

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Stellenwert der ESWT in der Behandlung der Induratio penis
plastica

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité

-

Universitätsmedizin Berlin

von

David Wahl

aus Neustrelitz

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abstract	5
1. Zielstellung der Arbeit	8
2. Einleitung	9
2.1. Charakteristika	9
2.2. Historie	10
2.3. Epidemiologie der IPP	11
2.4. Ätiologie	11
2.4.1. Trauma und Mikrotrauma	12
2.4.2. Morbus Dupuytren	12
2.4.3. Infektiöse Genese	13
2.4.4. Genetische Aspekte	13
2.5. Diagnostik der IPP	15
2.6. Therapieoptionen	18
2.6.1. Operative Therapien	18
2.6.2. Medikamentöse Therapien	21
2.6.2.1. Vitamin E	21
2.6.2.2. Kalium-4-Aminobenzoat (Potaba)	22
2.6.2.3. Tamoxifen	22
2.6.2.4. Colchicin	23
2.6.2.5. Carnitin	23
2.6.2.6. Pentoxifyllin	23
2.6.2.7. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	24
2.6.2.8. Coenzym Q10	24
2.6.2.9. Omega-3-Fettsäuren	25
2.6.2.10. Kortikosteroide	25
2.6.2.11. Verapamil	25
2.6.2.12. Interferon und Prostaglandine	26
2.6.2.13. Kollagenasen	27
2.6.2.14. Collagenase Clostridium histolyticum	27
2.6.2.15. Topische Therapie	28
2.6.2.16. Iontophorese	28
2.6.2.17. Stammzelltherapie	29
2.6.3. Weitere Therapieoptionen	30
2.7. Anwendung der Stoßwellen	30
2.7.1. Stoßwellenprinzip	31
2.7.2. Verschiedene Systeme der ESWT	33
2.8. Wirkungsweise der ESWT bei IPP	35
3. Material und Methoden	40
3.1. Erfassung	42
3.2. Patientenkollektiv Neuruppin	42
3.3. Patientenkollektiv Chemnitz	44

3.4.	Duolith SD1 und Minilith SL1	46
3.5.	Durchführung der ESWT	49
3.6.	Patientenverteilung und Berechnung	51
4.	Ergebnisse	52
4.1.	Ergebnisse der Chemnitzer Klinik	52
4.1.1.	Schmerzentwicklung	52
4.1.2.	Kohabitationsfähigkeit	53
4.1.3.	Deviationsverbesserung	54
4.2.	Ergebnisse der Neuruppiner Klinik	57
4.2.1.	Schmerzentwicklung	57
4.2.2.	Kohabitationsfähigkeit	58
4.2.3.	Deviationsverbesserung	59
5.	Diskussion	62
6.	Literatur	75
	Abkürzungsverzeichnis	91
	Protokolle	93
	Eidesstattliche Versicherung	96
	Lebenslauf	97
	Danksagung	99

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Ovaläre Fensterung der Tunica albuginea nach Nesbit	19
Abb. 2:	Situs vor Verschluss des Defektes nach Nesbit	19
Abb. 3:	Raffnähte nach Schröder-Essed	20
Abb. 4:	Stoßwelle nach Gerdesmeyer	32
Abb. 5:	Elektrohydraulisches System der Stoßwellengenerierung nach Krause	34
Abb. 6:	Elektromagnetisches System nach Krause	34
Abb. 7:	Piezoelektrisches System nach Krause	35
Abb. 8:	Jetstreams nach Wess	36
Abb. 9:	Kohabitationsfähigkeit vor ESWT Neuruppin	42
Abb. 10:	Deviationswinkel vor ESWT im Neuruppiner Patientenkollektiv	43
Abb. 11:	Plauegröße des Chemnitzer Kollektives in absoluten Zahlen	44
Abb. 12:	Deviationswinkel vor ESWT Chemnitz	45
Abb. 13:	Kohabitationsfähigkeit vor ESWT im Chemnitzer Patientenkollektiv	46
Abb. 14:	Duolith SD1 der Firma Storz Medical Systems®	47
Abb. 15:	Minilith SL1 der Firma Storz Medical Systems®	48
Abb. 16:	Höhenverstellbare Lafette	49
Abb. 17:	Fixation des Penis auf Lafette via Tape	50
Abb. 18:	Verbesserung Schmerzen in Chemnitz in %	53
Abb. 19:	Veränderung Kohabitation in Chemnitz in absoluten Zahlen	54
Abb. 20:	Entwicklung Deviation in Chemnitz Subgruppe $\geq 10^\circ - \leq 30^\circ$	55
Abb. 21:	Verbesserung Deviation in Chemnitz Subgruppe $\geq 10^\circ - \leq 30^\circ$ in %	55
Abb. 22:	Entwicklung Deviation in Chemnitz Subgruppe $> 30^\circ - < 90^\circ$	56
Abb. 23:	Entwicklung Deviation in Chemnitz Subgruppe $> 30^\circ - \leq 90^\circ$ in %	56
Abb. 24:	Entwicklung Schmerzen in Neuruppin in absoluten Zahlen	57
Abb. 25:	Entwicklung Schmerzen in Neuruppin in %	58
Abb. 26:	Veränderung Kohabitation in Neuruppin in absoluten Zahlen	59
Abb. 27:	Entwicklung Deviation in Neuruppin Subgruppe $\geq 10^\circ - \leq 30^\circ$	60
Abb. 28:	Entwicklung Deviation in Neuruppin Subgruppe $\geq 10^\circ - \leq 30^\circ$ in %	60
Abb. 29:	Entwicklung Deviation in Neuruppin Subgruppe $> 30^\circ - \leq 90^\circ$	61
Abb. 30:	Entwicklung Deviation in Neuruppin Subgruppe $> 30^\circ - \leq 90^\circ$ in %	61
Abb. 31:	Behandlungsschema der IPP bei Schmerzen	65
Abb. 32:	Behandlungsschema der IPP bei Deviation	71
Abb. 33:	Behandlungsschema der IPP bei eingeschränkter Kohabitationsfähigkeit	73

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Literaturüberblick der operativen Ergebnisse bei IPP	21
Tab. 2:	Klassifikation der IPP nach Alth	41

Abstract

Die Induratio penis plastica ist eine Erkrankung, die überwiegend den älteren Patienten betrifft, wobei der durchschnittliche Erkrankungsbeginn zwischen 50 und 70 Jahren liegt. Die Prävalenz der IPP beträgt 0,4 % – 9 % der männlichen Bevölkerung und nimmt mit fortschreitendem Alter zu. Die drei führenden Symptome sind: penile Plaque, Penisdeviation und Erektionsschmerz. Gekennzeichnet ist die IPP durch einen phasenweisen Verlauf. Dieser unterteilt sich in eine Früh- und Spätphase der Krankheit. Die Frühphase ist durch penile Schmerzen gekennzeichnet, welche im nicht-erigierten und/oder erigierten Zustand auftreten können. Bei der Mehrheit der Patienten bildet sich die Schmerzsymptomatik als charakteristisches Zeichen des akuten, entzündlich-progressiven Frühstadiums innerhalb von 12 bis 18 Monaten nach Beginn der Erkrankung spontan zurück. Die Spätphase der IPP ist gekennzeichnet durch eine stabile Deformität, einen Rückgang der Schmerzsymptomatik, eine härtere Plaque und z. T. eine begleitende erektile Dysfunktion.

Es sind verschiedene Behandlungsstrategien entwickelt worden. Diese reichen von einer oralen, medikamentösen Therapie mit z.B. Potaba® oder Verapamil, über intraläsionale Therapien mit z.B. Verapamil oder Collagenase Clostridium histolyticum bis hin zu einer operativen Sanierung der Induratio penis plastica nach Nesbit und Schröder-Essed.

Die Extrakorporale Stoßwellentherapie bietet eine schonende, nicht invasive und nahezu nebenwirkungsfreie Behandlungsalternative. In der nachfolgenden Arbeit wird auf die Wirksamkeit der ESWT hinsichtlich der Verbesserung der Deviation, der Schmerzentwicklung und der Kohabitationsfähigkeit eingegangen. Hierbei wurden die Ergebnisse aus den urologischen Kliniken der Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz und den Ruppiner Kliniken Neuruppin verwendet. Insgesamt konnten 170 Patienten ausgewertet werden.

Die Therapie der Patienten erfolgte mit den ESWT Systemen Duolith SD1 und Monolith SL1 der Firma Storz® mit insgesamt 2000 Stoßwellen/Anwendung im Wochenrhythmus. Insgesamt wurden fünf Einzelanwendungen mit einer Behandlungsdauer von je 30 Minuten durchgeführt.

Es konnte eine deutliche Schmerzreduktion erreicht werden. In der Chemnitzer Klinik zeigte für 90,38 % der Patienten eine Verbesserung der Schmerzen, in Neuruppin waren es 83,33 %. Für die Besserung der Kohabitation zeigte sich eine Spannbreite von 28,57 % bis 62,50 %, in Abhängigkeit von der prätherapeutischen Penetrationsfähigkeit.

Auch die Verbesserung der Angulation konnte bei bis zu 62,71 % der Patienten erreicht werden. Besonders Patienten mit einem Angulationswinkel ≥ 10 - ≤ 30 Grad vor der Anwendung der ESWT profitieren von dieser Behandlungsmethode.

Somit sollte die ESWT als Standardtherapie in der Behandlung der IPP angesehen werden und primär zur Anwendung kommen. Weitere Therapieoptionen bei Versagen der ESWT sind möglich.

Peyronie's disease is a disease that predominantly affects older patients, with the average onset of the disease occurring between 50 and 70 years of age. The prevalence of Peyronie's disease ranges between 0.4% and 9% of the male population, increasing with age. A triad of symptoms is characteristic: penile plaque, penile curvature and erectile pain. Peyronie's disease progression can be categorized into stages, an early and a late stage. The early phase is characterized by penile pain, which can occur in the non-erect and/or erect state. In the majority of patients, symptomatic pain, a characteristic sign of the acute, inflammatory - progressive early stage, resolves spontaneously within 12 to 18 months after disease onset the late stage of Peyronie's disease is characterized by stable deformity, a decrease in pain symptoms, harder plaque and, in some cases, accompanying erectile dysfunction.

Various treatment strategies have been developed, ranging from oral, drug therapy with e.g. Potaba® or Verapamil, to intralesional therapies with Verapamil or Collagenase Clostridium histolyticum, right through to the surgical correction of induratio penis plastica according to Nesbit and Schröder-Essed.

Extracorporeal shock wave therapy offers a sparing, non-invasive treatment alternative with virtually no side effects. This work will address the effectiveness of ESWT in improving curvature, pain development and ability to engage in intercourse. The results were acquired from the urological clinics of the Zeisigwaldkliniken Bethanien in Chemnitz and the Ruppiner Kliniken in Neuruppin. Data from a total of 170 patients was evaluated.

Therapy was performed with one of two Storz®ESWT systems, Duolith SD1, and Monolith SL1 with a total of 2000 shock waves/application in a weekly rhythm. A course of treatment involved a total of five individual applications, each with a duration of 30 minutes.

A significant reduction in pain was able to be achieved. In the Chemnitz clinic, 90.38 % of patients showed an improvement in pain, while in Neuruppin it was 83.33 %. Improvement with regard to intercourse was within the range of 28.57 % to 62.50 %, depending on the possibility of successful penetration prior to commencing therapy.

An improvement in angulation was also achieved in 62.71 % of patients. Particularly patients with an angulation angle of ≥ 10 and ≤ 30 degrees prior to ESWT benefited from this treatment method. ESWT should therefore be regarded as the standard primary therapy in the treatment of Peyronie's disease. Should treatment with ESWT prove unsuccessful, other options remain available.

1. Zielstellung der Arbeit

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild der Induratio penis plastica hinsichtlich der klinischen Bedeutung und der Verbesserungsmöglichkeiten der Symptome bzw. der Beschwerden der betroffenen Patienten. Diese soll durch die Anwendung der ESWT, der extrakorporalen Stoßwellentherapie, erreicht werden. Insbesondere wird auf die schmerzhafte Erektion, die Penisdeviation, sowie die verminderte oder nicht mehr mögliche Penetrationsfähigkeit der betroffenen Männer beim Geschlechtsverkehr eingegangen werden.

Aufgrund der widersprüchlichen Aussagen und Erkenntnisse klinischer Studien zur Anwendung der ESWT sowie der geringen Verbreitung der ESWT als Therapieoption bei Induratio penis plastica in der Urologie sollen durch diese Arbeit die Akzeptanz sowie die Vorteile der extrakorporalen Stoßwellentherapie hervorgehoben und untermauert werden.

Ziel ist es, die Wichtigkeit der ESWT hinsichtlich der aktuell anerkannten Therapien bei Induratio penis plastica zu belegen und somit eine Verbesserung der Behandlung der betroffenen Patienten zu erreichen. Die Ergebnisse sollen nach Möglichkeit zu einer Standardisierung der Therapie beitragen und diese schonender gestalten.

2. Einleitung

2.1. Charakteristika

Die Induratio penis plastica (IPP) ist ein Krankheitsbild, welches durch die Symptomtrias penile Plaque, Penisdeviation und Erektionsschmerz gekennzeichnet ist [83]. Die als Plaque bezeichnete flache, erhabene oder flächenförmige Verhärtung des Gewebes im Bereich der penilen Tunica albuginea ist das Leitsymptom dieser Erkrankung [42, 210]. Es kommt zu einem phasenweisen Krankheitsverlauf der IPP. So ist die Frühphase der Erkrankung durch penile Schmerzen gekennzeichnet, welche im nicht-erigierten und/oder erigierten Zustand auftreten können. Bei der Mehrheit der Patienten bildet sich die Schmerzsymptomatik als charakteristisches Zeichen des akuten, entzündlich-progressiven Frühstadiums innerhalb von 12 bis 18 Monaten nach Beginn der Erkrankung spontan zurück [63].

Die Spätphase ist gekennzeichnet durch eine stabile Deformität, einen Rückgang der Schmerzsymptomatik, eine Verhärtung der Plaque und z.T. eine begleitende erektile Dysfunktion. Der Krankheitsverlauf der IPP kann als stabil angesehen werden, wenn diese seit einem Jahr besteht und der Betroffene über sechs Monate schmerz- und progressionsfrei war [63, 74, 80, 83, 197].

Die Bildung eines fibrotischen, im fortgeschrittenen Stadium verkalkten Plaques der penilen Tunica albuginea ist kennzeichnend [198, 221, 223]. Die Plaque führt zu einer Deviation des Penis, welche meist nach dorsal gerichtet ist. Diese Abknickung beruht auf der mangelnden Elastizität der Plaques bei Erektion im Vergleich zu gesundem penilen Gewebe [107].

In einer retrospektiven Studie mit 1.041 Männern mit IPP wiesen 284, also 34 % verkalkte Plaques auf, wobei bei über einem Drittel (37 %) dieser Männer die Plaques innerhalb von 12 Monaten ab Krankheitsbeginn aufgetreten waren, also in der Phase, welche man allgemein noch als die entzündliche Phase einer IPP bezeichnet [118].

Es gibt neben milden Verläufen der Erkrankung mit kurzer Anamnese, nicht kalzifizierten Plaque und vollständiger Remission auch schwere, progressive Verlaufsformen, welche mit starken penilen Deformitäten, sanduhrförmigen Einschnürungen, Penisdeviationen von z. T. über 90° und vollständiger erektiler Dysfunktion einhergehen können [59].

Eine spontane Remission der IPP ist unwahrscheinlich, wenn eine Krankheitsdauer von mehr als zwei Jahren vor Diagnosestellung, ein begleitender Morbus Dupuytren, eine Kalzifizierung der Plaques, sowie eine penile Angulation von mehr als 45° vorliegen [63].

Weiterhin kann es zu einem narbigen Schrumpfungsprozess kommen, welcher zu einer Penisverkürzung führt [50, 53, 63, 68]. Begleitend können Kohabitationsschwierigkeiten auftreten. In 30 % der Fälle ist die IPP in späteren Stadien mit einer erektilen Dysfunktion (ED) vergesellschaftet [207, 223].

Zu den Hauptfaktoren, die im Rahmen der IPP zur Ausbildung einer ED führen können, zählen eine schwere penile Deformität, die eine Penetration verhindert, psychischer Stress oder Versagensängste, sowie eine Verschlechterung der penilen Gefäßfunktion [168].

Diese Konstellation von Symptomen führt häufig zu einer erheblichen Beeinträchtigung bei der Ausübung des Geschlechtsverkehrs. Die Erkrankung stellt für die Patienten, aber auch für deren Partner, eine hohe psychische Belastung und eine Einschränkung der Lebensqualität dar [179].

2.2. Historie

Als bekanntester Beschreiber der Induratio penis plastica gilt Francois Gigot de LaPeyronie (1678 - 1747). Er war Leibarzt des französischen König Ludwig XIV und beschäftigte sich 1743 in seinen Arbeiten mit diesem Krankheitsbild [79].

Er gilt als der Namensgeber der Erkrankung im englischsprachigen Raum, welche dort noch heute als Peyronie's disease bezeichnet wird [43, 53, 125]. LaPeyronie stellte einen Bezug zwischen der sexuellen Aktivität der Betroffenen und der IPP her und grenzte diese somit von venerischen Erkrankungen ab [83].

Eine Beschreibung von penilen „harten Tuberkeln“, die zur erektilen Dysfunktion führen, erfolgte jedoch bereits 1267 durch Theoderich in Bologna [150].

Weitere Erwähnung fand die IPP schon bei Fallopius (1523 - 1562) und Vesalius (1514 - 1564). Die beiden Anatomen beschrieben zwischen 1561 und 1564 den gleichen Mann in ihren Büchern "Observationes anatomicae" und "Examen". Dieser Mann wies nicht schmerzhafte Ganglien oder Drüsen am Penis auf, die bei Erektion zu einer Verbiegung „ähnlich des Horns eines Widders“ führten [99].

Aus der Ära des antiken Griechenland sowie der Yagua Indianer des kolumbianischen und peruanischen Teils des Amazonas sind phallische Symbole bekannt, die teilweise eine penile Deviation aufweisen. Dem Glauben nach sollten sie eine Verbesserung der Erektionsfähigkeit

bewirken, indem sie zum Beispiel als Amulette um den Hals getragen oder vor Tempeln aufgestellt wurden [100].

Ein bohnenähnlicher, peniler Tumor bei Männern mit exzessiver sexueller Aktivität, welcher bei Erektion zu einer Deviation führt, wurde durch Arantius Giulo Cesare Aranzi (1530 - 1589) im 50. Kapitel seines Werkes "Tumores prater naturam" beschrieben [83].

Eine „Neuentdeckung“ der IPP erfolgte durch van Buren 1874 in den Vereinigten Staaten von Amerika und somit mehr als ein Jahrhundert nach LaPeyronie. Er veröffentlichte eine Symptombeschreibung im „New York Medical Journal“. Vorübergehend wurde die IPP in den USA als „Van Buren’s Disease“ bekannt [150].

2.3. Epidemiologie der IPP

Die Prävalenz der Erkrankung liegt zwischen 0,40 und 9 % der männlichen Bevölkerung [7, 78, 108, 120, 154]. Es zeigt sich ein linearer Anstieg der Prävalenz der Erkrankung mit zunehmendem Alter. Dieser reicht von 1,50 % der Männer zwischen 30 und 39 Jahren über bis zu 4 % der Männer über 40 bis zu über 6,50 % der über 70-jährigen [63]. Ähnliches ergab eine brasilianische Studie unter 1100 Männern, welche primär ein Prostatascreening erhielten. Hier konnte bei 3,70 % der Patienten über 50 Jahre eine symptomatische penile Angulation oder Plauebildung bewiesen werden [107]. Eine milde Form der Erkrankung konnte durch Autopsie verstorbener Personen und histologischen Untersuchungen in 23 % der Fälle beobachtet werden [162]. Somit kann von einer relativ hohen Anzahl nicht bekannter Krankheitsfälle bei Männern über 50 Jahren ausgegangen werden. Eine positive Familienanamnese ist in den wenigsten Fällen zu erheben [79].

2.4. Ätiologie

Die Ursachen der IPP sind bislang noch nicht ausreichend erforscht. Somit besteht weiterhin Unklarheit über die Pathogenese. In der Literatur werden traumatische, mikrotraumatische, genetische, (auto-) immunologische, entzündliche, degenerative und medikamentöse Ursachen diskutiert, welche nachfolgend genannt werden.

2.4.1. Trauma und Mikrotrauma

Penile Traumata und Mikrotraumata werden als die wichtigsten ätiopathogenen Faktoren der IPP diskutiert. Während der Kohabitation kommt es zu einer Überstreckung der Tunica albuginea an der Dorsalseite des erigierten Penis. Hierdurch entstehen Scherkräfte, die einen mikrovaskulären Schaden verursachen und zur Hämatombildung in der Tunica albuginea führen können [44, 123]. Im weiteren Verlauf soll es in der Phase der Wundheilung zur Entstehung von IPP-typischen Plaques kommen [44, 58, 93, 123, 139]. Das Septum, welches die beiden Corpora cavernosa voneinander trennt, hat Faserverbindungen zu der inneren zirkulären Schicht der Tunica albuginea und ist für die vertikale Rigidität verantwortlich. Diese anatomische Konstellation erklärt das häufige Vorkommen dorsaler Plaques in der Mittellinie des Penis [44]. Rezidivierende Gewebsschädigungen führen im Rahmen des Wundheilungsprozesses zu einer entzündlichen Reaktion. Nachfolgend kann es zu einer überhöhten Fibroblastenaktivierung und Narbenbildung kommen [23, 90, 106, 207, 219, 221]. Ein signifikant gehäuftes Vorkommen von penilen Traumata konnte bei Patienten mit IPP (40 %) und bei Patienten mit erektiler Dysfunktion (37 %) gegenüber einer Kontrollgruppe von urologischen Patienten (11 %), die nicht an einer dieser beiden Erkrankungen litten, festgestellt werden [94]. Im Tierexperiment konnte an Ratten die These der traumatisch induzierten IPP erhärtet werden. Den verwendeten Versuchstieren wurde eine chirurgische Läsion im Bereich der Tunica albuginea zugefügt. Im Anschluss erfolgte die Beobachtung der histologischen Entwicklung der induzierten Läsion. Morphologische Veränderungen, welcher der Frühphase der IPP ähneln, konnten nachgewiesen werden. Die chronische Phase der Erkrankung konnte jedoch nicht reproduziert werden [52].

2.4.2. Morbus Dupuytren

Im Mittelpunkt der Studien, welche sich mit der Ätiologie der IPP befassen, steht die Assoziation zu Fibromatosen. Hervorzuheben ist der Morbus Dupuytren, der bei IPP-Patienten wesentlich häufiger auftritt als in der Normalbevölkerung [64, 79, 84]. Es handelt sich um eine Bindegewebserkrankung der Palmaraponeurose, welche bei Patienten mit IPP zwischen 1,00 % [96] – 30,80 % [180] beobachtet werden kann. Über eine Assoziation mit der Sklerodermie wurde dagegen nur sporadisch berichtet [38]. Der Zusammenhang zwischen der IPP und Morbus Dupuytren könnte auf eine bislang unbekannte genetische Konstellation hindeuten, welche zu einer erhöhten Fibroseneigung disponiert.

2.4.3. Infektiöse Genese

In der Diskussion zur Auslösung der IPP durch Infektionen stand die sogenannte „molekulare Mimikry“ oder auch „cross tolerance theory“ im Fokus. Es wurde postuliert, dass pathogene Keime ihre Elimination durch das Immunsystem verhindern können, indem sie gleiche Epitope wie Histokompatibilitätsantigene exprimieren [110, 172]. Hierbei werden die klinischen Symptome der IPP durch eine autoimmunologische Reaktion ausgelöst. Bekannt ist diese Kreuztoleranz u.a. zwischen *Klebsiella pneumoniae* und dem HLA-B27 Antigen, welches signifikant häufiger bei Patienten mit M. Bechterew im Gegensatz zu Kontrollkollektiven vorkommt [172]. Um eine Assoziation bei IPP-Patienten zu beweisen, wurden Allelfrequenzen von HLA-Antigenen und Antikörpertiter gegen *Klebsiella pneumoniae*-, *Proteus*- und *E. coli*-Spezies untersucht. Es konnte keine Assoziation zwischen dem HLA-System und Antikörpertiter gegen Bakterien nachgewiesen werden [172]. Dies wurde durch Hauck et al. 2003 bestätigt [78]. Die Arbeitsgruppe befasste sich mit dem Versuch, 16S rDNA mittels PCR Technik in den Plaques der IPP Patienten zu beweisen. 16S rDNA ist eine kleine Untereinheit der in allen Bakterien vorkommenden DNA des prokaryotischen Ribosoms [172]. Somit kann sie als ein hoch sensitiver Marker für das Vorkommen von Bakterien angesehen werden. Jedoch konnte weder in aus der Plaque gewonnenen histologischen Proben, noch in Proben der Kontrollgewebe die 16S rDNA nachgewiesen werden. Eine bakterielle - infektiöse Genese der IPP erscheint somit unwahrscheinlich [78].

2.4.4. Genetische Aspekte

Eine mögliche Assoziation der IPP mit dem HLA-System wurde in mehreren Arbeiten untersucht, da auch die IPP durch eine immunologische Fehlregulation bedingt sein könnte [17, 112, 146, 149, 172, 177, 178, 225, 226]. Ein Zusammenhang zu lokalisierten fibrotischen Veränderungen mit dem HLA-B27 Antigen erscheint möglich [225]. Fünf Arbeiten postulierten eine Verbindung zu den Antigenen der B7 - kreuzreagierenden Gruppe [17, 151, 172, 225, 226]. In einer anderen Studie wurde für das HLA - A1 Antigen eine Assoziation zur IPP beschrieben [178]. Eine Untersuchung erfolgte an den HLA - Antigenen der Stufe I. Weitere Arbeiten beschrieben eine Assoziation für HLA - Antigene der Stufe II [146, 179, 180].

Das Zytokin TGF - beta1 (Transforming – Growth - Factor - beta1) hat einen großen Einfluss auf die Entstehung der Lungen- [9, 49, 100] und Leberfibrose [6]. Im Einzelnen besteht die Wirkung von TGF - beta1 zum einen in der Beeinflussung der Gewebereparatur durch chemotaktile Wirkung auf Monozyten und zum anderen auf die Aktivierung der Angiogenese sowie die Kontrolle der Erzeugung von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren [21].

TGF - beta1 stimuliert die Bildung des sogenannten Monocyte Chemotactic Protein – 1 (MCP - 1). Dies führt zu einer lokalen Kumulation von Monozyten und damit zu einer gesteigerten Freisetzung von TGF - beta1 [123].

Die MCP - 1 - Expression ist bei vielen fibrotischen Erkrankungen der Haut, Lunge, Leber und Niere erhöht [123]. TGF - beta1 hat eine chemotaktile Wirkung auf Mastzellen. Diese sind auch an Prozessen der Geweberegenerierung beteiligt. In der Tunica albuginea konnten bei IPP-Patienten eine hohe Anzahl von Mastzellen nachgewiesen werden [112]. In einer Studie wurde das Vorkommen von Mastzellen in verschiedenen Bereichen penilen Gewebes bei IPP-Patienten und einem Vergleichskollektiv quantitativ bestimmt. Bei 23 IPP-Patienten wurde eine erhöhte Anzahl von Mastzellen/mm² in der Tunica albuginea und in den Zellschichten zwischen der Tunica albuginea und dem erektilen Gewebe des Penis gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt [112].

Des Weiteren stimuliert TGF-beta1 die Synthese von extrazellulären Matrixkomponenten wie Kollagen und Proteoglykanen. Ebenfalls zeigt TGF-beta1 die Eigenschaft, seine eigene Synthese zu befördern, was entscheidend für die Entstehung einer chronischen Fibromatose sein kann [198]. Die fibrotisierende Wirkung des TGF-beta1 konnte im Tiermodell an der Tunica albuginea von Kaninchen belegt werden [149].

Die Expression von TGF-beta1, TGF-beta2 und TGF-beta3 in der Tunica albuginea wurde bei 30 IPP Patienten untersucht. Bei 26 Patienten (86 %) zeigte sich ein Nachweis von TGF-beta1. TGF-beta2 wurde bei 7 (23 %) und TGF-beta3 bei fünf (17 %) der Patienten exprimiert. Da in der Kontrollgruppe dieser Studie nur bei einem Patienten die Expression von TGF-beta1, -beta2 und -beta3 nachgewiesen werden konnte, wurde die TGF-beta1 Expression als mit der IPP signifikant assoziiert beschrieben [51]. TGF-beta1 supprimiert weiterhin die Freisetzung von Stickoxid (NO), welches eine antifibrotische Wirkung besitzt, indem es die Stickoxidsynthetase (iNOS) hemmt [25, 123]. Hieraus resultiert eine erhöhte Fibrosierung im Gewebe. Zudem stimuliert TGF-beta1 auch die Produktion freier Radikale (ROS). Diese fördert wiederum die reaktive Fibrose [68, 162]. Eine Verschiebung des

NO/ROS-Verhältnisses zugunsten von ROS führte im Tierversuch zu einer vermehrten Kollagenablagerung in Fibroblasten der Tunica albuginea, welche von Ratten gewonnen wurden [18, 19, 20].

Als Transmitter der Erektion könnte Stickoxid einen weiteren Einfluss auf das Krankheitsbild der IPP haben [26]. Die durch TGF-beta1 induzierte Kollagensynthese in den Fibroblasten kann durch Prostaglandin E1 unterdrückt werden [140]. Zellkulturuntersuchungen führten zu der These, dass TGF-beta1 und Prostaglandin E1 eine entscheidende Rolle in der Modulation der Kollagensynthese in der Tunica albuginea und dem Corpus cavernosum spielen [140]. Durch weitere Vergleiche von Zellkulturen aus penilem Gewebe der IPP-Patienten und einem Normalkollektiv konnten erhebliche morphologische Differenzen zwischen den Geweben festgestellt werden [209]. Ein Ungleichgewicht in der Regulation der Synthese von extrazellulärer Matrix wurde postuliert [209]. Auch hier könnte es sich um eine immunologische Dysregulation handeln, die sich als eine gesteigerte, fibroproliferative Aktivität der Zellen zeigt. Eine kleine Studie zeigte strukturelle Chromosomenabweichungen in den Plaquezellen bei neun von 14 Patienten, welche zu einer Instabilität im Zellwachstum bei IPP führen könnten [69]

2.5. Diagnostik der IPP

Als Grundpfeiler der Diagnostik der IPP ist die ausführliche Anamnese des Patienten anzusehen. Man erhält Informationen über eine mögliche Deviation, über Schmerzen bei der Erektion und die Schmerzentwicklung, eine schon bereits bestehende erektile Dysfunktion und über die vom Betroffenen selbst entdeckte Plaque. Des Weiteren können erlebte penile Traumata, Infektionen und durchgeführte instrumentelle Eingriffe im Bereich der ableitenden Harnwege eruiert werden [79, 82, 87, 202].

Da bis circa 77 % der betroffenen Männer unter krankheitsbedingten psychischen Symptomen leiden können, kann eine Erhebung von psychischen Beeinträchtigungen z.B. durch den HADS-D Score erfolgen [59].

Ein weiterer, integraler Bestandteil der Diagnostik ist die körperliche Untersuchung. Es sollte eine gründliche Palpation des Gliedes des Patienten durchgeführt werden. Hierbei ist die Anzahl der Plaques, deren genaue Lage und ihre Ausdehnung zu eruieren und zu dokumentieren [79].

Aufgrund der bekannten Koinzidenzen wird auf das Vorhandensein einer Dupuytren'schen Kontraktur, einer Plantarfibrose (Morbus Ledderhose) und Fingerknöchelpolster geachtet [64, 79, 85].

Auch sollte bei einem penilen Plaquenachweis differentialdiagnostisch an eine Schwellkörperfibrose, welche durch z.B. Schwellkörperautoinjektion oder durch Schwellkörper Tumoren wie Sarkome oder Metastasen induziert sein kann, gedacht werden [81, 215].

Die Sonografie des Penis in zwei Ebenen ist ein sicheres, schmerzloses und leicht durchzuführendes Diagnostikum. Verwendet werden sollte ein 7,5 – 10 MHz-Schallkopf unter Zuhilfenahme einer Wasservorlaufstrecke (Sonografiegel) [79].

Kalzifizierungen der Tunica albuginea können sonografisch zu 100 % dargestellt werden. Jedoch schwanken die Detektionsraten von nicht kalzifizierten Plaques deutlich [5, 10, 220]. Die Autofotografie sollte zur Dokumentation und zum Abschätzen des Ausmaßes der IPP durchgeführt werden. Die Fotografie sollte im Algorithmus nach Kelâmi erfolgen und beinhaltet Fotos in drei Ebenen von oben, vorne und von der Seite [98]. Die Fotodokumentation kann auch durch den Untersucher erfolgen, wobei dann ein Schwellkörperautoinjektionstest (SKAT-Test) mit z.B. 10 µg Prostaglandin E1 durchgeführt werden sollte [79]. Gleichzeitig kann eine venookklusive Dysfunktion aufgedeckt werden, welche sich in einer unzureichenden Erektion während des SKAT-Tests präsentieren würde [79]. Eine venookklusive Dysfunktion hat sich in verschiedenen Arbeitsgruppen bei 68 - 84 % des Patientenkollektivs gezeigt. Sie konnte mittels einer dynamischen Infusionskavernometrie und -grafie (DICC) dargestellt werden [95, 220].

Die DICC findet auch vor Korrekturoperationen Anwendung und dient zur Abschätzung der plaqueinduzierten Deviation [95]. Die Evaluation des arteriellen Gefäßstatus lässt sich mit einer farbkodierten Duplexsonografie in Kombination mit einem SKAT-Test erreichen [82, 135].

Zur Bestimmung des Krankheitsausmaßes sind theoretisch Röntgenweichteil- und CT-Untersuchungen möglich. In Bezug auf die Kosten-Nutzen-Konstellation, bei nur geringem Informationszugewinn und der beträchtlichen Strahlenexposition für den Patienten, hat der Einsatz von Röntgenweichteil- und CT-Untersuchungen daher bislang nur wissenschaftlichen Charakter [5, 78, 79, 87, 201].

Sehr genaue Informationen über die Morphologie der Plaques liefern hingegen MRT-Studien. Die MRT zeigt dabei eine Plaque, die durch schwache Signalintensität, Zerrissenheit, lokalisierte Verdickung und eine Unregelmäßigkeit der Tunica albuginea gekennzeichnet ist.

Durch die Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittels kommt es zu einer gesteigerten lokalen Signalintensität in T1-gewichteten Bildern, wobei hier der Grad der Gewebepfusion den Status der Inflammation widerspiegelt. Dieser deutliche Signalanstieg ist dabei auf das perivaskuläre Ödem und eine fibrinhaltige Plasmaexkretion zurückzuführen [88, 220].

Nur durch die Verwendung von Gadolinium-DTPA ist der Nachweis von inflammatorischen Prozessen in der Umgebung der Plaque gelungen. Somit kann das MRT bei der Differenzierung zwischen aktivem und inaktivem Stadium der IPP besonders hilfreich sein und/oder zur Verlaufsbeobachtung dienen [5, 82].

Einen Serummarker mit hoher Sensitivität und Spezifität scheint es zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu geben, jedoch zeigen verschiedene Blutwerte eine Korrelation zur Induratio penis plastica. Eine grundsätzliche Inklusion des Immunsystems bei der Pathogenese der IPP zeigte eine italienische Arbeitsgruppe anhand von Serummarkern wie zum Beispiel CRP, Komplementfaktoren C3 und C4 [196].

Bei 50 von 66 (75,76 %) untersuchten Patienten konnten pathologische Veränderungen in mindestens einem der durchgeführten Tests nachgewiesen werden. In der Vergleichsgruppe waren nur 10 % der Fälle als pathologisch eingeordnet worden. Die in die Studie eingeschlossenen IPP-Patienten zeigten Veränderungen in folgenden immunpathologischen Serummarkern: LTT (Lymphozyten Transformations Test) (48 %), Immunglobulinen (31,8 %), Autoimmunantikörpern und Komplementaktivatoren (37,9 %), antinukleären Antikörpern (25,8 %) sowie C-reaktivem Protein (19,7 %) [196].

Ferner wurde gezeigt, dass bei Patienten mit IPP höhere Antikörpertiter gegen Tropoelastin und α -Elastin nachweisbar waren, als bei Männern im Kontrollkollektiv. Elastin ist ein Strukturprotein der extrazellulären Matrix und kommt in dehnbaren Organen wie z.B. Haut, Blutgefäßen und Lungen vor. Es ist ein Hauptprotein der elastischen Fasern, Sehnen, Bänder, Bronchien und Arterienwände. Diese Studie zeigte eine erhöhte Umsatzrate von Elastin bei Patienten mit IPP [213].

Weiterhin zeigte sich in einem Kollektiv von 100 IPP-Patienten in 24 Fällen ein vermehrtes Vorkommen von antinukleären Antikörpern, Gammaglobulinen (13 %) und eine erhöhte Konzentration von Rheumafaktoren (11 %) [122].

Subtunical wurden eine gesteigerte T-Lymphozyten- und Makrophageninfiltration, sowie vermehrte IgM - Ablagerungen diagnostiziert. Diese Ergebnisse stehen im Zeichen einer insgesamt gesteigerten Immunantwort des Körpers [171].

In einer neueren Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede von den im Serum gemessenen Markern CRP, antinukleären Antikörpern, Serum- und Mukoproteinen, sowie

Rheumafaktoren und LE-Zellen, welche typischerweise beim systemischen Lupus erythematoses auftreten, im Vergleich von IPP-Patienten mit Kontrollen festgestellt werden [176]. Somit bleibt der Nutzen der Bestimmung von Entzündungsmarkern in der Diagnostik der IPP zweifelhaft.

2.6. Therapieoptionen

2.6.1. Operative Therapien

In der operativen Behandlung der Induratio penis plastica haben sich zwei Verfahren etabliert. Diese Techniken werden nach ihren Erstbeschreibern Nesbit (1965) und Schröder-Essed (1985) benannt. Bei der Operationstechnik nach Nesbit werden auf der nicht verkürzten bzw. der nicht durch Plaques infiltrierten Seite Ellipsoide aus der Tunica albuginea exzidiert.

Vor Beginn der Sanierung sollte eine Erektionsprovokation, z.B. ein SKAT Test, durchgeführt werden. Dies dient der Kontrolle des IPP-Befundes und ist zudem für die Planung der Raffnähte entscheidend. Hierzu wird ein Gummizügel um die Penisbasis gelegt. Dieser dient, unter Spannung platziert, als Garant für den Erhalt der iatrogen verursachten Erektion.

Die Corpora cavernosa des Penis werden punktiert und mit einer isotonen Kochsalzlösung infundiert, um eine vollständige Erektion zu generieren. Zur Kontrolle des Operationsergebnisses wird dieser Vorgang mehrmals wiederholt. Die Operation nach Nesbit beinhaltet eine Zirkumzision mit nachfolgender Lösung der Penishaut und Exzision der Plaques. Die Raffung wird mittels ovaler Fensterung der Tunica albuginea und anschließender Vernähung des entstandenen Substanzdefektes erzielt. An Nahtmaterial wird eine atraumatische Nadel mit nicht resorbierbarem monofilen Nahtmaterial verwendet.

Fasst man das zu resezierende Stück der Tunica albuginea zuvor mit einer kleinen Ellisklemme, lässt sich abschätzen, wie stark sich die anschließend zu legenden Nähte auf die Krümmung des Penis auswirken. Durch diese Technik wird durch eine einseitige Verkürzung der Tunica albuginea eine Korrektur der Deviation erreicht.

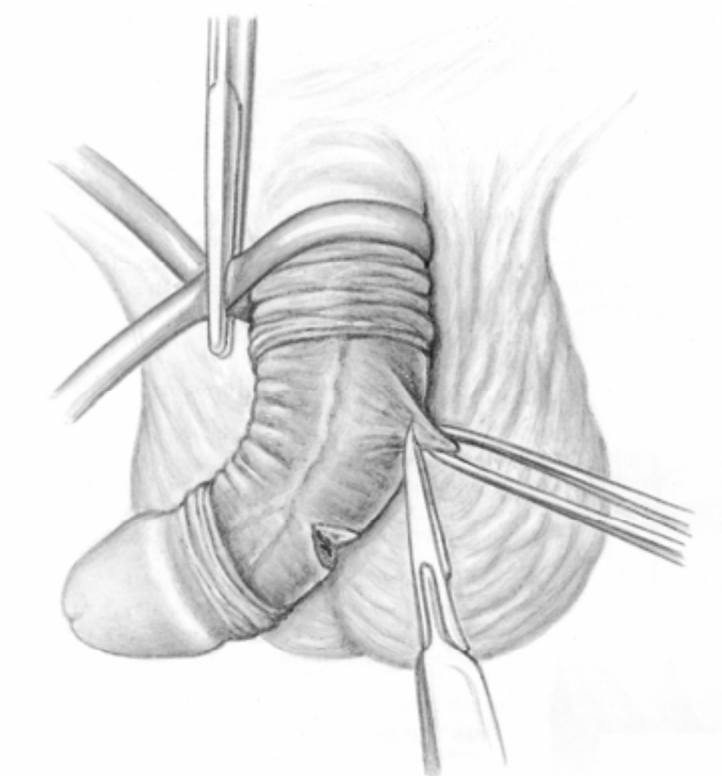


Abbildung 4: Ovaläre Fensterung der Tunica albuginea auf der Konvexseite der Deviation nach Nesbit
(aus Hohenfellner 1994 mit freundlicher Genehmigung des Thieme Medizin Verlags, Stuttgart)

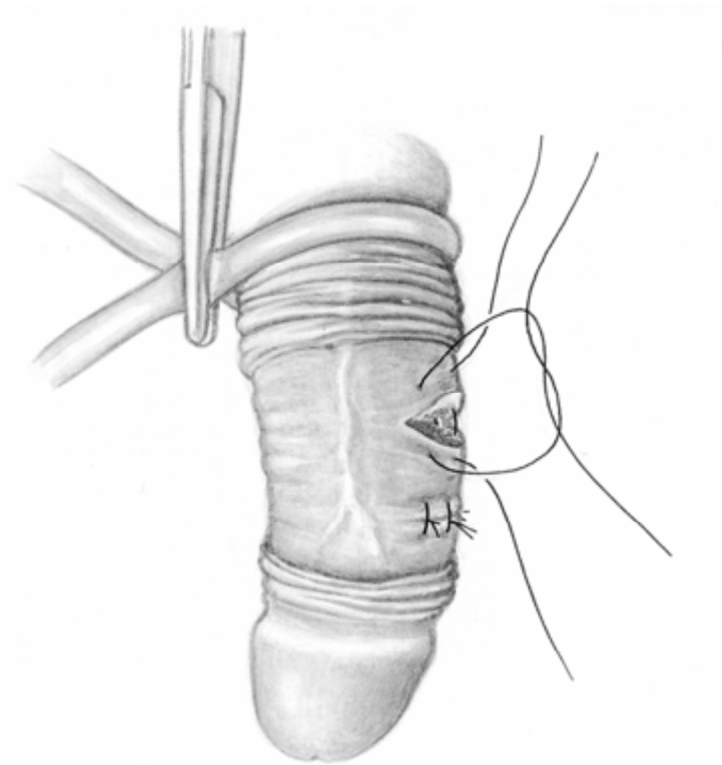


Abbildung 5: Situs vor Verschluss des Defektes nach Nesbit (aus Hohenfellner 1994 mit freundlicher Genehmigung des
Thieme Medizin Verlags, Stuttgart)

Bei der Methode nach Schröder-Essed handelt es sich um eine Raffungstechnik, bei der keine Exzision der Schwellkörperhaut durchgeführt wird.

Nach Anlage einer iatrogenen Erektion, vergleichbar mit der Operation nach Nesbit, wird nach intraoperativer Induktion einer artifiziellen Erektion die Plaque abgewandte Seite des Penis gerafft. Hierzu wird nicht resorbierbares Nahtmaterial verwendet. Der Zugang erfolgt durch Längsinzision der Haut nach Erektion. Die Raffnähte werden in die Tunica albuginea platziert, ohne diese vorher zu fenstern.

Die längs verlaufenden Nähte werden mehrfach in der Tunica albuginea ein- und ausgestochen. Durch die spezielle Stichtechnik kommen die Knoten nach innen zu liegen und werden durch die geraffte Tunica albuginea gedeckt. Vor dem Abknoten der Nähte kann man durch Zusammenziehen ihren Effekt auf die Krümmung prüfen und das Ausmaß der Raffung ggf. korrigieren.

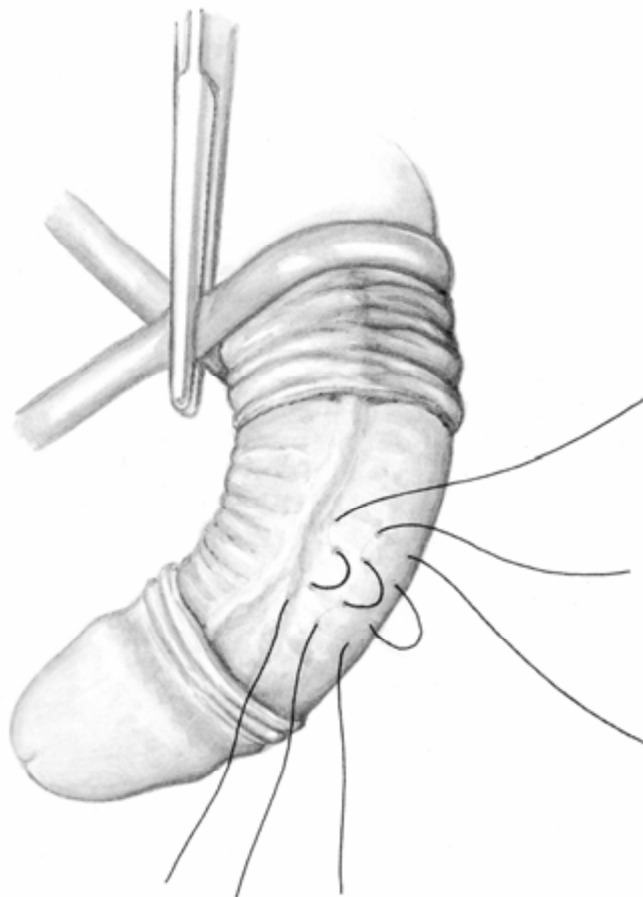


Abbildung 6: Raffnähte werden in ihrem Verlauf mehrfach in die Tunica albuginea ein- und wieder ausgestochen (aus Hohenfellner 1994 mit freundlicher Genehmigung des Thieme Medizin Verlags, Stuttgart)

Bei beiden Operationsmethoden sollte ein Kompressionsverband für ein bis drei Tage zirkulär angelegt werden. Zur Unterdrückung einer nächtlichen Spontanerektion sollte den Patienten Diazepam gegeben werden. Eine sexuelle Karenz von 6 Wochen ist anzuraten.

Nach aktueller Studienlage zeigt die operative Sanierung nach Schröder-Essed schlechtere Langzeitergebnisse als die Operation nach Nesbit. Weiterhin sollten die Nebenwirkungen der Operationsmethoden nicht außer Acht gelassen werden. Diese sind in der folgenden Tabelle dargelegt [13, 22, 39, 48, 54, 102, 103, 115, 119, 145, 149, 163, 165, 174, 190, 217]

Prozedur	persist./recc. Deviation	postoperative ED	Penisverkürzung	Komplikationen*	Patientenzufriedenheit
Schröder-Essed	0 - 57 %	0 - 56 %	10 - 70 %	0 - 50 %	30 - 50 %
Nesbit	0 - 18 %	0 - 23 %	10 - 70 %	0 - 29 %	70 - 100 %

Tabelle 1: Literaturüberblick der operativen Ergebnisse bei IPP

*Komplikationen im Sinne Blutung, Hämatombildung, Sensorikverlust, Infektion

Daitch et al. zeigten in einer Studie mit 28 Patienten, dass eine modifizierte Korporoplastie einen günstigen Effekt auf die Penisdeviation hat, wenn die Angulation weniger als 20° beträgt. 89% des Patientenkollektives zeigten sich postoperativ zufrieden. Jedoch kam es bei 11 von 28 Patienten zu einer Verkürzung des Gliedes bei Erektion [41].

2.6.2. Medikamentöse Therapien

2.6.2.1. Vitamin E (Tocopherol)

Vitamin E wurde 1949 zum ersten Mal zur Behandlung der IPP eingesetzt. Der Wirkmechanismus beruht auf der Elimination von freien Radikalen, welche im Prozess der Narbenbildung bzw. der Fibrosierung eine Rolle spielen sollen [72]. Vitamin E ist sowohl kostengünstig als auch nebenwirkungsarm. Jedoch scheint eine alleinige Therapie mit Vitamin E nicht sinnvoll, da es in Studien der Placebogabe nicht überlegen ist [72, 186]. Dennoch wird Vitamin E häufig in Kombination mit anderen oralen oder lokal applizierten

Medikamenten eingesetzt, wobei es zu einem erhöhten Effekt im Sinne eines Summationseffektes kommen kann [157, 158].

2.6.2.2. Kalium-4-Aminobenzoat (Potaba®)

Kalium-4-Aminobenzoat ist ein Kaliumsalz der p-Aminobenzoessäure (PABA). Als Substanz ist PABA natürlich zum Beispiel in Pflanzen und Bakterien vorkommend. In Nahrungsmitteln findet es sich in Eiern, Milch, Fleisch und Getreide. Therapeutisch wird es seit über 50 Jahren bei Sklerodermie und IPP eingesetzt. Die antifibrotische Wirkung des Medikaments beruht auf einer Steigerung der Wirkung der Monoaminoxidase durch eine vermehrte Aufnahme von Sauerstoff in das Plauegewebe. In einer 2005 an 103 Patienten durchgeführten prospektiven, randomisierten, Placebo - kontrollierten Studie zeigte Potaba® eine Verbesserung der Größe der Plaue, verglichen mit der Placebogruppe. Auch konnte eine Verschlechterung des Deviationswinkels vermieden werden. Auf die Schmerzentwicklung scheint Potaba® jedoch keinen Einfluss zu haben [222]. Die Patienten der Studie bekamen 3g Potaba® vier Mal täglich über ein Jahr. Angewandt wurde Potaba® bei Patienten mit einer nicht-kalzifizierten Plaue und einer Erkrankungsdauer von unter zwölf Monaten [222]. Nachteile von Potaba® sind die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhoe. Auch kommt es zu einer gesteigerten Photosensibilität. Die konsequente Einnahme vier Mal täglich erfordert einen complianten Patienten und verursacht hohe Behandlungskosten [72].

2.6.2.3. Tamoxifen

Der Wirkmechanismus von Tamoxifen beruht auf einer Modulation der Sekretion des Transforming Growth Factor - beta (TGF- β) aus Fibroblasten, was zu einer Verminderung der Fibrogenese in der Tunica albuginea führt [83]. Jedoch hat Tamoxifen bisher keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in der Behandlung der IPP gezeigt [216]. Zudem war es Carnitin sowohl im Nebenwirkungsspektrum als auch in der Wirksamkeit unterlegen [16].

2.6.2.4. Colchicin

Colchicin ist ein toxisches Alkaloid und zählt zu den Tropolon - Derivaten. Für die Behandlung des akuten Gichtanfalls ist es bestens bekannt. Der therapeutische Effekt beruht auf seiner antiinflammatorischen Wirkung. Diese führt auf der einen Seite zu einer Verminderung der Kollagensynthese und auf der anderen Seite zu einer Steigerung der Kollagenaseaktivität [84]. In einer Studie mit 84 Patienten zeigte Colchicin jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo über einen Behandlungszeitraum von vier Monaten [185]. In den frühen Stadien der IPP konnte ein Vorteil in der Kombinationstherapie mit Vitamin E hinsichtlich Plaquegröße und Deviationswinkel belegt werden [166].

2.6.2.5. Carnitin

Die Wirkung von Carnitin beruht auf dessen Funktion als Antioxidans, sowie dem antiproliferativen Effekt auf Endothelzellen. Erreicht wird dies durch Propionyl - L - Carnitin (PLC), einem kurzkettigen Aceyl - Derivat, was einen Inhibitor des Acetyl - Coenzym A darstellt [16, 184]. Die Ergebnisse des Carnitins in der Behandlung der IPP sind widersprüchlich. Eine statistisch signifikante Verbesserung der penilen Verkrümmung im Vergleich zu Tamoxifen konnte in einer Studie mit 96 Patienten belegt werden [16]. Bei fortgeschrittener IPP zeigte eine Kombinationstherapie mit Verapamil deutlich bessere Erfolge als eine Kombinationstherapie mit Verapamil und Tamoxifen [31]. In einer aktuelleren Studie konnte jedoch keine Überlegenheit des Carnitins hinsichtlich der Penisdeviation, weder in Form einer Einmalgabe, noch in Kombination mit Vitamin E gegenüber Placebo bewiesen werden [187].

2.6.2.6. Pentoxifyllin

Pentoxifyllin (PTX) ist ein nichtselektiver Phosphodiesterasehemmer mit einer antiinflammatorischen und antifibrotischen Eigenschaft. Hinsichtlich der IPP soll eine durch TGF - β getriggerte Entzündung und eine Kollagen - 1 -Ausschüttung in der Plaque vermieden werden [186]. Eine neuere Studie aus dem Jahr 2010 zeigte eine Verbesserung des Deviationswinkels, der Plaquegröße und des International Index of Erectile Function (IIEF) Score gegenüber Placebo [186]. In einer retrospektiven Kohorten Studie konnte eine

Reduzierung der Kalzifikation der Tunica albuginea gegenüber Placebo bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr gezeigt werden [204].

2.6.2.7. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Bekanntermaßen findet diese Medikamentenklasse seit längerer Zeit Anwendung in der Behandlung der erektilen Dysfunktion. Durch eine Inhibition der Gewebeneubildung nach akuter Verletzung sollen sie ebenfalls einen Effekt bei der Induratio penis plastica besitzen. Erklärt wird dies durch eine Verminderung des oxidativen Stresses, was somit zu einer Verminderung der Entzündung und der Fibrosierung führen soll [38]. Eine retrospektive Studie mit Sildenafil aus dem Jahr 2002 zeigte, dass die Gabe des Medikaments eine sichere und effektive Behandlungsmethode bei Patienten mit IPP und gleichzeitiger erektiler Dysfunktion ist [115]. Eine weitere retrospektive Studie mit 65 IPP Patienten konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des IIEF - Score, unter Einnahme von Tadalafil in geringer Dosis über sechs Monate, gegenüber der Kontrollgruppe aufzeigen [38]. Dennoch muss erwähnt werden, dass diese Patienten keine palpablen Plaques aufwiesen, sondern eine isolierte septale Narbe präsentierten, welche mittels Doppler-Sonografie bewiesen wurde [38]. Palmieri et al. zeigten 2012, dass eine kombinierte Therapie mit Tadalafil 5mg und ESWT eine gute, konservative Strategie für Patienten mit IPP in Kombination mit einer erektilen Dysfunktion ist [154].

2.6.2.8. Coenzym Q10

Coenzym Q10 ist ein wasserlösliches und vitaminähnliches Chinon, welches ein starkes, endogen produziertes Antioxidans darstellt. Es zeigt nicht nur antioxidative und antiinflammatorische Eigenschaften, sondern es regeneriert andere Antioxidantien im Körper [184]. In einer Studie zeigte das Coenzym Q10 eine statistische signifikante Verbesserung des IIEF, der Plaquegröße und des Deviationswinkels gegenüber Placebo bei einer Behandlungsdauer von sechs Monaten [184]

2.6.2.9. Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren verhindern die Ausschüttung von entzündungsfördernden Cytokinen und steigern die Aktivität von Kollagenase. Weiterhin konkurriert es mit der Arachidonsäure um die Unterdrückung der Produktion von inflammatorisch wirksamen Eikosanoiden, die als Immunmodulatoren und Neurotransmitter wirken und an entzündlichen Prozessen im Körper beteiligt sind [183]. Diese Effekte konnten jedoch nicht in der Behandlung bei IPP-Patienten gegenüber einer Placeboeinnahme bewiesen werden [183].

2.6.2.10. Kortikosteroide

Die intraläsionale Anwendung sowie der damit verbundene antiinflammatorische Effekt wurde bereits 1954 beschrieben [169]. In späteren Versuchen konnte dieses jedoch nicht reproduziert werden [201]. Narbenatrophie und Fibrose wurden jedoch als unerwünschte Nebenwirkungen identifiziert. Weiterhin wird eine mögliche Operation der IPP durch die lokale Applikation von Kortikosteroiden erschwert, so dass keine Behandlungsempfehlung ausgesprochen werden kann [201].

2.6.2.11. Verapamil

Der Kalziumkanalblocker Verapamil zeigt bei der intraläsionalen Anwendung in der Plaque sowohl eine Steigerung der Kollagenaseaktivität, als auch eine Verringerung der Proliferation von Fibroblasten [84]. Bereits 1994 konnte in einer kleinen nicht - randomisierten Studie die Sicherheit und Wirksamkeit von Verapamil in der Verringerung der Plaquegröße, sowie der Penisdeviation gezeigt werden [116]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Fitch et al. bei der topischen Anwendung von Verapamil Gel. Es konnte eine Elimination der Schmerzen, sowie eine signifikante Verkleinerung der Plaques und eine Verbesserung der Angulation erreicht werden [57]. Eine anschließend durchgeführte, randomisierte und Placebo - kontrollierte Studie zeigte eine Verringerung des Plaquevolumens. Auch zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung der penilen Abknickung. Diese war jedoch statistisch nicht signifikant [173]. Auch Moskovic et al. zeigten bei der Anwendung von Verapamil in die Plaqueläsion eine Verbesserung der penilen Angulation [141]. Im Jahre 2007 konnte eine Besserung der Rigidität bei 94 Patienten in einer Studie ohne Kontrollgruppe erreicht werden [15]. Dem widersprechend konnte eine Placebo - kontrollierte, randomisierte Studie aus dem Jahr 2009

mit 80 Patienten keine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Verapamil in Plaquegröße, Penisdeviation oder erektiler Dysfunktion aufzeigen [204]. Seitdem haben sich weitere Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Verapamil in Kombination mit zum Beispiel der Gabe von Dexamethason via EMDA [130], einer Testosteronsubstitution bei Patienten mit niedrigem Testosteronspiegel [32] und der Gabe von Pentoxifyllin [3] angeschlossen. Aufgrund der verschiedenen Behandlungspfade in den Studien ist eine Aussage zur alleinigen Wirksamkeit von Verapamil schwierig. Dennoch erfuhr die Majorität der Patienten in diesen Studien eine Verbesserung oder zumindest eine Stabilisierung der IPP. Eine Studie aus dem Jahr 2010 zeigte bei der intraläsionalen Anwendung von Nicardipin eine Reduzierung der Schmerzen, der Plaquegröße und eine Verbesserung des IIEF - Score gegenüber Placebo. Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei der Wirkung von Verapamil um einen Klasseneffekt der Kalziumkanalblocker handelt, egal ob es sich um kardioselektive Medikamente wie Verapamil, oder vasselektive wie Nicardipin handelt [205].

2.6.2.12. Interferon und Prostaglandine

Bei Interferonen handelt es sich um endogen produzierte Zytokine, welche für die Regulation der Immunreaktion verantwortlich sind. Eine Verringerung der Produktion von Kollagen und Fibroblasten konnte in vitro gezeigt werden [84]. Zwei randomisierte Studien, welche Interferon-alpha (IFN- α) einsetzten, zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Eine Studie aus dem Jahr 2006 mit 30 Patienten, welche eine alleinige intraläsionale Anwendung von IFN- α , eine alleinige Vitamin E Einnahme und eine Kombinationstherapie aus beiden verglich, zeigte keine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich der Plaquegröße oder des Deviationswinkels in den einzelnen Gruppen [91]. Im gleichen Jahr zeigte eine Studie mit 117 Probanden, welche die Wirkung von IFN- α untersuchte, eine statistisch signifikante Reduzierung des Deviationswinkels, der Plaquegröße und der Plaquedichte [86]. Eine retrospektive Arbeit von 2013 mit 127 Patienten, die mit Interferon- α behandelt wurden, bestätigte eine signifikante Verbesserung der penilen Abknickung [218].

Eine neuere Arbeit von Carrie et al aus dem Jahre 2015 untersuchte retrospektiv die intraläsionale Anwendung von Interferon- α 2b. Es wurden 2 Millionen I.E. des Medikaments über 2 Wochen mit einem Mittelwert von 12 Injektionen appliziert. Die Ansprechrate lag bei

54 % bzw. 52 % für die dorsale, respektive ventrale Krümmung. Der Grad der Deviation änderte sich jedoch nicht signifikant und lag im Mittel bei neun Grad [29].

Zur Verbesserung der Penisdeviation wurde durch Pavone et al. die intraläsionale Anwendung von Prostaglandin bei 38 Patienten durchgeführt. Verwendet wurde Iloprost, was ein I2 Prostazyklinanalogon ist. Die Startdosis von 200 ng wurde im Wochenrhythmus für 5 Wochen injiziert und auf bis zu 400 ng gesteigert, wenn die Patienten die Gabe tolerierten. 14 Patienten erreichten die Dosis von 400 ng. Insgesamt zeigten 29 % eine Verbesserung des Angulationswinkels [159].

Eine intraläsionale Anwendung von IFN- α könnte durchaus neue Mikrotraumen implementieren, so dass es zu einer erneuten Progression der IPP kommen könnte [61].

2.6.2.13. Kollagenase

Kollagenasen sind Enzyme, welche interstitielles Kollagen abbauen. Sie finden vor allem Anwendung in der Behandlung von schweren Verbrennungen oder chronischen Ulzerationen der Haut. Ebenfalls finden Kollagenasen erfolgreich Einsatz in der Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur, die die gleiche Pathophysiologie wie die IPP besitzt [60].

2008 konnte in einer kleinen Studie die Effektivität und Sicherheit von Kollagenasen, welche intraläsional appliziert wurden, auf eine Reduktion der Penisdeviation gezeigt werden [94]. Eine nachfolgende, multizentrische Phase-II-Studie von 2013 bestätigte diese Ergebnisse und demonstrierte eine statistisch signifikante Verringerung der penilen Abknickung und Schmerzreduktion verglichen mit Placebo. Bei einem Prozent der Patienten, die Kollagenase erhielten, zeigte sich jedoch eine Ruptur des Corpus cavernosum, welche chirurgisch versorgt werden musste. Somit ist dies als schwerwiegende Komplikation zu werten. Häufiger beobachtet wurden weniger gravierende Nebenwirkungen wie Schwellungen, kleinere Einblutungen und Schmerzen an der Injektionsstelle, welche konservativ behandelt werden konnten [60].

2.6.2.14. Collagenase Clostridium histolyticum

In den USA ist Collagenase Clostridium histolyticum (CCH) als Medikament zur Behandlung der dorsalen Plaques bei IPP durch die amerikanische Food and Drug Administration

zugelassen und wird ebenfalls in den AUA-Guidelines wiedergespiegelt. So konnten Laurence et al. 2015 und Martin et al. 2014 eine signifikante Verbesserung der Deviation und des Quality of Life Score bei mindestens einmaliger intraläsionaler Anwendung des CCH erzielen. Von den insgesamt 347 Männern boten zwei ein Penishämatom und drei Patienten eine Ruptur des Corpus cavernosum [108, 129].

Abdel Raheem et al. zeigten in einer single center Studie ebenfalls eine Verbesserung in der Penisangulation der Probanden. Bei 51 von 53 Patienten (96,2 %) konnte eine Optimierung des Deviationswinkels von durchschnittlich 17,36° erreicht werden. Die intraläsionale Applikation von 0,9 mg CCH erfolgte drei mal im 4 Wochen Rhythmus nach vorherigem Peniswurzelblock mittels Lidocain 10ml 1 %ig. [1]

2.6.2.15. Topische Therapie

Eine topische Therapie der IPP erscheint aufgrund der Nichtinvasivität und der äußerst einfachen Anwendung ideal für Patienten zu sein. Jedoch sind die praktischen Ergebnisse wenig überzeugend. Martin et al. initiierten 2002 eine Studie, welche deutlich gegen eine topische Therapie bei IPP spricht. Patienten mit einer IPP erhielten eine topischen Therapie mit Verapamil und im Anschluss einer operativen Therapie im Sinne einer Plaqueexzision. In den histologischen Untersuchungen der entfernten Tunica albuginea konnte kein Verapamil nachgewiesen werden; somit wurde von den Autoren argumentiert, dass das Medikament nicht einmal absorbiert wurde [128].

Dem gegenüber zeigte eine weitere klinische Studie eine statistisch signifikante Verringerung in der Plaquegröße, sowie der penilen Verkrümmung bei der topischen Anwendung von 15%iger Verapamilsalbe zweimal täglich über drei Monate. Bei einer Weiterführung der Therapie zeigte sich eine weitere Minderung der Beschwerden [57].

2.6.2.16. Iontophorese

Iontophorese oder auch EMDA (transdermal electromotive drug administration) ist eine Methode, um die Gewebepenetration von transdermal aufgetragenen Medikamenten zu verbessern. Zwei Studien aus dem Jahr 2000, welche verschiedenste pharmakologische Substanzen wie Dexamethason, Orgotein, Lidocain und Verapamil auch in verschiedensten

Kombinationen einsetzen, zeigten vielversprechende Ergebnisse. Eine signifikante Reduktion der Deviation, der Schmerzen und der Plaquegröße wurde in einem Drei-Wochen-Therapie regime nachgewiesen [136, 177]. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie untermauert, welche bei den meisten Patienten einen messbaren Medikamentenspiegel in der Tunica albuginea in der histologischen Aufarbeitung der nach Therapie exzidierten Plaques belegen konnte [113].

Ein geringer therapeutischer Effekt konnte bei einer Kombinationsbehandlung mit Dexamethason und Verapamil gesichert werden. In der Studie von Di Stasi et al. 2004 wurde die Kombinationstherapie gegenüber Placebo (hier Lidocain) verglichen [46]. Eine nur mit Verapamil durchgeführte Folgestudie zeigte keine Überlegenheit des Medikaments gegenüber Placebo [70].

Mehrsai et al. zeigten in einer nicht verblindeten Studie 2013, dass die medikamentöse Therapie mit Verapamil unter Anwendung der EMDA bessere Ergebnisse zeigt, als eine intraläsionale Applikation [130].

2.6.2.17. Stammzelltherapie

Nicht alle penilen Traumata führen zu einer Ausbildung einer IPP. Vielmehr scheint es eine Interaktion zwischen Trauma und einer genetischen Anfälligkeit in der Entwicklung der Erkrankung zu geben. So sind exzessiv Kollagen produzierende Myofibroblasten in IPP-Läsionen beweisbar. Myofibroblasten entstammen pluripotenten Zellen der Tunica albuginea, sind jedoch im normalen Gewebe der Tunica albuginea nicht zu finden [69].

Aktuelle Therapiestrategien zielen auf die Behandlung der durch die IPP verursachten Pathologien. Die Stammzelltherapie könnte einen alternativen Behandlungsstrang implementieren, der die Ursache der IPP bekämpft. Jedoch fehlen allgemein akzeptierte Pathomechanismen bei IPP, so dass eine Forschung an Tiermodellen wenig Erfolg versprechend erscheint. Die Pathophysiologie ist möglicherweise zu komplex und multifaktoriell, um die Stammzelltherapie in der Praxis einführen zu können. Der therapeutische Effekt der Stammzellen wird in ihrer proangiogenetischen Funktion gesehen, die den Kreislauf aus Gefäßverletzung, Ischämie und Fibrosierung in der inflammatorischen Phase durchbrechen könnte [33].

Seit kurzer Zeit werden ADSC's (adipose tissue-derived stem cells) im Rattenmodell erforscht. Castiglione et al. demonstrierten 2013 eine Prävention der Fibrosierung der Tunica albuginea an 27 Ratten, welche ADSC-Injektionen erhalten hatten [30].

2.6.3. Weitere Therapieoptionen

Die Verwendung eines Penis Extender scheint nur geringe Auswirkung auf die penile Deviation zu haben. Gontero et al. beschreiben eine Verbesserung der Angulation bei ihren Probanden von im Durchschnitt 31° auf 27°. Ebenfalls wurde gezeigt, dass Deviationen über 50° nicht auf die Behandlung mittels Penis Extender ansprechen. Alle Patienten befanden sich in der stabilen Phase der IPP [67].

Auch ist eine Bestrahlung der Plaques als nicht sinnvoll anzusehen [142].

2.7. Anwendungen der Stoßwellen

Schon Ende der 1960er Jahre wurden Überlegungen angestellt, Stoßwellen nach ihrer Generierung außerhalb des menschlichen Körpers auf diesen zu übertragen, um eine nicht-invasive Destruktion von Konkrementen der Nieren- und Gallenwege zu erzielen. In den 70iger Jahren erfolgte die Entwicklung dieses Verfahrens durch die Firma Dornier in Deutschland. Am Klinikum München Großhadern erfolgte die erste erfolgreiche Steinertrümmerung im Jahre 1980 durch Chaussy [34].

Seitdem hat sich die Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie als nebenwirkungsarme und effiziente Methode zur Therapie von Harnsteinen im Bereich der Nieren und der ableitenden Harnwege fest etabliert und findet in den aktuellen Leitlinien der Urologie, sowohl der europäischen als auch der deutschen, ihren Platz. Durch Butz und Teichert erfolgte der erstmalige Einsatz extrakorporaler Stoßwellen in der Therapie der Induratio penis plastica im deutschsprachigen Raum im Jahre 1996 [26]

Eine italienische Arbeitsgruppe um Belloforonte berichtete bereits im Jahre 1989 über positive Ergebnisse der Stoßwellentherapie bei Patienten mit IPP. Ziel dieser neuen Behandlungsform war es, eine Destruktion der Plaques sowie eine Verbesserung der Gewebeelastizität zu erreichen. Ebenfalls sollte die erektile Funktion gebessert und die Schmerzsymptomatik minimiert werden [14]

Die Stoßwellentherapie findet jedoch auch in anderen Bereichen der Medizin ihren Einsatz. So ist sie heute bei der Therapie von Konkrementen im Bereich des Verdauungsapparates eine wirksame und effiziente Therapieoption [92, 190, 191, 192].

In der Orthopädie werden Stoßwellen bei zahlreichen kalzifizierten und nicht-kalzifizierten Erkrankungen, wie zum Beispiel Epicondylitis, Calcaneussporn, Tendopathia calcarea der Schulter sowie bei Pseudarthrosen, Myogelosen und Achillodynien erfolgreich angewandt. Angestrebt wird die Initiierung eines Heilungsprozesses und eine Verbesserung der Funktion bedingt durch eine verbesserte Durchblutung und einer verbesserten Stoffwechsellage des geschädigten Gewebes [74].

Ein entscheidender Vorteil ist das nur gering ausgeprägte Nebenwirkungsspektrum. Hier sind in der Literatur vor allem leichtere Komplikationen wie Petechien, Hämatome und bei einem Einsatz in der Urologie auch geringfügige Blutungen aus der Urethra beschrieben [73].

2.7.1. Stoßwellenprinzip

Unter Stoßwellen (syn.: Schallwellen, akustische Wellen, Longitudinalwellen) sind mechanische Druckimpulse zu verstehen, die sich wellenförmig in einem Medium (z.B. Gas, Flüssigkeit oder Gewebe) ausbreiten. Charakteristisch hierbei ist ein rapider Druckanstieg innerhalb von 20 bis 600 Nanosekunden, bei dem es zu einem Druckmaximum von einigen hundert Bar, das heißt bis zu 100 Megapascal, kommen kann [45, 66, 224].

Im Anschluss auf das nur kurze Druckmaximum erfolgt ein exponentieller Druckabfall mit einer sich anschließenden flachen Unterdruckphase von 5 - 10 Megapascal und einer Dauer von 1000 bis 2000 Nanosekunden [119]. Durch den Druckwellenanteil der Stoßwelle kommt es beim Durchwandern eines Mediums zur Erhöhung der Dichte des Materials; durch den Zuganteil der Welle zu ihrer Absenkung.

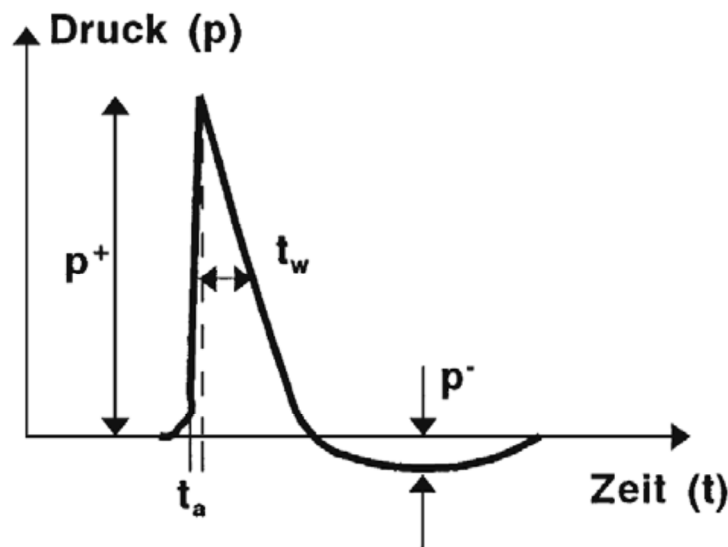


Abbildung 4: Stoßwelle. Positiver Spitzendruck (p^+), Anstiegszeit (t_a), Pulsbreite (t_w), negativer Spitzendruck (p^-) nach Gerdesmeyer [62] mit freundlicher Genehmigung Springer Medizin Verlags, Berlin

Im medizinischen Anwendungsbereich erfolgt die Erzeugung der Stoßwellen durch eine elektrische Energiequelle, welche als Generator dient, einem elektroakustischen Umwandlungsmechanismus sowie einer Apparatur zur Fokussierung der Schallwellen [121].

Es kommt zur Erzeugung eines dreidimensionalen Stoßwellenfeldes durch eine gezielte Fokussierung der Stoßwellen. Dieses weist eine komplexe räumliche sowie zeitliche Struktur des positiven und negativen Druckes auf [142].

Die sogenannte Energieflussdichte dient im klinischen Alltag zur Quantifizierung der applizierten Stoßwellenenergie. Sie ist die additive Summe der Stoßwellenenergie über die zeitliche Dauer der Stoßwelle, welche innerhalb einer Fläche von 1 Quadratmillimeter im Stoßwellenfokus gemessen werden kann. Als Maßeinheit dient Millijoule pro Quadratmillimeter (mJ/mm^2) [62]. Entsprechend der Energieflussdichte im Fokus ist die Einteilung in eine hoch- ($0,6 \text{ mJ}/\text{mm}^2$), mittel- ($0,28 \text{ mJ}/\text{mm}^2$) und niederenergetische Stoßwellenapplikation ($0,08 \text{ mJ}/\text{mm}^2$) möglich [178].

Von entscheidender Bedeutung für die Ausbreitung der Stoßwelle in menschlichen Geweben ist der Wellenwiderstand sowie die Beschaffenheit der Grenzflächen, die sich in der akustischen Impedanz widerspiegeln. Die Definition dieses Widerstandes ist das Produkt aus Dichte und Schallleitungsgeschwindigkeit (g/cm^2 mal Sekunde). Abhängig von der Größe des Impedanzunterschiedes des durchdrungenen Gewebes erfolgt die Energiefreisetzung an der Grenzfläche. Je größer dieser Unterschied ist, desto höher ist auch die freigesetzte Energie.

Bei diesem Vorgang kommt es zur Reflexion eines Teils der Schallenergie in das EinfallsmEDIUM sowie zur Transmission der Restenergie in das Zielmedium [178].

2.7.2. Verschiedene Systeme der ESWT

Es können prinzipiell zwei Arten von Stoßwellen generiert werden. Zum einen sind dies die fokussierte Stoßwelle und zum anderen die nicht fokussierte, radiale Stoßwelle [178]. Beide können durch die Erschaffung eines Druckimpulses im medizinischen Bereich verwendet werden, obwohl Unterschiede bei der Entstehung und bei der Ausbreitung im angrenzenden Medium bestehen. Hierbei werden Stoßwellen gegebenenfalls fokussiert und anschließend über bestimmte Koppelmedien in den Körper eingeleitet [62].

Nach dem Prinzip ihrer Erzeugung werden bei den fokussierten Stoßwellen elektrohydraulische, elektromagnetische und piezoelektrische Systeme unterschieden. Die Fokussierung der Energie erfolgt hierbei auf ein möglichst kleines Volumen. Es erfolgt eine Bündelung und eine Zentrierung der Stoßwellen im Therapieschallkopf, wobei sich der akustische Fokus im Zielgewebe befindet. Somit kommt es zu einer Energieübertragung im Sinne einer akustischen Energie im Fokus. Diese ist abhängig von der Schallquelle, dem elektroakustischen Umwandlungsmechanismus, der elektrischen Ursprungsenergie, der Fokussierungsrichtung, aber auch von dem im Transfermedium immer zu erwartenden Energieverlust [178].

Die Erzeugung einer Stoßwelle im elektrohydraulischen System ist das Resultat einer im Transfermedium entstehenden Plasmablaste, die durch eine Funkenentladung einer Zündkerze entsteht. Diese Plasmablaste bewirkt eine Komprimierung des Transfermediums und somit die Generierung von Druck- bzw. Stoßwellen. Die Bündelung und Fokussierung in einem Brennpunkt der sich sphärisch ausbreitenden Druckwellen erfolgt über einen elliptischen Spiegel. Ein Nachteil dieses Systems stellt das Auftreten von Schwankungen in Form und Energie der Wellen da. Man geht jedoch davon aus, dass diese Schwankungen keine klinische Relevanz besitzen [105].

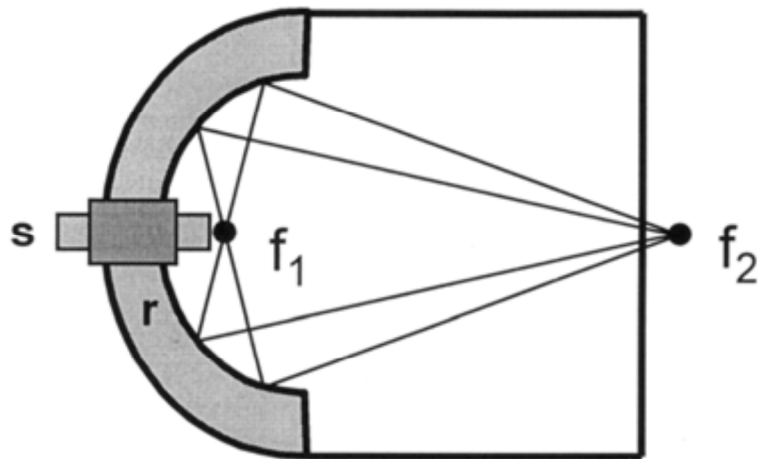


Abbildung 5: Elektrohydraulisches System der Stoßwellengenerierung. Zündkerze (s), Reflektor (r), erster Fokuspunkt (f_1), zweiter Fokuspunkt (f_2), nach Krause [105],] mit freundlicher Genehmigung Krause&Pachernegg Verlags für Medizin und Wirtschaft, Österreich

Die Druckwellenerzeugung durch Auslenkung einer Metallmembran findet im elektromagnetischen System Anwendung. Die Induktion der Metallmembran erfolgt elektromagnetisch mittels einer stromdurchflossenen Flachspule. Die angrenzende Flüssigkeit wird komprimiert. Dies ist proportional zur angelegten Spannung. Es kommt zur Entstehung eines sich zylindrisch ausbreitenden Überdrucks im Übertragungsmedium. Die so generierten Stoßwellen können anschließend mit Hilfe einer akustischen Linse fokussiert werden [105].

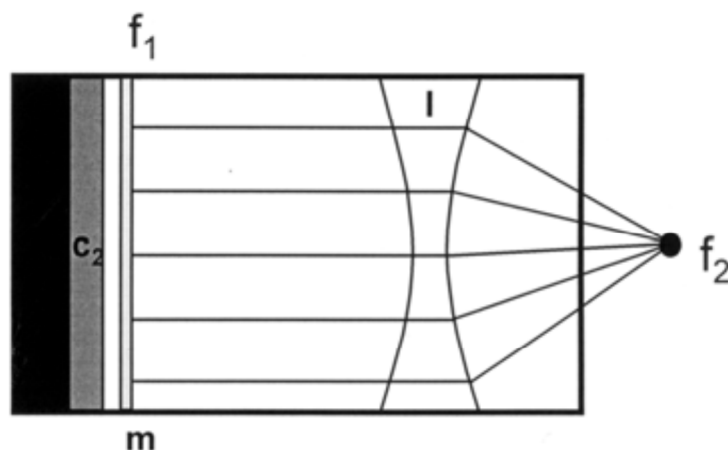


Abbildung 6: Elektromagnetisches System. Spule (c2), Membran (m), Linse (l), erster Fokuspunkt (f_1), zweiter Fokuspunkt (f_2), nach Krause [105], mit freundlicher Genehmigung Krause&Pachernegg Verlags für Medizin und Wirtschaft, Österreich

Im piezoelektrischen System erfolgt die Generierung der Stoßwellen über eine Verformung von Piezokristallen, welche in einer Halbschale ausgelegt sind. Die Verformung der Kristalle

wird durch die Anlage einer elektrischen Wechselspannung an Quarzkristallen erzielt. Eine Fokussierung der somit im Umgebungsmedium entstandenen Stoßwellen wird durch eine hemisphärische Anordnung der Kristalle erreicht [105].

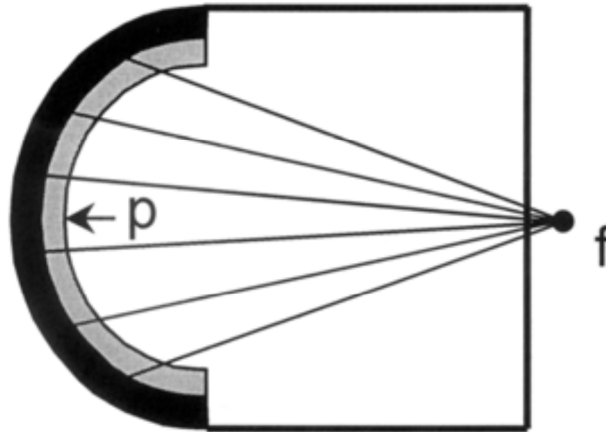


Abbildung 7: Piezoelektrisches System. Piezokristalle (p), Fokuspunkt (f), nach Krause [105], mit freundlicher Genehmigung Krause&Pachernegg Verlags für Medizin und Wirtschaft, Österreich

2.8. Wirkungsweise der ESWT bei IPP

Stoßwellen besitzen ähnlich wie Ultraschallwellen die Fähigkeit, Gewebe zu durchdringen. Es kann zu Veränderungen in der Reichweite der Stoßwelle, der Ausbreitungsgeschwindigkeit, sowie des Energiegehaltes kommen. Dies ist abhängig von der Beschaffenheit des durchdrungenen Gewebes. Weiterhin kommt es durch typische Gewebeeigenschaften wie dem akustischen Schalleitungswiderstand von Medien (Impedanz) zu einer Transformation eines Teils der akustischen Energie in eine vorwiegend mechanische Energie. Somit kommt es zu Veränderungen der Stoßwelle im Sinne von Beugungs-, Brechungs-, Dämpfungs- und Streuungseffekten [105].

Ihre biologische Wirkung entfalten Stoßwellen vornehmlich an sogenannten akustischen Grenzflächen. Diese sind definiert als Kontaktflächen von Medien unterschiedlicher Dichte. Hier kommt es zu einem sogenannten Impedanzsprung, der zur Freisetzung von kinetischer Energie führt [105, 122].

Es gilt: Je ausgeprägter der Impedanzunterschied der angrenzenden Medien, desto größer ist die freigesetzte Energie [121]. Weitere Effekte sind die Transmission eines Teils der Stoßwelle in das Zielmedium, sowie eine teilweise Reflexion der Welle in das Einfallsmittel [62].

Weiterhin wirken Stoßwellen über das Phänomen der Kavitation, welches definiert ist als Auftreten von gasgefüllten Hohlräumen in einem flüssigen Medium unter dem Einfluss eines negativen Druckgradienten [62]. Gasblasen sind physiologisch im Körpergewebe vorhanden und werden durch die ausgesandte Druckwelle komprimiert. Am Rand der Kavitationsblase kommt es durch den Übergang von Druckwelle in Zugwelle und dem damit verbundenen Auftreten negativer Drücke zum Verdampfen von Flüssigkeit und somit zu einer Größenausdehnung. Erreicht die Zugwelle ihr Ende, kollabiert die expandierende Gasblase durch die Wiederherstellung des Umgebungsdruckes. Diese sogenannte Implosion erfolgt asymmetrisch an den Grenzflächen und führt zum Jetstream. Es handelt sich hierbei um lokale Flüssigkeitsströme, welche eine Geschwindigkeit von bis zu 800 m/s erreichen [224]. Von besonderer Bedeutung bei diesem Effekt ist die Häufigkeit der Stoßwellenapplikation pro Zeiteinheit. Bei einer sehr hohen Frequenz wird die von der vorangegangenen Welle erzeugte und noch nicht kollabierte Kavitationsblase von einem neuen Druckimpuls getroffen, der zu einem asymmetrischen Kollaps mit deutlich stärker ausgeprägten Jetstreams und lokal zerstörenden Effekten führt. Auf diesem Prinzip beruht auch die Entstehung von Rissen und Bruchspalten bei der Stoßwellenapplikation auf Konkrementen der Harnwege. Es kommt zum Einstrom von Flüssigkeit und zum Kollabieren der Kavitationsbläschen im weiteren Verlauf.

Durch diese induzierte Implosion treten sogenannte Microjets auf, welche explosionsartig entweichen und zur Desintegration und somit schließlich zur Zertrümmerung des Konkrementes führen [188, 189].

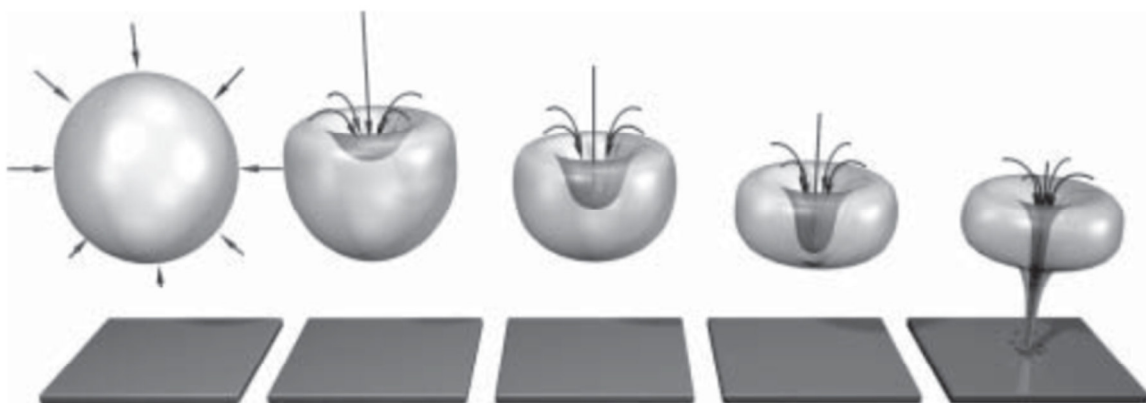


Abbildung 8: Jetstreams: Bei Kavitationsblasen in der Nähe von Hindernissen kann der Kollaps nicht kugelsymmetrisch erfolgen, da das Nachströmen der Flüssigkeit durch das Hindernis beeinträchtigt wird. Als Folge davon entwickeln sich Mikrojets, die auf die Grenzfläche stoßen und dort zu lokal zerstörenden Effekten führen (nach Wess) [224], mit freundlicher Genehmigung Krause&Pachernegg Verlags für Medizin und Wirtschaft, Österreich

Hieraus ist der Grund abzuleiten, warum die Impulsfrequenz und nicht nur die Energieflussdichte von entscheidender Bedeutung für die Effektivität der ESWT ist. Es gilt: Je höher die Pulsrate, desto schneller erfolgt der Wechsel der verschiedenen Phasen von Zug- und Druckkräften und umso größer ist die daraus resultierende mechanische Belastung des Gewebes [121].

Weiterhin beruht die Wirksamkeit der ESWT nicht nur alleine auf physikalischer Krafteinwirkung. Vielmehr beeinflussen auch durch die ESWT ausgelöste biochemische und zelluläre Effekte die Effizienz der ESWT. So konnten Neuland et al. 2004 beweisen, dass bei der Anwendung von Stoßwellen ein mechanischer Stress induziert wird, der auf zellulärer Ebene zu biochemischen Veränderungen führt [148]. Es kommt zum vermehrten Ausstoß von Stickstoffmonoxid, welches ein freies Radikal ist, sowie zur Freisetzung von Hitzeschockproteinen und ultraschwacher Photoemission. Hierdurch werden Selbstheilungsprozesse und Gewebsregeneration initiiert. Ein weiterer zellulärer Effekt der Stoßwellen ist die signifikante Steigerung der Permeabilität von Zellmembranen ab einer Energieflussdichte von $0,12 \text{ mJ/mm}^2$. Bei weiterer Steigerung der Energieflussdichte zeigen sich Läsionen an Aktin- und Vimentinfasern des Zytoskeletts der Zellmembran sowie Mitochondrienveränderungen und Beeinträchtigungen des endoplasmatischen Retikulums. Ab einer Erhöhung der Energieflussdichte auf $0,5 \text{ mJ/mm}^2$ sind Schädigungen der Zellmembran zu verzeichnen. Jedoch scheint der Grad der Zellschädigung nicht allein von der Energieflussdichte, sondern auch von der Impulszahl abhängig zu sein [211].

Für die analgetische Wirkung der ESWT existieren mehrere Erklärungsmodelle. Von Maier et al. wurden 2002 Hyperstimulationsanalgesie- bzw. die Gegenirritationshypothese postuliert. Diese besagt, dass ein an einem Schmerzpunkt ausgeübter mäßiger bis starker sensorischer Reiz bestehende Schmerzen lindern kann [126].

Die sogenannte „Gate-Control-Theorie“ könnte ebenfalls die Wirksamkeit der Stoßwellentherapie erklären. Diese besagt, dass es durch die Aktivierung niederschwelliger, nichtnozizeptiver Afferenzen aus Mechanorezeptoren der Haut zu einer präsynaptischen Hemmung der nach zentral projizierenden Hinterhornneurone auf Spinalebene kommt. Hierdurch kommt es zu einer Inhibierung der Schmerzreize im spinalen Hinterhorn [131].

Eine japanische Forschergruppe um Ohtori beschrieb im Jahr 2001 eine passagere Veränderung der nervalen Versorgung als möglichen Erklärungsansatz für die schmerzreduzierende Wirkung der ESWT. Auf der plantaren Haut der Hinterpfoten von Ratten zeigte sich bei einer niederenergetischen Stoßwellenapplikation von $0,08 \text{ mJ/mm}^2$ eine Degeneration von oberflächlichen, sensiblen Nervenfasern. Nach drei Wochen konnte in

diesem Bereich histologisch keine Veränderung in der nervalen Versorgung mehr nachgewiesen werden. Eine weitere Einschränkung der Sensibilität konnte nicht festgestellt werden. Eine Störung der Sensibilität im Sinne einer Hypoalgesie kann jedoch bei der Anwendung von mittel- oder hochenergetischen Stoßwellen auftreten. Somit könnte der schmerzreduzierende Effekt der ESWT auf eine nachhaltige Schädigung sensibler intrakutaner Nervenfasern zurückzuführen sein [153].

Eine Veränderung des Substanz-P-Gehaltes könnte auf biochemischer Ebene die ESWT-induzierte Analgesie erklären. Bei der Substanz P handelt es sich um einen Neurotransmitter aus der Gruppe der Tachykinine. Sie dient als Botenstoff des ersten afferenten Neurons und wird nach Stimulation an zentralen sowie peripheren Endigungen nozizeptiver Fasern freigesetzt. Im Bereich des zentralen Nervensystems besitzt Substanz-P prä- und postsynaptisch sowohl eine aktivierende als auch eine hemmende Funktion und beeinflusst hierüber komplexe synaptische Vorgänge. Peripher bewirkt der Neurotransmitter die Induktion neurogener Entzündungen, Extravasation von Plasma, Neovaskularisation sowie die Stimulation verschiedener Zelltypen, wie z. B. Osteoblasten [125].

Durch Maier et al konnte gezeigt werden, dass es zu Veränderungen der Substanz-P nach Applikation von hochenergetischen Stoßwellen kommen kann. Beweisführend war eine Erhöhung der Substanz P-Konzentration im Periost der Femora von Kaninchen sechs bis 24 h nach Behandlung mit Stoßwellen. Nach sechs Wochen zeigte sich eine deutlich geringere Konzentration [126].

Somit liegt eine enge Beziehung zwischen der veränderten Substanz-P - Konzentration und dem klinischen Verlauf mit initialem lokalen Behandlungsschmerz und nachfolgender konsekutiver Schmerzminimierung nahe [104, 193].

Ein lokales Schmerzereignis kann während oder kurz nach der Behandlung mit Stoßwellen auftreten, welches jedoch häufig direkt im Anschluss an die Applikation oder wenig später abklingt [12, 161].

Eine erneute Zunahme der Schmerzen drei bis vier Tage nach initial gebesserter Symptomatik wurde im klinischen Alltag in der Orthopädie gezeigt. Jedoch zeigte sich häufig im Anschluss daran eine erneute, schrittweise Abmilderung und Verbesserung der Schmerzsymptomatik in den nächsten drei bis vier Wochen. Eine Erklärung für diesen phasenweisen Verlauf könnte die direkte Reizung der Nozizeptoren, die Veränderung der Substanz-P sowie die Angiogenese und Gewebeheilung oder auch eine Summation dieser Effekte sein. Von einem multifaktoriellen Geschehen hinsichtlich der Wirkungsweise von Stoßwellen ist auszugehen.

Zur Diskussion stehen ebenfalls eine direkte Zerstörung verkalkter Strukturen sowie die Verbesserung der Neovaskularisation und der damit verbundenen Resorption der Plaque [83]. Darüber hinaus scheint die Anwendung von Stoßwellen zu einer Zerstörung der Plaque und zu einer Verbesserung der Elastizität des Gewebes zu führen [73]. Zumindest fand sich in einer Studie an 380 Patienten bei 260 Probanden eine signifikante Reduktion der Verklumpung kollagener Fasern [134].

3. Material und Methode

3.1. Erfassung der Patienten

Die Vorstellung der betroffenen Männer erfolgte über den niedergelassenen Urologen. In der Zentralen Aufnahme der jeweiligen Klinik wurde durch den Aufnahmedienst der Urologie eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Krankheitsdauer, Symptomatik, Vorerkrankungen, Medikamenten und möglicher erfolgter Vorbehandlung erhoben.

In einem durch uns entwickelten Erfassungsbogen (siehe Anlage) erfolgte die Objektivierung der Penisdeviation, der Kohabitationsfähigkeit und der Schmerzsymptomatik der Patienten. Ebenfalls erfolgte die Dokumentation hinsichtlich Alter, Erkrankungsdauer, Vorerkrankungen und einer Medikamentenanamnese. Auch wurde die Lage, Größe und Beschaffenheit der Plaque durch uns erfasst. Obligat wurde ebenso eine Autofotodokumentation in zwei Ebenen nach Kelâmi [98] durchgeführt (ein Foto seitlich und ein Foto aus Richtung suprapubisch). Hieraus wurde der Deviationswinkel bemessen. Auf die Anlage einer artifiziellen Erektion mittels SKAT wurde bewusst verzichtet. Es sollte kein neuer traumatischer Reiz in der Tunica albuginea gesetzt werden, der zu einer Verschlechterung der IPP oder der Induktion einer neuen Plaque führen könnte.

Des Weiteren erfolgte die Palpation der Plaques zur Eruierung der Beschaffenheit. Diese wurde in Chemnitz in fibrös, knorpelig und kalzifiziert, in Neuruppin in kalzifiziert und nicht kalzifiziert eingeteilt. Ebenfalls wurde eine Sonografie des Penischaftes mit einem 7,5 Mhz Linearschallkopf durchgeführt, um die Größenausdehnung der Plaqueläsion zu vermessen und diese exakt zu orten.

Blutverdünnende Medikamente wie Acetylsalicylsäure, Cumarine oder Clopidogrel wurden 10 Tage vor Intervention abgesetzt und gegebenenfalls durch die gewichtsadaptierte Gabe von niedermolekularem Heparin s.c. ersetzt. Am Tag der Vorstellung erfolgte eine Blutabnahme. Mittels dieser erfolgte die Bestimmung der Thrombozyten und des Quickwertes sowie der partiellen Thromboplastinzeit (PTT).

Mögliche Risiken wie Schmerzen, Hämatome oder Makrohämaturie wurden mit dem Patienten besprochen und in einer Aufklärung schriftlich dokumentiert.

Maximal eine Woche nach Erstvorstellung des Patienten erfolgte die geplante ESWT.

Induration	knorpelig	I 1
	fibrös	I 2
	kalzifiziert	I 3
Anzahl der Plaques	1	N 1
	2	N 2
	3 und mehr	N 3, etc.
Größe der Plaques	< 1,5 cm	T 1
	1,5 - 3 cm	T 2
	> 3cm	T 3
Deviation	$\leq 30^\circ$	D 1
	$> 30^\circ \leq 60^\circ$	D 2
	$> 60^\circ$	D 3
Lokalisation der Plaques	D	dorsal
	V	ventral
	L l	lateral links
	L r	lateral rechts
	C	Glans
	S	Schaft
	B	Basis
Schmerz	kein Schmerz	P -
	Schmerzen	P +
Penetration	möglich	PN +
	schwierig	PN +/-
	unmöglich	PN -

Tabelle 2: Klassifikation der IPP nach Alth [4]

3.2. Patientenkollektiv Neuruppin

Insgesamt stellten sich 179 Patienten in der Klinik für Urologie der Ruppiner Kliniken in Neuruppin im Zeitraum von 1999 bis 2006 zur Behandlung mit der ESWT bei IPP vor. Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt 56 Jahre alt (22 - 75 Jahre). Die Krankheitsdauer betrug im Median 23,01 Monate (1 - 240 Monate).

Über Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, welche die Kohabitation erschwerten und teilweise unmöglich machten, berichteten 111 Patienten bei der Erstvorstellung, was einem prozentualen Anteil von 62,01 % entspricht.

Zur Evaluation der Kohabitationsfähigkeit wurde im Neuruppiner Patientengut die Einteilung nach Alth et al. [4] angewandt. Es zeigte sich, dass acht Patienten (4,50 %) keinerlei Einschränkungen der Penetrationsfähigkeit aufwiesen. 118 Erkrankte (65,92 %) gaben an, dass sie die Kohabitation als schwierig erachten, für 24 Patienten (13,41 %) war diese unmöglich. Beim Erstkontakt mit der Klinik wurden von 29 Betroffenen (16,20 %) keine Angaben gemacht.

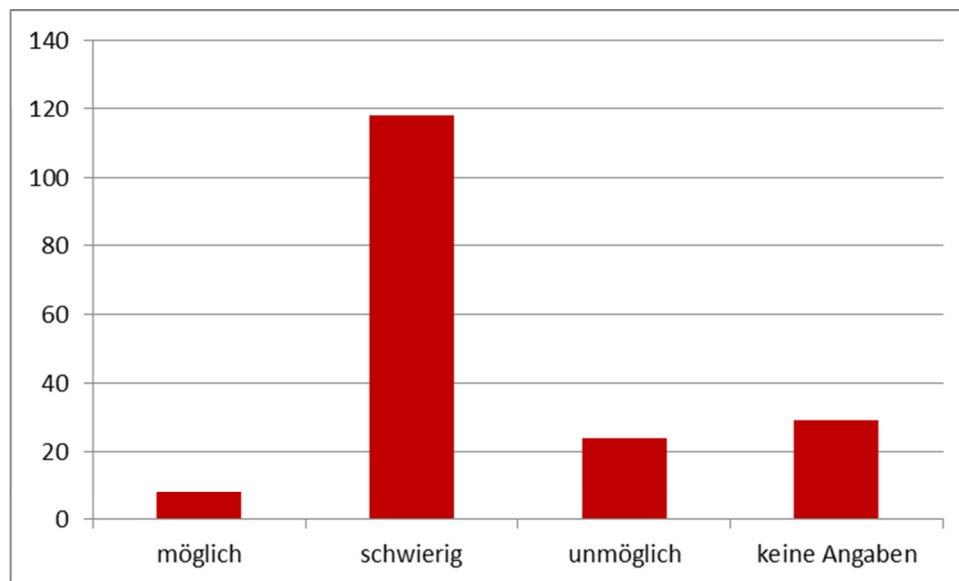


Abbildung 9: Kohabitationsfähigkeit vor ESWT Neuruppin

Eine Deviation des Penis war zum Erstuntersuchungszeitpunkt bei 177 Patienten (98,88 %) nachzuweisen. Es erfolgte die Einteilung des Deviationswinkels nach Alth et al. [4]

Lediglich zwei Betroffene zeigten eine Deviation von unter 10 Grad (1,12 %). Bei 77 der untersuchten Männer (43,02 %) bot sich eine Achsendeviation des Gliedes von 10 – 30 Grad und bei 110 Patienten (61,45 %) war ein Winkel von über 30 Grad beweisbar.

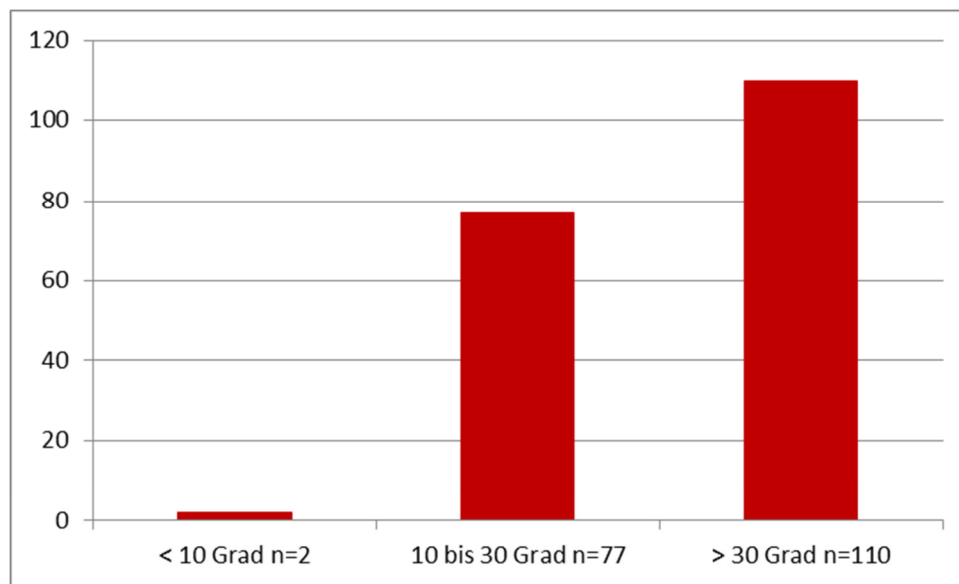


Abbildung 10: Deviationswinkel vor ESWT im Neuruppiner Patientenkollektiv

In dem Neuruppiner Patientenkollektiv gaben 121 Betroffene (67,60 %) an, ein oder mehrere Vorbehandlungen durchlaufen zu haben. Am häufigsten wurde über einen medikamentösen Therapieversuch mit Potaba® berichtet (n = 68 = 37,99 % aller Patienten). Ein Vitamin E Präparat nahmen 35 Patienten (19,55 %) vor der ESWT ein.

Je ein Erkrankter wurde mit Colchicin bzw. Tamoxifen behandelt. Eine Iontophorese wurde bei drei Patienten durchgeführt. Eine intraläsionale Applikation von Interferon erfuhren sieben Betroffene (3,71 %), bei fünf (2,79 %) wurde eine Weichteilradiatio durchgeführt.

Ein Patient wurde vor der extrakorporalen Stoßwellentherapie operativ mittels Schröder-Esset operiert.

Eine Dupuytren'sche Kontraktur einer oder beider Hände wurde bei 34 Männern (18,99 %) nachgewiesen.

Ein peniles Trauma gehabt zu haben, bzw. sich daran erinnern zu können, gaben 13 Männer (7,26 %) an. Des Weiteren zeigte sich in der Anamnese bei 55 Erkrankten (30,73 %) einen medikamentös eingestellten arteriellen Hypertonus, bzw. bei 27 (15,10 %) ein Diabetes mellitus Typ II.

3.3. Patientenkollektiv Chemnitz

Im Zeitraum zwischen 2008 und 2012 wurden 111 Patienten in der Klinik für Urologie der Zeisigwaldkliniken Bethanien in Chemnitz mit dem Krankheitsbild der Induratio penis plastica mit der extrakorporalen Stoßwellentherapie behandelt.

Die Patienten waren bei der Erstvorstellung im Durchschnitt 57,50 Jahre (24 - 79 Jahre) alt. Es wurde eine mittlere Erkrankungsdauer von 14,93 Monaten (1,50 - 142 Monate) konstatiert. Bei allen Erkrankten konnte die Plaque dorsal am Penischaft detektiert werden. Bei 15 Patienten (13,51 %) wurde eine knorpelige, bei 30 (27,03 %) eine fibröse und bei 66 (59,46 %) eine verkalkte Plaque diagnostiziert.

In der präinterventionellen sonografischen Vermessung der Plaquegröße zeigte sich die Verteilung wie folgt: bei 81 Patienten (72,97 %) zeigte sich die Plaque <1,5cm. Eine Größenausdehnung von 1,5cm bis 3cm boten 29 Betroffene (26,13 %). Ein Patient bot eine Plaquegröße von > 3cm (0,09 %).

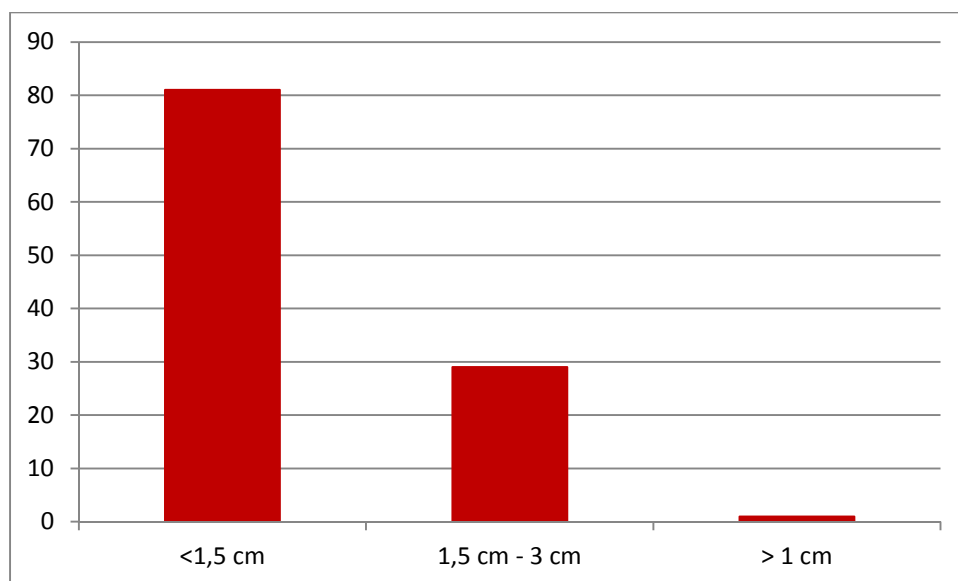


Abbildung 11: Plaquegröße des Chemnitzer Kollektives in absoluten Zahlen

Eine Penisdeviation war zum Untersuchungszeitpunkt bei 97 Patienten nachzuweisen. Es erfolgte die Einteilung des Deviationswinkels nach Alth et al. [4]. Kein Betroffener zeigte eine Deviation von unter zehn Grad. Bei 42 (43,30 %) Untersuchten bot sich eine

Achsendeviation von 10 – 30 Grad und bei 55 (= 56,70 %) der Patienten war ein Winkel von über 30 Grad nachzuweisen.

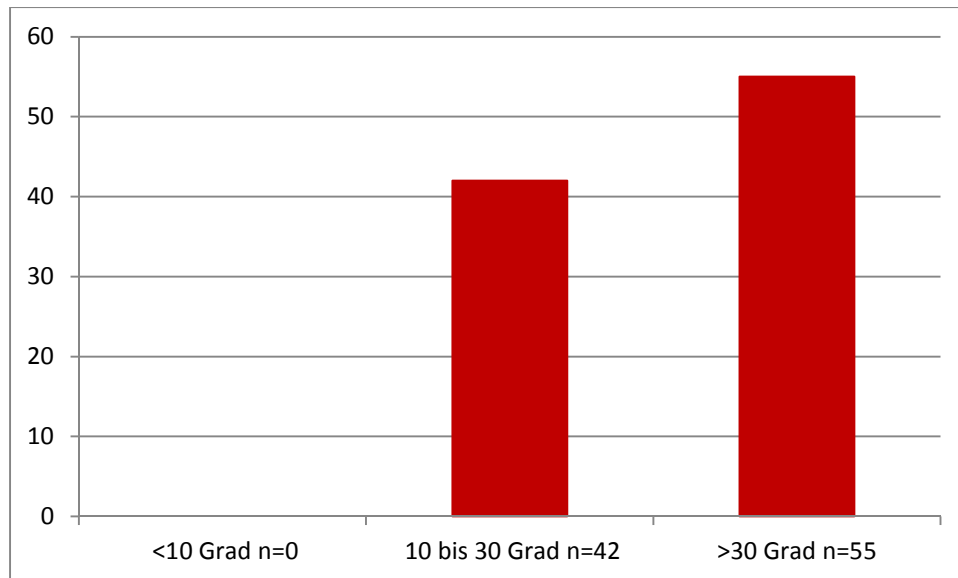


Abbildung 12: Deviationswinkel vor ESWT Chemnitz

Bei Erstkontakt berichteten 59 Patienten (= 53,15 %) über Schmerzen während der Erektion.

Die Einteilung der Kohabitationsfähigkeit erfolgte ebenfalls nach Alth et al. [4]. Die Erkrankten wurden vor der Intervention befragt, ob die Durchführung des Koitus möglich, schwierig oder unmöglich sei. Für das Chemnitzer Patientengut zeigte sich folgende Einteilung: 22 Patienten (19,82 %) gaben an, dass sie keine Einschränkung der Penetration hatten. 50 Erkrankte (45,05 %) gaben an, dass für sie eine Kohabitation schwierig sei. Als unmöglich erachteten dies 32 Betroffene (28,83 %), sieben Männer (6,31 %) machten hierzu keine Angaben.

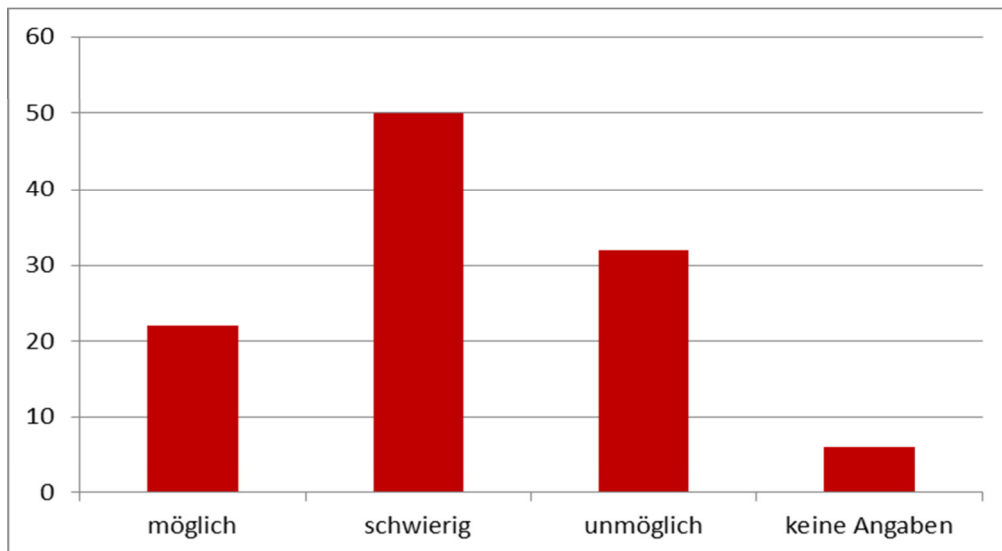


Abbildung 13: Kohabitationsfähigkeit vor ESWT im Chemnitzer Patientenkollektiv

Eine Dupuytren'sche Kontraktur einer oder beider Hände wurde bei 25 Männern (22,52 %) diagnostiziert.

Im untersuchten Patientenkollektiv gaben 32 Betroffene (28,83 %) eine Vorbehandlung durchlaufen zu haben. Am häufigsten wurde über einen medikamentösen Therapieversuch mit Potaba® berichtet (n = 27 = 24,32 % aller Patienten), welcher jedoch als frustriert geschildert wurde.

Ein Vitamin E Präparat nahmen zwei Patienten ein, ohne eine Verbesserung ihrer Beschwerden festzustellen.

Je ein Patient wurde vor der extrakorporalen Stoßwellentherapie operativ mittels Schröder-Esset bzw. mittels Operation nach Nesbit behandelt.

Über eine vorangegangene Weichteilradiatio der Plaque berichtete ein Mann.

3.4. Duolith SD1 und Minilith SL1

Der Duolith SD1 der Firma Storz Medical Systems® wird zur Behandlung der IPP in der urologischen Klinik in Chemnitz eingesetzt. Es handelt sich um ein kombiniertes Stoßwellentherapiesystem, mit dem sowohl hochenergetisch fokussierte als auch niederenergetisch radiale Stoßwellen erzeugt werden können. Durch den integrierten und

übersichtlichen Touchscreen sind die markanten Therapieparameter wie Energiestufe, Frequenz, Impulszähler und Anzahl applizierter Stoßwellen jederzeit erkenn- und korrigierbar. Die Behandlungsdaten werden im System gespeichert und sind jederzeit abrufbar. Die Eindringtiefe der erzeugten Stoßwellen ist zwischen 0 und 65 mm frei wählbar und es kann eine hohe Schussfrequenz von 1 - 8 Hertz erreicht werden. Der Duolith SD1 ist aufgrund von Rollen hoch mobil und kann somit auch in verschiedenen Behandlungsräumen eingesetzt werden. Die Bedienung und Einstellung, bzw. Fixation des Schallkopfes für die Behandlung der Induratio penis plastica sind simpel und sicher. Somit konnte die ESWT zügig von den behandelnden Kollegen erlernt werden. Als Vorteil zeigte sich der frei bewegliche Gelenkarm, an dem der Schallkopf befestigt ist. Hiermit konnte eine exakte Einstellung und Fixierung des Schallkopfes an der Plaque realisiert werden. Ein integriertes Sicherheitssystem stoppt die Schallwellenapplikation nach 1000 Wellen automatisch.



Abbildung 14: Duolith SD1 der Firma Storz Medical Systems® (eigene Fotografie)

Bei dem Minilith SL1, wie es in der urologischen Klinik der Ruppiner Kliniken in Neuruppin verwendet wurde, handelt es sich um ein Vorgängermodell des in Chemnitz verwendeten Duolith SD1 und wurde ebenfalls durch Storz Medical Systems® entwickelt. Die technischen Spezifikationen sind weitestgehend identisch, wobei der Monolith SL1 größer ist als sein Nachfolger. Des Weiteren kann hier eine sonografische Ortung der Plaque mittels integriertem Ultraschall erfolgen. Der Gelenkarm des Minilith SL1 zeigte sich etwas klobiger als beim Duolith SD1. Dies führte jedoch zu keinem Nachteil für die Fixation und Ausrichtung des Therapiekopfes.



Abbildung 15: Minilith SL1 Fotografie aus Storz Folder mit freundlicher Genehmigung der Firma Storz Medical Systems®, Schweiz

3.5. Durchführung der ESWT

Nach Erfassung der Patienten wird ein Zyklus ESWT durchgeführt. Dieser besteht, wie durch Storz Medical Systems® empfohlen, aus 5 Einzelanwendungen im Wochenrhythmus. Mit Vor- und Nachbereitung der ESWT ist mit einer Behandlungszeit von circa 30 Minuten zu rechnen.

Zu Beginn der ESWT werden die Patienten mit entblößter Genitalregion auf einer Trage gelagert. Es erfolgt die erneute palpatorische Ortung der Plaques. Im Anschluss wird das Glied auf der höhenverstellbaren Lafette gelagert und mittels Tape sicher fixiert. Nunmehr wird ein Sonografiegel auf die Plaque aufgetragen, um ein Luftpolster zwischen Plaque und Therapiekopf zu vermeiden und gleichzeitig als Vorlaufstrecke zu fungieren. Der Therapiekopf des Duolith SD1 wird auf der Plaque mittels Gelenkarm platziert und mit einem Pflasterstreifen gesichert (siehe Abb. 17).

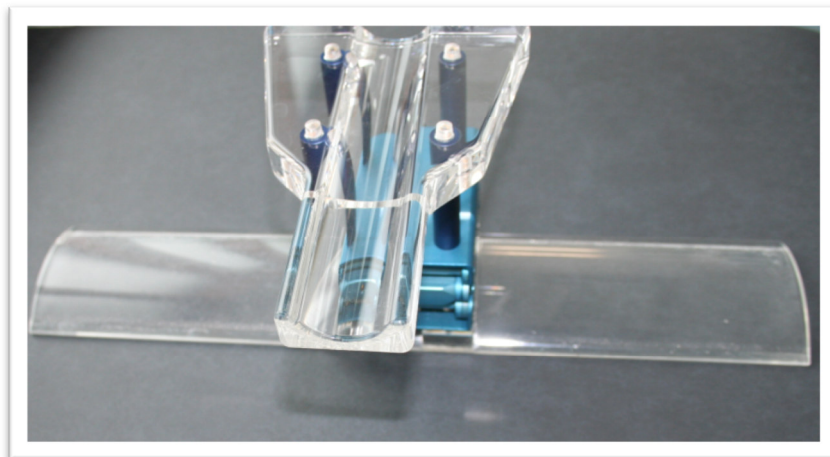


Abbildung 16: Höhenverstellbare Lafette (eigene Fotografie)

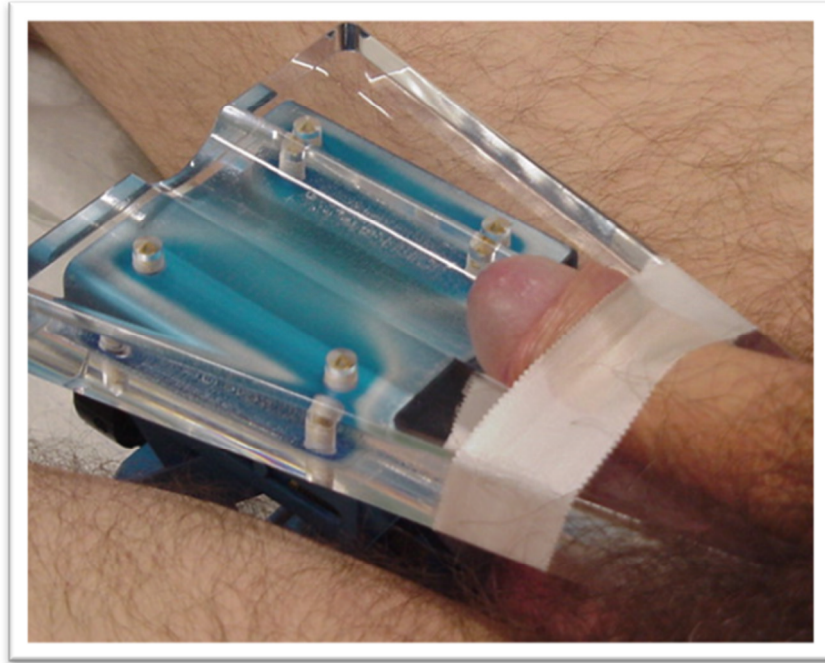


Abbildung 17: Fixation des Penis auf Lafette via Tape (eigene Fotografie)

In der Chemnitzer Gruppe werden 2000 Pulse pro Sitzung mit einer Energie von 0,20 - 0,30 mJ/mm² appliziert, wobei nach 500 Pulsen die Position des Therapiekopfes kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert wird, um die gesamte Plaqueregion zu erreichen. Während einer Sitzung wird im Durchschnitt eine Gesamtenergie von 89,23 mJ/mm² (70,93 – 110,33 mJ/mm²) angewendet. Eine Gabe von Schmerzmedikamenten war zu keinem Zeitpunkt erforderlich.

Nach abgeschlossener Behandlung verblieb der Patient im stationären Bereich und konnte am Folgetag entlassen werden. Die verbleibenden vier Einzelanwendungen wurden dann ambulant durchgeführt.

Während jeder ESWT Anwendung erfolgte die Dokumentation von zugeführter Energie in mJ/mm², applizierter Stoßwellenzahl und angewendeter Frequenz in Hertz. Es erfolgte ebenfalls die Dokumentation von Besonderheiten und einer möglichen Nachbehandlung (siehe Protokoll Abhang).

Eine Re-Evaluation der Patienten erfolgte fünf Wochen nach letzter ESWT ambulant in der zentralen Aufnahme unseres Hauses. Insgesamt sind 84 der initial 111 Studienteilnehmer (75,70 %) zum Nachuntersuchungstermin erschienen und konnten somit ausgewertet werden.

In der Neuruppiner Studiengruppe wurden 3000 Pulse pro Sitzung appliziert. Jedoch lag hier die Energiedichte bei 0,07 - 0,17 mJ/mm² und somit niedriger als in der Chemnitzer Gruppe. Die zugeführte Gesamtenergie unterschied sich kaum. Auch hier erfolgte die Fixation des Penis mittels Lafette und Tape.

Die erneute Begutachtung der Patienten erfolgte nach 40 Tagen. Zum Nachuntersuchungstermin erschienen hier 86 der initial 179 Patienten, was einem prozentualen Anteil von 48,04 entspricht.

3.6. Patientenverteilung und Berechnung

Um eine ausreichend große Subgruppe bei der Berechnung der Verbesserung der Deviation zu erreichen, erfolgte sowohl in Neuruppin als auch in Chemnitz die Einteilung in Patienten mit einer Deviation $\geq 10^\circ$ und $\leq 30^\circ$ sowie mit einem Winkel $> 30^\circ$ und $\leq 90^\circ$. Die Berechnung der Verbesserungen unter ESWT Behandlung werden nach dem Prozentsatz, die angenommene Signifikanz nach dem Chi – Quadrat – Test berechnet. Die Tabellen und Berechnungen der Ergebnisse sowie die Anlage und Auswertung der Datenbanken in Neuruppin und Chemnitz erfolgten mit den Programmen Excel und Word 2010.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Chemnitzer Klinik

4.1.1. Schmerzentwicklung

In dem durch uns eingeschlossenen Patientenkollektiv (84 der initial 111 Studienteilnehmer) berichteten 59 Patienten über Schmerzen beim Geschlechtsverkehr vor Intervention durch ESWT.

Nach abgeschlossener ESWT-Behandlung wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Schmerzentwicklung erneut evaluiert. Hierbei waren sieben von 59 Patienten nicht zur Nachuntersuchung erschienen. Diese machen 11,86 % dieser Subgruppe aus. Da keine Aussage über die Schmerzentwicklung bei diesen Patienten möglich war, wurden sie aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen, so dass sich eine auswertbare Patientenzahl von 52 ergibt.

24 von 52 Patienten gaben an, dass sie keinerlei Beschwerden mehr aufweisen würden. Dies entspricht 46,15 % der Patienten. Bei 23 von 52 Patienten zeigten sich die Schmerzen beim Koitus als partiell regredient, was einem prozentualen Anteil von 44,23 % entspricht.

Fünf Patienten gaben keine Verbesserung der Schmerzen an, was einem Prozentwert von 9,62 % gleich kommt.

Zusammenfassend konnte eine Verbesserung oder ein Verschwinden der Schmerzen beim Koitus bzw. bei der Erektion bei 47 von 52 der Patienten konstatiert werden. Dies entspricht 90,38 % des Patientenkollektivs.

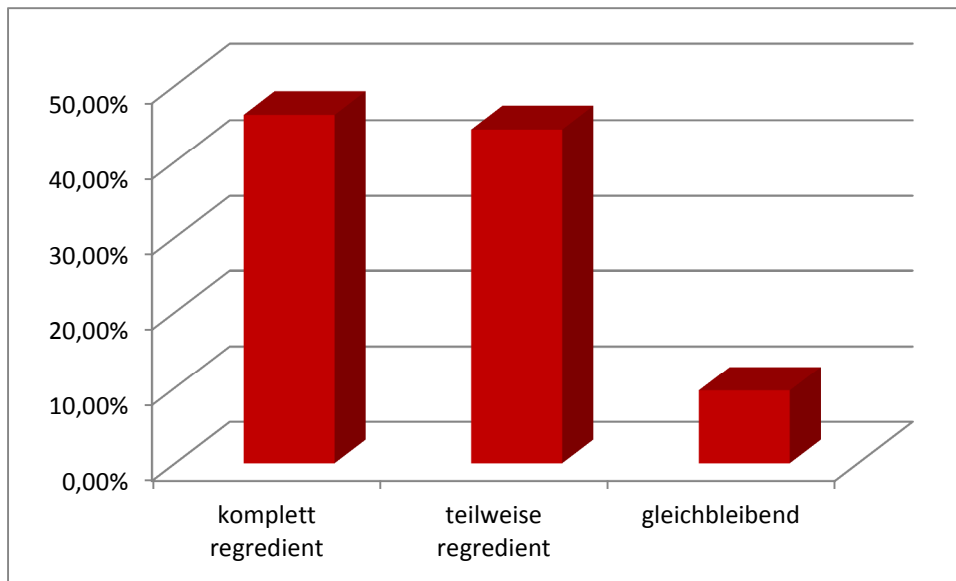


Abbildung 18: Verbesserung der Schmerzen in Chemnitz in %

4.1.2. Kohabitationsfähigkeit

Von den 111 Patienten, welche eine Intervention im Sinne der ESWT erfahren haben, konnten 84 in die Auswertung einfließen.

Diese erfolgte anhand der bereits erwähnten Subgruppen mit der Einteilung nach Alth: möglich, schwierig und unmöglich [4].

Vor der ESWT gaben 19 Patienten an, dass ein Koitus problemlos vollzogen werden kann. Postinterventionell zeigten 17 Betroffene eine gleichbleibende Kohabitationsfähigkeit, was einem Prozentsatz von 89,47 % entspricht. Bei zwei Patienten (= 10,53 %) ergab sich eine subjektive Verbesserung der Kohabitationsfähigkeit.

In der Gruppe der Patienten, welche ihre Kohabitation als schwierig erachteten (n = 41), konnte bei 17 Betroffenen eine Verbesserung erzielt werden. Dies entspricht 41,46 % dieser Subgruppe. Bei 58,54 % (n = 24) zeigte sich nach ESWT keine Verbesserung oder Verschlechterung der Möglichkeit zur Penetration.

Dass eine Kohabitation unmöglich sei, wurde von 24 Patienten angegeben. Hier ergab die Auswertung bei 15 Erkrankten eine Verbesserung. Dies entspricht 62,50 % der Subgruppe. Bei neun Patienten konnte keine Verbesserung erzielt werden, was 37,50 % entspricht.

Somit zeigten über alle Subgruppen hinweg 34 von 84 Patienten eine Verbesserung der Penetrationsfähigkeit. Dies entspricht 40,48 %.

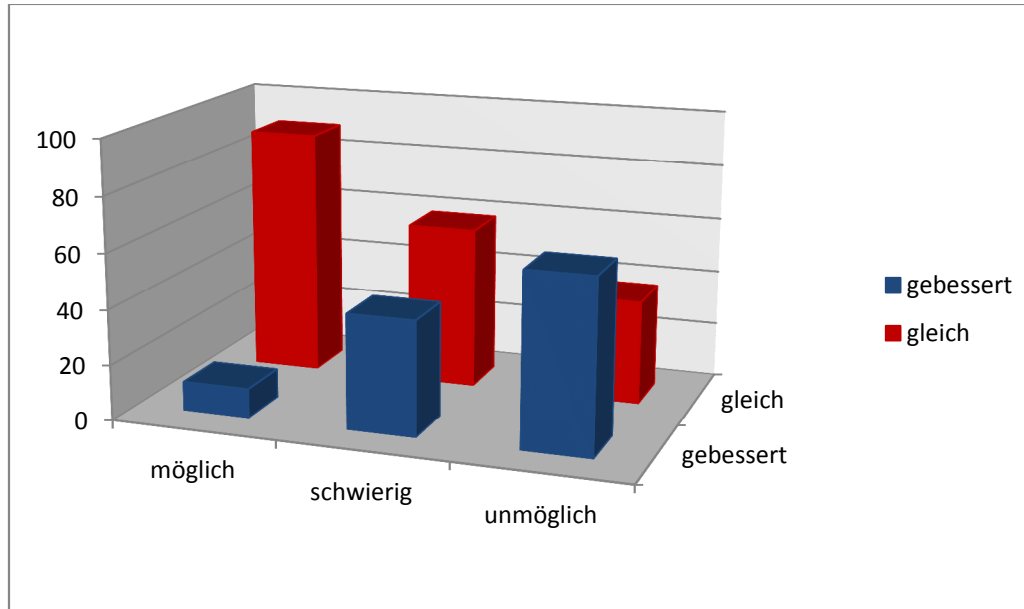


Abbildung 19: Veränderung der Kohabitation in Chemnitz in absoluten Zahlen

4.1.3. Deviationverbesserung

Vor durchgeführtem Kurs der extrakorporalen Stoßwellentherapie klagten 97 von 111 Patienten über eine Deviation, was 87,39 % entspricht. Die zur Auswertung eingeschlossenen 84 Probanden beklagten vor Therapiebeginn alle über eine Angulation von 10° bis 90°. Die Subgruppen wurden in Anlehnung nach Alth et al. definiert [4]. Da kein Patient eine Deviation unter 10° aufwies, ergibt sich folgende Verteilung: 37 Probanden mit einem Deviationswinkel $\geq 10^\circ$ und $\leq 30^\circ$ sowie 47 mit einem Winkel $> 30^\circ$ und $\leq 90^\circ$. Nach ESWT zeigte sich bei 21 Patienten der ersten Subgruppe (= 56,76 %) eine Verbesserung der Angulation zwischen fünf und 30 Grad. Hervorzuheben ist, dass bei insgesamt vier Patienten (= 10,81 %) dieser Subgruppe eine komplette Begradigung der Deviation erreicht werden konnte. Die Achsendeviation betrug bei diesen Probanden vor ESWT 15° - 30°. Bei 16 Männern konnte keine Verbesserung der Abknickung des Gliedes detektiert werden, was einem Prozentsatz von 43,24 entspricht.

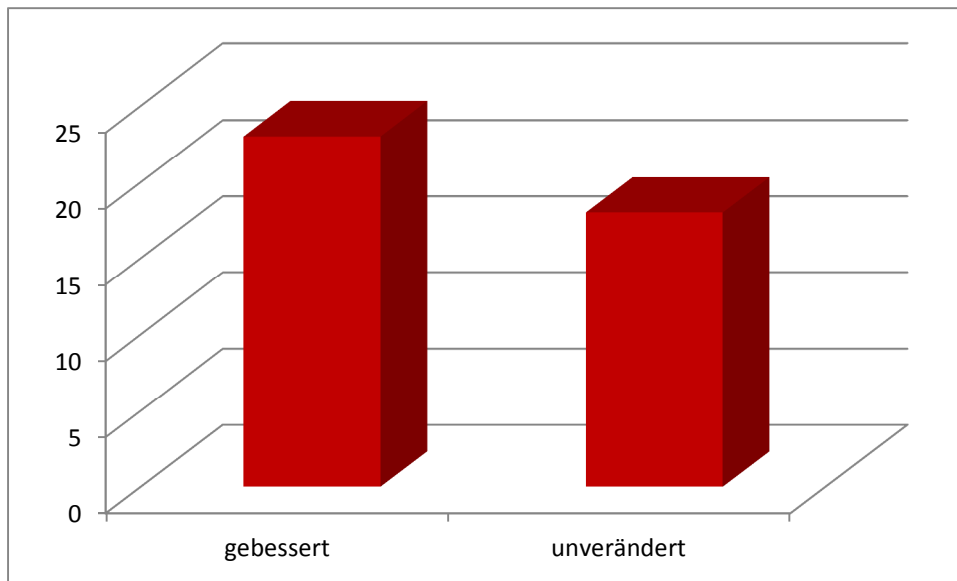


Abbildung 20: Entwicklung der Deviation in Chemnitz der Subgruppe $\geq 10^\circ - \leq 30^\circ$ in absoluten Zahlen

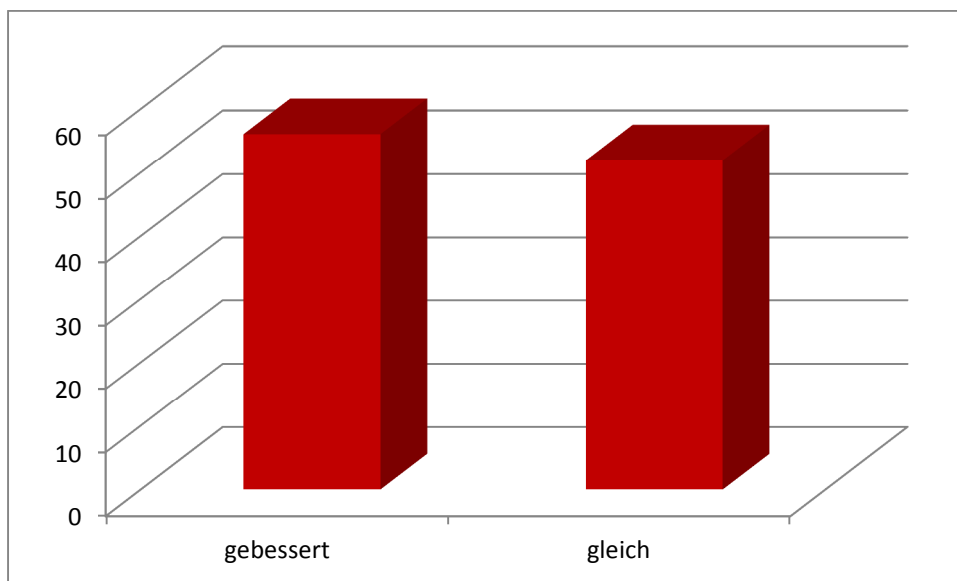


Abbildung 21 Verbesserung der Deviation in Chemnitz der Subgruppe $\geq 10^\circ - \leq 30^\circ$ in %

Ein Deviationswinkel vor ESWT von $>30^\circ - \leq 90^\circ$ konnte bei 47 der 84 Patienten (= 55,95 %) diagnostiziert werden. Bei 24 Erkrankten (= 51,06 %) wurde eine Korrektur von $5^\circ - 30^\circ$ erreicht. 23 IPP-Patienten (= 48,94 %) dieser Gruppe boten keine Veränderung des Winkels. Eine vollständige Remission konnte hier bei keinem Probanden beobachtet werden.

Legt man nun den Chi – Quadrat – Test zugrunde und nimmt eine Signifikanz von $p < 0,05$ an, so zeigt sich in der Chemnitzer Gruppe keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Deviationsverbesserung. Chi – Quadrat liegt bei 0,6035, was einem p von 0,2698 entspricht.

In keiner der Subgruppen kam es unter ESWT Behandlung zu einem Progress der IPP.

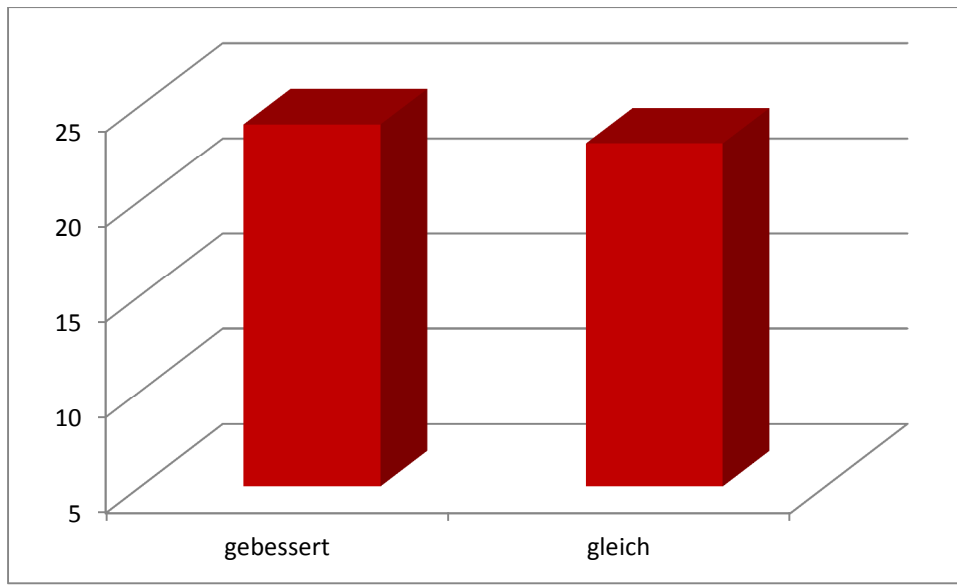


Abbildung 22: Entwicklung der Deviation Chemnitz der Subgruppe $>30^\circ - <90^\circ$ in absoluten Zahlen

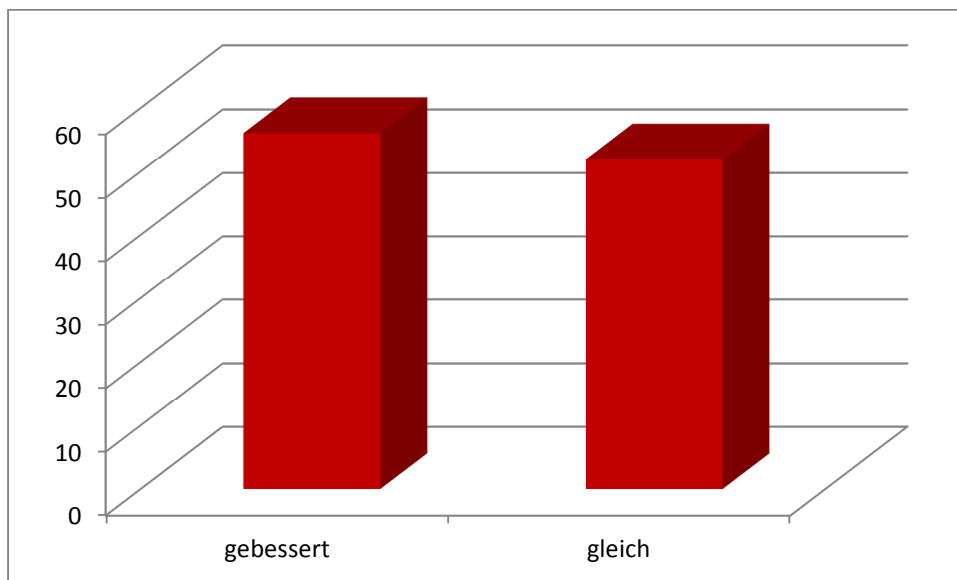


Abbildung 23: Entwicklung der Deviation in Chemnitz der Subgruppe $>30^\circ - <90^\circ$ in %

4.2. Ergebnisse der Neuruppiner Klinik

4.2.1. Schmerzentwicklung

Von den 86 Patienten, welche zur Nachuntersuchung erschienen, gaben 54 im Vorfeld an, Schmerzen bei der Erektion zu verspüren, was einem prozentualen Anteil von 62,79 entspricht. 32 Betroffene hatten im Vorfeld keine Schmerzproblematik angegeben.

Nach durchgeführter ESWT-Behandlung gaben 14 Männer an, dass eine teilweise Regredienz ihrer Beschwerden zu bemerken war (= 25,93 %).

Bei neun Patienten (= 16,67 %) kam es zu keiner Verbesserung der Beschwerden.

Dem gegenüber berichteten 31 Patienten, dass ihre Schmerzen komplett regredient seien, was 57,41 % entspricht.

Somit zeigten in der Gruppe 45 Betroffene eine komplette oder partielle Regredienz der Schmerzen bei Erektion. Dies entspricht einem Prozentsatz von 83,33 %.

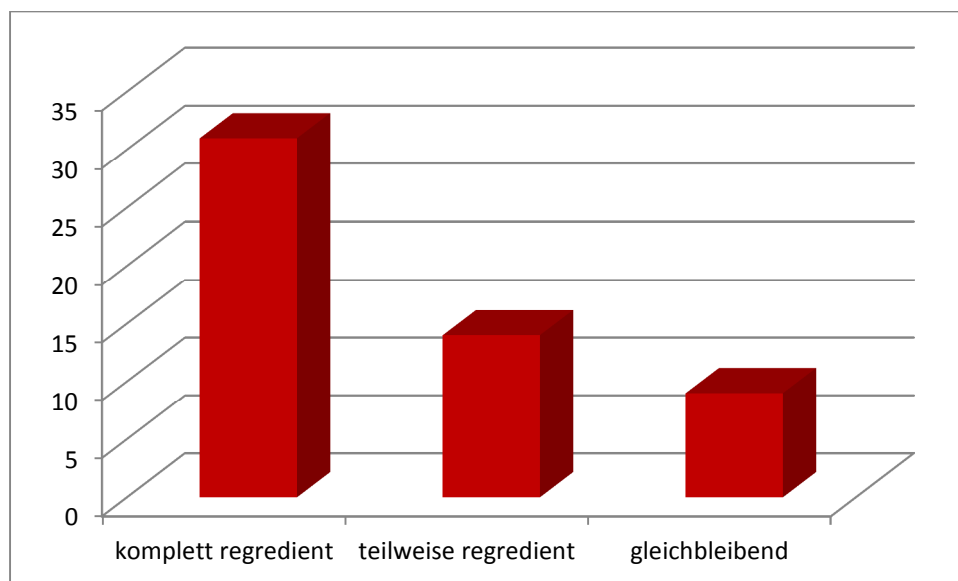


Abbildung 24: Entwicklung der Schmerzen in Neuruppin in absoluten Zahlen

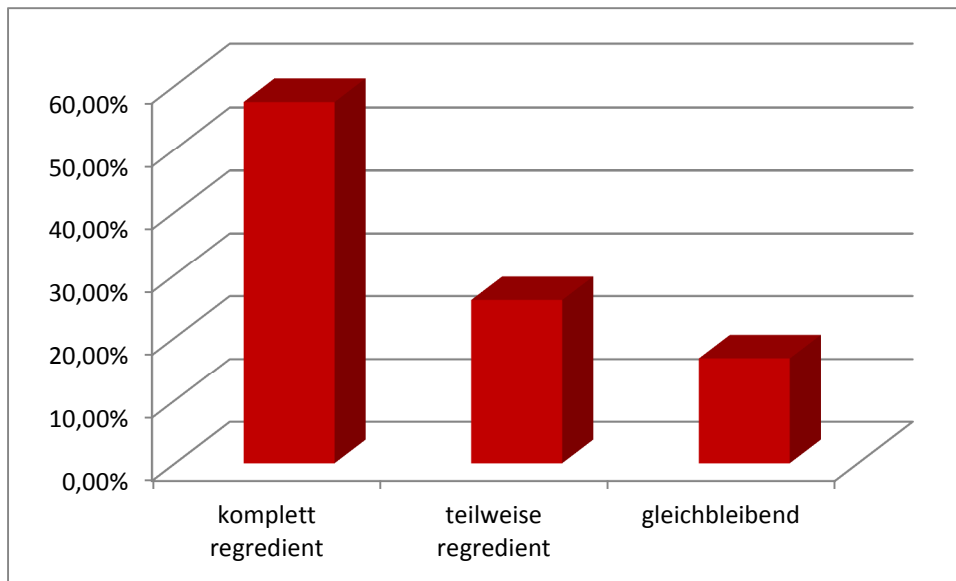


Abbildung 25: Entwicklung der Schmerzen in Neuruppin in %

4.2.2. Kohabitationsfähigkeit

Zur 40-Tage-Visite nach durchgeführter ESWT erschienen 86 Patienten. Fünf Betroffene (5,81 %) machten keine Angaben zur präinterventionellen Penetrationsfähigkeit und konnten somit nicht ausgewertet werden. Hieraus ergibt sich eine auswertbare Patientenzahl von 81.

Vor ESWT war der Geschlechtsverkehr für vier Männer ohne Probleme möglich (= 4,94 %), 63 erachteten die Penetration als schwierig (= 77,78 %) und bei 14 war diese unmöglich (= 17,28 %).

Keine Verbesserung oder Verschlechterung der Kohabitationsfähigkeit war bei den vier Betroffenen zu verzeichnen, die schon in der Voruntersuchung keine Probleme beim Geschlechtsverkehr angaben.

In der Gruppe der Patienten, bei denen die Kohabitation vor ESWT als schwierig erachtet wurde, zeigte sich bei 34 Männern eine Verbesserung (= 53,97 %), bei 29 blieb sie gleich (= 46,03 %).

Bei den Männern, für die die Penetration unmöglich war, zeigten vier eine Verbesserung (= 28,57 %). Bei zehn (= 71,43 %) zeigte sich diese postinterventionell als unverändert.

Somit zeigten über alle Subgruppen hinweg 38 von 81 Patienten eine Verbesserung der Penetrationsfähigkeit. Dies entspricht 46,91 %.

Die fünf Patienten, die zur Eingangsuntersuchung keine Angaben zu Kohabitationsfähigkeit machten, gaben alle eine Verbesserung dieser nach ESWT an.

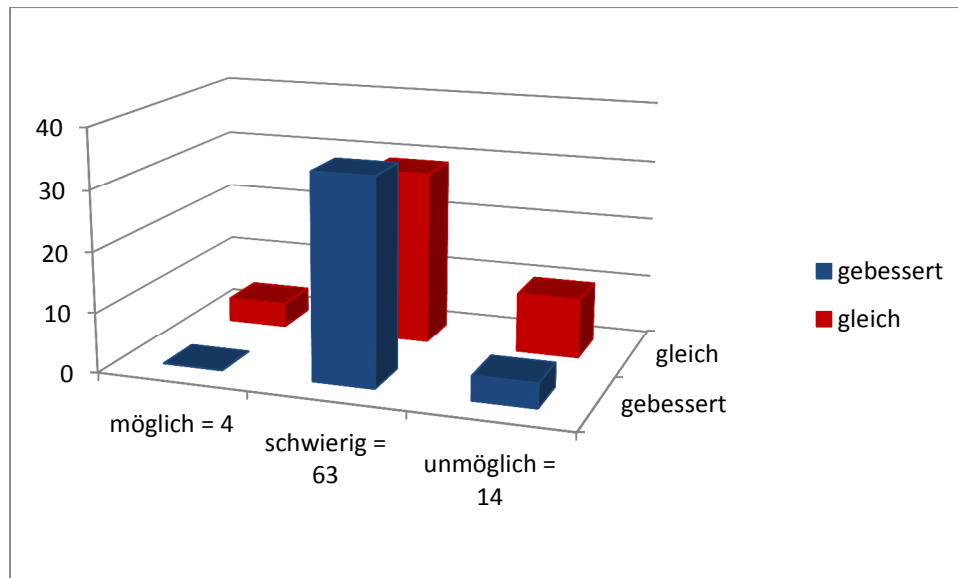


Abbildung 26: Veränderung der Kohabitation in Neuruppin in absoluten Zahlen

4.2.3. Deviationsverbesserung

In dem zur Nachuntersuchung erschienenen Patientengut (n = 86) hatten 85 Männer vor Therapie eine Deviation (= 98,84 %). Der nicht in die Auswertung eingeschlossene Patient klagte über penile Schmerzen sowie Probleme bei der Kohabitation und ist somit in den oben genannten Auswertungen erfasst. In der Eingruppierung der Betroffenen nach ihrem Deviationswinkel nach Alth et al. [4] zeigte sich die Verteilung wie folgt: 28 Patienten hatten einen Angulationswinkel von $\geq 10 - \leq 30$ Grad, was einem prozentualen Anteil vom 32,94 entspricht, 57 Erkrankte eine Verkrümmung des Penis von über $30^\circ - \leq 90^\circ$ (= 67,06 %).

Es erfolgte die separate Auswertung dieser Subgruppen hinsichtlich gebessert, gleich oder verschlechtert in Anlehnung an Alth et al. [4]. Die 28 Patienten der Gruppe mit einem Deviationswinkel von $\geq 10 - \leq 30$ Grad berichteten zu 60,71 % (17 von 28) über eine Verbesserung ihrer Abknickung von 5° bis 30° . Dem gegenüber gaben 39,29 % (elf von 28) eine unveränderte Persistenz des Deviationswinkels an. Bei keinem Probanden konnte eine Verschlechterung der Abknickung nachgewiesen werden.

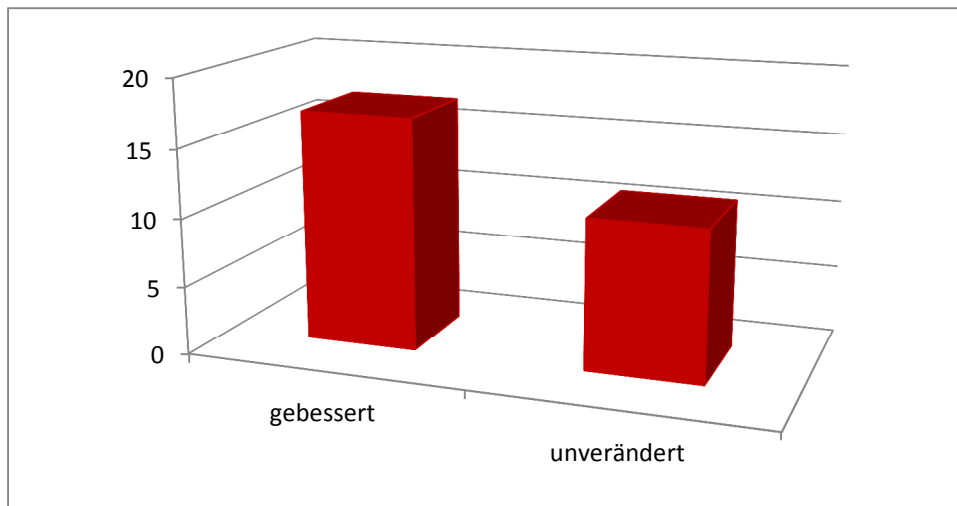


Abbildung 27: Entwicklung der Deviation in Neuruppin der Subgruppe $\geq 10^\circ$ - $\leq 30^\circ$ in absoluten Zahlen

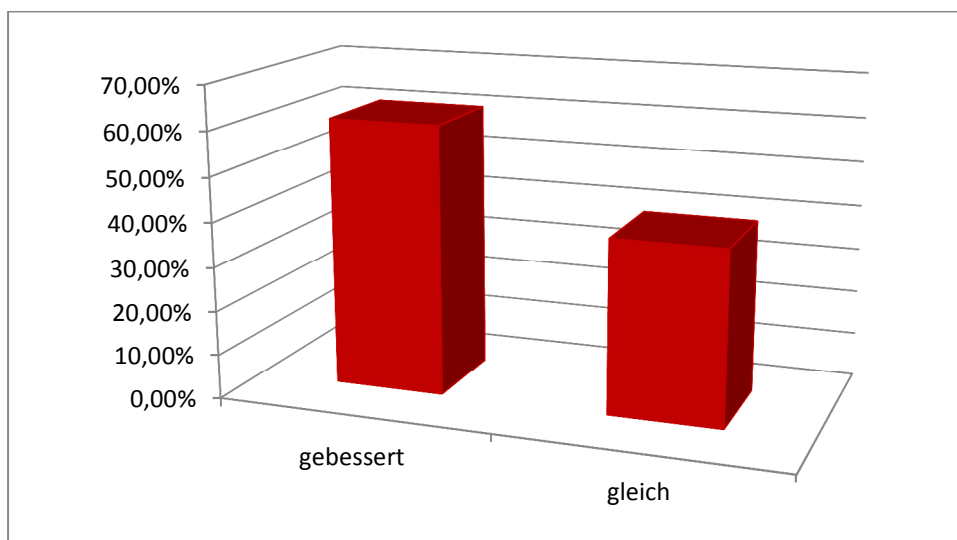


Abbildung 28: Entwicklung der Deviation in Neuruppin der Subgruppe $\geq 10^\circ$ - $\leq 30^\circ$ in %

Die Anzahl der Männer, welche einen Deviationswinkel von über 30 Grad aufwiesen, lag bei $n = 57$. Auch in dieser Subgruppe erfolgte die Auswertung nach den Kriterien: gebessert, gleich und verschlechtert.

Hier zeigten 57,89 % der Betroffenen (33 von 57) eine Verbesserung ihrer Abknickung von 5° bis 50° . Bei 38,60 % der Patienten (22 von 57) konnte keine Veränderung der Angulation konstatiert werden.

Auch hier zeigt sich, ähnlich wie auch in der Chemnitzer Gruppe, keine statistische Signifikanz der Ergebnisse im Chi – Quadrat – Test und einer angenommenen Signifikanz $< 0,05$. Das errechnete p liegt bei 0,9499 bei einem Chi – Quadrat von 0,1077.

Eine Verschlechterung der Deviation mussten 3,51 % der Männer (zwei von 57) hinnehmen. Hier zeigte sich eine Zunahme des Deviationswinkels von 45° auf 50° (= 5°), bzw. von 80° auf 90° (= 10°).

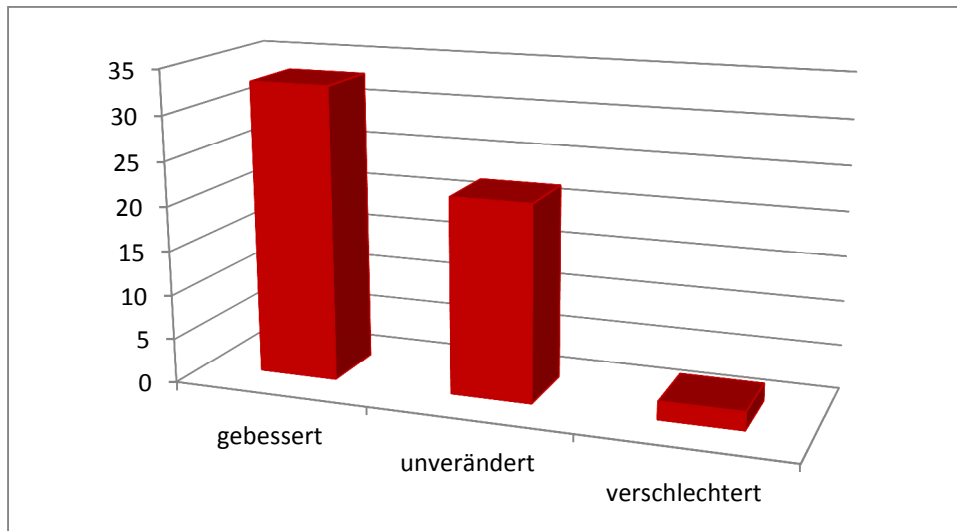


Abbildung 29: Entwicklung der Deviation in Neuruppin der Subgruppe $>30^\circ - \leq 90^\circ$ in absoluten Zahlen

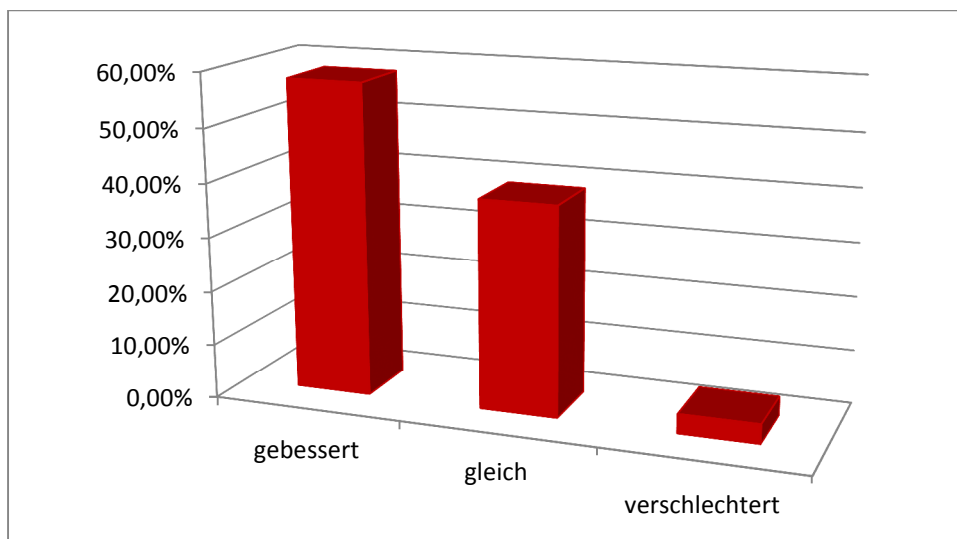


Abbildung 30: Entwicklung der Deviation in Neuruppin der Subgruppe $>30^\circ - \leq 90^\circ$ in %

5. Diskussion

Das durch uns untersuchte Patientenkollektiv zeigte bei Vorstellung in unserer Klinik zur Behandlung der IPP via ESWT ein Durchschnittsalter von 57,50 Jahren in Chemnitz bzw. 57 Jahren in Neuruppin. Dies entspricht der Altersverteilung in anderen Studien, die sich mit der IPP befassen. In einer retrospektiven Studie von Lindsay et al. lag das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung bei 53 Jahren [120], in einer Studie von Kadioglu et al. bei 52,80 Jahren [96]. Eine von Mulhall et al. initiierte Studie zeigte im Mittel ein Patientenalter von 54 ± 6 Jahre [142]. Bei einer Studie von Cormio et al. waren die Patienten zum Zeitpunkt der Operation 58,5 Jahre alt [40].

Sommer und Schwarzer et al. untersuchten 4432 Männer, von denen 142 eine IPP aufwiesen und im Schnitt 57,40 Jahre alt waren [198, 211]. Zwei weitere Studien mit insgesamt 324 Patienten zeigten ein Durchschnittsalter der Betroffenen von 57,40 Jahren [201] bzw. 50,90 Jahren [210].

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Chemnitzer IPP - Gruppe (= 14,92 Monate) war zum Zeitpunkt der Vorstellung deutlich geringer als in der von Mulhall et al., welche bei 20 ± 4 Monate lag [144]. Im Vergleich hierzu lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Neuruppiner Patienten bei 23 Monaten.

In vielen Studien wird von einer Koinzidenz der Induratio penis plastica und dem Morbus Dupuytren ausgegangen und dieser soll auch häufiger bei IPP - Patienten auftreten als in der Normalbevölkerung [26, 54, 68, 79, 95, 159, 168, 172, 180]. Dies konnte in unserer Studie bestätigt werden. In unserem Chemnitzer Kollektiv von 111 Patienten konnte eine Komorbidität der IPP mit dem Morbus Dupuytren bei 22,52 % der betroffenen Männer bewiesen werden. In der Neuruppiner Gruppe fanden sich bei 179 IPP - Erkrankten in 18,99 % der Fälle ein Morbus Dupuytren. Andere Studien zeigen eine Assoziation in bis zu 30,80 % [180]. Jedoch auch deutlich geringere Koinzidenzen von 1,00 % [96] bzw. 2,20 % [160] waren in weiteren Studien beweisbar. Es wird postuliert, dass diese Differenz einer nachgewiesenen ungleichen Prävalenz des M. Dupuytren in der unterschiedlichen geographischen Herkunft der Patienten begründet ist [24, 47].

Die Wirkungsweise der ESWT beruht zum Teil auf der Induktion von Stress auf die Zellen und führt damit zu einer vermehrten Ausschüttung von Stickstoffmonoxid, wodurch die Regeneration des betroffenen Gewebes angeregt wird [140].

Srigrangam et al. berichteten in ihrer Arbeit von 2006 über die Langzeitergebnisse der ESWT. Es wird dargelegt, dass die ESWT über einen Nachbeobachtungszeitraum von vier Jahren keinen Effekt auf die Angulation, die Schmerzentwicklung und die Kohabitationsfähigkeit der Betroffenen hat [211]. Die auswertbaren 38 Patienten erhielten jedoch nur eine einzige ESWT-Behandlung mit 3000 Impulsen bei einer Energiedichte von 0.11 – 0.17 mJ/mm² und keinen Zyklus, wie die Patienten in unserem Kollektiv. Somit können diese Ergebnisse nicht ausschließlich zur Abschätzung des Erfolges der ESWT verwendet werden. Es muss angenommen werden, dass eine Sitzung ESWT nicht ausreichend zur Behandlung der IPP ist. Zu diesem Schluss kommen Chitale et al. in ihrer Studie von 2010, wobei gezeigt wurde, dass eine einzige Behandlung mittels ESWT keinen Effekt auf die Verbesserung der IPP hat [37]. Ebenfalls wird das Fehlen einer Kontrollgruppe beklagt, welches typisch für die Behandlung mit ESWT ist [210]. Dies ist auch der vulnerable Punkt der vorgelegten Arbeit, da auch hier keine Kontrollgruppe initiiert werden konnte.

Shimpi et al. zeigten 2016 in ihrer Untersuchung an 30 Patienten eine signifikante Verbesserung der Schmerzen und Deviation mittels Anwendung der ESWT [203]. Den nachweislich positiven Effekt der ESWT auf die Intensität der penilen Schmerzen bei IPP haben zahlreiche Studien belegt. Eine Schmerzreduktion von 83 - 100 % der Fälle nach Anwendung der Stoßwellentherapie ist in den nachfolgenden Studien [55, 56, 101, 109, 127, 214] angegeben.

In anderen Veröffentlichungen wird hingegen nur in 13 % der Fälle von einer Besserung des penilen Schmerzes [2] bzw. nur von einer minimalen, nicht signifikanten Reduktion von 25 % berichtet [76].

Die Resultate unserer Beobachtung decken sich mit den positiven Ergebnissen anderer Studien. So berichteten 83,33 % der Männer des Neuruppiner Patientenguts über eine partielle Verbesserung oder einen kompletten Regress der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr bzw. bei Erektion des Penis. Bei den Chemnitzer Patienten konnte mit 90,38 % eine noch günstigere Beeinflussung der Schmerzen erreicht werden. Somit ist die Behandlung mittels ESWT bei penilen Schmerzen im Rahmen der IPP als äußerst effektiv anzusehen. Hauck et al. argumentieren, dass im Verlauf der Induratio penis plastica alle Patienten schmerzfrei werden

[77]. Dies ist in der Spätphase der Erkrankung nach 12 – 18 Monaten der Fall [63]. Ein solch langes Schmerzintervall ist als unzumutbar anzusehen. Die Reduktion der penilen Schmerzen kann in einem kurzen zeitlichen Intervall mit minimalem Aufwand auch für den Patienten mittels ESWT erreicht werden.

Eine durch Palmieri et al. beschriebene Verschlechterung der penilen Schmerzen nach ESWT von bis zu 6,97 % konnte nicht beobachtet werden. Die Behandlung der IPP in dieser Studie wurde mit 2000 Impulsen im Wochenrhythmus für vier Wochen mit einer Energiedichte von 0,25 mJ/mm² durchgeführt und ist somit ähnlich dem in Chemnitz und Neuruppin verwendeten Therapieregime [156].

Fitch et al. zeigten eine Schmerzelimination bei IPP unter der Anwendung von Verapamil Gel. Die Patienten wurden jedoch über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten und einer zwei Mal täglichen, lokalen Applikation behandelt [57]. Bei diesem langen Behandlungszeitraum erscheint es wahrscheinlich, dass viele Patienten von der akuten in die chronische Phase der IPP gekommen sind und die Reduzierung der Schmerzen somit natürlichen Ursprungs war.

Eine Studie aus dem Jahr 2010 zeigte bei der intraläsionalen Anwendung von Nicardipin eine Reduzierung der Schmerzen, der Plaquegröße und eine Verbesserung des IIEF - Score gegenüber Placebo [206]. Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei Wirkung von Verapamil um einen Klasseneffekt der Kalziumkanalblocker handelt, egal ob es sich um kardioselektive Medikamente wie Verapamil oder vasoselektive wie Nicardipin handelt [206]. In der Gesamtheit der Patientengruppen aus Chemnitz und Neuruppin zeigten 92 von 106 der Betroffenen eine Verbesserung der penilen Schmerzen bei IPP, was einem Prozentsatz von 86,79 entspricht. Somit ergibt sich eine deutliche Therapieindikation zur Behandlung mittels ESWT von Patienten, die von penilen Schmerzen im Rahmen der IPP betroffen sind. Der folgende Behandlungspfad sollte angewandt werden.

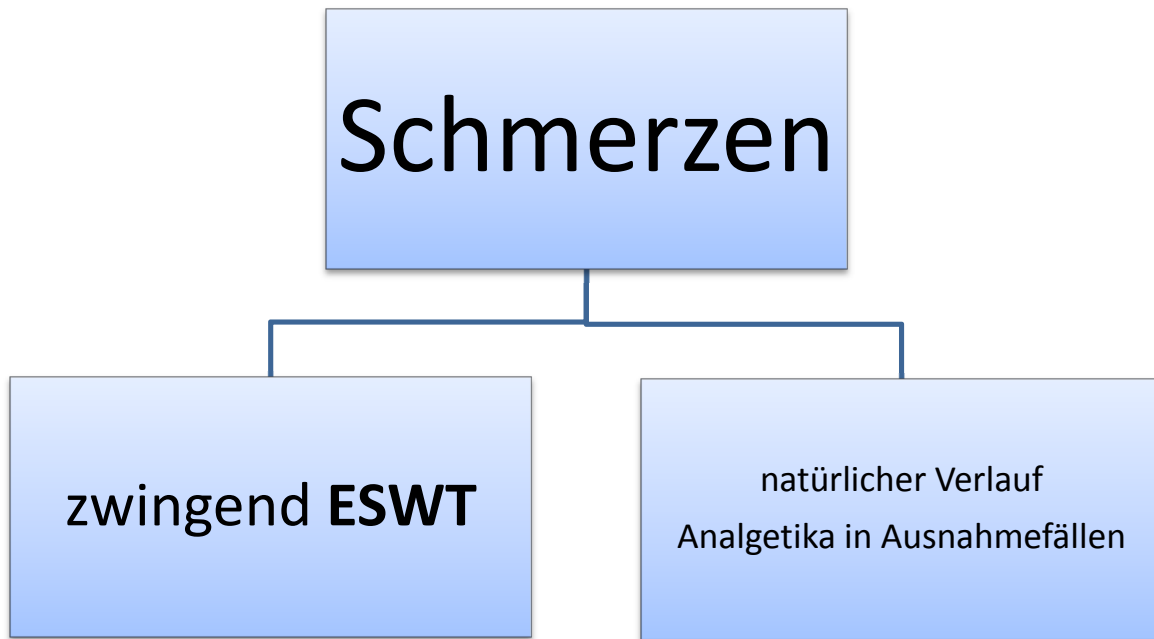


Abbildung 31: Behandlungsschema der IPP bei Schmerzen

Ein häufiges Symptom der IPP ist die Penisdeviation. In unserem Patientenkollektiv boten 87,39 % der Erkrankten der Chemnitzer Gruppe, bzw. 98,88 % der Neuruppiner Gruppe, eine Angulation des Penis. Die Ergebnisse aus Chemnitz und Neuruppin decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Zahlen zum Vorkommen der Deviation [27, 96, 160, 223].

Die Spannweite der Penisdeviation wird in Studien mit 20° - 135° angegeben, im Mittel liegt sie bei 40° [160, 223]. In einer Studie von Mulhall et al. flossen fünf Patienten mit IPP ein. Diese hatten eine mittlere Penisdeviation von $40^{\circ} \pm 10^{\circ}$ [144]. Der durchschnittliche Deviationswinkel des Chemnitzer Patientenkollektivs entsprach diesem mit $39,74^{\circ}$, wobei das Minimum 10° und das Maximum 90° betrug. In der Gruppe der Neuruppiner Männer zeigte sich eine Verkrümmung zwischen 10° und 90° , wobei hier der durchschnittliche Deviationswinkels 42° betrug.

Kadioglu et al. zeigten in ihrem Patientengut eine Verteilung des Deviationswinkels wie folgt: Unter 30° in 42,7 % der Betroffenen, einem Winkel zwischen 30° und 60° in 38,8 % der Fälle und eine Peniskrümmung von über 60° in 18,6 % des Patientengutes [96]. Hier kommt es zu keiner Übereinstimmung mit den durch uns erhobenen Daten aus Chemnitz. Sowohl in der Gruppe mit einem Devationswinkel von $<30^{\circ}$, als auch $>60^{\circ}$ waren je 15 Patienten vertreten, was je 15,46 % entspricht. Ein Winkel zwischen 30° und 60° war bei 67 Patienten messbar, was einem Prozentsatz von 69,07 % entspricht. Diese Ergebnisse konnten in Neuruppin

bestätigt werden. Von den 177 Patienten die vor ESWT über eine Penisangulation klagten, zeigten 32 (= 18,08 %) einen Winkel unter 30°. Eine Angulation zwischen 30° und 60° (= 61,58 %) konnte bei 109 Männern gemessen werden. 36 Betroffene präsentierten eine Deviation über 60° (= 20,34 %).

Die in den Studien aufgeführten Daten zur Reduktion des penilen Krümmungswinkels mittels Anwendung der ESWT unterliegen erheblichen Schwankungen. Diese variieren zwischen 45,6 % und 89 % [11, 27, 40, 65, 95, 160, 215, 222]. Die Ergebnisse aus den urologischen Kliniken in Chemnitz und Neuruppin decken sich mit den in der Literatur bewiesenen Zahlen zur Verbesserung der Deviation wie nachfolgend beschrieben.

In dem untersuchten Patientenkollektiv aus Chemnitz fand sich nach Anwendung der ESWT eine Verbesserung der Deviation bei 45 Patienten, was einem Prozentsatz von 53,57 % entspricht. Es zeigte sich jedoch ein Unterschied bei den Patienten mit einem Deviationswinkel von 10° bis einschließlich 30° im Gegensatz zu den Patienten mit einer Abknickung von über 30° im Verhältnis von 56,76 % vs. 51,06 %. 39 Probanden (= 45,88 %) gaben eine unveränderte Angulation im Vergleich zum prätherapeutischen Status an. Bei den betroffenen 85 Männern aus Neuruppin wiesen im Gesamtergebnis 50 Betroffene eine Verbesserung des Deviationswinkels nach ESWT auf, was 58,82 % entspricht. Auch hier zeigt sich eine Differenz der Ergebnisse bei Deviationen $\leq 30^\circ$ gegenüber denen $> 30^\circ$. Die Besserung der Angulation der 17 Patienten der Gruppe 10° bis 30° betrug 60,71 %. Demgegenüber zeigten 57,89 % der 33 Betroffenen der Subgruppe über 30° eine Verbesserung. In den beiden Subgruppen findet sich somit eine Differenz von 2,82 %. Dieser Unterschied fällt geringer aus, als der in der Chemnitzer Patientengruppe. Hier lag die Differenz der Subgruppen bei 5,70 %. Insgesamt zeigten in beiden Kliniken 38 von 65 (= 58,47 %) der Patienten mit einem Deviationswinkel $\leq 30^\circ$ und 57 von 104 (= 53,27 %) der Betroffenen mit einem Angulationswinkel $> 30^\circ - \leq 90^\circ$ eine Verbesserung. Die durch uns erhobenen Daten zeigen, dass bei geringerer Ausprägung der Deviation vor ESWT ($\leq 30^\circ$) die Wahrscheinlichkeit der Korrektur bzw. Verbesserung der Deviation günstiger ist.

Zwei Patienten aus Neuruppin zeigten eine Verschlechterung des Deviationswinkels von 5° bzw. 10°. Es ist anzunehmen, dass dies keine unmittelbare Folge der ESWT, sondern als Progress der IPP - Erkrankung zu werten ist. Eine Ungenauigkeit in der Erhebung des postinterventionellen Winkels scheint ebenfalls möglich und muss in Betracht gezogen werden.

Hatzichristodoulou et al. zeigten in einer Studie von 2013, dass es unter ESWT - Behandlung zu einer Verschlechterung der Penisdeviation kommen kann. Die Behandlung der Patienten erfolgte im Wochenrhythmus für sechs Wochen mit je 2000 Stoßwellen. Bei 20 von 50 Untersuchten (= 40%) zeigte sich eine Verschlechterung der Deviation unter ESWT. In der Kontrollgruppe dieser Studie war bei zwölf von 49 (= 24,5 %) der Patienten eine Zunahme der Deviation zu verzeichnen [75]. Dieses Ergebnis kann in unserer Auswertung nicht bestätigt werden. Wie beschrieben, kam es bei zwei Patienten des Neuruppiner Patientenkollektivs zu einer Verschlechterung der Deviation. In der Chemnitzer Studiengruppe kam es bei keinem Patienten zu einer Zunahme der Angulation. In Kombination beider Patientengruppen musste eine Zunahme der Deviation bei zwei von 169 Männern konstatiert werden, was 1,19 % entspricht. Festzustellen ist, dass sowohl für die Chemnitzer, als auch für die Neuruppiner Gruppe keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte. Bei einem annehmbaren $p < 0,05$, zeigten sich in Chemnitz ein p von 0,6035 und in Neuruppin ein p von 0,9499. Auch in der Kombination der Patientenzahlen beider Kliniken konnte keine Signifikanz bewiesen werden. Hier liegt der p -Wert bei 0,7428. Diese Werte decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien. So zeigt sich keine statistische Signifikanz in der Verbesserung der Penisdeviation in Studien mit kleinen Patientenzahlen, wie bei Abdel-Salam et al. ($n = 24$), Hauck et al. ($n = 20$), Husain et al. ($n = 34$) und Oeynhausen et al. ($n = 30$) [2, 76, 89, 152].

Studien mit größeren Patientenzahlen, wie Gianneo et al. ($n = 153$), Butz et al. ($n = 72$) und Lebet et al. ($n = 54$) weisen hinsichtlich der Deviationsverbesserung mittels ESWT Behandlung eine statistische Signifikanz auf [26, 64, 111]. Somit kann für das Ergebnis der Chemnitzer und Neuruppiner Klinik angenommen werden, dass die Patientenzahlen in den Subgruppen zu klein gewesen sind, um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Auch das unzureichend standardisierte Vorgehen bei der Erhebung der penilen Deviation erschwert die Vergleichbarkeit verschiedener Studien. In anderen Untersuchungen fehlen Informationen zur Methode, mit der die Veränderungen der Deviation gemessen wurden [11, 26, 132].

Als medikamentöse Standardtherapie der IPP wird seit mehr als 50 Jahren Potaba® angesehen. 2005 wurde von Weidner et al. eine prospektive, randomisierte, Placebo - kontrollierte Studie durchgeführt. Einschlusskriterien waren nicht vorbehandelte Patienten mit einer nicht verkalkten Plaque. Es wurden 103 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten bekamen 3g Potaba® vier Mal täglich über ein Jahr verordnet. Potaba® zeigte eine

signifikante Verbesserung der Größe der Plaque verglichen mit der Placebogruppe. Auch konnte eine Verschlechterung des Deviationswinkels vermieden werden. Eine Verbesserung der Angulation konnte jedoch nicht gezeigt werden [222]. Somit ist hier von einer Überlegenheit der ESWT auszugehen. Ebenfalls lassen sich keine Rückschlüsse über die Wirkung des Potaba® bei verkalkten Plaques und damit bei fortgeschrittener Erkrankung ziehen. Nachteile von Potaba® sind die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Übelkeit und einer damit verbundenen Beendigung der Therapie durch den Patienten [222]. Auch kommt es zu einer gesteigerten Photosensibilität. Die konsequente Einnahme vier Mal täglich erfordert eine sehr hohe Compliance der Patienten und verursacht hohe Behandlungskosten [72]. Eine Kontraindikation zur Anwendung von Potaba® besteht bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfonamiden, eingeschränkter Nierenfunktion, Hyperkaliämie, bei schweren Leberschäden und erhöhten Leberfunktionswerten. Der Preis für Potaba® 500mg beträgt ca. 64,08 Euro für 240 Tabletten bzw. 52,71 Euro für 40 Beutel zu 3g [182]. Die Dosierung beträgt 12g täglich, also sechs Kapseln vier Mal täglich Potaba® 500mg oder vier Beutel täglich Potaba® 3g mit einer Therapiedauer von einem Jahr [222]. Somit ergeben sich monatliche Behandlungskosten von 192,24 Euro, bzw. 2306,88 Euro für ein Jahr bei der Einnahme von Potaba® 500mg. Bei Potaba® 3g entsprechen die Kosten 158,13 Euro/Monat bzw. 1897,56 Euro/Jahr. Demgegenüber ist bei der Behandlung der IPP mittels ESWT nur ein Behandlungstag im wöchentlichen Abstand für fünf Wochen notwendig. Durch die kurze Anwendung (ca. 30 Minuten) sowie durch den ambulanten Charakter der Therapie ist eine hohe Patientencompliance erzielt worden. Diarrhoe oder Übelkeit konnten unter der Anwendung der ESWT nicht beobachtet werden. Gegenwärtig wird in Chemnitz ein Zyklus ESWT mit 1000 Euro entsprechend 200 Euro pro Sitzung berechnet.

Die Studienlage hinsichtlich einer Behandlung mit Verapamil ist nicht eindeutig. Bereits 1994 konnte in einer kleinen nichtrandomisierten Studie die Sicherheit und Wirksamkeit von Verapamil in der Verringerung der Plaquegröße sowie der Penisdeviation gezeigt werden [116]. Eine anschließend durchgeführte randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie zeigte eine Verringerung des Plaquevolumens. Es ergab sich auch eine Tendenz der Verbesserung der penilen Abknickung. Diese war jedoch statistisch nicht signifikant [173]. Im Jahre 2007 konnte eine Verbesserung der Rigidität bei 94 Patienten in einer Studie ohne Kontrollgruppe erreicht werden [15]. Im Gegensatz dazu zeigte eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie aus dem Jahr 2009 mit 80 Patienten keine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Verapamil in Plaquegröße, Penisdeviation oder erektiler Dysfunktion [203]. Seitdem haben sich weitere Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Verapamil

in Kombination mit z.B. der Gabe Dexamethason via EMDA [130], einer Testosteronsubstitution bei Patienten mit niedrigen Testosteronspiegeln [32] und der Gabe von Pentoxifyllin [3] angeschlossen. Aufgrund der verschiedenen Behandlungspfade in den Studien ist eine Aussage zur alleinigen Wirksamkeit von Verapamil schwierig. Dennoch erfuhr die Majorität der Patienten in diesen Studien eine Verbesserung oder zumindest eine Stabilisierung der IPP. Als problematisch ist hier eine zwei- bis dreifach Therapie anzusehen. Dies erfordert einen äußerst motivierten Patienten, damit die multiplen Medikamenteneinnahmen konsequent erfolgen. Häufige Nebenwirkung des Verapamil ist Müdigkeit, Verstopfung, Übelkeit und Schwindel. Das Medikament kann eine bestehende Herzinsuffizienz verschlimmern und ist hier kontraindiziert. Die Auslösung eines AV-Block kann begünstigt werden. Keine der beschriebenen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen bei der Einnahme oder Injektion von Verapamil konnte während oder nach der ESWT Behandlung beobachtet werden.

Eine weitere aktuell diskutierte und angewendete intraläsionale Therapiemöglichkeit bietet Collagenase Clostridium histolyticum. Gelbard et al. 2013, Laurence et al. 2014, sowie Abdel Raheem et al. 2017 bewiesen eine signifikante Verbesserung der Deviation und des Quality of Life Score bei mindestens zwei- bis dreimaliger intraläsionaler Anwendung von CCH 0,9 mg. Das Studiendesign zeigt sich jedoch uneinheitlich in Bezug auf die Häufigkeit der CCH Applikation. Auch musste aufgrund der Injektion eine oberflächliche Anästhesie verabreicht oder eine Peniswurzelblockade durchgeführt werden [1, 60, 108]. Ebenfalls besteht durch die intraläsionale Applikation das Risiko einer neuerlichen Induktion einer IPP. Es konnte in Studien bewiesen werden, dass Traumata und Mikrotraumata einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung der IPP haben. Rezidivierende Gewebsschädigungen führen im Rahmen des Wundheilungsprozesses zu einer entzündlichen Reaktion. Nachfolgend kann es zu einer überhöhten Fibroblastenaktivierung und zu Narbenbildungen kommen [23, 90, 206, 217, 218]. El-Sakka et al. belegten dies in einem Tierexperiment an Ratten [51]. Langzeitergebnisse zur Behandlung der IPP mit CCH sind zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehend. Ebenso erscheinen die Behandlungskosten, welche von Atroschi et al. mit ca. 1400 US Dollar pro Injektion angegeben werden als sehr hoch [8].

Die chirurgische Therapie der IPP bei Penisdeviation sollte nur in der stabilen, progressionsfreien Phase in der Regel in einem Intervall von sechs Monaten ohne Progression der Symptomatik erfolgen [63, 80, 115].

Operative Sanierungen nach Schröder-Esset oder nach Nesbit zeigen eine deutlich variierende Patientenzufriedenheit von 30 – 50 %, bzw. 70 – 100 %. Bei bis zu 70 % der Patienten kommt es im postoperativen Verlauf zu einer Penisverkürzung. Auch ist die Gefahr einer nach Operation auftretenden erektilen Dysfunktion hoch und beträgt bei der Sanierung der IPP nach Schröder-Esset bis 56 %, bzw. bis 23 % nach Nesbit. Komplikationen wie Blutungen, Hämatombildungen, Sensorikverlust oder Infektionen waren bei bis zu 50 % der nach Schröder-Esset operierten Männer nachzuweisen. Nach Nesbit zeigte sich diese Komplikationsrate bei bis zu 29 % der Behandelten [13, 22, 54, 119, 149, 165, 174]. Auch modernere Operationsmethoden im Sinne einer Plaqueinzision und Graftingoperation nach z.B. Lue et al. zeigen nur bedingt gute Langzeitergebnisse [124]. Kalsi et al. zeigte in einer Studie an 40 Patienten, welche sich einer Graftingoperation unterzogen, nach fünf Jahren eine postoperative erektile Dysfunktion in 22,5 % der operierten Patienten. Ein Längenverlust des Penis war bei 35 % der Nachuntersuchten zu verzeichnen [97]. Eine weitere Arbeit von Montorsi et al. mit 50 Patienten zeigte nach fünf Jahren ein erneutes Auftreten bzw. eine Persistenz der Penisdeviation bei 12 % der Patienten. Hier trat bei 100% der Operierten eine Penisverkürzung, bei 22 % eine erektile Dysfunktion und bei 41% der Befragten ein verminderter Orgasmus auf. Die Gesamtpatientenzufriedenheit lag bei 60 % [137]. Eine weitere Arbeit von 2011 von Cheung et al. zeigte eine postoperative Unzufriedenheit bei über 65 % der Patienten fünf Jahre nach Graft Operation bei IPP [36]. In derselben Arbeit wurde eine erektile Dysfunktion nach Operation bei 67 % der Patienten bewiesen [36]. Die erektile Dysfunktion postoperativ ist auf eine Schädigung des Gefäß-Nervenbündels der Dorsalseite des Penis zurückzuführen. Ebenfalls kommt es nach Graftingoperationen in 10 – 20 % der Fälle zu einer Sensibilitätsstörung an der Glans penis. [124, 137]. Das Risiko einer erektilen Dysfunktion bzw. einer Sensibilitätsstörung scheint bei der ESWT nicht gegeben. In keiner Studie zur Behandlung der IPP mittels ESWT konnte diese belegt werden. Ebenfalls erscheint die Möglichkeit der Auslösung einer erektilen Dysfunktion bei ESWT als unwahrscheinlich. Keiner der durch uns untersuchten Patienten gab eine Verschlechterung der erektilen Funktion an. Eine Verschlechterung der Deviation war bei 3,51 % der Männer (zwei von 57) der Neuruppiner Patienten der Subgruppe $>30^\circ - \leq 90^\circ$ zu beobachten. Hier zeigte sich eine Zunahme des Deviationswinkels von 45° auf $50^\circ (= 5^\circ)$, bzw. von 80° auf $90^\circ (= 10^\circ)$. Diese Patienten befanden sich in der aktiven Phase der IPP und es muss angenommen werden, dass hier die Therapie mittels ESWT keinen Erfolg hat, bzw. zu keiner Stabilität der Erkrankung führt. In der Gesamtheit aller 169 Behandlungsfälle mit Deviation aus den Kliniken in Chemnitz (n = 84) und Neuruppin (n = 85) entspricht dies 1,19 %.

Somit sollte folgendes Behandlungsschema bei IPP mit Deviation Verwendung finden:

Bei einem Angulationswinkel von ≤ 30 Grad sollte ein Kurs ESWT nach dem von uns beschriebenen Therapieregime durchgeführt werden, da in unserer Studie 58,47 % der Betroffenen Männer eine Verbesserung der Angulation hatten. Bei Versagen der Stoßwellenbehandlung kann eine intraläsionale Anwendung mit Verapamil erfolgen, sollte diese vom Patienten vertragen werden. Eine operative Sanierung der IPP mit den genannten Gefahren der Penisverkürzung, einer Sensibilitätsstörung und/oder einer erektilen Dysfunktion ist als Alternative möglich.

Auch bei einer Penisdeviation $>30^\circ - \leq 90^\circ$ sollte als primäre Therapieoption die ESWT gewählt werden. Zwar ist die durch uns beschriebene Verbesserung von 53,27 % geringer als bei Patienten mit einem Abknickungswinkel von ≤ 30 Grad (= 58,47 %), jedoch waren keine Nebenwirkungen unter der Behandlung mit der ESWT zu beweisen. Ebenso zeigt sich die Behandlung mittels Stoßwelle als kostengünstig. Als alternative oder anschließende Behandlung, bei Versagen der ESWT, kommt die Operation der IPP in Betracht. Die Möglichkeit der intraläsionalen Anwendung von Collagenase Clostridium histolyticum erscheint interessant und erfolgsversprechend. Zu berücksichtigen sind jedoch das Fehlen von Langzeitergebnissen, die hohen Behandlungskosten und zumindest die theoretische Möglichkeit der Induktion neuerlicher IPP Läsionen in die Tunica albuginea.

Bei einem Deviationswinkel von über 90 Grad sollte primär eine Operation durchgeführt werden. Keiner der auswertbaren Patienten der vorgelegten Arbeit bot einen solchen Winkel. Dennoch sollte im Rahmen von Studien auch diese Patienten der Behandlung mittels ESWT unterzogen werden um die Effektivität der Stoßwellentherapie zu beweisen oder auszuschließen.

Generell sollte eine operative Therapie Sanierung der IPP, aufgrund der hohen Komplikationsraten, nur nach Versagen anderer Therapieoptionen wie z.B. der ESWT erfolgen.

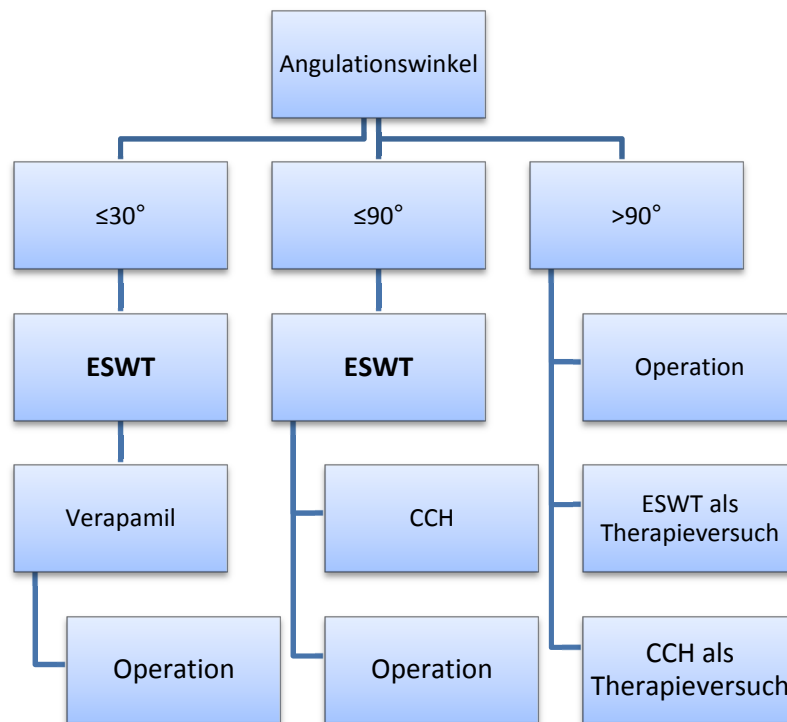


Abbildung 32: Behandlungsschema der IPP bei Deviation

Eine Verbesserung der Möglichkeit des Koitus mit Hilfe einer ESWT Therapie wird in der Literatur mit 25 % bis 59 % angegeben [2, 11, 12, 27, 55, 56, 133, 194]. Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit bestätigen die oben genannten Zahlen. Insgesamt zeigte sich bei 34 von 84 Patienten aus Chemnitz eine Verbesserung der Kohabitationsfähigkeit. Dies entspricht einem Anteil von 40,48 %. Etwas günstiger zeigen sich die Zahlen aus Neuruppin. Hier konnte bei 38 von 81 Patienten eine Verbesserung der Penetration erreicht werden. Der prozentuale Anteil lag hier bei 46,91 %. Somit erscheint eine günstige Beeinflussung der Kohabitationsfähigkeit durch den Einsatz der ESWT als schwierig. Jedoch wird explizit auf die Subgruppenanalyse der Chemnitzer Klinik verwiesen. Die Einteilung der Kohabitationsfähigkeit wurde hier prätherapeutisch in möglich, schwierig und unmöglich eingeteilt. Insbesondere die Patienten, denen eine Penetration unmöglich war, profitierten vom Einsatz der ESWT als Therapie. Bei 15 von 24 Männern (= 62,58 %) konnte eine Verbesserung der Kohabitation erreicht werden. Dies ist eine deutliche Besserung im Vergleich zu den anderen Patienten in den Subgruppen „schwierig“ (17 von 41 = 41,46 %) und „möglich“ (zwei von 19 = 10,53 %). Somit kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass je schlechter die Penetrationsfähigkeit eines Patienten bei IPP vor ESWT Behandlung ist, desto wahrscheinlicher profitiert er von der Anwendung der Stoßwellentherapie.

Dieses Ergebnis konnte jedoch nur im Chemnitzer Patientenkollektiv erreicht werden. Bei den Männern aus Neuruppin lag der Prozentsatz der Verbesserung bei 28,57 (vier von 10), wenn prätherapeutisch die Penetration als unmöglich angegeben wurde. Demgegenüber konnte jedoch eine prozentual höhere Verbesserung bei der Patientengruppe „schwierig“ von 53,97 % bewiesen werden.

Dennoch sollte bei schwieriger oder unmöglicher Penetration durchaus der Versuch einer Therapie mittels ESWT unternommen werden, da die Intervention mittels Stoßwellen als nahezu nebenwirkungsfrei zu betrachten ist. Wie in den Patientengruppen in Chemnitz und Neuruppin gezeigt werden konnte, profitieren die Betroffenen durchaus von dieser Therapie.

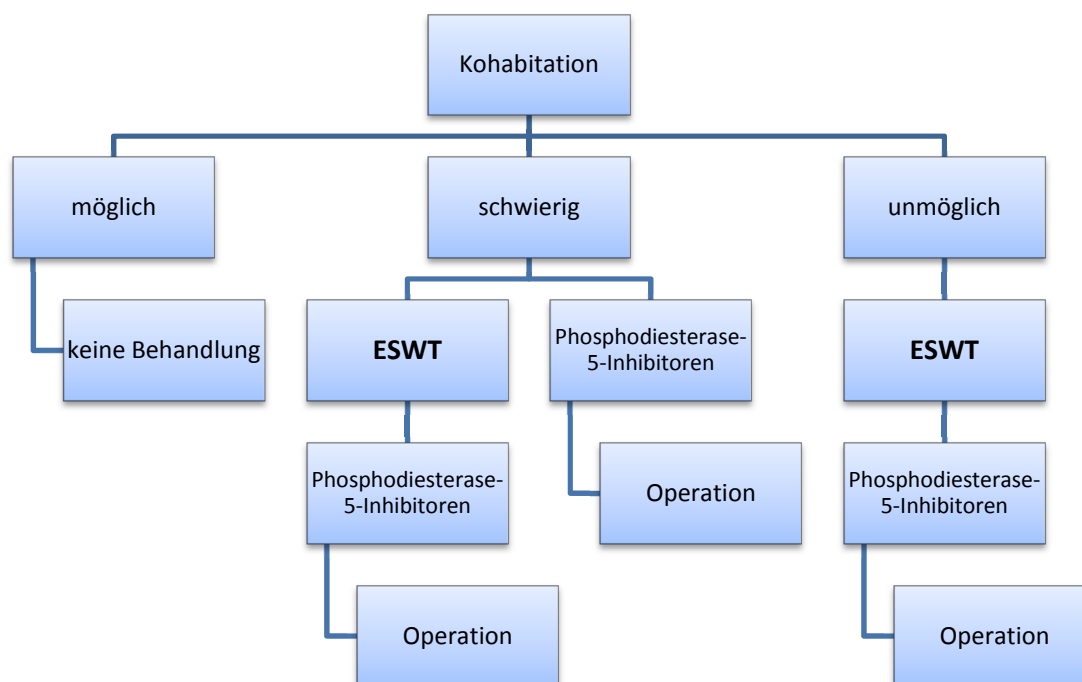


Abbildung 33: Behandlungsschema der IPP bei eingeschränkter Kohabitationsfähigkeit

Weitere Untersuchungen hinsichtlich multizentrischer und randomisierter klinischer Studien sollten zur noch besseren Evaluierung der Stoßwellentherapie bei Induratio penis plastica durchgeführt werden. Insbesondere fehlen Arbeiten, die einen zweiten Zyklus ESWT beinhalten, sollte es zu einer erneuten Verschlechterung der Symptome der Patienten kommen, bzw. falls der erste Kurs ESWT keine für den Patienten befriedigende Wirkung zeigen sollte. Hinsichtlich der Langzeitergebnisse der ESWT besteht Nachholbedarf. Dennoch

zeigt die vorliegende Arbeit die Wirksamkeit der ESWT bei IPP hinsichtlich Schmerzreduktion, Deviationsverbesserung und der Kohabitationsmöglichkeit und ist somit als Therapie der ersten Wahl anzusehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdel Raheem, A., Capece, M., Kalejaiye, O., Abdel-Raheem, T., Falcone, M., Johnson, M., Ralph, O.G., Garaffa, G., Christopher, A.N., Ralph, D.J.: Treatment of Peyronie's Disease With Collagenase Clostridium histolyticum and Vacuum Therapy: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *BJU Int.* 2017 Nov; 120 (5): 717-723
2. Abdel-Salam, Y., Budair, Z., Renner, C., Frede, T., Rassweiler, J., El-Annany, F., El-Magraby, H., El-Akkad, M.: Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shockwave therapy: evaluation of our preliminary results. *J. Endourol.* 1999, 13: 549-552.
3. Abern, M.R., Larsen, S., Levine, L.A.: Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. *J. Sex. Med.* 2012, 9: 288-295
4. Alth, G.: Zur Klassifikation der Induratio penis plastica (Peyronie's disease). *Wien Klin. Wochenschr.* 1984, 96: 854-857
5. Andresen, R., Wegner, H. E., Miller, K., Banzer, D.: Imaging modalities in Peyronie's disease. An intrapersonal comparison of ultrasound sonography, X-ray in mammography technique, computerized tomography, and nuclear magnetic resonance in 20 patients. *Eur. Urol.* 1998, 34: 128-134
6. Anscher, M.S., Crocker, I.R., Jirtle, R.L.: Transforming growth factor- β 1 expression in irradiated liver. *Radiat. Res.* 1990, 122: 77-85
7. Aranzi, G., J.: De tumoribus secundum locos affectos, Bono 1571; Chapter 50. In Gurlt, E. (ed). *Geschichte der Chirurgie und ihrer Ausübung*, Georg Olms Verlag, Hildesheim, 1964, 424-427
8. Atroshi I, Strandberg E, Lauritzson A., Ahlgren, E., Waldén, M.: Costs for collagenase injections compared with fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture: a retrospective cohort study
BMJ Open 2014; e004166. doi:10.1136
9. Awad, M.R., El-Gamel, A., Hasleton, P., Turner, D.M., Sinnott, P.J., Hutchinson, I.V.: Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998, 66: 1014-1020
10. Balconi, G., Angeli, E., Nessi, R., de Flaviis, L.: Ultrasonographic evaluation of Peyronie's disease. *Urol. Radiol.* 1988, 10: 85-88
11. Baumann, M., Tauber, R.: Induratio penis plastica – Extrakorporale piezoelektrische Stosswellentherapie als neuer Therapieansatz. *Akt. Urol.* 1998, 29: 1-5
12. Baumann, M., Böhme, H., Tauber, R.: Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) in Kombination mit lokaler Verapamil-Injektion zur Therapie der IPP (Induratio penis plastica). *Akt. Urol.* 2001; 32 Suppl.: 61-64

13. Belgrano, E., Liguori, G., Trombetta, C., Siracusano, S.: Correction of complex penile deformities by modified Nesbit procedure asymmetric tunica albuginea excision. *Eur. Urol.* 2000, 38: 172-176
14. Bellorofonte, C., Ruoppolo, M., Tura, M.: Possibility of using the piezoelectric lithotripter in the treatment of severe cavernofibrosis. *Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl.* 1989, 61: 417
15. Bennett, N.E., Guhring, P., Mulhall, J.P.: Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *Urology* 2007, 69: 1181-1184
16. Biagiotti, G., Cavallini, G.: Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int.* 2001; 88: 63-67
17. Bias, W.B., Nyberg, L.M. JR., Hochberg, M.C., Walsh, P.C.: Peyronie's disease: a newly recognized autosomal-dominant trait. *Am. J. Med. Genet.* 1982, 12: 227-235
18. Bivalacqua, T.J., Champion, H.C., Hellstrom, W.J.G.: Implications of nitric oxide synthase isoforms in the pathophysiology of Peyronie's disease. *Int. J. Impotence Res.* 2002, 14: 345-352
19. Bivalacqua, T.J., Champion, H.C., Leungwattanakij, S., Yang, D.Y., Hyun, J.-S., Abdel-Mageed, A.B., Sikka, S.C., Kadowitz, P.J., Hellstrom, W.J.G.: Evaluation of nitric oxide synthase and arginase in the induction of a Peyronie's-like condition in the rat. *J. Androl.* 2001, 22: 497-506
20. Bivalacqua, T.J., Dinner, E.K., Novak, T.E., Vohra, Y., Sikka, S.C., Champion, H.C., Kadowitz, P.J., Hellstrom, W.J.G.: A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J. Urol.* 2000, 163: 1992-1998
21. Border, W.A., Ruoslahti, E.: Transforming growth factor- β in diseases: the dark side of tissue repair. *J. Clin. Invest.* 1992, 90: 1-7
22. Brake, M.; Keller, H.; Lamade, F., Groh, R., Horsch, R.: Operative Korrektur der Penisdeviation. *Urologe*: 1999, 28: 264-269
23. Brock, G., Hsu, GL., Nunes, L., von Heyden, B., Lue, T.F.: The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. *J. Urol.* 1997, 157: 276-281
24. Burge, P.: Genetics of Dupuytren's disease. *Hand Clinics* 1999, 1 (Vol. 15): 63-71
25. Burnett, A.L.: Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J. Urol.* 1997, 157: 320-324
26. Butz, M., Teichert, H. M.: Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shock waves. *J. Urol.* 1998, 159 (suppl.): 118
27. Butz, M.: Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei Induratio penis plastica-Entwicklung und aktueller Stellenwert. *Akt. Urol.* 2001; 5 Suppl. 1: 55-57
28. Byström, J, Rubio, C. Induratio penis plastica. Peyronie's disease. Clinical features and etiology. *Scand. J. Urol.* 1975, 10: 12-20

29. Carrie, A.S., Faysal A.V., Knoedler, M.: Intralesional Injection of Interferon- α 2b Improves Penile Curvature in Men with Peyronie's Disease Independent of Plaque Location. *J. Urol.* 2015, 194, 1704-1707
30. Castiglione, F., Hedlund, P., Van der Aa, F., Bivalacqua, T.J., Rigatti, P., van Poppel, H., Montorsi, F., de Ridder D., Albersen, M.: Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *Eur. Urol.* 2013, 63: 551-560
31. Cavallini, G., Biagiotti, G., Koverech, A., Vitali, G.: Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int.* 2002, 89: 895-900
32. Cavallini, G., Biagiotti, G., Lo Giudice, C.: Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. *J. Androl.* 2012, 33: 381-388
33. Cerruto, M.A., D'Elia, C., Molinari, A., Cavicchioli, F.M., D'Amico, A., Artibani, W.: Animal experimental model of Peyronie's disease: a pilot study. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2013, 85: 28-33
34. Chaussy, C., Brendel, W., Schmiedt, E.: Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 2 1980: 1265-1268
35. Chen, T.Y.H., Zahran, A.R., Carrier, S.: Penile curvature associated with Scleroderma. *Urology* 2001, Nr.: 58: S. 282
36. Cheung, E., Clindinning, E., Lessard, L., Brock, G.: Five-year follow up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J. Sex. Med.* 2011; 8: 594-600
37. Chitale, S., Morsey, M., Swift, L., Sethia, K.: Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int.* 2010, 106: 1352-1356
38. Chung, E., Deyoung, L., Brock, G.B.: The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J. Sex. Med.* 2011, 8: 1472-1477
39. Colombo, F., Mantovani, F., Patelli, E.: Shock waves in la Peyronie's disease: Two years of experience. *Eur. Urol.* 1999, 35 (suppl.): 124
40. Cormio, L., Zizzi, V., Bettocchi, C., Beradi, B., Sblendorio, D., Traficante, A., Selvaggi, F.P.: Tunica albuginea application for the correction of penile curvature. *Scand. J. Urol.* 2002, 36: 307-310
41. Daitch, J.A., Angermeier, K.W., Montague, D.K.: Modified Corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. *J. Urol.* 1999, 162: 2006-2009
42. Davis, C.J.: The microscopic pathology of Peyronie's disease. *J. Urol.* 1997, 157: 282-284

43. De Serres, F.J.: Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-Antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002, 122: 1818-1829
44. Devine, C.J. JR., Somers, K.D., Jordan, G.H., Schlossberg, S.M.: Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J. Urol*. 1997, 157: 285-290
45. Diegelmann, R. F., Peterkofsky, B.: Inhibition of collagen secretion from bone and cultured fibroblasts by microtubular disruptive drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U*. 1972, 69: 892-896
46. Di Stasi, S.M., Giannantoni, A., Stephen, R.L., Capelli, G., Giurioli, A., Jannini, E.A., Vespasiani, G.: A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *J. Urol*. 2004, 171: 1605-1608
47. Douglas, C.R.: Epidemiology of Dupuytren's disease. *Hand Clinics* 1999, 15: 53-62
48. Ebbehoj, J., Metz, P.: New operation for "kummerik" (penile Curvature). *Urology* 1985, 26: 76-78
49. El-Gamel, A., Awad, M., Sim, E., Hasleton, P., Yonan, N., Egan, J., Deiraniya, A., Hutchinson, I.V.: Transforming growth factor-beta1 and lung allograft fibrosis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 1998, 13: 424-430
50. EL-Sakka, A.I., Bakircioglu, M.E., Bhatnagar, R.S., Yen, T.S., Dahiya, R., Lue, T.F.: The effects of colchicine on a Peyronie's-like condition in an animal model. *J. Urol*. 1999, 161: 1980-1983
51. El-Sakka, A.I., Hassoba, H.M., Pillarisetty, R.J., Dahiya, R., Lue, T.F.: Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor- β protein expression. *J. Urol*. 1997, 158: 1391-1394
52. EL-Sakka, A.I., Selph, C.A., Yen, T.S.B., Dahiya, R., Lue, T.F.: The effect of surgical trauma on rat tunica albuginea. *J. Urol*. 1998, 159: 1700-1707
53. Eriksson, S., Elzouki, A. N.: Alpha1-antitrypsin deficiency. *Baillière's Clin. Gastroenterol*. 1998, 12: 257-273
54. Essed, E.; Schroeder, F.H.: New surgical treatment of Peyronie disease. *Urology* 1985, 25: 580-582
55. Fahlenkamp, D., Damerow, M., Nippraschk, A.: Treatment with extracorporeal shock waves für Peyronie's disease. *Scand. J. Urol Nephrol*. 1999; 33 Suppl.: 15
56. Fahlenkamp, D., Lebentrau, S., Schindler B.: Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease (IPP): Four year experience with 141 patients in one center. *Scand. J. Urol. Nephrol*. 2001; 5 Suppl.: 20-21
57. Fitch, W.P. 3rd, Easterling, W.J., Talbert, R.L., Bordovsky, M.J., Mosier, M.: Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease--a placebo-controlled pilot study. *J. Sex. Med*. 2007, 4: 477-484

58. Gefen, A., Elad, D., Chen, J.: Biomechanical aspects of Peyronie's disease in development stages and following reconstructive surgeries. *Int. J. Impotence Res.* 2002, 14: 389-396
59. Gelbard, M.K., Dorey, F., James, K.: The natural history of Peyronie's disease. *J. Urol.* 1990, 144: 1376-1379
60. Gelbard, M., Goldstein, I., Hellstrom, W.J., McMahon, C.G., Smith, T., Tursi, J., Jones, N., Kaufman, G.J., Carson, C.C. 3rd.: Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J. Urol.* 2013, 190: 199-207
61. Gelbard, M., Lipshultz, L.I., Tursi, J., Smith, T., Kaufman, G., Levine, L.A.: Phase 2b study of the clinical efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* in patients with Peyronie disease. *J. Urol.* 2012, 187: 2268-2274
62. Gerdesmeyer, L., Maier, M., Haake, M., Schmitz, C.: Physikalisch-technische Grundlagen der extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT). *Orthopäde* 2002, 31: 610-617
63. Gholami, S.S., Gonzalez-Cadavid, N.F., Lin, C.S., Rajfer, J., Lue, T.F.: Peyronie's disease: a review. *J. Urol.* 2003, 169: 1234-1241
64. Gholami, S.S., Lue, T.F.: Peyronie's disease. *Urol. Clin. N. Am.* 2001, 28: 377-390
65. Gianneo, E., Nespoli, R., Conti, G., Comeri, G.: La Peyronie's disease (IPP) and extracorporal shock waves therapy (ESWT): Our experience. *J. Urol.* 1999, 161 (suppl): 205
66. Giebel, G.: Stoßwellenbehandlung am Skelettsystem. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag. 1999, 1: 121
67. Gontero, P., Di Marco, M., Giubilei, G., Bartoletti, R., Pappagallo, G., Tizzani, A., Mondaini, N.: Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. *J. Sex. Med.* 2009, 6: 558-566.
68. Gonzalez-Cadavid, N.F., Magee, T.R., Ferrini, M., Qian, A., Vernet, D., Rajfer, J.: Gene expression in Peyronie's disease. *Int. J. Impotence Res.* 2002, 14: 361-374
69. Gonzalez-Cadavid, N.F., Rajfer, J.: Treatment of Peyronie's disease with PDE5 inhibitors: an antifibrotic strategy. *Nat. Rev. Urol.* 2010, 7: 215-221
70. Greenfield, J.M., Shah, S.J., Levine, L.A.: Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J. Urol.* 2007, 177: 972-975
71. Gueneri, S., Stioui, S., Mantovani, F., Austoni, E., Simoni, G.: Multiple clonal chromosome abnormalities in Peyronie's disease. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1991, 52: 181-185
72. Gur, S., Limin, M., Hellstrom, W.J.: Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin. Pharmacotherapy.* 2011, 12: 931-944

73. Hamm, R., McLarty, E., Ashdown, J., Natale, S., Dickinson, A.: Peyronie's disease-the Plymouth experience of extracorporeal shockwave treatment. *BJU Int.* 2002, 87: 849-852
74. Hashimoto, K., Hisasue, S., Kato, R., Kobayashi, K., Shimizu, T., Tsukamoto, T...: Outcome analysis for conservative management of Peyronie's disease. *Int. J. Urol.* 2006, 13: 244-247
75. Hatzichristodoulou, G., Meisner, C., Gschwend, J.E., Stenzl, A., Lahme, S.: Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J. Sex. Med.* 2013 Nov; 10(11): 2815-21
76. Hauck, E. W., Altinkilic, B. M., Ludwig, M., Ludecke, G., Schroeder-Printzen, I., Arens, C.: Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease. First results of a case-controlled approach. *Eur. Urol.* 2000, 38: 663-670
77. Hauck, E.W., Diemer, T., Weidner, W.: Induratio penis plastica, konservative und operative Therapie. *Urologe* 2006; 45: 243-259
78. Hauck, E.W., Domann, E., Hauptmann, A., Weidner, W., Chakraborty, T., Hossain, H.M.: Prospective analysis of 16S rDNA as a highly sensitive marker for bacterial presence in Peyronie's disease plaques. *J. Urol.* 2003, 170: 2053-2056
79. Hauck, E.W., Hauptmann, A., Bschleipfer, T., Schmelz, H.U., Altinkilic, B.M., Weidner, W.: Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease – results of a prospective approach. *J. Urol.* 2004, 171: 296-299
80. Hauck, E.W., Heitz, M., Schreiter, F., Weidner, W.: Induratio penis plastica. *Aktuel. Urol.* 1999, 30: 386-404
81. Hauck, E.W., Schmelz, H.U., Diemer, T., Hackstein, N., Fenchel, K., Weidner, W., Knoblauch, B.: Epithelioid sarcoma of the penis – a rare differential diagnosis of Peyronie's disease. *Int. J. Impotence Res.* 2003, 15: 378-382
82. Hauck, E.W., Schroeder-Printzen, I., Weidner, W.: Rationelle Diagnostik der erektilen Dysfunktion. *Urologe A.* 1998, 37: 495-502
83. Hauck, E. W., Weidner, W.: Francois de la Peyronie and the disease named after him. *Lancet* 2002, 357: 2049-2051
84. Hellstrom, W.J.: Medical management of Peyronie's disease. *J. Androl.* 2009, 30: 397-405
85. Hellstrom, W.J., Bivalacqua, T.J.: Peyronie's disease: Etiology, medical and surgical therapy. *J. Androl.* 2000, 21: 347-35
86. Hellstrom, W.J., Kendirci, M., Matern, R., Cockerham, Y., Myers, L., Sikka, S.C., Venable, D., Honig, S., McCullough, A., Hakim, L.S., Nehra, A., Templeton, L.E., Pryor, J.L.: Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J. Urol.* 2006, 176: 394-398

87. Helweg, G.: Die Wertigkeit bildgebender Verfahren in der Diagnostik und Therapie der Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit). *Urologe A* 1992, 31: 19-23
88. Helweg, G., Judmaier, W., Buchberger, Wicke, K., Oberhauser, H., Knapp, R., Ennemoser, O., zur Nedden, D.: Peyronie's disease: MR findings in 28 patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1992, 158: 1261-1264
89. Husain, J., Lynn, N.N., Jones, D.K., Collins, G.N., O'Reilly, P.H.: Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease using EDAP LT-02; preliminary results. *Int. J. Urol.* 2000; 86: 466
90. Iacono, F., Barra, S., De Rosa, G., Boscaino, A., Lotti, T.: Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction. *J. Urol.* 1993, 150: 1806-1809
91. Inal, T., Tokatli, Z., Akand, M., Ozdiler, E., Yaman, O.: Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology.* 2006, 67: 1038-1042
92. Iro, H., Nitsche, N., Schneider, H. T., Waitz, G., Ell, C.: Extracorporeal shockwave lithotripsy of salivary gland stones. *Lancet* 1989, 2: 115
93. Jarow, J.P., Lowe, F.C.: Penile Trauma: An etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J. Urol.* 1997, 158: 1388-1390
94. Jordan, G.H.: The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J. Sex. Med.* 2008, 5: 180-187
95. Jordan, G.H., Angermeier, K.W.: Preoperative evaluation of erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery for Peyronie's disease: correlation with postoperative results. *J. Urol.* 1993, 150: 1138-1142
96. Kadioglu, A., Tefekli, A., Erol, B., Oktar, T., Tunc, M., Tellaloglu, S.: A Retrospective Review of 307 Men With Peyronie's Disease. *J. Urol.* 2002, 168: 1075-1079
97. Kalsi, J., Minhas, S., Christopher N., Ralph, D.: The results of plaque incision and venous grafting (Lue procedure) to correct the penile deformity of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2005; 95: 1029-33.
98. Kelâmi, A.: Autophotography in evaluation of functional penile disorders. *Urology* 1983, 21: 628-629
99. Kelâmi, A., Pryor, J.P., Hubinont, P.O.: Peyronie's disease. *Operative Andrology 1. Progress in Reproductive Biology and Medicine* 1983, 9: 1-4
100. Kelly, J., Kovacs, E.J. Nicholson, K.: Transforming growth factor- β production by lung macrophages and fibroblasts. *Chest.* 1991, 99: 85
101. Kiyota, H., Ohishi, Y., Asano, K., Hasegawa, N., Madarame, J., Miki, K., Kato, N., Kimura, T., Ishiyama, T., Maeda, S., Shimomura, T., Shiono, Y., Miki, J.: Extracorporeal

- shock wave treatment for Peyronie's disease using EDAP LT-02; preliminary results. *Int. J. Urol.* 2002, 9: 110-113
102. Klevmark, B., Andersen, M., Schultz, A., Talseth, T.: Congenital and acquired curvature of the penis treated surgically by plication of the tunica albuginea. *Br. J. Urol.* 1994, 74: 501-506
103. Knispel, H.H., Gonnermann, D., Hyland, H.: Modified surgical technique to correct congenital and acquired penile curvature. *Eur. Urol.* 1991, 20: 107-112
104. Kraus, M., Reinhart, E., Krause, H., Reuther, J.: Niederenergetische extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) zur Behandlung von Myogelosen des M. masseter. *Mund Kiefer Gesichtschirurgie* 1999, 3: 20-23
105. Krause, H.: Physik und Technik medizinischer Stoßwellensysteme. Rompe, J. D. (ed.) *Extrakorporale Stoßwellentherapie - Grundlagen, Indikation, Anwendung.* Weinheim: Chapman & Hall. 1997, 15-34
106. Lahme, S., Zimmermann, R., Lenk, S., Claussen, C., Stenzl, A.: Plaque formation in Peyronie's disease: Comparison of the clinical findings by means of magnetic resonance tomography vs. sonography. *Eur. Urol. Supplement* 2004, 2 (Vol. 3): 186 abstract 734
107. La Pera, G., Pescatori, E.S., Calabrese, M., Boffini, A., Colombo, F., Andriani, E., Natali, A., Vaggi, L., Catuogno, C., Giustini, M., Taggi, F.: Peyronie's disease: Prevalence and association with cigarette smoking. *Eur. Urol.* 2001, 40: 525-530
108. Laurence, A., Levine, L.A., Cuzin, B., Jones, N.A., Liu, G., Kaufman, G.J., Tursi, J.P., Ralph, D.J.: Clinical Safety and Effectiveness of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection in Patients with Peyronie's Disease: A Phase 3 Open-Label Study; 2014 *International Society of Sexual Medicine, J. Sex. Med.* 2015, 12: 248-258
109. Le Bret, T., Loison, G., Hervé, J. M., Mc Eleny, K.R., Lugagne, P.M., Yonneau, L., Orsoni, J.L., Saporta, F., Buteau, M., Botto, H.: Extracorporeal Shock Wave Therapy In The Treatment Of Peyronie's Disease: Experience With Standard Lithotripter (Siemens Multiline). *Urology* 2002, 59: 657-661
110. Leffell, M.S.: Is there an immunogenetic basis for Peyronie's disease? *J. Urol.* 1997, 157: 295-297
111. Leffell, M.S., Devine, C.J. JR., Horton, C.E.: Non-association of Peyronie's disease with HLA B7 cross-reactive antigens. *J. Urol.* 1982, 127: 1223-1224
112. Leopardi, O., Colombo, F., Frigo, B.: Immunohistochemical and quantitative study of mast cells in la Peyronie's disease. *Eur. Urol.* 2000, 37, 176-182
113. Levine, L.A., Estrada, C.R., Shou, W., Cole, A.: Tunica albuginea tissue analysis after electromotive drug administration. *J. Urol.* 2003, 169: 1775-1778
114. Levine, L.A., Latchamsetty, K.C.: Treatment of erectile dysfunction in patients with Peyronie's disease using sildenafil citrate. *Int. J. Impot. Res.* 2002, 14: 478-482

115. Levine, L.A., Lenting, L.E.: A surgical algorithm for the treatment of Peyronie's disease. *J. Urol.* 1997, 158: 1362-1366
116. Levine, L.A., Merrick, P.F., Lee, R.C.: Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J. Urol.* 1994, 151: 1522-1524
117. Levine, L.A., Newell, M., Taylor, F.L.: Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *J. Sex. Med.* 2008, 5: 1468-1473
118. Levine, L.A., Rybak, J., Corder C.: Peyronie's Disease Plaque Calcification-Prevalence, Time to Identification, and Development of a New Grading Classification. *J. Sex. Med.* 2013 Dec
119. Licht, M.R., Lewis, R.W.: Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J. Urol.* 1997, 158:460-463
120. Lindsay, M.B., Schain, D.M., Grambsch, P., Benson, R.C., Beard, C.M., Kurland, L.T.: The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J. Urol.* 1991, 146: 1007-1009
121. Loew, M., Rompe, J.-D.: Stoßwellenbehandlung bei orthopädischen Erkrankungen. Grifka, J. (ed.) Bücherei des Orthopäden. Beihefte zur Zeitschrift für Orthopädie. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag. 1991, 71: 1-11
122. Lokhandwalla, M., Sturtevant, B.: Fracture mechanics model of stone comminution in ESWL and implications for tissue damage. *Phys. Med. Biol.* 2002, 45: 1923-1940
123. Lue, T.F.: Peyronie's disease: an anatomically-based hypothesis and beyond. *Int. J. Impotence Res.* 2002, 14: 411-413
124. Lue, T.F., El-Sakka, A.L.: Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: Technique. *J. Urol.* 1998; 160: 2149-2152
125. Maier, M., Kertschanska, S., Grolms, N., Knorr, H., Schmitz, C.: Selektive partielle Denervation nach ESWT am Stütz- und Bewegungsapparat – Ergebnisse einer tierexperimentellen Untersuchung. Kurzreferate der Vorträge der 52. Jahrestagung der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden e.V., 29. April - 2. Mai 2004 in Baden- Baden. Uelzen: Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH. S. 77
126. Maier, M., Milz, S., Wirtz, D. C., Rompe, J.D., Schmitz, C.: Grundlagenforschung zur Applikation extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat. *Orthopäde* 2002, 31: 667-677
127. Manikandan, R., Islam, W., Srinivasan, V., Evans, C.M.: Evaluation Of Extracorporal Shock Wave Therapy In Peyronie's Disease. *Urology* 2002, 60: 795-800
128. Martin, D.J., Badwan, K., Parker, M., Mulhall, J.P.: Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol.* 2002, 168: 2483-2485

129. Martin, K., Gelbard, M., Chagan, L.: Collagenase Clostridium histolyticum for the Treatment of Peyronie's Disease: The Development of this Novel Pharmacologic Approach; 2015 International Society of Sexual Medicine, J. Sex. Med. 2015, 12: 1481-1489
130. Mehrsai, A.R., Namdari, F., Salavati, A., Dehghani, S., Allameh, F., Pourmand, G.: Comparison of transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone versus intra-lesional injection for Peyronie's disease. *Andrology* 2013, 1: 129-132
131. Melzack, R., Wall, P.D.: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965, 150: 971-979
132. Michel, M. S., Braun, P., Sazova, O., Kohrmann, K.U., Alken, P.: Shock-wave therapy for the treatment of Peyronie's disease: First clinical investigation for the objective determination of deviation improvement by means of artificial erection. *J. Urol.* 1999, 161 (suppl): 262
133. Michel, M.S., Ptaschky, T., Musial, A.: Stoßwellentherapie der Induratio penis plastica: 18 Monate Follow-up einer prospektiven Studie zur standardisierten Objektivierung der Symptomveränderung mittels artifizieller Erektion. *Akt. Urol.* 2001: 32 Suppl.: 68-71
134. Mirone, V., Imbimbo, C., Palmieri, A., Longo, N., Fusco, F., Tajana, G.: A new biopsy technique to investigate Peyronie's disease associated histologic alterations: results with two different forms of therapy. *Eur. Urol.* 2002, 42: 239-244
135. Montosori, F., Guazzoni, G., Bergamaschi, F., Consonni, P., Rigatti, P., Pizzini, G., Miani, A.: Vascular abnormalities in Peyronie's disease: the role of color doppler sonography. *J. Urol.* 1994, 151: 373-375
136. Montorsi, F., Salonia, A., Guazzoni, G., Barbieri, L., Colombo, R., Brausi, M., Scattoni, V., Rigatti, P., Pizzini, G.: Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: preliminary results. *J. Androl.* 2000, 21: 85-90
137. Montorsi, F., Salonia, A., Maga, T., Bua, L., Guazzoni, G., Barbieri, L., Barbagli, G., Chiesa, R., Pizzini, G., Rigatti, P.: Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting of Peyronie's disease. *J. Urol.* 2000; 160: 2047-2049
138. Montorsi, F., Salonia, A., Briganti, A.: Five years follow-up of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J. Urol.* 2004; 171: 331
139. Moreland, R.B., Nehra, A.: Pathophysiology of Peyronie's disease. *Int. J. Impotence Res.* 2002, 14: 406-410
140. Moreland, R.B., Traish, A., McMillin, M.A., Smith, B., Goldstein, I., Saenz de Tejada, I.: PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor- β 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J. Urol.* 1995, 153: 826-840
141. Moskovic, D.J., Alex, B., Choi, J.M., Nelson, C.J., Mulhall, J.P.: Defining predictors of response to intralesional verapamil injection therapy for Peyronie's disease. *BJU Int.* 2011, 108: 1485-1489
142. Mulhall, J. P.: Expanding the paradigm for plaque development in Peyronie's disease. *Int. J. Impot. Res.* 2003, 15 (suppl): 93-102

143. Mulhall, J.P., Hall, M., Broderick, G.A., Incrocci, L.: Radiation therapy in Peyronie's disease. *J. Sex. Med.* 2012, 9: 1435-1441
144. Mulhall, J.P., Thom, J., Lubrano, T., Shankey, T.V.: Basic fibroblast growth factor expression in Peyronie's disease. *J. Urol.* 2001, 165: 419-42
145. Mufti, G.R., Aitchison, M., Bramwell, S.P., Paterson, P.J., Scott, R.: Corporeal plication for surgical correction of Peyronie's disease. *J. Urol.* 1990, 144: 281-283
146. Nachtheim, D.A., Rearden, A.: Peyronie's disease is associated with an HLA class II antigen, HLA-DQ5, implying an autoimmune etiology. *J. Urol.* 1996, 156: 1330-1334
147. Nehra, A., Gettman, M.T., Nugent, M., Bostwick, D.G., Barrett, D.M., Goldstein, I., Krane, R.J., Moreland, R.B.: Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. *J. Urol.* 1999, 162, 910-916
148. Neuland, H., Duchstein, H. J., Wie, P.M.: Grundzüge der molekularen Wirkung der extrakorporalen Stoßwellentherapie am menschlichen Organismus – Invitro- und In-vivo-Untersuchung. *Orthopädische Praxis* 2004, 9: 488-492
149. Nooter, R.I., Bosch, J.L.H.R., Schroeder, F.H.: Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. *Br. J. Urol.* 1994, 74: 497-500
150. Nöske, H.D., Hauck, E.W.: Morbus LaPeyronie aus historischer Sicht. *Akt. Urol.* 2001, 32 (suppl 1): 2-6
151. Nyberg, L.M. JR., Bias, W.B., Hochberg, M.C., Walsh, P. C.: 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
152. Oeynhausien, D., Oelbracht, K.; Zumbé, J.: Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in the treatment of Peyronie's disease. *Akt. Urol.* 2001; 32: 58
153. Ohtori, S., Inoue, G., Mannoji, C., Saisu, T., Takahashi, K., Mitsunashi, S., Wada, Y., Takahashi, K., Yamagata, M., Moriya, H.: Shock wave application to rat skin induces degeneration and reinnervation of sensory nerve fibres. *Neurosci. Lett.* 2003, 315: 57-60
154. O'Malley, C.D.: *Andreas Vesalius of Brussels (1514-1564)*. University of California Press, Berkeley and Los Angeles. 1965, 468
155. Palmieri, A., Imbimbo, C., Creta, M., Verze, P., Fusco, F., Mirone, V.: Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *Int. J. Androl.* 2012, 35: 190-195

156. Palmieri, A., Imbimbo, C., Longo, N., Fusco, F., Verze, P., Mangiapia, F., Creta, M., Mirone, V.: A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur. Urol.* 2009, 56: 363-369
157. Paulis, G., Brancato, T., D'Ascenzo, R., De Giorgio, G., Nupieri, P., Orsolini, G., Alvaro, R.: Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology* 2013, 1: 120-128
158. Paulis, G., Cavallini, G., Brancato, T., Alvaro, R.: Peironimev-Plus® in the treatment of chronic inflammation of tunica albuginea (Peyronie's disease). Results of a controlled study. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2013, 12: 61-67
159. Pavone, C., Napoli, G., Caruana, G., Alonge, V., Usala, M., Abbadessa, D.: Safety and tolerability of local treatment with iloprost, a prostacyclin analogue, in patients with Peyronie's disease: a phase I study. *BJU Int.* 2012, 110: 117-121
160. Perimenis, P., Athanasopoulos, A., Gyftopoulos, K., Katsenis, G., Barbaliias, G.: Peyronie's disease: Epidemiology and clinical presentation in 134 cases. *Int. Urol. Nephrol.* 2001, 32: 691-694
161. Pigozzi, F., Giombini, A., Parisi, A., Casciello, G., Di Salvo, V., Santori, N., Mariani, P.P.: The application of shock-waves therapy in the treatment of resistant chronic painful shoulder. A clinical experience. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 2002, 40: 356-361
162. Poli, G., Parola, M.: Oxidative damage and fibrogenesis. *Free. Radic. Bio. I. Med.* 1997, 22: 287-305
163. Porst, H.: Corporoplasty in congenital and acquired penile deviations: technique and outcome in 62 patients. *Urologe* 1989, 28: 168-171
164. POTABA-GLENWOOD®, Kapseln 500 mg/3 g, Wirkstoff: Kalium-4-aminobenzoat, Gebrauchsinformation: Information für Patienten, Juli 2015
165. Poulsen, J.; Kikeby, H.J.: Treatment of penile curvature: a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with Nesbit procedure. *Br. J. Urol.* 1995, 75: 370-374
166. Prieto Castro, R.M., Leva Vallejo, M.E., Regueiro Lopez, J.C., Anglada Curado, F.J., Alvarez Kindelan, J., Requena Tapia, M.J.: Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2003, 91: 522-524
167. Pryor, J.P.; Fitzpatrick, J.M.: A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J. Urol.* 1979, 122: 622-623
168. Pryor, J.P., Ralph, D.J.: Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int. J. Impotence Res.* 2002, 14: 414-417
169. Ralph, D.J.; Al-Akraa, M.; Pryor, J.P.: The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J. Urol.* 1995, 154: 1362-1363

170. Ralph, D.J., Gonzalez-Cadavid, N, Mirone, V., Perovic, S., Sohn, M., Usta, M., Levine, L.: The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J. Sex. Med.* 2010, 7: 2359-2374
171. Ralph, D.J., Mirakian, R., Pryor, J.P., Bottazzo, G.F.: The immunological features of Peyronie's disease. *J. Urol.* 1996, 155: 159-162
172. Ralph, D.J., Schwartz, G., Moore, W., Pryor, J.P., Ebringer, A., Bottazzo, G.F.: The genetic and bacteriological aspects of Peyronie's disease. *J. Urol.* 1997, 157: 291-294
173. Rehman, J., Benet, A., Melman, A.: Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology* 1998, 51: 620-626
174. Rehmann, J.; Benet, A.; Minsky, L.S., Melman, A.: Results of the surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). *J. Urol.* 1997, 157: 1288-1291
175. Relman, D.A.: Universal bacterial 16S rDNA amplification and sequencing. Persing, D.H., Smith, T.F., Tenover, F.C. et al. (EDS): *Diagnostic molecular microbiology: principles and applications.* Mayo Foundation, Rochester, 1993, 489-496
176. Rhoden, E.L., Buselato, L.G., Ting, H.Y.: Is there any association between Peyronie's disease and serum collagen markers? *Int. J. Impotence Res.* 2000, 12: 302-304
177. Riedl, C.R., Plas, E., Engelhardt, P. et al.: Iontophoresis for treatment of Peyronie's disease. *J. Urol.* 2000, 163: 95-99
178. Rompe, J.-D.: *Extrakorporale Stoßwellentherapie – Grundlagen, Indikation, Anwendung.* Weinheim: Chapman & Hall 1997
179. Rompel, R., Mueller-Eckhardt, G., Schroeder-Printzen, I., Weidner, W.: HLA antigens in Peyronie's disease. *Urol. Int.* 1994, 52: 34-37
180. 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: 104-106
181. Rosen, R., Catania, J., Lue, T., Althof, S., Henne, J., Hellstrom, W., Levine, L.: Impact of Peyronie's disease on sexual and psychosocial functioning: qualitative findings in patients and controls. *J. Sex. Med.* 2008, 5: 1977-84
182. Rote Liste, Die Rote Liste® Service GmbH, 2018: 1201
183. Safarinejad, M.R.: Efficacy and safety of omega-3 for treatment of early-stage Peyronie's disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study. *J. Sex. Med.* 2009, 6: 1743-1754
184. Safarinejad, M.R.: Safety and efficacy of coenzyme Q10 supplementation in early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Int. J. Impot. Res.* 2010, 22: 298-309

185. Safarinejad, M.R.: Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Impot. Res.* 2004, 16: 238-243
186. Safarinejad, M.R., Asgari, M.A., Hosseini, S.Y., Dadkhah, F.: Double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int.* 2010, 106: 240-248
187. Safarinejad, M.R., Hosseini, S.Y., Kolahi, A.A.: Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J. Urol.* 2007, 178: 1398-1403
188. Saß, W., Bräunlich, M., Dreyer, H., Folberth, W., Priesmeyer, H., Seifert, J.: The mechanism of stone desintegration by shock waves. *Ultrasound in Med. and Biol.* 1992, 17: 239-243
189. Saß, W., Matura, E., Dreyer, H., Folberth, W., Seifert, J.: Lithotripsie- Mechanismen des Fragmentationsvorganges bei fokussierten Stoßwellen. *Elektromedica* 1993, 61: 2-12
190. Sassine, A.M., Wespes, E., Schulmann, C.C.: Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years` experience. *Urology* 1994, 44: 419-421
191. Sauerbruch, T., Delius, M., Paumgartner, G., Holl, J., Wess, O., Weber, W., Hepp, W., Brendel, W.: Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *N Engl J Med* 1986, 314: 818-822
192. Sauerbruch, T., Holl, J., Sackmann, M., Werner, R., Wotzka, R., Paumgartner, G.: Disintegration of a pancreatic duct stone with extracorporeal shock waves in a patient with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1987, 19: 207-208
193. Sauerbruch, T., Stern, M.: Fragmentation of bile duct stones by extracorporeal shock waves. A new approach to biliary calculi after failure of routine endoscopic measures. *Gastroenterology* 1989, 96: 146-152
194. Sautter, T., Bangerter, U., Sulser, T.: Extracorporeal shockwave (ESW) as a new effective treatment in Peyronie's disease. *Eur. Urol.* 2001; 35 Suppl.: 24
195. Schelling, G., Delius, M., Gschwender, M., Grafe, P., Gambihler, S.: Extracorporeal shock waves stimulate frog sciatic nerves indirectly via a cavitationmediated mechanism. *Biophys. J.* 1994, 66: 133-140
196. Schiavino, D., Sasso, F., Nucerra, E., Alcini, E., Gulino, G., Milani, A., Patriarca, G.: Immunologic findings in Peyronie's disease: a controlled study. *Urology* 1997, 50: 764-768
197. Schneider, H. J., Rugendorff, E. W., Rohrborn, C.: Pathogenesis, diagnosis and therapy of induratio penis plastica (IPP). *Int. Urol. Nephrol.* 1985, 17: 235-244
198. Schroeder-Printzen, I., Hauck, E.W., Weidner, W.: New aspects in Peyronie's disease - a mini review. *Andrologia* 1999, 31, 31-35

199. Schultheiss, D., Meschi, M.R., Hagemann, J., Truss, M.C., Stief, C.G., Jonas, U.: Congenital and acquired penile deviation treated with the Essed Plication method. *Eur. Urol.* 2000; 38: 167-171
200. Schwarzer, U., Sommer, F., Klotz, T., Braun, M., Reifenrath, B., Engelmann, U.: The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int.* 2001, 88: 722-730
201. Serefoglu, E.C., Hellstrom, W.J.: Treatment of Peyronie's disease: 2012 update. *Curr. Urol. Rep.* 2011, 12: 444-452
202. Shepler, P., Schubert, J.: Die Wertigkeit nichtinvasiver Diagnostikverfahren zur Klassifikation der Induratio penis plastica. *Radiol. Diag.* 1987, 28: 363-368
203. Shimpi, R.K., Jain, R.J.: Role of extracorporeal shock wave therapy in management of Peyronie's disease: A preliminary report. *Urol. Ann.* 2016 Oct-Dec.: 8(4): 409-417
204. Shirazi, M., Haghpanah, A.R., Badiie, M., Afrasiabi, M.A., Haghpanah, S.: Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int. Urol. Nephrol.* 2009, 41: 467-471
205. Smith, J.F., Shindel, A.W., Huang, Y.C., Clavijo, R.I., Flechner, L., Breyer, B.N., Eisenberg, M.L., Lue, T.F.: Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J. Androl.* 2011, 13: 322-325
206. Soh, J., Kawauchi, A., Kanemitsu, N., Naya, Y., Ochiai, A., Naitoh, Y., Fujiwara, T., Kamoi, K., Miki, T.: Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. *J. Sex. Med.* 2010, 7: 3743-3749
207. Somers, K.D., Dawson, D.M.: Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J. Urol.* 1997, 157: 311-315
208. Somers, K.D., Sismour, E.N., Wright, G.L., Devine, C.J., Gilbert, D.A., Horton, C.E.: Isolation and characterization of collagen in Peyronie's disease. *J. Urol.* 1989, 141: 629-631
209. Somers, K.D., Dawson, D.M., Wright, G.L.JR.: Cell culture of Peyronie's disease plaque and normal penile tissue. *J. Urol.* 1982, 127: 585-588
210. Sommer, F., Schwarzer, U., Wassmer, G., Bloch, W., Braun, M., Klotz, T., Engelmann, U.: Epidemiology of Peyronie's disease. *Int. J. Impot. Res.* 2002, 14: 379-383
211. Srirangam, S.J., Manikandan, R., Hussain, J.: Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *Endouro.* Volume 20, 2006, 11: 880-884
212. Steinbach, P., Hofstaedter, F., Nicolai, H., Roessler, W., Wieland, W.: Determination of the energy-dependent extent of vascular damage caused by high energy shock waves in an umbilical cord model. *Urol. Res.* 1993, 21: 279-282
213. Stewart, S., Malto, M., Sandberg, L., Colburn, K. K.: Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease. *J. Urol.* 1994, 152: 105-106

214. Strebel, R.T., Suter, S., Sautter, T., Hauri, D.: Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *International Journal of Impotence Research* 2004 volume 16, pages 448–451
215. Sunil, K., Case, A.J., Vincent, M.: Intralesion injection of alpha-Interferon-2b in the treatment of Peyronie's disease. In. *J. Urol.* 1998, 159 (suppl. 5): 117
216. Teloken, C., Rhoden, E.L., Grazziotin, T.M., Ros, C. T., Sogari, P. R., Souto, C. A.: Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J. Urol.* 1999, 162: 2003-2005
217. Thioun, N., Missirliu, A., Zerbib, M., Larrouy, M., Dje, K., Flam, T., Debré, B.: Corporal plication for surgical correction of penile curvature. *Eur. Urol.* 1998, 33: 401-404
218. Trost, L.W., Ates, E., Powers, M., Sikka, S., Hellstrom, W.J.: Outcomes of intralesional interferon- α 2B for the treatment of Peyronie disease. *J. Urol.* 2013, 190: 2194-2199
219. Van Der Water, L.: Mechanisms by which fibrin and fibronectin appear in healing wounds: implications for Peyronie's disease. *J. Urol.* 1997, 157: 306-310
220. Vosshenrich, R., Schroeder-Printzen, I., Weidner, W., Fischer, U., Funke, M., Ringert, R.H.: Value of magnetic resonance imaging in patients with penile induration (Peyronie's disease). *J. Urol.* 1995, 153: 1122-1125
221. Wahl, S.H.: Inflammation and growth factors. *J. Urol.* 1997, 157: 303-305
222. Weidner, W., Hauck, E.W., Schnitker, J.: Peyronie's Disease Study Group of Andrological Group of German Urologists. Potassium paraaminobenzoate (POTABA®) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur. Urol.* 2005, 47: 530-535
223. Weidner, W., Schroeder-Printzen, I., Weiske, W.H., Vosshenrich, R.: Sexual dysfunction in Peyronie's disease: an analysis of 222 patients without previous local plaque therapy. *J. Urol.* 1997, 157: 325-328
224. Wess, O.: Physikalische Grundlagen der extrakorporalen Stoßwellentherapie. *J. Miner. Stoffwechsel* 2004, 11: 7-18
225. Willscher, M.K., Novicki, D.E., Cwazka, W.F.: Association of HLA-B27 antigen with retroperitoneal fibrosis. *J. Urol.* 1978, 120: 681
226. Willscher, M.K., Cwazka, W.F., Novicki, D.E.: The association of histocompatibility antigens of the B7 cross-reacting group with Peyronie's disease. *J. Urol.* 1979, 122: 34-35

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
APSC	Adipose Tissue Derived Stem Cells
AUA	American Urological Association
CCH	Collagenase Clostridium histolyticum
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DICC	Dynamische Infusionskavernosometrie und –graphie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin
ED	erektile Dysfunktion
EMDA	Electromotive Drug Application
ESWT	Extrakorporale Stoßwellentherapie
HADS	Hospital Anxiety and Depression Score
HLA	Human Leukocyte Antigen
I.E.	internationale Einheiten
IEFF	International Index of Erectile Function
IgM	Immunglobulin M
iNO	Stickoxidsynthese
IFN	Interferone
IPP	Induratio penis plastica
LE	Lupus erythematoses
LTT	Lymphocytentransformationstest

MCP	Monocyte Chemotactic Protein
mg	Milligram
MHz	Megahertz
mJ/mm ²	Millijoule/Quadratmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
PABA	p-Aminobenzonsäure
PCR	Polymerasekettenreaktion
PLC	Propionyl-L-Carnitin
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PTX	Pentoxiphylin
QoL	Quality of Life
rDNA	ribosomale Desoxyribonukleinsäure
ROS	Reactive Oxygen Species
SKAT	Schwellkörperautoinjektionstherapie
s.c.	subkutan
Tab	Tabelle
TGF	Transforming Growth Factor
µg	Mikrogramm

Erfassungsbogen

ESWT

Patientendaten:

Untersuchungsdatum:

Anamnese:

	Trauma
	Injektionstherapie (SKAT?)
	Infektionen

Nebenerkrankungen:

(Diabetes, Hypertonie, Hyperurikämie, etc.)

Voroperationen:

Medikamente:

Alkohol:

Rauchen:

objektive Kriterien

Induration

I 1	knorpelig	
I 2	fibrös	
I 3	kalzifiziert	

Anzahl der Plaques

N 1	1	
N 2	2	
N 3, etc.	3 und mehr	

Größe der Plaques

T 1	< 1,5 cm	
T 2	1,5 - 3 cm	
T 3	< 3 cm	

Deviation

D 1	≤ 30	
D 2	> 30 ≤ 60	
D 3	> 60	

Lokalisation der Plaques

D	dorsal	
V	ventral	
L l	lateral links	
L r	lateral rechts	
C	Glans	
S	Schaft	
B	Basis	

Unterschrift/Stempel

subjektive Kriterien

Schmerz

P +	schmerzhaft	
P -	nicht möglich	

Penetration

PN +	möglich	
PN +/-	schwierig	
PN -	unmöglich	

erektile Dysfunktion

Sonstiges

ESWT-Protokoll

Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz gGmbH
Klinik für Urologie
Zeisigwaldstraße 101
09130 Chemnitz

Patientendaten:

Behandlungsdatum:

1. Energie (mJ/mm²)

2. Stoßwellenzahl

3. Frequenz (Hz)

Nachbehandlung:

Besonderheiten:

Unterschrift/Stempel

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, David Wahl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Der Stellenwert der ESWT in der Behandlung der Induratio penis plastica“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Ort, Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Nicht zutreffend, da noch keine Teile der Arbeit publiziert wurden.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Chemnitz den:.....

Danksagung

Nach Beendigung der Arbeit gilt mein besonderer Dank:

Im Besonderen danke ich meiner Frau **Maria**, Fachärztin für HNO, für das geschenkte Vertrauen, ihren vielen Ratschlägen, Verbesserungsideen und ihrer großen Geduld. Ihr widme ich diese Arbeit.

Herrn **Prof. Dr. med. Dirk Fahlenkamp**, Chefarzt der Klinik für Urologie des Bethanienkrankenhauses Chemnitz, für die Überlassung des interessanten Themas und die bewiesene Geduld.

Herrn Oberarzt **Dr. med. Hanjo Belz** für die kompetente Unterstützung hinsichtlich Korrektur und Verbesserungsvorschlägen, sowie seinem mehrfach erhobenen Zeigefinger.

Frau Oberärztin **Dr. med. Ulrike Lorenz** für das mehrfache Korrekturlesen, sowie ihren immerwährenden, mahnenden Worte.

Herrn **Dr. med. Steffen Lebentrau**, Chefarzt der Klinik für Urologie der Ruppiner Kliniken in Neuruppin, für die Bereitstellung der Daten aus seiner Klinik.

Auch danke ich meinen Eltern für die aufbauenden Worte aus der Ferne.