

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Veränderungen kognitiver  
Funktionen unter LH-RH-Therapie  
bzw. unter Bicalutamid-Monotherapie**

Brössner C, Schramek P, Kozak W

Böhm W, Holub P, Dorfinger K

Lunglmayr G, Weidlich B

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2009; 16 (3)*

*(Ausgabe für Österreich), 11-14*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2009; 16 (3)*

*(Ausgabe für Schweiz), 9-11*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

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

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Veränderungen kognitiver Funktionen unter LH-RH-Therapie bzw. unter Bicalutamid-Monotherapie

C. Brössner<sup>1</sup>, P. Schramek<sup>1</sup>, W. Kozak<sup>1</sup>, R. Böhm<sup>1</sup>, P. Holub<sup>1</sup>, K. Dorfinger<sup>1</sup>, G. Lunglmayr<sup>2</sup>, B. Weidlich<sup>3</sup>

**Kurzfassung:** *Einleitung:* Androgendeprivations-therapie mit LH-RH-Agonisten bzw. Androgenrezeptorblockade mit Bicalutamid wurde zur Standardtherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Der Großteil der existierenden Literatur beschreibt unter LH-RH-Gabe und damit verbundener Senkung des Testosteronspiegels eine Verschlechterung bestimmter kognitiver Gedächtnisleistungen. Ziel unserer prospektiven, konsekutiven Studie ist es, kognitive und emotionale Funktionen sowie die Lebensqualität bei Männern unter LH-RH bzw. unter Bicalutamid-Monotherapie zu untersuchen.

*Methoden:* In Gruppe A wurden 15 Männer (mean 70,5 a; 57–81) inkludiert, die ein LH-RH-Analogon für 1 Jahr erhielten. In Gruppe B wurden 12 Männer (mean 69,3 a; 56–80) unter Bicalutamid-Monotherapie (150 mg/d für 1 Jahr) inkludiert. Zum Zeitpunkt der kognitiven Testung waren alle Patienten frei von klinischer Metastasierung und die PSA-Werte waren < 0,5 ng/ml. Für die Untersuchung der kognitiven Leistungen wurde eine umfangreiche neuropsychologische alters-, geschlechts- und bildungskorrigierte Testbatterie eingesetzt: Tests für Aufmerksamkeit (ZVT, Stroop-Test), Gedächtnis (NAI, WMS-R), Demenz (MMSE), Lebensqualität (WHOQOL-BREF), Wahrnehmung (Mosaik-Test), Sprache (LPS 50) Depression (BDI) sowie für Angst (STAI) wurden durchgeführt.

*Ergebnisse:* In Gruppe A (unter LH-RH) fanden wir signifikante Defizite im topografischen (T =

39,3) und visuellen Langzeitgedächtnis (T = 35,6). Das visuelle und verbale Arbeitsgedächtnis zeigte in dieser Gruppe grenzwertige Defizite (T = 40,67 und T = 41,67). In Gruppe B (Bicalutamid) konnten wir dagegen bei keinem der Patienten ein kognitives Defizit feststellen.

*Schlussfolgerung:* Unsere Daten suggerieren einen signifikanten negativen Einfluss der LH-RH-Langzeittherapie auf bestimmte kognitive Funktionen. Im Gegensatz dazu fanden wir keine Veränderungen unter Bicalutamid-Monotherapie.

**Abstract: Altered Cognitive Functions in Men under LH-RH Therapy but not under Bicalutamide Monotherapy?** *Introduction:* There exists strong evidence that androgens play an important role in the modulation of cognitive abilities. Androgen deprivation therapy with LH-RH agonists or antiandrogen monotherapy with bicalutamide has become the standard treatment in men with advanced prostate cancer. The goal of our study was to examine cognitive, emotional and quality of life functions in men with prostate cancer under LH-RH therapy and bicalutamide monotherapy.

*Material and Methods:* In group A we evaluated 15 men (mean 70.5 years, range 57–81 (a) receiving adjuvant therapy with LH-RH analogs for > 1 a. In group B we included 12 men (mean 69.3 years, range 56–80) under bicalutamide 150 mg monotherapy > 1 a. At the time of test-

ing all patients were asymptomatic, free of clinical metastases and PSA levels were < 0.5 ng/ml. In all patients we evaluated a neuropsychological test battery: cognitive evaluations were conducted by use of a battery of neuropsychological tests such as memory, attention and visuospatial speed using subtests of the Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) and the Nürnberger Altersinventar (NAI) test. Verbal and visual cognitions were analyzed by the Leistungsprüfsystem 50+. Visuo-constructive abilities were tested by the mosaic test; depression was evaluated by the Beck's Depression Inventory (BDI). Anxiety was measured by the State and Trait Anxiety Inventory (STAI). Quality of life (QoL) was evaluated by the World Health Organisation Quality of Life short form (WHOQOL-Bref) questionnaire.

*Results:* We found evidence for significant deficiencies in topographic (T = 39.3) and in visual long-term memory (T = 35.6) in group A, treated with LH-RH. The visual and verbal working memory reached borderline deficiencies (T = 40.7 and T = 41.7 respectively). In contrast, in group B (treated with bicalutamide) we did not find any deficiencies.

*Conclusion:* Our data suggest a negative impact on certain cognitive functions in male patients treated with long-term LH-RH analogs, but not in men treated with bicalutamide. **J Urol Urogynäk 2009; 16 (3): 11–4.**

## ■ Einleitung

Androgenentzug ist eine anerkannte effektive Therapieform beim Prostatakarzinom. Neben der LH-RH-Therapieform mit der Senkung des Bluttestosterons in den Kastrationsbereich hat sich in den vergangenen Jahren beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (inklusive N<sup>+</sup>-Stadium) die Therapie mit Bicalutamid etabliert. Bei letzterer kommt es zu einer kompetitiven Hemmung der Testosteronwirkung an der Zielzelle bei einem gleichzeitigen Anstieg des Bluttestosterons.

Neben einigen gut bekannten organischen Nebenwirkungen von LH-RH-Agonisten wie Osteoporose, Muskelschwund, Störung der Sexualfunktion, Änderung des Body-Mass-Index (BMI), Auftreten des metabolischen Syndroms etc. sind auch kognitive Nebenwirkungen der LH-RH-Agonisten in der Literatur beschrieben. Unter Kognitionen verstehen wir informationsverarbeitende Systeme des Menschen wie z. B. Gedächtnis, Aufmerksamkeit, verbale Leistungen und visuelle Kognitionen [1–3].

Aus der <sup>1</sup>Urologischen Abteilung, KH Barmherzige Brüder, Wien, dem <sup>2</sup>Karl Landsteiner-Institut für Andrologie und der <sup>3</sup>Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Wien, Mistelbach

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. med. Clemens Brössner, Urologische Abteilung, KH Barmherzige Brüder, A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9, E-mail: broessner@yahoo.de

Im Gegensatz zu den LH-RHs ist – was die kognitiven Funktionen betrifft – das Bicalutamid nicht erforscht. Ziel unserer Studie war die Wirkung von Bicalutamid und von LH-RH-Agonisten auf die kognitiven Funktionen hin zu untersuchen. Die Abbildung 1 zeigt die Verteilung von Testosteron- und Östrogen-sensiblen Zellen im Gehirn.

## ■ Material und Methodik

In diese prospektive, konsekutive Studie wurden insgesamt 27 Männer mit einem Prostatakarzinom inkludiert. In Gruppe A wurden 15 Männer (mean 70,5 Jahre; 57–81) inkludiert, die ein LH-RH-Analogon für 1 Jahr erhielten. In Gruppe B wurden 12 Männer (mean 69,3 Jahre; 56–80) unter Bicalutamid-Monotherapie (150 mg/d für 1 Jahr) inkludiert. Zum Zeitpunkt der kognitiven Testung waren alle Patienten frei von klinischer Metastasierung und die PSA-Werte waren < 0,5 ng/ml. Für die Untersuchung der kognitiven Leistungen nach zumindest 1 Jahr Therapie wurde eine umfangreiche neuropsychologische alters-, geschlechts- und bildungskorrigierte Testbatterie eingesetzt: Tests für Aufmerksamkeit (ZVT, Stroop-Test), Gedächtnis (NAI, WMS-R), Demenz (MMSE), Lebensqualität (WHOQOL-BREF), Wahrnehmung (Mosaik-Test), Sprache (LPS 50), Depression (BDI) sowie für Angst (STAI) wurden durchgeführt.



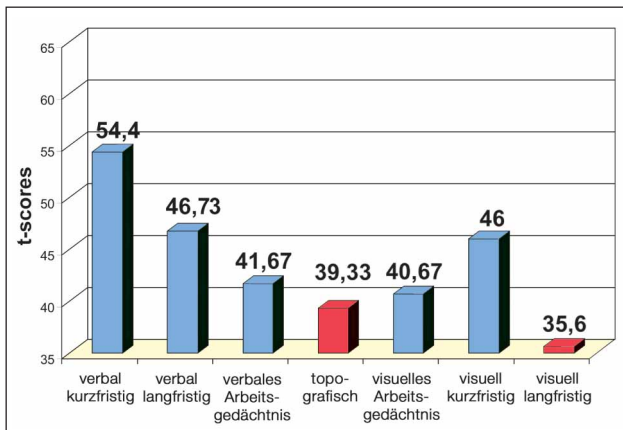
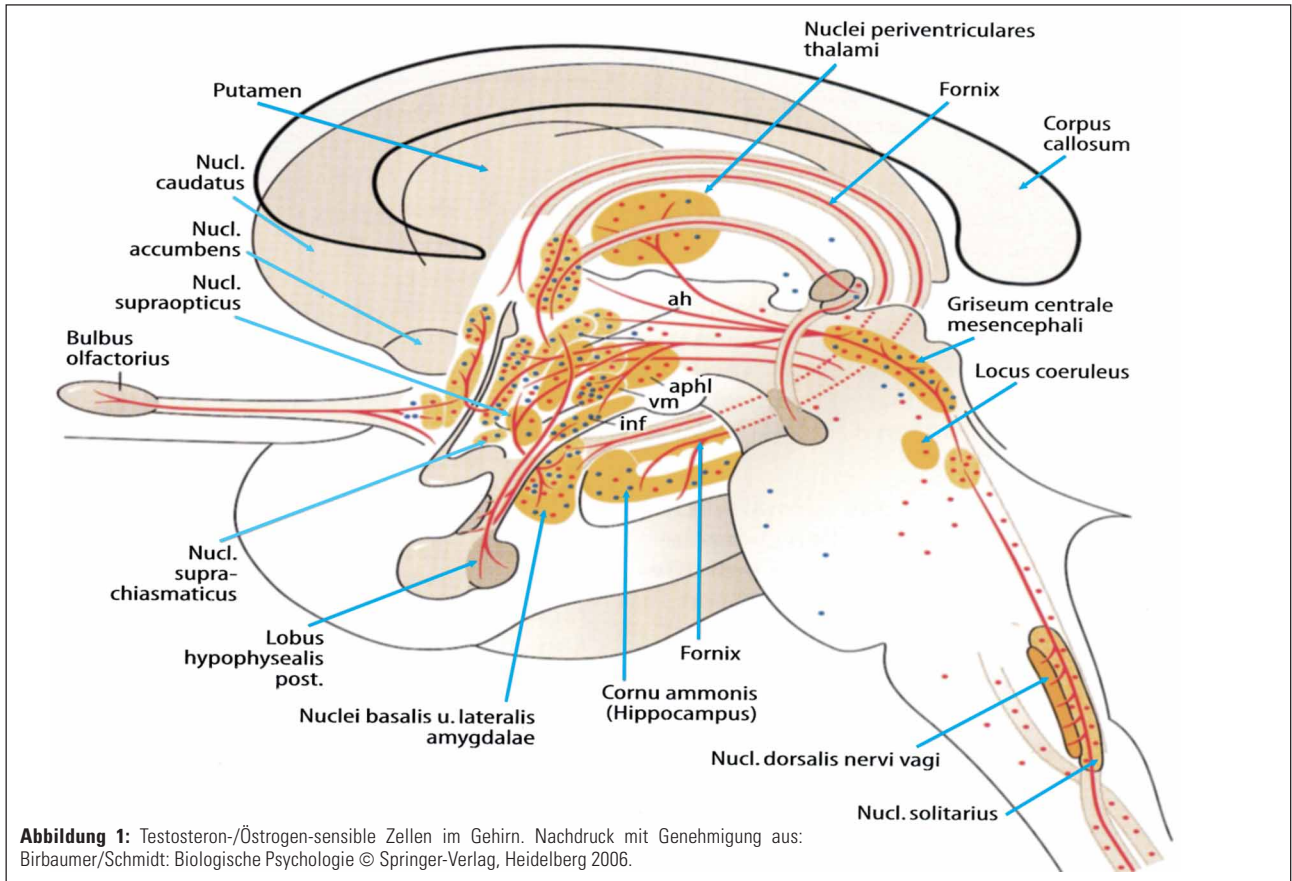


Abbildung 2: Gedächtnis unter LH-RH

## Ergebnisse

In Gruppe A (unter LH-RH) fanden wir mit unserer Testbatterie signifikante Defizite (= eine Standardabweichung unter dem erwarteten Mittelwert) im topografischen ( $T = 39,3$ ) und visuellen Langzeitgedächtnis ( $T = 35,6$ ) (Abb. 2). Das visuelle und verbale Arbeitsgedächtnis zeigte in dieser Gruppe grenzwertige Defizite ( $T = 40,67$  und  $41,67$ ). In Gruppe B (Bicalutamid) konnten wir dagegen bei keinem der Patienten mit identer Testbatterie ein kognitives Defizit feststellen (Abb. 3).

Abbildung 4 erklärt den T-Wert.

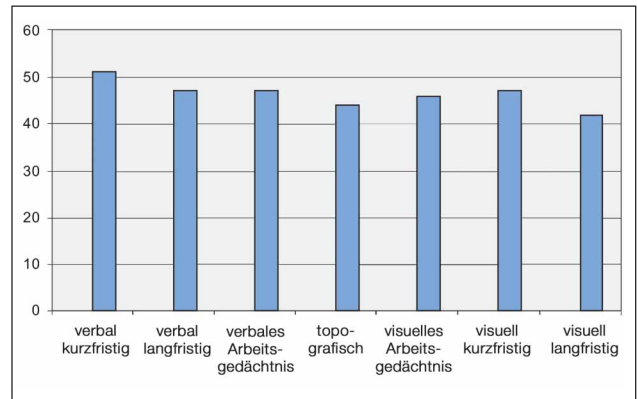


Abbildung 3: Gedächtnis unter Bicalutamid

## Diskussion

Sollten Auswirkungen von Testosteron auf Kognitionen vorhanden sein, müssen entsprechende Korrelate im Gehirn zu finden sein. Testosteron wirkt im ZNS selbst als Neuromodulator, kann leicht die Blut-Hirn-Schranke überschreiten und sich an die Androgenrezeptoren im Gehirn binden. Androgenrezeptoren finden sich gehäuft im und um den Hypothalamus, wo vor allem für das Überleben des Individuums wichtige Zentren lokalisiert sind. Unter anderem werden dort die Erhöhung der Erregbarkeit der Motoneurone, Kampf-Flucht-Verhalten, Reproduktion, Bindung, Aggression und Territorialität gesteuert [1]. Im Hinblick auf mögliche Auswirkungen auf Kognitionen erscheint allerdings wesentlich, dass sich Androgenrezeptoren auch ver-

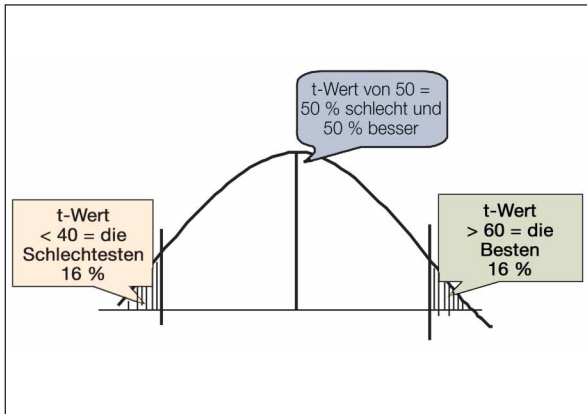


Abbildung 4: t-Werte

mehrt im Bereich des Hippokampus, präfrontalen Kortex und der Amygdala finden. Im übrigen Gehirn sind hingegen keine Androgenrezeptoren vorhanden. Aus der funktionellen Neuroanatomie weiß man, dass der Hippokampus vor allem für Gedächtnisfunktionen essenziell ist. Bei der Alzheimer-Demenz atrophiert zu Beginn der Erkrankung diese Gehirnregion stark, was zu dem Leitsymptom der beginnenden Alzheimer-Demenz, nämlich dem Gedächtnisverlust, führt.

Der Großteil der existierenden Literatur beschreibt unter longitudinaler Kastration/LH-RH Gabe und damit verbundener Senkung des Testosteronspiegels eine Verschlechterung bestimmter kognitiver Gedächtnisleistungen: Nach Androgendeprivation über 6 Monate schnitten Patienten in bestimmten Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen schlechter ab [2].

Cherrier et al. [3] zeigte bei 19 Patienten unter einer intermittierenden Androgenblockade (9 Monate Androgenblockade, 3 Monate Off-Phase) eine gesteigerte verbale Gedächtnisleistung nach 9 Monaten Androgenblockade, während das räumliche Vorstellungsvermögen eine Reduktion erfuhr.

Salminen et al. [4] konnte signifikante Zusammenhänge zwischen reduziertem Testosteronspiegel und kognitiven Funktionen aufzeigen: Er beschrieb eine verlangsamte Visuomotorik, reduzierte Reaktionszeiten in einigen Aufmerksamkeitsdomänen (Vigilanz, Arbeitsgedächtnis), sowie reduzierte Abrufleistungen und Erkennungsgeschwindigkeit hinsichtlich Buchstabenerkennung. Die Erkennung von Objekten und das semantische Gedächtnis hingegen war bei Männern mit Hypoandrogenität besser im Vergleich zu normandrogener Probanden.

Ähnlich dazu fanden auch wir in unserer LH-RH-Gruppe signifikante kognitive Veränderungen. In unserer Studie ist das topographische und das visuelle Langzeitgedächtnis gegenüber alters-, geschlechts- und bildungsnormierten Männern signifikant reduziert. Im Gegensatz dazu war bei keinem der Männer in der Bicalutamid-Gruppe mit unserer eingesetzten Testbatterie eine kognitive Veränderung festzustellen.

## ■ Relevanz für die Praxis

Diese und eine Reihe anderer Studien suggerieren eine selektive Beeinträchtigung bestimmter kognitiver Funktionen unter LH-RH-Dauertherapie beim Prostatakarzinom.

Dies ist die erste Studie, die kognitive Funktionen unter Bicalutamid-Monotherapie untersucht. Im Gegensatz zur LH-RH-Therapie konnten wir unter Bicalutamid-Monotherapie keine signifikanten Änderungen kognitiver Funktionen nachweisen.

Falls nun vom behandelnden Arzt eine der beiden Therapieformen in Erwägung gezogen wird, sollten diese Studienergebnisse in das Therapiegespräch mit dem hormonell zu behandelnden Prostatakarzinompatienten einfließen.

## Literatur:

1. Birbaumer N, Schmidt RF. Biologische Psychologie. Verlag Springer, Heidelberg 2006.
2. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson C, Watson RB, Gardiner RA. Altered cognitive function in men treated for PC with LH-RH analogues and cyproterone acetat: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002; 90: 427–32.
3. Cherrier MM, Rose AL, Higano C. The effects of combined androgen blockade on cognitive function during the first cycle of intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 1808–11.
4. Salminen EK, Portin RI, Koskinen A, Helenius H, Nurmi M. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7575–82.



### **Univ.-Doz. Dr. Clemens Brössner**

Geboren 1959. 1988 in Wien zum Dr. med. promoviert. Ausbildung zum Facharzt für Urologie im KH Oberwart. Seit 1988 Facharzt für Urologie und „Fellow of the European Board of Urology, FEBU“. Laufend Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen. Zahlreiche Publikationen mit Schwerpunkt auf dem Gebiet der Uroonkologie. Von 2000–2003 Vorsitzender des „Arbeitskreis Prostata der Österreichischen Gesellschaft für Urologie“. Von 2003–2007 Oberarzt im SMZ-Ost. Mitglied der Fortbildungskommission der ÖGU. Habilitation an der Universitätsklinik Graz 2006. Seit 2007 Oberarzt an der Urologischen Abteilung der Barmherzigen Brüder, Wien.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)