

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

M. Schmidinger, U. Vogl

Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

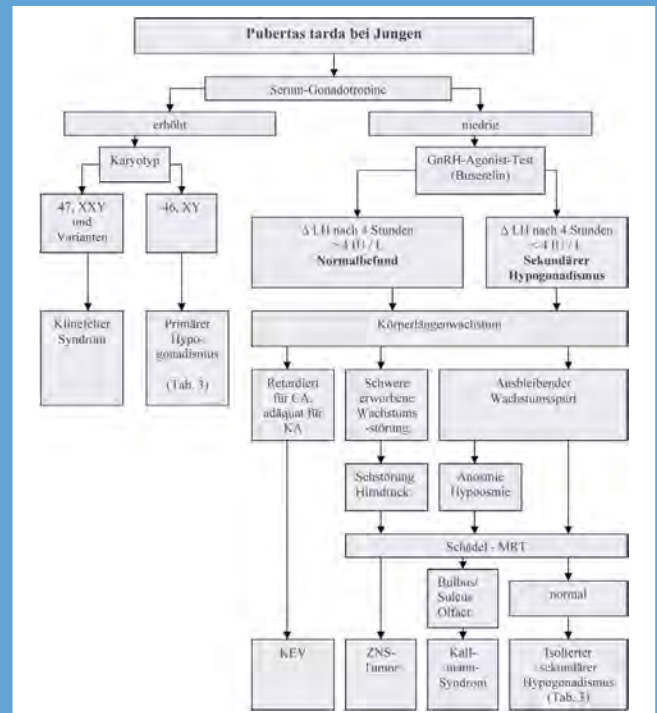
C. Land

Diagnostik und Therapie der Blasenfunktionsstörungen beim Kind

F. Dietersdorfer, M. Fischer, J. Pferschy, Z. Petrovic, C. Klingler, P. Adensamer, G. Kiss, H. Madersbacher, G. Primus, C. Dörfler; für den AK Blasenfunktionsstörungen der ÖGU

RUBRIKEN

Medizintechnik-News



Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Inhalt

REVIEWARTIKEL

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms 3

M. Schmidinger, U. Vogl

Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen 7

C. Land

Diagnostik und Therapie der Blasenfunktionsstörungen beim Kind 14

F. Dietersdorfer, M. Fischer, J. Pferschy, Z. Petrovic, C. Klingler, P. Adensamer, G. Kiss, H. Madersbacher, G. Primus, C. Dörfler; für den AK Blasenfunktionsstörungen der ÖGU

RUBRIKEN

Medizintechnik-News 21

Terminkalender 22

Impressum 22

Hinweise für Autoren 23

Titelbild: Algorithmus „Pubertas tarda“. Mod. nach [18] mit freundlicher Genehmigung der APE-Arbeitsgruppe. CA: Chronologisches Alter; KA: Knochenreifealter. Abbildung 2 aus C. Land: Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. Seite 13.

Wir bedanken uns bei unseren Reviewern 2013!

M. Dunzinger, Vöcklabruck
H. John, Winterthur

M. Rauchenwald, Wien
H.-P. Schmid, St. Gallen

C. Türk, Wien
E. Würnschimmel, Ried im Innkreis

Herausgeber:

F. Fischl, Wien

Redaktion Urologie:

H. Heidler, Linz
T. Klotz, Weiden
M. Rauchenwald, Wien

Redaktion Urogynäkologie:

E. Hanzal, Wien
H. Kölbl, Wien

Schriftleitung Schweiz:

H. John, Winterthur

Editorial Board:

W. A. Hübner, Korneuburg
H. Madersbacher, Innsbruck
E. Petri, Greifswald

A. Ponholzer, Wien
G. Ralph, Leoben
P. Riss, Mödling

W. Stackl, Wien
H.-P. Schmid, St. Gallen
V. Viereck, Frauenfeld

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms*

M. Schmidinger¹, U. Vogl²

Kurzfassung: *Einleitung:* Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Nierenzellkarzinoms befinden sich 60 % der Patienten in einem metastasierten Stadium. Screening-Verfahren zur Früherkennung existieren nicht. In den vergangenen 6 Jahren nach jahrzehntelanger Interferon-alpha-Therapie wurde diese Ära mit der Zulassung von neuen, zielgerichteten Therapien revolutioniert. Damit wurden das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben dieser Erkrankung erheblich verbessert. Die palliative Nephrektomie stellt jedoch auch in dieser Ära der neuen Therapien den Goldstandard dar.

Ergebnisse: In den ersten Studien wurden Patienten nach Versagen von Interferon-alpha eingeschlossen. In diesem Setting gibt es positive Daten zu Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib. Später, nach der Zulassung der ersten Tyrosinkinaseinhibitoren, wurden die Studien als richtige Erstliniestudien ohne Interferon-alpha-Vorbehandlung konzipiert.

Die optimale Therapieabfolge sollte nach dem Risikoprofil stratifiziert werden, nämlich vorrangig nach dem so genannten „Memorial Sloan Kettering Cancer Center“- (MSKCC-) Risikoscore. Abhängig davon, welcher der 3 Risikogruppen („good“, „intermediate“ oder „poor“) der Patient angehört, empfehlen die Guidelines unterschiedliche Substanzen. In der Erstlinie für „Good“- oder „Intermediate-risk“-Patienten sind Sunitinib, Bevacizumab + Interferon-alpha und Pazopanib eine Standardoption. Sie unterscheiden sich vor allem in ihrem Nebenwirkungsprofil. Daher sollten bei der Wahl der Erstlinie neben dem Risikoscore immer auch die Begleiterkrankungen mit einbezogen werden. Für so genannte „Poor-risk“-Patienten gibt es Daten zu Temsirolimus und Sunitinib. In der Zweitlinie sind Everolimus und Axitinib zur Behandlung zugelassen.

Zusammenfassung: Die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurde durch die Zulassung von einigen neuen, zielgerichteten Substanzen in den letzten Jahren bereichert. Die optimale Therapieabfolge zur Verbesserung des Gesamtüberlebens muss noch in laufenden Studien untersucht werden. Neben der optimalen Abfolge ist aber auch das Management von Nebenwirkungen von Bedeutung, denn nur so können Patienten möglichst lange von der Wirksamkeit jeder einzelnen Substanz profitieren.

Schlüsselwörter: metastasiertes Nierenzellkarzinom, Tyrosinkinaseinhibitoren, zielgerichtete Therapien, Nephrektomie

Résumé: Traitement médicamenteux du cancer du rein métastatique. *Introduction:* Lors du diagnostic d'un cancer du rein, 60 % des patients se trouvent déjà au stade métastatique. Il n'existe aucun procédé de dépistage précoce. Au cours des 6 dernières années, après des décennies de traitements par interféron alpha, cette ère a été révolutionnée par l'homologation de nouveaux traitements agissant de façon ciblée. Ces traitements ont permis une amélioration considérable de la survie totale et de la survie sans progression de cette maladie. Mais même dans cette nouvelle ère thérapeutique, la néphrectomie palliative reste le standard de référence.

Résultats: Les premières études avaient inclus des patients après échec de l'interféron alpha. Des données favorables avaient été obtenues dans ces conditions pour le sunitinib, le sorafénib et le pazopanib. Par la suite, après l'homologation des premiers inhibiteurs de tyrosine kinase, les études ont été conçues en tant que véritables études du traitement de première ligne, sans traitement précédent par interféron alpha.

La séquence optimale des différents traitements devrait être stratifiée d'après le profil de risque, en premier lieu d'après le score de risque du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Selon celle des 3 catégories de risque – „good“, „intermediate“ ou „poor“ – à laquelle un patient est attribué, les substances recommandées dans les directives sont différentes. Dans le traitement de première ligne des patients appartenant aux catégories de risque „good“ ou „intermediate“, le sunitinib, le bévacizumab + interféron alpha et le pazopanib sont des options standard. Ces traitements se distinguent surtout dans leurs profils d'effets indésirables. C'est pourquoi le choix du traitement de première ligne doit toujours tenir compte non seulement du score de risque, mais aussi des comorbidités. Chez les patients appartenant à la catégorie de risque „poor“, on dispose de données sur le temsirolimus et le sunitinib. L'évérolimus et l'axitinib sont homologués pour le traitement de deuxième ligne.

Récapitulation: Ces dernières années, l'homologation de quelques nouvelles substances exerçant une action ciblée a permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique contre le cancer du rein métastatique. Les succès thérapeutiques optimaux en termes de survie totale restent à examiner dans le cadre d'études actuellement en cours. À côté de la séquence thérapeutique optimale, un rôle important revient à la gestion des effets indésirables, indispensable pour que les patients puissent profiter le plus longtemps possible de l'efficacité de chacune des substances utilisées.

J Urol Urogynäk 2013 (CH); 15 (4): 3–6.

Mots clés: cancer du rein métastatique, carcinome à cellules rénales, inhibiteurs de tyrosine kinase, traitements ciblés, néphrectomie

■ Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist bei Diagnosestellung bereits in 60 % der Fälle metastasiert und der Großteil der Patienten ist zumeist symptomfrei. Tumormarker oder andere bildgebende Screening-Methoden zur Früherkennung sind nicht etabliert.

Bei radiologischem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom sollte zur histologischen Diagnosesicherung eine operative Sanierung mittels Tumornephrektomie oder Teilresektion stattfinden,

da Biopsien bei kleinen Tumoren zumeist nicht zielführend sind oder manche Karzinome auch aus Anteilen von gutartigen Onkozytomen bestehen können [1]. Auch in der Ära der zielgerichteten Therapien ist in der metastasierten Situation eine Operation des Primums mittels Tumornephrektomie der Goldstandard [2].

Im Rahmen des Basis-Stagings sollte eine Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens durchgeführt werden, bei klinischem Verdacht auch eine Knochenszintigraphie oder bei sehr ausgedehnter Erkrankung auch eine CT des Schädels. Nur etwa 2–10 % aller Patienten entwickeln Hirnmetastasen und das oft sehr spät im Verlauf ihrer Erkrankung [3].

Die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) hat sich in den vergangenen 6 Jahren erheblich verändert. Mittlerweile wurden 7 neue, zielgerichtete Therapien zugelassen, die alle entweder direkt oder indirekt Neo-Angiogenese inhibieren. Alle neuen Substanzen haben

*Aktualisierter Nachdruck aus Tumorboard 2012; 1 (2): 6–9.

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Onkologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, und der ²Onkologie, 1. Medizinische Abteilung, St.-Josef-Krankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: OÄ Dr. Ursula Vogl, 1. Med. Abteilung (Onkologie), St.-Josef-Krankenhaus, A-1130 Wien, Auhofstraße 189; E-Mail: ursula.vogl@sjk-wien.at

Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter Studien in der Erstlinientherapie des mRCC

In der Erstlinie getestete Therapie	Besser als IFN?	ORR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Sunitinib [4]	Ja	47 vs. 12	11 vs. 5	26,4
Bevacizumab + IFN [5]	Ja	31 vs. 12	10,2 vs. 5,4	23,3
Bevacizumab + IFN [6]	Ja	26 vs. 13	8,5 vs. 5,2	18,3
Sorafenib [7]	Nein	5,2 vs. 8,4	5,7 vs. 5,6	n.r.
Pazopanib [8]	?	32 vs. 4	11,1 (vs. 2,8)	22,9
Pazopanib vs. Sunitinib [9]	?	31 vs. 25	8,4 vs. 9,5	28,4 vs. 29,3
Temsirolimus [10]	Ja	8,6 vs. 4,8	3,8 vs. 1,9	10,9

Tabelle 2: Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen

Therapie	n	ORR (%)	PFS (Monate)	HR
Sorafenib [17]	451	10	5,5 vs. 2,8	0,44
Pazopanib [8]	135	29	7,4 vs. 4,2	0,54
Sunitinib [16]	106	34	8,3	–

in der Erst- oder Zweitlinientherapie einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Benefit im Sinne von objektiven Remissionsraten (ORR), progressionsfreiem Überleben (PFS) und/oder Gesamtüberleben (OS) gegenüber dem früheren Standard Interferon-alpha (IFN) oder Placebo gezeigt.

■ Ergebnisse neuer Therapien in der Erstlinie

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse randomisierter Studien in der Erstlinientherapie des mRCC. In der Erstlinientherapie für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko haben 2 Strategien eine Überlegenheit gegenüber Interferon-alpha gezeigt: Sunitinib [4] und Bevacizumab [5, 11, 12] in Kombination mit Interferon-alpha. Pazopanib wird ebenfalls für die Erstlinientherapie empfohlen. In einer randomisierten Phase-III-Studie erwies sich Pazopanib dem Therapiestandard Sunitinib als nicht unterlegen [9]. In der Lebensqualitätsanalyse hat sich Pazopanib als die von den Patienten bevorzugte Substanz herausgestellt. Alles in allem hat die Studie einige Kritikpunkte hervorgerufen, unter anderem der Zeitpunkt der Erhebung der Lebensqualitätsdaten am Tag 28 (Ende der Sunitinib-Einnahme) und die hohe Anzahl an Dosisreduktionen im Sunitinib-Arm. Für Patienten mit ungünstigem Risiko ist Temsirolimus als Therapie der Wahl anzusehen; diese Substanz hat gegenüber IFN nicht nur einen PFS-, sondern auch einen OS-Benefit gezeigt [10].

Um den maximalen Benefit aus diesen Therapien herauszuholen, gibt es einiges zu beachten: So sollte zum Beispiel bei

Sunitinib darauf geachtet werden, die Dosis beizubehalten, da es eine eindeutige Assoziation zwischen Dosis und Wirkung gibt. Dosisreduktionen, die die Gefahr einer verminderten Wirkung bergen, können durch effizientes prophylaktisches Nebenwirkungsmanagement deutlich reduziert werden. Eine randomisierte Phase-II-Vergleichsstudie für 50 mg 4/2 versus 37,5 mg kontinuierlich zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für beide Arme, jedoch waren die Nettozahlen im 50-mg/4/2-Arm besser [13]. Bei der Bevacizumab+IFN-Therapie sollte bedacht werden, dass die IFN-Dosis nicht zwangsläufig so hoch (9 MIU 3× wöchentlich) sein muss, wie in der Zulassungsstudie untersucht [5]. In einer nachfolgenden Phase-II-Studie mit niedrig dosiertem IFN (3 MIU) konnte im Vergleich zur Population der Zulassungsstudie sogar ein besseres PFS erreicht werden. Zudem war die Kombination aus niedrig dosiertem IFN mit Bevacizumab deutlich weniger toxisch [14].

Wer für seinen Patienten eine Temsirolimus-Therapie plant, muss nochmals überprüfen, ob der Patient ein den „Memorial Sloan Kettering Cancer Center“- (MSKCC-) Kriterien [15] entsprechendes ungünstiges Risiko hat. Die Definition für ungünstiges Risiko der Temsirolimus-Studie unterscheidet sich von der MSKCC-Klassifikation; Patienten mit MSKCC-intermediärem Risiko waren auch in der Temsirolimus-Studie vertreten, hatten aber im Vergleich zu IFN- α keinen Benefit von Temsirolimus.

■ Ergebnisse neuer Therapien in der Zweitlinie

In der Zweitlinie gibt es in Abhängigkeit von der Vortherapie ebenfalls verschiedene Therapieoptionen. Sollten sich noch Patienten finden, die in der Erstlinie mit IFN- α behandelt wurden, wären Sorafenib – aufgrund der Ergebnisse der Target-Studie [7] – oder Pazopanib eine Option. Die Pazopanib-Zulassungsstudie [8] hatte nicht nur Therapie-naive, sondern auch Patienten nach Zytokin-Therapie inkludiert, weswegen es hierzu auch Daten über die Überlegenheit im Vergleich zu

Tabelle 3: Ergebnisse der Axitinib-Studie nach Vorbehandlung

Resistent auf	n	PFS Axitinib	PFS Sorafenib	HR	p
Alle	741	6,7	4,7	0,665	< 0,0001
Sunitinib	389	4,8	3,4	0,741	0,011
Zytokine	251	12,1	6,5	0,464	< 0,0001
Temsirolimus	24	10,1	5,3	0,511	0,142
Bevacizumab + IFN- α	59	4,2	4,7	1,147	0,6

Tabelle 4: Auflistung einiger derzeit laufender Studien [20]

Studie	Phase	n	Substanzen
TIVO-1 (NCT01030783)	3	517	Tivozanib vs. Sorafenib
AGILE (NCT00920816)	3	447	Axitinib vs. Sorafenib
NCT00835978	2	200	Axitinib with or without dose titration
NCT01024920	2	99	BIBF-1120 vs. Sunitinib
INTORACT (NCT00631371)	3b360	791	Temsirolimus + Bevacizumab vs. Bevacizumab + IFN
BeST (NCT00378703)	2	360	Bevacizumab vs. Bevacizumab + Temsirolimus vs. Bevacizumab + Sorafenib vs. Sorafenib + Temsirolimus
RECORD-2 (NCT00719264)	2	364	Everolimus + Bevacizumab vs. Bevacizumab + IFN

Tabelle 5: Therapiealgorithmus mRCC

Setting		Phase III
Therapie-naiv	Good or intermediate MSKCC risk status	Sunitinib, Bevacizumab + IFN- α , Pazopanib
	Poor MSKCC risk status	Temsirolimus, Sunitinib
Vorbehandelt	Mit Zytokinen	Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib
	Mit VEGFR-TKI	Everolimus, Axitinib

Placebo gibt. Zu Sunitinib nach Zytokinen gibt es nur 2 Phase-II-Studien, diese jedoch mit sehr guten Ergebnissen in Bezug auf PFS und ORR [16]. Tabelle 2 zeigt Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen.

Der Großteil der Patienten wird heute jedoch in der Erstlinie mit einer der neuen, zielgerichteten Therapien behandelt und demnach für die Zweitlinie kein passender Kandidat für diese 2 Optionen sein. Eine derzeit zugelassene Substanz in der Zweitlinie nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Everolimus [18]. Diese Therapie hat in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie einen signifikanten Benefit gezeigt (PFS: 4,9 versus 1,9 Monate; Hazard Ratio: 0,33). Wenngleich diese Therapie derzeit als Standard gilt, muss bedacht werden, dass der Großteil der Patienten in dieser Studie eigentlich in einer Drittliniensituation war: 65 % der Patienten hatten zuvor Zytokine, manche auch 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren. Insgesamt waren 75 % der Patienten in der Zulassungsstudie in einer Drittliniensituation; diese Tatsache könnte den möglichen Benefit der Therapie ein bisschen verschleiern, da es sich doch um ein biologisch späteres Krankheitsstadium handelt.

Mittlerweile wurde eine weitere Option in der Zweitlinie untersucht. Der sehr potente Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie gegen Sorafenib bei reinen Zweitlinien-Patienten untersucht [19]. Wenngleich alle Patienten höchstens eine Vortherapie hatten, ist auch hier die Interpretation der Daten ein bisschen schwierig, da viele Patienten keine Sunitinib-Therapie, sondern z. B. Zytokine, Bevacizumab + IFN oder Temsirolimus in der Erstlinie erhalten hatten. Daher sollte eigentlich jede Subgruppe getrennt beurteilt werden. Axitinib wurde ebenfalls rezent zugelassen und ist sicher eine enorme Bereicherung des therapeutischen Armamentariums; es stellt sich aber die Frage, ob diese Therapie wirklich in der Zweitlinie bestens eingesetzt ist: Eine so hochwirksame Therapie könnte unter Umständen in der Erstlinie noch größere Benefits liefern. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Axitinib-Studie nach Vorbehand-

lung [19]. Im klinischen Alltag sollte beim Einsatz von Axitinib das Prinzip „treat to hypertension“ berücksichtigt werden. Patienten, die unter der Anfangsdosis von 5 mg 2× täglich keine Hypertonie entwickeln, können bei entsprechender Toleranz bis 10 mg 2× täglich gesteigert werden. Hier besteht eine klare Korrelation zwischen der Entwicklung einer Hypertonie und dem Ansprechen auf die Therapie. Wenn man nur jene Patienten vergleicht, die in der Everolimus-Studie Sunitinib als einzige antineoplastische Vor-Therapie hatten, ergibt sich für beide Substanzen folgendes PFS: 4,6 Monate mit Everolimus, 4,8 Monate mit Axitinib; der Unterschied beträgt also nur 0,2 Monate. Da Axitinib wie bereits erwähnt einer der potentesten VEGFR-TKIs ist, werden die Ergebnisse zur Wirkung in der Erstlinie mit großer Spannung erwartet.

■ Werden derzeit laufende Studien den Therapiealgorithmus erheblich verändern?

Tabelle 4 zeigt eine Auflistung einiger derzeit laufenden Studien.

Neue Substanzen

Mit großen Erwartungen werden die endgültigen Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie mit dem neuen Tyrosinkinase-Inhibitor Tivozanib erwartet. Diese Substanz zeichnet sich ähnlich wie Axitinib durch enorm hohe Affinität zur Tyrosinkinase des „Vascular endothelial growth factor“-Rezeptor (VEGF-R) aus. Im Jänner 2012 wurde per Pressemitteilung bekannt, dass der primäre Studienendpunkt erreicht wurde. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zuvor keine VEGFR-TKI-Therapie hatten. Das PFS im Tivozanib-Arm lag bei 12,7 Monaten, jenes im Sorafenib-Arm bei 9,1 Monaten, wie beim ASCO 2012 berichtet wurde. Jedoch konnte kein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden, im Gegenteil: Die Patienten im Tivozanib-Arm hatten ein schlechteres Überleben. Aus diesem Grund wurde die Substanz von der FDA nicht zugelassen. Wichtig werden auch die Daten der AGILE-Studie sein, wo Axitinib gegen Sorafenib

als Erstlinie oder bei Sunitinib- ± Zytokin-vorbehandelten Patienten untersucht wird.

Kombinationsstudien

Aus heutiger Sicht sind Kombinationen bislang wenig gelungen, da primär Toxizität im Vordergrund stand. Bedenkt man auch, welche hochwirksamen neuen Therapien bald verfügbar sein werden (Axitinib, Tivozanib), stellt sich die Frage, ob Kombination sowohl aus toxischer als auch ökonomischer Sicht viel Zukunft haben wird.

Aktueller Therapiealgorithmus und offene Fragen

Der vorläufige Therapiealgorithmus ist in Tabelle 5 dargestellt. Das Potenzial der neuen Therapien geht jedoch weit über die Erst- und Zweitlinientherapie hinaus. Längst haben RCC-Spezialisten erkannt, dass Resistenzen auf eine Therapie temporär sind und dass durch mehrfachen, klug überdachten Einsatz der existierenden Therapien das Überleben über die Zweitlinie hinaus noch erheblich verlängert werden kann. Auch der Einsatz bereits etablierter onkologischer Therapien sollte hierbei nicht zu kurz kommen; es ist bislang unbekannt, in welchem Ausmaß diese das Ergebnis aktueller Therapiestrategien noch verbessern können. Allen voran ist an Zoledronsäure zu denken. Diese Therapie hat ihr Potenzial in RCC-Subgruppenanalysen großer randomisierter Studien längst bewiesen; abgesehen von den Benefits in Bezug auf existierende Knochenmetastasen hat Zoledronsäure vermutlich auch erhebliches Potenzial auf extraossäre Metastasen.

Offen ist die Frage, ob in der Ära moderner RCC-Therapien der Primärtumor im Metastasenstadium noch entfernt werden muss. Bislang ist dies ungeklärt, eine Studie beschäftigt sich mit exakt dieser Fragestellung (CARMENA). Dort zeigte sich auch in der Ära der „targeted agents“ bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand ein Überlebensvorteil. Es sollte jedoch bedacht werden, dass der Großteil der Patienten in den Phase-III-Studien keinen Primärtumor mehr hatte, die Ergebnisse der Medikamentenwirkung sind daher nicht einfach auf nicht-nephrektomierte Patienten umzulegen. Außerdem zeigen größere retrospektive Analysen, dass auch in der Ära moderner Therapien das Entfernen des Primärtumors ein unabhängiger Überlebensfaktor ist.

Relevanz für die Praxis

- Erkenntnisse über die Bedeutung des „Vascular endothelial growth factor“-Signalweges beim RCC haben die Therapiestrategien in den vergangenen 6 Jahren vollkommen verändert.
- Sieben neue Therapien sind etabliert und zugelassen, weitere stehen vor der Zulassung oder werden derzeit untersucht.
- Der richtige Einsatz neuer Therapien kann die in den Phase-III-Studien demonstrierten Vorteile noch weiter verbessern und Toxizitäten reduzieren.

Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin hat folgende Interessenkonflikte: Vortragshonorare: Pfizer, Janssen; Medical Advisor: Pfizer; Kongressunterstützungen: Roche, Pfizer, Janssen, Sanofi, Bayer, Sandoz.

Literatur:

1. Abel EJ, Carrasco A, Culp SH, et al. Limitations of preoperative biopsy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison to surgical pathology in 405 cases. *BJU Int* 2012; 110: 1742–6.
2. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011; 185: 60–6.
3. Remon J, Lianes P, Martínez S. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 249–57.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
5. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144–50.
6. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422–8.
7. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280–9.
8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–8.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J, et al. Randomized, open label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of the COMPARE trial. *ESMO* 2012; Abstract LBA8_PR (Oral presentation).
10. Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.
11. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al.; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–11.
12. <http://clinicaltrials.gov>
13. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1371–7.
14. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–6.
15. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454–63.
16. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
18. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56.
19. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–9.
20. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137–43.

ÖÄ Dr. Ursula Maria Vogl

Studium der Humanmedizin, Fachärztin für Innere Medizin. Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Wien, Innere Medizin I, Abteilung für Hämatologie und Onkologie. Wissenschaftliche Expertise im Bereich Urogenitaltumoren (Arbeitsgruppenleiterin a.o. Univ. Prof. Dr. Manuela Schmidinger). Seit 2012 ÖÄ im St.-Josef-Krankenhaus Wien mit Additivfachausbildung Hämatologie/Onkologie.



Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen*

C. Land

Kurzfassung: Knapp 2 % der 14-jährigen deutschen Jungen zeigen noch keine körperlichen Zeichen der beginnenden Pubertätsentwicklung [1]. Durch eine gezielte Diagnostik kann bei den betreffenden Jungen zwischen einer einfachen konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und einem Hypogonadismus differenziert werden. Hierdurch wird der rechtzeitige Beginn einer Hormonersatztherapie mit Testosteron im Falle eines Hypogonadismus ermöglicht. Die klinischen Zeichen einer früh einsetzenden Pubertätsentwicklung werden beim Jungen häufig durch organische Erkrankung hervorgerufen und bedürfen deshalb stets der eingehenden diagnostischen Abklärung. In diesem Review werden die aktuellen Entwicklungen bezüglich der Diagnostik und

Therapie von Störungen der Geschlechtsreife des Jungen ausführlich dargestellt.

Schlüsselwörter: Pubertas praecox, Pubertas tarda, Hypogonadismus, GnRH-Test, Buserelin-Test, Testosteron

Résumé: Début de puberté précoce, tardif ou absent chez les garçons: marche à suivre pour le diagnostic et le traitement. Presque 2 % des garçons allemands de 14 ans ne présentent encore aucun signe physique d'un début de puberté [1]. Des méthodes de diagnostic ciblées permettent de différencier entre un simple retard constitutionnel du développement et un hypogonadisme. Cela permet de commencer à

temps un traitement substitutif hormonal à la testostérone chez les garçons présentant un hypogonadisme. Les signes cliniques d'une puberté précoce sont souvent dus à une maladie organique et exigent par conséquent toujours des investigations approfondies. Cette review présente les développements actuels dans le diagnostic et le traitement des troubles de la maturation sexuelle masculine. **J Urol Urogynäkol 2013 (CH); 15 (4): 7–13.**

Mots clés: puberté précoce, puberté tardive, hypogonadisme, test à la GnRH, test à la buseréline, testostérone

■ Einleitung

Während der Adoleszenz vollziehen sich beim heranreifen Jugendlichen umfassende biologische, psychosoziale und kognitive Reifungsprozesse. Äußerliche Kennzeichen der Pubertät sind dabei durch die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bis hin zum adulten Phänotyp und durch das beschleunigte Körpergrößenwachstum während des Pubertätswachstumsschubes charakterisiert.

Störungen von Beginn und Tempo der ablaufenden Reifungsprozesse bei Jungen werden häufig im Rahmen der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen festgestellt und dann zur diagnostischen Klärung an die pädiatrischen Endokrinologen überwiesen. Der Patient mit einer Pubertas tarda wird gelegentlich den direkten Weg zum Andrologen finden. Jungen mit einer auffallend früh eintretenden Geschlechtsreife sollten von einem pädiatrischen Endokrinologen gesehen werden. Die in diesem Review zusammengefassten Themen rund um die Störungen der Geschlechtsreife des heranreifenden Jungen sollen das Verständnis für die differenzierte Diagnostik und Therapie dieser Patientengruppe vertiefen.

■ Biologische Mechanismen der normalen Pubertät

Die Adrenarche geht dem Beginn der eigentlichen Pubertätsentwicklung etwa 2 Jahre voraus. Der Beginn dieses bioche-

mischen Meilensteins ist durch einen Anstieg von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) im Plasma gekennzeichnet und tritt bei Jungen ab einem Alter von etwa 8 Jahren auf [2].

Im Verlauf der weiteren körperlichen Reifung steigt die Plasmakonzentration von DHEA-S kontinuierlich an, bis das Erwachsenenenniveau erreicht ist.

Ab einem mittleren Alter von etwa 10 Jahren wird die Pubertätsentwicklung durch die Reaktivierung der hypothalamischen Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) in Gang gesetzt, wobei die Frequenz und Amplitude der GnRH-Pulse eine Rolle spielen. Dieser Prozess bewirkt zunächst nur eine episodische nächtliche Sekretion von LH und FSH (Gonadarche). Im Verlauf der nächsten 1–2 Jahre kommt es unter dem Einfluss ansteigender Gonadotropine zur vermehrten Testosteronsynthese mit Nachweis der klinischen Pubertätsmerkmale [3]. Mit Beginn der Gonadarche steigt zunächst die Konzentration von LH stärker an als das FSH [4]. Letzteres erreicht erst im Verlaufe der Pubertät ein adultes Niveau.

Der Startzeitpunkt der Pubertätsentwicklung wird überwiegend durch genetisch-konstitutionelle Faktoren bestimmt. In Mitteleuropa treten erste Zeichen der Geschlechtsreife im Mittel um das vollendete 12. Lebensjahr auf [1]. Der Pubertätsbeginn erfolgt bei 95 % aller deutschen Jungen in einem Alter zwischen 9,0 und 14 Jahren [1]. Mit der Zunahme des Hodenvolumens beginnen auch das Peniswachstum und die Entwicklung der Pubes- und Axillarbehaarung. Die klinische Stadieneinteilung der Genitalentwicklung folgt der Klassifikation nach Tanner (Tab. 1).

Der Pubertätswachstumsschub wird durch das enge Zusammenspiel von Sexualsteroiden und der Wachstumshormon-IGF-I-Achse vermittelt. Es kommt hierdurch während der Pu-

*Nachdruck aus: J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9 (3): 194–200.

Eingelangt am 13. März 2012; angenommen nach Revision am 12. Juli 2012

Aus dem Endokrinologikum München

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Christof Land, Sektion Kinderendokrinologie und Diabetologie, Endokrinologikum München, D-80333 München, Promenadeplatz 12; E-Mail: christof.land@endokrinologikum.com

Tabelle 1: Stadien der Genitalentwicklung des Jungen (nach: [Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Blackwell, Oxford, 1962]).

G 1	Vorpubertäres Stadium – Hodenvolumen ≤ 3 ml; infantiler Penis.
G 2	Beginn der Pubertätsentwicklung – Hodenvolumen > 3 ml; die Skrotalhaut ist nun rötlich und dünner als zuvor; Penislänge noch unverändert.
G 3	Penislänge und Hodenvolumen nehmen zu (6–12 ml); Skrotum wird größer.
G 4	Penislänge nimmt weiter zu, Entwicklung der Glans; Hodenvolumen 12–18 ml.
G 5	Adulter Status

bertät zu einem deutlichen Anstieg der Wachstumshormonsekretion, der u. a. auf die vermehrte Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen zurückgeführt wird. Bei Jungen mit einer Pubertas tarda bleibt der GH-vermittelte pubertäre Wachstumsschub aufgrund der niedrigen Sexualsteroiden aus [5].

■ Pubertas praecox

Das Auftreten erster Pubertätszeichen vor dem vollendeten 9. Lebensjahr wird bei Jungen als Pubertas praecox (PP) bezeichnet. Die vorzeitige Geschlechtsreife des Jungen kann dabei durch eines oder mehrere der folgenden klinischen Merkmale charakterisiert sein: Penisvergrößerung, Hodenvolumen von mehr als 3 ml, Verdünnung und Fältelung der Skrotalhaut. Das Wachstum von Schamhaaren kann als klinisches Begleitzeichen einer PP auftreten, sie kann sich aber auch als isolierte prämatüre Teilentwicklung (prämatüre Pubarche) lange vor dem eigentlichen Pubertätsbeginn entwickeln.

Ätiologie

Zwei Hauptformen der vorzeitigen Pubertätsreife werden unterschieden:

- Die gonadotropinabhängige (zentrale) PP führt durch eine frühe Aktivierung des hypothalamischen Pulsgenerators zu einer Stimulation der Hypophysen-Gonaden-Achse. Zahlenmäßig dominieren idiopathische Formen gegenüber organischen Ursachen (z. B. Hirntumor). Klinisch lässt sich neben der beidseitigen Zunahme des Hodenvolumens auch ein frühes Peniswachstum nachweisen.
- Die gonadotropinunabhängige (periphere) PP wird durch eine exzessive Produktion von Sexualsteroiden gonadaler oder adrener Herkunft hervorgerufen. Sie entsteht somit nicht als Folge einer zentralen Reaktivierung der GnRH-Neurone. Klinisch imponiert zumeist ein für das Alter des Jungen deutlich zu großer Penis, z. T. in Kombination mit der Entwicklung weiterer sekundärer Geschlechtsmerkmale, jedoch ohne den zwingenden Nachweis einer bilateralen Zunahme der Hodengröße. Einseitige Hodenvergrößerungen können jedoch klinischer Ausdruck eines hormonproduzierenden Hodentumors sein (z. B. Leydig-Zell-Tumor).

Diese beiden Formen müssen gegenüber den prämaturen Teilentwicklungen abgegrenzt werden, zu denen auch die Normvarianten gerechnet werden. Normvarianten imponieren klinisch als frühzeitiger Beginn von Pubes- und Axillarbehaarung,

Seborrhoe, Akne und apokriner Schweißproduktion und werden zumeist durch eine adrenale Mehrsynthese von Androgenen (prämatüre Adrenarche) verursacht. Zu beachten ist jedoch, dass auch das adrenogenitale Syndrom eine vergleichbare klinische Symptomatik hervorrufen kann.

Das Auftreten einer früh-normalen Pubertätsreife wird im Alter zwischen 9 und 10 Jahren häufig durch eine konstitutionell bedingte Beschleunigung der körperlichen Reifung verursacht.

Diagnostik

Das Auftreten einer vorzeitigen Geschlechtsreife bedarf stets der gründlichen Abklärung. Es ist dabei zu beachten, dass idiopathische Formen einer zentralen PP bei Jungen deutlich seltener zu beobachten sind als bei Mädchen. Organische Ursachen sind deshalb insbesondere bei sehr frühem Pubertätsbeginn in Betracht zu ziehen.

Die Diagnostik soll einerseits der Differenzierung zwischen zentraler und peripherer PP dienen und muss andererseits die Abgrenzung gegenüber Normvarianten ermöglichen (Abb. 1).

Neben einer gründlichen Anamnese, die auch die Familienvorgeschichte einbezieht, und der Erfassung der Wachstumsrate (Perzentilenverlauf, Wachstumsakzeleration?) erfolgt eine eingehende körperliche Untersuchung, die auch die Größenbestimmung der Hoden mittels Orchidometer einschließt. Der gesamte Körper muss auf das Vorhandensein von Café-au-lait-Flecken untersucht werden, die als Begleitsymptom neben einer peripheren Pubertas praecox und einer fibrösen Dysplasie das McCune-Albright-Syndrom charakterisieren.

Röntgenbild der linken Hand: Das Knochenalter des Kindes wird mithilfe eines Handröntgenbildes bestimmt. Im Falle einer PP lässt sich durch die Wirkung der Sexualsteroiden eine akzelerierte Knochenreife feststellen. Die Bestimmung des Knochenalters ermöglicht auch die Abschätzung der prospektiven Endgröße des Kindes. Im Falle eines sehr frühen Pubertätsbeginns ist hier durch den vorzeitigen Epiphysenfugenschluss mit einer deutlich verringerten Erwachsenengröße zu rechnen.

Hormonanalysen: Die hormonellen Laboranalysen umfassen neben einer Basisdiagnostik (LH, FSH, Testosteron, fT4, TSH, IGF-I) auch die ergänzende Durchführung eines GnRH-Stimulationstests. Hier zeigt sich im Falle einer zentralen PP eine deutliche Stimulierbarkeit des LH (stimulierte LH/FSH-Ratio > 1). Spezifische Alters- und Pubertätsnormwerte sind dabei zu beachten [7].

Wenn der Verdacht auf eine Erkrankung der Nebennierenrinde fällt (z. B. adrenogenitales Syndrom), erfolgt die zusätzliche Bestimmung von 17-OH-Progesteron, Androstendion, DHEAS und anderen adrenalen Androgenen, gegebenenfalls in Kombination mit einem ACTH-Test (überschießender 17-OHP-Anstieg beim adrenogenitalen Syndrom).

Bei Tumorverdacht ist die zusätzliche Bestimmung von Tumormarkern (α_1 -Fetoprotein, β -HCG) indiziert.

Ergänzende Bildgebung: Bei Nachweis einer zentralen PP sollte stets ein kraniales MRT mit Dünnschichtdarstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Region angefertigt werden, um die Frage nach intrakraniellen Läsionen und Anomalien zu klären [7]. Bei einer peripheren PP muss je nach Verdachtsdiagnose ergänzend eine Sonographie und/oder ein MRT der Nebennierenregion (Nebennierenprozess, -hyperplasie?) oder sogar des gesamten Abdomens angefertigt werden. Bei einseitiger Hodenvergrößerung erfolgt eine Hodensonographie, um einen Hodentumor (z. B. Leydig-Zell-Tumor) nicht zu übersehen.

Therapie

Durch die Behandlung der PP kann das Fortschreiten der vorzeitigen Geschlechtsreife angehalten werden. Die Hemmung von Biosynthese oder Wirkung der Sexualsteroidoide führt beim Kind zu einer partiellen Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Kriterien für eine medikamentöse Behandlung sind neben den psychosozialen Aspekten auch ein drohender Kleinwuchs und ein sehr rasches Fortschreiten der Pubertätsentwicklung. Der beste Effekt in Bezug auf die Vermeidung eines Kleinwuchses ist dabei in der Gruppe der Kinder mit sehr frühem Therapiebeginn (< 6 Jahre) nachweisbar [7]. Beginnt die Behandlung nach dem vollendeten 8. Lebensjahr, so ist mit einer wesentlichen Beeinflussung der Erwachsenengröße nicht mehr zu rechnen. Das Für und Wider einer medikamentösen Therapie muss deshalb mit den Eltern des Kindes ausführlich besprochen werden.

Die Therapie der zentralen GnRH-abhängigen PP erfolgt mit GnRH-Analoga. Durch die Depotwirkung dieser Therapeutika kommt es zur Internalisierung der hypophysären GnRH-Rezeptoren, wodurch eine Suppression der weiteren

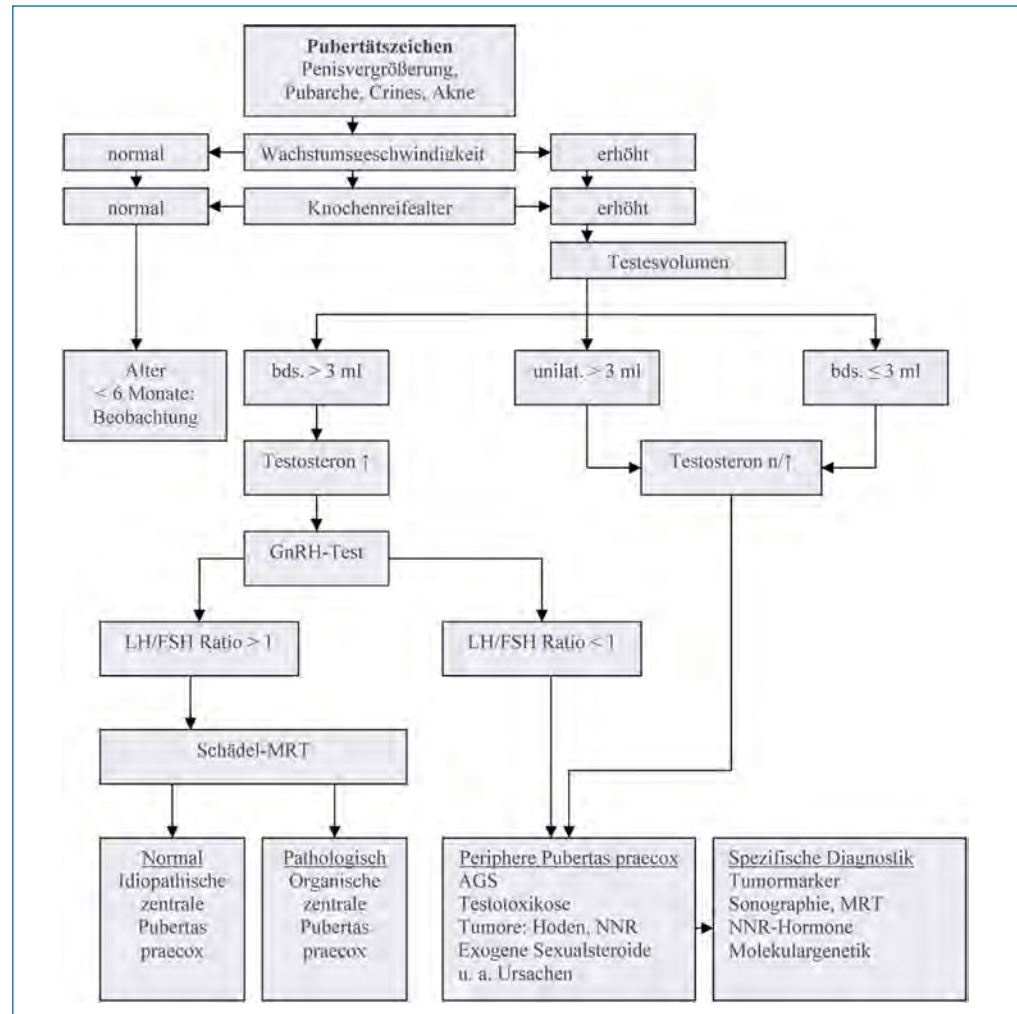


Abbildung 1: Algorithmus „Pubertas praecox“. Mod. nach [6] mit freundlicher Genehmigung der APE-Arbeitsgruppe.

Gonadotropinsekretion bewirkt wird. Die Behandlung mit den in Deutschland verfügbaren Präparationen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die medikamentöse Behandlung der gonadotropinunabhängigen peripheren PP richtet sich zunächst nach der auslösenden Ursache. GnRH-Analoga sind bei der fehlenden hypothalamischen Aktivierung des Pulsgenerators nicht wirksam.

Hormonproduzierende Tumoren werden durch die therapeutischen Möglichkeiten der Chirurgie, pädiatrischen Onkologie und Strahlenmedizin behandelt. Im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens durch die oben genannten Maßnahmen kommen ergänzend medikamentöse Substanzen zum Einsatz, die entweder eine Hemmung der Biosynthese der

Tabelle 2: Medikamentöse Behandlung der zentralen Pubertas praecox mit GnRH-Analoga

Leuprorelinacetat-Depot 3,75 mg

Dosis: Subkutane Gabe
Spätestens alle 28 Tage
Kinder < 20 kg Körpergewicht: 1,875 mg
Kinder > 20 kg Körpergewicht: 3,75 mg

Triptorelinacetat-Depot 3,75 mg

Dosis: Subkutane Gabe
Spätestens alle 28 Tage
Kinder < 20 kg Körpergewicht: 1,875 mg
Kinder 20–30 kg Körpergewicht: 2,50 mg
Kinder > 30 kg Körpergewicht: 3,75 mg

Tabelle 3: Ursachen des primären und sekundären Hypogonadismus. Nach [11].

Primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus

- Chromosomenanomalien (z. B. Klinefelter-Syndrom, gemischte Gonadendysgenesie)
- Störung der Gonadenfunktion
 - o Radiatio
 - o Chemotherapie
 - o Kryptorchismus
 - o Trauma/Operation
 - o Autoimmunerkrankungen
 - o LH-Rezeptor-Mutation
 - o Defekte der Steroidbiosynthese

Sekundärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus

- ZNS
 - o Tumoren: Kraniopharyngeom, Germinom, Opticushom, Astrozytom
 - o Kongenitale Malformation (z. B. Septooptische Dysplasie)
 - o Erworben: Langerhans-Zell-Histiozytose, ZNS-Infektion, Radiatio, Chemotherapie, Schädel-Hirn-Trauma, Hämochromatose, andere Speicherkrankheiten
- Isolierter Gonadotropinmangel
 - o Kallmann-Syndrom
 - o LH-RH-Rezeptormutation
 - o Isolierter FSH- oder LH-Mangel
 - o GPR54-, FGF8-Gendefekt
- Syndrome
 - o Prader-Willi-Syndrom
 - o Laurence-Moon- und Bardet-Biedl-Syndrom
- Funktionell
 - o Chronische Erkrankungen, Leistungssport, Essstörungen
- Genetische Formen hypothalamo-hypophysärer Ausfälle mit Beteiligung mehrerer Hormonachsen: DAX-1-, PROP1-, HESX1-, LHX3-Gendefekte

als Pubertas tarda bezeichnet.

Ätiologie

Zumeist handelt es sich um die harmlose Variante einer konstitutionell bedingten körperlichen Entwicklungsverzögerung (KEV). Die verminderte Wachstumsrate und die fehlenden Zeichen der körperlichen Reifung können jedoch zu erheblichen psychischen Konfliktsituationen führen. Bei einer nennenswerten Zahl der betroffenen Jungen entwickelt sich ein vorübergehender Kleinwuchs, der nach dem Pubertätsbeginn durch die bis ins Erwachsenenalter hinein dauernde Wachstumsphase teilweise wieder ausgeglichen werden kann. Diese Patienten erreichen häufig eine Endgröße im unteren Drittel des genetischen Zielgrößenbereiches [10].

Sexualsteroiden bewirken oder die Wirkung der Hormone am Zielrezeptor blockieren. Dieser Behandlungsansatz wird auch für das schwer zu therapierende McCune-Albright-Syndrom oder bei Patienten mit aktivierenden LH-Rezeptormutationen gewählt [8].

Bei Jungen wird als wirksamer Enzyminhibitor Ketokonazol (bis 200 mg/Tag p. o.) eingesetzt. Auch Medroxyprogesteron (10–50 mg/Tag p. o.) kommt hier zum Einsatz. Die Hemmung der Hormonwirkung wird über Rezeptorantagonisten erreicht. Hier sind Cyproteronacetat (50–150 mg/m²/Tag p. o.) und Spironolaktone gebräuchliche Substanzen [9].

Die Behandlung des AGS erfolgt durch die Gabe des fehlenden Hormons. Das nicht-klassische AGS wird mit Hydrokortison (5–10 mg/m² KOF/Tag) in 1–2 Einzelgaben therapiert. Das klassische AGS wird mit Hydrokortison in 3 Einzelgaben (10–15 [–20] mg/m²/Tag) entsprechend der Tagesrhythmik (z. B. 50 % der Tagesdosis morgens) behandelt. Hierdurch lässt sich auch die bestehende Hyperandrogenämie erfolgreich therapieren. Im Falle eines begleitenden Salzverlustes muss zusätzlich Fludrokortison in einer Dosis von 50–300 µg/Tag gegeben werden.

■ Pubertas tarda

Beim Jungen wird die Pubertas tarda durch das Fehlen klinischer Pubertätszeichen nach Vollendung des 14. Lebensjahres charakterisiert [1]. Daneben wird auch das verzögerte Durchlaufen oder ein länger andauernder Stillstand der Pubertätsentwicklung, ein so genannter Pubertätsarrest (> 18 Monate),

In Einzelfällen verbirgt sich hinter einer Pubertas tarda jedoch ein permanenter Hypogonadismus, der deshalb keinesfalls übersehen werden darf. Die Abgrenzung einer KEV von einem Hypogonadismus kann in Einzelfällen jedoch diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Zwei Hauptformen des Hypogonadismus werden unterschieden:

- Ein primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus entwickelt sich im Falle einer Funktionsstörung des Hodens. Durch das fehlende Feedback der Sexualsteroiden kommt es im typischen Pubertätsalter zu einem deutlichen Anstieg der Gonadotropine.
- Der sekundäre (hypogonadotrope) Hypogonadismus ist hingegen durch eine Störung auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene charakterisiert und verursacht demzufolge eine zentral bedingte Pubertas tarda.

Mögliche Ursachen eines primären und sekundären Hypogonadismus werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Primärer Hypogonadismus

Die häufigste Ursache für einen hypergonadotropen Hypogonadismus stellt das Klinefelter-Syndrom dar (Prävalenz 1:500–1:1000). Grundlage dieser Erkrankung ist das Vorliegen eines zusätzlichen X-Chromosoms (80 % der Fälle: 47,XXY). Nicht selten wird die Diagnose bereits durch eine pränatale Diagnostik gestellt, das Syndrom führt aber während der Kindheit nur selten zu klinisch bedeutsamen Symptomen. Hoden und Penis sind jedoch bereits während der Kindheit häufig kleiner, als im Altersvergleich zu erwarten wäre [12].

Vor der Pubertät ist die hypophysär-gonadale Funktion betroffener Kinder normal. Die bestehende Hodenfunktionsstörung führt im Verlauf der Pubertät im Vergleich zu gesunden Jungen zu einem insuffizienten Testosteronanstieg. Ab dem 12. Lebensjahr erreicht der schrittweise Anstieg von FSH und LH ein hypergonadotropes Niveau. Die überaus meisten Patienten weisen im späten Pubertätsalter einen deutlichen Hypogonadismus auf, wobei das Ausmaß der Androgendefizienz variieren kann. Viele der betroffenen Patienten sind aufgrund einer schweren Schädigung der Sertoli-Zellen des Hodens infertil oder subfertil.

Das Serum-Inhibin-B, welches die Sertoli-Zellfunktion des Hodens beim Gesunden ab dem Pubertätsalter widerspiegelt, steigt auch bei Klinefelter-Patienten mit dem Auftreten erster Pubertätszeichen zunächst an. Ab dem mittleren Pubertätsalter kommt es schließlich neben dem übermäßigen Anstieg der Gonadotropine auch zum Absinken von Inhibin-B und Testosteron im Serum dieser Patienten [13].

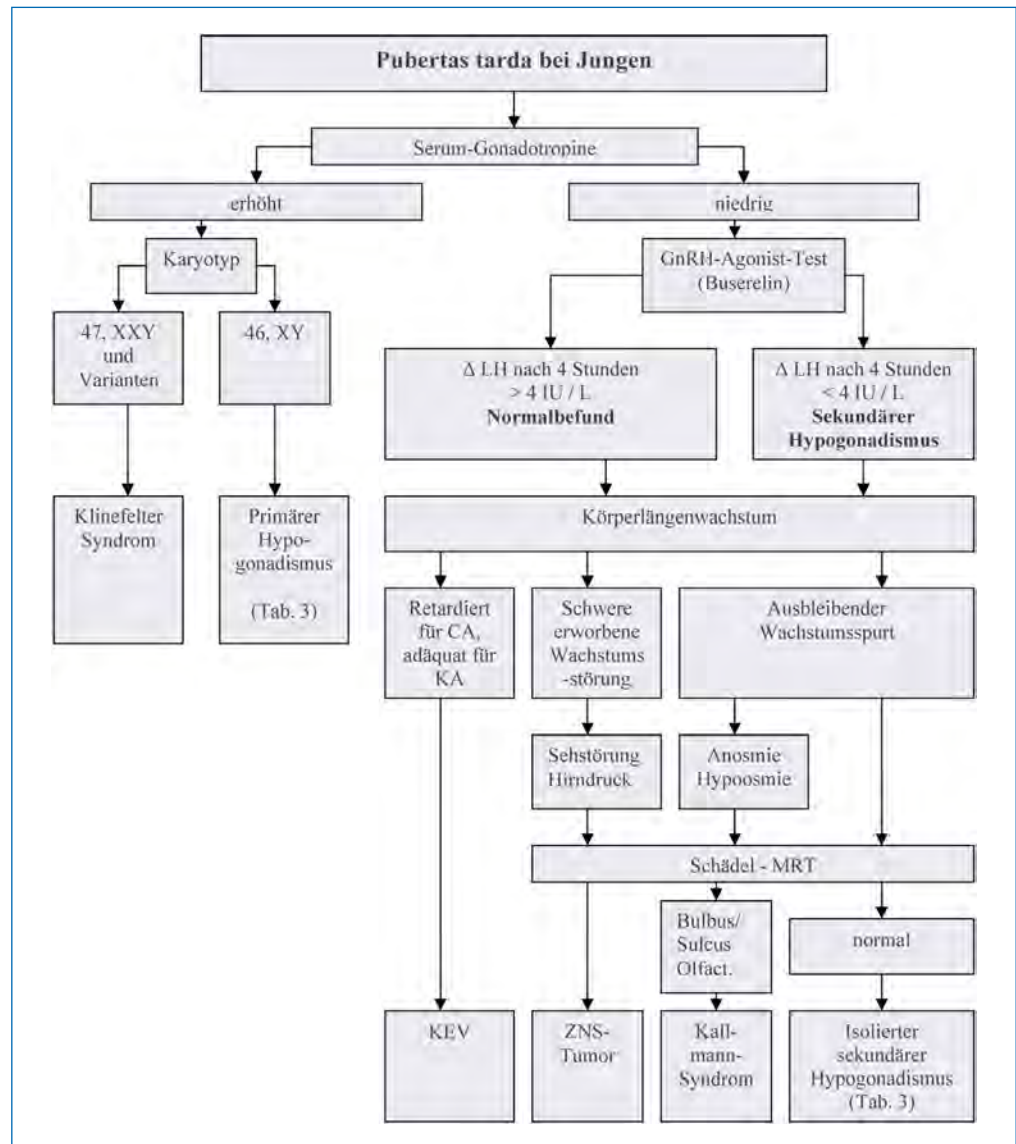


Abbildung 2: Algorithmus „Pubertas tarda“. Mod. nach [18] mit freundlicher Genehmigung der APE-Arbeitsgruppe. CA: Chronologisches Alter; KA: Knochenreifealter.

Patienten mit Klinefelter-Syndrom sind häufig schon im Kleinkindesalter hochwüchsig. Sie erreichen die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung z. T. verzögert, im Schulalter werden Verhaltensstörungen und Lernschwierigkeit beschrieben [14, 15]. Im Verlaufe der Pubertät entwickelt sich häufig eine Gynäkomastie, aus der überdurchschnittlich häufig Mammakarzinome entstehen. Im Erwachsenenalter ist der Hoden klein (< 6 ml) [16].

Eine gonadale Funktionsstörung kann neben dem Klinefelter-Syndrom auch durch angeborene Defekte der Steroidbiosynthese, durch Anorchie, Infektionen (Orchitis), Traumen oder toxische Noxen und durch Bestrahlung des Hodens entstehen.

Sekundärer Hypogonadismus

Tumoren des ZNS (insbesondere das Kraniopharyngeom), Erkrankungen des ZNS und Schädel-Hirn-Traumata können einen zentralen Hypogonadismus hervorrufen. Auch Schädelbestrahlungen mit Dosen von > 40 Gy sind geeignet, ein entsprechendes Schädigungsbild hervorrufen.

Angeborene Fehlbildungen des Gehirns (z. B. Mittelliniendefekte, Septo-optische Dysplasie [SOD]) führen nicht selten zur gestörten Entwicklung der hypothalamo-hypophysären Einheit und bewirken hierdurch die Entstehung eines hypogonadotropen Hypogonadismus. Die genannten Erkrankungen und Fehlbildungen gehen zum Teil mit multiplen Störungen der hypophysären Funktion einher (Wachstumshormonmangel, zentrale Hypothyreose, Diabetes insipidus oder sekundäre Nebenniereninsuffizienz).

Das Kallmann-Syndrom ist durch einen isolierten Ausfall von GnRH gekennzeichnet. Dieses hypothalamische Störungsbild kann mit Entwicklungsstörungen des Riechhirns vergesellschaftet sein, die zur Anosmie oder Hyposmie führen. Mittlerweile sind mehrere genetische Defekte des Kallmann-Syndroms bekannt [17].

Schwere chronische Erkrankungen, intensiver Leistungssport oder Essstörungen können überdies zur Entwicklung eines funktionellen hypogonadotropen Hypogonadismus führen.

Tabelle 4: Empfehlungen für eine Pubertätsinduktion/Hormonersatztherapie in der Pubertät. Mod. nach [9].

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	Primärer Hypogonadismus	Partieller Hypogonadismus	Sekundärer Hypogonadismus
Pubertätsinduktion	Testosteronsubstitution mit Testosteron-Enanthat i.m.		
Bei ausgeprägter psychischer Belastung	Start im 12.–13. Lj.	z. B. Klinefelter-Syndrom	Start im 13.–14. Lj.
1.–4. (–6.) Monat: 100 mg alle 4 Wochen	1.–6. Monat: 50 mg alle 4 Wochen	Start bei Absinken des morgendlichen Serumtestosterons unter die Altersnorm im pubertätsreifen Alter	1.–6. Monat: 50 mg alle 4 Wochen
7.–12. Monat: Therapiepause	7.–12. Monat: 100 mg alle 4 Wochen		7.–12. Monat: 100 mg alle 4 Wochen
12. Monat: Re-Evaluation	2. Jahr: 250 mg T-Enanthat alle 4 Wochen		2. Jahr: 250 mg alle 4 Wochen
	Ab dem 3. Jahr: 250 mg alle 3 Wochen	Ansteigende Dosis: 100–250 mg alle 4 Wochen	Ab dem 3. Jahr: 250 mg alle 3 Wochen
	Alternativ: Testosteron-Undecanoat alle 10–40 Wochen i.m. (3-Monats-Spritze)		Alternativ: Testosteron-Undecanoat alle 10–40 Wochen i.m. (3-Monats-Spritze)

Diagnostik (Abb. 2)

Die nachfolgend aufgeführte Diagnostik soll die Differenzierung von Normvarianten gegenüber einem permanenten Hypogonadismus erleichtern. Die Familienanamnese kann hier bereits auf eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung bei Verwandten ersten Grades hinweisen (z. B. spätes Menarchealter der Mutter, später Wachstumsschub des Vaters).

Bei der KEV ist das Knochenalter entsprechend der körperlichen Reifung verzögert. Die Labordiagnostik ergibt vorpubertäre Gonadotropine, die Androgene sind entsprechend der fehlenden Pubertätsentwicklung erniedrigt.

Zur Differenzierung zwischen einer KEV und einem hypogonadotropen Hypogonadismus schließt sich ein GnRH-Agonist-Test an, der die hypophysäre LH-Sekretion maximal und prolongiert stimuliert. Dieser Test ist in seiner diagnostischen Aussagekraft dem GnRH-Test deutlich überlegen [19]. Nach Stimulation mit dem kurz wirksamen Buserelin zeigt der Patient mit einer KEV innerhalb weniger Stunden einen deutlichen Anstieg von LH (D stimuliertes LH > 4U/L), verbunden mit einem signifikanten Anstieg des Serumtestosterons nach 24 Stunden in den pubertären Bereich. Bei einem Hypogonadismus bleiben die Anstiege von Gonadotropinen und Testosteron aus [19].

Differenzialtherapeutisch kann das Ausbleiben eines spontanen Fortschreitens der Pubertät nach einer Pubertätsinduktionsbehandlung (Tab. 4) bei vermuteter KEV auf einen (bleibenden) Hypogonadismus hinweisen.

Bei Nachweis eines hypogonadotropen Hypogonadismus sollte ein Kallmann-Syndrom mittels molekulargenetischer Untersuchung ausgeschlossen werden [20]. Die betreffenden Patienten weisen häufig eine Hyposmie oder Anosmie auf, die mittels Riechtest aufgedeckt werden kann. Es schließt sich eine MRT-Untersuchung des Kopfes mit besonderer Darstellung von Hypothalamus, Hypophyse, Bulbus- und Sulcus olfactorius an.

Sekundärer Hypogonadismus

Bei Nachweis eines hypergonadotropen Hypogonadismus kann die Bestimmung des Karyotyps den Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom erhärten. Da auch andere syndromale Erkrankungen zu schweren gonadalen Funktionsstörungen führen, sollte stets auf das Vorliegen distinkter körperlicher Merkmale geachtet und bei entsprechendem Verdacht eine ergänzende humangenetische Untersuchung veranlasst werden.

Therapie

Verlässliche Leitlinien zur medikamentösen Behandlung des Jungen mit einer Pubertas tarda waren bis vor Kurzem nicht verfügbar. Unklarheit herrschte auch in Bezug auf den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Hormonersatzbehandlung mit Testosteron. Unter Pädiatern war die Befürchtung, dass sich durch eine zu früh aufgenommene Substitutionsbehandlung die Wachstumsfugen der kleinwüchsigen Patienten zu rasch verschließen, weit verbreitet. Deshalb sollte diese Problemstellung in der Beurteilung durch einen pädiatrischen Endokrinologen berücksichtigt werden und die Hormonersatztherapie nach einer Übergangsphase („Transitions-Sprechstunde“) von einem internistischen Endokrinologen fortgeführt werden. Die Wichtigkeit eines zeitgerechten Einleitens der Pubertät und die Ermöglichung eines normalen Fortschreitens der Pubertätsentwicklung sind in den Mittelpunkt der Therapieüberlegungen gerückt, wobei auch das Erreichen des Maximums der Knochenmasse („peak bone mass“) zu beachten ist [21]. Durch den GnRH-Agonist-Test steht nun ein valides diagnostisches Verfahren zur Verfügung, welches frühzeitig zwischen einem Hypogonadismus und einer KEV zu differenzieren vermag. Hierdurch wird die Entscheidung für den richtigen Therapieweg deutlich erleichtert. Die deutschen Therapierichtlinien zur Behandlung von Jungen mit einer Pubertas tarda werden in Tabelle 4 dargestellt.

Alternative Applikationsformen für Testosteron

In besonderen Situationen kann oral verabreichtes Testosteron-Undecanoat in einer Dosis von 40 mg/Tag zur initialen Pubertätsinduktion gegeben werden. Nachfolgend wird dann weiter verfahren wie in Tabelle 4 angeführt.

Alternativ findet auch der Einsatz transdermaler Präparate in ansteigender Dosierung Verwendung. Hier fehlen jedoch entsprechende Langzeiterfahrungen, Zubereitungen in niedrigen Dosierstufen sind bislang noch nicht verfügbar, sodass diese Art der Präparation in der Pädiatrie nur selten Anwendung findet.

Bei Vorliegen eines sekundären Hypogonadismus kann durch subkutane Gaben von HCG und rhFSH oder durch pulsatile Gaben von GnRH (Pumpe) eine Pubertätsinduktion herbeigeführt werden, die neben dem Erreichen eines adulten männlichen Phänotyps auch die Entwicklung von normaler Hodengröße und Fertilität zum Ziel haben. Hierzu empfiehlt sich die Vorstellung des Patienten in spezialisierten Ambulanzen und die Einbindung in prospektive Studien.

Fertilität bei Klinefelter-Syndrom

Im Hoden entwickelt sich eine fortschreitende tubuläre Fibrose. Deshalb ist im Erwachsenenalter mit einer schweren Fertilitätsproblematik zu rechnen. In Einzelfällen können jedoch vitale Spermien aus Lakunen des Hodens durch eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) gewonnen werden. Mit Hilfe neuer Techniken („Mikrodissektion TESE“) kann in bis zu 70 % aller Fälle eine erfolgreiche Spermengewinnung erzielt werden [22]. In Kombination mit einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) kann dann die Vermittlung einer erfolgreichen Schwangerschaft gelingen [12, 22]. Es erscheint deshalb sinnvoll, diese Vorgehensweise zusammen mit den betroffenen Jugendlichen und ihren Eltern möglichst frühzeitig zu besprechen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Fazit für die Praxis

Pubertas praecox

- Die Pubertas praecox des Jungen bedarf stets der eingehenden diagnostischen Abklärung.
- Der GnRH-Test dient der Differenzierung zwischen zentraler und peripherer Pubertas praecox.
- Die zentrale Pubertas praecox wird mit GnRH-Analoga behandelt.
- Die Therapie der peripheren Pubertas praecox richtet sich primär nach der auslösenden Ursache. Ergänzend kommen medikamentöse Substanzen zum Einsatz, die entweder eine Hemmung der Biosynthese der Sexualsteroiden selbst bewirken oder die Wirkung der Hormone am Zielrezeptor blockieren.

Pubertas tarda

- Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) stellt eine Ausschlussdiagnose dar.
- Der Buserelin-Test dient der Differenzierung zwischen einer KEV und einem hypogonadotropen Hypogonadismus.
- Jungen mit einer KEV können von einer vorübergehenden Substitution mit Testosteron zur Pubertätsinduktion profitieren.
- Patienten mit Hypogonadismus bedürfen einer einschleichenden und dauerhaften Hormonsubstitution mit Testosteron.
- Bei Patienten mit partiellem Hypogonadismus (z. B. Klinefelter-Syndrom) wird die Testosteronsubstitution beim Absinken des morgendlichen Serumtestosterons unter die Altersnorm im pubertätsreifen Alter begonnen.
- Jugendliche Patienten mit Klinefelter-Syndrom sollten über die Möglichkeit der Spermengewinnung mittels TESE informiert werden.

Literatur:

1. Kahl H, Schaffrath R, Schlaud M. Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitsstudiums (KIGGS). Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2007; 50: 677–85.
2. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev* 2011; 32: 223–9.
3. Grumbach MM, Roth JC, Kaplan SL. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (eds). *Control of the onset of puberty*. Wiley, New York, 1974; 115–81.
4. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part II: Clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev* 2011; 32: 281–92.
5. Eakman GD, Dallas JS, Ponder SW, et al. The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1217–23.
6. AWMF-Leitlinie [Registernummer 027/026; Klasse S1 (2011)], erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).
7. Carel JC, Eugster AE, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: e752–e762.
8. Hauffa BP. Normale und gestörte Pubertät. In: Wolf A, Esser-Mittag J (Hrsg). *Kinder- und Jugendgynäkologie. Atlas und Leitfaden für die Praxis*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2002; 73–94.
9. Hauffa BP. Störungen der Geschlechtsreife. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg). *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010; 283–308.
10. Richmond EJ, Rogol AD. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 338–44.
11. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Sponksy KS (eds). *Williams textbook of Endocrinology*. A. W. Saunders, Philadelphia, 2002; 115–86.
12. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 239–50.
13. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 888–91.
14. Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, et al. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res* 2005; 64: 39–45.
15. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 639–51.
16. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83.
17. Cadman SM, Kim SH, Hu Y, et al. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; 67: 231–42.
18. AWMF-Leitlinie [Registernummer 027/025; Klasse S1 (2011)], erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).
19. Wilson DA, Hofman PL, Miles HL. Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Pediatr* 2006; 148: 89–94.
20. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, et al. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2796–801.
21. Fintini D, Grossi A, Brufani C, et al. Bone mineral density and body composition in male children with hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 585–9.
22. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6263–7.



Diagnostik und Therapie der Blasenfunktionsstörungen beim Kind

F. Dietersdorfer, M. Fischer, J. Pferschy, Z. Petrovic, C. Klingler, P. Adensamer, G. Kiss, H. Madersbacher, G. Primus, C. Dörfler; für den AK Blasenfunktionsstörungen der ÖGU

Übersicht

0. Einleitung und Definition: Die vorliegende Terminologie bezieht sich auf die von der ICCS (2006) [1] und der ICI (2008) [2] angegebenen Definitionen; das jetzt als „monosymptomatische Enuresis“ bezeichnete Krankheitsbild entspricht dem früheren Begriff „Enuresis“, die jetzt „nichtmonosymptomatische Enuresis“ deckt sich teilweise mit dem früheren Begriff der „kindlichen Dranginkontinenz“.
1. Die intermittierende Harninkontinenz
 - 1.1. Die monosymptomatische Enuresis
 - 1.2. Die nichtmonosymptomatische Enuresis
 - 1.3. Die intermittierende Harninkontinenz organischer Ursache
2. Die kontinuierliche Harninkontinenz
3. Kindliche Blasenentleerungsstörungen

■ 0. Einleitung und Definition

Im ersten Lebensjahr liegt eine ungehemmte, koordinierte Reflexentleerung der Blase vor. Zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr entwickelt sich das Gefühl für Blasenfüllung und Harnrang als Voraussetzung und erster Schritt zur Willkürsteuerung. Erst ab dem 2. Lebensjahr beginnt das Kind, über eine zentrale Hemmung oder Erhöhung seiner Beckenbodenaktivität (Beckenbodenkniffen) Einfluss auf seine Miktion zu nehmen. Der zweite entscheidende Schritt, die erfolgreiche Willkürsteuerung der Blase, ist normalerweise um das 4. Lebensjahr erreicht. Die Kontrolle über Mastdarm und Analfunktion entwickelt sich zeitversetzt früher.

Wir unterscheiden Störungen der Speicherphase und der Entleerungsphase. Die gestörte Speicherfunktion äußert sich klinisch als Pollakisurie bis zur Harninkontinenz. Die gestörte Entleerungsfunktion zeigt sich in rezidivierenden Harnwegsinfekten, abdominalen Beschwerden, Pollakisurie, Restharn und Harninkontinenz.

Die kindliche Harninkontinenz wird eingeteilt in eine intermittierende und eine kontinuierliche Inkontinenz [1]. Bei der intermittierenden Inkontinenz unterscheidet man eine Inkontinenz in der Nacht (= Enuresis) und eine Inkontinenz bei Kindern mit Tag- und Nachtproblemen, wobei die Übergänge fließend und Mischformen möglich sind. Enuresis bedeutet Einnässen im Schlaf – egal, ob nachts oder beim Mittagsschlaf,

und unabhängig davon, ob zusätzlich eine Tagessymptomatik besteht oder nicht. Die Enuresis wird weiter eingeteilt in eine monosymptomatische und in eine nichtmonosymptomatische Enuresis. Bei beiden Formen der Enuresis unterscheidet man eine primäre und eine sekundäre Form. Von einer sekundären Form spricht man bei einem Rezidiv nach mindestens 6 symptomfreien Monaten [2].

■ 1. Die intermittierende Harninkontinenz

1.1. Die monosymptomatische Enuresis (Bett-nässen)

1.1.1. Definition, Erscheinungsbild und Ätiologie

Monosymptomatische Enuresis bedeutet, dass nur ein Einzelsymptom in Form des Einnässens im Schlaf bei sonst unauffälligem Miktionsverhalten vorliegt, wobei dieses Einnässen wiederkehrend auftritt und das Kind > 5 Jahre ist. Es besteht eine koordinierte Blasenentleerung, jedoch zum falschen Zeitpunkt. Die Blasenkapazität ist im Normbereich ($[\text{Alter} + 1] \times 30 \text{ ml}$; diese Formel gilt bis zum 8. Lebensjahr) [2].

Es besteht kein Zusammenhang mit den Schlafphasen, jedoch spielt eine erschwerte Weckbarkeit eine wichtige Rolle. Auch eine familiäre Häufung der monosymptomatischen Enuresis wird anerkannt. Neuere Studien zeigen, dass abgesenkte ADH-Spiegel und erhöhte nächtliche Harnmengen hauptsächlich bei Desmopressin-Respondern, allerdings auch bei diesen nicht in jeder Nacht nachweisbar sind [3].

Man unterscheidet die primäre von der sekundären Enuresis. Bei letzterer kommt es zum Wiederauftreten der Symptomatik. Das Kind muss zuvor mindestens 6 Monate trocken gewesen sein.

Als pathophysiologische Ursachen werden angeführt:

- Verzögerung der Reifung jener Nervenstrukturen, die den Detrusorreflex steuern (empirische Annahmen)
- Ein abnormer bzw. nicht maturierter Tag-Nacht-Rhythmus der Wirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) mit nächtlicher Polyurie
- Erschwerte Weckbarkeit
- Genetische Faktoren [4]. Eine familiäre Disposition wird anerkannt, die Relation Knaben : Mädchen = 2:1.
- Störungen im psychosozialen Umfeld (Fallberichte, aber durch keine Studie bewiesen)

Auch die Detrusorhyperaktivität mit verringerter Blasenkapazität kann sich nur mit nächtlichem Einnässen manifestieren, das ist aber keine monosymptomatische Enuresis.

Eingelangt am 24. Oktober 2013; angenommen am 5. November 2013

Korrespondenzadresse: OA Dr. Zorica Petrovic, Urologische Abteilung und Kompetenzzentrum für Kinderurologie, Pavillon 28, Wilhelminenspital der Stadt Wien, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: zorica.petrovic@wienkav.at

1.1.2. Diagnostik

1.1.2.1. Erforderliche Maßnahmen

- Anamnese:
 - Urologische Vorerkrankungen (nicht fieberhafte/fieberhafte Harnwegsinfekte, Tagessymptomatik)
 - Neurologische Erkrankungen (angeborene Fehlbildungen, besonders LWS-Bogenschlussstörungen wie Spina bifida etc.)
 - Stuhlanamnese (chronische Obstipation) [5]
 - Medikation
 - Familienanamnese und Sozialanamnese (Kindergarten, Schule, soziale Kontakte, Familiensituation) – an Missbrauch denken!
 - Ess- und Trinkverhalten (koffein-/kohlenensäurehaltige Getränke)
 - Bisher erfolgte Diagnostik und Behandlungen
- Quantifizierung der Symptome und Bewertung des Leidensdruckes: Die Quantifizierung der Enuresis erfolgt über ein Miktionsprotokoll/-tagebuch. Dieses wird kontinuierlich über mindestens 48 Stunden, am besten am Wochenende, erfasst. Während dieser Zeit werden alle Miktionen mit Uhrzeit und Miktionsvolumen aufgezeichnet. Zur Erfassung der Nachtharnmenge sollen die betroffenen Kinder 2 und 5 Stunden nach dem Einschlafen geweckt und zum Toilettengang aufgefordert werden. Die Harnvolumina müssen dabei dokumentiert werden. Das Volumen der ersten Miktion nach dem morgendlichen Aufstehen gehört zur Nachtharnmenge. Trägt das Kind beim Schlafen noch Windeln, kann auch das Windelgewicht zur Berechnung des Einnässvolumens herangezogen werden. Die funktionelle Blasenkapazität orientiert sich an der maximal gemessenen Einzelharnmenge (geforderte Mindestmenge: Menge in ml = $[\text{Alter} + 1] \times 30$). Hier zeigt sich, ob tagsüber tatsächlich ein unauffälliges Miktionsverhalten vorliegt. Die Relation Tag- zu Nachtharnmenge beträgt physiologischerweise ca. 2:1. Die normale Miktionsfrequenz in 24 Stunden beträgt 4–7 Miktionen unter der Annahme, dass in der Nacht keine Miktionen erfolgen [6]. Bei Nachtharnmengen > 33 % der 24-h-Harnmenge muss eine nächtliche Polyurie [6] diskutiert werden. In der Praxis hat sich daher das gleichzeitige Aufzeichnen der Trinkmengen bewährt, da bei einnässenden Kindern gehäuftes Trinken am Abend auffällig ist.
- Körperliche Untersuchung: Untersuchung des äußeren Genitales, des Unterbauches und der Sakralgegend (Tiefelnävus, Einziehung als Hinweise für Spina bifida occulta), Gangbild, Fußdeformitäten, Zehenstellung (Hakenzehe als Ausdruck einer Lähmung), Muskelrelief der Unterschenkel (Atrophiezeichen)
- Harnuntersuchung: Ausschluss eines Harnwegsinfektes
 - Bei Mädchen: Spontanharn nur bei negativem Ergebnis verwertbar, sonst Katheterharn, gegebenenfalls suprapubische Harngewinnung mit lokalanästhesierender Creme
 - Bei Knaben: Mittelstrahlharn, bei Phimose pathologischer Harn nicht verwertbar
- Sonographie des oberen und unteren Harntraktes: inklusive Restharnbestimmung. Optional Bestimmung der Blasenwanddicke (bis 5 mm unauffällig, gemessen bei mindestens 50 % der maximalen im Miktionsprotokoll bestimmten Blasenkapazität) und des Rektumdurchmessers (> 30 mm mögliche Obstipation) [7].

1.1.2.2. Empfohlene Maßnahmen

- Uroflowmetrie + Restharnbestimmung: Bei grenzwertiger Kapazität oder unklarer Tagessymptomatik kann eine Harnstrahlmessung als nichtinvasive Diagnostik die bei der Enuresis vorausgesetzte normale Miktion bestätigen.
- Stuhlanamnese: Besonders empfohlen wird die Bristol Stool Scale [8].

1.1.3. Therapie

Die in der Folge angeführten Behandlungsstrategien haben in den verschiedenen europäischen Ländern unterschiedliche Prioritäten.

1.1.3.1. Urotherapie (LoE3/GR C)

Darunter versteht man ein Trainingsprogramm, um Kindern und ihren Eltern die Blasenfunktion bewusst zu machen. Es umfasst die Evaluierung von Ernährungs- und Trinkgewohnheiten und gegebenenfalls ihre Umstellung. Alleine das Weiterschreiben eines Blasenprotokolls und eines Einnässkalenders kann bereits über ein positives Feedback zum Erfolg führen. Eine ausschließliche Urotherapie sollte etwa 6 Wochen unter Führen eines Einnässprotokolls durchgeführt werden. Die Urotherapie kann einen antidiuretischen Effekt auf nicht-pharmakologischer Basis beinhalten [9].

1.1.3.2. Medikamentöse antidiuretische Therapie (LoE1/GR A)

Eine orale Desmopressintherapie vorzugsweise in Form von sublingualen Schmelztabletten gilt heute bei Vorliegen einer nächtlichen Polyurie als Mittel der Wahl. Desmopressin kann auch ohne nachweisliche Polyurie angewendet werden, da die nächtliche Polyurie nicht konstant auftritt.

Begonnen wird mit 120 µg zum abendlichen Schlafengehen. Im Sinne einer Titrierung kann die Gesamtdosis nach 2–3 Tagen auf das Doppelte erhöht werden. Die Gesamtdosis kann in 2 Einzelgaben zeitversetzt erfolgen. Die zweite Dosis wird gegeben, wenn die Eltern zu Bett gehen.

Wichtig ist, Desmopressin nicht abrupt abzusetzen!

Der Therapieerfolg kann sich verzögert einstellen. Auch bei gutem Ansprechen muss das Medikament weiter eingenommen werden. Um Rückfälle zu vermeiden, muss die wirksame Dosis für 3 Monate beibehalten werden. Anschließend erfolgt eine monatliche Reduktion um 60 µg bei anhaltendem Therapieerfolg. Bei Wiedereinnässen nach Reduktion kehrt man sofort auf die vorhergehende wirksame Dosierung zurück. Die Betroffenen und Angehörigen (Eltern) müssen auf die mögliche Nebenwirkung der Wasserintoxikation hingewiesen werden. Insbesondere ist auf die Flüssigkeitsrestriktion bei Desmopressingabe zu achten (Ausschleichschema nach Rikabona).

Vorgehen bei Nichtansprechen auf Desmopressin (LoE 3/GR C): Das Miktionsprotokoll muss unter laufender Behandlung wiederholt werden. Ebenso muss die Einnahmecompliance erfragt werden. Bei Normalisierung der nächtlichen Polyurie unter Desmopressin erfolgt der Versuch einer Kombinationsbehandlung mit einer Konditionierungstherapie. Bei anhal-

tend erhöhten nächtlichen Harnmengen (Desmopressin-Non-Responder) gibt es einzelne positive Erfahrungen mit „Off-label“-Dosisescalation bis 360 µg. Auch eine zeitversetzte Gabe der Einzeldosen kann erfolgversprechend sein. Antimuskarinika können zur Behandlung einer nicht erkannten, gleichzeitig bestehenden Detrusorhyperaktivität eingesetzt werden (Mischform).

1.1.3.3. Konditionierungstherapie (LoE 1/GR A)

Die apparative Konditionierungstherapie wird in erster Linie mit einer Klingelhose durchgeführt. Hierbei ist darauf zu achten, dass Klingelhosen unterschiedlicher Qualität und Effektivität angeboten werden. Bei dieser Behandlung kommt es sehr auf die Mitarbeit der Eltern an. Besonders wichtig ist es, das Kind, wenn notwendig, in der ersten Woche zusätzlich zum Alarm vollständig aufzuwecken und zur Toilette zu bringen. Nach durchschnittlich 2 Monaten kann die Therapie abgesetzt werden, wenn das Kind 2 Wochen nicht eingenässt hat. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Therapie bei Kindern < 6 Jahre weniger zielführend ist, da die Kooperation des Kindes oft nicht gegeben ist.

Die Effektivität der Therapie wird sehr unterschiedlich angegeben. Bei Nichtansprechen der apparativen Konditionierungstherapie kann Desmopressin als Monotherapie oder in Kombination mit Antimuskarinika eingesetzt werden.

Bei nachgewiesener nächtlicher Polyurie hat sich Desmopressin als besonders effektiv erwiesen.
Bei normaler nächtlicher Harnproduktion ist die apparative Konditionierung überlegen.

1.1.3.4. Kinderpsychologische Begleitung (LoE 4/GR D)

Grundsätzlich besteht keine Klarheit darüber, ob bei der primären Enuresis die Psychotherapie einen Stellenwert besitzt.

Bei psychischen Auffälligkeiten (z. B. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom [ADHS]) sollte eine psychologische Untersuchung veranlasst werden. Bei Therapieversagen oder beim Auftreten einer sekundären Enuresis kann eine psychologische Evaluation zweckmäßig sein. Es besteht kein nachgewiesener Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Einnässens und der Ausprägung psychischer Auffälligkeiten. Angesichts der Inhomogenität der Gesamtgruppe der einnässenden Kinder gibt es keine „typische Persönlichkeitsstruktur“.

1.2. Die nichtmonosymptomatische Enuresis

1.2.1. Definition, Erscheinungsbild und Ätiologie

Es besteht eine Störung der Speicherphase mit meist Mehrfachsymptomen:

- Pollakisurie
- Imperativer Drang bis zur Dranginkontinenz
- Nächtliches Einnässen

Pathophysiologisch können Verzögerungen und Störungen der Reifung jener Nervenstrukturen, die den Detrusorreflex steuern, zugrunde liegen.

Des Weiteren kann ein funktionell bedingt erhöhter Auslasswiderstand zu einer Dranginkontinenz führen. Es handelt sich dabei um eine funktionelle Störung („dysfunctional voiding“) im Sinne eines falsch angelernten Miktionsverhaltens. Ab der Geburt bis zum Kleinkindalter besteht eine unwillkürliche, aber koordinierte Miktion im Sinne einer reflektorischen Blasenentleerung. Die Wahrnehmung des Harndranges und die willkürliche Miktion beginnen sich erst mit 18 Monaten zu entwickeln. Wenn der Miktionsaufschub durch übermäßiges Beckenbodenkneifen letztendlich in ein falsches Konditionierungsmuster mündet, führt dies zu einer funktionell obstruktiven Miktion. Mögliche Folgen sind: Dranginkontinenz, Restharnbildung, rezidivierende Harnwegsinfekte bis zum vesikoureteralen Reflux sowie Lazy-Bladder-Syndrom.

Klinische Erscheinungsbilder:

- Kindliche überaktive Blase (mit ca. 80 % am häufigsten): häufige Miktion (> 7 untertags) mit imperativem Harndrang mit/ohne Inkontinenz
- Beckenbodenkneifen: falsch erlerntes Miktionsverhalten im Sinne einer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination; typische Stakkatomiktion; Mehrfachmiktions
- Lazy-Bladder-Syndrom: große Blasenkapazität, seltene Miktionen (< 3 untertags), schwacher Strahl, vielfach Einsetzen der Bauchpresse und Restharnbildung. Das Lazy-Bladder-Syndrom kann mit nächtlichem Einnässen einhergehen, ist aber eine Entleerungsstörung und wird in dem entsprechenden Kapitel abgehandelt.

1.2.2. Diagnostik

1.2.2.1. Erforderliche Maßnahmen

- Erfassung der Symptome:
 - Anamnese bezüglich urologischer (Harnwegsinfekte) und neurologischer Erkrankungen
 - Stuhlverhalten und Medikation
 - Sozial- und Familienanamnese
 - Bisher erfolgte Diagnostik und Behandlungen
- Quantifizierung des Leidensdruckes: Visuelle Analogskala
- Miktionstagebuch
- Körperliche Untersuchung
- Harnuntersuchung
- Neurourologischer Status, insbesondere die Überprüfung der Reithosensensibilität, Kremasterreflex, Analreflex
- EMG-Uroflowmetrie zum Nachweis einer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination. Die Form der Flowkurve kann über zusätzliche morphologische Veränderungen der Harnröhre Aufschluss geben.
- Bildgebende Diagnostik:
 - Sonographie der Harnblase zur Beurteilung der Blasenwandkontur und -dicke sowie des Restharnes
 - Bestimmung des Rektumdurchmessers, Nierenultraschall
 - Miktionszystourethrographie (MCU): erforderlich, wenn Therapiemaßnahmen nicht ansprechen, bei Verdacht auf vesikoureteralen Reflux bzw. bei fieberhaften Harnwegsinfekten

Die Kontrastmittelfüllung der Blase erfolgt über einen transurethralen Katheter oder selten indiziert über eine suprapubische Punktion. Die Aufnahme der Miktion kann im schrä-

gen Strahlengang am besten beurteilt werden, wird aber aus praktischen Gründen häufig in Rückenlage durchgeführt. Bei Mädchen haben originäre Stenosen der Harnröhre kaum klinische Bedeutung und Krankheitswert [10].

Folgende Befunde werden erfasst:

- Bei amphorenförmig erweiterter Harnröhre mit Verengung im Sphinkter-Bereich liegt eine
 - Sphinkterspastik für sich oder eine
 - Sphinkterspastik als Folge einer distalen Harnröhrenstenose vor.
- Eine T-Form der Harnröhre lässt auf eine unzureichende Blasenhalsoffnung schließen.

Bei radiologisch erschwelter Beurteilbarkeit der Harnröhre kann die weitere Abklärung durch eine Harnröhren-Kalibrierung erfolgen.

- Die Harnröhrenkalibrierung beim Mädchen: erforderlich bei pathologischer MCU, bei Versagen der bisherigen Therapie. Die Harnröhrenkalibrierung erfolgt in Narkose zur Bewertung des Urethralkalibers und ist unter dem Kapitel „Nichtkontinuierliche Harninkontinenz organischer Ursache“ (1.3.) abgehandelt.
- Die Urethrozystoskopie in Narkose ist erforderlich:
 - zur endoskopischen Therapie des vesikoureteralen Refluxes und
 - bei Verdacht auf Harnröhrenpathologien mit der Möglichkeit der U-tomie bzw. Klappenschlitzung.

1.2.2.2. Empfohlene Maßnahmen

- Urodynamische Abklärung, ggf. Video-Urodynamik: bei signifikantem und wiederholtem Restharn (> 20 ml), unklarem Befund im Rahmen der Abklärung und Symptompersistenz
- Bei Verdacht auf Skelettanomalien inkl. Bogenschlussstörungen (Spina-bifida-occulta-Sakrumdysplasie) ist ein Wirbelsäulenröntgen durchzuführen.

1.2.3. Therapie

Die Therapie richtet sich nach den erhobenen Befunden und besteht in der Beseitigung vorhandener Ursachen und in verhaltenstherapeutischen, medikamentösen oder kombinierten Maßnahmen.

1.2.3.1. Verhaltenstherapie (LoE 3/GR C)

- Blasentraining:
 - Miktionstraining: Ziel des Miktionstrainings ist es, die zu kurzen Miktionsintervalle schrittweise zu verlängern. Bei dieser Form des Blasentrainings wird versucht, durch Kontraktion des Beckenbodens den plötzlich auftretenden Harndrang zum Abklingen zu bringen. Wenn dies erfolgreich ist, muss unmittelbar danach die Blasenentleerung erfolgen. Dies kann beim kindlichen Drangsymptom durch Antimuskarinika unterstützt werden. Das Führen eines Miktionstagebuches dient dabei als positives Feedback.
 - Toilettentraining: Ziel des Toilettentrainings ist es, bei Kindern mit abnorm hoher Blasenkapazität (Lazy-Bladder-Syndrom) durch regelmäßige Aufforderung

zur Miktions Blasenüberdehnungen mit nachfolgender Drangsymptomatik zu verhindern.

- Entspannungstherapie: Steht der nicht-relaxierende Beckenboden im Sinne einer funktionellen infravesikalen Obstruktion im Vordergrund, so kann die kombinierte Flow-EMG-Messung als Biofeedback den Kindern zunächst das falsche Miktionsverhalten vor Augen führen und mithelfen, ein richtiges Miktionsverhalten zu erlernen. Die EMG-Aktivität des Beckenbodens wird dabei am besten audiovisuell demonstriert, indem das EMG mit einem Computerbild kombiniert wird, welches sich je nach Relaxation oder Anspannung für das Kind nachvollziehbar und wiederholbar unterschiedlich darstellt. Reichliches Trinkangebot sorgt für zahlreiche Blasenentleerungen. Zusätzlich kann dies durch ein niedrig dosiertes Diuretikum unterstützt werden. Der Therapieerfolg ist durch die Aufzeichnung der Flow-EMG-Messungen zu überprüfen („Blasenschule“).

1.2.3.2. Medikamentöse Therapie

Als Antimuskarinika kommen zum Einsatz:

- Oxybutynin: 3× 2,5–5 mg (transdermal „off-label“; LoE 3/GR C; für Kinder zugelassen, passiert die Blut-Hirn-Schranke und sollte lediglich als Alternative bei frustraner Therapie eingesetzt werden)
- Trospiumchlorid: 2× 10–20 mg („off-label“; LoE 3/GR C)
- Tolterodin: 2× 1–2 mg („off-label“, ab 12 Jahren?; LoE 3/GR C)
- Propiverin: 2× 5–10 mg (in Deutschland für Kinder zugelassen, in Österreich erhältlich; LoE 1/GR B–C)
- Solifenacin: 1× 1,25–10 mg („off-label“; LoE 3/GR C)

1.2.3.3. Elektrostimulation (LoE 4/GR D)

Durch Elektrostimulation des N. pudendus entweder via Beckenboden oder direkt (N. dorsalis penis/clitoridis) kann ein überaktiver Detrusor gedämpft und damit die Willkürsteuerung erleichtert werden (seltene Indikation).

1.2.3.4. Botulinumtoxin A (LoE 3/GR C)

Botulinumtoxin A wird in Narkose endoskopisch an mehreren Arealen in die Blasenwand injiziert („off-label“, strenge Indikationsstellung, da wenige Studien).

1.3. Die intermittierende Harninkontinenz organischer Ursache (früher: Die komplizierte kindliche Harninkontinenz)

1.3.1. Definition, Erscheinungsbild und Ätiologie

Darunter versteht man das Vorliegen von zumindest einer zusätzlichen Pathologie, wie Harnwegsinfekt, Restharnbildung, vesikoureteraler Reflux (VUR), morphologische Veränderungen an der Blase und/oder Harnröhre sowie die Blasenfunktion beeinflussende Störungen des Nervensystems.

Organische Ursachen können sein:

- Harnröhrenklappe, distale Urethrastenose, Meatusstenose, Phimose
- Störungen des Nervensystems: z. B. Myelomeningocele, Tethered-Cord-Syndrom

Es ergeben sich hier Überschneidungen mit der nichtmonosymptomatischen Enuresis, da auch hier das nächtliche Einlassen das vorherrschende Symptom sein kann.

1.3.2. Diagnostik

1.3.2.1. Erforderliche Maßnahmen (siehe 1.2.2.)

Hierbei sind bestimmte diagnostische Schritte besonders zu erwähnen.

Bei rezidivierendem, afebrilem Harnwegsinfekt bzw. beim ersten fieberhaften Harnwegsinfekt oder bei pathologischen Befunden ist eine weiterführende Abklärung erforderlich:

- Refluxzystographie + MCU: bei Fieberfreiheit und neg. Uricult. Durchführung: transurethrales Einführen einer Sonde/Katheter CH6 zur Blasenfüllung, selten suprapubische Punktion (ggf. in Sedierung)
- PIC-Zystogramm (Positioning Instillation for Contrast): bei neg. MCU, pos. DMSA-Scan und vor allem bei klinisch begründetem Verdacht
- Uroflowmetrie + EMG: Der Uroflow kann Hinweise auf eine mechanische oder funktionelle Obstruktion geben und – idealerweise als kombinierte Flow-EMG-Studie (evtl. + 20 mg Lasix *per os*) durchgeführt – auf das Vorliegen einer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination hindeuten.

Wiederholte Harnflusskurven schließen eine Harnröhrenpathologie nicht sicher aus.

1.3.2.2. Empfohlene Maßnahmen

- (Video-) Urodynamik: Bei Restharn, bei unklaren Befunden oder Symptompersistenz unter Therapie kann eine (Video-) Urodynamik weitere Aufschlüsse bringen.
Die invasive Diagnostik kann idealerweise in Form der (Video-) Urodynamik nach einer Zystoskopie in Narkose mit Anlage eines suprapubischen 2-Weg-Katheters, mit einer Füllgeschwindigkeit von < 30 ml/Min., durchgeführt werden.
- Isotopennephrographie: Sie dient zur Darstellung der seitengetrenten Nierenfunktion bei höhergradigem Reflux oder rezidivierenden, komplizierten Harnwegsinfekten.
- I.v.-Urogramm/MR-Urographie: Das I.v.-Urogramm ist in Ausnahmefällen indiziert, es kann auch die Blasenfüllung mit KM zur nichtinvasiven MCU mitverwendet werden.
MR-Urographie in Narkose: Bei unklarer Morphologie (z. B. Verdacht auf ektope Harnleitermündung oder Doppelniere).
- MRI: bei Verdacht auf neurogene Blasenfunktionsstörungen infolge Bogenschlussstörungen

1.3.3. Therapie

Die Therapie richtet sich nach den erhobenen Befunden und besteht in der operativen Beseitigung oder Korrektur vorhandener Ursachen sowie in begleitenden medikamentösen Maßnahmen.

1.3.3.1. Operative Therapie

- Bei Kalibersprung in der Harnröhre bei Mädchen: Meatotomie unter Sicht
- Bei Knaben (Meatusengen, Harnröhrenklappen):
 - Meatotomie
 - Harnröhrenklappeninzision

- Bei vesikoureteralem Reflux oder sonstigen Pathologien im oberen Harntrakt müssen die entsprechenden therapeutischen Schritte zur Korrektur folgen.

1.3.3.2. Medikamentöse Therapie

Siehe kindliche Dranginkontinenz, nichtmonosymptomatische Enuresis.

■ 2. Die kontinuierliche Harninkontinenz (früher: Die extraurethrale Harninkontinenz)

2.1. Definition, Erscheinungsbild und Ätiologie

Bei der kontinuierlichen Harninkontinenz besteht ein ständiger Harnverlust – tropfenweise oder mehr. Sie tritt bei schweren Fehlbildungen der Harnblase, Fehlmündungen des Ureters und Fistelbildungen auf. Bei Verdacht auf Vorliegen dieser Störungen sind Kompetenzzentren für Kinderurologie heranzuziehen. Es handelt sich um keine funktionellen, sondern um rein anatomische Störungen.

2.2. Diagnostik

Die Abklärung wie unter 1.3.2. mit Forcierung der invasiven Diagnostik bei Verdacht auf ektope Harnleitermündung beim Mädchen:

- Vaginale Inspektion unter forcierter Diurese und fakultativer Indigokarmingabe
- Urethrozystoskopie in Narkose mit retrograder Darstellung des ektopen Ureters
- Sonographie
- MR-Urographie
- Perkutane Darstellung zur antegraden Darstellung des ektopen Ureters (selten)

2.3. Therapie

Die Therapie erfolgt chirurgisch.

■ 3. Kindliche Blasenentleerungsstörungen

3.1. Definition und Pathogenese

Klinische Erscheinungsbilder:

- Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (Beckenbodenkneifen): Wenn aufgrund einer Miktionsreifungsstörung zwar Harndrang verspürt, aber noch nicht willkürlich beherrscht werden kann, versucht das Kind durch Beckenbodenkneifen, die drohende Miktion zu verhindern. Durch übermäßiges Beckenbodenkneifen kommt es zu einem falschen Konditionierungs- (Miktions-) Muster und damit zu einer funktionell obstruktiven Miktion. Mögliche Folgen sind: Dranginkontinenz, Restharnbildung, rezidivierende Harnwegsinfekte bis zum vesikoureteralen Reflux, Lazy-Bladder-Syndrom. Typisch sind Stakkatomiktion und Mehrfachmiktionen.
- Lazy-Bladder-Syndrom: große Blasenkapazität, seltene Miktionen (< 3 untertags), schwacher Strahl, Bauchpressemiktion und Restharnbildung

3.2. Diagnostik siehe 1.2.2.

Besonders hervorzuheben sind:

- Anamnese (seltene Miktion < 3)
- Miktionsprotokoll
- Uroflowmetrie mit Restharnbestimmung
- Sonographie des oberen und unteren Harntraktes

3.3. Therapie

3.3.1. Verhaltenstherapie

Beim Lazy-Bladder-Syndrom dient das Miktionstraining zur Verkürzung von zu langen Miktionsintervallen (Miktion nach der Uhr).

Zur Absenkung des Restharnes eignet sich eine Mehrfachmiktation in Form eines Double-/Triple-Voiding.

Bei anhaltend hohen Restharmengen muss ein intermittierender aseptischer Einmalkatheterismus (ISK) eingeleitet werden oder eine temporäre SPK-Anlage erfolgen (LoE 4/GR C).

3.3.2. Elektrotherapie (LoE 3/GR C)

Bei erhöhten Restharmengen (> 25 % der Kapazität) aufgrund eines hypo-/akontraktilen Detrusors kann eine intravesikale Elektrostimulation (IVES n. Katona) versucht werden.

Für die kritische Durchsicht durch Prim. Oswald möchte sich der Arbeitskreis herzlich bedanken.

Literatur:

1. Nevés T, von Tontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2006; 176: 314–24.
2. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. (eds). Incontinence. 4th International Consultation on Incontinence, Paris July 5–8, 2008. Editions 21, Paris, 2009.

3. Rittig S, Schaumburg HL, Siggaard C, et al. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. J Urol 2008; 179: 2389–95.
4. von Gontard A, Heron J, Joinson C. Family history of nocturnal enuresis and urinary incontinence: results from a large epidemiological study. J Urol 2011; 185: 2303–6.
5. O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, et al. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. Am J Dis Child 1986; 140: 260–1.

6. Konsensusvorschlag Geinberg 2010, Riccabona – Radmayr.
7. Joensson IM, Siggaard C, Rittig S, et al. Transabdominal ultrasound of rectum as a diagnostic tool in childhood constipation. J Urol 2008; 179: 1997–2002.
8. Riegler G, Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. Tech Coloproctol 2001; 5: 163–4.
9. Marshall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. Eur Urol 2009; 55: 729–36.
10. Sigel A. Lehrbuch der Kinderurologie. Thieme, Stuttgart, 1971.

Weiterführende Literatur:

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. APA, Washington, DC, 1994.

Dewan PA, Keenan RJ, Morris LL, et al. Congenital urethral obstruction – Cobbs Collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). Brit J Urol 1994; 73: 91–5.

Hinde M, Hjertson M, Broberg A. Poor self-esteem in children with enuresis. Läkartidningen 1995; 92: 3225–9.

Hjalmas K, Sillén U, Hanson E, et al. Long-term treatment with desmopressin of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis – an open multicentre study. Brit J Urol 1998; 82: 704–9.

Holmdahl G. Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves. Scand J Urol Nephrol 1997; 31 (Suppl 188): 1–36.

Houts AC, Berman JS, Abramson H. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments of nocturnal enuresis. J Consult Clin Psychol 1994; 62: 737–45.

Kaefer M, Zurakowski D, Bauer SB, et al. Estimating normal bladder capacity in children. J Urol 1997; 158: 2261–4.

Kirk J, Rasmussen PV, Rittig S, et al. Micturition habits and bladder capacity in normal children and in patients with desmopressin-resistant enuresis. Scand J Urol Nephrol Suppl 1986; 173: 49–50.

Koff SA. Estimating bladder capacity in children. Urology 1983; 21: 246–51.

Madersbacher H, Ebner A, Jilg G. Intravesical electrotherapy by transurethral electrostimulation in combination with biofeedback – a useful help in the (re)habilitation of micturition in children with dysfunctional voiding. Annual meeting, International Continence Society, Tokyo, 1989.

Mattsson SH. Voiding frequency, volumes and intervals in healthy schoolchildren. Scand J Urol Nephrol 1994; 28: 1–11.

Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. J Urol 1985; 134: 1029–31.

Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, et al. Standardisation and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. Brit J Urol 1998; 81 (Suppl 3): 1–16.

Riccabona M, Oswald J, Glauninger P. Long-term use and tapered dose reduction of intranasal desmopressin in the treatment of enuretic children. Brit J Urol 1998; 81 (Suppl 3): 24–5.

Rittig SW, Schaumburg H, Schmidt F, et al. Characteristics of nocturnal enuresis based on home recordings of urine output and desmopressin response. In Press, 1998.

van Gool JD, Vijverberg MAW, de Jong TPVM. Functional daytime incontinence – clinical and urodynamic assessment. Scand J Urol Nephrol Suppl 1992; 141: 58–69.

van Gool JD, Winkler-Seinstra P, Laxgrob H, et al. European Bladder Dysfunction Study – preliminary results. Paediatrics 1997; 541: 100–2.

Wille S. Nocturnal enuresis: sleep disturbance and behavioural patterns. Acta Paediatr Scand 1994; 83: 772–4.

World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. WHO, Geneva, 1993.

Yeung CK, Godley ML, Ho CK. Some new insights into bladder function in infancy. Brit J Urol 1995; 76: 235–40.

Zerin JM, Chen E, Ritchey ML, et al. Bladder capacity as measured at voiding cystourethrography in children – relationship to toilet training and frequency of micturition. Radiology 1993; 187: 803–6.

Jetzt Online

Sonderheft 6/2013

23. Jahrestagung der Medizinischen Kontinenzgesellschaft Österreich
18.–19. Oktober 2013, Linz
Abstracts von Vorträgen

Sonderheft 7/2013

Fortbildungstagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie
15.–16. November 2013, Linz
Extended Abstracts der Vorträge



www.kup.at

Krause & Pachernegg

Medizinprodukte – Labortechnik: Prominent auf www.kup.at

Laufend aktualisiert und angepasst, werden die Beiträge der Rubrik Medizinprodukte – Labortechnik nun zu einem Online-Katalog zusammengefasst:

www.kup.at/medizinprodukte

- Jedes Produkt ist mit seinem Suchbegriff im Index verfügbar, mit fortschreitender Entwicklung werden die Inhalte für den Benutzer auch detailliert selektierbar sein.
- Die Zugänge werden chronologisch gereiht, d. h. aktuelle Informationen stehen gleich im Blickfeld.

Suchergebnis - Abbildungen und Graphiken - Mozilla Firefox

www.kup.at/medizinprodukte

Abo :: Mediadaten :: News :: Datenbanken :: Journale :: Adressverlag :: Vorträge :: Fortbildung :: Medizinprodukte - Labortechnik :: CDs & Bücher ::

Suchergebnis - Abbildungen und Graphiken

Medizinische Publikationen (21) :: Abbildungen und Graphiken :: Volltext (5638)

Neue Suche: [Erweiterte Suche](#) [Hilfe zur Suche](#)

in allen Journalen nach ☒ Bildtitel ☒ Bildkeywords ☒ Bildsummary ☒ Autoren ☐ Mindestens ein Wort ☐ Alle Wörter

1. **Medizinprodukte - Labortechnik:** ORIGIO(R) wurde ein Teil von Cooper Surgical
Origio
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2012; 9 (5): 444
Keywords: [Gynäkologie-MT](#), [Origio GmbH](#), [Reproduktionsmedizin-MT](#)

Artikel: [Inhalt](#) [Abbildungen](#) [Detailsansicht](#)

2. **Medizinprodukte - Labortechnik:** Inkubatoren von Labotect
Produkt: Inkubator
Vertrieb: Labotect GmbH
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2012; 9 (5): 443
Keywords: [Gynäkologie-MT](#), [Inkubator](#), [Labotect](#), [Reproduktionsmedizin-MT](#)

Artikel: [Inhalt](#) [Abbildungen](#) [Detailsansicht](#)

3. **Medizinprodukte - Labortechnik:** Temperatur-, Gas- und Luftfeuchte-Überwachungssystem für Ihre Inkubatoren, Stickstofftanks, Kühlschränke u.v.m. in Ihren Laborräumen
Produkt: Wireless Transmitter mit Sensor
Vertrieb: Gynemed GmbH
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2012; 9 (5): 442
Keywords: [Gynemed GmbH](#), [Gynäkologie-MT](#), [Reproduktionsmedizin-MT](#), [Sensor](#), [Wireless Transmitter](#)

Artikel: [Inhalt](#) [Abbildungen](#) [Detailsansicht](#)

Zestica™ Kinderwunsch – Der Turbo für Spermien

Ein unerfüllter Kinderwunsch liegt bei etwa jedem siebten Paar vor, ist also ein sehr häufiges Problem. Bei ca. der Hälfte der Kinderwunschaare liegt die Ursache beim Mann und dabei ist bei 8 von 10 Männern die schlechte Beweglichkeit der Spermien verantwortlich.

Das Fruchtbarkeitsgel Zestica Kinderwunsch enthält spezielle Hyaluronsäuren, die die Beweglichkeit der Spermien fördern. Es wirkt wie ein „Turbo“ auf Spermien und begünstigt so die Befruchtung. Es wird direkt vor dem Geschlechtsverkehr an den fruchtbarsten Tagen angewendet.

Wie wirkt Hyaluronsäure auf Spermien?

- Hyaluronsäure stimuliert die Spermienmotilität durch einen Zustrom von extrazellulärem Kalzium [1].
- Hyaluronsäure interagiert bevorzugt mit Spermien, die intakte DNA enthalten. Das führt zu höheren Befruchtungsraten und besserer Embryoentwicklung [2–4].

Wie kann Zestica Kinderwunsch die Befruchtung begünstigen?

- Unzählige Studien (*in vivo* und *in vitro*) haben eine positive Korrelation zwischen der Konzentration motiler Spermien und der Befruchtungsrate gezeigt [3, 5–7].
- Je höher die Anzahl an beweglichen Spermien, umso höher ist die Spermienzahl in der Nähe der Eizelle und umso höher die Befruchtungsrate.
- Hargreave und Elton konnten zeigen, dass eine Erhöhung der Konzentration motiler Spermien von 0,5 Millionen auf 1 Million die Befruchtungswahrscheinlichkeit von 15 % auf 24 % erhöht [8, 9].



Prof. Chris L. R. Barratt, Ninewells Hospital, University of Dundee:

„Unter Zestica Kinderwunsch sahen wir eine Steigerung der Spermienmotilität um 24 %. Das kann zu einer signifikanten Verbesserung der Befruchtungschancen beitragen.“

Um wie viel kann die Befruchtungschance mit Zestica Kinderwunsch gesteigert werden?

- Zestica Kinderwunsch steigert die Spermienmotilität um ca. 24 %.
- Nach Hargreave und Elton müsste sich daher nach Anwendung von Zestica Kinderwunsch die Befruchtungschance signifikant von z. B. 7 % (0,25 Millionen motile Spermien/ml) auf 12 % (0,375 Millionen motile Spermien/ml) verbessern.



Erhältlich in Apotheken, bei Zur Rose und für Ärzte über Grossisten. Publikumspreis: CHF 44,90.

Literatur:

1. Kawakami E, Nishizono Y, Miyata C, et al. Effects of hyaluronic acid on Ca(2+) influx, lactate dehydrogenase activity, and cyclic AMP synthesis in canine ejaculated sperm during In Vitro capacitation. J Vet Med Sci 2006; 68: 119–23.
2. Pregl Breznik B, Kovačič B, Vlaisavljević V. Are sperm DNA fragmentation, hyperactivation, and hyaluronan-binding ability predictive for fertilization and embryo development in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection? Fertil Steril 2013; 99: 1233–41.
3. Parmegiani L, Cognigni GE, Ciampaglia W, et al. Efficiency of hyaluronic acid (HA) sperm selection. J Assist Reprod Genet 2010; 27: 13–6.
4. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, et al. "Physiologic ICSI": hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, result-

5. David G, Czyglik F, Mayaux MJ, et al. The success of A.I.D. and semen characteristics: study on 1489 cycles and 192 ejaculates. Int J Androl 1980; 3: 613–9.
6. Horvath PM, Bohrer M, Shelden RM, et al. The relationship of sperm parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril 1989; 52: 288–94.
7. Tomlinson MJ, Kessopoulou E, Barratt CL. The diagnostic and prognostic value of traditional semen parameters. J Androl 1999; 20: 588–93.
8. Publicover SJ, Barratt CL. Sperm motility: things are moving in the lab! Mol Hum Reprod 2011; 17: 453–6.
9. Hargreave TB, Elton RA. Is conventional sperm analysis of any use? Br J Urol 1983; 55: 774–9.

Weitere Informationen:

KAIROS
Weil Kinderwunsch nicht warten kann

Kairos Life Sciences GmbH
Hauptstraße 5
A-2344 Maria Enzersdorf
Österreich/Autriche/Austria
Tel.: +43 2236 710 777
E-Mail:
office@kairos-life.com
Nützen Sie die Welt
von Kairos:
www.kairos-life.com



Entgeltliche Einschaltung

Kongresse, Veranstaltungen

22. Februar – 1. März 2014; Teneriffa, Spanien: Gyn Allround – Winterfortbildung unter südlicher Sonne.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. J. Deutinger, Univ.-Prof. Dr. G. Bernaschek.

Themenschwerpunkte: Körperliche Aktivität zur Prävention und Rehabilitation von Tumorerkrankungen • Minimalinvasive Eingriffe bei Inkontinenz • Hormonale Kontrazeption: Falldiskussion unter Berücksichtigung der aktualisierten WHO-Richtlinien • Der Kreißsaalführerschein • HPV-Impfung nach Konisation? • Abortus habitus – neue Leitlinie der DGGG • Dopplersonographie und Patientensicherheit • Sexualität zwischen Fiktion (Erwartungshaltung) und Realität • Interaktives CTG-Quiz • Krafttraining in allen Lebensabschnitten • Lust und Sinnlichkeit • Aktuelle Urteile in Geburtshilfe und Gynäkologie • u. v. a. m.

Referenten: Prof. Dr. N. Bachl, Wien; Dr. E. Bragagna, Wien; Prof. DDr. H. Kölbl, Wien; Prof. Dr. Ofner, Wien; Prof. DDr. A. Mück, Tübingen; Prof. Dr. K. T. M. Schneider, München; Prof. Dr. C. Tempfer, Bochum.

Veranstaltungsort: Roca Nivaria Gran Hotel, Teneriffa, Spanien.

Zertifizierung: Von der Österreichischen Ärztekammer werden 33 Wochenstunden anerkannt (entsprechend 44 DFP-Punkten).

Auskunft und Anmeldung: Reisebüro Schellinger, i.A. Conventive OG, A-2345 Brunn am Gebirge, Leopold-Gattringer-Straße 7/2/10; Tel.: +43 2236 38 27 32, Fax: +43 274 222 210 015; E-Mail: gynallround@conventive.at

Weitere Informationen: www.gynallround.com

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie
und Sterilitätsbehandlung
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: 3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr

Bezug: Jahresabonnement Euro 36,– bei mind. 4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und Versandkosten), Einzelheft: Euro 10,–

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Urologie und Urogynäkologie betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die

praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Breuer G. Therapie der IPP – Ist das Messer besser? J Urol Urogynäk 2009; 16 (4): 10–3.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

Beispiele:

- Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
- Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

- **Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden.** Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!
- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweispfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043(0)2231/61258-0
Fax 0043(0)2231/61258-10

Homepage: www.kup.at/urologie

FESTER HALT MIT JEDEM STICH

Ethicon stellt vor: **STRATAFIX™ Spiral** –
das neue, selbstsichernde Nahtsystem

Ein umfangreiches Produktsortiment für eine Vielzahl chirurgischer Anwendungen.

Wesentlich mehr Fixationspunkte als bei traditionellem Nahtmaterial sorgen für eine gleichmäßige Spannungskontrolle bei jedem Stich. Das STRATAFIX™ Spiral Nahtsystem verbindet die Sicherheit und Stärke einer Einzelknopfnah mit der Effizienz eines fortlaufenden Wundverschlusses.¹⁻⁴



Literaturnachweis: 1. Data on file, Ethicon, Inc. 2. Moran ME, Marsh C, Perrotti M. Bidirectional-barbed sutured knotless running anastomosis v classic Van Velthoven suturing in a model system. *J Endourol.* 2007;21(10):1175-1178. 3. Rodeheaver GT, Pineros-Fernandez A, Salopek LS, et al. Barbed sutures for wound closure: in vivo wound security, tissue compatibility and cosmesis measurements. In: Transactions from the 30th Annual Meeting of the Society for Biomaterials; Mount Laurel, NJ; p. 232. 4. Vakil JJ, O'Reilly MP, Sutter EG, Mears SC, Belkoff SM, Khanuja HS. Knee arthrotomy repair with a continuous barbed suture: a biomechanical study. *J Arthroplasty.* 2011;26(5):710-713.

ETHICON
PART OF THE JOHNSON & JOHNSON FAMILY OF COMPANIES

Stratafix™
Selbstsichernde Nahtsysteme

Johnson & Johnson AG

Gubelstrasse 34 · 6300 Zug · Schweiz · Telefon +41 (0)58/231-23 33 · Fax +41 (0)58/231-25 24 · www.ethicon.com