Kontrollkollektiv von 19 gesunden Probanden.

Die α ₁-PI Erniedrigung der IPP-Patienten ist signifikant und liegt unterhalb des Normalwertbereichs für die gesunde Population. Ein Mangel an α ₁-PI kann zur Aktivitätserhöhung der Proteasen und zum Umbau des Kollagen-gewebes führen. Möglicherweise kommt es zusammen mit einem lokal wirksamen Einflußfaktor schließlich zur dystrophen Kalzifikation. Die humangenetischen Untersuchungen sprechen nicht für eine genetische Determinierung des α ₁-PI-Mangels, sondern legen eine erworbene hepatische Störung nahe.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Pathogenese der IPP ist bis heute nicht geklärt. Histopathologische Untersuchungen zeigen, daß der Kollagenstoffwechsel eine Rolle spielt. Dies veranlaßte uns zur genauen Analyse der Kollagenstoffwechselformparameter bei IPP. Bei 11 Patienten mit IPP und 11 Kontrollpersonen wurden Kollagenstoffwechselformparameter (Prokollagen III [PIIIP], PMN-Elastase [PMN-E], Fibronektin [FN], Fibronektinrezeptor [FN-R]

und α ₁-Proteinase-Inhibitor [α ₁-PI]) im cavernösen und peripheren Blut bestimmt. PMN-E, PIIIP, FN und FN-R waren in den beiden Untersuchungsgruppen nicht unterschiedlich. Die peripher venösen unterschieden sich nicht von den cavernösen Blutproben. Sowohl im peripher venös (158,55 mg/dl) als auch im cavernös entnommenen Blut (168,29 mg/dl) war die Konzentration des α ₁-PI signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (214,82 mg/dl). An einem zweiten Kollektiv von 23 Patienten wurden Analysen des Phänotyps

EINLEITUNG

Das Krankheitsbild der Induratio penis plastica (IPP) wurde erstmals von Francois de La Peyronie als indurative Veränderung des Penis beschrieben [1]. Im Angelsächsischen wird auch die Bezeichnung „Peyronie's Disease“ verwandt. Als Synonym besteht auch der Begriff „penile Fibromatose“, der treffender zum Ausdruck bringt, daß es sich hier um eine Störung des Bindegewebstoffwechsels handelt. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 0,15 bis 1 % und Patienten zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt sind am häufigsten betroffen. Klinisch äußert sich die Erkrankung durch tastbare Indurationen im Bereich des Dorsum

penis, die bei Fortschreiten der Erkrankung zur Penisdeviation führen können. Die Veränderungen können zu Schmerzhaftigkeit und Unfähigkeit zur Kohabitation führen. Bis heute ist die Genese der Erkrankung nicht geklärt. Auffällig ist die hohe Koinzidenz mit dem M. Dupuytren von 20 % [2]. Morphologisch handelt es sich beim M. Dupuytren um eine verwandte Erkrankung, die durch Schrumpfung des kollagenen Bindegewebes der Beugesehnen zum Streckdefizit der betroffenen Finger führt. Bis heute bestehen keine gesicherten Erkenntnisse zu Ätiologie und Pathogenese der IPP. Insofern bestehen bisher nur empirische therapeutische Ansätze, die wenig zufriedenstellende Behandlungsergebnisse aufweisen.

Ursächlich werden für die Entstehung der IPP bislang Penistraumata, entzündliche Veränderungen und hormonelle Störungen diskutiert [2–6]. Im frühen Stadium der IPP kommt es zunächst zu einer Vaskulitis, bei der perivas-

kuläre, entzündliche Infiltrate zwischen der Tunica albuginea und den Sinusoiden der Corpora cavernosa gefunden werden. Erst sekundär kommt es dann zur Fibrose mit Neigung zur dystrophen Kalzifikation. Histologische Untersuchungen bei der IPP und beim M. Dupuytren legen nahe, daß eine Störung des Kollagenstoffwechsels als Ursache in Frage kommt. Es konnte gezeigt werden, daß in Plaques der IPP überwiegend fibröses Bindegewebe (Kollagentyp III) vorkommt, das durch Umwandlung aus dem Kollagentyp I hervorgegangen ist. Allerdings ist bis heute vollkommen unklar, welcher pathophysiologische Prozeß diese Störung des Kollagenstoffwechsels auslöst. Zur Untersuchung der Frage, welche laborchemischen Veränderungen des Kollagenstoffwechsels bei Patienten mit Induratio penis plastica gefunden werden, führten wir eine systematische Suche nach Störungen des Kollagenstoffwechsels bei diesen Patienten durch.

PATIENTEN UND METHODIK

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung wurden bei insgesamt 11 Patienten mit klinisch gesicherter IPP und 11 Patienten ohne IPP die für den Kollagenstoffwechsel relevanten Parameter bestimmt. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: Anamnese, klinische Beschwerden, klinische Untersuchung, Sonographie des Penis, Schwellkörperinjektionstest zur Beurteilung der Deviation, venöse und intracavernöse Blutabnahme. Die daraus untersuchten Parameter sind in Tabelle 1 mit ihren entsprechenden Bestimmungsmethoden aufgeführt. Es handelt sich um Substanzen, die im Zusammenhang mit der Kollagenbildung stehen.

Die Laborparameter wurden nach Durchführung der deskriptiven Statistik mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney für unabhängige Stichproben auf die

Tabelle 1: Bestimmungsmethoden der untersuchten Parameter zum Kollagenstoffwechsel

Laborparameter	Bestimmungsmethode	Hersteller
Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)	ELISA (high sensitive)	DPC-Biermann, Bad Nauheim
Fibronectin (FN)	Radiale Immundiffusion	Behringwerke, Marburg
Fibronectin-Rezeptor (FN-R)	EIA	Takara, dianova, Hamburg
Gelatinase (mmp 8)	} ELISA	Prof. Tscheche, Universität-GHS Essen
Kollagenase (mmp 9)		
Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)		
Prokollagen-III-Peptid (PIIIP)	RIA	Isotopendiagnostik CIS GmbH, Dreieich
α_1 -Proteinase-Inhibitor (α_1 -PI)	Turbidimetrie	Behringwerke, Marburg
Gesamteiweiß	Biuret-Methode	Boehringer Mannheim, Mannheim
Glutathionperoxidase	gekoppelter enzymatischer Test	Fa. Sigma, Deisenhofen (D)
C-reaktives Protein	Turbidimetrie	Behringwerke, Marburg
Polymorphkernige neutrophile Granulozyten-Elastase (PMN-Elastase)	EIA	Fa. Merck, Darmstadt
Blutbild, Elektrolyte, GOT, GGT, GPT, AP		

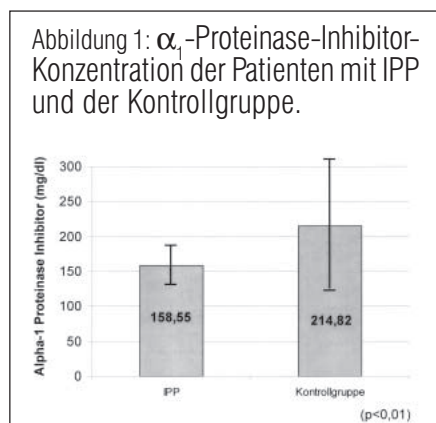
Signifikanz der Unterschiede ihrer arithmetischen Mittelwerte überprüft. Dabei wurde die Korrektur bei Mehrfachtestung berücksichtigt [7].

Bei Patienten mit Indikation zur Plaqueexzision und Operation nach Nesbit wegen einer Penisdeviation wurde eine histologische Untersuchung der exzidierten Plaques mit semiquantitativer immunhistochemischer Darstellung der Kollagentypen vorgenommen.

Des weiteren erfolgte an einem erweiterten Kollektiv von 23 Patienten mit IPP sowie 19 Kontrollpersonen eine human-genetische Untersuchung. Dabei wurden durch Gelelektrophorese die Mangelallele für α_1 -PI bestimmt. Durch Permutationstest wurde die Abweichung in der Häufigkeit der Mangelallele auf ihre Signifikanz geprüft.

ERGEBNISSE

Von allen bestimmten Laborparametern zeigte nur α_1 -PI bei Patienten mit IPP einen reduzierten Serumspiegel im Vergleich



zur Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und zeigte sich gleichermaßen im peripher-venös und cavernös entnommenen Blut (Abb. 1). Die Vorstufe des Kollagentyps III, das Prokollagen-III-Peptid (PIIIP), war nicht erhöht. Auffällig war außerdem eine erhöhte Konzentration von Fibronectin-Rezeptor (FN-R) der IPP-Patienten im venösen und cavernösen Blut. FN war in beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Ergebnisse der allgemeinen Labordiagnostik für rotes und weißes Blutbild, ausscheidungs-pflichtige Substanzen, Elektrolyte, Leberwerte und Gerinnung waren im Vergleich der IPP-Gruppe zur Kontrollgruppe ohne Unterschied. Insbesondere bestand bei keinem Patienten mit IPP ein Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung. Auch eine manifeste Leberfunktionsstörung konnte bei allen IPP-Patienten durch unauffällige Leberwerte ausgeschlossen werden (Tab. 1).

DISKUSSION

Die Koinzidenz von Dupuytren'scher Kontraktur und IPP legt eine gemeinsame pathophysiologische Grundlage der Erkrankungen nahe. Unterstützt wird diese Hypothese durch ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild mit strangförmigen Indurationen. Sowohl die Veränderungen der Beugesehnen beim M. Dupuytren als auch die Indurationen zwischen Tunica albuginea und Corpus cavernosum führen konsekutiv zu einem Schrumpfungsprozeß, der in dem einen Fall zur

Bewegungseinschränkung der Finger und im anderen Fall zu einer Penisdeviation mit Unfähigkeit zur Kohabitation führt. Auch das histomorphologische Bild der beiden Erkrankungen ist ähnlich; die IPP beginnt in der Regel mit einer progressiven Vaskulitis mit perivaskulären entzündlichen Infiltraten zwischen der Tunica albuginea und den Sinusoiden der Corpora cavernosa. Erst sekundär kommt es zur Fibrose mit Neigung zur dystrophen Kalzifikation. Begleitend kommt es zur Umwandlung der glatten Muskelzellen des Corpus cavernosum zu kollagenen Fasern. Eine Neusynthese von Typ III-Kollagen auf Kosten des Typ I-Kollagens, d. h. daß sich das Verhältnis von Typ I zu Typ III-Kollagen ändert, ist in Analogie zu den Störungen des Kollagenstoffwechsels beim M. Dupuytren anzunehmen. So wurde beim M. Dupuytren eine Steigerung des Anteils an Typ III-Kollagen der betroffenen Sehnen von 2 % bei gesunden Probanden auf 15 % bei Patienten mit M. Dupuytren beschrieben [8]. Die histomorphologische Untersuchung einer bei der Operation entnommenen Gewebprobe eines unserer hier untersuchten Patienten zeigt die Abbildung 3.

Wir fanden als auffälligstes Ergebnis eine signifikante Senkung von α_1 -Proteinase-Inhibitor bei Patienten mit IPP. α_1 -PI zählt zu den Akute Phase-Proteinen und wird in der Leber synthetisiert. Seine Funktion besteht in der Aktivitätsverminderung von Proteasen. Unter anderem wird auch die Aktivität der PMN-Elastase inhibiert. Dieses Enzym greift in die Proteolyse ein und verhindert letztlich die Bildung von Typ III-

Kollagen (fibrösem Kollagen). Ein Mangel an α_1 -PI wird daher zu einer Steigerung der Proteolyse und damit zu einer Störung der Kollagenbildung führen (Abb. 2).

Insgesamt sind mehr als 40 verschiedene Allele und Subtypen-allele bekannt, die für die Bildung von α_1 -PI verantwortlich sind. 7 dieser Allele sind sogenannte Mangelallele und kodieren eine verminderte α_1 -PI Aktivität. Klinisch manifeste Symptome treten gesichert bei einer α_1 -PI Konzentration von 30–40 % der Norm in Form von Lungen- und Leberveränderungen auf (Ikterus prolongatus, Hepatitis unklarer Genese, Lungenemphysem bei Erwachsenen und Leberzirrhose) [9, 10].

Die von uns festgestellte Erniedrigung des Spiegels an α_1 -PI liegt mit 158 mg/dl unterhalb der Norm (Normalwert: 190–350 mg/dl). Damit liegen die von uns für IPP-Patienten bestimmten Werte innerhalb der Grenzen, die für einen leichten Mangel an α_1 -PI sprechen. Diese Laborkonstellation betrifft ca. 7 % der Bevölkerung. Die humangenetischen Untersuchungen konnten allerdings keine Häufung von Mangelallelen bei diesen Patienten nachweisen. Dies spricht dafür, daß die gefundene Erniedrigung der α_1 -PI-Konzentration eine erworbene Synthesestörung der Leber ist (Tab. 2).

Das PIIP (N-terminales Ende des Kollagens Typ III) gilt als Maß der Neusynthese von Kollagen Typ III. Es war in unseren Untersuchungen nicht verändert, d. h. eine Neubiosynthese von Typ III-Kollagen konnte bei den IPP-Patienten auf diesem Wege nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise ist der Nachweis von erhöhtem PIIP nach Ausbildung des Prozesses zumindestens im peripheren bzw. cavernösen Blut nicht möglich.

Die Ergebnisse der Fibronectin-Bestimmungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen IPP- und Kontrollgruppe. Da Fibronectin als Parameter für inflammatorische Prozesse gilt, ergibt sich diesbezüglich auch kein Hinweis auf einen floriden lokal-entzündlichen Prozeß als Ursache der IPP.

Wie bei der Dupuytren'schen Kontraktur, so ist auch bei der IPP die lokale Veränderung mit ihren

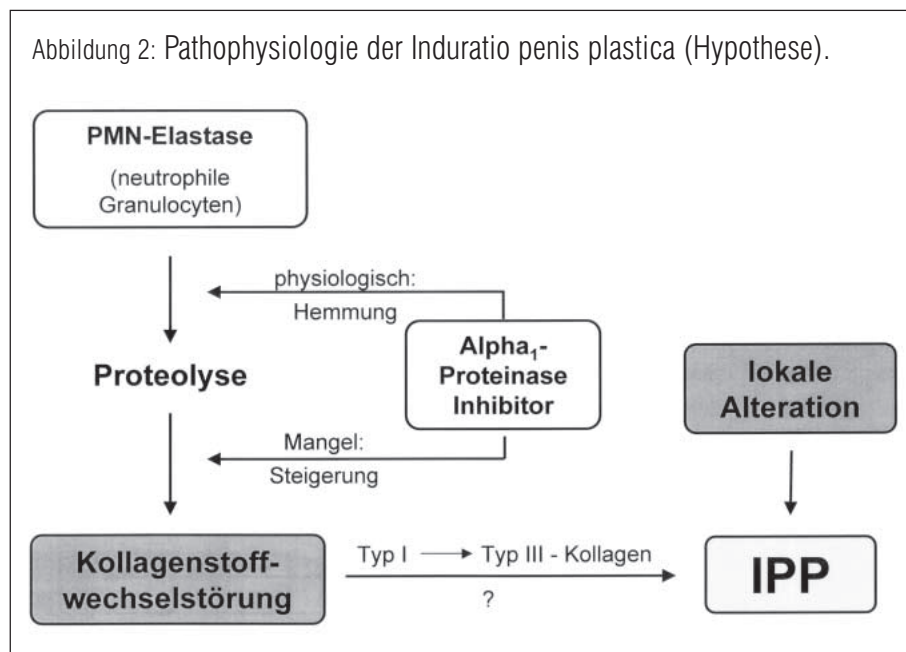


Tabelle 2: Häufigkeit der Mangelallele (S, Z) für α_1 -PI bei IPP-Patienten und gesunden Probanden

Genotyp	M/M	M/S	S/S	M/Z	Gesamt
IPP	23	4	0	0	27
Kontrolle	16	2	1	0	19
Gesamt	39	6	1	0	46



Dr. med. Sven Lahme

Geboren 1964. Studium der Humanmedizin von 1983 bis 1990 an der Ruhruniversität Bochum und an der Universität-Gesamthochschule Essen. 1993 Promotion an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 1990 bis 1991 Arzt im Praktikum. Von 1991 bis 1992 Assistenzarzt an der Urologischen Abteilung des Bundeswehrzentralkrankenhauses. Von 1992 bis 1993 Leiter des Sanitätsbereiches Inst Btl 120 und Nsch Btl 110 in Rheine. Von 1993 bis 1996 Assistenzarzt an der Urologischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. K.-H. Bichler), anschließend Prüfung zum Facharzt für Urologie. Seit Dezember 1996 Oberarzt der Urologischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Forschungsschwerpunkte: Harnsteinleiden (Diagnostik, Therapie, Metaphylaxe und Kausalgenese), IPP (Pathophysiologie, operative Therapie), Blasenkarzinom (Diagnostik, Therapie).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Sven Lahme
Oberarzt der Abteilung für Urologie,
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
D-72076 Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3
e-mail: sven.lahme@med.uni-tuebingen.de



Stellen des Körpers. Wahrscheinlicher handelt es sich bei der lokalen Fibromatose um ein multifaktorielles Geschehen. Die hier vorgelegten Untersuchungen legen den Verdacht nahe, daß systemisch prädisponierend ein Mangel an α_1 -PI und damit eine indirekt erhöhte Aktivität an PMN-Elastase eine wichtige Rolle spielt.

Literatur:

1. Chesney J. Peyronie's Disease. Br J Urol 1975; 47: 209–18.
2. Wagenknecht LV, Meyer WH, Wiskemann A. Wertigkeit verschiedener Therapieverfahren bei Induratio penis plastica. Urol Int 1982; 37: 335–48.
3. Hasche-Klünder R. Zur Behandlung der Induratio penis plastica mit paraaminobezoesaurem Kalium (PABK). Urologe [A] 1978; 17: 224–7.
4. Kammerer R. Strahlentherapie der Induratio penis plastica (IPP). Z Urol Nephrol 1988; 81: 323–8.
5. Knispel HH, Wegener HEH. Behandlung der Induratio penis plastica durch lokale Injektion von Interferon-alpha 2b. Urologie aktuell 1994; 4: 18–9.
6. Weisser GW, Schmidt B, Hübener KH, Ahlemann LM, Kordonias D. Die Strahlenbehandlung der Induratio penis plastica. Strahlentherapie und Onkologie 1987; 163: 23–8.
7. Sachs L. Angewandte Statistik. Springer, Berlin, 1984.
8. Bailey AJ. Collagen Changes in Dupuytren's Disease. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R (eds). Dupuytren's Disease. Springer, Berlin 1994; 37–48.
9. Fagerhol IYIK. Quantitative studies on the inherited variants of serum α_1 -antitrypsin. Scand J Clin Lab Invest 1969; 32: 97–103.
10. Kühnel P, Spielmann W. α_1 -Phänotypen bei Gesunden. Archiv für Genetik 1978; 51: 15.

Konsequenzen vorherrschend. Die Frage bleibt, ob es sich hier um lokale Ursachen handelt oder die lokale Veränderung Ausdruck einer systemischen Erkrankung darstellt. Unsere Untersuchungen erfolgten aufgrund dieser Überlegungen peripher-venös und intracavernös. Für keinen der bestimmten Laborwerte ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen lokalem Stoffwechselmilieu und systemischer Konzentration nachweisen. Aus dieser Beobachtung läßt sich zumindest folgern, daß die lokalen Konzen-

trationsveränderungen der für den Kollagenstoffwechsel wichtigen Parameter so diskret verlaufen, daß die Unterschiede zu den im Körperkreislauf bestimmten Laborparametern nicht meßbar sind.

Zusammengefaßt besteht bei den IPP-Patienten ein Mangel an α_1 -PI. Die Verringerung des in der Leber synthetisierten α_1 -PI ergibt nach unserer Ansicht allein keine ausreichende Erklärung für das Entstehen des lokalen Bindegewebsprozesses an verschiedenen

ABONNEMENTBESTELLUNG

JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich
ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von
€ 36,-*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF
erhalte ich per Download zum
Preis von € 36,-)
- als Printversion und e-Journal
zum Preis von € 36,-*

Zutreffendes bitte ankreuzen

* im Ausland zzgl. Versandkosten
Stand 1.1.2012

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
