

Pathophysiologie der Induratio penis plastica (IPP): aktueller Kenntnisstand

R. Zimmermann

Kurzfassung: Das Auftreten der IPP in den Industrieländern zeigt bei einer Inzidenz von 1–5 % eine weiter steigende Tendenz. Insbesondere Männer mittleren Alters leiden unter den Folgen dieser Erkrankung bislang ungeklärter Pathogenese. Kollagenablagerungen rufen die typischen Symptome Erektionsschmerzen, Penisdeviation und damit auch erektile Dysfunktion (ED) hervor. Die IPP ist quoad vitam nicht bedrohlich, führt aber nichtsdestotrotz oft zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität. Umso mehr fallen das mangelnde Wissen um auslösende Faktoren und das Fehlen fundierter Therapieoptionen ins Gewicht.

Als wahrscheinlichste Ursache der IPP werden derzeit Mikrotraumata innerhalb der Tunica albuginea betrachtet. Veränderungen im Kollagenstoffwechsel oder eine bakterielle Genese wurden nicht nachgewiesen. Immunologische und genetische Faktoren haben bislang trotz interessanter Einzelergebnisse keine eindeutigen pathophysiologischen Zusammenhänge erkennen lassen. M. Dupuytren und IPP haben nach aktuellen Untersuchungen trotz vieler Ähnlichkeiten keine gemeinsame Entstehungsgeschichte.

Die Rolle der Einnahme von β -Blockern, Nikotingenuss oder Stoffwechselerkrankungen im Rahmen der Entstehung einer IPP kann derzeit nicht schlüssig beurteilt werden.

Trotz vieler interessanter Einzelergebnisse existiert somit derzeit kein schlüssiges Modell der Erkrankungsgenese, sodass die IPP weiterhin Gegenstand der Forschung sein muss, um letztlich eine kausale Therapie zu definieren.

Abstract: Pathophysiology of Peyronie's Disease (PD): Current State of Knowledge. Peyronie's disease (PD) is estimated to have an increasing symptomatic incidence in the industrial countries of 1–5 % and affects mainly men in mid age. The etiology of PD is widely unknown. The typical symptoms, penile deviation and erectile pain, are provoked by collagenous deposits within the penile Tunica albuginea (TA). Although being not life threatening at all, PD can cause severe restrictions in quality of life, amongst others due to the erectile dysfunction (ED) which is often associated with PD. More and more the missing knowledge about

pathophysiological background and sufficiently working therapy options are crucial.

Today, PD is supposed to be most probably caused by small lesions of the TA which are the result of microtraumata during sexual intercourse. Alterations in collagen metabolism or signs of bacterial infection could not be found. Immune and genetic investigations showed interesting new findings, but there were no crucial new connections to the pathophysiology of PD. Morbus Dupuytren and PD do not seem to have a common pathophysiological background what has been supposed for years due to very similar clinical course and morphology. The influence of drug intake, nicotine and metabolic diseases is actually a point of discussion.

Despite many interesting new findings and insights, there exists actually no conclusive model of pathogenesis of PD. Thus, further investigations will be required to define the crucial mechanisms of the development of PD and with that a working causal therapy. The following paper is a summary of the actual pathophysiological insights. **J Urol Urogynäkol 2008; 15 (2): 0–0.**

■ Inzidenz der IPP

Die IPP ist eine Erkrankung mit einer symptomatischen Inzidenz, die auf 1–5 % geschätzt wird, im Steigen begriffen ist und insbesondere Männer mittleren Alters betrifft. Die Prävalenzrate ohne Ausbildung von Beschwerden soll 0,4–1 % betragen. Autoptisch wurden bei Patienten ohne klinische Manifestation einer IPP sogar in 22 % fibrotische Veränderungen der Tunica albuginea gefunden, die mit einer zumindest subklinischen Ausprägung einer IPP vereinbar waren. Die Ablagerung von Kollagen-Plaques innerhalb der Tunica albuginea des Penis ruft die typischen Hauptsymptome Erektionsschmerzen und Penisdeviation hervor. Obwohl keine bedrohlichen Folgen zu erwarten sind, resultiert die IPP trotzdem in einer oftmals erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Männer, insbesondere da eine erektile Dysfunktion entstehen kann. Weil die überwiegende Mehrzahl der Betroffenen noch sexuell aktiv ist, führen ED und kosmetische Einschränkung oft zu psychischen Belastungen. Über die zur IPP führenden Mechanismen sind wenige Fakten bekannt. Folglich ist auch keine kausale Therapie verfügbar. Die wenigen fundierten Optionen einer Behandlung sind daher auf eine Linderung der Hauptsymptome beschränkt. Ein längerfristig anhaltender Behandlungserfolg wird zusätzlich durch den schubweisen Verlauf der Erkrankung erschwert, sodass neben der fehlenden kausalen Therapie auch der richtige Zeitpunkt für den Therapiebeginn unklar ist.

■ Historie

Die Induratio penis plastica (IPP), im englischen Sprachgebrauch „Peyronie's disease“ genannt, ist eine der am längsten bekannten urologischen Erkrankungen. Sie wurde nach dem wissenschaftlichen Erstbeschreiber (1743), Francois Gigot de la Peyronie, einem 1678 in Montpellier in Südfrankreich geborenen französischen Chirurgen, Hochschullehrer und Mitbegründer der französischen Akademie für Chirurgie, benannt.

Bereits aus der Antike sind an Penisverkrümmungen leidende Männer bekannt. Aufgrund des vermeintlich offensichtlichen Zusammenhangs wurden über viele Jahrhunderte hinweg Geschlechtskrankheiten, widernatürliches, exzessives Sexualleben und Erektions- und Penetrationstraumata als Ursache für die Bildung einer Penisverkrümmung angesehen.

1743 beschrieb de la Peyronie Schwellkörperverbiegungen aufgrund von Tumoren oder Knoten, welche bei unbehinderter Miktio die Ejakulation behindern würden. Er grenzte die Erkrankung erstmals gegen die häufigen venerischen Leiden Syphilis und Gonorrhoe ab und stellte fest, dass diese „Penisverknöcherungen“ unabhängig von Geschlechtskrankheiten auftraten.

Auch nach den Untersuchungen von de la Peyronie wurden mangels anderer Kenntnisse weiterhin mehr oder weniger wahrscheinliche Ursachen für die Entstehung einer IPP verantwortlich gemacht: Infektionen, Traumata und Hämatome der Schwellkörperhüllen, Stoffwechselerkrankungen wie Gicht und Diabetes, altersbedingte degenerative Veränderungen,

Korrespondenzadresse: Dr. Reinhold Zimmermann, Abteilung für Urologie, A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen Linz, A-4010 Linz, Fadingerstraße 1, E-Mail: reinhold.zimmermann@gmx.de

Nikotin- und Alkoholkonsum wurden ebenso erwogen wie das Auftreten eines Atavismus in Analogie zum Os priapi mancher Tierarten.

Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge sind bisher nur unzureichend bekannt. In der folgenden Zusammenstellung sollen die relevanten histopathologischen Parameter beschrieben, ein Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand gegeben und die IPP gegen andere fibromatöse Bindegewebskrankungen abgegrenzt werden.

■ Histopathologische Merkmale der IPP

Das pathologisch-anatomische Korrelat der IPP besteht in einer Fibroblastenproliferation mit der Bildung von Narbenfeldern als fibröse Plaques [1] mit Ausdehnung auf die Schwellkörper und die Tunica albuginea sowie gelegentlich auftretenden Verknocherungen (Abb. 1).

Die Indurationen befinden sich überwiegend am Dorsum penis und erstrecken sich auf das Corpus cavernosum und die Fascia penis profunda [1].

Die Fibroblasten zeigen eine Immunreaktivität für Vimentin (Intermediärfilament mesenchymaler Zellen) und eine Zellkernvergrößerung. In wenigen Fällen sind im Bindegewebe zwischen Tunica albuginea und Corpora cavernosa herdförmig perivaskulär gelegene lymphozytäre Infiltrate mit CD-3-positiven T-Lymphozyten und CD-20-positiven B-Lymphozyten zu sehen [1].

Die fibrosierten Areale sind reich an tryptasepositiven Mastzellen, welche aufgrund ihrer Fähigkeit der Interaktion mit Fibroblasten selbst an der Entstehung der Fibrose [2] mitbeteiligt sein können.

Die Zellproliferationsrate, bestimmt mit dem Antikörper MIB-1, der das proliferationstypische Antigen Ki-67 erkennt, ist in den fibrosierten Arealen mit < 1 % nur gering.

Aufgrund des immunhistochemischen Nachweises myofibroblastärer Differenzierung, des Krankheitsverhaltens und der Lokalisation ist die IPP als wenig aggressive superfizielle Fibromatose [3] zu bezeichnen.

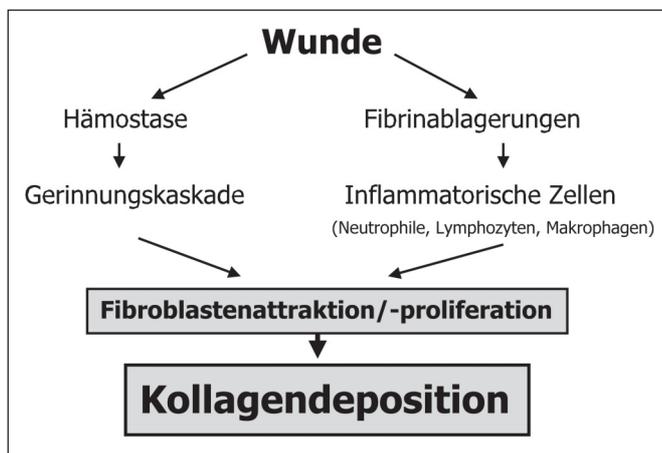


Abbildung 1: Entstehung der Kollagen-Plaques

Im Endstadium der IPP können neben der Narbenbildung auch Verkalkungen [4] sowie metaplastische Knorpel- und Knochenbildungen [5] (12 % [6] bis 27 % [1]) auftreten.

■ Veränderungen des Kollagenstoffwechsels

Aufgrund der histopathologischen Befunde wurde eine Störung des Kollagenstoffwechsels postuliert [7–9]. Im erektilen Gewebe von Patienten mit IPP war der Kollagengehalt an der Gesamtproteinmenge mit 68 % gegenüber 47 % bei gesunden Männern deutlich erhöht (Abb. 2) [10].

Die Plaques bestehen überwiegend aus Kollagen Typ III, welches durch Umwandlung aus Typ I entsteht.

Der $\alpha 1$ -Proteinase-Inhibitor ($\alpha 1$ -PI) ist ein in der Leber synthetisiertes Akute-Phase-Protein und vermindert die Aktivität von Proteasen, zum Beispiel der polymorphkernigen Granulozyten-Elastase, welche die Bildung von Typ-III-Kollagen durch Eingriffe in die Proteolyse hemmt. Bei einem Mangel an $\alpha 1$ -PI ist daher die Kollagenbildung aufgrund einer gesteigerten Proteolyse erhöht [11]. Ab einer $\alpha 1$ -PI-Erniedrigung auf 60 % des Normalwertes treten klinisch manifeste Symptome in Form von Leber- und Lungenveränderungen auf.

Feil et al. haben bei IPP-Patienten eine Erniedrigung des Wertes um im Mittel 20 % gefunden [11]. Die erkrankten Männer wiesen Werte um 158 mg/dl auf, während im gesunden Kollektiv Werte um 215 mg/dl zu finden waren (Abb. 3). Diese Abweichung entspricht einem leichten Mangel, wie er spontan bei etwa 7 % der Bevölkerung besteht, und war statistisch signifikant [11]. Wenn Populationen mit unterschiedlichen genotypischen Strukturen für den PI-Locus evaluiert werden könnten, wäre eine differenziertere Information über den Kollagenstoffwechsel und schließlich den Einfluss des $\alpha 1$ -Genlocus auf die Entstehung der IPP möglich [12].

Ein weiterer wichtiger Protease-Inhibitor ist das $\alpha 1$ -Antitrypsin ($\alpha 1$ -AT), welches Trypsin, Chymotrypsin, Kollagenase und leukozytäre Elastase bindet [12]. In Europa sind verschiedene Allele des $\alpha 1$ -AT-Genortes bekannt, welche zu unterschiedlich hohen Serumkonzentrationen führen. Die Bestimmung des Genotyps des PI-Genlocus von IPP-Patienten und gesunden Personen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede, sodass die Annahme eines erhöhten Erkrankungsrisikos bei Männern mit genetisch determinierter er-

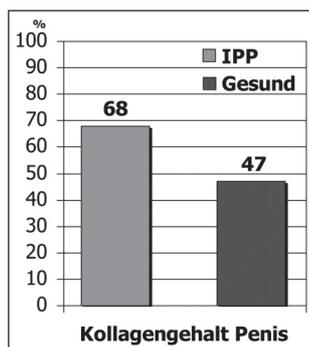


Abbildung 2: Kollagendeposition im Penis im Vergleich zu Gesunden.

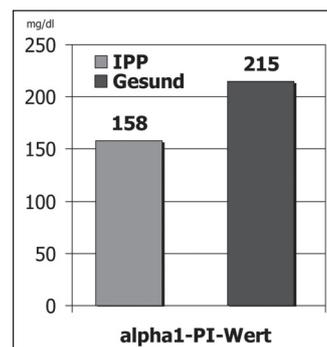


Abbildung 3: $\alpha 1$ -Proteinase-Inhibitor (Serumwert) im Vergleich zu Gesunden.

niedrigerer $\alpha 1$ -AT-Expression (Z-Allel) nicht bestätigt werden konnte [12].

Das Prokollagen-III-Peptid war bei Patienten mit IPP nicht verändert, sodass eine gesteigerte De-novo-Biosynthese vom bei IPP dominierenden Kollagen Typ III laborchemisch nicht belegt werden konnte [12].

■ Inflammatorische Prozesse

Zumindest vor der Entstehung von Plaques muss von einer lokalen Entzündung zwischen Tunica albuginea und Corpora cavernosa ausgegangen werden [6], woraus möglicherweise die IPP-typischen Plaques entstehen [13].

Wenn bereits Plaques vorhanden sind, ist aufgrund der fehlenden Erhöhung von Fibronectin als lokalem Entzündungsparameter nicht mehr von einer relevanten inflammatorischen Reaktion auszugehen [12].

Die Identifikation von Mediatoren, die einen Entzündungsprozess unterstützen und damit indirekt die Plaquebildung fördern, könnte für das Verständnis möglicher Erkrankungsmechanismen und therapeutischer Ansätze eine Rolle spielen.

Daher wurden die Serumspiegel verschiedener Zytokine (Interleukin-6 [IL-6], Tumornekrosefaktor- α [TNF- α], Interferon- γ [IFN- γ], „fibroblast growth factor basic“ [bFGF]) als Entzündungsmediatoren und Akute-Phase-Proteine (CRP, $\alpha 1$ -Antitrypsin [$\alpha 1$ -AT] und $\alpha 2$ -Makroglobulin [$\alpha 2$ -MG]) als Indikatoren akut entzündlicher Prozesse untersucht [14] (Tab. 1).

Bei IPP-Patienten fanden sich in knapp 25 % erhöhte Serum-CRP-Spiegel, wohingegen für $\alpha 1$ -AT und $\alpha 2$ -MG erniedrigte Werte gemessen wurden. Durch den erniedrigten Wert von $\alpha 1$ -AT wird möglicherweise eine Störung des Kollagenstoffwechsels, die sich in einer erhöhten Proteolyse äußert, angedeutet. $\alpha 1$ -AT und $\alpha 2$ -MG hemmen zu 90 % bzw. 10 % neutrophile Elastasen, unter anderem die PMN-Elastase – ein Enzym, welches die Bildung von fibrösem Kollagen (Typ III) verhindert. Ein Mangel dieser Inhibitoren kann eine erhöhte Proteolyse und den Aufbau von Kollagen zur Folge haben.

Da IL-6 bei einer Vielzahl von Reaktionen, insbesondere bei der Regulation von Akute-Phase-Proteinen, als Mediator im Sinne einer Verstärkung oder Inhibition wirkt, war es für die Fragestellung von besonderem Interesse. Die Serumspiegel von IPP-Patienten waren jedoch gegenüber einem Normalkollektiv gleicher Altersverteilung nicht signifikant verändert.

Für TNF- α waren die Werte bei IPP-Patienten hochsignifikant niedriger als bei Gesunden. TNF- α regelt als Zytokin inflam-

matorische und immunologische Vorgänge und steuert möglicherweise das Fibroblastenwachstum und die Kollagenaseproduktion. Aufgrund der erniedrigten Serumspiegel von TNF- α scheint die akut entzündliche Komponente für die IPP-Genese nicht relevant zu sein.

Die Serumspiegel für INF- γ waren bei etwa 50 % der IPP-Patienten z. T. um den Faktor 50 erhöht. Interferone haben eine antifibrotische Wirkung, da sie die Fibroblastenproliferation, die Kollagenproduktion sowie die Steigerung einer Kollagenaseproduktion hemmen. Der bereits deutlich erhöhte Serumspiegel könnte eine Erklärung für den Misserfolg der lokalen Interferontherapie sein.

Der „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) als Marker von Fibroblastenproliferation und Angiogenese war im Serum von IPP-Patienten erniedrigt. In Gewebekulturen aus IPP-Plaques wurde allerdings eine Überexpression von bFGF nachgewiesen [15].

Anlass zu der Vermutung, Zytokine könnten an der Pathogenese der IPP beteiligt sein, gibt vor allem das fibroseassoziierte Protein „transforming growth factor- β “ (TGF- β) [15–19], dessen lokale Applikation im Tiermodell eine chronische zelluläre Infiltration, Elastosen und die Verklumpung von kollagenen Fasern im penilen Gewebe hervorrief. Die Erektionsfunktion der Ratte wurde durch diese Veränderungen signifikant eingeschränkt.

Die bisher nachgewiesenen Veränderungen der Serumspiegel bei IPP-Patienten, insbesondere von einzelnen Zytokinen, und hier vor allem von TGF- β , sollten trotz bislang fehlender eindeutiger Zusammenhänge weiter verfolgt werden.

■ Mikrotraumata

Nach den Untersuchungen von Devine [20] nimmt mit zunehmendem Alter die Elastizität von Kollagen (bedingt durch Oxidation aufgrund des Kontaktes mit freien Radikalen) ab. Die verminderte Elastizität kann durch die hohe Spannung in den Fasern der Mittellinie zwischen den Corpora cavernosa im Rahmen rezidivierender Mikrotraumata zu Verletzungen der Tunica albuginea und zu Mikroblutungen führen.

Bei einer durch Geschlechtsverkehr mechanisch bedingten Krümmung des erigierten Penis werden die Anheftungen der vertikalen Stränge des Schwellkörpergewebes an der dorsalen oder ventralen Mittellinie der Tunica albuginea maximal strapaziert, sodass in diesen Arealen maximaler Belastung Narben entstehen können. In den Narben finden eine exzessive Akkumulation von Kollagen und Fibrin sowie die regellose Anordnung von elastischen Fasern statt. Das in den Gewebewebzwischenräumen abgelagerte Fibrin wird im Rahmen der Gewebsreparatur nicht adäquat abgebaut, sodass mit der Zeit eine pathologische Fibrosierung mit einer Verminderung der Dehnbarkeit der Tunica entsteht.

Bei der Erektion ist das betroffene Penisareal aufgrund der Fibrose verkürzt, woraus aufgrund der Gewebespannung eine Abweichung der Penisachse zur betroffenen Seite hin entsteht. Da sich in solchen Arealen auch Nervenendigungen be-

Tabelle 1: Entzündungsparameter/-mediatoren

IL-6	TNF- α (Serum)	IFN- γ (Serum)	bFGF (Serum)	bFGF (Plaques)	CRP	$\alpha 1$ - AT	$\alpha 2$ - MG
unverändert	↓↓	↑↑	↓	↑	unverändert	↓	↓

finden, entstehen daraus möglicherweise die bei etwa der Hälfte der Patienten bestehenden Erektionsschmerzen.

Diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, dass IPP-Patienten wesentlich häufiger ein Penistrauma in der Anamnese angeben als eine gesunde Kontrollgruppe [21]. 40 % der IPP-Patienten, aber nur 11 % der gesunden Männer erinnerten sich im Rahmen einer Umfrage an ein solches Ereignis.

Eventuell könnten damit die bereits besprochenen Veränderungen der Wundheilung (s. o.) in Verbindung stehen, die möglicherweise bei prädisponierten Patienten im Rahmen von Mikrotraumata zur pathologischen Überproduktion von Kollagen und zur Plaqueentstehung führen. Zumindest erscheint diese Hypothese beim derzeitigen Kenntnisstand am wahrscheinlichsten zu sein.

■ Immunologie

Zellkulturen aus IPP-Plaques besitzen ein erhöhtes fibroproliferatives Potenzial [22], und durch infektiöse Agenzien könnte es zur Triggerung einer Fibroblasten- oder Autoimmunreaktion kommen [23, 24]. Möglicherweise wird die Zellproliferation durch eine Autoimmunantwort potenziert, sodass nach einer initialen entzündlichen Reaktion ein fibrotischer Plaque mit Kalzifikation entsteht [4, 25].

Die Koinzidenz der IPP mit anderen Fibroblastenregulationsstörungen wie der Dupuytren'schen Kontraktur oder der Plantarfibromatose sowie mit dem Diabetes als möglicherweise autoimmunologisch bedingter Erkrankung könnte diese Annahme unterstützen [26, 27].

Bei einer HLA-Gewebetypisierung wurde untersucht, ob im Rahmen der molekularen Mimikry aufgrund einer bakteriellen Expression von Oberflächenantigenen, welche mit körpereigenen Geweben korrelieren, durch eine inadäquate Reaktion des Immunsystems gegen autologe Strukturen die Bildung von IPP-Plaques hervorgerufen wird [28]. Solche Reaktionen sind u. a. bei Spondylitis ankylosans [29] und rheumatoider Arthritis [30] bekannt, wobei Kreuzreaktionen zwischen HLA-B27 und Oberflächenantigenen von *Klebsiella pneumoniae* oder HLA-DR4 und *Proteus mirabilis* zu Autoimmunreaktionen führen.

IPP-Patienten zeigten eine signifikante Verbindung zu HLA-DR3 [28]. HLA-DR3 wurde bei 33,3 % der IPP-Patienten und bei 16,0 % der Kontrollgruppe nachgewiesen, das damit verbundene Antigen DQw2 war um den Faktor 2 gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht. Das relative Risiko für eine Verbindung der IPP mit dem HLA-DR3 lag danach bei 3,12.

Ähnliche Werte zeigen die Myasthenia gravis und HLA-DR3 mit einem relativen Risiko von 3,0. Die Korrelation von Spondylitis ankylosans und HLA-B27 (relatives Risiko 87) sowie Morbus Reiter und HLA-B27 (relatives Risiko 37) ist hingegen deutlich ausgeprägter.

Oberflächenantigene des HLA-B7-Systems außer HLA-B27 zeigten keine signifikante Assoziation mit der IPP ($p > 0,2$). Ebenso konnte kein Erregernachweis für venerische Erkrankungen oder Infekte des Urogenitalsystems geführt werden [28].

Bei immunologischen Tests (Serumimmunglobuline, Anti-DNA, antinukleäre und antiglattmuskuläre Antikörper, ASL, CRP) zeigte sich bei 76 % der Patienten mit IPP mindestens ein pathologisches Testergebnis im Gegensatz zu lediglich 10 % in der gesunden Kontrollgruppe [31]. Veränderungen der zellulären Immunität traten in 48,5 % auf, die humorale Immunität war in 31,8 % betroffen. Andere Indikatoren für Autoimmunerkrankungen (Autoantikörper, Aktivierung von Komplement) waren in 37,9 % erhöht [31].

Der Nachweis einer erhöhten Expression von Typ-1-MHC-Messenger-RNA [32] könnte ebenfalls Rückschlüsse auf das Vorliegen einer immunologischen Komponente bei IPP erlauben.

Auch eine familiäre immunologische IPP-Disposition mittels einer Übertragung auf autosomal dominantem Weg wurde diskutiert [33, 34]. Bei eineiigen Zwillingen mit IPP zeigte sich eine Korrelation zu HLA-B7 und HLA-B40.

In Stammbaumanalysen wurde eine signifikante Häufung des Zusammentreffens der IPP mit der Dupuytren'schen Kontraktur nachgewiesen (78 % in Familien mit gehäuftem Auftreten von IPP gegenüber 10 % bei sporadischem Auftreten [35, 36]), weshalb beide Erkrankungen als pleiotrope Effekte ein und desselben Gens in diesen Familien interpretiert wurden [33]. Auch andere HLA-B27-assoziierte Erkrankungen wurden unter Angehörigen dieser Familien gehäuft gefunden.

Andere Arbeitsgruppen wiederum konnten keine Assoziation der IPP mit kreuzreagierenden Antigenen des HLA-B7-Komplexes nachweisen [37, 38]. Die Häufigkeit einer Kreuzreaktivität von IPP-Patienten mit HLA-B7 war deren Ergebnissen zufolge sogar geringfügig niedriger als in der Kontrollpopulation [38].

Möglicherweise spielen auch Umweltfaktoren eine Rolle, zum Beispiel Mikroorganismen mit molekularer Mimikry von HLA-B27 und den damit verbundenen kreuzreagierenden B7-Antikörpern (Tab. 2).

In einer neueren Studie wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der HLA-I/II-Antigenhäufigkeit bei IPP-Patienten gegenüber Gesunden und damit keine Anhaltspunkte für eine Assoziation mit dem HLA-System gefunden [40].

Harnwegsinfekte sind im Zusammenhang mit der Entstehung einer IPP selten. Veränderungen des E.-coli-Titers bei IPP-Pa-

Tabelle 2: Häufigkeit der B7-kreuzreagierenden Antigene bei IPP [38]

HLA-Antigen	Lefell et al. (n = 28) [37]	Rompel et al. (n = 52) [27]	Kontrollen (n = 8,789) [39]
B7	25,0	23,1	25,3
B22	3,6	3,8	5,0
B27	3,6	7,7	8,1
B40	10,7	9,6	13,3
Gesamt	42,9	44,2	51,7

tienten wurden nicht nachgewiesen, sodass eine bakterielle Genese auf dem Boden einer E.-coli-Infektion mit nachfolgender immunologischer Kreuzreaktion als Ursache für die Entstehung einer IPP unwahrscheinlich erscheint [28]. Ebenso wenig konnten Anti-Proteus-Antikörper bei IPP nachgewiesen werden, welche andererseits typischerweise zum Beispiel bei Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis signifikant erhöht sind.

Da bei IPP-Patienten weder Bakterien [41] noch Pilze isoliert wurden, kann zusammenfassend eine immunologische Kreuzreaktion im Fall der IPP derzeit nicht bestätigt werden. Nichtsdestotrotz könnten entsprechende Infektionen mit nachfolgender immunologischer Reaktion auch von subklinischen Infekten in anderen Organen ausgehen, was letztlich zu einer abnormen Immunantwort aufgrund molekularer Mimikry führen könnte.

Der Zusammenhang zwischen M. Peyronie und dem HLA-B27 könnte andererseits auf eine noch nicht bekannte genetische Prädisposition zur Ausbildung einer IPP hindeuten.

■ Genetik

Bei aggressiven Fibromatosen kann in 30–40 % eine Trisomie 8 nachgewiesen werden [42, 43], die IPP zählt im Gegensatz dazu zu den superfiziellen, wenig aggressiven Fibromatosen.

Eine zytogenetische Studie belegte erworbene Chromosomenanomalien wie Trisomie 7/8 und Verlust des Y-Chromosoms ebenso wie chromosomale Translokationen in Zellkulturen aus IPP-Plaques in der Mehrzahl der untersuchten Fälle [44]. Weiters kamen in etwa 60 % des Plaquegewebes sowohl isolierte numerische Aberrationen als auch kombinierte numerische und strukturelle Anomalien vor [45].

Aufgrund verschiedener autosomaler Trisomien in einzelnen Zellen wurde daher von einer rezidivierenden chromosomalen Instabilität ausgegangen. Bei einigen Patienten war mehr als ein veränderter Klon vorhanden, in einigen Fällen waren die Klone zytogenetisch völlig unabhängig voneinander. Somit könnte die IPP, ebenso wie einige maligne Tumoren, möglicherweise polyklonalen Ursprungs sein und nicht nur aus einem singulären Zellklon entstehen [45].

Ähnliche chromosomale Anomalien wurden bei der Dupuytren'schen Kontraktur beschrieben [46], wobei insbesondere numerische Aberrationen des Y-Chromosoms sowohl bei IPP als auch bei der Dupuytren'schen Kontraktur verbreitet zu sein scheinen [47].

Unabhängig vom altersbedingten, normalen Verlust des Y-Chromosoms ist insgesamt eine Häufung Y-Chromosom-korrelierter Anomalien bei IPP auffällig.

DNA-Analysen aus fibrotischen Penisplaques zeigten eine Häufung von Mikrosatellitenalterationen (MSI) und „loss of heterozygosity“ (LOH) als Ausdruck einer genetischen Instabilität [48]. Bei 40 % war ein MSI in mindestens einem Genlo-

cus nachweisbar, bei 17 % in mindestens zwei Genloci und 8,5 % zeigten eine Alteration in drei oder mehr Genloci.

Ähnliche Zahlen ergaben sich bei LOH: Bei 40 % trat ein LOH in einem Genort auf, bei 14 % in mindestens zwei und bei 2,8 % in drei oder mehr Genloci. Auch erhöhte Anteile der S-Phase des Mitosezyklus wurden in IPP-Plaques-Zellkulturen gefunden. Dies würde auf eine Störung des Zellzyklus bei IPP hindeuten [49].

Das p53-Protein ist ein wichtiger Regulator des Zellzyklus bei malignen Erkrankungen und ein entscheidender apoptotischer Faktor. Bei verschiedenen malignen Tumoren wurden eine vermehrte p53-Expression als Ursache für eine Immortalisation der Zelle und eine rasche Progression des Tumors gefunden. Möglicherweise könnte eine erhöhte p53-Funktion auch die hohe Proliferationspotenz von Fibroblasten in den IPP-Plaques erklären [49].

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen das Vorliegen genetischer Veränderungen bei IPP, ohne bis jetzt entscheidende Hinweise auf die Genese der Erkrankung zu liefern.

Die genetische Komponente bietet jedoch eventuell zukünftig kausale Therapieoptionen und die Möglichkeit der Identifikation von Risikogruppen für das Auftreten der Erkrankung.

■ Vitamin-E-Mangel

Tocopherol ist als Metabolit von Bindegewebe für eine normale Bindegewebsphysiologie erforderlich. Es reguliert die Hydratation des Kollagengewebes und hält so den Bindegewebsstoffwechsel aufrecht. Dadurch wird eine Überdehnung und Ruptur der Myofibrillen verhindert. Ein Mangel an Vitamin E kann die Funktion und die reparative Potenz von Bindegewebe beeinträchtigen, sodass nach einer Schädigung kontraktiles Narbengewebe mit stark eingeschränkter Funktionalität zurückbleiben kann.

Trotz dieser Zusammenhänge konnte die Wirksamkeit einer Therapie mit Vitamin E bei IPP nicht wissenschaftlich belegt werden.

■ Nikotinkonsum

In einer Erhebung unter Patienten von Allgemeinärzten, also in einem nicht urologisch vorselektionierten Krankengut, wurde unter 647 zufällig ausgewählten Männern eine Inzidenz der IPP von 7,1 % gefunden [50]. Die Wahrscheinlichkeit, dass Raucher eine IPP entwickelten, lag dabei 4,6-mal höher als die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Nichtrauchern. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit korrelierte ferner mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten.

In der Gruppe der Raucher und ehemaligen Raucher lag das Risiko für die Entstehung einer IPP 16-mal höher als bei Männern, die noch nie geraucht hatten [50]. Dies könnte auf der Annahme oxidativer und degenerativer Prozesse als Mitverursacher einer IPP basieren.

■ Stoffwechselerkrankungen

Bei einer Analyse der Komorbidität von Patienten mit IPP litten 40 % der Männer unter arterieller Hypertonie, über 70 % an Hypercholesterinämie, 40 % an Hyperurikämie, 8 % an einer Autoimmunerkrankung und 12,5 % an Diabetes mellitus [51]. Venerische Erkrankungen bestanden bei keinem der Patienten. Eigene Erhebungen (nicht publiziert) unter über 100 IPP-Patienten bestätigten den Prozentsatz von Begleiterkrankungen. Patienten mit arterieller Hypertonie hatten in 70 % eine Medikation mit β -Blockern erhalten.

Mit Hypertonie, Hypercholesterinämie und Hyperurikämie wurden wichtige Komorbiditätsfaktoren gefunden. Hypertonie und Hypercholesterinämie führen zu einer Verschlechterung des Blutgefäßstatus mit einer Schwächung der Gefäßwand und erhöhter Vulnerabilität. Dies würde bei Traumata (z. B. Geschlechtsverkehr, s. o.) zu einer vermehrten Ruptur neigung mit Hämatombildung führen, was eine Plaquebildung zur Folge hätte und die Theorie der Mikrotraumata unterstützen würde.

■ β -Blocker

Aus Fallberichten [52, 53] ist die Verbindung der Einnahme von β -Blockern und der Entstehung einer IPP bekannt, wobei die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge unbekannt sind. Möglicherweise ist eine Dysbalance zwischen α - und β -Rezeptoren im Bindegewebe die Ursache [54].

Von einigen β -Blockern ist bekannt, dass sie die Expression von Autoimmunerkrankungen induzieren können. Die Verbindung zwischen Practolol und der Entstehung einer generalisierten Sklerosierung ist bekannt [55].

Da stets nur Fallberichte vorliegen, muss eine mögliche Kausalität aus wissenschaftlicher Sicht zurückhaltend beurteilt werden, zumal eine mögliche Pathogenese in Verbindung mit der Einnahme von β -Blockern nicht geklärt ist. Möglicherweise werden Kollagenverbindungen zwischen einzelnen Molekülen oder die Koinduktion einer Autoimmunerkrankung beeinflusst.

■ Morbus Paget

Bei der Osteodystrophia deformans (M. Paget) handelt es sich um eine lokalisierte Osteopathie mit unkontrollierter Stimulation des osteoklastären Knochenabbaus und anschließendem ungeordneten Knochenanbau. Aufgrund einer zufällig beobachteten Koinzidenz der IPP mit M. Paget wurde eine gezielte Untersuchung durchgeführt. Dabei zeigte sich bei Patienten mit M. Paget eine Prävalenz der IPP von 31,4 % [56]. Bei einer weiteren Fragebogen-gestützten Umfrage unter Paget-Patienten wurde eine Prävalenz der IPP von 14,5 % gefunden [56]. Umgekehrt hatte von 262 Patienten mit IPP nur einer (0,4 %) einen M. Paget.

Die Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen eines M. Paget an einer IPP zu erkranken, liegt nach dieser Untersuchung um den Faktor 10 bis 20 höher als in einer gesunden Kontrollgruppe.

■ Abgrenzung der IPP vom Morbus Dupuytren

Aufgrund der gehäuften Koinzidenz beider Erkrankungen entstand die Annahme, dass es sich um verschiedene Ausprägungen ein und desselben Krankheitsbildes handeln könnte. Histopathologische Befunde und die verschiedenen Krankheitsstadien, die parallel durchlaufen werden, sprechen teilweise dafür [1, 6, 57]. Bei Dupuytren'scher Kontraktur besteht eine fokale Proliferation fibroblastärer Zellen im Aponeurosen-gewebe ohne entzündliche Komponente. Durch Zug der verkürzten Sehnen entsteht bei M. Dupuytren die typische Funktionseinschränkung, während bei IPP die Plaques der Tunica albuginea zur charakteristischen dorsalseitigen Penis-deviation und bei etwa der Hälfte der Patienten zu Schmerzen bei Erektion führen.

Die Veränderungen bei IPP sind deutlich zellärmer als bei M. Dupuytren. Eine Gemeinsamkeit ist die bislang ungeklärte Ätiologie beider Erkrankungen.

Epidemiologie

Epidemiologische Daten zeigen vergleichbare Altersgipfel: Die Dupuytren'sche Kontraktur kommt am häufigsten in der Altersgruppe zwischen 40 und 69 Jahren [58] und die IPP meist zwischen 50 und 70 Jahren [59] vor.

Die Prävalenz der Dupuytren'schen Kontraktur kann mit etwa 2,4 % angenommen werden [60], die der IPP liegt zwischen 0,23 % und 2,5 % [59, 61]. Untersuchungen an Leichen zufolge gibt es jedoch in bis zu 23 % subklinische Penisveränderungen, bestehend aus chronischen Entzündungen und Fibrose im Bindegewebe zwischen Tunica albuginea und Corpora cavernosa, die dem Bild einer IPP sehr ähnlich sind. Die Prädisposition zur IPP ist somit möglicherweise bei einem weit größeren Patientenkollektiv vorhanden.

Komorbidität

Bei M. Dupuytren wird in 21,6–50 % eine klinisch relevante Epilepsie beschrieben [62–64], wobei die Assoziationshäufigkeit mit dem Lebensalter zunimmt. Die IPP hingegen zeigt eine nur geringe und nicht signifikante Assoziation mit Epilepsie von 2–3 % [62, 63, 65].

Für beide Erkrankungen wird die Koexistenz des Diabetes mellitus (bei M. Dupuytren in 17,6 % bis 43 %, bei IPP bis 42 %) beschrieben [66–68], wobei allerdings offen bleibt, ob die Inzidenz höher ist als in der Normalbevölkerung.

Männer mit Dupuytren'scher Kontraktur leiden nur sporadisch an einer IPP [63, 65], während umgekehrt eine IPP in 5,8–78 % mit einem M. Dupuytren vergesellschaftet ist [69].

Klinik

Der klinische Verlauf ist bei beiden Erkrankungen durch große Variabilität gekennzeichnet: Sowohl eine rasche Progression, die eine ausgeprägte Kontraktur der Hand oder eine anguläre Penisverkrümmung mit der Unmöglichkeit, Geschlechtsverkehr auszuüben, zur Folge hat, als auch protrahierte Verläufe mit einer Erkrankungsdauer von Jahrzehnten ohne wesentli-

che Progression – bei IPP sogar mit spontaner Remission – sind bei beiden Erkrankungen dokumentiert.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ähneln sich die IPP und die Dupuytren'sche Kontraktur in der Altersprävalenz, der Assoziation mit anderen Erkrankungen sowie der klinischen Symptomatik. Die Unterschiede in Morphologie und Pathophysiologie dominieren jedoch den Vergleich der beiden Krankheitsbilder:

Bei M. Dupuytren entsteht eine ausgeprägte Proliferation fibroblastärer Zellen mit im Verlauf zunehmender Kollagensynthese, während die IPP mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Entzündung beginnt und ihren Endpunkt in einem zellarmen Narbengewebe mit z. T. vorhandenen Verkalkungen und Verknöcherungen hat.

Auch wenn beide Erkrankungen den superfiziellen Fibromatosen zugeordnet werden, lassen die pathophysiologischen und histomorphologischen Befunde bis jetzt nicht auf das Vorliegen eines gemeinsamen Krankheitsbildes schließen (Tab. 3) [70, 71].

Tabelle 3: Laborchemische Bestimmungen bei M. Dupuytren/IPP im Vergleich (nach [70, 71]): N = normal, Nb = nicht bestimmt

Marker	M. Dupuytren	M. Peyronie
Kollagen III	Erhöht	Nb
PNM-Elastase	N	Nb
PMN-Kollagenase	Erniedrigt	N
PMN-Gelatinase	Erniedrigt	N
α1-Antitrypsin	N	Nb
α2-Makroglobulin	N	Nb
Interleukin-1β	N	Nb
Fibronektin	N	N
Hyaluron	N	Nb
Chondroitin	N	Nb
Dermatan	N	Nb
NH2-terminales Prokollagen-III-Peptid	N	N
α1-Proteinase-Inhibitor	Nb	Erniedrigt
TNF-α	Nb	N
Trisomie 7/8	Vermehrt	N
Aberration Chromosom Y	Vermehrt	Vermehrt

Literatur:

1. Ruck P, Kröber SM, Lahme S, Bichler K-H, Kaiserling E. Induratio penis plastica. Morphologische, immunhistochemische und zytogenetische Befunde. *Aktuel Urol* 2001; 32 (Suppl 1): 14–7.
 2. Levi-Schaffer F. Mast cell/fibroblast interactions in health and disease. *Chem Immunol* 1995; 61: 161–85.
 3. Enzinger FM, Weiss SW. Fibromatosen. In: Enzinger FM, Weiss SW (ed). *Soft tissue tumors*. Mosby, St. Louis, 1995; 201–29.
 4. Vande Berg JS, Devinde CJ, Horton CE, Somers KD, Wright GL, Lefell MS, Dawson DM, Gleishman SH, Rowe MJ. Peyronie's disease: An electron microscopic study. *J Urol* 1981; 126: 333–6.
 5. Sachs O. Vier Fälle von so genannter „plastischer Induration“ der Corpora cavernosa penis nebst Berücksichtigung der

übrigen im Corpus cavernosum vorkommenden Verhärtungen. *Wien Klin Wochenschr* 1901; 14: 111–8.
 6. Smith BH. Peyronie's disease. *Am J Clin Pathol* 1966; 45: 670–8.
 7. Bichler K-H, Lahme S, Feil G, Götz T, Kömpf J, Tomiuk J. Investigations on the metabolism of collagen tissue in patients suffering from Peyronie's disease. *J Urol* 1989; 161: 204 (abstract).
 8. Bichler KH, Lahme S, Mattauch W, Petri E. Untersuchungen zum Kollagenstoffwechsel bei Induratio penis plastica (IPP). *Urologie A* 1998; 37: 306–11.
 9. Somers KD, Sismour EN, Wright GL Jr, Devine CJ Jr, Gilbert DA, Horton CE. Isolation and characterization of collagen in Peyronie's disease. *J Urol* 1989; 141: 629–31.
 10. Luangkhot R, Rutchik S, Agarwal V, Puglia K, Bhargava G, Melman A. Collagen alterations in the corpus cavernosum

of men with sexual dysfunction. *J Urol* 1992; 148: 467–71.
 11. Lahme S, Feil G, Bichler K-H. Untersuchungen zum Kollagenstoffwechsel bei Patienten mit Induratio penis plastica. *Aktuel Urol* 2001; 32 (Suppl 1): 37–40.
 12. Kömpf J, Tomiuk J, Feil G, Lahme S, Bichler K-H. Induratio penis plastica und genetische Variation des Alpha-1-Antitrypsin-Systems. *Aktuel Urol* 2001; 32 (Suppl 1): 41–3.
 13. Devine CJ Jr, Jordan GH, Schlossberg SM. Peyronie's disease. In: Walsh PC (ed). *Campbell's urology*, 6th edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992; 3011–22.
 14. Feil G, Bichler K-H, Lahme S, Götz T. Zytokinuntersuchungen im Serum von Patienten mit Induratio penis plastica. *Aktuel Urol* 2001; 32 (Suppl 1): 33–6.
 15. Mulhall JP, Thom J, Lubrano T, Shankey TV. Basic fibroblast growth factor expression in Peyronie's disease. *J Urol* 2001; 165: 419–23.
 16. El-Sakka AI, Hassoba HM, Chui RM, Bhatnagar RS, Dahiya R, Lue TF. An animal model of Peyronie's like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. *J Urol* 1997; 158: 2284–90.
 17. Hauck EW, Hauptmann A, Schmelz HU, Bein G, Weidner W, Hackstein H. Prospective analysis of single nucleotide polymorphisms of the transforming growth factor β-1 gene in Peyronie's disease. *J Urol* 2003; 169: 369–72.
 18. Lin CS, Lin GL, Wang Z, Maddah SA, Lue TF. Upregulation of monocyte chemoattractant protein 1 and effects of transforming growth factor-β 1 in Peyronie's disease. *Biochem Biophys Res Comm* 2002; 295: 1014–9.
 19. El-Sakka AI, Hassoba HM, Pillarisetty RJ, Dahiya R, Lue TF. Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor-β protein expression. *J Urol* 1997; 158: 1391–4.
 20. Devine CJ, Somers KD, Jordan GH, Schlossberg SM. Proposal. Trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol* 1997; 157: 285–90.
 21. Jarow JP, Lowe FC. An etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol* 1997; 158: 1388–90.
 22. Somers KD, Dawson DM, Wright GL Jr, Lefell MS, Rowe MJ, Bluemink GG, Vande Berg JS, Gleishman SH, Devine CJ Jr, Horton CE. Cell culture of Peyronie's disease plaque and normal penile tissue. *J Urol* 1982; 127: 585–8.
 23. Gingell JC, Desai KM. Peyronie's disease. *Br J Urol* 1989; 63: 223–6.
 24. Hinman F Jr. Etiologic factors in Peyronie's disease. *Urol Int* 1980; 35: 407–13.
 25. Vande Berg JS, Devine CJ, Horton CE, Somers KD, Wright GL Jr, Lefell MS, Dawson DM, Gleishman SH, Rowe MJ. Mechanisms of calcification in Peyronie's disease. *J Urol* 1982; 127: 52–4.
 26. Rompel R, Weidner W, Mueller-Eckhardt G. HLA association of idiopathic Peyronie's disease: an indication of autoimmune phenomena in etiopathogenesis? *Tissue Antigens* 1991; 38: 104–6.
 27. Rompel R, Mueller-Eckhardt G, Schroeder-Printzen I, Weidner W. HLA antigens in Peyronie's disease. *Urol Int* 1994; 52: 34–7.
 28. Ralph DJ, Schwartz G, Moore W, Pryor JP, Abringer A, Bottazzo G. The genetic and bacteriological aspects of Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 291–4.
 29. Schwimbeck PL, Yu DT, Oldstone MB. Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. Molecular mimicry with Klebsiella pneumoniae as potential mechanism for autoimmune disease. *J Exp Med* 1987; 166: 173–81.
 30. Deighton CM, Gray JW, Bint AJ, Walker DJ. Anti-Proteus antibodies in rheumatoid arthritis same-sexed sibships. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 241–5.
 31. Schiavino D, Sasso F, Nucera E, Alcinni E, Gulino G, Milani A, Patriarca G. Immunologic findings in Peyronie's disease: a controlled study. *Urology* 1997; 50: 764–8.
 32. Noss MB, Day NS, Christ GJ, Melman A. The genetics and immunology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000; 12 (Suppl 4): 127–32.
 33. Nyberg LM Jr, Bias WB, Hochberg MC, Walsh PC. Identification of an inherited form of Peyronie's disease with autosomal dominant inheritance and association with Dupuytren's contracture and histocompatibility B7 cross-reacting antigens. *J Urol* 1982; 128: 48–51.
 34. Ziegelbaum M, Thomas A Jr, Zachary AA. The association of Peyronie's disease with HLA B7 cross-reacting antigens. A case report of identical twins. *Cleve Clin J Med* 1987; 54: 427–30.
 35. Billig R, Baker R, Immergut M, Maxted W. Peyronie's disease. *Urology* 1975; 6: 409–18.
 36. Gallizia MF. Triad collagene: maladie de la Peyronie, maladie de Dupuytren et fibrose du cartilage auriculaire. *J Urol Nephrol* 1964; 70: 424–7.
 37. Lefell MS, Devine CJ Jr, Horton CE, Somers KD, Dawson DM, Vande Berg JS, Bluemink GG, Wright JL Jr. Non-association of Peyronie's disease with HLA-B7 cross-reactive antigens. *J Urol* 1982; 127: 1223–4.
 38. Lefell MS. Is there an immunogenetic basis for Peyronie's disease? *J Urol* 1997; 157: 295–7.
 39. Lefell MS, Steinberg AG, Bias WB, Machan CH, Zachary AA. The distribution of HLA-antigens and phenotypes among donors and patients in the UNOS registry. *Transplantation* 1994; 58: 1119–30.
 40. Hauck EW, Hauptmann A, Weidner W, Bein G, Hackstein H. Prospective analysis of HLA classes I and II antigen frequency in patients with Peyronie's disease. *J Urol* 2003; 170: 1443–6.
 41. Hauck EW, Domann E, Hauptmann A, Weidner W, Chakraborty T, Hossain H. Prospective analysis of 16S rDNA as a highly sensitive marker for bacterial presence in Peyronie's disease plaques. *J Urol* 2003; 170: 2053–6.
 42. Dai-Cin P, Sciort R, Aly MS, Delabie J, Stas M, De Wever I, Van Damme B, Van den Bergh E. Some desmoid tumors are characterized by trisomie 8. Genes Chromosomes Cancer 1994; 10: 131–5.
 43. Fletcher JA, Naeem R, Xiao S, Corson JM. Chromosome aberrations in desmoid tumors. Trisomy 8 may be predictor of recurrence. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 79: 139–43.
 44. Somers KD, Winters BA, Dawson DM, Lefell MS, Wright GL, Devine CJ, Gilbert DA, Horton C. Chromosome abnormalities in Peyronie's disease. *J Urol* 1987; 137: 672–5.
 45. Gueneri S, Stioi S, Mantovani F, Austoni E, Simoni G. Multiple clonal chro-

- mosome abnormalities in Peyronie's disease. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 52: 181–5.
46. Wurster-Hill DH, Brown F, Park JP, Gibson SH. Cytogenetic studies in Dupuytren's contracture. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 285–92.
47. Sergovich FR, Botz JS, McFarlane RM. Non-random cytogenetic abnormalities in Dupuytren's disease. *N Eng J Med* 1983; 308: 162–3.
48. Perinchery G, El-Sakka AI, Angan A, Nakajima K, Dharia A, Tanaka Y, Lue TF, Dahiya R. Microsatellite alterations and loss of heterozygosity in Peyronie's disease. *J Urol* 2000; 164: 842–6.
49. Mulhall JP, Branch J, Lubrano T, Shankey TV. Perturbation of cell cycle regulators in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2001; 13 (Suppl 5): S21–8.
50. La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F, Andriani E, Natali A, Vaggi L, Catuogno C, Giustini M, Taggi F, SIMONA Study Group. Peyronie's disease: Prevalence and association with cigarette smoking. *Eur Urol* 2001; 40: 525–30.
51. Muralidhar S, Kumar B, Sharma SK, Sharma M, Mandal AK. Etiologic factors in Peyronie's disease. *Int J Dermatol* 1997; 36: 579–81.
52. Hambleton G, Macleod AF, Binless JT. Is Peyronie's disease iatrogenic? *J R Coll Gen Pract* 1983; 33: 60.
53. Pryor JP, Khan O. Beta-blockers and Peyronie's disease. *Lancet* 1979; 1: 331.
54. Kristensen BO. Labetolol-induced Peyronie's disease? A case report. *Acta Med Scand* 1979; 206: 511–2.
55. Paladini G. Peyronie's disease and systemic lupus erythematosus syndrome associated with metoprolol administration: a case report. *Int J Tissue React* 1981; 3: 95–8.
56. Lyles KW, Gold DT, Newton RA, Parekh S, Shipp KM, Pieper CF, Krishan R, Carson CC 3rd. Peyronie's disease is associated with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1997; 6: 929–34.
57. Bichler KH, Lahme S, Mattauch W, Petri E. Untersuchungen zum Kollagenstoffwechsel bei Induratio penis plastica (IPP). *Urologe A* 1998; 37: 306–10.
58. Mohr W. Gelenkpathologie. Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer, Berlin, Heidelberg, 2000.
59. Heite HJ, Siebrecht HH. Beitrag zur Pathogenese der Induratio penis plastica. *Dermatol Wochenschr* 1950; 121: 1–10 und 25–34.
60. Brenner P, Mailänder P, Berger A. Epidemiology of Dupuytren's disease. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R (eds). Dupuytren's disease. Pathobiochemistry and clinical management. Springer, Berlin, Heidelberg, 1994; 244–54.
61. Chevallier D, Benziri E, Volpè P, Amiel J, Toubol J. Maladie de La Peyronie. Acquisitions historiques, épidémiologiques, physiopathologiques. Approches diagnostique et thérapeutique. *Rev Méd Interne* 1997; 18 (Suppl 1): 41s–45s.
62. Lund M. Dupuytren's contracture and epilepsy. The clinical connection between Dupuytren's contracture, fibroma plantae, periarthrosis humeri, heloderma, induratio penis plastica and epilepsy, with an attempt at a pathogenetic valuation. *Acta Psychiatr Scand* 1941; 16: 465–92.
63. Skoog T. Dupuytren's contraction. With special reference to aetiology and improved surgical treatment, its occurrence in epileptics, note on knuckle-pads. *Acta Chir Scand* 1948; 96 (Suppl 139): 1–190.
64. Stuhler T, Stankovic P, Ritter G, Schmulder E. Epilepsie und Dupuytren'sche Kontraktur – Syntropie zweier Krankheiten? *Handchirurgie* 1977; 9: 219–22.
65. Viljanto JA. Dupuytren's contracture: A review. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 155–76.
66. Ravid M, Dinai Y, Sohar E. Dupuytren's disease in diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat* 1977; 14: 170–4.
67. Heathcote JG, Cohen H, Noble J. Dupuytren's disease and diabetes mellitus. *Lancet* 1981; 1: 1420.
68. Noble J, Heathcote JG, Cohen H. Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg* 1984; 66: 322–5.
69. Nyberg LM, Bias WB, Hochberg MC, Walsh PC. Identification of an inherited form of Peyronie's disease with autosomal dominant inheritance and association with Dupuytren's contracture and histocompatibility B7 cross-reacting antigens. *J Urol* 1982; 128: 48–51.
70. Gaessler N, Brenner P. Morphologische und biochemische Veränderungen bei der Dupuytren'schen Kontraktur. *Aktuel Urol* 2001; 32 (Suppl 1): 28–32.
71. Lahme S, Feil G, Bichler K.-H. Untersuchungen zum Kollagenstoffwechsel bei Patienten mit Induratio penis plastica. *Aktuel Urol* 2001; 32 (Suppl 1): 37–40.

Dr. Reinhold Zimmermann

Geboren 1968 in Griesbach/Bayern. Von 1988 bis 1996 Medizinstudium in Frankfurt/Main und München. Von 1996 bis 2000 Assistenzarzt im Akadem. Lehrkrankenhaus München-Harlaching, Prof. Dr. C. Chaussy (Schwerpunkte: hochintensiver fokussierter Ultraschall [HIFU] zur Behandlung des lokalisierten PCa und extrakorporale Stoßwellentherapie [ESWL]). Chirurgisches Jahr von 2000 bis 2001. Von 2001 bis 2005 Assistenzarzt, Facharzt und Funktionsoberarzt an der Urologischen Universitätsklinik Tübingen, Prof. Dr. A. Stenzl (Schwerpunkte: Induratio penis plastica, Tissue Engineering, extrakorporale Stoßwellentherapie [ESWT] bei „chronic pelvic pain syndrome“ [CPPS]). Von 2005 bis 2008 Oberarzt an der Urologischen Abteilung des BKH Kufstein/Österreich (Aufbau eines Steinzentrums mit ausschließlich sonographiegesteuerter ESWL, Laser und Metaphylaxe-Zentrum). Seit 2005 FEBU. Seit 01.02.2008 Oberarzt an der Urologischen Abteilung des Elisabethinen-KH Linz, Prof. Dr. G. Janetschek. 2006 und 2007 Operations- und Forschungsaufenthalte am Urology and Nephrology Center (UNC) Mansoura/Ägypten (Prof. H. Abol-Enein/Prof. M. Ghoneim). Seit 09/07 berufsbegleitendes Studium MBA (Master of Business Administration), „Health Care Management“/Salzburg Management and Business School (SMBS). Mitgliedschaft in zahlreichen Fachgesellschaften (DGU, ÖGU, EAU, AUA, SIU, ISSM etc.).

