

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
am Biederstein der Technischen Universität München  
(Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

## **Röntgenweichstrahltherapie bei benignen Dermatofibromatosen**

-

## **Fragebogen-gestützte Nachuntersuchung bei Morbus Dupuytren und Induratio penis plastica**

Tobias René Anzeneder

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. B. Eberlein
2. Univ.-Prof. Dr. M. W. Ollert

Die Dissertation wurde am 11.04.2011 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 20.07.2011 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

|           |                                                           |           |
|-----------|-----------------------------------------------------------|-----------|
|           | Verzeichnis der Abkürzungen                               | 5         |
| <b>1.</b> | <b>Einleitung</b>                                         | <b>6</b>  |
| 1.1.      | Geschichtliches                                           | 7         |
| 1.1.1.    | Morbus Peyronie                                           | 7         |
| 1.1.2.    | Morbus Dupuytren                                          | 8         |
| 1.1.3.    | Fibromatosen                                              | 10        |
| 1.1.4.    | Strahlentherapie                                          | 13        |
| 1.2.      | Klinik der Dermatofibromatosen                            | 18        |
| 1.3.      | Therapie                                                  | 43        |
| 1.4.      | Problemstellung                                           | 45        |
| <b>2.</b> | <b>Material und Methodik</b>                              | <b>47</b> |
| 2.1.      | Methode der Bestrahlung                                   | 47        |
| 2.2.      | Patientengut und Datenerhebung                            | 54        |
| 2.3.      | Statistische Auswertung                                   | 56        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b>                                         | <b>60</b> |
| 3.1.      | Morbus Dupuytren                                          | 60        |
| 3.1.1.    | Verteilung der Geschlechter                               | 60        |
| 3.1.1.1.  | Gesamtkollektiv                                           | 60        |
| 3.1.1.2.  | Fragebogenkollektiv                                       | 60        |
| 3.1.2.    | Altersverteilung                                          | 61        |
| 3.1.2.1.  | Gesamtkollektiv                                           | 61        |
| 3.1.2.2.  | Fragebogenkollektiv                                       | 62        |
| 3.1.3.    | Dauer der Strahlentherapie                                | 63        |
| 3.1.4.    | Familiäre Häufung                                         | 63        |
| 3.1.5.    | Koinzidenz anderer Dermatofibromatosen                    | 64        |
| 3.1.6.    | Komorbidität und ätiologische Untersuchungen              | 65        |
| 3.1.6.1.  | Komorbiditäten                                            | 65        |
| 3.1.6.2.  | Belastung der Hände                                       | 66        |
| 3.1.6.3.  | Berufsverteilung                                          | 66        |
| 3.1.6.4.  | Verteilung der Händigkeit                                 | 67        |
| 3.1.7.    | Krankheitsgeschichte                                      | 67        |
| 3.1.7.1.  | Facharztverteilung der zuerst konsultierten Ärzte         | 68        |
| 3.1.7.2.  | Begleitbehandlungen                                       | 68        |
| 3.1.7.3.  | Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie                | 69        |
| 3.1.7.4.  | Verlaufsformen der Erkrankung                             | 70        |
| 3.1.7.5.  | Nachbeobachtungszeiten zwischen Bestrahlung und Befragung | 70        |
| 3.1.8.    | Symptomatik                                               | 71        |
| 3.1.8.1.  | Erscheinungsbild unimanual/bimanual                       | 71        |
| 3.1.8.2.  | Verteilung und Häufigkeit der betroffenen Stellen         | 71        |
| 3.1.8.3.  | Symptomverteilung                                         | 72        |
| 3.1.8.4.  | Häufige Symptommuster                                     | 73        |
| 3.1.9.    | Therapieergebnisse und Bewertung durch die Patienten      | 74        |
| 3.1.9.1.  | Zunahme der Symptome nach Therapie                        | 74        |
| 3.1.9.2.  | Abnahme der Symptome nach Therapie                        | 74        |
| 3.1.9.3.  | Aufhalten des Fortschreitens des M. Dupuytren             | 74        |
| 3.1.9.4.  | Zufriedenheit mit der Therapie                            | 75        |
| 3.1.9.5.  | Beurteilung der Strahlentherapie im Speziellen            | 75        |
| 3.1.9.6.  | Patientensicht auf eine mögliche Operation                | 75        |

|           |                                                                                            |     |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1.9.7   | Subjektive Veränderungen                                                                   | 76  |
| 3.1.10.   | Akute Nebenwirkungen                                                                       | 77  |
| 3.1.10.1. | Rötung                                                                                     | 77  |
| 3.1.10.2. | Trockenheit                                                                                | 78  |
| 3.1.10.3. | Andere                                                                                     | 79  |
| 3.1.10.4. | Lokalisation                                                                               | 79  |
| 3.1.11.   | Chronische Nebenwirkungen                                                                  | 79  |
| 3.1.12.   | Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Beschwerdedauer<br>bis zum Beginn der Bestrahlung | 80  |
| 3.1.13.   | Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Symptomatik                                       | 82  |
| 3.1.14.   | Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter der Patienten                                   | 84  |
| 3.2.      | Induratio penis plastica                                                                   | 86  |
| 3.2.1.    | Altersverteilung                                                                           | 86  |
| 3.2.1.1.  | Gesamtkollektiv                                                                            | 86  |
| 3.2.1.2.  | Fragebogenkollektiv                                                                        | 86  |
| 3.2.2.    | Dauer der Strahlentherapie                                                                 | 87  |
| 3.2.3.    | Familiäre Häufung                                                                          | 87  |
| 3.2.4.    | Koinzidenz anderer Dermatofibromatosen                                                     | 88  |
| 3.2.5.    | Komorbiditäten                                                                             | 89  |
| 3.2.6.    | Berufsverteilung                                                                           | 90  |
| 3.2.7.    | Krankheitsgeschichte                                                                       | 90  |
| 3.2.7.1.  | Facharztverteilung der zuerst konsultierten Ärzte                                          | 91  |
| 3.2.7.2.  | Dauer bis zur ersten Konsultation                                                          | 91  |
| 3.2.7.3.  | Begleitbehandlungen                                                                        | 92  |
| 3.2.7.4.  | Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie                                                 | 93  |
| 3.2.7.5.  | Verlaufsformen der Erkrankung                                                              | 94  |
| 3.2.7.6.  | Nachbeobachtungszeiten                                                                     | 94  |
| 3.2.8.    | Symptomatik                                                                                | 95  |
| 3.2.8.1.  | Symptomverteilung und Häufigkeit                                                           | 95  |
| 3.2.8.2.  | Häufige Symptommuster                                                                      | 96  |
| 3.2.9.    | Therapieergebnisse und Bewertung durch die Patienten                                       | 97  |
| 3.2.9.1.  | Zunahme der Symptome nach Therapie                                                         | 97  |
| 3.2.9.2.  | Abnahme der Symptome nach Therapie                                                         | 97  |
| 3.2.9.3.  | Aufhalten des Fortschreitens der IPP                                                       | 97  |
| 3.2.9.4.  | Zufriedenheit mit der Therapie                                                             | 98  |
| 3.2.9.5.  | Beurteilung der Strahlentherapie im Speziellen                                             | 98  |
| 3.2.9.6.  | Subjektive Veränderungen der Deviation                                                     | 99  |
| 3.2.9.7.  | Subjektive Veränderungen der Induratio                                                     | 100 |
| 3.2.9.8.  | Subjektive Veränderungen der Schmerzen                                                     | 100 |
| 3.2.9.9.  | Subjektive Veränderungen des Ziehens                                                       | 101 |
| 3.2.10.   | Akute Nebenwirkungen                                                                       | 102 |
| 3.2.10.1. | Rötung                                                                                     | 102 |
| 3.2.10.2. | Trockenheit                                                                                | 103 |
| 3.2.10.3. | Andere                                                                                     | 103 |
| 3.2.10.4. | Lokalisation                                                                               | 104 |
| 3.2.11.   | Chronische Nebenwirkungen                                                                  | 104 |
| 3.2.12.   | Erneutes Auftreten von Beschwerden                                                         | 105 |
| 3.2.13.   | Auswirkungen der Therapie auf das Sexualleben                                              | 105 |
| 3.2.14.   | Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Beschwerdedauer<br>bis zum Beginn der Bestrahlung | 106 |
| 3.2.15.   | Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Symptomatik                                       | 107 |
| 3.2.16.   | Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter der Patienten                                   | 108 |

|           |                                                     |            |
|-----------|-----------------------------------------------------|------------|
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b>                                   | <b>109</b> |
| 4.1.      | Morbus Dupuytren                                    | 109        |
| 4.1.1.    | Demographie, Epidemiologie und Klinik               | 110        |
| 4.1.2.    | Therapie                                            | 113        |
| 4.1.2.1.  | Medikamentöse Therapie                              | 114        |
| 4.1.2.2.  | Chirurgische Therapieverfahren                      | 116        |
| 4.1.2.3.  | Strahlentherapie                                    | 119        |
| 4.2.      | Induratio penis plastica                            | 125        |
| 4.2.1.    | Demographie, Epidemiologie und Klinik               | 126        |
| 4.2.2.    | Therapie                                            | 130        |
| 4.2.2.1.  | Medikamentöse Therapie und experimentelle Verfahren | 131        |
| 4.2.2.2.  | Chirurgische Therapieverfahren                      | 136        |
| 4.2.2.3.  | Strahlentherapie                                    | 138        |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung</b>                              | <b>146</b> |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>                         | <b>148</b> |
| <b>7.</b> | <b>Anhang</b>                                       | <b>165</b> |
| 7.1.      | Beispiel eines Bestrahlungsprotokolls der TUM       | 165        |
| 7.2.      | Patienten-Fragebögen                                | 168        |
| 7.2.1.    | Fragebogen zu Morbus Dupuytren                      | 168        |
| 7.2.2.    | Fragebogen zur Induratio penis plastica             | 173        |
| <b>8.</b> | <b>Dankvermerk</b>                                  | <b>178</b> |
| <b>9.</b> | <b>Lebenslauf</b>                                   | <b>179</b> |

---

## Verzeichnis der Abkürzungen

|           |                                                |
|-----------|------------------------------------------------|
| DM        | Diabetes mellitus                              |
| EGF       | epidermal growth factor                        |
| ESDC      | early stage Dupuytren's contracture            |
| ESWT      | extra corporal shock wave therapy              |
| FGF       | fibroblast growth factor                       |
| IGF       | insulin-like growth factor                     |
| IPP       | Induratio penis plastica                       |
| KI        | Konfidenzintervall                             |
| MD        | Morbus Dupuytren                               |
| ML        | Morbus Ledderhose                              |
| MP        | Morbus Peyronie                                |
| n.a./n.v. | not available – nicht möglich, nicht verfügbar |
| OR        | odds ratio                                     |
| PD        | Peyronie's Disease                             |
| PDGF      | platelet derived growth factor                 |
| SNP       | single nucleotide polymorphism                 |

## 1. Einleitung

1977 beschreibt P.W. Allen im „American Journal of Surgical Pathology“ den Fall eines 26-jährigen Australiers, dem in den 50er-Jahren des 20. Jahrhunderts der linke Fuß amputiert wurde. Grund für die Operation war die Diagnose eines „spindle cell sarcoma“ (Spindelzell-Sarkom) und die Vermutung einer bald einsetzenden Metastasierung.

Der junge Mann überlebte ohne Metastasen bis 1974 und entwickelte dann eine palmare Fibromatose in der rechten Hand. Bei einer daraufhin erfolgten erneuten Begutachtung der histologischen Schnitte des „Fuß-Tumors“ wurde auch dieser als plantare Fibromatose klassifiziert.

Diese äußerst bedauerliche Fallbeschreibung einer (Poly-)Dermatofibromatose mit konsekutivem Auftreten eines Morbus Ledderhose und eines Morbus Dupuytren demonstriert eindrucksvoll welche Folgen die fehlende Kenntnis über die Krankheitsgruppe der stets benignen Dermatofibromatosen haben kann.<sup>5, Seite 255</sup>

Erste wissenschaftliche Erwähnungen dieser Krankheitsbilder finden sich im 16.<sup>72, Seite 250</sup> und 17. Jahrhundert<sup>67, Seite 916 - 917</sup>, ausführliche systematische Beschreibungen einzelner Leiden wurden in der Mitte des 18.<sup>39, Seite 425 - 434</sup> und Anfang des 19.<sup>47Seite, 222 - 225</sup> Jahrhunderts überwiegend durch französische Ärzte publiziert.

Nach dem 2. Weltkrieg klassifizierte A.P. Stout die Fibromatosen und definierte sie als nicht-metastasierende, fibroblastische Tumoren.<sup>165, Seite 126 - 128</sup>

Trotz der langen Bekanntheit dieser Gruppe von Krankheiten ist die Ätiologie weiterhin unbekannt und eine kausale Therapie nicht möglich.

Neben den vielen Spekulationen zur Pathogenese existieren diverse Therapieansätze, ein Goldstandard oder ein Trend zu einer Therapieoption ist nach dem Studium der dazu veröffentlichten einschlägigen Literatur nicht zu erkennen.

Eine Form der Therapie ist die Applikation von Röntgenweichstrahlung. Bestrahlungen benigner Erkrankungen werden seit über 100 Jahren durchgeführt<sup>55, Seite 428 - 434</sup>, jedoch seit den 1950er Jahren auch zunehmend kritisch betrachtet.<sup>163, Seite B3 - B14</sup>

Mit dieser Arbeit soll retrospektiv der Stellenwert einer gewebeschonenden, niedrig dosierten und fraktionierten Röntgenweichstrahltherapie in der Behandlung der IPP und des MD im Rahmen einer patientenzentrierten fragebogengestützten Erhebung untersucht werden.

## 1.1. Geschichtliches

### 1.1.1. Morbus Peyronie

Die Peyronie'sche Krankheit, auch bekannt als Induratio penis plastica, wird zu Ehren von François Gigot de la Peyronie (Abbildung 1) nach diesem benannt. Sein Artikel „Sur quelques obstacles qui s'opposent à l'éjaculation naturelle de la semence“, welcher 1743 erschien, lieferte die erste systematische und ausgesprochen exakte Beschreibung der Erkrankung.<sup>39, Seite 425 - 434</sup> Dieser Verdienst, zusammen mit der Tatsache, dass Peyronie ein großartiger Professor, akademischer Verwalter und Verfasser zahlreicher anderer Fallstudien war, bildet die Grundlage für die spätere Würdigung durch die Namensgebung.<sup>73, Seite 2051</sup>

In seiner Arbeit beschreibt er kleine Tumoren, die von den Corpora cavernosa des Penis ausgehen und knotige, manchmal auch spangen- und wulstförmige Indurationen über den Schwellkörpern bilden. Ebenso wird die Entwicklung einer Penisverkrümmung veranschaulicht und auf die Beschwerden bei Gliedsteife eingegangen. Darüber hinaus hatte Peyronie bereits die Gutartigkeit des Prozesses erkannt. Chronische Irritationen, vermutlich durch sexuelle Überbeanspruchung werden als mögliche Ursachen angeführt.<sup>39, Seite 425 - 434</sup>



Abbildung 1: François Gigot de la Peyronie<sup>73, Seite 2050</sup>

Jedoch gebührt dieser Schilderung nicht der Ruhm der ersten medizingeschichtlichen Erwähnung der IPP.

Bereits der byzantinische, also (ost-)römische Chronist Zonar<sup>91, Seite 193</sup>, auch bekannt als Johannes Zonaras im 12. Jahrhundert<sup>113</sup> und später Fallopius, ein italienischer Anatom und Chirurg in Padua, in seiner Korrespondenz mit Versalius im Jahr 1561, erwähnten die Erkrankung.<sup>72, Seite 250</sup>

1587 folgte ein detaillierter Bericht des bekannten Anatomen Giulio Cesare Aranzi aus Bologna, der sich auf seltene Beschwerden der Genitalien von Männern bezog, die in Folge von exzessivem Geschlechtsverkehr an palpablen penilen Tumoren litten, welche eine Verkrümmung bei Erektion hervorrufen.<sup>73, Seite 2051</sup>

Einhundert Jahre später erschien in der französischen Zeitung „Les Éphémérides des Animaux de la Nature“ ein Artikel mit der Beschreibung eines „benignen Tumors ausgehend von Umscheidungen der Corpora cavernosa des Penis mit fibrösem Ursprung“. <sup>67, Seite 917</sup>

Erst danach erfolgte die heute namensgebende Veröffentlichung von Peyronie (geboren 1678 in Montpellier, gestorben 1747 in Versailles) in der Mitte des 18. Jahrhunderts. Als Sohn eines Barbiers und schon früh am Handwerk des Vaters interessiert zog der junge François nach Paris, wo er in die Schule des Chirurgen Marechal ging. Später kehrte er als Professor für Anatomie und Chirurgie nach Montpellier zurück. Dort gelang es ihm als Ersten zwischen den Ärzten und den damals nicht als Ärzten anerkannten Chirurgen zu vermitteln und trotz der nicht unerheblichen Meinungsverschiedenheiten beide Gruppen in der „Société royale des Sciences de Montpellier“ zu vereinigen. <sup>7, Seite 527</sup> Um einer lukrativeren Tätigkeit nachgehen zu können kehrte er nach Paris zurück, behandelte dort auf Grund seines beachtlichen Rufes unter anderem König Peter den Großen und übernahm nach dem Tod von Marechal dessen Aufgabe als königlicher Chirurg von Louis XV und als leitender Chirurg der Armee. Im Rahmen dieser Tätigkeit entwickelte er aus der Notwendigkeit für Kriegseinsätze heraus viele moderne Verfahren der Bauchchirurgie, wie Resektions- und Enterostomietechniken.

Peyronie hinterließ ein gewaltiges Vermögen, welches für die Finanzierung von Anatomie- und Chirurgielehrstühlen eingesetzt und zur Stiftung von Stipendien herangezogen wurde, die noch heute junge französische Ärzte bei Ihrer Ausbildung unterstützen. <sup>31, Seite 62 - 63; 73, Seite 2051</sup>

### 1.1.2. Morbus Dupuytren

Beschreibungen einer krankhaften Palmarfibrose finden sich in der Literatur insgesamt erst zu späteren Zeitpunkten. <sup>54, Seite 379</sup> So erfolgte die für die Namensgebung herangezogene Veröffentlichung von Baron Guillaume Dupuytren (Abbildung 2, Seite 10) erst im Jahre 1834 im zweiten Jahrgang der Zeitung Lancet <sup>47, Seite 222 - 225</sup>, nachdem die Öffentlichkeit bereits am 5. Dezember 1831 in einer berühmt gewordenen Vorlesung über die Nachforschungen und Erfahrungen Dupuytrens unterrichtet wurde. <sup>46, Seite 1 - 24</sup>

Laut D.C. Whaley finden sich die ersten Aufzeichnungen über Morbus Dupuytren in schottischen und isländischen Sagas des 12. Jahrhunderts, wobei zwei der vier

angeführten Überlieferungen einer ausführlichen wissenschaftlichen Begutachtung stand halten.<sup>183, Seite 363 - 366</sup>

Dass weder die griechische noch römische Literatur ähnliche Beschreibungen enthält, wird zusammen mit der hohen Inzidenz des MD in skandinavischen Ländern und Gebieten, die von Wikingern besiedelt wurden, so zum Beispiel die nördlicheren Küstengebiete Großbritanniens, mit dem genetischen Ursprung der Erkrankung bei den nordischen Völkern in Zusammenhang gebracht.<sup>54, Seite 378</sup>

Die erste gesicherte Literaturstelle lieferte der Baseler Anatom Felix Platter, der 1614 erstmalig über Fingerkontrakturen unter der Bezeichnung „*digiti astricti*“ schrieb.<sup>37, Seite 187</sup>

Genau wie er vermutete 1777, dem Geburtsjahr Dupuytren, der Londoner Chirurg Henry Cline nach Untersuchungen an Leichen im St. Thomas' Hospital dislozierte Sehnen als Ursache des Leidens, wobei Cline während durchgeführter Operationen die Bedeutung der Palmaraponeurose erkannte und erste Fasziotomien erprobte.<sup>51, Seite 248</sup>

Danach folgten in den 30er Jahren des 19. Jahrhunderts Schilderungen durch Boyer und Alibert, bevor wiederum ein englischer Chirurg, Sir Astley Cooper im Jahre 1824 die Palmarfaszie als Ursprungsort der Erkrankung definierte.<sup>155, Seite 162</sup>

Cooper, der ein Schüler Henry Clines war, stand in regem Austausch mit Baron Dupuytren. Jedoch ist es sehr wahrscheinlich, dass der Franzose nichts von Clines und Coopers Erfahrungen mit der Palmarfibrose wusste. Da Dupuytren und Cooper beide Pioniere dieses Zeitalters mit bahnbrechenden chirurgischen Errungenschaften waren, hatten sie weitaus mehr zu diskutieren als ein Leiden der Hand, das relativ selten war und ist. So gelang Cooper die erste Entfernung eines Kleinhirnlappens, Dupuytren hingegen war der Erste, der einen Unterkiefer resezierte.<sup>51, Seite 251 - 253</sup>

Einer der Gründe, warum schlussendlich der Pariser Chirurg Dupuytren die von der Nachwelt meistbeachtete und schließlich namensgebende Abhandlung veröffentlichte, ist darin zu suchen, dass er in Paris um 1830 ein anderes wissenschaftliches Umfeld vorfand, vor allem durch den aufstrebenden und erstarkenden Medizinjournalismus. Zu dieser Zeit gab es in Frankreichs Hauptstadt bereits drei wöchentlich und zwei monatlich erscheinende Fachzeitschriften. Hingegen wurde in London zu Zeiten Clines und auch noch während der Tätigkeit

von Sir Astley Cooper medizinisches Wissen nur oder überwiegend durch Vorlesungen und die Mitschriften der Studenten weitergegeben.<sup>51, Seite 251</sup>

Ein weiterer Grund ist im Charakter des „größten Chirurgen seiner Zeit“ zu suchen. Nur durch seine streitlustigen und absolut ehrgeizigen Züge konnte Dupuytren diese Topposition der damaligen Zeit erreichen. Deshalb wird er aber auch als „Brigant und Räuber des Hotel-Dieu“ und „the greatest of surgeons and the least of men“ beschrieben, der es hasste selbst zu schreiben, aber alles was er sprach und dozierte von seinen Studenten mitschreiben und veröffentlichen lies.



Abbildung 2: Baron Guillaume Dupuytren <sup>54, Seite 379</sup>

Diese abwertenden Schilderungen wurden durch das Buch „Guillaume Dupuytren – A Surgeon in his Place and Time“ von Hannah Barsky relativiert. So war sein ungestümes Auftreten vor allem den wissenschaftlichen Rivalen gewidmet, hingegen schätzten ihn seine Mitarbeiter und sein Verhalten war außerhalb der Welt der Medizin ein vollkommen anderes. Baron Dupuytren erkrankte im Jahre 1845 an Pleuritis und verstarb noch während seine Kollegen darüber beratschlagten ob sie das Empyem drainieren sollten. Dabei waren sie sicherlich von seiner Lehrmeinung beeinflusst, dass „es besser ist an der Erkrankung zu versterben als an der Operation“. <sup>52, Seite 374 - 375; 54, Seite 379</sup>

### 1.1.3. Fibromatosen

Lag der Schwerpunkt der ersten Veröffentlichungen zur IPP und zum MD überwiegend auf reinen Fallbeschreibungen, so begannen mit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts die Untersuchungen zur Ätiologie und es entstanden dazu die ersten Abhandlungen.

So berichtet Ricord im Jahre 1847 erstmals über entzündliche Prozesse als Vorläufer des Morbus Peyronie<sup>133, Seite 787</sup> und Kirby (1849) beobachtete, dass Veränderungen am Penis „analog derer wären, welche die Erkrankung der Sehnen der Extremitäten, ihrer Sehnenscheiden und Fascien bewirken“<sup>178, Seite 336</sup>

und erkannte somit, dass die IPP und der MD einer Klasse von Krankheiten zuzuordnen sind.

Den Zusammenhang von palmarer und plantarer Fibromatose entdeckte 1891 Anderson und er verwendete in diesem Kontext bereits den Begriff der „Diathese“, um die Prädisposition einiger Patienten zu beschreiben, die an mehreren Körperstellen im Zusammenhang mit diesen Leiden Kontrakturen entwickeln.<sup>71, Seite 296</sup>

Sicherlich auch durch die Fortschritte der Mikroskop-Technik und den Einzug neuer Verfahren in die medizinische Diagnostik gelang es Emil Theodor Kocher 1890, einem ausgezeichneten Wissenschaftler (Nobelpreis 1909) und Chirurg, durch histologische Untersuchungen hyperplastische Vorgänge in der Palmarfaszie bei Morbus Dupuytren nachzuweisen. 1920 beschrieb der Ordinarius für Chirurgie in Helsinki Frans Ali Krogius „echte Bindegewebsneubildungen zwischen den Blättern der Palmarfaszie“.<sup>37, Seite 187</sup>

Danach dauerte es bis zum Ende des 2. Weltkriegs bis Touraine und Ruel vorschlugen alle bekannten Erscheinungsbilder der Fibromatosen in einer Gruppe der „hereditären (Poly-)Fibromatosen“ zusammenzufassen. Ihr einziger Verdienst aber war es, den einzelnen Erkrankungen einen gemeinsamen Namen zu geben, der auf den Ursprung der Beschwerden hinweist, jedoch unternahmen sie keine weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen.<sup>166, Seite 953</sup>

1954 stellte A.P. Stout auf dem 7. jährlichen Krebskongress der „James Ewing Society“ eine Übersichtsarbeit über juvenile Fibromatosen vor, da er in seiner täglichen Arbeit mehreren Erkrankten begegnet war und er den Mangel an Wissen bezüglich Prognoseeinschätzung und Therapieempfehlung erkannte. Er beschreibt es als ein „interessantes Phänomen, bei dem es im somatischen Gewebe einiger Individuen zu lokal begrenzten proliferativen Vorgängen kommt, in denen die Fibroblasten ihre spezifischen Produkte, Kollagen und Retikulin, anreichern“. Im theoretischen Teil der Arbeit spannt er den Bogen auf und fasst MD und Morbus Ledderhose in den Kreis der Fibromatosen mit ein, wobei er darauf hinweist, dass diese Erkrankungen so gut wie nicht im Kindesalter vorkommen. Um die gesamte Klasse der Fibromatosen wissenschaftlich zu beschreiben plädiert er für die Abfassung einer eigenen Monographie.<sup>166, Seite 953 -</sup>

954

Zwei Autoren verfassen in den 1970er Jahren Übersichtsarbeiten zum Themenbereich Fibromatosen. McKanzie fasst in seiner Veröffentlichung, die

seiner Rede zur Inauguration des Lehrstuhls für diagnostische Tumorpathologie an der Westminster Medical School in London entspricht, sämtliche Leiden mit einer überschießenden fibroblastischen Proliferation in die Klasse der Fibromatosen zusammen und spricht sich dafür aus, diesen Begriff populär zu machen, damit Fehldiagnosen von Fibrosarkomen unwahrscheinlicher werden.

P.W. Allen hingegen spricht sich für eine engere Fassung des Begriffs der Fibromatosen aus. Nach seiner Definition sollen alle Erkrankungen zusammengefasst werden, die lokalisiert entstehen und wiederkehren, niemals metastasieren und nicht im Kontext eines Traumas entstanden sind. Diese Vorgaben schließen entzündliche Prozesse wie die noduläre Faszitis und überschießende Wundheilung, die Keloide aus. Als wichtigste Untergruppen schlägt er die juvenilen und die adulten Fibromatosen vor, zu denen die „Fibromatosen vom Dupuytren-Typ“ gehören (genaue Aufteilung, siehe Tabelle 1).<sup>4, Seite 318 - 320</sup>

Tabelle 1: Einteilung der Fibromatosen nach P.W. Allen<sup>4, Seite 256</sup>

| <b>"adulte" Fibromatosen</b>             | <b>"juvenile" Fibromatosen</b>                   |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>1. Fibromatosen vom Dupuytren-Typ</i> | angeborene, Fibrosarkom ähnliche Fibromatosen    |
| palmare Fibrose (M. Dupuytren)           | angeborene, generalisierte Fibromatosen          |
| plantare Fibrose (M. Ledderhose)         | angeborene, lokal begrenzte Fibromatosen         |
| Knuckle pads                             | Fibromatosis colli                               |
| penile Fibrose (M. Peyronie)             | diffuse, infantile Fibromatose                   |
| ektopische Läsionen                      | fibröse Hämatoeme des Kindesalters               |
| <i>2. Fibrosen vom Desmoid-Typ</i>       | (wiederkehrende) infantile, digitale Fibromatose |
| extraabdominale Desmoid-Tumoren          | juvenile, nasopharyngeale Angiofibrome           |
| Desmoid-Tumoren der Bauchwand            | juvenile, hyaline Fibromatosis multiplex         |
| intraabdominale Desmoid-Tumoren          |                                                  |
| multiple Desmoid-Tumoren                 |                                                  |
| Gardner-Syndrom                          |                                                  |

Mit der ausführlichen Beschreibung Allens enden die zusammenfassenden Berichte zu den Fibromatosen. Bei der Literaturrecherche finden sich Übersichtsarbeiten zu den fibroblastischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters neueren Datums, jedoch keine Veröffentlichungen, die sich mit dem gesamten Themenbereich beschäftigen. Ursächlich dafür kann der nicht stattgefundene Konsens zu Begriffsdefinition und „Begriffsprägung“ genannt werden, so finden sich z. B. Arbeiten mit den Bezeichnungen „fibromatosi(e)s“, „fibroblastic diathesis“, „fibrosis“, „polyfibromatoses“ und „fibrotic tumours“. Darüber hinaus handelt es sich bei den „Fibromatosen“ um eine Gruppe von

Erkrankungen, die zwar großes Leid für die Betroffenen mit sich bringen, jedoch gutartig verlaufen und auch zu spontanen Rückbildungen neigen. Deshalb ist es in der „Wissenschafts-Community“ sicherlich schwieriger sowohl personelle als auch finanzielle Mittel für die Forschung in diesem Bereich bereitzustellen. Gerade auch das öffentliche und staatliche Interesse ist überwiegend auf bösartige und häufige Tumorkrankungen gerichtet. So ist der zeitliche Zusammenhang der letzten Publikationen in den 1970er Jahren, zum Beispiel mit dem Beginn des US-amerikanischen „war on cancer“ hervorzuheben, der durch den „National Cancer Act of 1971“ ins Leben gerufen wurde.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2006, dem ICD-10, werden die Fibromatosen mit anderen Bindegewebstumoren und Fibromen als Klasse der „fibroblastisch-myofibroblastischen Tumoren“ zusammengefasst und unterteilt nach histologischer Malignität in die Gruppen der benignen, der lokal aggressiven (intermediären), der selten metastasierenden und der malignen Tumoren. Zu letztgenannter Gruppe gehören Fibrosarkome und Fibromyxoidsarkome.<sup>44, 131</sup>

Moderne Lehrbücher der Pathologie bevorzugen zum Beispiel symptomatische Einteilungen in Gruppen, wie oberflächliche und tiefer liegende Fibromatosen.<sup>141,</sup>

Seite 1156 Dieser Untergliederung folgen auch Weiss und Enzinger in ihrem Buch „Soft Tissue Tumors“. Darin werden die Fibromatosen in zwei Kategorien aufgeteilt, zum einen in die superfaszial, langsam und lokal begrenzt wachsenden Fibromatosen, zum anderen in die tiefen, muskuloaponeurotischen Fibromatosen, die schneller und häufig großflächig wachsen.<sup>181, Seite 309</sup>

#### 1.1.4. Strahlentherapie

„Über eine neue Art von Strahlen“ war der Titel unter dem der Würzburger Physiker Wilhelm Conrad Röntgen im Dezember 1885 seine ersten Beobachtungen zu Röntgenstrahlen veröffentlichte. Röntgens Verdienst ist es, die Bedeutung der neu entdeckten Strahlen früh erkannt und diese als erster wissenschaftlich untersucht zu haben.

Die damalige Ärzteschaft nahm die Entdeckung begeistert auf, unter anderem auch deshalb, weil Röntgen der ersten Publikation eine Aufnahme der Durchleuchtung der Hand seiner Frau mit X-Strahlen beifügte.<sup>184</sup>

1896 erfolgte bereits der Einzug von Röntgengeräten in die Medizin, durch die Inbetriebnahme von Röntgenapparaten in Europa und den USA. Diese

unvoreingenommene Akzeptanz der neuartigen Technik führte sehr schnell zu ersten Berichten von Hautentzündungen und Haarausfall nach der Strahlenexposition.<sup>185</sup>

Diese Schilderungen veranlassten den Wiener Arzt Leopold Freund (siehe Abbildung 3), 1896 in der III. chirurgischen Abteilung des k. k. Allgemeinen Krankenhauses Wien tätig, zu Versuchen, die eben erst entdeckte Röntgenstrahlung, damals noch als X-Strahlung beschrieben, therapeutisch zu nutzen. Seinen Artikel in der Wiener Medizinischen Wochenschrift vom 6. März 1897, der die erste wissenschaftliche Beschreibung einer Strahlentherapie darstellt, leitete er wie folgt ein: „Meine im Folgenden mitgetheilten Versuche wurden (...) durch eine Zeitungsnotiz angeregt, (...), welcher zufolge bei einem mit X-Strahlen arbeitenden Herrn eine Dermatitis mit gleichzeitigem intensivem Haarausfall am Kopfe entstand; weiters durch eine (...) Publikation (...) (in) welcher bei einem jungen Manne nach einer 14tägigen Beleuchtung dasselbe Resultat am Kopfe bemerkt“ wurde.<sup>55, Spalte 428</sup>



Abbildung 3: Leopold Freund<sup>150</sup>

In seiner Arbeit beschreibt Freund den Fall eines fünfjährigen Mädchens mit einem Naevus pigmentosus piliferus (siehe Abbildung 4), welches er für zehn Tage für je zwei Stunden einer Strahlung im betroffenen Areal aussetzte, die „bei dem Abstand von circa 15 cm die Röntgen-Photographie einer Männerhand in einer Minute leicht“ ermöglichte.<sup>55, Spalte 431</sup>

11 Tage nach Bestrahlungsbeginn begann der von Freund erwartete Haarausfall, 17 Tage nach der ersten Strahlentherapie setzte im Nackenbereich eine Dermatitis mit Blasenbildung ein. Um zu beweisen, dass die X-Strahlung für den Effekt verantwortlich war, bestrahlte Freund kleine Areale die durch Bleiabschirmung erzeugt wurden und zuvor nicht im Strahlenfeld lagen mit verschiedenen Versuchsanordnungen. So schirmte er zum Beispiel

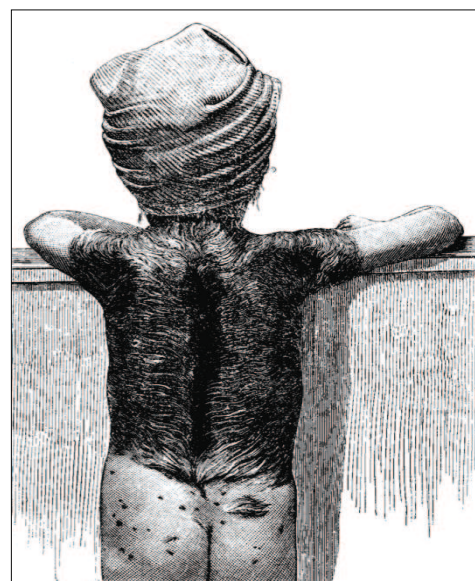


Abbildung 4: A. J., 5 Jahre, Freund's erster Therapiefall<sup>55, Spalte 429</sup>

elektromagnetische Wellen mit Aluminiumfolie ab und wechselte zwischen Anoden und Kathodenstrahlung.<sup>55, Spalte 432 - 433</sup>

Somit begründete Freund die Strahlentherapie als neues wissenschaftliches Fachgebiet und hat zugleich die bis heute gültige Methode der fraktionierten Strahlentherapie eingeführt.

Freunds Kollege, der Dermatologe Eduard Schiff, hielt im Jahr 1901 die erste Vorlesung über Röntgenstrahlen in der Medizin und widmete diese der Strahlentherapie. Leopold Freund wurde an der Universität Wien Professor am neu geschaffenen Lehrstuhl für Medizinische Radiologie. Bereits 1903 veröffentlichte er das erste ausschließlich der Strahlentherapie gewidmete Lehrbuch mit dem Titel „Grundriß der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte“.<sup>129</sup>

Jedoch folgte bald das erste Buch, welches sich ausschließlich mit den Strahlenfolgen beschäftigte, geschrieben vom Bostoner Zahnarzt W.H. Rollins und erst in den Folgejahren gelangten die gravierenden Langzeitschäden in das Bewusstsein der Anwender.<sup>185</sup>

Nach dem Beispiel Freunds folgten Berichte zur Behandlung von Trigeminusneuralgien (1897, H. Gocht) und noch im gleichen Jahr wurde die Zeitschrift „Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen“ ins Leben gerufen, in der unter anderem A. Sokolow über die Anwendung bei Gelenkentzündungen schrieb. Durch die einsetzende und zunehmende Verbreitung leistungsfähiger Röntgenröhren und Geräten auf Telekobalt-Basis konnte Strahlung erzeugt werden, die tiefer durch die Haut in den Körper eindrang, und so wurde vorübergehend das Indikationsspektrum für den Einsatz der Bestrahlung stark erweitert.<sup>148, Seite 1 - 6</sup>

Der immer noch sorglose Einsatz der neuen Technik gipfelte in der Verwendung von Röntgengeräten in Schuhgeschäften, um den Sitz neuer Schuhe unter Durchleuchtung zu kontrollieren. Solche Geräte fanden sich in Nordamerika und Europa in den Jahren 1920 – 1950.<sup>163, Seite B4</sup>

Im Jahr 1957 begann ein Team von Wissenschaftlern um Peter G. Smith von der „London School of Hygiene“ die Auswirkungen einer Exposition gegenüber niedrig dosierter, ionisierender Strahlung zu untersuchen. Sie wurden veranlasst durch Berichte über einen überdurchschnittlichen Anstieg der Leukämierate bei US-amerikanischen Radiologen, einen Anstieg der Inzidenz von Leukämien im Vereinigten Königreich und nicht zuletzt durch die Veröffentlichungen zu den Folgen der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki, denn auch hier

zeigte sich ein Anstieg in der Häufigkeit von Leukämien und aplastischen Anämien in der betroffenen Bevölkerung.<sup>163, Seite B3 - B6</sup>

Ihre Untersuchung schloss 14554 Patienten mit Spondylitis ancylosans (M. Bechterew) ein, die zur Behandlung bestrahlt wurden. Smith und seine Kollegen verglichen die Mortalität dieser Gruppe und wählten als Referenz die Bevölkerung von England und Wales.

Sie konnten einen Anstieg der Gesamtmortalität in der bestrahlten Gruppe von über 80 % nachweisen. Ebenso fanden sie das erwartete Übermaß an Fällen mit Leukämie und aplastischer Anämie. Das Studienkollektiv wurde insgesamt bis 1992 nach beobachtet und es folgten wissenschaftliche Beschreibungen, die sehr detailliert auf die Strahlenfolgen eingingen. So wurde in späteren Veröffentlichungen statistisch der Unterschied für das Entartungsrisiko direkt im Bereich des Strahlengangs im Gegensatz zu nicht direkt bestrahlten Organen beschrieben.<sup>163, Seite B6 - B8</sup>

Durch diesen Report kam die Verwendung der Strahlentherapie bei benignen Erkrankungen in Europa und in den nordamerikanischen Staaten zum Erliegen. Ein weiterer Grund hierfür ist sicherlich auch in den deutlich verbesserten chirurgischen Verfahren und in der konsequenten Einführung und Umsetzung der Asepsis und der sich etablierenden antibiotischen Therapie zu suchen. In Staaten, in denen diese Modernisierungen der medizinischen Versorgung langsamer oder kaum durchgesetzt werden konnten, wie in den Staaten des ehemaligen Warschauer Paktes, blieb die Zahl der durchgeführten Bestrahlungen für benigne Indikationen auf höherem Niveau.<sup>186</sup>

Gegenwärtig ist durch eine strengere Indikationsstellung und die Verwendung der Strahlentherapie überwiegend bei älteren Patienten ein Anstieg der Bestrahlungszahlen bei gutartigen Erkrankungen zu verzeichnen. So berichten Seegenschmiedt et al. von 40.000 Bestrahlungen bei gutartigen Erkrankungen im Jahr 2004 in Deutschland.<sup>159, Seite 718</sup>

Die erste Bestrahlung und Heilung eines Morbus Dupuytren wird von Penquiez und Joly bereits 1923 beschrieben. Reisner postuliert 1949 ausschließlich Frühfälle zu bestrahlen. In den 1950er Jahren setzt sich die Meinung durch, eine Weichstrahltherapie ist ausreichend und zu bevorzugen (Holthusen, Graul, 1952, Schirren 1955, Knierer 1957). Mehrere Studien legen das heute noch verwendete Vorgehen zu Grunde und empfehlen eine sorgfältige Ausblendung des Feldes, die

Vermeidung zu hoher Gesamtdosen (maximal applizierte Dosis von 32 Gy) und festigen die Vermutung der Wirksamkeit besonders in frühen Stadien sowie die Fähigkeit der Therapie den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen oder zu stabilisieren.<sup>151, Seite 329 - 330</sup>

Die Verwendung der Strahlentherapie zur Prophylaxe eines weiteren Voranschreitens der Erkrankung bei hyperproliferativen Störungen, wie Morbus Dupuytren und Morbus Peyronie, wird in den Konsensusrichtlinien der deutschen Arbeitsgruppe für Strahlentherapie bei gutartigen Erkrankungen aus dem Jahr 1999 empfohlen.<sup>117, Seite 498</sup>

## 1.2. Klinik der Dermatofibromatosen

### Symptomatik und Krankheitsverlauf

Allen Fibromatosen liegt eine benigne Proliferation des fibrösen Bindegewebes zu Grunde. Gekennzeichnet werden sie durch ein infiltratives Wachstum und die Neigung zu Rezidiven. Alle Erkrankungen aus dieser Gruppe treten überwiegend im Erwachsenenalter auf und bestehen aus einem hoch differenzierten fibrösen Gewebe, welches harte nicht abgekapselte und nur schwach begrenzte Knoten oder Stränge bildet. Diese treten entweder solitär oder multiple an verschiedenen anatomischen Prädisloktionsstellen auf.

Die im Folgenden beschriebenen „Dermatofibromatosen“ sind der Gruppe der (super-)faszialen Fibromatosen zuzuordnen, welche langsam wachsen und kleinflächig auftreten. Der klinische Verlauf kann in eine erste frühe Phase des zellulären Wachstums mit starker Proliferation und in eine späte Phase der Regression oder Kontraktion mit Anreicherung von Kollagenmaterial unterteilt werden. Fibromatosen zeigen gelegentlich eine Spontanremission, diese ist aber genauso wie das rezidivierende Verhalten unkalkulierbar. Fibromatosen metastasieren nie.<sup>181, Seite 309</sup>

Das klinische Bild der einzelnen Erscheinungsformen hängt von der Lokalisation und Ausdehnung der Knoten, Stränge oder Plaques ab, die durch die überschießende Fibrose entstehen sowie von der Dauer der bestehenden Erkrankung. Am Beispiel der Induratio penis plastica und des Morbus Dupuytren werden zwei Beispiele der Dermatofibromatosen beschrieben.

Charakteristisch für die IPP ist die klassische Trias Induration, Deviation und Schmerz.<sup>79, Seite 591</sup> In etwa einem Drittel der Fälle treten alle drei Symptome gleichzeitig auf.<sup>164, Seite 380</sup> Heutzutage sollte noch ein viertes Merkmal hinzugerechnet werden nämlich die erektile Dysfunktion. Ein Grund für das Auftreten dieser Störung ist der Ursprung der knotigen und fibrotischen Plaques in der Tunica albuginea, die für die venookklusive Funktion verantwortlich ist. Durch die entzündlichen Prozesse der frühen Krankheitsphase und durch die fibrotischen Ablagerungen ist diese Gewebeschicht in ihrer Funktionalität beeinträchtigt.<sup>181, Seite 318</sup>

Neben diesen kausalen Überlegungen spielen sicherlich auch die psychische Komponente durch die häufig entstellende Abknickung und der Schmerz bei Erektion eine Rolle. In der Literatur finden sich Angaben, dass mindestens 30 – 40 Prozent der an MP erkrankten Männer begleitend an Impotenz leiden.<sup>79, Seite</sup>

S91, 164, Seite 382 Deshalb wird in der modernen Literatur vorgeschlagen eine frühe Symptomtrias (Schmerz, Deviation und Induration) von der späten Trias (erektile Dysfunktion, Deviation und Induration) zu unterscheiden.<sup>112, Seite 411</sup>

Die Richtung der Krümmung oder Deviation folgt der Seite oder Lokalisation des Plaques am Corpus cavernosum. Der Bereich des Penis, welcher am häufigsten befallen wird ist die dorsale Seite des Schafts. Es finden sich aber auch regelmäßig Erkrankte mit fibrotischen Anreicherungen an den lateralen oder der ventralen Seite des Penis.<sup>79, Seite S91</sup> Oft ist die Entstehung der Deviation ein schleichender Prozess, doch gerade bei jungen Patienten kann dieser auch rasch progredient verlaufen. So fand Tefekli in einer Untersuchung an Männern unter 40 Jahren heraus, dass sich bei über 40 % der Betroffenen die Krümmung des Penis innerhalb eines Monats gebildet hat.<sup>169, Seite 20</sup>

Die erste Phase der Erkrankung, während derer die entzündliche Komponente dominiert und häufig Schmerzen angegeben werden, dauert 12 – 18 Monate und ist meist progredient.<sup>169, Seite 18</sup> Die zweite, häufig stabile Phase, die von der Anwesenheit der Fibrose und den daraus resultierenden Symptomen bestimmt wird, dauert Jahre. Nicht in jedem Fall durchläuft die Erkrankung die verschiedenen Stadien und Ausprägungsgrade der Symptome regelhaft.

Die Krankheit kann schubweise verlaufen, ein Stillstand scheint in jedem Stadium möglich. In verschiedenen Studien konnten auch Fälle mit Spontanremission beobachtet werden, jedoch finden sich hierzu sehr unterschiedliche Prozentangaben, von 5 – 70 % der Fälle. Des weiteren scheint es sich bei einer Vielzahl der Beschreibungen nicht um eine Restitutio ad integrum, sondern um eine Besserung eines oder mehrerer Symptome der IPP zu handeln.<sup>57, Seite 1376 - 1378, 187, Seite 394, 188, Seite 76</sup>

Als Spätform und extremste Ausprägung des Morbus Peyronie ist die metaplastische Umwandlung von Zellen zu Osteoblasten mit einhergehender Knochenbildung zu bezeichnen, in diesem Stadium scheint eine spontane Rückbildung der Vorgänge sehr unwahrscheinlich zu sein.<sup>154, Seite 232</sup> Der

Verknöcherung geht eine Kalkanreicherung voraus, die in bis zu einem Drittel der Patienten gefunden werden kann.<sup>112, Seite 411</sup>

Neben den enormen, wenn auch nicht unmittelbar lebensbedrohlichen physischen Beeinträchtigungen besteht erhebliches Potential für psychosoziale Konsequenzen<sup>79, Seite 591</sup> durch die Erkrankung, bis hin zu Scheidungen und einer erhöhten Selbstmordrate.<sup>67, Seite 916</sup>

Ebenso zählt der Morbus Dupuytren zu den oberflächlichen, superfaszialen Fibromatosen. Es handelt sich um eine, mit einer Fibrosierung einhergehenden Dermatose<sup>177, Seite 143</sup> und ist zugleich durch überwiegend knotige fibroblastische Proliferationen gekennzeichnet. Die Erkrankung beginnt meist mit einem einzelnen asymptomatischen Knoten in der palmaren Handinnenfläche.<sup>181, Seite 309</sup> Gleichzeitig können erste Veränderungen an der volaren Haut beobachtet werden, wie Verdickung, erhöhte Spannung und schließlich Einziehungen, die das Ergebnis erster Kontrakturen der longitudinalen Fasern der palmaren Aponeurose durch hyaline Entartung sind, weil diese in der Dermis verankert liegen.<sup>177, Seite 143</sup>

- 144

Nur selten verbleibt die Erkrankung in diesem frühen Stadium. Regelmäßig hingegen kommt es zu einer Progression, die sich zum einen in einer Ausbreitung der fibrotischen Proliferationen nach distal bemerkbar macht, zum anderen formieren sich Stränge zwischen den Knoten und zu den angrenzenden Fingern hin. Ausgehend von diesen Strängen, die eine sehr feste und hervortretende Konsistenz annehmen können, bilden sich im Endstadium die charakteristischen digitopalmaren Flexionskontrakturen. Die Gefäße, Nerven und Sehnen der Hand werden im Gegensatz zu den Gelenkkapseln und den Sehnenscheiden nicht in den Krankheitsprozess einbezogen.<sup>177, Seite 144</sup> Besonders in der proliferativen Phase der Erkrankung, weniger im stabilen Endstadium klagen die Patienten auch über Ziehen, Brennen und Schmerzen.

„Die Erkrankung kann in jedem Stadium der Entwicklung stehen bleiben. Intervallartiges Wachstum kommt vor. Schnelles Wachstum mit ausgeprägten Kontrakturen innerhalb eines Jahres sind in gleicher Weise bekannt wie langsames Fortschreiten über mehr als 20 Jahre.“<sup>177, Seite 145</sup>

Außerordentlich oft bilden sich die ersten Knoten am Ringfinger und am Kleinfinger, nicht selten bleibt die Krankheit auch auf diese Finger beschränkt.

<sup>160, Seite 45e</sup> Stränge und Kontrakturen werden im Bereich des 4. und 5. Fingers

häufiger beobachtet, die Faszien des Thenars und Hypothenars sind seltener befallen.<sup>177, Seite 145, 190, Seite 569</sup> So ist der Daumen und der Zeigefinger nur in etwa 7 % der Fälle betroffen, Ring- und Kleinfinger stellen dagegen 60 bzw. 50 % der betroffenen Glieder.<sup>172, Seite 87</sup> Bei Beginn des Morbus Dupuytren ist häufig nur ein Finger betroffen. Weitere Finger kommen mit Progression der Beschwerden im Verlauf hinzu.<sup>172, Seite 88</sup>

Nicht selten klagen die Betroffenen auch über einen bilateralen Befall, manche Autoren gehen von 50 % der Fälle mit gleichzeitigem Befall beider Hände aus, wobei meist eine Hand stärker betroffen ist.<sup>171, Seite 86, 181, Seite 310, 190, Seite 568</sup> In den Veröffentlichungen zum MD finden sich Angaben von 42 – 98 % der Patienten mit beidhändiger Entwicklung. In einer Nachbeobachtungsstudie zitiert von Leclercq zeigten sich bei 9 % der wegen MD Operierten, nach einem Jahr nach dem einseitigen Eingriff, ein bimanuales Auftreten. Anschließend kam es, einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren entsprechend, bei 39 % und in Folge von 6 Jahren bei 48 % zu einem Fortschreiten der Krankheit mit Ausprägung der Symptome an beiden Händen. Dem gegenüber steht die Erkenntnis, dass Patienten mit einem einhändigen Verlauf weniger ektopische Läsionen entwickeln, in geringerem Maße eine Familienanamnese aufweisen und weniger an assoziierten Erkrankungen leiden.<sup>172, Seite 90 - 91</sup>

Mit und durch die Zunahme der Flexionskontrakturen wird die normale Funktion der Hand immer stärker eingeschränkt. Oft ist erst diese Einschränkung der Grund einen Arzt aufzusuchen. In diesem Stadium kann von einer chronischen Erkrankung gesprochen werden und aus der Behinderung der Handfunktion ergibt sich die volkswirtschaftliche Bedeutung des Leidens und der bisher nicht zu beziffernde sozioökonomische Schaden.<sup>22, Seite 303</sup>

Frauen die an Morbus Dupuytren erkranken, zeigen im Durchschnitt einen mildereren Verlauf. So zeigen Studien zur Operationsstatistik, dass Frauen erst in höherem Alter operiert werden müssen, seltener Rezidive erleiden und damit weniger oft erneut operiert werden müssen.<sup>8, Seite 89</sup>

Weder die IPP noch der MD bilden Metastasen und sind deshalb als gutartig zu bezeichnen, dies ist auch im Gespräch mit Betroffenen hervorzuheben.

## Epidemiologie

Unter der Bezeichnung Fibromatosen werden Krankheiten mit heterogenen Erscheinungsformen zu einer Gruppe zusammengefasst, lediglich die ursächlichen pathophysiologischen Mechanismen sind identisch. Ebenso ist keine vordefinierte Ärztegruppe alleine für die Patientenversorgung verantwortlich, vielmehr verteilen sich die Erkrankten auf die verschiedensten Fachrichtungen. Deshalb sind in der Literatur nur Fallbeschreibungen und Untersuchungen von mehr oder weniger zufälligen Kollektiven zu finden. Prospektiv geplante Erhebungen zu epidemiologischen Kennzahlen wie Prävalenz oder Inzidenz der gesamten Krankheitsgruppe sind nicht zu finden.

Da die betroffenen Individuen meist langsam Symptome entwickeln und Schmerzen nicht immer oder erst nach längerer Erkrankungsdauer auftreten, sowie häufig ältere Menschen betroffen sind, die durch die Krankheitszeichen nicht unmittelbar beeinträchtigt werden, beziehungsweise die Entwicklung als durch das Alter gegeben annehmen, ist eine hohe Dunkelziffer an Erkrankten zu vermuten, die nie einen Arzt konsultieren.

Die verschiedenen Entitäten der (Dermato-)Fibromatosen sind hinsichtlich Ihrer epidemiologischen Verbreitung einzeln beschrieben.

Aussagen zur Epidemiologie des Morbus Peyronie, insbesondere zur Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung, haben sich in den letzten Jahren stark verändert. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts dominierten Fallbeschreibungen und es gab nur vage Schätzungen zur Häufigkeit der IPP. In Tabelle 2 ist die Entwicklung der wissenschaftlichen Aussagen zur Prävalenz des MP chronologisch dargestellt.

Nach ersten Fallbeschreibungen und unsicheren Schätzungen erregte vor allem die Untersuchung von Lindsay et al. Aufsehen und wurde daraufhin zur vielzitierten wissenschaftlichen Referenz für die Prävalenz und Inzidenz der IPP. In dieser Untersuchung der Mayo Klinik in Rochester/USA wurde eine jährliche Inzidenzrate von 22,4/100.000 sowie eine Prävalenz zum 1. Januar 1985 von 388,6/100.000 in der überwiegend kaukasischen Population der Studie gefunden.

<sup>105</sup>, Seite 1007 - 1009

Tabelle 2: Veröffentlichungen und Studien zur Prävalenz der IPP<sup>6, 57, 101, 105, 164</sup>

| <b>Autor</b> | <b>Jahr</b> | <b>Art der Untersuchung</b>           | <b>"Prävalenz"</b> |
|--------------|-------------|---------------------------------------|--------------------|
| Polkey       | 1928        | Fallbeschreibung                      | 550 Fälle weltweit |
| Trevisco     | 1966        | Fallbeschreibung                      | 3600 Fälle         |
| Ludvik       | 1968        | Praxisbeobachtung                     | 0,3 - 0,7 %        |
| Alt          | 1975        | Schätzung                             | 1 %                |
| Vorstmann    | 1987        | Erhebung in definierter Population    | "3 in 300", 1 %    |
| Lindsay      | 1991        | epidemiologische Erhebung             | 0,39 %             |
| Devine       | 1997        | Erhebung in definierter Population    | 1 %                |
| La Pera      | 2001        | Praxisbeobachtung an 50 - 69 Jährigen | 7,1 %              |
| Sommer       | 2002        | epidemiologische Erhebung             | 3,2 %              |

Jedoch decken sich diese Zahlen nicht mit den Erkenntnissen aus einer viel beachteten Autopsieserie. In seiner Studie an einhundert männlichen Leichen fand Smith in 22 Fällen fibrotische Herde in der Tunica albuginea.<sup>162, Seite 385</sup> „Dies legt den Schluss nahe, dass sich im natürlichen Alterungsprozess und bei normaler sexueller Aktivität diese Herde entwickeln können“.<sup>120, Seite 407</sup>

2001 veröffentlichte La Pera et al. eine groß angelegte Untersuchung mit dem Namen SIMONA. Diese als multizentrisch angelegte epidemiologische Studie bediente sich der unselektionierten Patientenkollektive von Allgemeinmedizinern in 10 italienischen medizinischen Versorgungseinrichtungen. In Zusammenarbeit mit einem Urologen wurden jeweils alle männlichen Patienten zwischen 50 und 69 Jahren zuerst mit einem Fragebogen erfasst und wenn nötig anschließenden diagnostischen Test unterzogen. Insgesamt konnten Daten von 647 Männern gewonnen werden, bei 46 Fällen kam es zur Diagnose IPP, dies entspricht einer Prävalenz von 7,1 %, wobei die Rate in der Gruppe der Männer von 65 – 69 Jahren noch einmal höher, bei 9,1 % lag.<sup>101, Seite 525 - 527</sup>

Auch Sommer verwendete validierte Fragebögen für seine Erhebung im Großraum Köln. 8000 Männer zwischen 30 und 80 Jahren wurden standardisiert befragt, wobei die Kohorte nach Alter stratifiziert wurde und alle sozialen Schichten umfasste. Nach bis zu drei Anschreiben lag die Rücklaufquote bei 55,4 % und das Durchschnittsalter bei 51,7 Jahren, also deutlich unter der Altersgruppe die La Pera untersuchte. Insgesamt wurde bei 142 Männern eine IPP diagnostiziert, dies entspricht einer Prävalenz von 3,2 %. Wie bereits in der

zuvor zitierten Studie fand auch Sommer eine Zunahme der Prävalenz mit dem Alter, wobei die Gruppe der 30 – 39 Jährigen zu 1,5 %, die Gruppe der über 70 Jährigen zu 6,5 % an MP erkrankt waren. Zurückzuführen sei dies auf die Akkumulation peniler (Micro-)Traumen in Zusammenhang mit sexueller Aktivität, sowie eine zunehmende Vulnerabilität der Tunica albuginea. Darüber hinaus verweist der Autor auf die klinische Erfahrung, dass die Zahl der Patienten, die mit Symptomen einer Induratio penis plastica vorstellig werden, seit der Einführung von Sildenafil und den damit verbundenen Aufklärungs- und Marketingkampagnen spürbar zugenommen hat.<sup>164, Seite 379 - 380, 382</sup>

Nach Incrocci liegt „die tatsächliche Prävalenzrate des MP in Wirklichkeit womöglich noch höher, angesichts der Zurückhaltung der Patienten diese beschämenden Beschwerden ihrem Arzt mitzuteilen.“<sup>91, Seite 194</sup>

Die zwei letztgenannten Untersuchungen lassen vermuten, dass die frühere Annahme, der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liege im 5. Lebensjahrzehnt, nur noch bedingt richtig ist. So beschreiben bis zum Ende des 20. Jahrhunderts die meisten Autoren in Bezug auf die Altersverteilung ein gehäuftes Vorkommen um das 50. Lebensjahr.<sup>6, Seite 263, 72, Seite 249, 91, Seite 194, 105, Seite 1007</sup>

Gestützt wird diese Annahme zur Inzidenz durch das zeitliche Zusammentreffen einer altersabhängigen Abnahme der Gewebeelastizität in diesem Lebensabschnitt.<sup>91,</sup>

Seite 194 Bei gleich bleibender oder steigender Erkrankungshäufigkeit führt ein Wegfall der funktionellen Störungen durch die IPP im höheren Alter jedoch zu einer selteneren Diagnosestellung.<sup>127, Seite 114</sup>

Die Daten der epidemiologischen Untersuchungen zum Morbus Dupuytren weisen ebenso ein breit gefächertes Spektrum auf. Dies hat seinen Grund zum einen in den deutlich beschriebenen Prävalenzunterschieden in verschiedenen Populationen mit weltweit großer Variabilität im Auftreten der Erkrankung, zum anderen in der Berücksichtigung der geschlechterspezifischen Verteilung und der Ausprägung der Krankheit mit Befall mehrerer Finger oder beider Hände, wodurch die statistische Beschreibung an Komplexität zunimmt.

Frühe Untersuchungen aus dem 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts gingen von einer Prävalenz von 1,2 – 10 % aus.<sup>138, Seite 257</sup> Wissenschaftliche Veröffentlichungen der letzten 50 Jahre zur Krankheitshäufigkeit fokussieren zumeist auf definierte Populationen und untersuchen das Auftreten in bestimmten Kollektiven mit gemeinsamen kulturellen Wurzeln. So wird die Prävalenz in

Bevölkerungen mit kaukasischen Wurzeln mit 3 – 6 % angegeben.<sup>103, Seite 53, 190, Seite 568</sup> Eine besondere Häufung findet sich in Regionen oder Ländern, deren Bevölkerung zu einem Großteil von Kelten oder Wikingern abstammen; dies trifft für einen Teil der Menschen in Norddeutschland zu.<sup>22, Seite 303, 310</sup> Infolgedessen finden sich die höchsten Prävalenzraten in Irland (bis zu 17 %), Norwegen (9,4 % der Männer), Island (19,2 % der Männer) und Australien (bis zu 28 %).<sup>70, Seite 295, 155, Seite 162</sup> Insgesamt beziehen sich die Daten aber nur in zwei Studien auf randomisiert erhobene Kollektive, deshalb ist die Qualität der Aussagen weniger evident als beim MP. Menschen ohne kaukasische Vorfahren sind kaum betroffen. Für diese Populationen liegen lediglich einzelne Fallberichte vor. Dies trifft sowohl für Afro-Amerikaner, als auch für den asiatischen Raum zu. Jedoch finden sich in der japanischen Bevölkerung im Norden des Landes Gruppen mit „Urobaltischen“ Wurzeln, die von einer milden Verlaufsform des Morbus Dupuytren betroffen sind.<sup>103, Seite 54</sup> Eine Zusammenfassung aller bisher publizierten Daten zur Erkrankungshäufigkeit des Morbus Dupuytren zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Veröffentlichungen und Studien zur Prävalenz des MD<sup>22, Seite 310, 70, Seite 292, 295, 138, Seite 257</sup>

| Autor       | Jahr    | Region/<br>Land | Prävalenz  |           |           | Kommentar              |
|-------------|---------|-----------------|------------|-----------|-----------|------------------------|
|             |         |                 | insgesamt  | Frauen    | Männer    |                        |
| Smith       | 1884    | unbekannt       | 10,0 %     |           |           |                        |
| Hedges      | 1896    | unbekannt       | 1,2 %      |           |           |                        |
| Fybord      | 1921    | unbekannt       | 3,4 %      |           |           |                        |
| Schnitzler  | 1935    | Rheinland-Pf.   |            | 3,2 %     | 9,8 %     | Südd. insg. 0,15 %     |
| Gordon      | 1954    | Kanada          |            | 33 %      | 26 %      | Alter: 66 - 75 Jahre   |
| Beck        | 1954    | Ruhrgebiet      | 2,39 %     |           |           |                        |
| Yost        | 1955    | USA             | 3,4 %      |           |           | 37 % Afro-Amerikaner   |
| Hueston     | 1960/62 | Australien      |            | max. 22 % | max. 28 % | Alter: > 60 Jahre      |
| Early       | 1962    | England         |            | 1,4 %     | 4,2 %     | 18,1 % d. ♂ > 75 Jahre |
| Mikkelsen   | 1972/90 | Norwegen        |            | 2,8 %     | 9,4 %     |                        |
| Lösch       | 1973    | ehem. DDR       | 2,4 %      |           |           |                        |
| Rafter      | 1980    | Irland          | 17 %       |           |           |                        |
| Bergenudd   | 1983    | Schweden        |            | 2 %       | 10 %      | bei 55-jährigen        |
| Quintana    | 1988    | Saragossa       | 8,65 %     | 4,42 %    | 12,13 %   | Alter: 15 - 75 Jahre   |
| Lennox      | 1993    | Schottland      |            | 21 %      | 39 %      | Alter: > 60 Jahre      |
| Gudmundsson | 2000    | Island          |            | 4,4 %     | 19,2 %    | Alter: 45 - 75 Jahre   |
| Brenner     | 2001    | Deutschland     | min. 1,7 % |           |           |                        |

Gudmundsson publizierte 2000 eine Untersuchung die unter Zuhilfenahme von aussagekräftigen statistischen und epidemiologischen Methoden entstand und einer Subgruppen-Analyse der groß angelegten „Reykjavik-Study“ entspricht. Durchgeführt wurde eine standardisierte Diagnostik von einem Arzt, der in einer Periode von 2 Jahren insgesamt 2165 randomisiert ausgewählte Individuen auf die Existenz von Symptomen eines MD hin prüfte. Auffällig war vor allem die Zunahme der Prävalenz mit dem Alter, so zeigte die Gruppe der 45 – 49 jährigen Männer die Krankheit in 7,2 % der Fälle, wohingegen in der Gruppe der über 70 – 74 Jährigen fast jeder zweite (40 %) betroffen war.<sup>70, Seite 292 - 294</sup>

Morbus Dupuytren beginnt im Regelfall im Erwachsenenalter. Häufig wird auf einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahrzehnt bei Männern hingewiesen.<sup>103, Seite 55, 155, Seite 162</sup> Allgemein anerkannt ist die Feststellung, dass die Erkrankung bei Frauen erst in einem höheren Alter beginnt, etwa ein Jahrzehnt später.<sup>22, Seite 303</sup> Dieser Unterschied in der Prävalenz gleicht sich im Senium bis zum 90. Lebensjahrzehnt hin fortwährend an.<sup>8, Seite 87, 160, Seite 45e</sup> Vereinzelt wurden Fallberichte herausgegeben, in denen die Patienten bereits in sehr jungem Alter an Morbus Dupuytren erkrankt sind, z. B. in einem Alter von unter 13 Jahren. Generell ist ein früher Beginn des Leidens mit Auftreten der ersten Symptome vor dem 30. Lebensjahr mit einem signifikant schwereren Verlauf vergesellschaftet.<sup>103, Seite 56</sup>

„Pathognomonisch ist die Androtropie“.<sup>22, Seite 303</sup> Infolgedessen tritt der Morbus Dupuytren häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Verschiedene Autoren geben dazu unterschiedliche Verhältnisse an. Als Grund hierfür kann angegeben werden, dass bei Frauen die Erkrankung sowohl später beginnt, als auch zu einer langsameren Entwicklung neigt, sowie seltener Kontrakturen ausbildet und damit weniger häufig Operationen durchgeführt werden.

Darüber hinaus suchen sehr alte Patienten auf Grund von Begleiterkrankungen weniger häufig einen Arzt auf, beziehungsweise dies ist wegen einer Behinderung gar nicht mehr möglich und die Beschwerden des MD treten hinter die vielmals zusätzlich bestehenden schwerwiegenden Symptome im Zusammenhang mit anderen Grunderkrankungen der oft multimorbiden Menschen zurück. Brenner gibt in seinen Veröffentlichungen das Geschlechterverhältnis mit 7 : 1 in Bezug auf Männer und Frauen an. Shaw schreibt von einer Beziehung von 6 : 1. Leclercq zitiert verschiedene Studien mit Quotienten von 10 : 1 bis 2 : 1 und legt

sich nach Betrachtung der verschiedenen Methoden auf ein Verhältnis von 10 : 2 fest. Seegenschmiedt beschreibt ein Verhältnis in der 5. und 6. Dekade von 3 : 1.<sup>22, Seite 303, 103, Seite 55, 155, Seite 163, 160, Seite 45e</sup>

In einer aktuellen Erhebung aus dem Jahr 2008 im Raum Boston konnte Anthony zeigen, dass das Verhältnis über alle Altersgruppen bei 1,7 : 1 liegt, werden nur die Patienten jünger als 54 Jahre betrachtet, ergibt sich ein Verhältnis von 4 : 1. Dies bestätigt die Annahme, dass die Erkrankung bei Frauen später beginnt und sich die Prävalenz mit fortschreitendem Alter zwischen den Geschlechtern angleicht.<sup>8, Seite 88 - 89</sup>

### Koinzidenz und Begleiterkrankungen

In systematischen und interdisziplinären (Übersichts-)Arbeiten finden sich Beschreibungen der Fibromatosen und speziell der Dermatofibromatosen. Da die Verbindung zwischen den Erkrankungen lange vermutet wurde und histologisch gesichert ist, aber in der Ausbildung der Ärzte kaum Gewicht findet, zum Beispiel wegen falschen, zu niedrigen Annahmen zur Inzidenz, wird nicht jeder Patient, der sich bei einem Facharzt beispielsweise mit Morbus Peyronie vorstellt auf andere „ektopische“ Manifestationsorte für (Dermato-)Fibromatosen hin untersucht. Ferner ist in Studien die Messung und Beschreibung von Koinzidenzen stark von der Art der Erhebung und der Diagnostik abhängig.<sup>172, Seite 93</sup>

Brenner fasst alle ektopen Bindegewebsdepots, im Penis, der Fußsohle oder als Fingerknöchelpolster zusammen und ermittelt beim MD, dass in 6,7 % der Fälle solche Komorbiditäten bestehen.<sup>22, Seite 306</sup> Andere Autoren gehen einen Schritt weiter und fassen auf Grund des häufigen gemeinsamen Auftretens und der häufig damit einhergehende veränderten Prognose gegenüber dem singulären Vorhandensein der Läsion, die Krankheiten zu weiteren Kategorien zusammen. So sprachen sich Touraine und Ruel bereits 1945 dafür aus, das gleichzeitige Auftreten von MD, IPP und spontanen Keloiden, sowie bis zu 11 anderen kutanen Läsionen als sekundäre Herde unter dem Begriff der „hereditären Polyfibromatose“ zusammenzufassen.

Ebenso wurde der Begriff der „Dupuytren'schen Diathese“ geprägt. Hierunter werden die rasch progredienten Verlaufsformen zusammengefasst, die überdurchschnittlich häufig mit weiteren Manifestationen von Fibromatosen in

anderen Körperregionen vergesellschaftet sind. Hueston argumentierte, dass „knuckle pads“, die so genannten Fingerknöchelpolster hierfür ein sehr starker Indikator seien.<sup>155, Seite 164</sup> Unter „knuckle pads“ versteht man fibrotische Prozesse auf der Extensionsseite des proximalen Interphalangealgelenks. Diese kommen in der Bevölkerung mit einer eigenen Prävalenz von bis zu 9 % vor. Verschiedene Untersuchungen legen ein gemeinsames Auftreten mit MD in 7 – 44 % der Fälle nahe, vor allem bei Männern und jüngeren Patienten treten sie zusätzlich gehäuft auf und zeigen ein größeres Risiko für eine schwerwiegendere Verlaufsform und bilaterales Auftreten des MD an.<sup>160, Seite 45e, 172, Seite 91 - 92</sup>

Die plantare Fibromatose, Morbus Ledderhose genannt, welche histopathologisch zum MD identisch ist, soll mit einer Erkrankungsrate von 1,5 – 12 %, bzw. 5 – 20 % bei Patienten vorkommen, die bereits unter einer palmaren Fibromatose leiden, einhergehend mit einer männlichen Prädominanz von 2 : 1.<sup>155, Seite 164, 172, Seite 92 - 93</sup> Eine überdurchschnittliche Häufung und eine große klinische Bedeutung kommt dieser Koinzidenz bei Patienten mit Diabetes mellitus zu, da die Ausbildung von Fußulzera verstärkt wird.<sup>50, Seite 1305</sup>

Hingegen sind die Zahlen zum gleichzeitigen Auftreten von Morbus Dupuytren und Morbus Peyronie uneindeutig. Einige Autoren haben häufige Koinzidenzen von bis zu 10 % gefunden, sowohl bei Männern mit IPP, die zum gleichen Zeitpunkt an MD leiden, als auch vice versa. Andere Wissenschaftler haben in Ihren Studien Koinzidenzraten von lediglich 1 % gefunden.<sup>155, Seite 164, 172, Seite 93 - 94</sup>

Neben diesen häufig anzutreffenden Manifestationsorten der Dermatofibromatosen wurden auch diverse andere ektopische Regionen beschrieben, an denen fibrotische Herde gefunden wurden. Hierzu zählen Ohrmuschel, Achillessehne, Kniekehle, Schulterbereich, Ober- und Unterarm, die Mamillenregion sowie die Zunge.

Abgesehen von diesen histologisch und wahrscheinlich auch ätiologisch verwandten Komorbiditäten wurde in vielen epidemiologischen Erhebungen untersucht, welche sekundären Erkrankungen im Zusammenhang mit den Dermatofibromatosen gehäuft zu finden sind. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse für den Morbus Peyronie und den Morbus Dupuytren getrennt dargestellt werden.

## Begleiterkrankungen beim Morbus Peyronie

IPP-Kollektive umfassen Männer vorwiegend im 50. und 60. Lebensjahr. Deshalb müssen Studien, die Aussagen zur Komorbidität von Krankheiten treffen wollen, deren Vorkommen in der Bevölkerung häufig ist, exakt geplant werden. So verwundert es auf den ersten Blick nicht, dass Bluthochdruck, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie bei 16 – 27 % der PD-Erkrankten gefunden werden.<sup>175, Seite 777</sup> Gerade auch die immer noch unzureichend geklärte Ätiopathogenese lässt einige Autoren vermuten, dass Begleiterkrankungen die im Zusammenhang mit der Schädigung von vaskulären Strukturen stehen, beim MP gehäuft auftreten, da gemeinsame Risikofaktoren die Entstehung dieser Erkrankungen begünstigen. Da einige Studien eine hohe Prävalenz von Diabetes mellitus in PD-Kollektiven fanden (Kardioglu berichtet von 33,2 % der Fälle<sup>96, Seite 1077</sup>, Culha von 24,4 %<sup>36, Seite 102</sup>) und ein ätiologischer Zusammenhang mit dem häufigen Symptom der erektilen Dysfunktion vermutet wird<sup>168, Seite 78</sup>, befassten sich einige Studien schwerpunktmäßig mit dieser Hypothese.

Jedoch sind die veröffentlichten Ergebnisse von unterschiedlicher Qualität und auf Grund der verschiedenen epidemiologischen Herangehensweisen kaum vergleichbar. So versuchen zwei retrospektive Studien einen Zusammenhang zwischen MP und DM herzuleiten, jedoch sind die Ergebnisse mehr auf ätiologische Vermutungen gebaut, da Aussagen auf Grund der nicht endgültig geklärten bevölkerungsweiten Prävalenz der IPP vage bleiben. So konnte Tefelki eine Prävalenz von 10,7 % für PD bei Diabetikern zeigen<sup>168, Seite 77</sup>, Arafa fand bei Diabetikern die gleichzeitig an ED litten ein IPP-Prävalenz von 20,3 %.<sup>9, Seite 214 - 215</sup> In den zwei veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien, die Begleiterkrankungen untersuchen, fand sich ein nur schwacher bis gar kein Zusammenhang zwischen MD und PD.<sup>20, Seite 572</sup> Demgemäß errechnete Carrieri eine odds ratio von 1,6 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,9 – 2,8 für das Risiko eine IPP im Zusammenhang mit Diabetes mellitus zu entwickeln. Desweiteren zeigte er auf, dass keine Vergesellschaftung mit einer Hypertension besteht.<sup>30, Seite 512</sup>

## Begleiterkrankungen beim Morbus Dupuytren

Großangelegte prospektiv geplante epidemiologische Studien, die valide Aussagen zur Komorbidität beim Morbus Dupuytren zulassen, fehlen. Frühe Beschreibungen ließen bereits einen Zusammenhang zwischen epileptischen Erkrankungen und MD vermuten.<sup>155, Seite 164</sup>

So berichtete Lund und später Skoog von einer Inzidenz des MD von bis zu 56 % bei Menschen mit neurologischen Anfallsleiden und einem Zusammenhang mit der Dauer der Erkrankung.<sup>146, Seite 59</sup> Gleichwohl zeigten spätere Ergebnisse den Einfluss der antikonvulsiven Therapie, im Speziellen von Phenobarbital auf die gleichzeitige Entstehung eines MD. So konnte zum einen gezeigt werden, dass in Kollektiven die kein Phenobarbital erhalten hatten, keine gesteigerte Inzidenz beobachtet werden konnte, zum anderen folgte ein Bericht, dass das Absetzen der Phenobarbitaltherapie zur Rückbildung von Strängen und auch von „knuckle pads“ führte.<sup>146, Seite 60, 155, Seite 164 - 165</sup> Ross vermutet jedoch weiterhin eine direkte Prädisposition zum MD für Epileptiker, da die Rate an Epileptikern bei den MD-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung von 1,5 % auf 3 % erhöht ist.<sup>146, Seite 60</sup> Eine Studie aus dem Jahr 2004 konnte diesen Verdacht jedoch nicht bestätigen.<sup>58, Seite 424</sup>

Drei weitere Studien zeigen eine enge Korrelation zwischen der Dauer eines bestehenden Diabetes mellitus und dem Auftreten von Morbus Dupuytren. Sogar in einem sehr jungen Kollektiv von Typ I Diabetikern konnte eine jährliche MD-Neuerkrankungsrate von 2 % beobachtet werden. Ebenso konnte eine Studie zeigen, dass nach einer Diabetes Erkrankungsdauer von mehr als 20 Jahren 67 % der Individuen an MD leiden, andere Autoren gehen von bis zu 40 % aus, jedoch ist die Erkrankung mild und bedarf nur selten einer Therapie.

Als eine mögliche Erklärung wird das Auftreten von Mikroangiopathie, Neuropathie und eine erhöhte Kollagenproduktion durch Fibroblasten bei Diabetikern vermutet, sowie die nichtenzymatische Reaktion von Glukose mit Proteinen, bei der so genannte „advanced glycation end products“ entstehen, die sich durch strukturelle Veränderungen, Dehydratation und Kondensation unterscheiden.<sup>146, Seite 60, 155, Seite 165</sup> Die Erhebung von Geoghegan in England, aus dem Jahr 2004, zeigte noch einmal besonders eindrucksvoll, dass MD mit

Diabetes assoziiert ist. Er konnte einen signifikanten Zusammenhang nachweisen und ermittelte eine odds ratio von 2,39 bei einem 95 % Konfidenzintervall von 1,66 – 3,44.<sup>58, Seite 424 - 425</sup>

Eine Querschnittsstudie aus Frankreich zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Morbus Dupuytren und Epilepsie sowie Diabetes mellitus. Das Risiko einen MD zu entwickeln war für Epileptiker 5-fach ( $p = 0,01$ ) erhöht, für Diabetiker immerhin noch 1,95-fach ( $p = 0,06$ ) erhöht. Allerdings verweisen die Autoren selbst auf die Limitation der Studie, durch ein zum Teil vorselektioniertes Kollektiv.<sup>110, Seite 11 - 13</sup>

Auch finden sich Literaturstellen die auf ein mögliches gleichzeitiges Auftreten von HIV, neurologischen Störungen des N. ulnaris, Gefäßerkrankungen und Autoimmundefekten gemeinsam mit Morbus Dupuytren hinweisen, allerdings ist die Datenlage hierbei nicht ausreichend valide und basiert mehr auf einzelnen Fallbeschreibungen und ätiopathogenetischen Vermutungen.<sup>146Seite 60 - 61, 155, Seite 165</sup>

- 166

## Risikofaktoren

Fall-Kontroll-Studien zeigten im Wesentlichen drei verschiedene Gruppen von Risikofaktoren für MP auf. Diese sind penile Traumen, genetische und familiäre Prädisposition und das Vorhandensein von Erkrankungen im Genitalbereich in der Anamnese der Geschlechtspartnerin. Als stärksten Risikofaktor konnte Carrieri durchgeführte invasive Verfahren am Penis (Katheterisierung, Zystoskopien, transuretrale Prostatektomien) identifizieren mit einer odds ratio von 19,3 bei einem 95 % Konfidenzintervall von 2,9 – 813. Danach folgen anamnestische Verletzungen im Genitalbereich, Urethriden, Hyperurikämie und Lipome.<sup>30, Seite 512</sup>

Bei der penilen Traumatisierung scheint es hierbei nicht relevant zu sein, ob diese in erigiertem oder erschlafftem Zustand passiert, da dies in verschiedenen Untersuchungen überprüft wurde. Ebenso konnte die Verwendung von Vakuum Erektionshilfen durch den traumatisierenden Effekt als Risikofaktor erkannt werden.<sup>30, Seite 514</sup>

Diese Resultate konnten von Bjekic bestätigt werden.<sup>20, Seite 570 - 573</sup> Besonders die Rolle der Erkrankungen des weiblichen Genitales der Geschlechtspartnerin konnte bestätigt werden. Jedoch konnte nicht geklärt werden, ob der

Zusammenhang darin besteht, dass die Erkrankungen der Partnerin eine Penetration erschweren und folglich zu Verletzungen führen, oder ob eine Tendenz zu genital traumatisierenden Sexualpraktiken, sowohl die Störungen beim Mann wie bei der Frau bedingt.<sup>20, Seite 573</sup> Darüber hinaus postuliert der Autor eine Rolle von systemisch vaskulären Erkrankungen, Rauchen und Alkoholkonsum in der Entstehung der IPP.<sup>20, Seite 573</sup>

Der Einfluss von Verletzungen während des Geschlechtsverkehrs wurde durch eine Arbeit von Casabe et al. aus dem Jahr 2010 bestätigt. In einer kontrollierten Erhebung die 317 MP-Patienten umfasste, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem p-Wert  $< 0,002$  und einer OR von 2,69 (95 % Konfidenzintervall 1,41 – 5,21).<sup>33</sup>

In einer viel beachteten Arbeit konnten La Pera et al. an Hand eines Kollektivs von 647 zufällig ausgewählter Männer in dem 46 PD-Fälle gefunden wurden eine 4,6 fache Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer IPP bei Rauchern feststellen (Regressionsanalyse; 95 % KI 1,506 – 14,287;  $p = 0,0075$ ). Des weiteren stellte sich eine Abhängigkeit von der Quantität des Rauchverhaltens heraus. Dementsprechend zeigte sich eine unterschiedliche Risikoerhöhung abhängig von der bisher im Leben gerauchten Zigarettenzahl. Individuen die mehr als 10.000 Schachteln (äquivalent zu ca. 28 pack years) geraucht hatten erhöhten ihr Risiko um das 5,4 fache (95 % KI 1,53 – 19,15;  $p = 0,009$ ), wohingegen ein Konsum von weniger als der angegebenen Menge zu einer odds ratio von 3,59 (95 % KI 0,98 – 13,11;  $p = 0,052$ ) führte.<sup>101, Seite 527</sup> Rauchen verursacht oxidativen Stress und führt zu degenerativen Prozessen die mit den ätiopathogenetischen Faktoren die für die Entstehung des Morbus Peyronie vermutet werden in einer gemeinsamen Endstrecke münden.<sup>101, Seite 529</sup>

In einer Übersichtsarbeit finden sich Hinweise für Gicht, Morbus Paget, die Einnahme von Betablockern und das Vorhandensein einer Tympanosklerose als Risikofaktoren, jedoch wird von einer schwachen Verbindung ausgegangen, die auf einzelnen Fallbeschreibungen beruht.<sup>15, Seite 1529</sup>

Ähnliche Risikofaktoren werden für den Morbus Dupuytren vermutet und wurden in verschiedenen Studien untersucht. Die menschlichen Hände sind vielfältigen biomechanischen Belastungen ausgesetzt, sowohl im beruflichen, als auch im

privaten Umfeld. Lucas et al. haben diese Faktoren ausführlich in einer Querschnittsstudie untersucht. Private Belastungen der Hand zum Beispiel im Rahmen von Freizeitaktivitäten und die anamnestische Angabe eines erlebten Handtraumas hatten einen geringen, wenn auch signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit an MD zu erkranken (OR 1,75, 95 % KI 1,25 – 2,44,  $p < 0,01$ ; OR 1,58, 95 % KI 1,08 – 2,30,  $p < 0,05$ ). Die Exposition der Hand gegenüber biomechanischer Belastung im Beruf wurde sehr ausführlich für jedes Individuum erhoben und klassifiziert, so dass schlussendlich eine Aufteilung in drei Kategorien verschiedener Belastungsstufen möglich war. An Hand dieser Gruppierung konnte die Wahrscheinlichkeit an Morbus Dupuytren zu erkranken, berechnet werden. Es stellte sich heraus, dass das Risiko einer Erkrankung mit der Belastung zunimmt. So lag eine 2,6 fache Risikoerhöhung der 2. Gruppe gegenüber der 1. Gruppe vor, die 3. Gruppe, die am meisten beruflicher Belastung ausgesetzt war, hatte ein um 3,9 fache Erhöhung des Risikos.<sup>110, Seite 11</sup>

- <sup>13</sup> Hingegen zeigte eine Studie, die den Einfluss von beruflicher Belastung durch Vibrationen bei Arbeitern im Bergbau untersuchte, keinen Einfluss auf das Auftreten eines MD.<sup>28, Seite 402</sup>

Zwei Fall-Kontroll-Studien und eine Kohorten-Analyse beschäftigten sich in den letzten Jahren mit den Auswirkungen von Alkoholkonsum auf das Risiko an Morbus Dupuytren zu erkranken.

Burke klassifizierte über 90.000 Bergbauarbeiter nach der Anzahl alkoholischer Getränke, die sie pro Woche konsumierten und fand einen dosis-abhängigen Zusammenhang. Leichter Alkoholkonsum war mit einer geringfügigen Risikoerhöhung verbunden, moderater Konsum wies eine odds ratio von 1,35, starker C2-Konsum eine odds ratio von 1,59 in Bezug zu abstinente Individuen auf.<sup>28, Seite 402 - 404</sup>

Eine englische Erhebung wandte den WHO Test AUDIT für die Bemessung des Alkoholkonsums an. Das Verhalten von Patienten mit MD wurde mit zwei Kontrollgruppen verglichen, eine Gruppe bestand aus Kontrollpersonen eines Krankenhauskollektivs, die andere war eine zufällig aus der Bevölkerung ausgewählte Gruppe. Beide Vergleiche lieferten ähnliche Ergebnisse und zeigten, dass Personen, die über dem AUDIT-Wert von sieben liegen, welcher starken Alkoholkonsum anzeigt, ihr Risiko an MD zu erkranken signifikant erhöhen (odds ratio 1,9, 95 % KI 1,02 – 3,6,  $p = 0,048$ ).<sup>27, Seite 207 - 208</sup>

Im Gegensatz dazu konnte Gudmundsson keine Risikoerhöhung durch Alkoholkonsum in seiner Untersuchung feststellen. Als Erklärung führt er an, dass der Alkoholkonsum in seinem Kollektiv generell geringer war und dass in anderen Studien überwiegend stationär behandelte Menschen als Kontrollgruppen rekrutiert wurden, wodurch der Berkson-Bias zum tragen kommt. Darunter ist zu verstehen, dass Individuen mit zwei Erkrankungen (z.B. Alkoholismus und MD) wahrscheinlicher medizinische Dienstleistungen in Anspruch nehmen und somit häufiger in Studien aufgenommen werden. Darüber hinaus stammen viele Studien aus chirurgisch tätigen Institutionen und so werden nur schwere Fälle untersucht, die auch einer operativen Therapie zugeführt werden.<sup>68, Seite 187 - 189</sup>

Zwei der vorher angeführten Studien beschäftigten sich auch mit dem Einfluss von Zigarettenrauchen auf das Risiko an Morbus Dupuytren zu erkranken. In der Kohortenstudie von Burke zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für leichte und starke Raucher (OR 1,3 bzw. 1,31), die relative Risikoerhöhung eines jeden Individuums durch das Rauchen, entspricht dem Risiko des selben Individuums, wenn es 1,5 Jahre älter ist.<sup>28, Seite 402 - 404</sup>

Die französische Studie ermittelte ebenfalls einen signifikanten Einfluss von Tabakkonsum mittels Rauchen auf die Entstehung von MD, wobei eine odds ratio von 2,8 (95 % KI 1,5 – 5,2,  $p = 0,002$ ) gefunden wurde. Diese Studie untersuchte auch den Zusammenhang zwischen Rauchen und Alkoholkonsum und den möglichen Einfluss des einen Faktors als Störvariable auf den anderen. Jedoch fand sich kein Anhalt für eine Abhängigkeit und durch Stratifizierung wurde das Vorliegen eines „Confounding-Effekts“ ausgeschlossen.<sup>27, Seite 207 - 208</sup>

Auf Grund der Androtropie des MD und dem Überwiegen männlicher Teilnehmer an Studien, ist es interessant auf eine Studie von Degreef aus Belgien zu verweisen. Retrospektiv konnten in einem Kollektiv von 65 Frauen die an Morbus Dupuytren erkrankt sind, die gleichen Risikofaktoren gefunden werden.<sup>40, Seite 457 - 458</sup>

Als größter Risikofaktor gilt eine genetische Prädisposition, beziehungsweise eine familiäre Belastung, wodurch das Risiko an einer Dermatofibromatose zu erkranken für jedes Individuum am meisten ansteigt. An Hand von Stammbaumanalysen in Zusammenschau mit umfangreichen Befragungen und

Untersuchungen von 50 Familien, die zu Beginn mindesten eine Index-Person mit Morbus Dupuytren aufwiesen, konnte Ling bereits 1963 die Vermutung bestätigen dass es sich beim MD um eine monogenetisch vererbte Erkrankung handelt, wobei der Vererbungsmechanismus dominant verläuft, jedoch eine nach Geschlechtern unterschiedlich ausgeprägte Expression aufweist. Bei Männern ist die Ausprägung des Merkmals bis zum 75. Lebensjahr nahezu vollständig, bei Frauen bleibt es bei einer unvollständigen Expression.<sup>106, Seite 714 - 715</sup>

Moderne Testverfahren konnten diese Ergebnisse bestätigen. SNP Analysen und Mappingverfahren rückten Gene auf den Chromosomen 6, 11 und 16 in den Fokus der Aufmerksamkeit. Diese Genregionen scheinen die multiplen Erbinformationen zu enthalten, die an der Entstehung des Morbus Dupuytren beteiligt sind.<sup>130, Seite 2039 - 2045</sup>

Ein möglicher Einfluss durch Exposition gegenüber umfeldbedingter Faktoren, die im Zusammenhang mit familiärer Häufung eine Rolle spielen könnten, konnte ausgeschlossen werden.<sup>86, Seite 204</sup>

Auch für die Induratio penis plastica konnte mittels Stammbaumuntersuchungen mehrerer Familien eine autosomal dominante Vererbung postuliert und nachgewiesen werden. Auch konnte in einigen Familien das gleichzeitige Auftreten mehrerer Dermatofibromatosen dokumentiert werden, vor allem von MD und MP zusammen, was als pleiotrope Erscheinung des gleichen genetischen Defekts gewertet werden kann.<sup>19, Seite 229 - 231, 128, Seite 49 - 51</sup>

## Diagnostik

Zur Diagnose des Morbus Peyronie und des Morbus Dupuytren reichen in der überwiegenden Anzahl der Fälle die klinischen Untersuchungsergebnisse und die Anamnese aus, da die klinische Präsentation geradewegs auf diese Erkrankungen hindeutet und die Symptome durch Inspektion und Palpation einfach zugänglich sind. Somit kann die Diagnose in den meisten Fällen klinisch nach der körperlichen Untersuchung gestellt werden.

Eine Histologie kann, wenn nötig, sekundär die Diagnose bestätigen. Beim Morbus Dupuytren sind als erste Anzeichen Verdickungen in der Handinnenfläche oder an den Fingern zu entdecken, genauso wie Hautvertiefungen und verzerrte

Handfurchen. Die Patienten berichten auch von Hautbrennen, Kratzen, Druck und beeinträchtigter Leistungsfähigkeit bei der Verrichtung der täglichen Aufgaben.

In der Anamnese, vor allem beim Morbus Peyronie, sollte Wert darauf gelegt werden zu erfragen, wann und wie die Schmerzen oder die anderen Symptome begannen und wie der aktuelle Verlauf der Erkrankung ist. Im Speziellen sollte Wert auf die Dokumentation des Erkrankungsstadiums gelegt werden. Hier empfiehlt sich eine Fotografie oder Photokopie der betroffenen Regionen, wenn möglich nach Anzeichnen der Knoten, Stränge oder Plaques. Da beim MP besonderes Gewicht auf der Situation im eregierten Zustand des Penis liegt, kann die Dokumentation entweder durch Autophotografie nach Kelami oder unter zu Hilfenahme von Schwellkörper-Injektion durchgeführt werden.<sup>91, Seite 195 - 196, 155,</sup>

Seite 166 - 168, 160, Seite 45e - 46e, 172, Seite 79 - 85

Als Bluttest steht heutzutage das Plasmaverteilungsmuster von sulfatierten und nicht-sulfatierten Glykosaminoglykanen zur Verfügung.<sup>155, Seite 167</sup>

Ultraschalluntersuchungen haben den größten Stellenwert im Bereich der Bildgebung. Mit dieser Methode kann die Größe der Knoten, Stränge oder Plaques eindeutig ermittelt werden und im Verlauf der Erkrankung das Fortschreiten verfolgt werden.<sup>14, Seite 645 - 646, 16, Seite 61 ff</sup> Magnetresonanztomographische Aufnahme in T2-Gewichtung können einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung von Nerven oder die Einbeziehung der Haut liefern, scheinen aber dem Ultraschall nicht überlegen zu sein.<sup>91, Seite 195, 155, Seite 169</sup>

## Pathologie

In den 40er bis 80er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden die grundlegenden Untersuchungen zur Pathologie der Dermatofibromatosen publiziert, ermöglicht durch den Fortschritt in der Licht- und vor allem der Elektronenmikroskopie. So fand Meyerding 1941, dass beim MD nicht nur die palmare Faszie betroffen ist, sondern die Fibromatose auch das subkutane Gewebe und die Dermis mit einbezieht. Er beschrieb die charakteristische Veränderung als eine „Proliferation von Fibroblasten angeordnet in Knoten im Bereich der Kontrakturen“.

Zugleich erkannte Meyerding, dass die Zelldichte in verschiedenen Proben sehr variabel ist und in Zusammenhang mit der Aktivität der Krankheit steht. So ist in

fortgeschrittenen Stadien das subkutane Fettgewebe ausgedünnt, oder gar nicht mehr vorhanden, die Anzahl der Schweißdrüsen verringert sich.<sup>90, Seite 60</sup>

Luck postulierte 1959 drei Stadien beim Morbus Dupuytren. In der proliferativen Phase dominieren proliferierende Fibroblasten, die keine bestimmte Anordnung aufweisen. Im sich anschließenden involutionären Stadium erfolgt eine Ausrichtung der Zellen entlang der biomechanischen Druck- und Belastungslinien der Hand. Die sich daraus ergebende reaktive funktionale Hypertrophie mit der Bildung von fibrotischen Strängen kennzeichnet die residuale Phase, histologisch erscheint der Strang nahezu azellulär und sehnenähnlich.<sup>90, Seite 60 - 61</sup>

Ähnliche Phasen werden auch in Zusammenhang mit dem Morbus Peyronie beschrieben. Vor allem zu Beginn der Erkrankung steht bei der IPP eine entzündliche Komponente mit im Vordergrund. Als histologisches Korrelat finden sich im Plaquebereich inflammatorische Herde mit perivaskulärem Ödem, fibrinösem Exsudat, lymphoplasmatische Infiltrationen und fibroblastische Proliferationen. Weiterhin finden sich im fortgeschrittenen Krankheitsstadium Entzündungszeichen neben dem vorherrschenden sklerotischen und hyalinen Umbau des Bindegewebes.<sup>152, Seite 235</sup>

Durch den Einsatz der Elektronenmikroskopie konnten die ultrafeine Strukturmerkmale eines Zelltyps aufgedeckt werden, der bei der Entstehung der Dermatofibromatosen entscheidend beteiligt ist. Dieser spezielle Fibroblast wurde von Gabbiani und Majno als Myofibroblast bezeichnet. Sie erkannten die Anwesenheit eines Systems von intrazellulären Myofibrillen, ähnlich den „dense bodies“ in glatter Muskulatur und die Fähigkeit der Myofibroblasten zu kontrahieren. Oberflächlich weisen diese Zellen Anteile von Basalmembranbausteinen und Hemidesmosomen auf. Das Vorhandensein von Fibrillenbündeln und die Oberflächeneigenschaften der Zellen ermöglichen die Übertragung der kontraktilen Kräfte, sowohl durch Zell-Zell-, wie auch durch Zell-Stroma-Verbindungen.

Ähnliche Untersuchungen zeigten darüber hinaus, dass in Knoten und Plaques die Anzahl der Mitosen erhöht ist und häufig mikrohämorrhagische Blutungen und perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate vorliegen.<sup>90, Seite 61 - 62</sup>

Pathologisch auffällig zeigt sich auch die Zusammensetzung der Kollagene in der extrazellulären Matrix. Während normalerweise Kollagen Typ I in der palmaren

Faszie dominiert, verschiebt sich beim Morbus Dupuytren das Gleichgewicht zu Gunsten des Kollagen Typ III. Die Veränderungen sind analog zu denen in hypertrophischen Narben und in Granulationsgewebe.<sup>24, Seite 789 - 791, 90, Seite 71, 123, Seite 264 - 265</sup> Eine ähnliche Verteilung der Kollagensubtypen findet sich in den zirkulären und longitudinalen Schichten der Tunica albuginea. Auch beim Morbus Peyronie wurden übermäßige Anreicherungen von Typ III Kollagen gefunden. Dieser Subtyp ermöglicht das Zusammenziehen von Wunden im Rahmen der Heilung. Gerade auch beim MP wurde eine Abnahme der Zahl der elastischen Fasern histologisch gesichert. Vor allem kommt es zu einem Verlust von Elastin.<sup>91, Seite 194</sup>

### Ätiologie und Ätiopathogenese

Immer noch ist die Kenntnis der ätiologisch zugrunde liegenden Faktoren für die Entstehung des Morbus Peyronie und des Morbus Dupuytren mangelhaft. Laut Hauck ist für die IPP „die genaue Ätiopathogenese bis heute ungeklärt“<sup>74, Seite 388</sup> Auch die vielen kasuistischen Beschreibungen von Assoziationen des MP mit bestimmten Erkrankungen, Medikamenten oder anderen Noxen haben bisher keinen Beitrag zur Klärung der Pathogenese geliefert. Ebenso konnte der Zusammenhang mit einer gesteigerten Inzidenz bei Rauchern und bei Patienten mit Diabetes nicht zur Aufklärung beitragen.<sup>74, Seite 388</sup> Jedoch ergaben sich vor allem im Bereich des MP in den letzten Jahren neue Einblicke durch die Verwendung von zwei Modellen für die Grundlagenforschung, einmal das Tiermodell nach Lue, zum anderen in vitro Fibroblastenkulturen.<sup>137, Seite 111</sup>

Als weithin akzeptierter Konsens wird heutzutage von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. So scheint die Definition von Bonev nicht nur für die IPP sondern auch für den MP zuzutreffen, dieser bezeichnet die Erkrankung als ein „polyätiologisches, monopathogenetisches Syndrom mit Gefäßwandveränderungen als morphologischer Realisationsfaktor bei fibroblastischer Disposition“.<sup>83, Seite 22</sup>

So scheint das Zusammentreffen einer genetischen Prädisposition bzw. einer angeborenen Veranlagung mit einem Trauma oder lokaler mechanischer Beanspruchung und das Zusammenspiel mit einer Gewebischämie die Entstehung der Erkrankungen zu triggern und ihre Entwicklung zu unterhalten.<sup>56,</sup>

<sup>Seite 1568</sup> Besonders traumatisch bedingte Verletzungen an kleinsten Gefäßen und

die damit verbundenen Gefäßwandveränderungen können über die Freisetzung und Ablagerung von Fibrin ein Wegbereiter für die Entstehung von fibrotischen Herden wie Knoten und Plaques sein.<sup>91, Seite 194</sup>

Gerade beim Morbus Peyronie haben Experimente gezeigt, dass die initialen Traumata ein Trigger für entzündliche Prozesse, sowie eine schwache autoimmune Reaktion sein können, die im Fortgang zur Fibrose und Kollagenanreicherung führen. Ausgelöst wird dies durch eine Freisetzung von Zytokinen als Reaktion auf die Schädigungen, welche die Proliferation von Fibroblasten stimulieren, wodurch es zu vermehrter Kollagensynthese kommt.<sup>79,</sup>

Seite S91 - S92 Mittlerweile konnte tierexperimentell bei der Ratte durch ein Trauma, in Form einer Inzision der Tunica albuginea, eine vorübergehende morphologische Veränderung erzeugt werden. Diese entspricht den pathologischen Veränderungen der Frühphase der IPP.<sup>49, Seite 1704 - 1705</sup>

Die autoimmunologische Komponente kann als eine nur unzureichend kontrollierte und sich wiederholende, reparative Antwort auf Gewebsverletzungen oder physiologische Degenerationen beschrieben werden. Grundlage für die These einer Mitbeteiligung des Immunsystems am Krankheitsprozess ist die Entdeckung von Antikörpern sowohl gegen verschiedene Kollagentypen, als auch gegen Elastin.<sup>90, Seite 75, 155, Seite 165</sup>

Zwei neue Marker wurden in Untersuchungen von Zellkulturmodellen gefunden.<sup>74, Seite 387</sup> Eine gewichtige Rolle scheint Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ) in der Entstehung des MP zu spielen. In Plaques von IPP-Patienten konnte eine Expression von TGF- $\beta$  in 87 % der Fälle nachgewiesen werden. In einer Kontrollgruppe hingegen fand sich nur bei einem einzigen Patienten eine Expression.

Ebenso konnte in einem Tiermodell durch die Injektion von Zytomodulin, welches TGF- $\beta$  Aktivität besitzt, histologisch nachgewiesen werden, dass es zu IPP-ähnlichen Veränderungen gekommen ist. Darüber hinaus konnten in einer Untersuchung Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in einem MP-Kollektiv analysiert werden. Die gleichen SNPs konnten bereits bei Fällen mit pulmonaler Fibrose nachgewiesen werden und liegen im TGF- $\beta$ 1-kodierenden Gen und sind mit TGF- $\beta$  Expression assoziiert. Auch bei den untersuchten IPP-Proben bestand

ein Zusammenhang und es zeigte sich eine erhöhte Frequenz des homozygoten Genotyps für einen der beiden SNPs.

TGF- $\beta$  spielt eine gewichtige Rolle in der Regulation der Myofibroblasten als so genannter „growth factor“ und besitzt nicht nur die Fähigkeit die Proliferation dieser Zellen zu induzieren, sondern auch die Produktion von Kollagen, speziell vom Subtyp III, anzuregen.<sup>48, Seite 1392 - 1394, 64, Seite 309 - 311, 74, Seite 389, 90, Seite 67 - 69</sup>

Gleiche Ergebnisse fanden sich auch bei Experimenten im Zusammenhang mit Morbus Dupuytren, so dass davon ausgegangen werden kann, dass TGF- $\beta$  auch beim MD ein wichtiger Modulator ist.<sup>12, Seite 426 - 428, 35, Seite 557 - 558, 191, Seite 788</sup> Neben der Beteiligung von TGF- $\beta$  wird auch der Einfluss der Faktoren FGF, PDGF, IGF und des EGF-Rezeptor diskutiert.<sup>10, Seite 571 - 572</sup>

Ein weiterer Faktor der in den letzten Jahren vermehrt untersucht wurde und der ins Zentrum der Beobachtung gelangte, ist Nitridoxid (NO) und sein „Gegenspieler“ reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Vor allem ist bekannt, dass das Verhältnis von NO zu ROS, beziehungsweise das Gleichgewicht zwischen diesen zwei Komponenten, bei vielen fibrotischen Erkrankungen beeinträchtigt ist. NO wird durch die induzierbare Nitridoxidsynthase (iNOS) erzeugt und hat eine antifibrotische Wirkung. Über die iNOS besteht ein Zusammenhang mit TGF- $\beta$ , da TGF- $\beta$  die iNOS

supprimiert. Im Tiermodell konnte durch die Hemmung der iNOS der ROS-Spiegel gesteigert werden und es konnten vermehrt Kollagenablagerungen nachgewiesen werden.<sup>63, Seite 354 - 355, 65, Seite 362 - 365, 74, Seite 389</sup>

Um die Ätiopathogenese der Dermatofibromatosen zu veranschaulichen und den

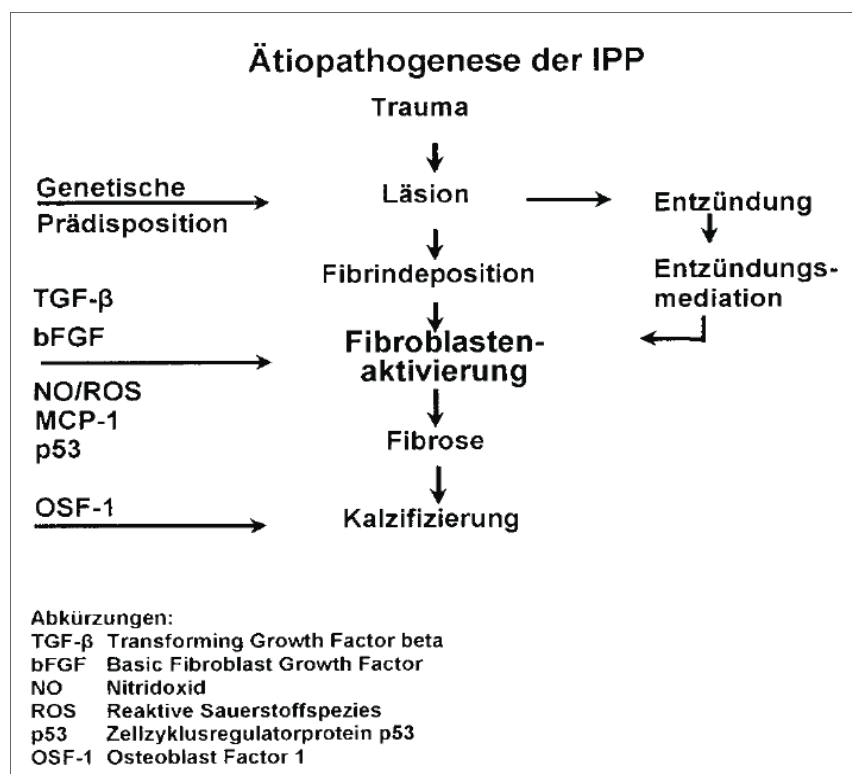


Abbildung 5: Modell der IPP-Ätiopathogenese nach Hauck<sup>74, Seite 389</sup>

Zusammenhang der einzelnen Faktoren, sowie die Abfolge der Schritte in der Entstehung der Läsionen zu verdeutlichen, zeigt Abbildung 5 (nach Hauck) den Ablauf bis zur Entstehung von kalzifizierten Plaques bei der Induratio penis plastica.

Zusammenfassend kann die Gesamtheit des Krankheitsprozesses der beschriebenen Dermatofibromatosen als eine Art von abweichender, überschießender Wundheilung veranschaulicht werden. Vor allem auch die immer wieder beschriebenen Begleiterkrankungen, wie Diabetes, chronische Belastung und Traumata der Hände oder des Penis, Zigarettenrauchen, Alkoholkonsum und Leberzirrhose, finden über ihre Auswirkungen auf kleine und kleinste Gefäße eine gemeinsame Endstrecke, die über die Mitbeteiligung mikrovaskulärer Strukturen an der Ätiologie der Fibrosen erklärt werden kann.<sup>155, Seite 166</sup>

### Differentialdiagnose

Mit ihren typischen Ausprägungsformen und Symptomen scheint die Diagnose der fibrosierenden Hauterkrankungen, im Speziellen des Morbus Peyronie und des Morbus Dupuytren, meist einfach klinisch möglich. Nichtsdestotrotz muss in die Diagnosefindung eine breite differentialdiagnostische Überlegung mit einfließen. Zu unterscheiden sind traumatische und narbige Deformationen, Tumoren anderer Genese, Entzündungen und Thrombosen.

Im Fall des Verdachts auf Morbus Dupuytren sind besonders bei Vorhandensein nur eines einzelnen Knotens andere Erkrankungen auszuschließen, die durch die Bildung eines Tumors einen Knoten vortäuschen können.

Hierbei handelt es sich um benigne Fibrome, Desmoidtumoren, die den aggressiven Fibromatosen zu zurechnen sind, Fibrosarkome und die noduläre Faszitis, aber auch Lipome, Talgzysten, Handschwielen und Fremdkörper. MRT Untersuchungen zur Beurteilung der Haut- und Nerveninfiltration, Biopsien mit anschließender histopathologischer Begutachtung und eine ausführliche Anamnese, die auch die berufliche Belastung und frühere Traumata und Operationen umfasst, sind bei der genauen Diagnosestellung hilfreich.<sup>155, Seite 169,</sup>

<sup>172, Seite 86 - 87</sup>

Im Zusammenhang mit der Differentialdiagnose der IPP können zwei angeborene Leiden ähnliche Symptome hervorrufen. So kommt es bei der juvenilen

Penisdeviation auf Grund unterschiedlicher Anlage der Corpora cavernosa zu einer angeborenen Krümmung des Penis, ebenso kann eine Chorda des Penis vorliegen, häufig in Verbindung mit einer Hypospadie. Anamnestisch kann dies durch das Fehlen einer Induratio und von Schmerzen, sowie der bereits seit langem bestehenden Deviation unterschieden werden.<sup>16, Seite 67, 177, Seite 151 - 152</sup>

Narben in der Tunica albuginea oder eine rein cavernöse Fibrose, die sekundär nach einem Trauma entstehen, können eine Induratio hervorrufen. Auch eine Sklerodermie sowie benigne und maligne Tumoren, die sowohl primär als auch sekundär am Penis lokalisiert sein können, müssen differentialdiagnostisch mit einbezogen werden. Hierbei kommt besonders dem Peniskarzinom, welches meist im Bereich des sulcus coronarius auftritt, und dem Epithelioidsarkom eine große Bedeutung zu, da beide möglichst früh einer adäquaten Therapie zugeführt werden müssen.<sup>17, Seite 488 - 490</sup>

Schließlich ist es auch möglich, dass akute oder chronifizierte entzündliche Prozesse, wie etwa eine Cavernitis oder eine Thrombose, zum Beispiel im Rahmen einer angeborenen Hämoglobinopathie, eine Schmerzsymptomatik ähnlich der IPP hervorrufen können.<sup>16, Seite 67 - 68, 177, Seite 152 - 153</sup>

### 1.3. Therapie

Sowohl Morbus Peyronie, als auch Morbus Dupuytren stellen für den behandelnden Arzt ein Dilemma dar. Eine nahezu unüberschaubare Vielzahl von Therapiemöglichkeiten wurden bisher beschrieben. Kurz nach der Erstbeschreibung der IPP propagierte Peyronie selbst die äußerliche und innerliche Anwendung des Heilwassers des Kurortes Barège.<sup>67, Seite 917</sup> Weitere frühe Behandlungsversuche wurden mit Diathermie und den im 18. und 19. Jahrhundert sehr breit und bedenkenlos eingesetzten Substanzen Quecksilber, Arsen und Brom durchgeführt. Neben diesen heutzutage undenkbaaren Versuchen wurden auch Mittel wie Kampher, diverse Heilwasser, Kaliumiodid, Schwefel, Kupfersulfat, Thiosinamin und viele weitere Mixturen ausprobiert.<sup>124, Seite 340</sup>

Schon früh wurde versucht das Fortschreiten der Erkrankungen mit chirurgischen Maßnahmen zu verhindern und auch die Funktion wieder herzustellen. Jedoch kam es erst mit Einzug der Aseptik und der Einführung modernen Operationstechniken und –materialien zu Fortschritten bei der Versorgung der Patienten mittels Operationen.

Der rasche Einsatz der Möglichkeiten der Strahlentherapie in der Medizin führte auch zu einem baldigen Einsatz im Bereich der Fibromatosen. Bereits 1912 berichtete Bernasconi über seine Erfahrungen bei der Bestrahlung eines Patienten mit M. Peyronie und noch im gleichen Jahr folgten weitere Berichte, zum Beispiel aus Frankreich von Desnos.<sup>67, Seite 917</sup>

Um einen Überblick über die bestehenden Therapieformen zu bekommen und diese nach ihren Charakteristiken einteilen und ordnen zu können, teilt Pryor die diversen Modalitäten in unterschiedliche Kategorien ein. Er unterscheidet zwischen den invasiven, also den chirurgischen Maßnahmen, und den nichtinvasiven Therapieformen, welche er in zwei Untergruppen aufteilt. Diese sind die medikamentösen Therapeutika und die Gruppe der anderen nichtinvasiven Behandlungsmaßnahmen.

Der größte Teil der Medikamente, die bei MD und MP eingesetzt werden, kann auf Grund ihrer Eigenschaften verschiedenen Klassen zugeordnet werden. Zum einen können diese nach Anwendungsform in orale, also systemisch verabreichte und lokal applizierte (intraläsional/intraplaque) Medikamente eingeteilt werden, zum anderen nach Wirkprinzip in Antioxidantien und Antiphlogistika, sowie in

Kollagensyntheseinhibitoren und Kollagenasen sowie darüber hinaus in sonstige Medikamente untergegliedert werden.<sup>137, Seite 111 - 113</sup> Zur Veranschaulichung sind die verschiedenen Therapieverfahren in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Therapieoptionen bei Dermatofibromatosen

| nicht invasiv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | invasiv                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Medikamente</b><br><i>A. Einteilung nach Applikationsform</i><br><b>oral</b> , <u>Bsp</u> : Potaba, Vit. E, Colchizin, Tamoxifen<br><b>intralesional</b> , <u>Bsp</u> : Steroide, Verapamil, Kollagenasen<br><i>B. Einteilung nach Wirkung</i><br>Antioxidantien, Antiphlogistika, Kollagensynthese-Inhibitoren, Kollagenasen, Sonstige<br><br><b>2. Andere</b><br><u>Bsp</u> : Strahlentherapie, Stoßwellentherapie ESWT, EMDT (transdermal electromotive drug therapy) | <b>1. Operationen</b><br><u>Bsp</u> : Plaqueinzision, Plaqueexzision mit und ohne Defektdeckung, Nesbit-OP, Prothesenimplantation<br><br><b>2. Andere</b><br><u>Bsp</u> : Nadelfasziotomie |

In der Verantwortung des behandelnden Arztes liegt es, gemeinsam mit dem Betroffenen und nach sorgfältiger Einschätzung des Krankheitsstadiums und Abwägung der möglichen Progression, die sicherste und am besten verträgliche, sowie günstigste Therapieform zu wählen.

Ausführliche Beschreibungen der einzelnen Therapieformen, sowie Darstellungen der Ergebnisse dazu veröffentlichter Studien aus der Literatur, finden sich im Kapitel 4 dieser Arbeit.

#### 1.4. Problemstellung

Nicht nur die Induratio penis plastica, sondern auch der Morbus Dupuytren können bei den betroffenen Individuen großes Leid verursachen und durch Invalidisierung und psychosoziale Beeinträchtigung enorme gesellschaftliche und sozio-ökonomische Schäden erzeugen, deren exakte qualitative und quantitative Auswirkung auf Grund von fehlender valider Daten aktuell nicht zufriedenstellend abgeschätzt werden kann.

Des weiteren ist die übergeordnete Krankheitsgruppe der (Dermato-) Fibromatosen unzulänglich beschrieben und erforscht, es fehlen krankheitsübergreifende Untersuchungen zu den klinischen und epidemiologischen Größen und Ausprägungen. Besonders deutlich wird dieser Mangel an Wissen und Erkenntnissen bei Betrachtung der Datenlage zur Ätiologie und Therapie der einzelnen Krankheitsentitäten. Auch handelt es sich bei den Fibromatosen um Krankheiten, die in den Lehrplänen der medizinischen Ausbildung kaum Gewicht finden, die durch die Verschiedenartigkeit der Symptome und der betroffenen Körperregionen zu Konsultationen der unterschiedlichsten Facharztgruppen führen und innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft, bezogen auf die Forschungsaktivitäten, die medizinischen Veröffentlichungen und das Angebote für Fortbildungen, wenig Beachtung finden.

Jedoch muss mit Blick auf die betroffenen Menschen auch zum jetzigen Zeitpunkt versucht werden Therapieschemata zu optimieren und deren Ergebnisse zu quantifizieren und obendrein vergleichbar zu machen. Trotz der fehlenden Kenntnisse der exakten pathophysiologischen Zusammenhänge und der deshalb nicht verfügbaren kausalen Therapie, muss eine Linderung der Symptome auf höchstem Niveau angestrebt werden, um individuelles Leiden und gesamtgesellschaftliche Einbusen zu minimieren.

In den bisher veröffentlichten und beschriebenen Studien wurden die Ergebnisse meist durch Untersuchungen von kleinen und stark vorselektionierten Kollektiven gewonnen. Der Schwerpunkt lag hierbei auf medizinisch objektiven, diagnostisch einfach und eindrucksvoll zugänglichen Parametern, wie zum Beispiel Knoten- und Plaquegröße. Dessen ungeachtet blieb die weitere Auswirkung der Therapie auf den Patienten und vor allem dessen subjektive Wahrnehmung, zum einen auf die Umsetzung und Praktikabilität der Behandlung, zum anderen auf die

Zufriedenheit mit den erzielten Resultaten in den bisherigen Studienprotokollen, außen vor.

Mit dieser Untersuchung sollen an einem großen und über einen langen Zeitraum nachbeobachteten Patientenkollektiv, welches die zwei häufigsten Entitäten der Dermatofibromatosen einschließt, die objektiven Auswirkungen der Strahlentherapie in Bezug zu den subjektiven Beobachtungen der Patienten gesetzt werden, in dem mit einem patientenzentrierten und auf einem Fragebogen basierenden Ansatz, die dafür notwendigen Daten erhoben werden. Hierbei wird im Speziellen darauf Wert gelegt, die Besonderheiten in der Akzeptanz der Radiatio und deren Wirkung zu erfragen und die Sicht der einzelnen Patienten auf den Stellenwert dieser Behandlungsform gegenüber operativer Verfahren zu beleuchten.

Ziel dieser Arbeit ist es darüber hinaus, theoretischen und wissenschaftlichen Grundlagen zu gewinnen, die bisherigen Studiendaten zusammenzutragen und trotz der teils verschiedenartigen Protokolle zu einander in Bezug zu setzen. Mit diesen gebündelten Erfahrungen und den Ergebnissen aus dieser Erhebung soll die Planung von weiterführenden Arbeiten ermöglicht werden, die als prospektiv geplante und wenn möglich doppelt verblindete Studien, die Wertigkeit der Strahlentherapie in der Behandlung der Fibromatosen mit anderen Verfahren vergleicht und die Etablierung von Therapieprotokollen auf einem hohen evidenzbasierten Niveau erlaubt.

## 2. Material und Methodik

### 2.1. Methode der Bestrahlung

Im Allgemeinen bezeichnet der Begriff Strahlung die Weiterleitung und Verbreitung von Energie durch den Raum.<sup>62, Seite 160</sup> Die Energie wird hierbei durch Strahlen, Wellen oder Partikel übertragen.<sup>189, Seite 61</sup> Wird von Strahlung im Zusammenhang mit der Bestrahlung als Therapieform in der Medizin gesprochen, handelt es sich um die Strahlungsarten welche die Fähigkeit besitzen Ionisationseffekte im Gewebe zu erzeugen, das sie durchdringen.<sup>62, Seite 160</sup>

In der Strahlentherapie werden die gewünschten biologischen Effekte dadurch erreicht, dass eine vorher festgelegte Strahlungsdosis auf das zu bestrahlende Volumen, auch Zielvolumen genannt, appliziert wird. Hierbei ist darauf zu achten, dass das umliegende gesunde Gewebe geschont und von der Radiatio abgeschirmt wird.<sup>189, Seite 69</sup>

Quellen für medizinisch nutzbare Strahlung stellen Radionuklide, Gammastrahlkanonen, Röntgenröhren und Linearbeschleuniger dar. In der modernen Strahlentherapie (benigner) dermatologischer Erkrankungen wird überwiegend die äußerliche Applikation mittels Röntgenröhren-Strahlung angewandt. Dazu werden in

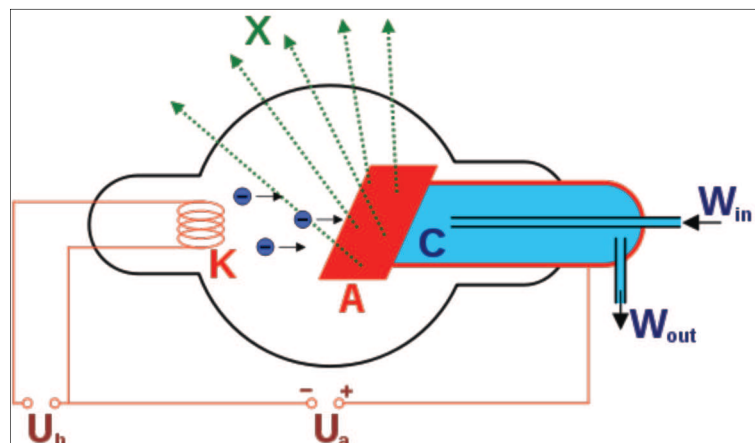


Abbildung 6: Aufbau einer Röntgenröhre<sup>87</sup>

Legende:

|                                        |                                 |
|----------------------------------------|---------------------------------|
| X = Röntgenstrahlung                   | K = Kathode/Heizspule           |
| A = Anode                              | W <sub>in</sub> = Wassereingang |
| W <sub>out</sub> = Wasserausgang       | C = Wasserkühler                |
| U <sub>h</sub> = Kathoden-Heizspannung |                                 |
| U <sub>a</sub> = Anodenspannung        |                                 |

einer Röntgenröhre (siehe Abbildung 6) an der Kathode durch thermische Emission Elektronen erzeugt. Diese Elektronen werden durch ein starkes elektrisches Feld beschleunigt und treffen anschließend mit sehr hoher Geschwindigkeit auf die Anode. Dort werden die Elektronen abgebremst und es entstehen diskrete, bzw. charakteristische Strahlung und Bremsstrahlung, sowie zu einem nicht unerheblichen Teil Wärme, weshalb eine effiziente Kühlung notwendig ist. Diese ungefilterte Strahlung verlässt durch ein Fenster die evakuierte Röhre. Die Beschaffenheit des Fensters hat Auswirkungen auf das

Spektrum und damit die Energieverteilung der Röntgenstrahlung. Der gleiche Effekt wird durch zusätzliche Metallfilter erzielt, so dass man je nach therapeutischer Intention Strahlung mit dem passenden Energiespektrum erzeugen kann.<sup>61, Seite 161 - 162, 62, Seite 161 - 162, 189, Seite 69 - 72</sup>

Um die verwendete Strahlung charakterisieren zu können und damit verschiedene Behandlungsformen vergleichbar zu machen wurden verschiedene, beschreibende Größen eingeführt, die es darüber hinaus ermöglichen biologische und damit auch therapeutische Effekte abzuschätzen. Ursächlich abhängig ist die Strahlenqualität einmal von der Höhe der Spannung in der Röntgenröhre. Die daraus resultierende Eindringtiefe in das Gewebe wird durch die Gewebehalbwertstiefe (GHWT) beschrieben. „Das ist die Tiefe im Gewebe, in der die Intensität der Strahlung, bzw. die Dosisleistung auf die Hälfte der Oberflächendosisleistung gesunken ist“. <sup>134, Seite 702</sup> Abhängig ist die GHWT von der Härte der Strahlung und auf Grund des Abstandsquadratgesetzes vom Fokus-Haut-Abstand (FHA).

Zum anderen wird die Strahlenqualität durch die Dosisleistung an der Hautoberfläche charakterisiert. Die Maßzahl hierfür ist die Energiedosis mit der Einheit Gray (1 Gy). Faktoren welche die Oberflächendosis beeinflussen sind Röhrenstrom und -spannung, Filterung und Feldgröße. Ein Gray entspricht einer Energieaufnahme von 1 Joule pro Kilogramm absorbierendem Gewebe.<sup>62, Seite 160, 134, Seite 702 - 703</sup>

Je nach Strahlenqualität wird Energie in unterschiedlicher Quantität im Gewebe aufgenommen. Dadurch wird eine äußerst komplexe Kette unterschiedlicher Reaktionen ausgelöst, die schließlich zu biologischen Wirkungen und damit zum angestrebten therapeutischen Effekt führen. So stehen am Beginn dieser Wirkungskette physikalische Primärereignisse wie Ionisations- und Anregungsprozesse im Gewebe, gefolgt von dadurch ausgelösten chemischen, wie biochemischen Radikal- und Peroxidbildungen. Hieraus ergeben sich molekulare und zelluläre Veränderungen, die sowohl für die therapeutische Wirkung als auch für mögliche Folgeschäden verantwortlich sind.<sup>62, Seite 157 - 158, 134, Seite 703 - 704</sup>

Da es sich bei den Dermatofibromatosen um oberflächliche, beziehungsweise oberflächennahe Prozesse handelt müssen bei der Radiatio dieser Leiden Bestrahlungsregime und -grundlagen verwendet werden, die diesen speziellen Konditionen Rechnung tragen. Ein Vorteil aus der leichten Zugänglichkeit der

Läsionen ergibt sich bei der Planung des Zielvolumens für die Bestrahlung. Dieses kann einfach durch visuelle Inspektion in Kombination mit Palpation ermittelt werden. Die Wahl der verwendeten Röntgenstrahlung und speziell deren Energie richtet sich nach der Tiefenausdehnung der Zielläsion. Da die fibrosierenden Prozesse sowohl beim MD als auch bei der IPP kaum tiefer als 2 cm im Gewebe auftreten, ist Röntgenweichstrahlung und die damit verbundene Eindringtiefe ausreichend. Zum Schutz des umliegenden gesunden Gewebes werden individuell angepasste Felder definiert.<sup>189, Seite 79 - 80</sup> Hierzu werden Bleigummischablonen (Pb 0,25 – 1,0 mm) eingesetzt, die das meist kreis- oder dreiecksförmige Bestrahlungsfeld aussparen und die umgebende Haut abschirmen.

Für die Therapie des MD und der IPP an den beiden an dieser Arbeit beteiligten Zentren ergibt sich aus den vorangegangenen Überlegungen und Grundlagen die im Folgenden beschriebene Vorgehensweise der Bestrahlung.

Zum Einsatz kommt ein Dermopan II der Firma Siemens (Abbildung 7 und 11). Als therapeutischer Bereich für die Radiatio wird Röntgenweichstrahlung mit 13 bis 50 keV gewählt. Diese wird in der Röntgenröhre des verwendeten Geräts erzeugt und durch das dafür vorgesehene Beryllium Fenster ausgeleitet. Anschließend erfolgt eine weitere Filterung mit einer zusätzlichen Aluminiumfolie von 1,0 mm Dicke, wodurch die besonders langwellige Strahlung abgehalten wird, welche bereits in den obersten Hautschichten absorbiert wird und somit zu unnötigen Belastungen und gegebenenfalls Nebenwirkungen führen würde. Eine weitere Schonung der Haut wird durch die Kompression des Bestrahlungsfeldes mit einer 2,0 mm dicken Cellon-Scheibe (Plexiglasplatte) herbeigeführt (Abbildungen 9, 10 und 14). Dadurch kommt es ebenfalls zu einem Schutz vor sehr weicher Strahlung und die Erzeugung einer Druckenämie durch Kompression beugt ebenso Strahlenschäden vor. Als Anodenspannung wird 50 kV gewählt und durch den verwendeten Tubus mit einem Durchmesser von 4 cm ein Fokus-Haut-Abstand von 15 cm eingehalten (Abbildungen 10 und 14). Daraus ergeben sich als Werte zur Strahlenqualität eine Gewebehalbwertstiefe von 12,0 – 16,0 mm sowie eine Halbwertsschichtdicke von 0,8 – 1,4 mm Aluminium.

Bei sorgfältiger und individueller Abdeckung der Herdumgebung mit Bleigummi und Gonadenschutz bei der IPP mit einem 2 mm dicken Bleiblech sowie Auflage

der Hand beim MD auf ein Kissen, erfolgt die Verabreichung einer Einzeldosis von je 4 Gy an zwei aufeinander folgenden Tagen (Abbildungen 9 bis 13). Nach einem Intervall von 8 Wochen Pause wird die zweitägige Bestrahlung wiederholt. Diese Fraktionierung und zeitliche Abfolge wird beibehalten bis zu einer Gesamtdosis von 32 Gy. So ergibt sich eine ambulante Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen bei Einhaltung der geplanten Zyklen. Danach erfolgt in regelmäßigen Abständen eine Nachuntersuchung.

Dieses Vorgehen entspricht den jahrzehntelangen praktizierten Bestrahlungsschemata wie sie bereits von Schirren 1959 und später erneut von Vogt 1996 beschrieben und veröffentlicht wurden.<sup>151, Seite 329 - 330, 177, Seite 146 - 148</sup>



Abbildung 7: Originalbild der Firma Siemens zum Bestrahlungsgerät Dermopan II, 1978

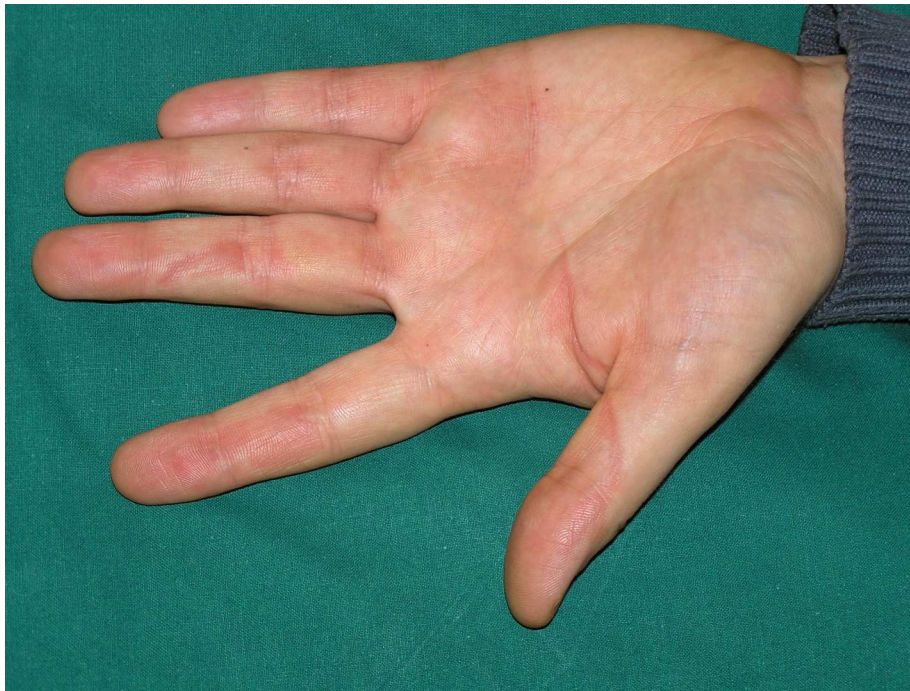


Abbildung 8: Situs vor Bestrahlung des Digitus II



Abbildung 9: Abdeckung mit Bleigummi und Cellonscheibe beim MD  
(Patientenaufkleber unkenntlich gemacht)



Abbildung 10: Kompression des Bestrahlungssitus mit dem Tubus  
(Patientenaufkleber unkenntlich gemacht)



Abbildung 11: Auflage auf Kissen, Schwenkarm des Dermopan II



Abbildung 12: Situs bei Morbus Peyronie, Gonadenschutz durch 2 mm Blei im Holz



Abbildung 13: Begrenzung des Bestrahlungsfelds mit Bleigummi

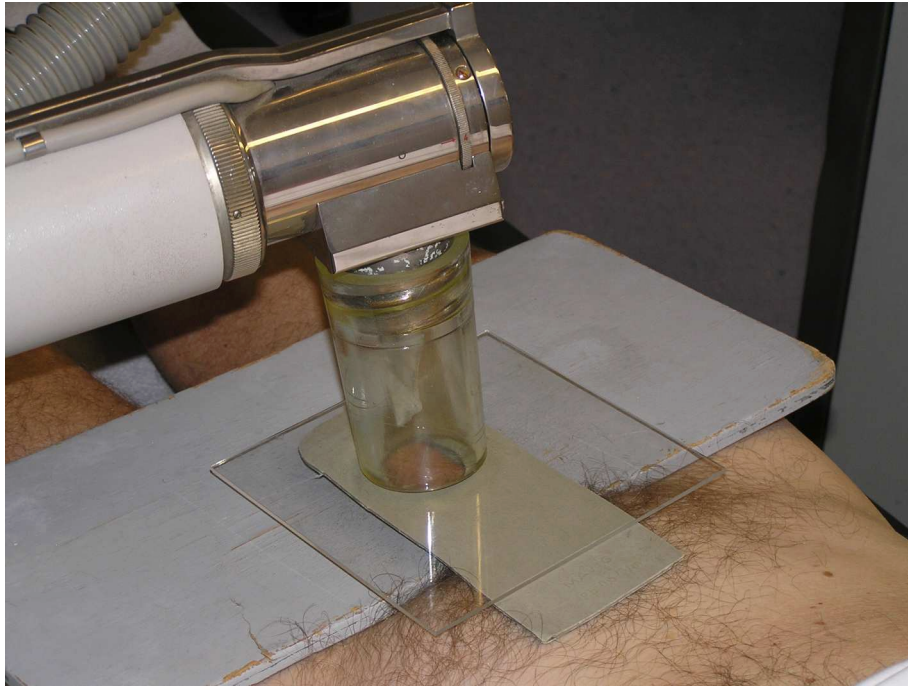


Abbildung 14: Bestrahlungssitus mit Cellonscheibe und Tubus des Dermopan II

### 2.2. Patientengut und Datenerhebung

Für die durchgeführten Untersuchungen sind Patienten ausgewählt worden, die an Morbus Dupuytren und/oder einer Induratio penis plastica erkrankt sind. Da die Aussagekraft einer statistischen Untersuchung mit der Größe des beobachteten Kollektivs zunimmt wurden Erkrankte aus zwei Einrichtungen im Großraum München in die Erhebung eingeschlossen. Die Bestrahlungen wurden nach Diagnosestellung und Diagnosesicherung entweder in der Ambulanz für Röntgenweichstrahltherapie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München oder in der Dermatologischen Praxis Dr. Bruckbauer/Dr. Karl in Neufahrn durchgeführt.

Um die Gesamtzahl der erfassten Fälle zu erhöhen wurden alle Patienten in die Erhebung aufgenommen, deren Therapiebeginn an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TUM in den Jahren 2001 bis

2008 oder in der Praxis Dr. Bruckbauer/Dr. Karl im Zeitraum von 1999 bis 2008 lag.

Die Grundlage für die Zusammenstellung dieses Gesamtkollektivs bildeten die ausgedruckten Bestrahlungsprotokolle der Dermatologischen Klinik am Biederstein (Bestrahlungsprotokoll der TUM, siehe Anlage unter 8.1) und die elektronischen Aufzeichnungen der Praxisgemeinschaft in Neufahrn.

Daraus ergibt sich ein Patientenkollektiv von 232 Männern die an IPP erkrankt sind und 355 Frauen und Männern mit MD.

Diese 587 „Fälle“ wurden mit einem individualisierten Brief angeschrieben und darin aufgefordert den ebenfalls übersandten, standardisierten Fragebogen (siehe Anlage 8.2.1 Fragebogen zu MD und 8.2.2 Fragebogen zur IPP) auszufüllen und im vorfrankierten Rückumschlag zurück zu senden. 281 angeschriebene Patienten folgten dieser Bitte, insgesamt kamen somit 47,9 Prozent der Fragebögen ausgefüllt zurück.

Von den 355 Patienten mit Dupuytrenscher Kontraktur schickten 206 Patienten den ausgefüllten Fragebogen zurück (58 Prozent). Bei den 232 Männern mit Induratio penis plastica kamen 82 Fragebögen mit den dazugehörigen Angaben im Rückumschlag in die Klinik (35 Prozent).

Eine ausführliche Aufstellung zum Rücklauf der Fragebögen und zur Verteilung der Rückmeldungen zu den beiden Erkrankungen bildet Tabelle 5 ab.

Tabelle 5: Details zum Rücklauf der Fragebögen

| <b>Induratio penis plastica</b> |                 |           |                  |           |                   |
|---------------------------------|-----------------|-----------|------------------|-----------|-------------------|
|                                 | Kollektiv - TUM |           | Kollektiv Praxis |           | gesamt            |
|                                 | absolut         | %         | absolut          | %         | absolut    %      |
| Briefe retour                   | 35              | 19        | 10               | 20        | 45    19          |
| verstorben                      | 1               | 1         | 0                | 0         | 1    0            |
| keine Erinnerung                | 1               | 1         | 0                | 0         | 1    0            |
| ausgefüllte Bögen               | <b>75</b>       | <b>41</b> | <b>7</b>         | <b>14</b> | <b>82    35</b>   |
| anonymer Bogen                  | 1               | 1         | 0                | 0         | 1    0            |
| keine Rückmeldung               | 72              | 39        | 32               | 65        | 104    44         |
| insgesamt                       | <b>185</b>      | 100       | <b>49</b>        | 100       | <b>234    100</b> |

| <b>Morbus Dupuytren</b> |                 |            |                  |            |                   |
|-------------------------|-----------------|------------|------------------|------------|-------------------|
|                         | Kollektiv - TUM |            | Kollektiv Praxis |            | gesamt            |
|                         | absolut         | %          | absolut          | %          | absolut    %      |
| Briefe retour           | 17              | 6          | 3                | 4          | 20    6           |
| verstorben              | 5               | 2          | 1                | 1          | 6    2            |
| ausgefüllte Bögen       | <b>170</b>      | <b>61</b>  | <b>36</b>        | <b>47</b>  | <b>206    58</b>  |
| keine Rückmeldung       | 92              | 31         | 38               | 47         | 130    35         |
| insgesamt               | <b>279</b>      | <b>100</b> | <b>76</b>        | <b>100</b> | <b>355    100</b> |

### 2.3. Statistische Auswertung

Unter Verwendung der Fragebögen zum MD und zur IPP (siehe Anhang 8.2.1. und 8.2.2.) wurde eine große Menge Daten generiert, in dem die Patienten bis zu 25 Fragen mit teilweise mehreren Unterpunkten beantworteten. Zusätzlich zu den Fragebogendaten wurden individuelle Informationen zu den Patienten aus den Bestrahlungsprotokollen gewonnen (Geburtsdatum, Beginn und Ende der Strahlentherapie). Hieraus wurden verschiedene Kennzahlen berechnet (z.B. Alter bei Therapiebeginn, Dauer der Therapie).

Sowohl zur Datenerfassung und Speicherung, als auch für die Berechnungen wurde Microsoft Excel in der Version für Apple Macintosh aus dem Jahr 2004 verwendet.

Aus den Fragestellungen und der Art der Datenerhebung ergeben sich verschiedene Daten- und Skalentypen. So finden sich Daten vom nominalen, ordinalen und metrischen Typ. Daraus ergeben sich auch die, für die deskriptiv statistische Auswertung zulässigen, statistischen Operationen. Bei Fragen, die Daten vom Typ einer Nominalskala hervorbringen, können absolute, relative und prozentuale Häufigkeiten berechnet werden, bei Daten vom ordinalen Typ können darüber hinaus Verfahren eingesetzt werden die auf der Rangordnung beruhen und bei der Auswertung von Daten mit einem metrischen Skalenniveau wird zusätzlich die Berechnung von arithmetischen Mitteln, sowie der Standardabweichung möglich.<sup>77, Seite 17 - 33, 109, Seite 11 - 17</sup>

Für diese beschreibende statistische Auswertung und die Berechnung der Kennzahlen und die statistischen Operationen wurden die Statistikfunktionen des Programms Microsoft Excel zur Anwendung gebracht. Ebenso fand dieses Programm Einsatz bei der Erstellung von Grafiken (überwiegend Kreis- und Säulendiagramme), sowie von Tabellen.

Neben dieser beschreibenden statistischen Darstellung der erhobenen Daten und der erzielten Ergebnisse, erschien es bei einigen untersuchten Aspekten sinnvoll, die Frage der Abhängigkeit zweier Kenngrößen mit Mitteln der schließenden Statistik zu untersuchen. Ein möglicher statistischer Signifikanztest der dabei zum Einsatz kommen kann, ist der Vierfelder- $\chi^2$ -Test.

Wie jeder statistische Test entspricht auch dieser dem Prinzip des indirekten Beweises. Zuerst wird eine Nullhypothese  $H_0$  aufgestellt, die der Verneinung des vermuteten Zusammenhangs entspricht, dieser wird als Alternativhypothese  $H_1$  definiert. Auch wenn Testergebnisse für  $H_1$  zu sprechen scheinen, bleibt zu fragen ob diese nicht auch mit  $H_0$  verträglich sind und der Unterschied zufällig beobachtet wird. Nur wenn die Nullhypothese hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, ist es als erwiesen anzusehen, dass der zu untersuchende Parameter die Ursache des Unterschieds darstellt. Hierzu muss eine als akzeptabel anzusehende Irrtumswahrscheinlichkeit ( $\alpha$ ) festgesetzt werden. Der Unterschied zwischen den beobachteten Ereignissen, bzw. Parametern ist als signifikant anzunehmen, wenn die Nullhypothese unter Berücksichtigung von  $\alpha$

durch das Ergebnis des Vierfelder- $\chi^2$ -Tests verworfen werden kann.<sup>78, Seite 209 - 212, 108, Seite 160</sup>

Zur Durchführung dieser Untersuchungen im Rahmen der Fragestellung der Abhängigkeit eines Befundes von einem anderen Parameter, bietet sich die Darstellung in der Vierfeldertafel an. Hierbei können die Patienten einem bestimmten Parameter folgend in zwei Gruppen eingeteilt werden und diese entsprechend der Fragestellung bestimmten Werten, Befunden oder anderen Kriterien gegenübergestellt werden. Eine schematische Darstellung der Vierfeldertafel findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: schematische Darstellung des Prinzips einer Vierfeldertafel

|          | Befund 1 | Befund 2 | Summe     |
|----------|----------|----------|-----------|
| Gruppe 1 | a        | b        | n1=a+b    |
| Gruppe 2 | c        | d        | n2=c+d    |
| Summe    | a+c      | b+d      | n=a+b+c+d |

Die Prüfgröße  $\chi^2$  errechnet sich aus den Zahlen der Vierfeldertafel nach folgender Formel:

$$\chi^2 = \frac{n \cdot (a \cdot d - b \cdot c)^2}{n_1 n_2 (a + b) \cdot (b + d)}$$

In Abhängigkeit von  $\chi^2$  kann  $H_0$  zugunsten von  $H_1$  verworfen werden, falls die Bedingung  $\chi^2 \geq 3,84$  erfüllt ist.  $H_0$  wird nicht verworfen, wenn  $\chi^2 < 3,84$  ist, in beiden Fällen bei einem Signifikanzniveau, beziehungsweise einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$ . Werden andere Irrtumswahrscheinlichkeiten verwendet, so lautet für  $\alpha = 0,01$  die Signifikanzschranke für  $\chi^2$  6,63, sowie 2,71 bei einem Wert für  $\alpha = 0,1$ .

Um den Vierfelder- $\chi^2$ -Test anwenden zu dürfen müssen mehrere nicht scharf umrissene Voraussetzungen erfüllt sein. So sollte der Gesamtumfang beider Gruppen mindestens 30 betragen ( $n \geq 30$ ). Darüber hinaus sollten für die nachstehenden mathematischen Ausdrücken, welche sich ebenfalls aus der Vierfeldertafel ableiten, folgende Kriterien gelten. Die Ergebnisse der einzelnen

Berechnungen dürfen keinen Wert kleiner 5 haben und die vier Ergebniswerte sollten nicht allzu stark voneinander abweichen (nach Wall, 1972<sup>108</sup>, Seite 161).

$$\frac{(a+b) \cdot (a+c)}{n}, \quad \frac{(a+b) \cdot (b+d)}{n}, \quad \frac{(c+d) \cdot (a+c)}{n}, \quad \frac{(c+d) \cdot (b+d)}{n};$$

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Morbus Dupuytren

Insgesamt wurden 355 Individuen mit Morbus Dupuytren angeschrieben, eine auswertbare Rückmeldung in Form des ausgefüllten Fragebogens gaben 206 Patienten.

##### 3.1.1. Verteilung der Geschlechter

Im Folgenden soll die Verteilung der Geschlechter untersucht werden.

##### 3.1.1.1. Gesamtkollektiv

Bei der Auswertung des Gesamtkollektivs von 355 Menschen, die auf Grund einer MD-Erkrankung mit Röntgenweichstrahltherapie behandelt wurden, ergab sich in Hinblick auf die Geschlechterverteilung ein Verhältnis von Männern zu Frauen von circa 10:6. Hierbei wurden 223 Männer behandelt (62,8 %) und 132 Frauen (37,2 %).

##### 3.1.1.2. Fragebogenkollektiv

Das Geschlechterverhältnis der 206 Individuen die den Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt haben lag bei etwa 10:7 (Männer zu Frauen). 123 Männer (59,7 %) und 83 Frauen (40,3 %) machten ausreichende Angaben im Rahmen der Befragung.

Tabelle 7: Geschlechterverteilung Gesamtkollektiv versus Fragebogenkollektiv

|                            | Gesamtkollektiv | Fragebogenkollektiv |
|----------------------------|-----------------|---------------------|
| <b>Männer</b> absolut      | 223             | 123                 |
| %                          | 62,8            | 59,7                |
| <b>Frauen</b> absolut      | 132             | 83                  |
| %                          | 37,2            | 40,3                |
| <b>Verhältnis</b> genähert | 10:6            | 10:7                |

### 3.1.2. Altersverteilung

Nachstehend finden sich die Ergebnisse zur Altersverteilung, ausgedrückt in den deskriptiv statistischen Maßzahlen Durchschnittsalter und medianes Alter, sowie als Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Dekadenstufen.

#### 3.1.2.1. Gesamtkollektiv

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs der Patienten mit Morbus Dupuytren lag bei 61,9 Jahren (Standardabweichung 8,3 Jahre), wobei die Lebensspanne zwischen Geburt und Beginn der Röntgenweichstrahltherapie berücksichtigt wurde. Die Frauen waren im Schnitt 62,6 Jahre alt, die Männer 61,4 Jahre. Werte für das mediane Alter waren 62,8 Jahre für die Gesamtheit, 62,8 Jahre für die Männer und 62,95 Jahre für die Frauen. Abbildung 15 zeigt die Verteilung der Individuen auf die verschiedenen Altersdekaden, Tabelle 8 veranschaulicht die verschiedenen Geschlechterverhältnisse in den unterschiedlichen Altersgruppen.

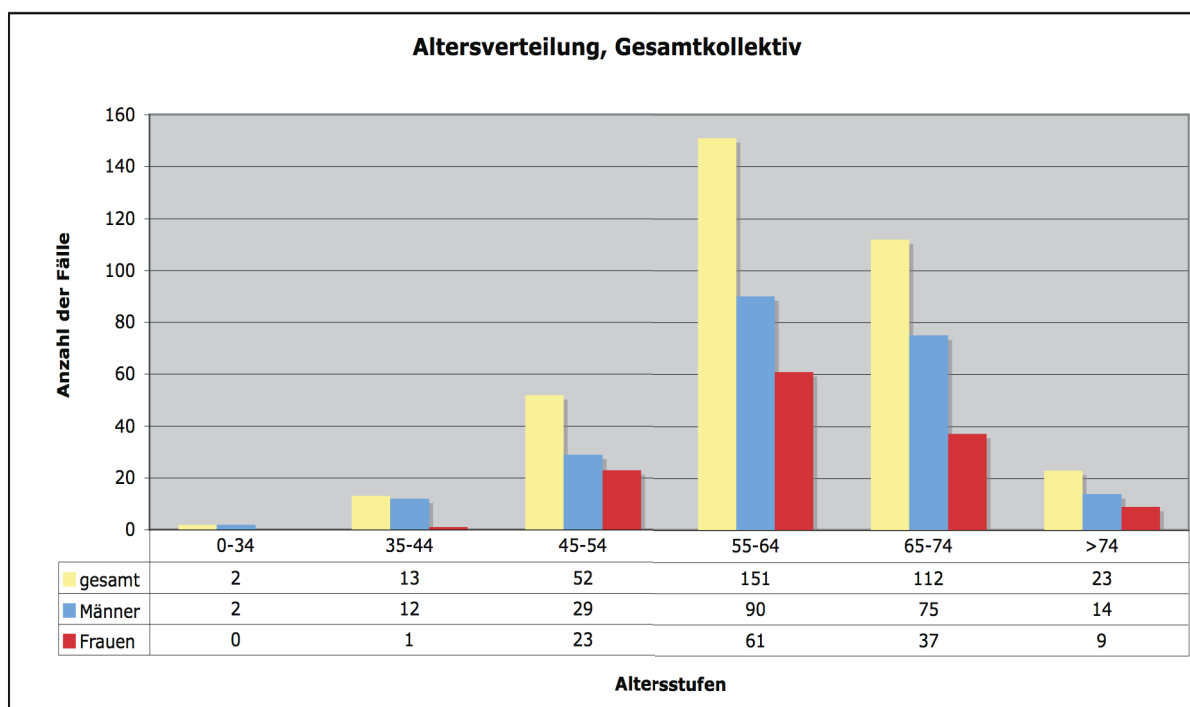


Abbildung 15: Dekadische Altersverteilung des Gesamtkollektivs

## 3.1.2.2. Fragebogenkollektiv

Die Lebensspanne bis zum Beginn der Röntgentherapie betrug bei den Teilnehmern an der Fragebogenerhebung durchschnittlich insgesamt 61,8 Jahre (Standardabweichung 9,0 Jahre), bei den Frauen 61,7 Jahre und bei den Männern 61,8 Jahre. Eine Auswertung für das mediane Alter zeigte ein Ergebnis von 62,9 Jahren für alle Teilnehmer an der Befragung, 63,05 Jahren bei den Männern und 62,4 Jahren bei den Frauen. Eine Darstellung der Verteilung der Gesamtheit und der Geschlechter auf die verschiedenen Altersstufen liefert Abbildung 16, die Verhältnisverteilung kann aus Tabelle 8 ersehen werden.

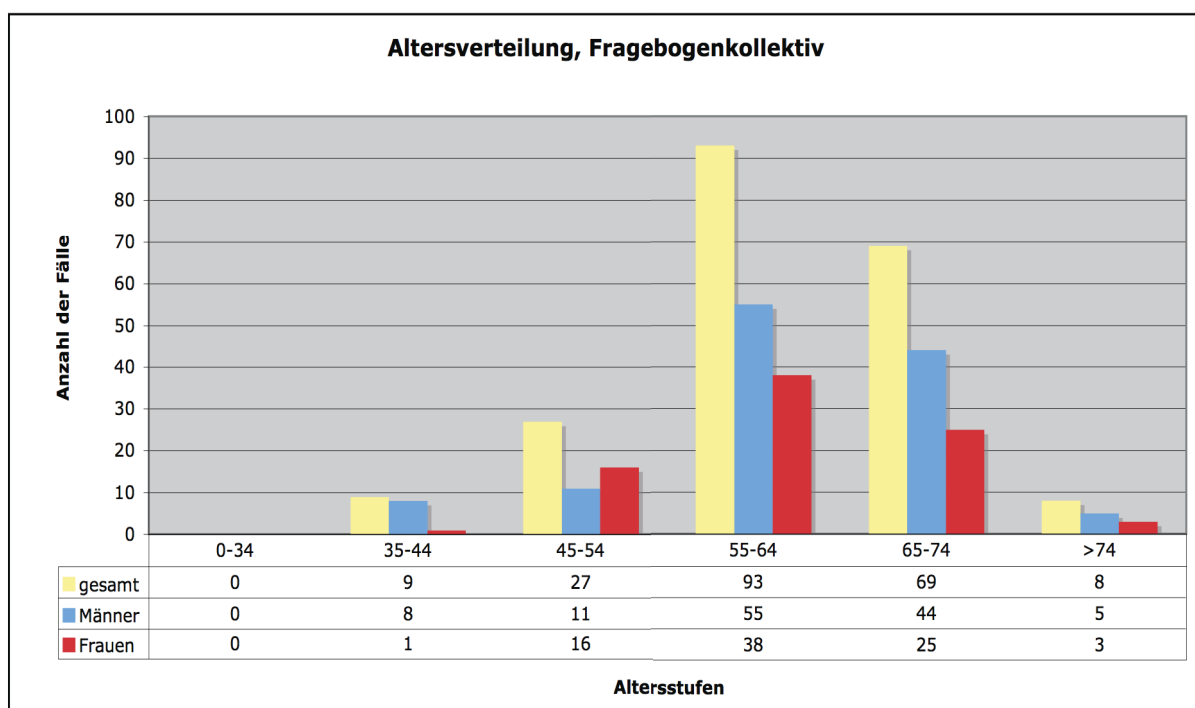


Abbildung 16: Dekadische Altersverteilung des Fragebogenkollektivs

Tabelle 8: Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen in Bezug auf die Altersdekaden

|                     | Altersdekaden |       |       |       |       |      |
|---------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|------|
|                     | 0-34          | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | >74  |
| Gesamtkollektiv     | n.a.          | 10:1  | 10:8  | 10:7  | 10:5  | 10:6 |
| Fragebogenkollektiv | n.a.          | 10:1  | 10:15 | 10:7  | 10:6  | 10:6 |

### 3.1.3. Dauer der Strahlentherapie

Rein rechnerisch ergibt sich wie unter Punkt 2.1. angegeben ein theoretischer Behandlungszeitraum von 168 Tagen, dies entspricht 24 Wochen, in dem die 8 Bestrahlungssitzungen durchgeführt werden. Die mittlere Dauer des Behandlungszeitraums lag sowohl im Gesamtkollektiv, als auch im Fragebogenkollektiv bei 184 Tagen, also 16 Tage über der theoretischen Behandlungszeit. Als Standardabweichung ergab sich in beiden Kollektiven ebenfalls ein Wert von 36 Tagen. Im Gesamtkollektiv fanden sich 10 Fälle, die unterhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert lagen, der Minimalwert war hier 104 Tage. Oberhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert lagen 36 Fälle mit einem Maximum von 448 Tagen. Im Fragebogenkollektiv lagen 5 Werte unterhalb der einfachen Standardabweichung (Minimum 116 Tage), 11 oberhalb (Maximum 448 Tage). 4 Fälle konnten in die Berechnungen nicht mit einbezogen werden, da die Angaben entweder zum Beginn oder zum Ende der Therapie nicht vollständig waren. Zur Berechnung wurden nur Fälle herangezogen, welche die volle Strahlendosis von 32 Gy erhielten.

### 3.1.4. Familiäre Häufung

Auf die Frage „Gibt es in Ihrer Familie Verwandte mit MD?“ gaben 59 der befragten Bestrahlungspatienten an, dass mindestens ein weiteres Mitglied der Familie ebenfalls an Morbus Dupuytren leidet, dies entspricht 28,6 Prozent der Fälle. 139 Individuen wussten von keiner Erkrankung in der Familie zu berichten (67,5 %) und 8 machten keine oder unklare Angaben (3,9 %). Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 17 in Form

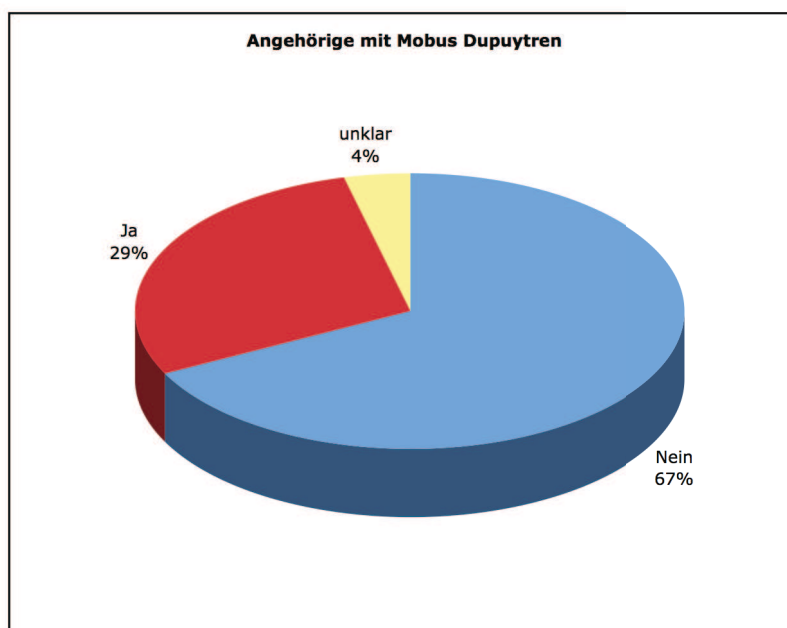


Abbildung 17: Häufigkeit von Familienmitgliedern mit M.D.

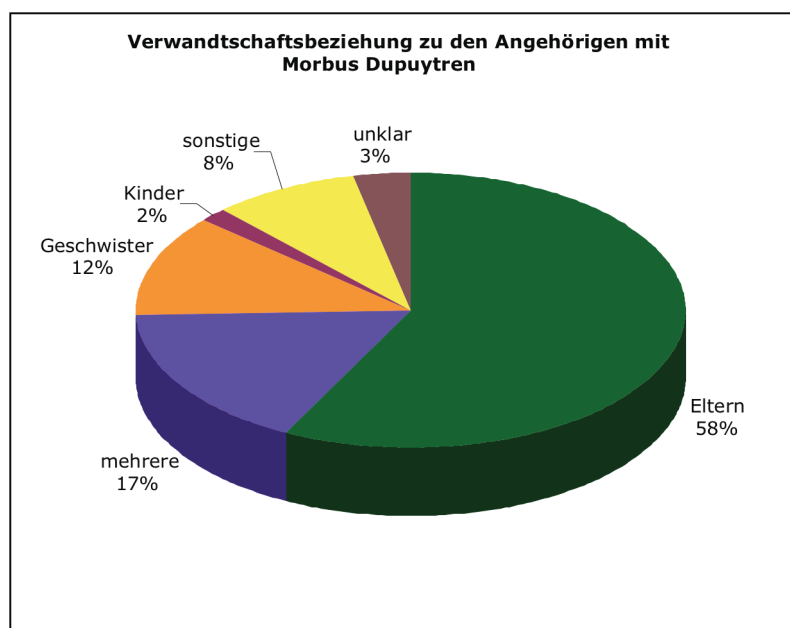


Abbildung 18: Verteilung auf verschiedene Familienangehörige

Bei den 59 Befragten mit ebenfalls an Morbus Dupuytren erkrankten Familienmitgliedern verteilen sich diese Fälle auf Eltern (57,6 %), mehrere Angehörige gleichzeitig (16,9 %), Geschwister (11,8 %), eigene Kinder (1,7 %), sonstige Verwandte (8,5 %) sowie unklare oder fehlende Angaben (3,4 %).

Abbildung 18 veranschaulicht die Ergebnisse zur Verteilung der Fälle auf die Familienangehörigen.

### 3.1.5. Koinzidenz anderer Dermatofibromatosen

Im Rahmen der Datenerhebung mit einem Fragebogen gaben 49 Befragte an, dies entspricht 24 %, neben dem Morbus Dupuytren an anderen Dermatofibromatosen zu leiden. 151 mal wurde das Vorliegen einer weiteren Erkrankung aus dieser Gruppe verneint, bzw. war den Individuen nicht bewusst (73 %). Unklare Antworten oder keine Angaben erfolgten in 6 Fällen (3 %). Diese Verteilung verdeutlicht die Abbildung 19. Aus den Angaben der 49 Patienten zum Vorliegen weiterer

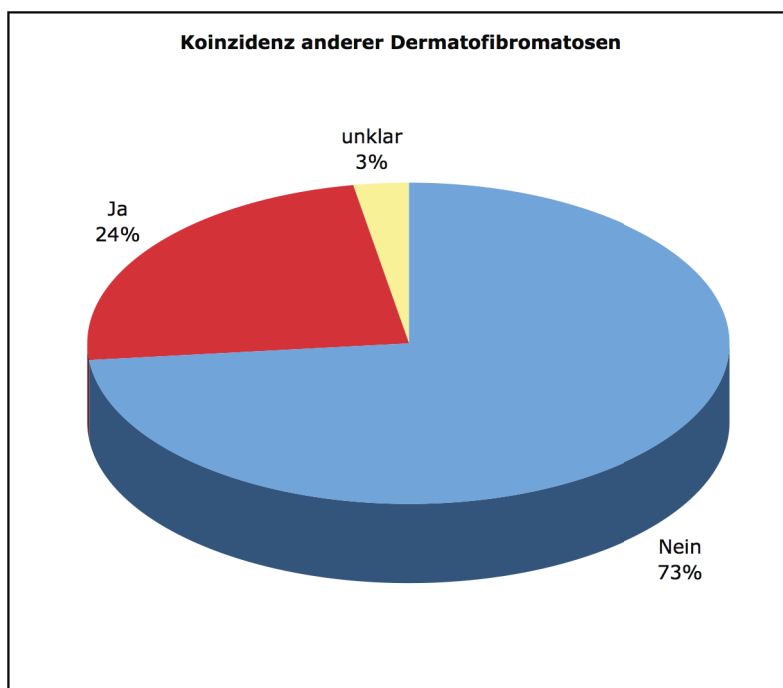


Abbildung 19: Vorliegen von Koinzidenzen

Dermatofibromatosen lassen sich folgende Ergebnisse ableiten. 44 Individuen leiden neben dem Morbus Dupuytren noch an einer weiteren Erkrankung, in drei Fällen liegen zwei Koinzidenzen gleichzeitig vor und bei zwei Patienten kam es zur Ausprägung von drei Dermatofibromatosen neben dem MD. Eine Fibromatose der Fußsohle (Morbus Ledderhose) wurde 18 mal, eine Induratio penis plastica 13 mal, das Vorhandensein von „knuckle pads“ 18 mal sowie die Neigung zu Keloiden 7 mal genannt. Eine Aufstellung zur Verteilung der Koinzidenzen und den multiplen Erkrankungen liegt in Tabelle 9 vor.

Tabelle 9: Häufigkeit und Verteilung von Koinzidenzen anderer Dermatofibromatosen bei 49 Patienten

| M. Ledderhose       | IPP | knuckle pads                | Keloide | insgesamt* |
|---------------------|-----|-----------------------------|---------|------------|
| 18                  | 13  | 18                          | 7       | 56         |
| mehrfach betroffen: |     | 5 Fälle                     |         |            |
| davon:              |     | 1 x ML/knuckle pads         |         |            |
|                     |     | 1 x IPP/knuckle pads        |         |            |
|                     |     | 1 x IPP/ML                  |         |            |
|                     |     | 2 x ML/knuckle pads/Keloide |         |            |

\* Summe übersteigt durch Mehrfachnennungen Anzahl der betroffenen Patienten

### 3.1.6. Komorbidität und ätiologische Untersuchungen

Durch schriftliche Befragung wurden alle Bestrahlungspatienten mit Morbus Dupuytren nach dem Vorliegen von Komorbiditäten befragt, sowie um Angaben zur beruflichen und sonstigen Belastung der Hände und um Aussagen zum ausgeübten Beruf und zur Händigkeit gebeten. Insgesamt 206 ausreichend ausgefüllte Fragebögen wurden zurückgeschickt.

#### 3.1.6.1. Komorbiditäten

Mittels Fragebogen sollten Kreislauf- und Lebererkrankungen, sowie Diabetes mellitus und Epilepsie erfasst werden. Sowohl bei Kreislauf- als auch bei Lebererkrankungen wurde um weiterführende Angaben gebeten. Im ganzen berichteten 42 Befragte vom Vorhandensein möglicher Komorbiditäten. 21 Patienten hatten zur gleichen Zeit eine Erkrankung des Kreislaufsystems, wobei

15 mal ein Bluthochdruck angegeben wurde, vier mal eine koronare Herzkrankheit und zwei mal weiterführende Angaben fehlten. Lebererkrankungen lagen bei 4 Patienten zeitgleich mit dem Morbus Dupuytren vor und wurden als gamma-GT-Erhöhung, Hämochromatose und toxischer Leberschaden spezifiziert. An einem Diabetes mellitus litten 18 der 206 Morbus Dupuytren Patienten, eine Person gab eine Epilepsie als Komorbidität an. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Begleiterkrankungen.

Tabelle 10: Anzahl der Komorbiditäten bei den Morbus Dupuytren Patienten

| Kreislaufferkr. | Lebererkr. | Diabetes mellitus | Epilepsie |
|-----------------|------------|-------------------|-----------|
| 21              | 4          | 18                | 1         |

#### 3.1.6.2. Belastung der Hände

Auf die Frage nach beruflicher oder privater starker Belastung der Hände antworteten 30 Teilnehmer der Erhebung damit, ihre Hände seien hauptsächlich durch feine Handbewegungen stark beansprucht worden. Weitere 23 Teilnehmer gaben an, regelmäßig und stark durch grobe Handbewegungen belastet worden zu sein. Dem gegenüber stehen 135 Fälle, die von keinen starken Belastungen, weder im Beruf noch in der Freizeit berichteten. 18 mal wurde eine unklare Antwort gegeben oder keine Information zur Verfügung gestellt.

#### 3.1.6.3. Berufsverteilung

Die Bestrahlungspatienten wurden um Nennung ihres Berufes gebeten und konnten diesen in ein Freitextfeld eintragen. Alle Angaben wurden 3 Kategorien zugeordnet, den überwiegend manuellen Berufen, den Tätigkeiten aus dem Gewerbe- und Dienstleistungssektor und ferner den wissenschaftlichen und akademischen Berufen. 56 Personen wurden auf Grund Ihrer Angaben in die erste Gruppe eingeteilt, zur zweiten Gruppe zählten 98 Patienten und in die letzte Gruppe fielen 44 Individuen. Aus 8 Fragebögen konnte keine oder nur unklare Information gewonnen werden. Tabelle 11 enthält die genauere Verteilung auf die 3 Gruppen.

Tabelle 11: Verteilung der Berufe

| Manuelle Berufe      | Gewerbe, Dienstleistung     | Wissenschaftlich-akademische Berufe |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Angestellte, 2*      | Bankgewerbe, 7              | Arzt, 6                             |
| Bäcker, 2            | Beamter, 13                 | Ingenieur, 9                        |
| Bauer, 2             | Betriebswirt, 2             | IT Spezialisten, 5                  |
| Bedienung, 2         | Buchhalter, 4               | Lehrer, 6                           |
| Flugbegleiter, 2     | Bürotätigkeit, 17           | Psychologen, 2                      |
| Hausfrau, 9          | Fluglotse, 3                | Richter, 2                          |
| Krankenschwester, 2  | Geschäftsführer, 3          | sonstige, 12                        |
| Mechaniker, 2        | Kaufmann, 8                 |                                     |
| Metzger, 2           | kaufmännisch Angestellt, 10 |                                     |
| MTA, 3               | Kriminalpolizist, 2         |                                     |
| Schreiner, 2         | Verkäufer, 2                |                                     |
| technische Berufe, 7 | Verwaltungsangestellte, 2   |                                     |
| sonstige, 18         | sonstige, 24                | unklar, 8                           |

\* die Zahl nach dem Komma steht für die Häufigkeit

#### 3.1.6.4. Verteilung der Händigkeit

Nach ihrer Händigkeit befragt gaben 195 der Morbus Dupuytren Patienten an Rechtshänder zu sein, dies entspricht 95 % der Gesamtheit. Dagegen bezeichneten sich 7 Befragte als Linkshänder, dies sind 3,4 %, gleichzeitig waren die Antworten in 4 Fällen unklar oder es wurde keine Angabe gemacht (2,6 %).

#### 3.1.7. Krankheitsgeschichte

Unter Verwendung des Fragebogens wurden die Krankheitsgeschichte der Frauen und Männer in Bezug auf MD untersucht. So konnte ermittelt werden, welchen Arzt die Patienten zuerst konsultierten, welche mögliche anderen Behandlungsformen durchgeführt wurden, wann die Erkrankung zum ersten mal bemerkt wurde und wie der individuelle Verlauf des Leidens war.

### 3.1.7.1. Facharztverteilung der zuerst konsultierten Ärzte

Die Patienten konsultierten im Zusammenhang mit MD unterschiedliche Facharztgruppen nach dem den Patienten selbst die Erkrankung zum ersten mal aufgefallen war. Die 206 Teilnehmer an der Befragung verteilten sich wie folgt

auf die verschiedenen Spezialisierungen. 96 mal wurde zuerst ein Dermatologe konsultiert, 58 Patienten suchten Rat bei ihrem Hausarzt, wiederum 12 Befragte wandten sich an einen Orthopäden und 10 mal sah ein Chirurg zuerst die Erkrankung. 13 mal wurde angegeben einen Facharzt aufgesucht zu haben,

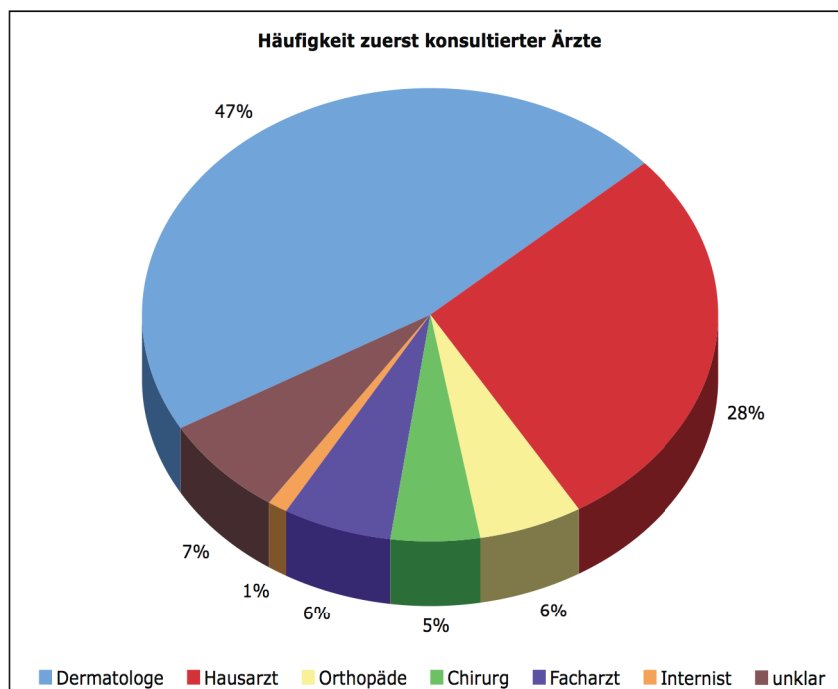


Abbildung 20: Häufigkeit zuerst konsultierter Ärzte

dieser wurde aber nicht näher spezifiziert, 15 mal kam es zu einer unklaren oder inhaltslosen Aussage. Um die Verteilung anschaulich darzustellen, zeigt Abbildung 20 ein Kuchendiagramm mit den beschriebenen Werten.

### 3.1.7.2. Begleitbehandlungen

Ebenso wurde nach Behandlungen gefragt, welche die Patienten im Zusammenhang mit der Morbus Dupuytren Erkrankung durchgeführt haben. An Hand einer offenen Frage waren die Befragten aufgefordert worden, aufzulisten, welche Therapien sie erhalten hatten. Hierbei wurde kein spezieller zeitlicher Bezug vorgegeben in den die Behandlungen einzuordnen waren, darüber hinaus enthielt die Frage eine Aufzählung möglicher Therapie-Verfahren (siehe Fragebogen zu Morbus Dupuytren im Anhang unter 7.2.1.).

Insgesamt gaben 37 MD-Patienten an, mindestens eine weitere Therapie erhalten zu haben. Hierbei wurde eine Operation oder ein handchirurgischer

Eingriff insgesamt 18 mal genannt, die Nadelfasziotomie kam 8 mal zum Einsatz und in 3 Fällen wurde eine lokale Injektion von Kortisonpräparaten versucht. Darüber hinaus wurden folgende Therapieverfahren angewandt: Vitamine, bzw. Vitamin E in Tablettenform, Stosswellentherapie, Magnetfeldbehandlung, Massieren mit homöopathischen Cremes, antientzündliche Medikamente in Tablettenform, Handgymnastik und Massage, sowie (homöopathische) Injektionen durch den Heilpraktiker.

### 3.1.7.3. Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie

Zur Einschätzung der Erkrankungsdauer wurden die Patienten gefragt, wann für sie die Erkrankung zum ersten Mal begonnen hat, dies sollte als Angabe von Monat und Jahr des Beginns der Erkrankung erfolgen. 139 Personen (67,5 %) konnten einen Wert eintragen, 67 Personen war eine Angabe nicht möglich, oder aus der Angabe konnte keine Berechnung erfolgen. Basierend auf den Daten der Fragebögen und dem Datum des Therapiebeginns, festgehalten auf dem Bestrahlungsprotokoll, wurde die Dauer in Monaten bis zur Aufnahme der Röntgentherapie errechnet. Es ergibt sich ein arithmetischer Mittelwert der Dauer bis zum Behandlungsbeginn von 50,7 Monaten, dies entspricht durchschnittlich 4 Jahren und 2 ½ Monaten. Der Median für diesen Zeitraum liegt bei 20 Monaten. Als Minimalwert ergab sich eine Dauer von 0 Monaten, der Maximalwert liegt bei 329 Monaten (27,5 Jahren). Abbildung 21 illustriert die Verteilung und Häufigkeit der Fälle in Bezug auf die Zeitdauer bis zur Aufnahme der Röntgenweichstrahltherapie.

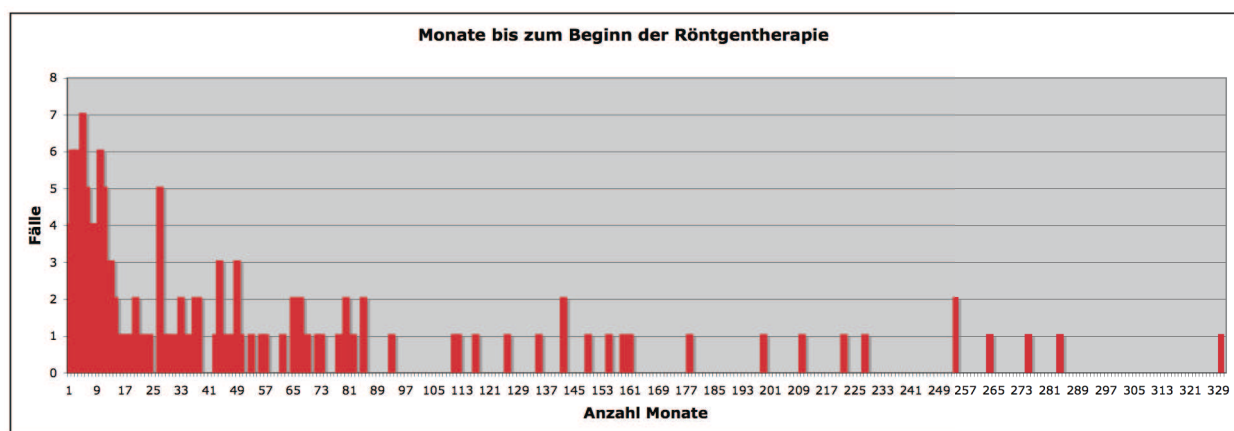
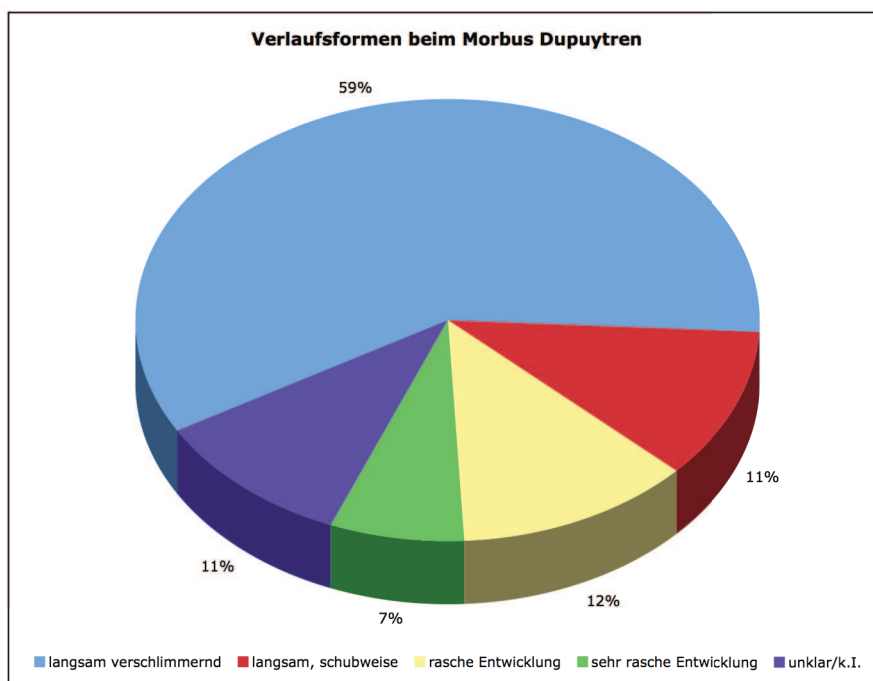


Abbildung 21: Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie

#### 3.1.7.4. Verlaufsformen der Erkrankung

Neben der Erkrankungsdauer sollte auch die Art des Krankheitsverlaufs erhoben werden. Dazu wurden die MD-Patienten aufgefordert ihren individuellen Krankheitsverlauf 4 Verlaufskategorien zuzuordnen. Hierbei gaben 122 Patienten an bei ihnen verlief die Erkrankung langsam verschlimmernd, 23 ordneten ihren Krankheitsverlauf der Kategorie „langsam, schubweise“ zu. 25 klagten über eine rasche Entwicklung und 14 über eine sehr rasche Entwicklung, insgesamt



konnten 22 Individuen keine Angaben machen oder äußerten sich unklar. Das Kreisdiagramm der Abbildung 22 zeigt die prozentuale Verteilung der Krankheitsverläufe auf die verschiedenen Verlaufsgruppen.

Abbildung 22: Verteilung der Verlaufsformen beim Morbus Dupuytren

#### 3.1.7.5. Nachbeobachtungszeiten zwischen Bestrahlung und Befragung

Die Datenerhebung erfolgte von Juli bis September 2009 mittels postalisch verschickten Fragebögen, welche wiederum per Post an die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein zurück geschickt wurden. Da die Fragebögen keine Angabe zum Zeitpunkt des Ausfüllens enthalten und die Zustellung der Rücksendungen nicht dokumentiert wurden, wird für die weiteren Berechnungen ein einheitlicher, gemittelter und geschätzter zeitlicher Bezugspunkt gewählt der in der Mitte des Befragungszeitraums liegt. Dies ist der 01. August 2009. Von diesem Datum zurückgerechnet zum letzten Behandlungstermin in der Röntgenambulanz, dokumentiert im Bestrahlungsprotokoll, ergab sich eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 44,7

Monaten, dies entspricht 3 Jahren und 9 Monaten. Der Median der Nachbeobachtungszeiten lag bei 40 Monaten (3 Jahre und 3 Monate), die kürzeste Zeitspanne zwischen Ende der Bestrahlung und Datenerhebung durch einen Fragebogen betrug 6 Monate, die längste Nachbeobachtungszeit lag bei 115 Monaten (9 Jahre und 7 Monate).

#### 3.1.8. Symptomatik

Ein weiterer Schwerpunkt des Fragebogens zielte darauf ab, die Erscheinungsformen des Morbus Dupuytren im untersuchten Kollektiv zu erfassen. Dazu wurden Fragen zur Beantwortung gestellt, die erfassen sollten, ob die Erkrankung uni- oder bimanual auftritt, wie die Verteilung und Häufigkeit betroffener Stellen ist, in welcher Form sich die Symptome auf die Betroffenen verteilen und welche Krankheitszeichen häufig gemeinsam vorkommen.

##### 3.1.8.1. Erscheinungsbild unimanual/bimanual

Aus den Angaben aus den Bestrahlungsprotokollen, sowie aus den Antworten zu den Fragen zur Symptomatik des MD wurde ermittelt, dass bei 91 Bestrahlungspatienten die Erkrankung beide Hände betrifft, also bimanual vorliegt, dies entspricht 44,2 Prozent und bei 115 Patienten nur eine Hand betroffen ist, dies entspricht 55,8 Prozent. Hiervon ist die rechte Hand in 62,6 % der Fälle betroffen (72 mal), die linke Hand in 37,4 % (43 mal). Insgesamt umfasst das Kollektiv also 297 erkrankte Hände.

##### 3.1.8.2. Verteilung und Häufigkeit der betroffenen Stellen

Mittels einer Vorlage im Fragebogen und einem erläuternden Schaubild sollten die Befragten die Stellen ihrer Hände markieren, die unmittelbar von Knoten oder Strängen betroffen waren (siehe Fragebogen zum Morbus Dupuytren im Anhang unter Punkt 7.2.1.). Diese individuellen Skizzen wurden von einer Person ausgewertet und die Anzahl der betroffenen Stellen je Hand ermittelt und dokumentiert. Eine auswertbare Zeichnung lag 126 mal bei der linken Hand und 143 mal bei der rechten Hand vor. Auf die 126 betroffenen linken Hände entfielen 254 Knoten und Stränge, bei den 143 betroffenen rechten Händen wurden 283 Knoten und Stränge eingezeichnet. Somit ergibt sich ein

durchschnittlicher Wert von 2,01 betroffenen Stellen je linker Hand und 1,97 Knoten und Strängen je rechter Hand.

### 3.1.8.3. Symptomverteilung

Unter Verwendung einer einfachen Auswahlmöglichkeit (Antworthorizont Ja oder Nein) wurde das Vorhandensein zehn unterschiedlicher Symptome für jede Hand getrennt abgefragt. Gefragt wurde nach Schmerzen/brennendem Gefühl, erhöhter Spannung in der Handfläche, Problemen beim Zugreifen/Festhalten, Schmerzen in Ruhe, ersten leichten Hautveränderungen, tastbaren Knoten, tastbaren Strängen, einem schnellenden, springenden Finger und Bewegungseinschränkungen. Mehrfachnennungen waren möglich.

Am häufigsten wurden die Symptome Knoten und Stränge, sowie erhöhte Spannung in der Handfläche genannt. Im Durchschnitt gaben die Patienten 2,9 Symptome an, wenn die rechte Hand betroffen war, Patienten mit MD an der linken Hand hatten 3,1 Symptome. Die genauen Angaben und Häufigkeiten der Symptomverteilung gehen aus Tabelle 12 hervor.

Tabelle 12: Häufigkeiten in der Symptomverteilung

| <b>rechte Hand (163 betroffene Hände)</b> | ja  | nein    | unklar |
|-------------------------------------------|-----|---------|--------|
| Schmerzen/brennendes Gefühl               | 13  | 146     | 4      |
| erhöhte Spannung i.d. Handfläche          | 65  | 93      | 5      |
| Probleme beim Zugreifen/Festhalten        | 26  | 132     | 5      |
| Schmerzen in Ruhe                         | 15  | 144     | 4      |
| erste, leichte Hautveränderungen          | 45  | 111     | 7      |
| tastbarer Knoten                          | 128 | 29      | 6      |
| tastbarer Strang                          | 119 | 39      | 5      |
| schnellender, springender Finger          | 14  | 142     | 7      |
| Bewegungseinschränkungen                  | 32  | 127     | 4      |
| andere Beschwerden                        | 7   | 149     | 7      |
| insgesamt                                 | 464 | je Hand | 2,85   |
| <b>linke Hand (134 betroffene Hände)</b>  | ja  | nein    | unklar |
| Schmerzen/brennendes Gefühl               | 11  | 118     | 5      |
| erhöhte Spannung i.d. Handfläche          | 63  | 65      | 6      |
| Probleme beim Zugreifen/Festhalten        | 19  | 109     | 6      |
| Schmerzen in Ruhe                         | 13  | 116     | 5      |
| erste, leichte Hautveränderungen          | 37  | 90      | 7      |
| tastbarer Knoten                          | 107 | 22      | 5      |
| tastbarer Strang                          | 115 | 14      | 5      |
| schnellender, springender Finger          | 14  | 112     | 8      |
| Bewegungseinschränkungen                  | 26  | 102     | 6      |
| andere Beschwerden                        | 7   | 121     | 6      |
| insgesamt                                 | 412 | je Hand | 3,07   |

#### 3.1.8.4. Häufige Symptommuster

Neben der Häufigkeit und der Verteilung der Symptome stellt sich die Frage, welche Krankheitszeichen regelmäßig gemeinsam und gleichzeitig auftreten. Hierzu wurde exemplarisch für die Nennungen der rechten Hände untersucht, ob es eine Häufung des gleichzeitigen Auftretens von zwei Symptomen gab. Die Kombination von Knoten und Strängen fand sich mit 89 Fällen am beständigsten. Danach folgten das Auftreten von jeweils Knoten oder Strängen mit erhöhter Spannung in der Handfläche mit jeweils 55 Fällen. Auch erste, leichte Hautveränderungen zeigten sich mit Knoten in 36 Fällen gemeinsam, mit Strängen in 32 Fällen. Kombinationen aus erhöhter Spannung, Problemen beim Zugreifen/Festhalten und Bewegungseinschränkungen mit Knoten und Strängen fanden sich seltener, mit jeweils weniger als 30 Fällen in denen ein solches gleichzeitiges Auftreten vorlag.

Abbildung 23 versucht die Zusammenhänge grafisch zu veranschaulichen.

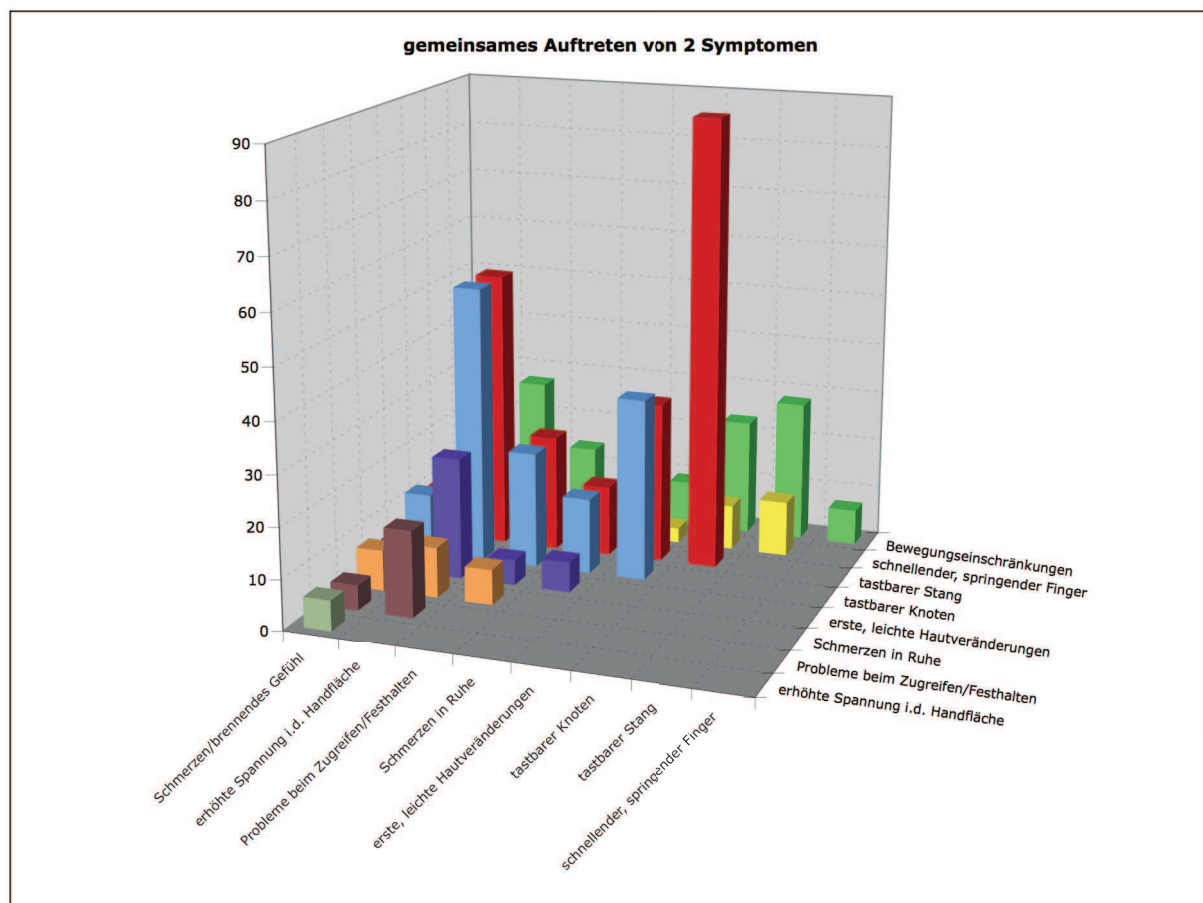


Abbildung 23: Häufige Muster der Symptomkombination

### 3.1.9. Therapieergebnisse und Bewertung durch die Patienten

Sechs Fragen des Erhebungsbogens beschäftigten sich mit den Resultaten der Therapie und der Bewertung durch die Patienten. Zum einen wurde erfragt, ob die Krankheitszeichen zu- oder abgenommen haben und ob das Fortschreiten der Krankheit verhindert werden konnte. Zum anderen sollten die Bestrahlungspatienten mit Hilfe einer visuellen Analogskala (Unterteilung in 10 Stufen) ihre Zufriedenheit mit der Röntgenweichstrahltherapie angeben und mitteilen, ob sie sich dieser erneut unterziehen würden. Abschließend wurden die Individuen aufgefordert anzugeben, ob für sie eine Operation eine Therapieoption in Bezug auf den Morbus Dupuytren darstellt.

#### 3.1.9.1. Zunahme der Symptome nach Therapie

Die Frage „Haben die Krankheitszeichen in der letzten Zeit, also nach der Behandlung, zugenommen?“ beantworteten 159 der 206 behandelten Patienten mit Nein, dies entspricht 77 % des Kollektivs. 39 Befragte gaben an, die Symptome haben zugenommen (19 %). In acht Fällen war keine Information vorhanden oder die Angaben waren unklar (4 %).

#### 3.1.9.2. Abnahme der Symptome nach Therapie

Befragt, ob „es eine Abnahme der Krankheitszeichen oder der Beschwerden in der Zeit nach der Behandlung“ gab, wählten 93 Patienten die Antwort Ja, dies entspricht 45 % des Gesamtkollektivs. Keine Abnahme beobachteten 78 Patienten und kreuzten deshalb Antwortmöglichkeit Nein an (38 %), keine Antwort oder eine unklare Antwort auf die Frage gaben 35 Personen oder 17 %.

#### 3.1.9.3. Aufhalten des Fortschreitens des M. Dupuytren

Gezielt wurden die Patienten gefragt, ob ein Fortschreiten der Krankheit verhindert werden konnte. Dies bestätigten 165 Patienten mit der Antwort Ja (80 %), 31 mal wurde Nein angegeben, die Erkrankung konnte also nicht aufgehalten werden (15 %) und 10 Personen teilten sich unklar mit oder machten keine Angaben (5 %).

#### 3.1.9.4. Zufriedenheit mit der Therapie

Unter Zuhilfenahme einer zehnstufigen visuellen Analogskala (siehe Fragebogen zum MD im Anhang unter Punkt 7.2.1) und mit einer hinreichenden Erklärung, wie die Beantwortung der Frage durchgeführt werden soll, konnten die Patienten angeben, wie zufrieden sie mit der Bestrahlung im Rahmen der Röntgenweichstrahltherapie waren. Zur Auswertung wurden den Punkten auf der Skala Zahlenwerte zugeordnet, wobei der Wert 10 für die Antwortmöglichkeit „hoch zufrieden“ stand und der Wert 1 für „enttäuscht“, die Werte dazwischen in normaler absteigender Reihenfolge.

198 Patienten gaben eine Antwort, beziehungsweise äußerten ihre Therapiezufriedenheit mittels der Analogskala auf eine Weise, die auswertbar war. In acht Fällen wurde keine Antwort gegeben, oder die Aussage war unklar und demnach nicht für die Auswertung zugänglich. Im Durchschnitt wurde die Röntgenweichstrahltherapie des Morbus Dupuytren mit 7,9 Punkten auf der Skala bewertet. Die Standardabweichung lag hierbei bei 2,7 Punkten, der Median der Punkteverteilung lag bei 9 Punkten. Die Verteilung der 198 Aussagen zur Therapiezufriedenheit auf die 10 Skalenwerten ist der Abbildung 24 zu entnehmen.

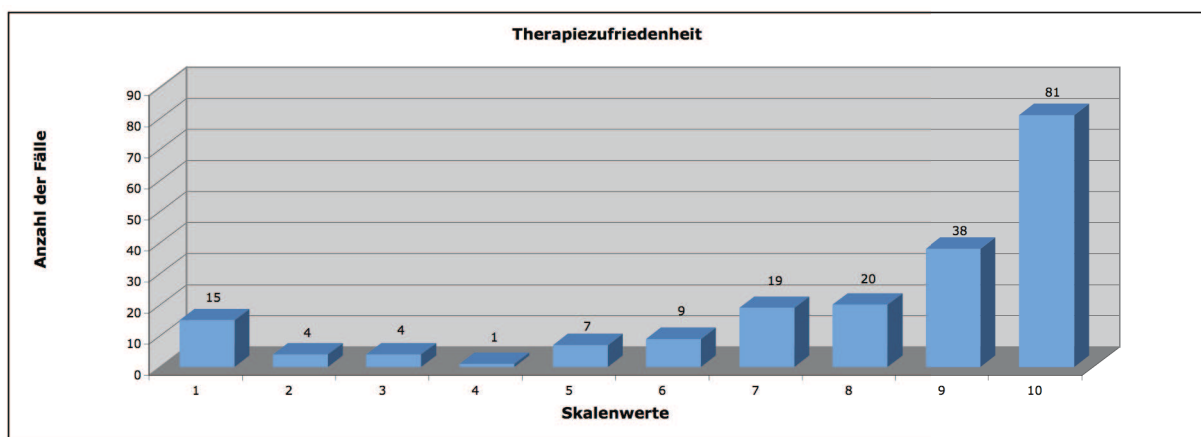


Abbildung 24: Verteilung der Antworten auf die Skalenwerte bei der Frage nach Therapiezufriedenheit (1="enttäuscht", 10="hoch zufrieden")

#### 3.1.9.5. Beurteilung der Strahlentherapie im Speziellen

Mit der gleichen Analogskala sollte die Strahlentherapie im Speziellen untersucht werden, um die generelle Akzeptanz der Therapiemethode im behandelten

Kollektiv zu erfragen. Dies geschah durch die Frage, ob sich die Behandelten der Therapie erneut unterziehen würden, als Maß der Zufriedenheit mit der Therapieform.

Aus den 197 auswertbaren Antworten ergaben sich folgende Werte. Die durchschnittliche Punktwertung für die Therapieform lag bei 8,3 Punkten der Analogskala, mit einem Ergebnishorizont von einem bis maximal zehn Punktwerten. Als Standardabweichung errechnete sich ein Wert von 2,8 und der Median der Antwortwerte lag bei 10 Punkten. In 9 Fragebögen war die Frage nicht ausreichend oder unklar ausgefüllt. Abbildung 25 zeigt die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Skalenwerte.

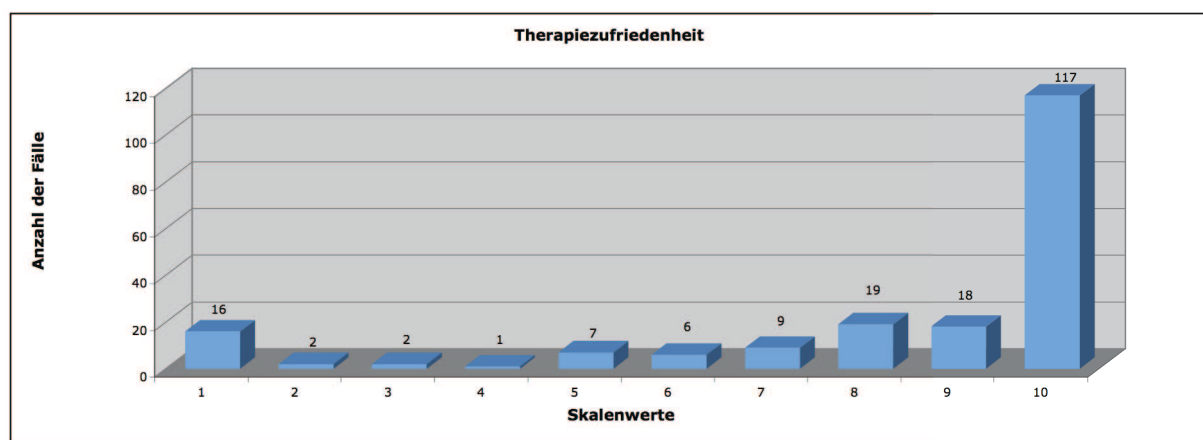


Abbildung 25: Häufigkeit der Skalenpunktwerte bei der Beurteilung der Strahlentherapie (1="enttäuscht", 10="hoch zufrieden")

#### 3.1.9.6. Patientensicht auf eine mögliche Operation

Die Sicht der behandelten Patienten auf eine mögliche Operation als Therapiealternative oder weitere Therapieoption wurde abgefragt. Dabei gaben 64 MD-Erkrankte an, sich auf Grund des Leidens operieren zu lassen, dies stimmt mit 31 % des Gesamtkollektivs überein. Hingegen äußerten sich 111 Individuen in der Form, dass sie sich keinem chirurgischen Eingriff unterziehen wollen, das sind anteilig 54 % der Befragten. 31 mal konnte die Antwort für die Auswertung nicht herangezogen werden (15 %).

#### 3.1.9.7. Subjektive Veränderungen

Wie unter 3.1.8.2. bereits angegeben, wurden mittels einer Vorlage im Fragebogen und einem erläuternden Schaubild von den Betroffenen die Stellen

ihrer Hände abgefragt, die unmittelbar von Knoten oder Strängen betroffen waren, sowohl vor, als auch nach der Therapie. Auswertbare Eintragungen lagen 126 mal bei der linken Hand und 143 mal bei der rechten Hand vor. Bei den linken Hände fanden sich Angaben zu 254 Knoten und Stränge vor der Therapie, bei den 143 betroffenen rechten Händen wurden 283 Knoten und Stränge eingezeichnet. Insgesamt lagen vor der Strahlenbehandlung also 426 knotige oder strangartige Symptomherde vor.

Mit Hilfe einer weiteren, identischen Vorlage und unter Verwendung des gleichen Skizziersystems, sollten die an Morbus Dupuytren erkrankten Individuen die Anzahl der Knoten und Stränge nach durchgeführter Therapie subjektiv einzeichnen. Bei den linken Händen lagen weiterhin 203 Knoten und/oder Stränge vor, bei den rechten Händen 242 Stellen, die von Knoten oder Strängen betroffen waren. Absolut entspricht dies einer Reduktion von 51 Herden an den linken Händen und von 41 Herden an den rechten Händen. Relativ betrachtet findet sich an den linken Händen eine Abnahme der Stellen, die von Knoten und Strängen betroffen sind, von 20 %, an den rechten Händen von 14,5 %.

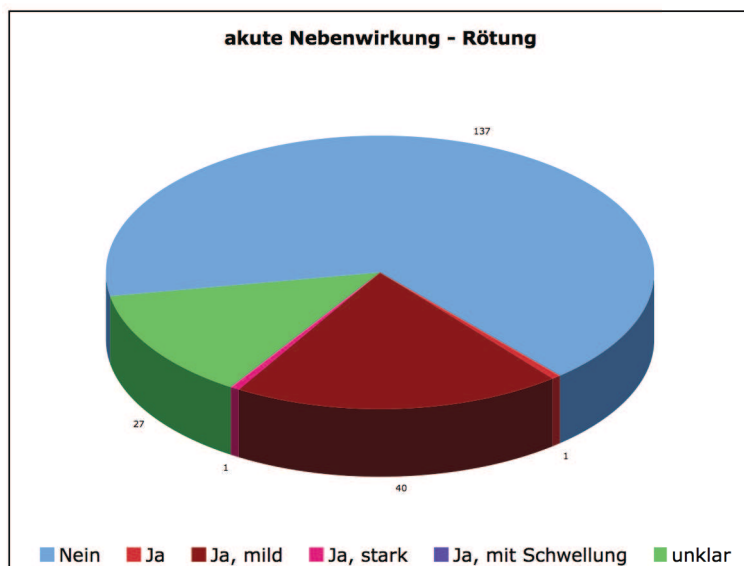
#### 3.1.10. Akute Nebenwirkungen

Um die Röntgenweichstrahltherapie und die Wirkung auf die Erkrankung und auf die Patienten selbst ausführlich zu beschreiben, wurde dezidiert nach dem Auftreten von Nebenwirkungen gefragt. Mit einer Fragengruppe sollten Beschwerden im Rahmen von unerwünschten Wirkungen durch die Therapie untersucht werden, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Durchführung der Bestrahlung stehen. Diese akuten Nebenwirkungen wurden durch die Fragestellung auf den Zeitraum von maximal 4 Wochen nach dem Ende der Therapie eingegrenzt.

##### 3.1.10.1. Rötung

Als eine mögliche Erscheinungsform von Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie ist eine Rötung des therapierten Hautareals anzusehen. Im Rahmen der Befragung hatten die MD-Patienten die Möglichkeit auf dem Fragebogen anzugeben, ob eine Rötung vorlag (Ja/Nein) und wenn ja, konnte diese drei Kategorien zugeordnet werden. Diese Kategorien sind „milde Rötung“, „starke Rötung“ und „Rötung mit Schwellung“.

Die Erhebung ergab, dass in 137 Fällen (66,5 %) keine Rötung vorlag, wohingegen in insgesamt 42 Fällen (20,4 %) eine Rötung akut aufgetreten war. 27 mal wurde keine Antwort gegeben, oder die Information war unklar oder nicht auswertbar (13,1 %). Bei den Fällen mit Rötung verteilen sich die Antworten wie folgt auf die drei Kategorien der verschiedenen Schweregrade. Eine milde Rötung trat 40 mal auf (absolute Häufigkeit, 19,4 %, relative Häufigkeit in Bezug auf

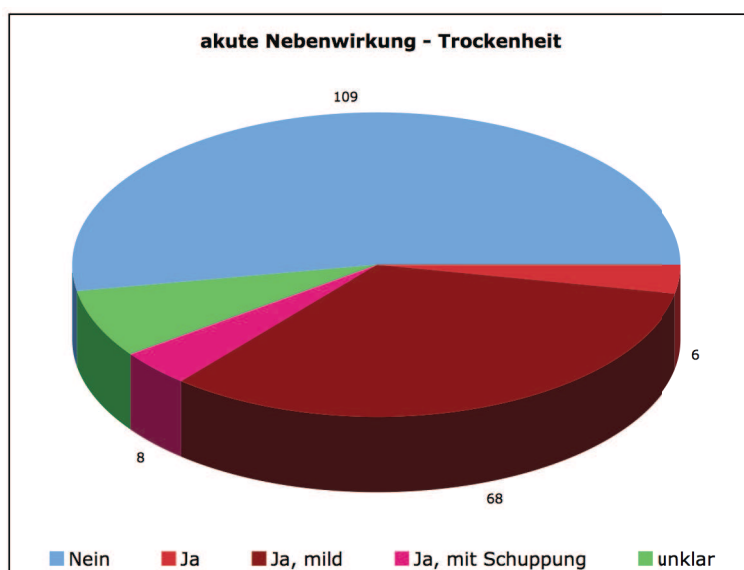


Rötungen 95,2 %), eine starke Rötung wurde einmal angegeben (0,5 %, bzw. 2,4 %), eine Rötung mit Schwellung lag nie vor. Eine Person gab an, eine Rötung entwickelt zu haben, ordnete dieser aber keine Einstufung zu. Mit dem Scheibendiagramm der Abbildung 26 werden die Verteilungen anschaulich dargestellt.

Abbildung 26: Vorhandensein einer Rötung als akute Nebenwirkung

### 3.1.10.2. Trockenheit

Neben der Rötung der bestrahlten Haut kann diese Therapieform auch zu einer Trockenheit der Dermis führen. Deshalb wurde das Entstehen einer Trockenheit



der Haut abgefragt. Weiter war es möglich die Stärke einer eventuellen Trockenheit zwei Kategorien zu zuordnen, zum einen „milde Trockenheit“, zum anderen „Trockenheit mit Schuppung“. 109 der Bestrahlungspatienten gaben an, dass es bei ihnen in den ersten 4 Wochen nach der

Abbildung 27: Trockenheit als akute Nebenwirkung

Therapie nicht zu einer Trockenheit kam (52,9 %). Insgesamt 82 Individuen bemerkten im Rahmen der Behandlung eine Trockenheit (39,8 %), 15 mal wurde keine Antwort gegeben, oder die Antwort enthielt keine auswertbare Information (7,3 %). Bei den MD-Erkrankten, die nach der Bestrahlung an Trockenheit der Dermis litten, klagten 68 Menschen über eine milde Trockenheit (33,0 % des Gesamtkollektivs, 82,9 % der Betroffenen mit einer Trockenheit), in 8 Fällen lag eine Trockenheit mit Schuppung vor (3,8 %, bzw. 9,7 %), sowie 6 Individuen klassifizierten die Trockenheit nicht weiter (2,9 %, bzw. 7,3 %). Abbildung 27 stellt diese Verteilung bildlich dar.

#### 3.1.10.3. Andere

Darüber hinaus wurde die Möglichkeit eingeräumt weitere akute Nebenwirkungen anzugeben und zu beschreiben. 144 mal wurde angegeben es sei zu keinen weiteren unerwünschten Wirkungen gekommen (70 %), 4 Patienten gaben an weitere, beziehungsweise andere akute Nebenwirkungen erlitten zu haben, dies entspricht 2 % des Gesamtkollektivs. Eine Person machte keine weiteren Angaben, jeweils einmal wurden „Vernarbung“, „Haut erscheint ledern“ und „Empfindlichkeit gesteigert“ angegeben. 28 % der zurückgeschickten Fragebögen enthielten bei diesem Punkt keine oder unklare Informationen, dies entspricht 58 Fällen.

#### 3.1.10.4. Lokalisation

Nach dem Ort des Auftretens der Nebenwirkung befragt wurde 73 mal angegeben, die Nebenwirkungen sind nur im Bestrahlungsfeld aufgetreten. Dem gegenüber steht drei mal die Angabe, dass auch andere Bereiche und Stellen von den akuten Nebenwirkungen betroffen waren.

#### 3.1.11. Chronische Nebenwirkungen

Eine weitere Fragengruppe zielte darauf ab, Aussagen zu Nebenwirkungen zu erhalten, die erst im weiteren Verlauf nach der Behandlung mit Röntgenweichstrahlung aufgetreten sind, oder die im Zusammenhang mit der Therapie sehr lange Bestand hatten, also als chronisch bezeichnet werden können. Von Interesse waren hierbei und wurden abgefragt: „Trockenheit“ des bestrahlten Hautfeldes (bei der Angabe Ja, bestand die Möglichkeit zwei

Schweregrade auszuwählen, zum einen „milde Verlaufsform“, zum anderen „mit Schuppung“) und jeweils mit den Antwortmöglichkeiten Ja/Nein „Verdünnung der Haut“ (für die Nebenwirkung Hautatrophie), „fehlendes Schwitzen“, „neu gebildete Äderchen“ (für die Nebenwirkung Angiektasien), „Gefühlsstörungen“, sowie andere Nebenwirkungen, wobei hier „chronische, nicht heilende Wunden“, „Gewebezerstörung“ und „Geschwülste“ zur Auswahl standen.

Die subjektiven Angaben der Bestrahlungspatienten ergaben, dass die Trockenheit der Dermis mit einem Vorkommen von 20 % im gesamten Kollektiv die häufigste länger andauernde, chronische Nebenwirkung ist. Alle andere Nebenwirkungen finden sich seltener als 5 % im Kollektiv. Anhand Tabelle 13 sind alle Zahlen zu den verschiedenen Qualitäten der möglichen Nebenwirkungen ersichtlich.

Tabelle 13: Häufigkeiten chronischer Nebenwirkungen

|               | Trocken-<br>heit | Atrophie<br>der Haut                                                                | fehlendes<br>Schwitzen | Angi-<br>ektasien | Gefühls-<br>störungen |
|---------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|
| Nein          | 146 70 %         | 169 82 %                                                                            | 168 82 %               | 170 83 %          | 169 82 %              |
| Ja, insges.   | 41 20 %          | 7 3 %                                                                               | 8 4 %                  | 6 3 %             | 4 2 %                 |
| unklar        | 19 9 %           | 30 15 %                                                                             | 30 15 %                | 30 15 %           | 33 16 %               |
| Ja: mild      | 28 14 %          | andere chronische Nebenwirkungen:<br>"Geschwülste" "chr. Wunden" "Gewebszerstörung" |                        |                   |                       |
| mit Schuppung | 5 2 %            |                                                                                     |                        |                   |                       |
| ohne Angabe   | 8 4 %            |                                                                                     |                        |                   |                       |
|               |                  | 4 2 %                                                                               | 0 0 %                  | 1 0,5 %           |                       |

### 3.1.12. Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Beschwerdedauer bis zum Beginn der Bestrahlung

Unter 3.1.7.3. wurde aufgezeigt, nach welcher Beschwerdedauer die Patienten mit MD mit der Strahlentherapie beginnen. Hierbei lag eine große Streuung vor, wobei der Median der Beschwerdedauer bei 20 Monaten lag. Nun gilt es unter Zuhilfenahme des Vierfelder- $\chi^2$ -Tests zu überprüfen, ob eine Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Dauer bis zum Beginn der Bestrahlung besteht. Hierzu wurden die Männer und Frauen in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die eine Gruppe die Patienten mit einer Beschwerdedauer von 0 bis  $\geq 20$  Monaten enthielt, die andere Gruppe die MD-Patienten, bei denen nach Beschwerdebeginn mehr als 20

Monate bis zur Aufnahme der Strahlentherapie vergingen. Als Maß für den Therapieerfolg wurde das Ergebnis der Frage „G.“ aus dem MD-Fragebogen verwendet (siehe Anhang 7.2.1.). In dieser Frage wurde nach der Abnahme der Krankheitszeichen oder der Beschwerden in der Zeit nach der Behandlung gefragt. Als Parameter für einen Therapieerfolg wurde die Antwort „Ja“ gewertet, kein Therapieerfolg lag bei Antwort „Nein“ vor, diese Gruppe schließt auch die Erkrankten mit ein, die nach Strahlentherapie kein Fortschreiten der Erkrankung, also eine Stabilisierung der Erkrankung erlebten. Insgesamt lagen in 117 Fällen die nötigen Antworten und Informationen vor, 56 Personen gehören der Gruppe mit einem Zeitraum kleiner oder gleich 20 Monaten an, 61 Personen der Gruppe mit einer Beschwerdedauer von mehr als 20 Monaten. Tabelle 14 zeigt die Vierfeldertafel für die beschriebenen Zusammenhänge.

Tabelle 14: Vierfeldertafel zur Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Beschwerdedauer

| Beschwerdedauer | Besserung - ja | Besserung - nein | Summe |
|-----------------|----------------|------------------|-------|
| ≤ 20 Monate     | 37             | 19               | 56    |
| > 20 Monate     | 26             | 35               | 61    |
| Summe           | 63             | 54               | 117   |

Die Nullhypothese für diese Fragestellung besteht in der Annahme, dass kein Unterschied im Therapieerfolg festgestellt werden kann, wenn die zwei Gruppen mit unterschiedlicher Beschwerdedauer verglichen werden. Aus den Werten der Vierfeldertafel errechnet sich ein Ergebnis für  $\chi^2$  von 6,46, deshalb kann die Nullhypothese verworfen werden und der Unterschied im Therapieerfolg ist in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % als signifikant anzusehen.  $\chi^2$  liegt hierbei sehr nahe an dem Wert, ab dem eine Irrtumswahrscheinlichkeit von nur noch 1 % angenommen werden kann (6,63). Auch die Voraussetzungen für die Anwendbarkeit des Vierfelder- $\chi^2$ -Tests sind gegeben, der Gesamtumfang der Stichprobengrößen zusammen übersteigt 30, und die Ergebnisse der zusätzlich formulierten mathematischen Ausdrücke (siehe Punkt 2.3.) erfüllen die Vorgaben. Somit zeigt sich eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Häufung der Besserungen des MD bei Patienten mit kürzerer Beschwerdedauer ( $\leq 20$  Monate).

### 3.1.13. Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Symptomatik

Im Rahmen der Befragung wurden verschiedene Beschwerden und Krankheitszeichen erfasst und die so dargestellte Symptomatik ist ausführlich deskriptiv beschrieben worden. Unter Verwendung des Vierfelder- $\chi^2$ -Tests soll untersucht werden ob der Therapieerfolg und die Symptomatik voneinander abhängen. Hierzu wird der Therapieerfolg genauso definiert wie unter 3.1.12. und die gleichen, im Fragebogen erhobenen Werte verwendet. In Bezug auf die Symptomatik wird die Erscheinungsform des M. Dupuytren, hierbei im Speziellen das Vorliegen einer bimanualen oder unimanualen Erkrankung und die Anzahl der Knoten zu Beginn der Strahlentherapie, in die statistischen Berechnungen einbezogen.

Um zu überprüfen ob ein Zusammenhang zwischen bi- und unimanueller Erkrankung und Therapieerfolg besteht, konnten die Daten von 170 Männern und Frauen einbezogen werden. In 36 Fällen fehlten Daten oder waren unvollständig beziehungsweise nicht verwertbar. Mit Hilfe der Vierfeldertafel wird der Bezug zwischen uni- und bimanualem Befall und dem Therapieerfolg in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Vierfeldertafel zur Abhängigkeit des Therapieerfolgs von uni- bzw. bimanueller Erkrankung

| Befall    | Besserung - ja | Besserung - nein | Summe |
|-----------|----------------|------------------|-------|
| unimanual | 58             | 37               | 95    |
| bimanual  | 35             | 40               | 75    |
| Summe     | 93             | 77               | 170   |

Als Nullhypothese wird die Vermutung formuliert, dass kein Zusammenhang zwischen der Symptomatik, ausgedrückt als bimanuale oder unimanuale Erkrankung, und dem Therapieerfolg der Röntgenweichstrahltherapie besteht. Für  $\chi^2$  errechnet sich mit den Zahlen der Vierfeldertafel aus Tabelle 14 ein Wert von 3,5. Damit liegt er unter dem cutoff-Wert von 3,84, womit der Unterschied im Therapieerfolg zwischen den zwei Erscheinungsbildern des MD, bei einer als

minimal angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05, nicht signifikant ist.

Anders ausgedrückt ist die Wahrscheinlichkeit, dass  $H_0$  verworfen werden kann geringer als 95 %, somit besteht entweder kein Einfluss des Parameters uni/bimanuale Erkrankung oder es besteht ein Unterschied, dieser konnte aber nicht mit den Ergebnissen dieser Erhebung nachgewiesen werden.

Ein weiterer möglicher Zusammenhang, der mit dem Vierfelder- $\chi^2$ -Test überprüft werden soll, ist die Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Präsentation der Erkrankung zu Beginn der Strahlentherapie, wobei das Kriterium, welches zur Überprüfung herangezogen wird, die Anzahl der bekannten Knoten ist. Dieser Parameter wurde bereits unter 3.1.8.2. beschrieben und soll hier weiter untersucht werden. Unter zu Hilfenahme der Vierfeldertafel findet sich in Tabelle 16 der Zusammenhang zwischen der Anzahl der vorhandenen Knoten und dem Therapieerfolg. Eine Gruppe enthält die Patienten, die 1 – 2 Knoten aufwiesen, die andere Gruppe umfasst die Männer und Frauen, die mehr als 2 Knoten angaben.

Tabelle 16: Vierfeldertafel zur Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Knotenanzahl

| Anzahl Knoten | Besserung - ja | Besserung - nein | Summe |
|---------------|----------------|------------------|-------|
| 1 - 2 Knoten  | 48             | 29               | 77    |
| >2 Knoten     | 41             | 33               | 74    |
| Summe         | 89             | 62               | 151   |

Für diesen Zusammenhang wird als Nullhypothese angenommen, dass keine Abhängigkeit zwischen der Anzahl der vorhandenen Knoten zu Therapiebeginn und dem Erfolg der Therapie besteht. Für diese Konstellation errechnet sich für  $\chi^2$  ein Wert von 0,75. Deswegen kann die Nullhypothese nicht verworfen werden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05. Demnach konnte mit der vorliegenden Untersuchung kein Unterschied bei der Besserung des MD nach Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Anzahl der Knoten vor Therapiebeginn gezeigt werden.

Wird die Aufteilung nach dem Parameter „Anzahl der Knoten zu Behandlungsbeginn“ verändert und die Begrenzung der Gruppen auf 1 – 3 Knoten, sowie mehr als 3 Knoten abgeändert, ergibt sich die Vierfelderaufteilung in Tabelle 17.

Tabelle 17: Vierfeldertafel zur Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Knotenanzahl

| Anzahl Knoten | Besserung - ja | Besserung - nein | Summe |
|---------------|----------------|------------------|-------|
| 1 - 3 Knoten  | 67             | 40               | 107   |
| >3 Knoten     | 22             | 22               | 44    |
| Summe         | 89             | 62               | 151   |

Auch in dieser Verteilung und Zuordnung ergibt sich für  $\chi^2$  mit dem Ergebnis von 2,05 ein Wert der unter dem Niveau von 3,84 liegt, welches die Grenze darstellt, um die Nullhypothese mit einer signifikanten Wahrscheinlichkeit von mindestens 95 % zu verwerfen. Außerdem sind für diese Daten die Werte aus den mathematischen Prüfausdrücken wie unter 2.3. beschrieben sehr unterschiedlich und damit ist der Vierfelder- $\chi^2$ -Test und seine Interpretation nicht anwendbar. Folglich kann auch bei einer anders gefassten Aufteilung der Knotenanzahl im Vierfeldertest kein signifikanter Zusammenhang zum Therapieerfolg mit den erhobenen Daten nachgewiesen werden.

#### 3.1.14. Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter der Patienten

Eine mögliche weitere Einflussgröße auf den Therapieerfolg stellt das Alter der Morbus Dupuytren Patienten bei Therapiebeginn dar. Um einen Zusammenhang zu überprüfen, wurden aus dem Fragebogenkollektiv zwei Stichproben nach Alterskriterien herausgesucht. Hierbei wurden die jüngsten Patienten außer Acht gelassen, da bei diesen meist ein besonders schwerer Verlauf vorliegt und häufig die Erkrankung im Rahmen einer fibrotischen Diathese auftritt, die mit schnelleren und gravierenden Krankheitsverläufen einhergeht. Eine Altersgruppe wurde von 50 bis einschließlich 63,5 Jahren gewählt, die andere umfasst die Patienten welche älter als 63,5 Jahre sind. Für diese Gruppen ergibt sich eine auf

den Therapieerfolg bezogene Verteilung, wie diese in der Vierfeldertafel der Tabelle 18 dargestellt ist.

Tabelle 18: Vierfeldertafel zur Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter

| Alter           | Besserung - ja | Besserung - nein | Summe |
|-----------------|----------------|------------------|-------|
| 50 - 63,5 Jahre | 46             | 34               | 80    |
| ≥ 63,6 Jahre    | 40             | 35               | 75    |
| Summe           | 86             | 69               | 155   |

Für die Fragestellung wird die Nullhypothese aufgestellt, dass kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten bei Therapiebeginn und dem Therapieerfolg besteht. Aus der Verteilung der Patienten, wie in Tabelle 17 dargestellt, errechnet sich ein Wert für  $\chi^2$  von 0,27. Damit kann die Nullhypothese nicht verworfen werden und es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Therapieerfolg nachgewiesen werden.

### 3.2. Induratio penis plastica

An 234 IPP-Patienten wurde ein Fragebogen verschickt. Im ganzen kamen 83 Fragebögen ausgefüllt zurück, wobei jedoch ein Fragebogen soweit anonymisiert beantwortet wurde, dass eine Zuordnung zu den Daten der Bestrahlungen nicht möglich war. Somit basieren die Ergebnisse entweder auf einem Kollektiv von 82 Fällen, wenn zur Auswertung eine Zuordnung zu den Bestrahlungsdaten nötig war, oder aber auf einer Gruppe von 83 Fällen, wenn singulär die Angaben aus den Fragebögen ausgewertet werden.

#### 3.2.1. Altersverteilung

Die Resultate zur Altersverteilung der Patienten mit Morbus Peyronie werden durch die Maßzahlen Durchschnittsalter und medianes Alter ausgedrückt und darüber hinaus durch die Zuordnung der Fälle auf die unterschiedlichen Altersdekadenstufen.

##### 3.2.1.1. Gesamtkollektiv

Im Durchschnitt waren die 233 Patienten, die auf Grund der IPP bestrahlt wurden und bei denen ein Alter als Differenz zwischen dem Beginn der Bestrahlung und dem Geburtsdatum errechnet werden konnte 54,4 Jahre alt, mit einer Standardabweichung von 11,5 Jahren. Das mediane Alter lag bei 57,5 Jahren. Mit Abbildung 28 wird die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Altersstufen aufgezeigt und neben die Auswertung der Altersverteilung des Fragebogenkollektivs gesetzt (siehe dazu Punkt 3.2.1.2).

##### 3.2.1.2. Fragebogenkollektiv

Wird das Kollektiv alleine betrachtet, von dem ausgefüllte, auswertbare und zuzuordnende Fragebögen zurück geschickt wurden, ergab sich bei diesen 82 Männern ein Durchschnittsalter von 59 Jahren mit einer Standardabweichung von 8,3 Jahren. Als Ergebnis für das mediane Alter wurde 61 Jahre ermittelt. Um die Verteilung auf die unterschiedlichen Altersstufen anschaulich zu gestalten, wurde diese in der Grafik 28 aufbereitet.

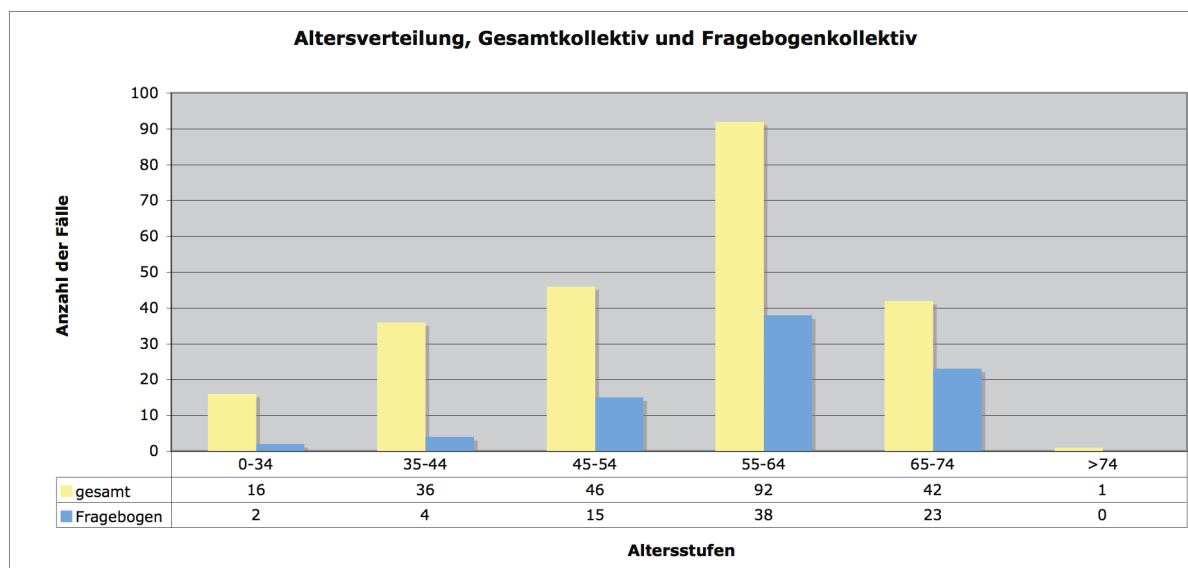


Abbildung 28: Verteilung der Fälle des Gesamtkollektivs und des Fragebogenkollektivs auf die Altersstufen.

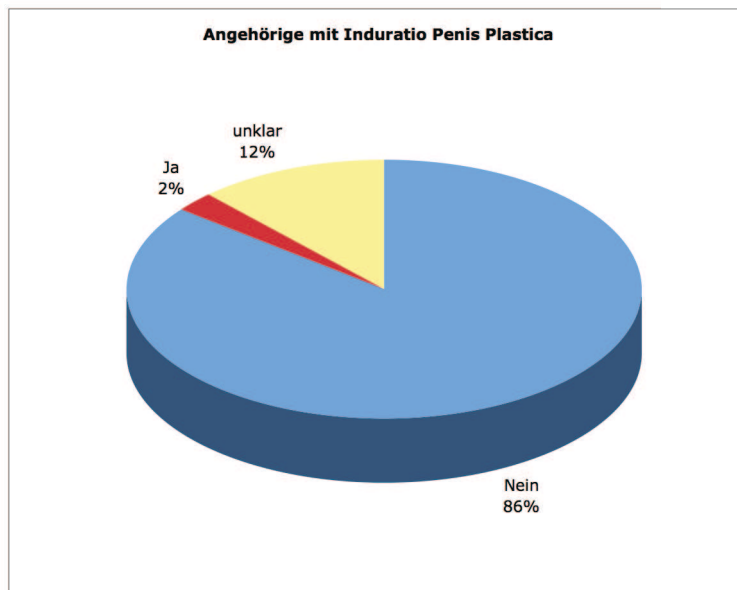
### 3.2.2. Dauer der Strahlentherapie

Auf Grund der Planung der Strahlentherapie ergibt sich bei der IPP ebenso wie beim MD eine theoretische Bestrahlungsdauer von 168 Tagen (24 Wochen). In der Praxis ergab sich für das Gesamtkollektiv eine mittlere Therapiedauer von 178 Tagen (Standardabweichung 31 Tage), wobei 6 Fälle unter einer Standardabweichung vom Mittelwert lagen, hierbei ist der Minimalwert 113 Tage und insgesamt 13 Fälle mehr als eine Standardabweichung vom Mittelwert entfernt sind, mit einem Maximum von 400 Tagen.

Für die Patienten, die einen Fragebogen ausgefüllt zurück geschickt haben, ergab sich eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 175 Tagen, mit einer Standardabweichung von 19 Tagen. 6 Fälle lagen sowohl unterhalb wie oberhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert entfernt. Als minimaler Wert für die Dauer der Therapie wurde 127 Tage, als maximaler Wert 281 Tage festgestellt.

### 3.2.3. Familiäre Häufung

Aus den Angaben der IPP-Patienten zur familiären Häufung der Erkrankung konnten die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse ermittelt werden. Von den 83 Männern gaben 71 (85,6 %) an von keinen Verwandten mit der Erkrankung zu wissen, dem gegenüber standen 2 Männer (2,4 %) denen bekannt war, dass Verwandte an MP leiden, einer dieser Patienten konnte die Angabe noch weiter spezifizieren und gab an, ein Bruder von ihm leide ebenfalls an IPP. In 10 Fällen



wurden keine Aussage oder eine unklare Aussage getroffen (12 %). Abbildung 29 stellt diesen Zusammenhang dar.

Abbildung 29: Prozentuale Häufigkeit von Verwandten mit IPP

#### 3.2.4. Koinzidenz anderer Dermatofibromatosen

Unter Zuhilfenahme des Fragebogens wurde durch die Rückmeldung der Patienten ermittelt, wie häufig neben dem Morbus Peyronie noch andere Erkrankungen aus dem Formenkreis der Dermatofibromatosen vorlagen. Insgesamt gaben 28 Männer die Antwort, dass neben der IPP noch mindestens eine Erkrankung dieser Gruppe vorlag, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 33,7 %. Hingegen machten 55 Bestrahlungspatienten mit MP die Angabe, keinerlei Koinzidenzen aufzuweisen, dies sind 66,3 % des gesamten Fragebogenkollektivs. Auf diese Frage gab es keine unklaren oder unzureichende Antworten. Im Kreisdiagramm der Abbildung 30 wird diese Verteilung dargestellt.

Mit den Angaben der 28 Männern, welche an mehreren Dermatofibromatosen leiden, lassen sich weitere Aussagen generieren. 23 dieser Patienten leiden an einer weiteren Erkrankung, 5 Patienten an zwei weiteren Dermatofibromatosen.

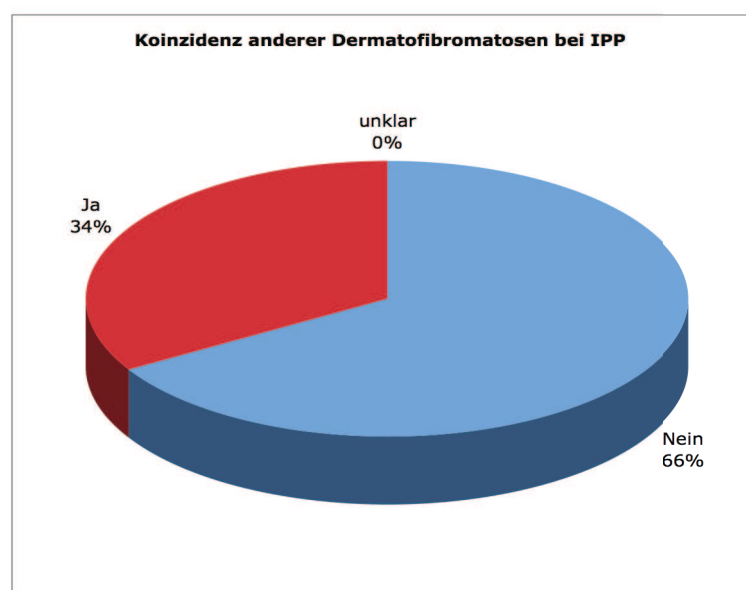


Abbildung 30: Koinzidenzen bei der Induratio penis plastica

Genannt wurde 4 mal das Vorliegen von Fingerknöchelpolstern, 2 mal das Auftreten einer überschießenden Wundheilung (Keloide), 22 mal das gleichzeitige Auftreten eines Morbus Dupuytren und insgesamt 5 mal die Beteiligung der Fußsohle in Form eines Morbus Ledderhose. Die 5 Patienten, die neben der IPP an zwei weiteren Fibromatosen leiden, berichteten alle von der Koinzidenz mit dem MD und dem ML.

Tabelle 19: Häufigkeit und Verteilung von Koinzidenzen anderer Dermatofibromatosen

| M. Ledderhose       | M. Dupuytren | knuckle pads                     | Keloide | insgesamt* |
|---------------------|--------------|----------------------------------|---------|------------|
| 5                   | 22           | 4                                | 2       | 33         |
| mehrfach betroffen: |              | 5 Fälle                          |         |            |
| davon:              |              | 5 mal M. Dupuytren/M. Ledderhose |         |            |

\* Summe übersteigt durch Mehrfachnennungen Anzahl der betroffenen Patienten

### 3.2.5. Komorbiditäten

Nach begleitenden Erkrankungen befragt, gaben 65 Männer an weder an Diabetes mellitus, noch an Epilepsie, Lebererkrankungen oder Kreislauferkrankungen zu leiden, dies entspricht einer Gruppe von 78 %. An bestehenden Komorbiditäten wurden 12 mal Herz-Kreislauferkrankungen genannt (14,5 %), wobei hier die Hypertonie mit 7 Fällen, eine coronare Herzkrankheit zweimal und eine Myocarditis einmal genannt wurden. 7 Männer gaben an, neben der IPP an Diabetes mellitus zu leiden (8,4 %). Eine Lebererkrankung lag bei einem Patienten vor (1,2 %), Epilepsie bei 2 Personen (2,4 %), wobei die Angabe einmal dadurch ergänzt wurde, dass eine posttraumatische Genese Ursache ist. Vier Individuen hatten mehr als eine Komorbidität, dies war zweimal die Kombination von KHK und Diabetes mellitus und beide Patienten mit Epilepsie hatten ebenso Diabetes mellitus. Tabelle 20 gibt eine Übersicht über das Vorhandensein von Komorbiditäten.

Tabelle 20: Komorbiditäten bei der Induratio penis plastica

| Kreislauferkr. | Lebererkr. | Diabetes mellitus | Epilepsie |
|----------------|------------|-------------------|-----------|
| 12             | 1          | 7                 | 2         |

### 3.2.6. Berufsverteilung

Mittels des Fragebogens wurden die IPP-Patienten nach ihren Berufen befragt. Diese Angaben wurden den drei Berufsgruppen manuelle Berufe, Berufe aus dem Gewerbe- und Dienstleistungsbereich, sowie den wissenschaftlich-akademischen Berufen zugeordnet. 20 Personen wurden der ersten Gruppe zugerechnet, jeweils 26 Personen der zweiten und dritten Gruppe, insgesamt enthielten 11 Fragebögen unklare oder keine Informationen zum ausgeübten Beruf. Die genaue Verteilung und die verschiedenen Gruppen werden in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Berufsverteilung und Zuordnung bei IPP-Patienten

| Manuelle Berufe            | Gewerbe, Dienstleistung | Wissenschaftlich-akademische Berufe |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Haus- und Gartenpflege, 3* | Kaufmann, 9             | Architekt, 2                        |
| Heizung, Sanitär, 2        | Offizier, Soldat, 3     | Arzt, 3                             |
| Kraftfahrer, 2             | Verkäufer, 2            | Chemiker, 2                         |
| Mechaniker, 4              | Verwaltungsbeamter, 3   | Hochschullehrer, 2                  |
| technische Berufe, 5       | sonstige, 9             | Informatiker, 3                     |
| sonstige, 4                |                         | Ingenieur, 9                        |
|                            |                         | sonstige, 5                         |
|                            |                         | unklar, 11                          |

\* die Zahl nach dem Komma steht für die Häufigkeit

### 3.2.7. Krankheitsgeschichte

Um die Krankheitsgeschichte der Patienten nachzeichnen zu können, wurde mittels des Fragebogens erfragt, welcher Arzt zuerst konsultiert wurde und wie lange bis zu dieser Konsultation gewartet wurde, welche Begleitbehandlungen über die Strahlentherapie hinaus versucht wurden, wie lange die Dauer bis zur Aufnahme der Röntgenweichstrahltherapie war und wie lange nach der Bestrahlung die Antworten auf die Fragen erhoben wurden.

### 3.2.7.1. Facharztverteilung der zuerst konsultierten Ärzte

Bei der Frage nach dem zuerst konsultierten Arzt konnten die Patienten entweder zwischen Hausarzt oder Facharzt unterscheiden und daran anschließend den Facharzt, wenn dieser ausgewählt wurde, näher spezifizieren. Den Hausarzt suchten 24 % der Männer zuerst auf, dies entspricht 20 Patienten. Die Verteilung unter den Fachärzten ist wie folgt: 61,5 % konsultieren zuerst den Urologen (n=51), in 6 % der Fälle wurde ein Dermatologe aufgesucht (n=5), ein nicht

näher bezeichneter Facharzt wurde von 6 % des Kollektivs besucht (n=5) und ein einziges mal wurde ein Internist um Rat gefragt. Eine Antwort war nicht auswertbar und damit unklar.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die Verhältnisse in Abbildung 31 in Form eines Tortendiagramms aufbereitet.

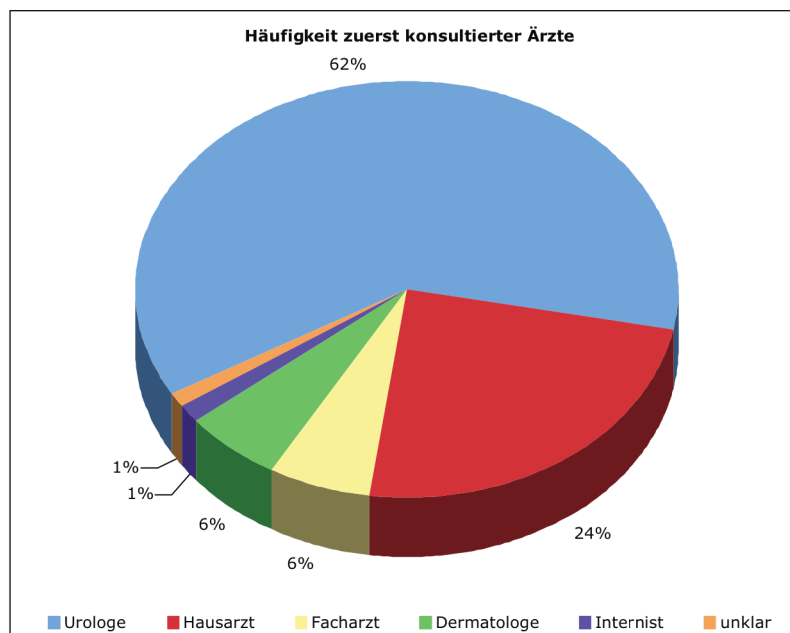


Abbildung 31: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der konsultierten Ärzte

### 3.2.7.2. Dauer bis zur ersten Konsultation

Befragt nach dem Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome der IPP und der ersten Konsultation eines Arztes auf Grund der damit einhergehenden Beschwerden, konnten die Bestrahlungspatienten in einem Freitextfeld einen Zeitwert oder ein Datum eintragen. Hieraus wurde ein Zeitraum in Monaten errechnet.

Durchschnittlich suchten die Männer nach 4,6 Monaten zum ersten mal einen Arzt auf, wobei 10 Männer unmittelbar nach dem ersten Erkennen von Symptomen und Beschwerden einen Arzt konsultierten, 7 Männer warteten 12 Monate, 2 Männer warteten insgesamt 24 Monate. Die Standardabweichung bei der Dauer bis zum Arztbesuch beträgt 4,9 Monate. Die Angaben auf 18

Fragebögen waren entweder unklar oder nicht vorhanden (21,7 %). Einen Überblick über die genaue Verteilung der Werte gibt das Säulendiagramm in Abbildung 32.

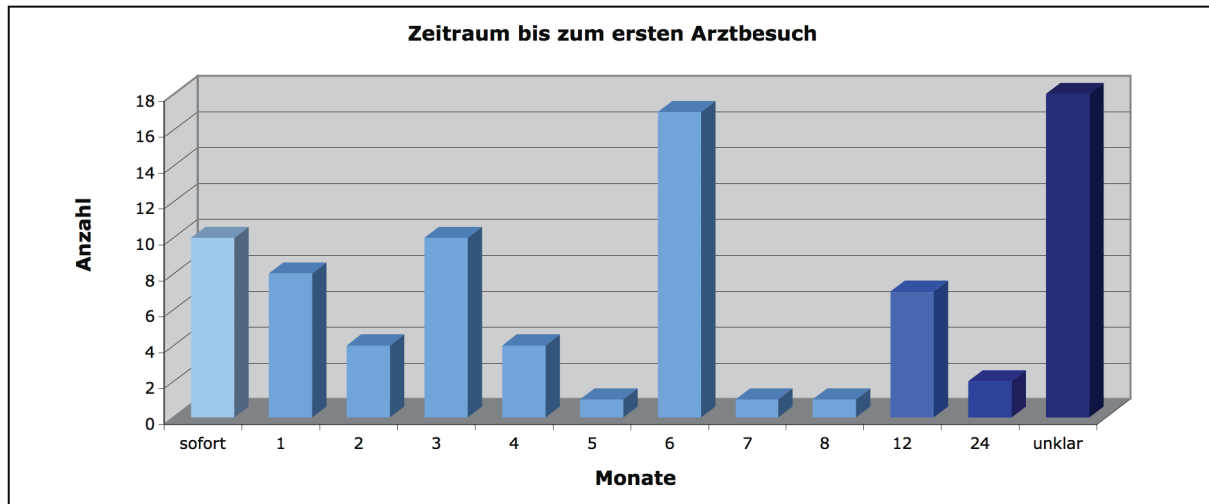


Abbildung 32: Dauer des Zeitraums bis zur ersten Konsultation eines Arztes

### 3.2.7.3. Begleitbehandlungen

Mittels des Fragebogens wurden Freitextfragen zu möglichen Begleitbehandlungen gestellt. Hierbei wurde ein zeitlicher Zusammenhang außen vorgelassen und den Patienten wurden im Zusammenhang mit der Frage mögliche Therapieverfahren aufgelistet, um bei der Beantwortung der Frage zu unterstützen. Aus dem Kollektiv der 83 Männer, die den Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt hatten, machten 13 Individuen Angaben zu weiteren Behandlungen, die ausgewertet werden konnten. Auf Grund der Freitextantworten und der großen Variabilität in der Qualität und Quantität der Antworten, kommen diesen Ergebnissen allenfalls der Stellenwert von Einzelfallbeschreibungen zu.

Insgesamt wurden 7 Patienten mit Potaba Glenwood Pulver behandelt. Die Behandlungsdauer war unterschiedlich und lag zwischen 1,5 und 6 Monaten. Keine Person gab an, dass die Therapie unmittelbar zu einem Nachlassen der Beschwerden und Symptomen führte. Ein Mann musste die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Behandlungsversuche mit Vitamin E wurden 5 mal angegeben, einmal führten auch hier unerwünschte Arzneimittelwirkungen zum Therapieabbruch. 3 Männer berichteten von Operationen im Zusammenhang mit der Induratio penis plastica. Eine Person schilderte in ihrer Antwort eine Therapie

mit Verapamil/Decortin Injektionen und gab an, dass sich im Rahmen der 10 Anwendungen die Schmerzen gebessert haben, die Erkrankung sonst unverändert bestehen blieb. Eine Antwort gab unspezifisch den Einsatz eines Pulvers wieder.

#### 3.2.7.4. Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie

Im Fragebogen wurden die Patienten danach gefragt, zu welchem Zeitpunkt für sie die Erkrankung begonnen hat. Aus diesem Datum wurde die Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie als Zeitraum bis zum ersten Bestrahlungstermin errechnet. 59 Männer machten auswertbare Angaben (71 %), in 24 Fragebögen fanden sich keine ausreichenden Informationen oder unklare Angaben (29 %). Als arithmetisches Mittel für die Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie ergab sich ein Zeitraum von 10,6 Monaten, die Standardabweichung für diesen Wert lag bei 9,3 Monaten und der Median bei 8 Monaten. Die minimale Zeitdauer bis zum Beginn der Therapie lag bei 0 Monaten, der maximale Wert der sich aus den Datumsangaben einer Person errechnet, lag mit 48 Monaten bei zwei Jahren. Um die Verteilung und Häufigkeit für die Dauer bis zum Start der Röntgentherapie genauer zu beschreiben, wurden die errechneten Werte in Abbildung 33 in ein Diagramm eingearbeitet.

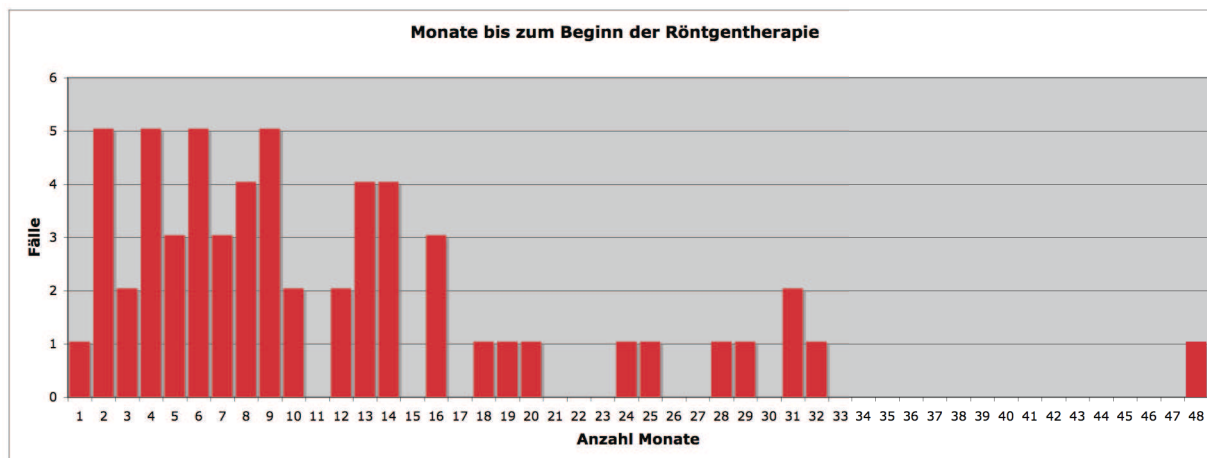


Abbildung 33: Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie bei Induratio penis plastica

### 3.2.7.5. Verlaufsformen der Erkrankung

Als weiterer Parameter zur Beschreibung der Erkrankung und des Erkrankungsverlaufs wurden die Patienten im Fragebogen aufgefordert Angaben zur Verlaufsform der IPP zu machen. Hierbei konnte zwischen vier vorgegebenen Werten gewählt werden. Von den 83 zurückgesandten Fragebögen waren 7 Fragebögen unklar ausgefüllt, beziehungsweise enthielten keine auswertbare Information, dies entspricht 8,4 % der Antworten. 1 Person gab an, dass bei ihr

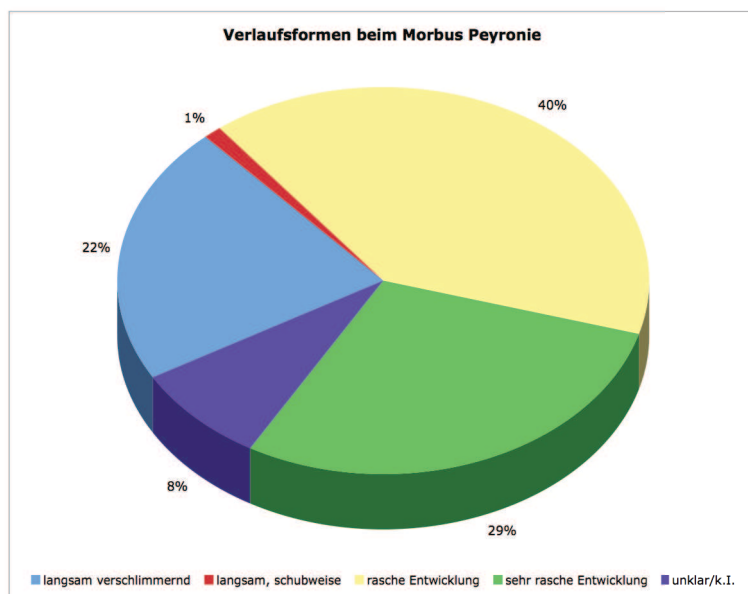


Abbildung 34: Verteilung der Verlaufsformen bei IPP

die Erkrankung langsam schubweise verlaufen ist (1,2 %). Einen langsamen Verlauf gaben 18 IPP-Patienten an (21,7 %), wohingegen ein rascher Verlauf 33 mal genannt wurde (39,8 %) und ein sehr rascher Verlauf 24 mal angegeben wurde (28,9 %). Die Verteilung der Verlaufsformen ist in Abbildung 34 dargestellt.

### 3.2.7.6. Nachbeobachtungszeiten zwischen Bestrahlung und Befragung

Rechnerisch wird die Nachbeobachtungszeit aus dem letzten Bestrahlungstermin und dem Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens ermittelt. Für die Beantwortung der Fragebögen wurde für alle Rückmeldungen ein einheitlicher Bezugspunkt gewählt, der in der Mitte des Zeitraums des Versands und der Befragung und Rücksendung der Briefe lag, dies ist der 01.08.2009. Aus den Berechnungen ergab sich eine mittlere, durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für die IPP-Patienten von 52 Monaten (4 Jahre und 4 Monate), mit einer Standardabweichung von 23 Monaten (1 Jahr und 11 Monate), sowie einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 49 Monaten (4 Jahre und 1 Monat). Die Person mit dem kürzesten Abstand zwischen Bestrahlung und Fragebogenerhebung wurde 8 Monate vor der Befragung zuletzt bestrahlt, der längste Zeitraum beträgt 98 Monate (8 Jahre und 2 Monate).

### 3.2.8. Symptomatik

Unter Verwendung der Frage welche Krankheitszeichen die Patienten bei sich beobachtet haben, unter Berücksichtigung des Zeitraums vom Beginn der Erkrankung bis zum Anfang der Röntgentherapie, soll untersucht werden welche Symptome (Deviation, Induration, Schmerzen und Ziehen) vorhanden waren und wie diese verteilt sind, sowie welche Kombinationen von Symptomen häufig sind.

#### 3.2.8.1. Symptomverteilung und Häufigkeit

Nach ihren Symptomen befragt, gaben die Teilnehmer an der Fragebogenaktion ihre Antworten durch Ankreuzen der Auswahlkästchen. Hierbei war eine eindimensionale Antwort möglich, so dass bei Vorliegen des Symptoms ein Kreuz eingetragen werden konnte. Dadurch ergab sich, dass bei den Ergebnissen nur die Unterscheidung zwischen „ja“ und „nein, unklar, keine Information“ (als ein übergreifender Wert) möglich war. Als häufigste Symptome wurden Deviation bei Erektion, eine dauerhafte Verhärtung des Penis, Schmerzen bei der Erektion, sowie Schmerzen beim Geschlechtsverkehr angegeben. Die Tabelle 22 führt die genaue Verteilung der Symptome der 83 Patienten, die einen ausgefüllten Fragebogen zurückgeschickt hatten, an und gibt die prozentualen Anteile wieder.

Tabelle 22: Symptomverteilung und Häufigkeit bei Induratio penis plastica

| <i>Symptom</i>                     | ja  | %                | nein/unklar | %    |
|------------------------------------|-----|------------------|-------------|------|
| Deviation, bei Erektion            | 68  | 81,9             | 15          | 18,1 |
| Deviation, ohne Erektion           | 5   | 6,0              | 78          | 94,0 |
| Dauerhafte Verhärtung des Penis    | 28  | 33,7             | 55          | 66,3 |
| Schmerzen, beim Geschlechtsverkehr | 17  | 20,5             | 66          | 79,5 |
| Schmerzen, bei Erektion            | 20  | 24,1             | 63          | 75,9 |
| Schmerzen, bei Druck/Berührung     | 7   | 8,4              | 76          | 91,6 |
| Schmerzen in Ruhe                  | 3   | 3,6              | 80          | 96,4 |
| Ziehen, beim Geschlechtsverkehr    | 9   | 10,8             | 74          | 89,2 |
| Ziehen, bei Erektion               | 15  | 18,1             | 68          | 81,9 |
| Ziehen, bei Druck/Berührung        | 4   | 4,8              | 79          | 95,2 |
| Ziehen in Ruhe                     | 1   | 1,2              | 82          | 98,8 |
| Insgesamt                          | 177 |                  |             |      |
| "Symptome je Fall mit IPP"         | 2,1 | durchschnittlich |             |      |

### 3.2.8.2. Häufige Symptommuster

Aus den Angaben und den Ergebnissen von Punkt 3.2.8.1. konnte die Häufigkeit der Kombination zweier Symptome ermittelt werden. So zeigte sich, dass die wahrscheinlichste und am häufigsten vorliegende Kombination von Krankheitszeichen bei den 83 Patienten im IPP-Kollektiv das gleichzeitige Auftreten einer dauerhaften Verhärtung und einer Deviation bei Gliedsteife war. Diese Kombination konnte im Kollektiv 21 mal gefunden werden, dies entspricht 25 %. Die zweit- und dritthäufigste gefundene Kombination war zum einen das gleichzeitige Auftreten von Deviation bei Erektion und Schmerzen bei Erektion (21,7 %), zum anderen ein Zusammentreffen von Deviation bei Erektion mit Ziehen bei Erektion (18 %). Um die gesamten Zusammenhänge der Kombinationshäufigkeiten der fünf häufigsten Symptome zu verdeutlichen, wurden die Ergebnisse in Abbildung 35 grafisch umgesetzt.

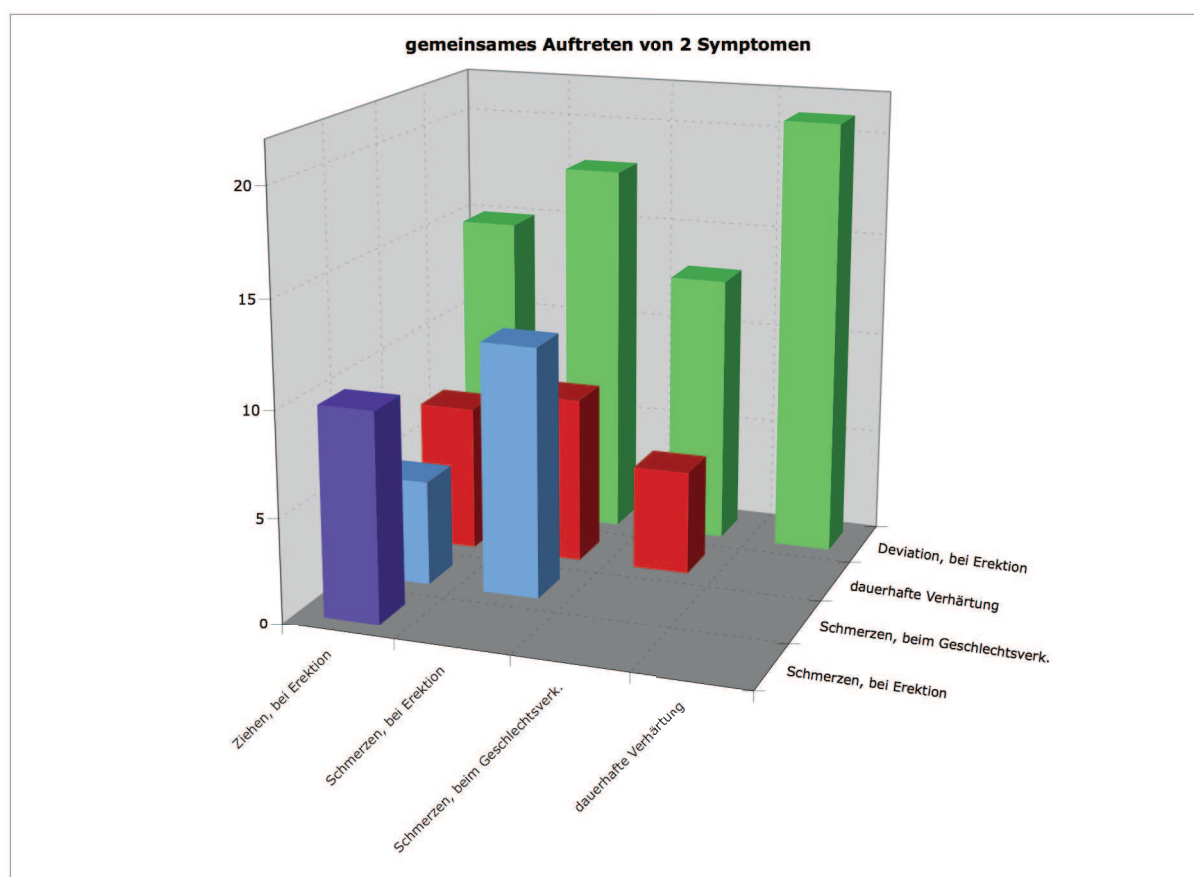


Abbildung 35: Häufige Symptomkombinationen beim Morbus Peyronie

### 3.2.9. Therapieergebnisse und Bewertung durch die Patienten

Ein weiterer zentraler Punkt in der Datenerhebung war die Abfrage der Resultate der Therapie, insbesondere aus Sicht und unter Bewertung durch die Patienten. Drei Fragen richteten sich an das Fortschreiten, beziehungsweise die Zu- oder Abnahme der Erkrankung im Rahmen der Bestrahlung. Mittels visueller Analogskala wurde die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie ermittelt. Der Einfluss der Strahlentherapie auf jedes der häufigen Symptome bei IPP wurde in einer einzelnen Frage erhoben.

#### 3.2.9.1. Zunahme der Symptome nach Therapie

Die Frage „Haben die Krankheits-Anzeichen in der letzten Zeit, also nach der Behandlung zugenommen?“ beantworteten 73 Männer mit Nein, dies entspricht 88 % des Kollektivs, das den Fragebogen ausgefüllt zurück gesendet hat. Bei 6 Personen haben die Krankheitszeichen zugenommen, sie antworteten mit Ja (7,2 %). In 4 Fällen war keine Information zu dieser Frage auf dem Fragebogen vorhanden oder die Antwort war unklar (4,8 %).

#### 3.2.9.2. Abnahme der Symptome nach Therapie

Nach der Abnahme der Krankheitszeichen oder Beschwerden befragt, gaben 39 IPP-Patienten an, dass es zu keiner Reduktion kam (47 %), ebenso gaben 39 Männer an, dass die Beschwerden und Anzeichen des MP abnahmen (47 %). Bei dieser Frage waren 5 Fragebögen nicht auswertbar oder enthielten unklare Angaben (6 %).

#### 3.2.9.3. Aufhalten des Fortschreitens der IPP

Als abschließende Frage zur subjektiven Beurteilung des Therapieerfolgs insgesamt wurde danach gefragt, ob die Patienten festgestellt haben, dass die Behandlung ein Fortschreiten der Krankheit verhindern konnte. Darauf gaben 65 Männer die Antwort „Ja, das Fortschreiten wurde gestoppt“ (78,3 %), 12 Männer antworteten mit Nein (14,5 %) und in 6 Fällen lag eine unklare Antwort oder keine Information vor (7,2 %).

#### 3.2.9.4. Zufriedenheit mit der Therapie

Den Patienten wurde zur Beantwortung der Frage, wie zufrieden sie mit der Bestrahlung sind, eine visuelle Analogskala im Fragebogen präsentiert, auf der sie die Möglichkeit hatten, Werte zwischen 1 und 10 anzukreuzen, wobei dem Skalenende mit dem zugewiesenen Wert 1 die Bedeutung „enttäuscht“ zukam, dem Ende mit dem zugewiesenen Wert 10 die Bedeutung „hoch zufrieden“. Insgesamt waren so 10 Skalenwerte verfügbar und es gab auf 80 der 83 Fragebögen eine Antwort die auswertbar war (96,4 %). Durchschnittlich bewerteten die Patienten die Bestrahlungstherapie im Rahmen einer Morbus Peyronie Erkrankung mit dem Skalenwert 6,2 bei einer Standardabweichung von 3,1 Skalenwerten. Der Median lag beim Wert 7. Mit Hilfe der Abbildung 36 wird die Verteilung auf die einzelnen Skalenwerte gezeigt.

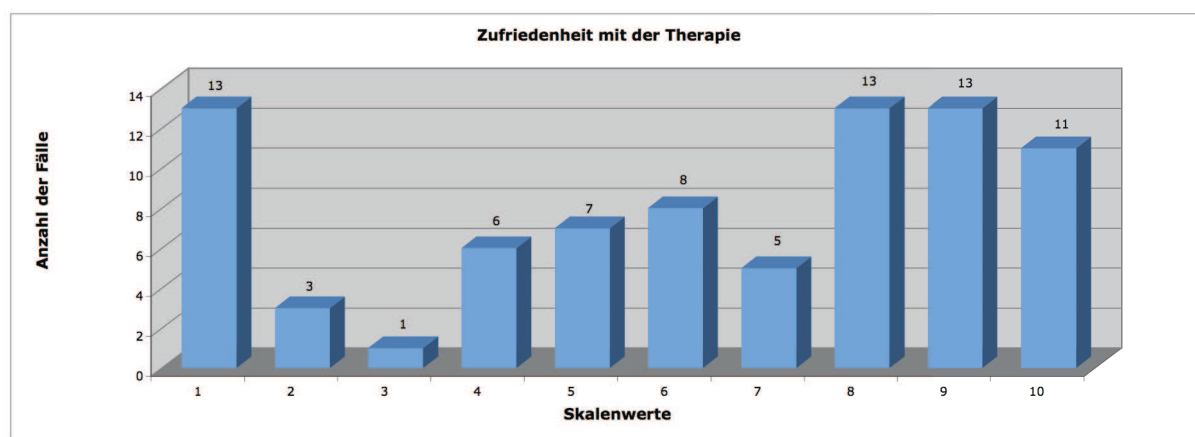


Abbildung 36: Verteilung der Antworten auf die Skalenwerte bei der Frage nach Therapiezufriedenheit (1="enttäuscht", 10="hoch zufrieden")

#### 3.2.9.5. Beurteilung der Strahlentherapie im Speziellen

In einer weiteren Frage mit visueller Analogskala waren die an IPP erkrankten Männer dazu aufgefordert, die Behandlung mittels Strahlentherapie im speziellen zu beurteilen, in dem sie danach befragt wurden, ob sie sich noch einmal dieser Behandlung unterziehen würden. 78 Fragebögen waren ausreichend ausgefüllt und konnten somit ausgewertet werden (94 %). Die Skala folgt den Beschreibungen unter 4.2.9.4. und es errechnete sich ein mittlerer Punktwert von 6,7 mit einer Standardabweichung von 3,3 Punkten auf der Skala. Darüber hinaus lag der Median bei 8 Punkten. Die genaue Häufung der Punktwerte wird in der Abbildung 37 dargestellt.

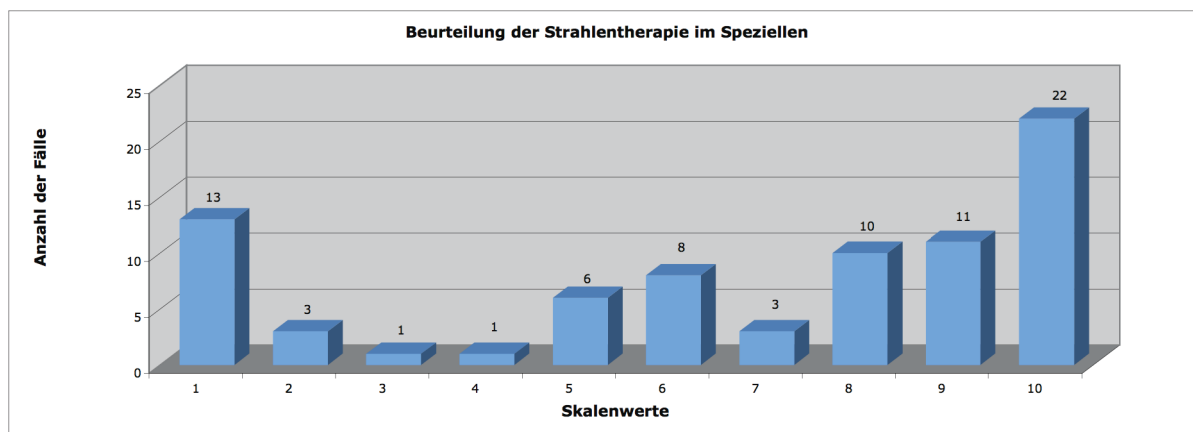


Abbildung 37: Häufigkeit der Skalenpunktwerte bei der Beurteilung der Strahlentherapie (1="enttäuscht", 10="hoch zufrieden")

### 3.2.9.6. Subjektive Veränderung der Deviation

Weiterhin wurden die Männer gefragt, wie sich der Zustand der Erkrankung in Bezug auf die Deviation nach, beziehungsweise durch die Behandlung verändert hat. Hierbei gab es eine Auswahlmöglichkeit aus 7 vorgegebenen Antwortmöglichkeiten (siehe Fragebogen zur IPP im Anhang unter Punkt 7.2.2.). Bei 36,1 % der befragten IPP-Patienten blieb die Symptomatik in Bezug auf die Verkrümmung des Penis gleich, bei 7,2 % kam es zu einer vollständigen Rückbildung, bei 15,7 % besserte sich der Zustand stark, bei 18,1 % kam es zu einer mittleren Besserung und bei 8,4 % besserte sich die Deviation wenig. Darüber hinaus kam es in 7,2 % zu einer Verschlechterung, in 6 % der zurückgeschickten Fragebögen war eine Auswertung auf Grund fehlender oder unklarer Angaben nicht möglich. In der Abbildung 38 finden sich die absoluten Zahlen zu den Rückmeldungen zur Deviation und die grafische Darstellung der Verteilung der gegebenen Antworten.

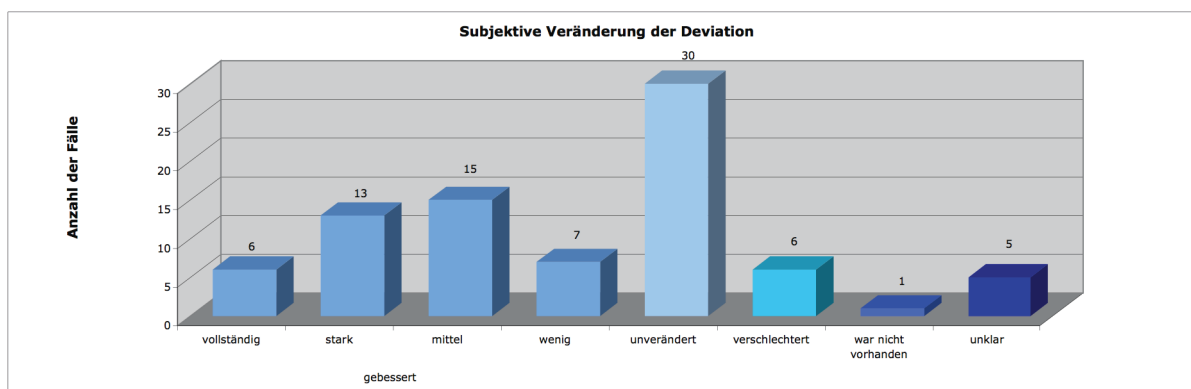


Abbildung 38: Darstellung der subjektiven Veränderung der Deviation nach Strahlentherapie

### 3.2.9.7. Subjektive Veränderung der Induratio

Ebenso wurden die IPP-Patienten nach der Veränderung der Induratio im Zeitraum nach der Strahlentherapie befragt. In diesem Zusammenhang gaben 10 Männer an, die Verhärtungen haben sich vollständig zurückgebildet (12 %), bei 7 Patienten (8,4 %) kam es zu einer starken, bei 13 (15,7 %) zu einer mittleren und bei 5 (6 %) zu einer geringen Besserung. Insgesamt 21 mal (25,3 %) blieb die Symptomatik unverändert, darüber hinaus war bei 6 Erkrankten (7,2 %) keine Induratio vorhanden und 15 Fragebögen enthielten keine oder unklare Informationen, die nicht ausgewertet werden konnten (18,1 %). Diese Verteilung der Veränderung der Induratio-Symptomatik stellt die Abbildung 39 dar.

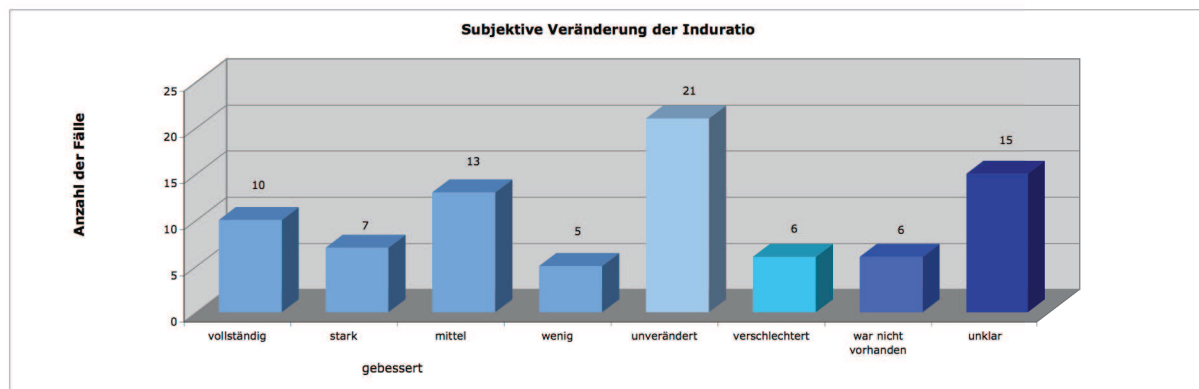


Abbildung 39: Darstellung der subjektiven Veränderung der Induratio nach Strahlentherapie

### 3.2.9.8. Subjektive Veränderung der Schmerzen

Als weiteres Symptom beim Morbus Peyronie ist der Schmerz bekannt und es wurde nach dem subjektiv empfundenen Einfluss auf dieses Krankheitszeichen durch die Röntgenweichstrahltherapie gefragt. Auf diese Frage antworteten 18 Männer (21,7 %), dass der Schmerz vollständig verschwunden ist. Weitere 5 (6 %) gaben an, dass sich der Schmerz stark gebessert hat, 2 (2,4 %) sagten aus, es kam zu einer mittleren Besserung. In 9 Fällen (10,8 %) blieb der Schmerz unverändert. Bei 30 Personen (36,1 %) lag keine Schmerzsymptomatik vor und 18 mal (21,7 %) war eine Auswertung auf Grund unklarer oder fehlender Antworten nicht möglich. Abbildung 40 führt diese subjektiv geäußerten Veränderung bildlich aus.

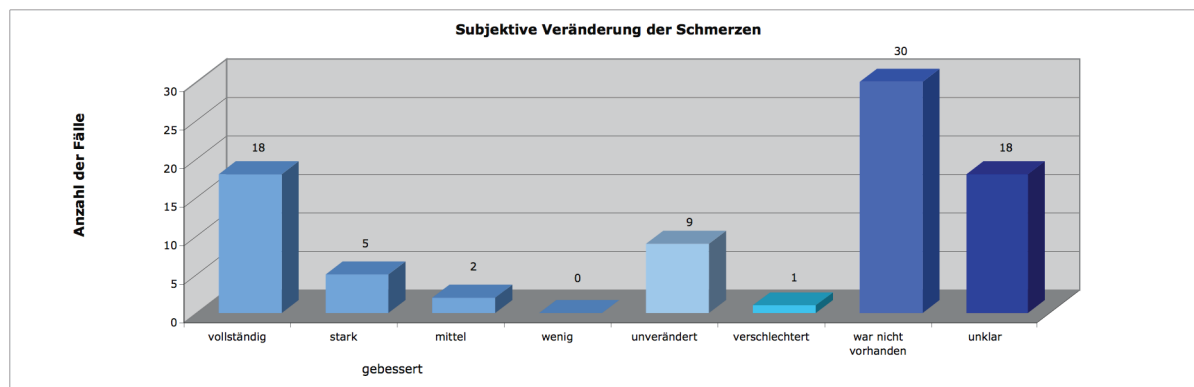


Abbildung 40: Darstellung der subjektiven Veränderung der Schmerzen nach Strahlentherapie

### 3.2.9.9. Subjektive Veränderung des Ziehens

Mit der letzten Frage im Bereich der subjektiven Veränderungen nach der Strahlentherapie wurde auf das Symptom des Ziehens im Penis eingegangen. Den Patienten wurden abermals die gleichen Auswahlmöglichkeiten angeboten und um ihre Beurteilung der Symptomatik gebeten. Hierbei stellten 10 Männer (12 %) fest, dass sich das Ziehen vollständig zurückgebildet hat, wiederum 7 IPP-Patienten (8,4 %) gaben an, die Beschwerden im Zusammenhang mit dem Ziehen haben sich stark gebessert. Bei 2 Personen (2,4 %) kam es zu einer Verbesserung mittleren Grades und in 9 Fällen (10,8 %) blieb die Symptomatik unverändert. Einmal wurde die Angabe gemacht (1,2 %), die Beschwerden hätten sich verschlechtert. Insgesamt 29 mal (34,9 %) war das Symptom Ziehen im Rahmen der MP-Erkrankung nicht vorhanden und 25 mal (30,1 %) wurden keine oder unklare Antworten gegeben. In Abbildung 41 sind diese Ergebnisse verdeutlicht.

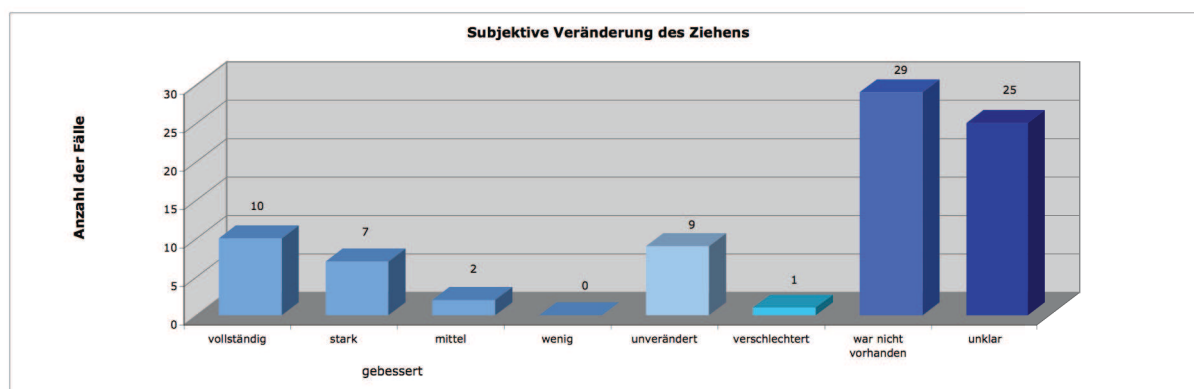


Abbildung 41: Darstellung der subjektiven Veränderung des Ziehens nach Strahlentherapie

### 3.2.10. Akute Nebenwirkungen

Um die Wirkungen und mögliche unerwünschte Wirkungen ausführlich beschreiben zu können, widmet sich ein Fragenblock der Erhebung ausschließlich eventuellen Nebenwirkungen der Röntgenweichstrahltherapie. Dabei soll hier zuerst auf akute Wechselwirkungen eingegangen werden, die in einem Zeitraum von maximal 4 Wochen nach der Therapie aufgetreten sind.

#### 3.2.10.1. Rötung

Eine mögliche Form der Nebenwirkung bei der Behandlung mit Röntgenweichstrahlung ist die akute Rötung. Bei der Befragung mittels Fragebogen konnten die IPP-Betroffenen entweder angeben, dass eine Rötung nicht festgestellt wurde oder, dass eine Rötung auftrat. Im Falle einer Rötung konnte diese mit weiteren Angaben genauer beschrieben werden, dazu standen die Auswahlmöglichkeiten „milde Rötung“, „starke Rötung“ und „Rötung mit Schwellung“ zur Verfügung. In den zurückgesandten Fragebögen fand sich 47 mal (56,6 %) die Antwort, dass es zu keiner Rötung nach der Therapie kam. Dem gegenüber standen 32 Männer (38,6 %), die von einer Rötung berichteten. Von diesen litten 15 Personen (18,1 %) an einer milden Rötung, 12 (14,5 %) an

einer starken Rötung und einer (1,2 %) an einer Rötung mit Schwellung. Unklare oder fehlende Informationen fanden sich in 4 (4,8 %) Fragebögen. Das Verhältnis der Verteilung der unterschiedlichen Aussagen zur akuten Nebenwirkung in Form einer Rötung ist in Abbildung 42 veranschaulicht.

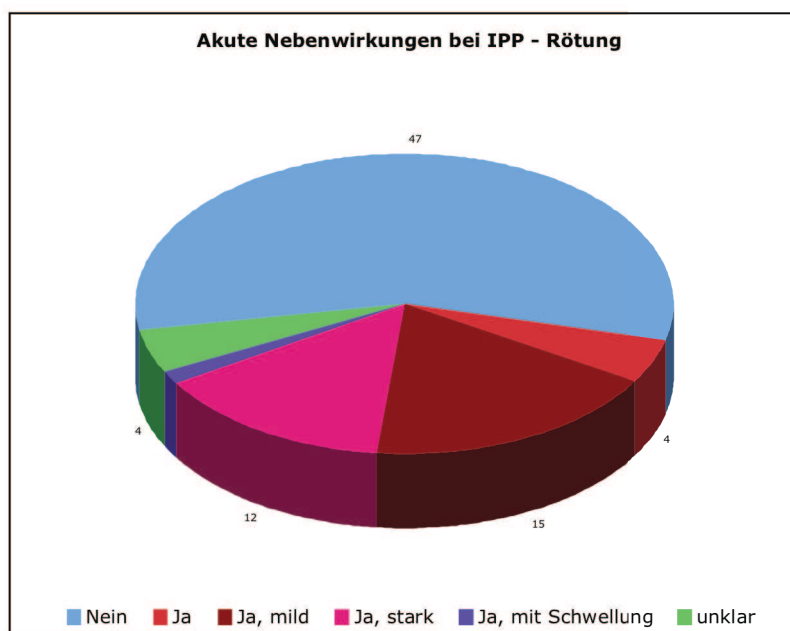
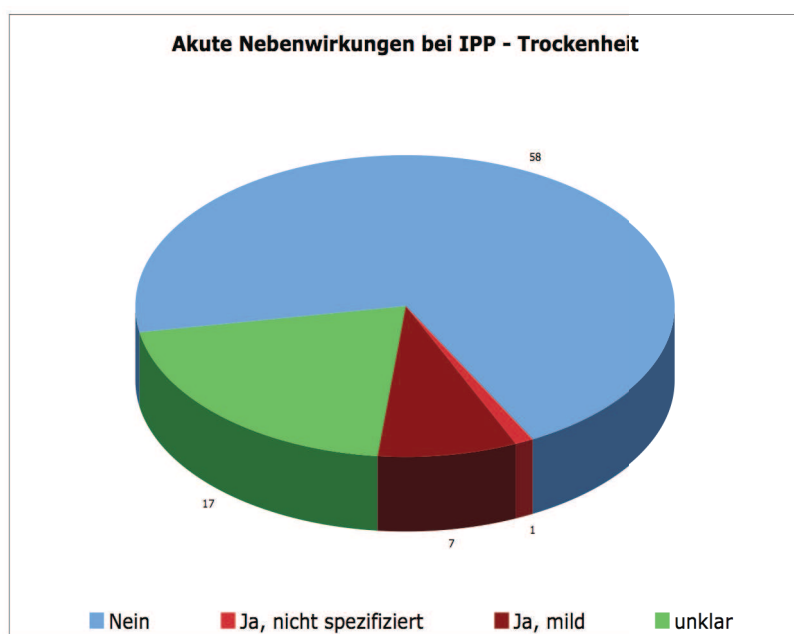


Abbildung 42: Häufigkeit einer Rötung als akute Nebenwirkung

### 3.2.10.2. Trockenheit

Im akuten Verlauf nach einer Bestrahlung kann es zur kutanen Trockenheit des Radiatioareals kommen. Die 83 Männer, die einen Fragebogen zur Röntgenweichstrahltherapie ausgefüllt haben, konnten sich auf ähnliche Weise wie zum Vorliegen einer Rötung, auch zum Vorhandensein einer akuten Trockenheit äußern. 58 Patienten (69,9 %) verneinten das Vorliegen einer akuten Trockenheit in den ersten 4 Wochen nach Bestrahlung. Insgesamt gaben 8 Betroffene (9,6 %) an, eine Trockenheit entwickelt zu haben, davon berichteten 7 (8,4 %) von einer milden Verlaufsform, eine Person (1,2 % des Kollektivs) klassifizierte den Schweregrad nicht weiter. Eine akute Trockenheit



mit Schuppung wurde nicht berichtet. Unklare oder fehlende Antworten lagen 17 mal (20,5 %) vor. Zur Verdeutlichung der Ergebnisse der Befragung zur akuten Trockenheit des Bestrahlungsareals ist in Abbildung 43 die beschriebene Verteilung der Antworten grafisch dargestellt.

Abbildung 43, Häufigkeit einer akuten Trockenheit bei der IPP

### 3.2.10.3. Andere

Um auch weniger häufigere Nebenwirkungen und nicht offensichtliche unerwünschte Wirkungen abfragen zu können, hatten die Patienten die Möglichkeit weitere Beschwerden in einem Freitextfeld zu nennen, welche sie mit der Bestrahlungstherapie als akute Wechselwirkung in Verbindung bringen. Im Kollektiv der IPP-Bestrahlungspatienten machten zwei Männer bei dieser Frage Angaben. Eine Person berichtet von „Rissen und Wunden“, eine andere von erektiler Dysfunktion in Zusammenhang mit der Strahlentherapie. Somit

machten 2,4 % der Patienten des Gesamtkollektivs, das an der Befragung teilgenommen hatte, Angaben zu anderen akuten Nebenwirkungen.

#### 3.2.10.4. Lokalisation

Darüber hinaus konnten die Befragten beurteilen, ob die Symptome der Nebenwirkungen nur im Bestrahlungsfeld oder auch an anderer Stelle aufgetreten sind. Die IPP-Betroffenen gaben 24 mal an im Bestrahlungsfeld betroffen zu sein, 2 Personen gaben an auch an anderen Stellen Nebenwirkungen beobachtet zu haben.

#### 3.2.11. Chronische Nebenwirkungen

Neben den akuten wurden auch die chronischen Nebenwirkungen in die Befragung der IPP Patienten nach Bestrahlung aufgenommen. Untersucht wurde das Vorhandensein von länger andauernder Trockenheit der Dermis, eine Atrophie der bestrahlten Hautareale, fehlendes Schwitzen, Angiektasien und Gefühlsstörungen. Diese möglichen unerwünschten Wirkungen wurden durch je eine Frage mit Mehrfachauswahl als Antwortmöglichkeit abgefragt und darüber hinaus konnten andere Nebenwirkungen in einem Freitextfeld angegeben werden. Die Häufigkeit einer chronischen Trockenheit der bestrahlten Hautfläche lag bei 6 %, 5 Männer des Kollektivs waren davon betroffen, dem stehen 72 % (60 Männer) gegenüber, die keine Beschwerden dieser Art angaben. Eine Atrophie der Haut wurde 8 mal genannt (10 %), fehlendes Schwitzen 1 mal (1,2 %), Angiektasien 10 mal (12 %), sowie Gefühlsstörungen 5 mal (6 %). Durchschnittlich sind jeweils zwischen 66 % und 72 % der Männer nicht von den Symptomen chronischer Nebenwirkungen betroffen. In 2 Fällen wurden darüber hinaus Angaben im Freitextfeld gemacht, beide Männer führten „Gewebszerstörungen“ an. Die genauen Ergebnisse der Verteilung und Häufigkeit von chronischen Nebenwirkungen nach der Bestrahlung von IPP-Patienten gibt die Tabelle 23 wieder.

Tabelle 23: Häufigkeiten chronischer Nebenwirkungen bei IPP

|               | Trocken-<br>heit |      | Atrophie<br>der Haut                                    |      | fehlendes<br>Schwitzen |       | Angi-<br>ektasien |      | Gefühls-<br>störungen |      |
|---------------|------------------|------|---------------------------------------------------------|------|------------------------|-------|-------------------|------|-----------------------|------|
| Nein          | 60               | 72 % | 56                                                      | 67 % | 58                     | 70 %  | 55                | 66 % | 60                    | 72 % |
| Ja, insges.   | 5                | 6 %  | 8                                                       | 10 % | 1                      | 1 %   | 10                | 12 % | 5                     | 6 %  |
| unklar        | 18               | 22 % | 19                                                      | 23 % | 24                     | 29 %  | 18                | 22 % | 18                    | 22 % |
| Ja: mild      | 5                | 6 %  | andere chronische Nebenwirkungen:<br>"Gewebszerstörung" |      |                        |       |                   |      |                       |      |
| mit Schuppung | 0                | 0 %  |                                                         |      |                        |       |                   |      |                       |      |
| ohne Angabe   | 0                | 0 %  |                                                         |      |                        |       |                   |      |                       |      |
|               |                  |      |                                                         |      | 2                      | 2,4 % |                   |      |                       |      |

### 3.2.12. Erneutes Auftreten von Beschwerden

Um den weiteren Verlauf der IPP Erkrankung im Gesamten beurteilen zu können, wurden die Betroffenen im Fragebogen auch aufgefordert Auskunft über den Fortgang des Leidens zu geben. Im Speziellen wurde gefragt, ob die Beschwerden an anderer Stelle erneut aufgetreten sind. Auf diese Frage antwortete ein Mann mit Ja (1,2 % des Kollektivs), 75 Männer (90,4 %) entschieden sich für Nein und 7 mal (8,4 %) waren die Antworten unklar oder fehlten.

### 3.2.13. Auswirkungen der Therapie auf das Sexualleben

Eine IPP Erkrankung hat häufig Auswirkungen auf das Sexualleben des Betroffenen und seiner Partnerin. Mit einer Frage sollte in der Untersuchung der subjektive Einfluss auf das Sexualleben aus Patientensicht durch die Therapie ermittelt werden. 30 Männer gaben an, die Therapie hat sich positiv auf ihr Sexualleben ausgewirkt, dies entspricht 36,1 % des Kollektivs. Dagegen gaben 44 MP-Patienten an, die Therapie habe sich nicht positiv auf ihr Sexualleben ausgewirkt, dies sind 53 % der Gesamtheit der Personen, die den Fragebogen ausgefüllt zurückgesandt haben. In 9 Fällen waren die Antworten unklar oder fehlerhaft (10,8 %).

### 3.2.14. Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Beschwerdedauer bis zum Beginn der Bestrahlung

Neben der ausführlichen deskriptiven Beschreibung der Ergebnisse aus der Auswertung der Fragebögen zur Induratio penis plastica, soll auch für diese Entität der Dermatofibromatosen untersucht werden, in wie weit zwischen einzelnen Parametern der Erkrankung und dem Therapieerfolg ein Zusammenhang besteht. In diesem Kontext werden für die Beurteilung des Therapieerfolgs die Antworten auf die Frage „H.“ des Fragebogens zur IPP verwendet (siehe Anhang 7.2.2.). Im Weiteren soll unter der Verwendung des Vierfelder- $\chi^2$ -Tests überprüft werden, ob eine Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Beschwerdedauer bis zum Beginn der Bestrahlung besteht. Da wie unter Punkt 3.2.6.4. beschrieben, die an IPP erkrankten Männer durchschnittlich 10,6 Monate, bzw. im Median 8 Monate bis zur Aufnahme der Röntgentherapie verstreichen lassen, wurde eine Einteilung in eine Gruppe  $\leq 8$  Monate und eine Gruppe  $> 8$  Monate vorgenommen. Zu dieser Auswertung konnten die Daten von 57 Männern herangezogen werden, bei denen alle nötigen Werte vorlagen, in 26 Fällen waren die Daten nicht vollständig vorhanden, oder enthielten unklare Angaben, die für die Auswertung nicht verwendet werden konnten. Hieraus ergibt sich für den beobachteten Zusammenhang eine Verteilung der Werte, wie sie in der Vierfeldertafel der Tabelle 24 abgebildet ist.

Tabelle 24: Vierfeldertafel zur Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Dauer bis zum Beginn der Behandlung

| Behandlungsdauer | Besserung - ja | Besserung - nein | Summe |
|------------------|----------------|------------------|-------|
| $\leq 8$ Monate  | 17             | 15               | 32    |
| $> 8$ Monate     | 13             | 12               | 25    |
| Summe            | 30             | 27               | 57    |

Der Vierfelder- $\chi^2$ -Tests ergibt ein Ergebnis von 0,01, deshalb kann die Nullhypothese, welche für diesen vermuteten Zusammenhang als das Fehlen einer Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Dauer bis zum Behandlungsbeginn angenommen wurde, nicht verworfen werden. Somit ist der

vermutete Unterschied nicht signifikant, was seinen Ursprung darin haben kann, dass die Dauer bis zur Aufnahme der Strahlentherapie in dieser Konstellation den Therapieerfolg nicht beeinflusst, oder es besteht ein Einfluss, dieser konnte mit den Ergebnissen der Fragebogenerhebung jedoch nicht nachgewiesen werden.

### 3.2.15. Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Symptomatik

Ebenso soll mit dem Vierfelder- $\chi^2$ -Test die Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Symptomatik der Induratio penis plastica untersucht werden. Die Möglichkeiten für diese Überprüfungen sind eingeschränkt, da die Fallzahl der zurückgeschickten und ausgefüllten Fragebögen gering ist und die Qualität der Beantwortung der Fragen zur Symptomatik häufig eine Auswertung nicht zulässt. So steht als einziger Parameter der Verlauf der Erkrankung für eine Untersuchung zur Verfügung, wobei einer Gruppe die Patienten mit einem sehr raschen Voranschreiten der Krankheit (Entwicklung der Symptome in weniger als einem halben Jahr) zugeordnet werden, der anderen Gruppe alle anderen Männer mit einem langsameren Verlauf (mehr als ein halbes Jahr bis zur vollen Ausprägung der Symptomatik). In Verbindung mit diesen Parametern konnten die Daten von 68 Personen in die Testung mit einbezogen werden. Die Verteilung der IPP-Patienten auf die verschiedenen Felder der Vierfeldertafel findet sich in Tabelle 25.

Tabelle 25: Vierfeldertafel zur Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Verlauf der IPP

| Verlaufsdauer       | Besserung - ja | Besserung - nein | Summe |
|---------------------|----------------|------------------|-------|
| Verlauf in < ½ Jahr | 9              | 7                | 16    |
| Verlauf in > ½ Jahr | 28             | 24               | 52    |
| Summe               | 37             | 31               | 68    |

Für die Nullhypothese wird angenommen, dass keine Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der zeitlichen Art des Erkrankungsverlaufs vorliegt. Diese Nullhypothese kann auf Grund des Wertes für  $\chi^2$  von 0,03 nicht verworfen werden. Demgemäß konnte mit den Ergebnissen aus der durchgeführten Befragung kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Symptomatik,

ausgedrückt als Verlaufsdauer länger oder kürzer als ein halbes Jahr und der Besserung des MP nach Bestrahlung nachgewiesen werden.

### 3.2.16. Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter der Patienten

Eine Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter der Patienten bei Therapiebeginn kann vermutet werden. Um diese Hypothese zu überprüfen werden die IPP-Patienten nach ihrem Alter zwei Gruppen zugeordnet, wobei die Trennlinie für die Gruppen bei 62 Jahren festgelegt wurde, was in etwa dem medianen Alter entspricht. Tabelle 26 zeigt die Aufteilung der 77 Männer mit IPP, von denen auswertbare Datenwerte vorlagen, in der Vierfeldertafel.

Tabelle 26: Vierfeldertafel zur Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Verlauf der IPP

| Patientenalter | Besserung - ja | Besserung - nein | Summe |
|----------------|----------------|------------------|-------|
| < 62 Jahre     | 28             | 19               | 47    |
| > 62 Jahre     | 10             | 20               | 30    |
| Summe          | 38             | 39               | 77    |

Als Nullhypothese für den vermuteten Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Alter der Patienten bei Therapiebeginn wird formuliert, dass keine Abhängigkeit zwischen den zuvor beschriebenen Parametern besteht. Aus der Vierfeldertafel errechnet sich mit dem  $\chi^2$ -Test ein Wert von 5,04. Dieser Wert ist größer als der bekannte Grenzwert, bei dessen Überschreitung eine Abhängigkeit zwischen den untersuchten Größen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % als signifikant angenommen werden kann. Anders ausgedrückt kann mit mehr als 95 % Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass zwischen den Parametern Alter bei Therapiebeginn und Besserung der IPP durch Strahlentherapie, wie diese in der Vierfeldertafel aufgeführt sind, eine signifikante Abhängigkeit besteht.

## **4. Diskussion**

Die Ätiopathogenese der benignen Dermatofibromatosen ist nach wie vor ungeklärt und alle Bemühungen eine Therapie zu finden, die entweder den Morbus Dupuytren oder die Induratio penis plastica zu heilen vermag, waren bisher erfolglos. Im nachfolgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse der hier vorgestellten Untersuchung im Bereich der fibrosierenden Hauterkrankungen am Beispiel des MD und des MP im Lichte der Literatur diskutiert werden.

### **4.1. Morbus Dupuytren**

Mittels eines Fragebogens wurden 355 Morbus Dupuytren Patienten, die in den Jahren 1999 bis 2008 eine Behandlung mit Röntgenweichstrahltherapie erhielten, befragt. Zusätzlich fand eine Auswertung der Daten der Bestrahlungsprotokolle aus dem genannten Zeitraum statt. Anhand dieser Informationen wurden Aussagen zur Geschlechter- und Altersverteilung gemacht. In Zusammenschau mit den Angaben aus den 206 ausgefüllt zurückerhaltenen Fragebögen konnte der klinische Verlauf und die Krankheits- und Symptomverteilung abgeleitet werden. Insbesondere richtete sich das Interesse auf die Auswirkungen der Strahlentherapie.

Nach einem 4 jährigen mittleren Nachbeobachtungszeitraum berichteten 45 % der MD-Patienten von einer Abnahme der Symptomatik. In 80 % der Fälle konnte ein Fortschreiten der Fibromatose verhindert werden und 19 % der bestrahlten Erkrankten gaben an, dass es trotz Therapie zu einer Zunahme der Symptome des Morbus Dupuytren kam. Akute Nebenwirkungen von bis zu 4 Wochen Dauer waren in 40 % der ausgefüllten Fragebögen angegeben, hierbei dominierte die sehr gut beherrschbare Trockenheit vor einer strahlungsinduzierten Rötung. 20 % der Patienten gab an, dass die Nebenwirkungen auch länger Bestand hatten, wobei ebenso eine Trockenheit des Bestrahlungsareals am häufigsten genannt wurde.

Die Therapie mit Röntgenweichstrahlung erhielt in der subjektiven Bewertung durch die Befragten einen Wert von 7,9 von maximal 10 möglichen Bewertungspunkten.

#### 4.1.1. Demographie, Epidemiologie und Klinik

Zur Verteilung der MD Erkrankten auf die Geschlechter finden sich bei verschiedenen Autoren Verhältnisangaben von 10:2 bis 10:6 in Bezug auf Männer zu Frauen.<sup>8, Seite 88 - 89, 22, Seite 303, 103, Seite 55, 160, Seite 45e</sup> Im hier untersuchten Kollektiv lag das Verhältnis bei 10:6, sowie bei 10:7 unter den Individuen, welche den Fragebogen ausgefüllt zurück geschickt hatten. Unbestritten ist der Einfluss des Alters auf die Geschlechterverteilung, hieraus resultieren auch einige der unterschiedlichen Angaben, da manche Autoren nur die 5. und 6. Altersdekade berücksichtigen.<sup>155, Seite 163</sup> Nachdem es sich beim beschriebenen Kollektiv um ein vorausgewähltes Krankengut handelt, konnte der Einfluss des Alters auf die Krankheitsverteilung nur begrenzt berücksichtigt werden. Jedoch findet sich, im Unterschied zu den Beschreibungen in der Literatur,<sup>103, Seite 55, 155, Seite 162</sup> eine über das normale Maß hinausreichende Betroffenheit der Männer in den Altersgruppen jünger als 45, beziehungsweise 55 Jahre. Immerhin 14 Männer des Gesamtkollektivs mit 223 Personen sind jünger als 45, insgesamt waren mehr als 30 % der Personen jünger als 55 Jahre (siehe Abbildung 15). Da in die Untersuchung nahezu ausnahmslos Patienten aufgenommen wurden, die von anderen Ärzten zur Therapie zugewiesen wurden, ist davon auszugehen, dass die Altersverteilung nicht der in der Gesamtbevölkerung entspricht. Der häufig beschriebene Altersgipfel im Bereich des 5. und 6. Lebensjahrzehnts findet sich abgebildet, wobei aus epidemiologischen Studien von einer generellen Prävalenzzunahme mit dem Alter ausgegangen werden muss.<sup>70, Seite 293</sup>

Der größte Risikofaktor für das Auftreten eines MD ist die genetische Prädisposition, wobei von einer dominant vererbten Erkrankung ausgegangen werden kann, deren Expression aber geschlechts- und altersabhängig ist, sowie von äußeren Faktoren beeinflusst und möglicherweise getriggert wird. So zeigt sich bei den Personen, die an der Fragebogenerhebung teilgenommen haben, bei knapp einem Drittel der Patienten eine familiäre Häufung, wobei die Eltern in über 50 % der Fälle betroffen waren und ein Sechstel aller Befragten mehrere Verwandte mit Morbus Dupuytren angab (siehe Abbildung 17 und 19). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der als sicher anzunehmenden Vererbbarkeit dieser fibrotischen Erkrankung.<sup>19, Seite 229 - 231, 106, Seite 714 - 715, 128, Seite 49 - 51</sup>

Nicht selten treten die verschiedenen Erkrankungen aus dem Kreis der benignen Dermatofibromatosen parallel auf und es bestehen ausgeprägte Koinzidenzen. Da die Ausprägungsformen und die Manifestationsorte sehr mannigfach sind, finden sich keine konkreten Zahlen zum generellen Vorliegen von Koinzidenzen. Jedoch werden in der Literatur Zahlen zu den einzelnen Erkrankungen untereinander genannt, diese sind beim Morbus Dupuytren ausführlich beschrieben und bereits in der Einleitung dargelegt worden (siehe Seite 27 und 28,<sup>22, Seite 306, 155, Seite 164, 172, Seite 91 - 93</sup>).

Die Zahlen decken sich weitestgehend mit den Resultaten der eigenen Erhebung. Insgesamt gaben 24 % der Befragten an neben dem MD auch an anderen Stellen fibrotische Indurationen bemerkt zu haben. Bei den in der Bevölkerung sehr häufigen knuckle pads (eigene Prävalenz von bis zu 9 %) fand sich eine gleichzeitige Erkrankung in 8 % der Fälle, in der Literatur finden sich Angaben von 7 – 44 %.<sup>160, Seite 45e, 172, Seite 91 - 92</sup> Da die Ergebnisse rein auf der subjektiven Aussage der Patienten und nicht auf einer ärztlichen Untersuchung beruhen, ist von einer deutliche höheren Erkrankungsrate auszugehen, gerade auch deshalb, da die normale Verlaufsform der knuckle pads nahezu symptomlos verläuft.

Für ein Auftreten des M. Ledderhose bei Vorliegen eines MD geben verschiedene Autoren Werte von 1,5 – 20 % an.<sup>155, Seite 164, 172, Seite 92 - 93</sup> Im hier untersuchten Kollektiv fand sich eine synchrone Manifestation bei 8 % der Erkrankten. Diese liegt also im zu erwartenden Bereich.

Ebenso verhält es sich mit der Koinzidenz der IPP, die bei den untersuchten M. Dupuytren Patienten insgesamt in 6 % der Fälle vorliegt. Werden nur die männlichen Teilnehmer der Studie betrachtet liegt der Wert bei 10 % und dies ist auch der in der Literatur genannte Wert für das gemeinsame Auftreten der Erkrankungen.<sup>155, Seite 164, 172, Seite 93 - 94</sup>

Im befragten Kollektiv fanden sich obendrein 5 Personen, die an mehr als einer begleitenden Dermatofibrose litten. Hierbei führend sind vor allem Kombinationen mit M. Ledderhose und knuckle pads und es ist anzunehmen, dass diese Häufung von Erkrankungen auf eine „Dupuytren’sche Diathese“ hinweist, die mit einem schwereren Verlauf der einzelnen Erkrankungen einhergeht. Dies konnte aber auf Grund der Größe des Kollektivs und der Planung der Erhebung nicht weiter erforscht oder beobachtet werden.

Da keine Studien mit hohem Evidenzniveau zu Begleiterkrankungen beim MD vorliegen, sollen hier die angenommenen Prävalenzzahlen in der deutschen Bevölkerung mit den Angaben der Fragebogenteilnehmer zu bestehenden Begleiterkrankungen verglichen werden. 18 MD-Patienten gaben an, auch an einem Diabetes mellitus zu leiden, dies entspricht 8,7 %. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft gibt in ihren Leitlinien eine Prävalenz der diagnostizierten Glucosestoffwechselstörungen für die Altersgruppe der 55 bis 74 Jährigen von 8,4 % an.<sup>41</sup> Dieses Niveau ist mit dem in der hier beschriebenen Untersuchung sehr gut vergleichbar, so dass von keiner Häufung der an Diabetes mellitus Erkrankten ausgegangen werden kann, wenn auch einige Autoren einen Zusammenhang vermuten, jedoch prospektiv geplante Studien fehlen und deshalb diesbezüglich keine valide und endgültige Aussage möglich ist.

Ein Teil der gleichen Fragestellung zielt auf das Vorliegen von Herz-Kreislauserkrankungen ab, wobei in diesem Kontext die Begrifflichkeit sehr weit gefasst wurde. Insgesamt gaben 21 Individuen an, von Krankheiten aus diesem Beschwerdebereich betroffen zu sein, dies entspricht 10,2 %. Die Patienten gaben überwiegend an, an Bluthochdruck oder coronarer Herzkrankheit zu leiden (insgesamt 19 Fälle). Laut Angaben des Robert Koch Instituts fand sich im Bundes Gesundheitssurvey des Jahres 1998 eine Lebenszeitprävalenz für Hypertonie von ca. 25 – 30 % in der Gesamtbevölkerung und ein Vorliegen einer KHK von mindestens 3,3 %, mit starken Schwankungen zwischen Männern und Frauen.<sup>143</sup> Sicherlich sind diese Zahlen für das beschriebene MD Kollektiv zu hoch gegriffen, da das Durchschnittsalter bei ungefähr 62 Jahren liegt und die Herz-Kreislauserkrankungen mit dem Lebensalter zunehmen. Die beschriebenen Zahlen lassen aber die Vermutung zu, keine Häufung von Erkrankungen des Kreislaufsystems im untersuchten Kollektiv gefunden zu haben. Das gleiche ist für Lebererkrankungen und Epilepsie anzunehmen.

Ein weiterer diskutierter Risikofaktor ist die Belastung der Hände im beruflichen und privaten Alltag. Die Angaben der Befragten im eigenen Kollektiv sprechen gegen einen starken Einfluss, da über 65 % angegeben haben, keinen starken Belastungen ausgesetzt gewesen zu sein. In Publikationen finden sich hierzu verschiedene Aussagen. Teilweise wird ein Einfluss und eine Risikoerhöhung bis zu einer Verdreifachung für starke berufliche Belastung gefunden, andere Ergebnisse stützen diese Vermutungen nicht.<sup>28, Seite 402, 110, Seite 11 - 13</sup> Für einen eher

mäßigen Einfluss der Belastung der Hände spricht auch die Berufsverteilung, da sich nur 56 der 206 Befragten zu den überwiegend manuell tätigen Berufen zugeordnet haben (siehe Tabelle 11) und bei einem großen Einfluss dieser Berufe auf das Erkrankungsrisiko eine Verschiebung hin zu diesen beruflichen Tätigkeiten angenommen werden könnte.

Auch die Häufung von bimanuellen Erkrankungen spricht gegen eine Risikoerhöhung durch schwere Belastung, da meist eine Hand bei allen Tätigkeiten führend ist und somit durchschnittlich mehr belastet ist. So lag bei 44,2 % der Patienten eine bimanuale Erkrankung vor (siehe 3.1.8.1.). Dies entspricht den Erwartungen, die sich aus den bisher veröffentlichten Zahlen ergeben, welche zwischen 39 und 98 % für beidseitiges Auftreten der Erkrankung liegen, wobei diese Variabilität stark von der Nachbeobachtungszeit abhängt und die niedrigeren Werte in Studien gefunden wurden die eine 3 – 5 jährige Nachbeobachtung, ähnlich der hier beschriebenen Untersuchung, angaben.<sup>171, Seite 86, 172, Seite 90 - 91, 181, Seite 310, 190, Seite 568</sup>

Für die Theorie von Traumata oder biomechanischer Belastung als ätiologischer Faktor spricht der etwas höhere Anteil von betroffenen rechten Händen, bei deutlich mehr Rechtshändern im Kollektiv. Ein Rückschluss ist jedoch nicht möglich, da nicht explizit nach anamnestisch bekannten Verletzungen gefragt wurde.

#### 4.1.2. Therapie

Die schwierigste Frage in der Versorgung des Morbus Dupuytren betrifft die Therapie. Sowohl der Zeitpunkt des Beginns einer möglichen Behandlung, als auch die Methode und die Art und Weise wie behandelt werden soll, sind noch nicht endgültig geklärt und es finden sich verschiedenste Aussagen und Erfahrungsberichte. Ein Grund hierfür ist in den verschiedenen Stadien zu suchen, die sich im Verlauf der Erkrankung einstellen und der interpersonelle oft unterschiedliche Verlauf der Erkrankung, der zwischen Regression und Progression zu jedem Zeitpunkt schwanken kann. So sehen einige Autoren auch heute noch das beobachtende Zuwarten, gerade in der frühen und scheinbar stabilen Krankheitsphase, als immanente Säule in der Versorgung der MD-Erkrankten.<sup>139, Seite 1208, 171, Seite 88</sup>

Diese Ansicht ist auch deshalb sicherlich begründbar, da Schmerzen oder Missempfindungen in der überwiegenden Anzahl der Fälle nicht zu den Frühsymptomen gehören und, anders als beim Morbus Peyronie, keine sozialen und psychischen Komplikationen unmittelbar durch die Symptomatik ausgelöst werden. Vielmehr dauert es oft Jahre, bis die Erkrankung zu körperlichen Beeinträchtigungen in Form einer Behinderung der Nutzbarkeit der Hand führt. Doch gerade auch deshalb ist ein rechtzeitiges Aufhalten des Voranschreitens im Krankheitsprozesses mit dem Patienten zu besprechen und mögliche therapeutische Interventionen einzuleiten.

#### 4.1.2.1. Medikamentöse Therapie

Hinweise und Veröffentlichungen zu systemischen und lokal applizierten medikamentösen Therapien sind vereinzelt zu finden. Die Publikationen beschreiben zumeist individuelle Erfahrungsberichte aus einzelnen Institutionen und Kliniken und haben nahezu ausnahmslos den Charakter retrospektiver Erhebungen, in vielen Fällen fehlen kontrollierte Daten zu langfristigen Therapieresultaten.

Auf Grund seiner antioxidativen Wirkung wurden hohe Dosen Vitamin E systemisch eingesetzt. Therapieversuche mit dieser Substanz gehen bis in die frühe Nachkriegszeit zurück, jedoch finden sich keine Resultate auf einem akzeptablen Evidenzniveau und somit scheint diese Art der Therapie heutzutage verlassen worden zu sein.<sup>37, Seite 196 - 200, 139, Seite 1208 - 1209</sup> Auch Erfahrungen mit Colchizin, Vinblastin, Verapamil, Azathioprin, Prostaglandin E, NSAIDs und lokal aufgetragenen Steroiden zeigen keinen signifikanten Effekt auf die mögliche Progression des Morbus Dupuytren.<sup>89, Seite 97 - 100, 139, Seite 1209, 155, Seite 170</sup>

Hingegen beschreiben mehrere Autoren Erkenntnisse und Ergebnisse in der Anwendung von Steroiden und Enzymen als intraläsionale Injektionen. So wurde postuliert, dass eine laterale und proximale Unterspritzung der Plaques mit Steroiden den weiteren Verlauf der Krankheit unterdrücken kann und die Größe der Läsionen verkleinert. Vor allem waren Operationen in dem behandelten Kollektiv (63 Patienten mit 75 erkrankten Händen) weniger oft nötig. Jedoch erlitten die Behandelten durch die Therapie eine Reihe von Nebenwirkungen, so

wird von Hautatrophie, Depigmentierung und Ruptur der Beugesehne berichtet.<sup>100, Seite 1157 - 1160, 171, Seite 88</sup>

Ein ähnliches Verfahren, jedoch unter Verwendung von Kollagenase, gewonnen aus Clostridien-Bakterien, wurde an einer Gruppe von 35 Patienten untersucht. Es zeigten sich nach Dosisescalation mit der maximalen Dosis von 10.000 Units bei 28 von 34 behandelten Läsionen ein Rückgang in der Kontraktur, bei tolerablen Nebenwirkungen, wie leichten Schmerzen an der Einstichstelle, Schwellungen, Hämatomen und Ödemen.<sup>11, Seite 630 - 632, 139, Seite 1209</sup> Diese enzymatische Fasziotomie zeigte bei einer Kontrolluntersuchung acht Jahre nach der Anwendung bei einem sehr kleinen Kollektiv von 8 Patienten, dass es in 6 Fällen zu einem erneuten Auftreten oder einer Progression des MD kam, jedoch in einer weit weniger ausgeprägten Form. Die untersuchten Erkrankten zeigten sich zufrieden mit der Therapie, andere Behandlungsversuche waren nicht nötig.<sup>179, Seite 534</sup>

In einer prospektive, randomisierten und Plazebo kontrollierten Studie aus dem Jahr 2010 wurde Kollagenase zur enzymatischen und daran anschließenden mechanischen Lösung von Strängen eingesetzt. Gegenüber der Plazebogruppe zeigten sich gute Erfolge, jedoch lag die Intention der Untersuchung auf der Etablierung dieses Verfahrens in einem späten Stadium des MD, welches normalerweise mittels chirurgischer Maßnahmen versorgt wird.<sup>59, Seite 2027</sup>

Aus in vitro Experimenten leiten sich mögliche therapeutische Ansätze für den Einsatz von Interferon  $\gamma$  oder die Blockade der 5- $\alpha$ -Reduktase in den Fibroblasten der MD-Knoten ab, hier fehlen aber noch erste Daten aus klinischen Untersuchungen.<sup>35, Seite 560 - 561</sup>

Ein großer Unterschied zwischen den in dieser Arbeit beschriebenen Dermatofibromatosen besteht darin, welche Ärzteguppen konsultiert werden. So zeigte sich beim Morbus Dupuytren, dass neben Dermatologen überwiegen Hausärzte, Chirurgen und Orthopäden aufgesucht werden (siehe Abbildung 20). Hierbei ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Patienten bei Vorliegen einer beginnenden Kontraktur (hand-)chirurgischen Fachärzten zugewiesen werden. Dies hat seinen Grund in der breiten Etablierung der Orthopädie und auch der Handchirurgie und den Möglichkeiten und Erfolgen auf diesem Gebiet. So scheint es oft naheliegend die Symptome operativ anzugehen,

alternative Verfahren sind nicht bekannt, oder in der Art und Weise ihrer Anwendung nicht etabliert. Hingegen sind Eingriffe am Penis sowohl vom jeweiligen Individuum subjektiv mit Vorbehalten behaftet, als auch im Alltag einer urologischen Praxis nicht in der Art und Weise etabliert wie Therapieversuche mit Medikamenten. Wie aus Abbildung 31 hervorgeht, suchen 62 % der IPP-Patienten zuerst einen Urologen auf. Hierin kann ein Grund für die unterschiedliche Gewichtung und die variierende Anzahl wissenschaftlicher Publikationen zu den Themenbereichen medikamentöse und chirurgische Therapie liegen.

#### 4.1.2.2. Chirurgische Therapieverfahren

So stellen chirurgische Maßnahmen heute für Morbus Dupuytren Erkrankte die am häufigsten gewählte Therapieoption dar. Gleichwohl ist diese Form der Therapie den späten Krankheitsstadien vorbehalten, wenn bereits die Funktionalität der Hand stark eingeschränkt ist und die Symptome die Lebensqualität beeinträchtigen. Zur Anwendung kommen je nach Stadium des Leidens minimal invasive bis hin zu radikalen Operationsverfahren. Ziel ist es hierbei zum einen das Extensionsdefizit zu korrigieren, zum anderen spezifische Symptome, wie Par- und Dysästhesien durch lokale Nervenkompression, mittels der Exzision des fibrotischen Herdes zu lindern. Dessen ungeachtet besteht trotz aller chirurgischer Sorgfalt und Geschick das Risiko weiterer Progression oder eines Rezidivs und darüber hinaus kann nicht von einer „restitutio ad integrum“ ausgegangen werden.<sup>155, Seite 171</sup>

Nach Brenner gibt es folgende Arten der chirurgischen Eingriffe beim Morbus Dupuytren: 1. Nodulektomie, 2. Palliative Fasziotomie, 3. Subkutane Nadelfasziotomie, 4. Segmentale Aponeurektomie („limited excision“), 5. Subtotale Fasziotomie, 6. Radikale Aponeurektomie, 7. Komplette Dermatofasziektomie.<sup>23, Seite 80 - 81</sup>

Die ersten beiden genannten Techniken können minimalinvasiv durchgeführt werden, teilweise unter lokoregionärer Anästhesie und kommen vor allem als palliative Verfahren zum Einsatz, bei älteren Patienten mit insgesamt schlechtem Allgemeinzustand oder wenn radikalere Eingriffe noch nicht indiziert sind.

Aus der Technik der perkutanen Fasziektomie hat sich die Nadelfasziotomie entwickelt. Diese kann in lokaler Anästhesie eingesetzt werden und somit eine klassische Fasziektomie vermeiden helfen. Eine größere Nadel wird dazu perkutan eingesetzt, um die Faszie und den damit verbundenen fibrotischen Strang zu teilen und zur Ruptur zu bringen. Nebenwirkungen hierbei sind Dysästhesien, Verletzungen der Beugesehnen, Hautnekrosen, Infektionen und Rezidive. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine chirurgische Fasziektomie bessere Ergebnisse als die subkutane Nadelfasziotomie hervorbringt, besonders bei schwerwiegenden Kontrakturen im proximalen Interphalangealgelenk. Dem gegenüber stand aber eine größere Zufriedenheit der Patienten bei der weniger invasiven Technik der Fasziotomie mit Hilfe einer Nadel und das seltenere Auftreten postoperativer Komplikationen und Schmerzen.<sup>114, 176, Seite 719 - 723</sup> Sowohl für invasive als auch für weniger aggressive Verfahren finden sich Rückfallraten und Angaben zur weiteren Progression nach dem Eingriff von 50 – 78 %.<sup>155, Seite 173</sup>

Die operativen Methoden der Fasziektomien, hierbei werden partielle, segmentale und radikale, bzw. totale Techniken unterschieden, stehen bei jüngeren Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zur Verfügung, wenn ansonsten gute lokale und allgemein-gesundheitliche Bedingungen vorliegen. Als ausgedehnte und einschneidenste Variante steht die totale Fasziektomie vor allem bei Patienten zur Verfügung, die großflächig vom Morbus Dupuytren betroffen sind.

In einer umfassenden Übersichtsarbeit zur Literatur und den Publikationen im Bereich der Fasziektomien konnte Högemann et al. sehr ausführlich die Unterschiede in den Ergebnissen und bei den Nebenwirkungen herausarbeiten. So konnte der vermeintlich wahrgenommene Vorteil der totalen gegenüber der partiellen Fasziektomie bestätigt werden, wobei die Rezidivraten bei der partiellen Fasziektomie zwischen 24,1 und 71 % lagen, indess bei der totalen Fasziektomie zwischen 5 und 39,7 % betrugen. Angemerkt sei hierbei aber die insgesamt kürzere Nachbeobachtungszeit in den Studien zur totalen Fasziektomie. Nicht unerwähnt bleiben darf der alles in allem höhere Anteil an Patienten in der Gruppe der total fasziektomierten Erkrankten, die im Rahmen des Eingriffs Nebenwirkungen erlitten. Hier war das Auftreten von Hämatomen

(2,91 – 7,7 % vs. 1,16 – 3,1 %), Algodystrophien/Morbus Sudeck (5,5 – 17,5 % vs. 2,18 – 4,65 %) und Verletzungen des neurovaskulären Bündels (2,8 – 9,7 % vs. 1,4 – 3,4 %) deutlich gegenüber der partiellen Fasziektomie erhöht. Allein bei der Häufigkeit von Nekrosen (0,97 – 12,1 % vs. 4,2 – 25,8 %) fanden sich bei beiden Therapievarianten hohe und niedrige Raten. Die Entscheidung welche Form zur Anwendung kommt, muss von Fall zu Fall durch genaue Analyse des Stadiums und des Schweregrads der Erkrankung, sowie der Möglichkeit einer erneuten Operation getroffen werden.<sup>88, Seite 2 - 4</sup>

Eine weitere Technik ist die segmentale Aponeurektomie, bei der über kleinere Zugänge das fibrotische Material und die Faszie entfernt werden, wobei vorher genau geplant wird, welche Abschnitte oder Segmente des Gewebes entfernt werden. Eine Studie welche die Ergebnisse von 172 dieser Operationen nach einem Jahr mittels Nachbeobachtung analysierte, zeigte eine Rate von rekurrenten Fällen von 38 %.<sup>119, Seite 798 - 799</sup> Dieser Wert liegt in dem weiten Feld der berichteten Raten von Rezidiven (12,5 – 78 %<sup>155, Seite 173</sup>, bzw. 0 – 71 %<sup>13, Seite 623</sup>), wobei hier unterschiedlichste Verfahren und Nachbeobachtungszeiten zu Grunde liegen.

Um den Einfluss der möglicherweise am Krankheitsgeschehen beteiligten Hautschichten über dem fibrotischen Tumor zu minimieren, kamen Verfahren zur Anwendung, bei denen die OP-Wunde nicht vernäht oder gedeckt wurde, bzw. ein Eigenhaut-Transplantat zum Einsatz kam. Eine methodisch sehr aufwändige, prospektive und kontrollierte Studie konnte jedoch keinen Vorteil einer Operation mit Transplantat gegenüber einer reinen Fasziektomie nachweisen.<sup>173, Seite 376 - 377</sup>

Als supportiver Schritt in der chirurgischen Behandlung von MD-Patienten werden auch zunehmend Gewebeexpander, so genannte „external traction devices“ eingesetzt.<sup>107, Seite 7</sup> Aussagekräftige Studien mit Kollektiven über 50 Patienten finden sich hierzu bisher nicht.

Retrospektive Erhebungen zur Häufigkeit und Verteilung von Nebenwirkungen, sowie zu den Resultaten der Operationen, zeigen eine durchschnittliche Rate von Komplikationen in Höhe von 18,2 %, die häufigsten Komplikationen waren hierbei Infektionen, Hämatome, Verletzungen von Nerven, sympathische Dystrophie und starke Hautschuppung.<sup>26, Seite 1022 - 1023</sup> Ergebnisse einer

Untersuchung mit 15 Jahren Nachbeobachtungszeit ergab, dass bei 70 % aller in diesem Zeitraum operierten Hände dennoch bei der finalen Erhebung eine Kontraktur bestand.<sup>69, Seite 32</sup>

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass chirurgische Maßnahmen nur bei fortgeschrittenen, stabilen und bereits stark beeinträchtigenden Erkrankungsphasen sinnvoll zum Einsatz kommen können. Insofern kann Patienten in einem frühen Stadium, die eine Progression verhindern oder aufhalten wollen mittels chirurgischer Verfahren nicht geholfen werden.

Neben dieser doch starken Einschränkung in der Anwendbarkeit der Maßnahmen der Chirurgie für einen großen Teil der Patienten, ergab die hier vorgestellte Befragung, dass 54 % der Patienten mit Morbus Dupuytren eine Operation als Alternative in der Behandlung ablehnen. Nur 31 %, also knapp ein Drittel des Kollektivs, stehen der Möglichkeit einer Operation positiv gegenüber (siehe 3.1.9.6.). Dies unterstreicht die Notwendigkeit für frühe und nichtinvasive Therapieformen.

#### 4.1.2.3. Strahlentherapie

Röntgenweichstrahltherapie wurde nie dazu eingesetzt chirurgische Maßnahmen zu ersetzen, sondern diente seit den ersten Versuchen, bereits vor dem zweiten Weltkrieg, als eine Art der Prävention oder Prophylaxe, welche die Patienten vor weiteren funktionellen Behinderungen und der eventuellen Notwendigkeit einer Operation schützen sollte. Auf Grund des biologischen Prozesses der Fibrose stehen der Strahlentherapie gerade in der Frühphase der Erkrankung wissenschaftlich begründbare, strahlungsempfindliche Ziele zur Verfügung. Angeführt seien hierbei besonders Fibroblasten, T-Lymphozyten und die Expression verschiedener Wachstumsfaktoren wie der fibroblastische Wachstumsfaktor (FGF) und der Gewebewachstumsfaktor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ).<sup>155, Seite 174 - 175</sup>

Die bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Erhebungen variieren in der Art und Weise der Applikation der Strahlung und der erfolgreich angewandten Dosisverteilungen, sowie darüber hinaus in der Dauer der Nachbeobachtungszeit und der Definition des Ansprechens auf die Therapie. Dennoch sollen im

Folgenden verschiedene Studien vorgestellt und mit den am eigenen Kollektiv erhobenen Daten in Bezug gesetzt werden.

1959 beschreibt Schirren gute Ergebnisse mit jeweils aufeinander folgenden Dosen von 4 Gy an 2 Tagen mit dazwischen liegenden Pausen von ca. 2 Monaten bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 32 Gy. Er verweist darauf, dass sich Erfolge durch Besserung erzielen lassen und operative Eingriffe vermieden werden können. Durch höhere Dosen könnte kein Erfolg erzwungen werden, Dosierungen unter 16 Gy erzielen auf Grund zu niedriger Dosierung keinen Einfluss.<sup>151, Seite 329 - 330</sup>

Zu zwei großen Kollektiven aus Deutschland gibt es überwiegend retrospektive Daten. Die Erfahrungen und Ergebnisse aus Erlangen wurden bisher drei mal veröffentlicht mit medianen Nachbeobachtungszeiträumen von 6, 10 und 13 Jahren. Außerdem findet sich eine Arbeit aus den achtziger Jahren von diesem Standort.<sup>84, Seite 143 - 147</sup> Die Gruppe der bestrahlten Patienten wuchs seit der Publikation im Jahr 1996 von 96 Erkrankten (mit 142 therapierten Händen) auf 135 Individuen (mit 208 Händen) an. Verwendet wurde und wird eine Einzeldosis von täglich 3 Gy an 5 aufeinander folgenden Tagen und einem zweiten Therapiedurchgang nach 6 – 8 Wochen bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 30 Gy. Nach 6 Jahren Follow-UP zeigte sich eine Verbesserung bezüglich der Symptome bei 72 % der Patienten, bei 17 % war die Erkrankung nach der Bestrahlung stabil verlaufen und in 11 % der Fälle kam es zu einer Progression.<sup>98, Seite 893 - 894, 99, Seite 32 - 33</sup>

Dieses Kollektiv wurde erweitert und weiterhin nachbeobachtet, so dass auch Daten nach 10 Jahren vorliegen. Es zeigte sich, dass insgesamt bei 59 % der bestrahlten Stellen entweder ein Rückgang oder eine Stabilität der Erkrankung erzielt werden konnte. Bei 22 % der Patienten kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung in den bestrahlten Handarealen. Darüber hinaus entwickelten 19 % der Morbus Dupuytren Erkrankten neue Herde an bisher nicht bestrahlten Stellen.<sup>2, Seite 606 - 607</sup> Auf Grund dieser unterschiedlichen Einteilung der Ergebnisse ist ein direkter Vergleich nicht möglich, es zeigt sich aber die Tendenz, dass mit längerer Nachbeobachtungszeit die Zahl der Fälle, die eine Regression durch die Therapie erfahren haben, abnimmt und insgesamt die Zahl der Rückfälle zunimmt, wobei hier gerade auch neue Herde an bisher untherapierten Stellen auftreten.

Nach einer weiteren Zeitspanne und einer Vergrößerung der beobachteten Patientengruppe liegen nun Daten zu 135 Patienten vor mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren. Eine Verbesserung im Befund fand sich bei 10 % der untersuchten Bestrahlungspatienten (wobei als Besserung das Erreichen eines niedrigeren Erkrankungsstadiums definiert wurde), Befundstabilität der Erkrankung lag bei 59 % der Fälle vor und insgesamt 31 % der Patienten erlitten eine Verschlechterung. Wie bei den zuvor genannten Studien wurde auch bei dieser Erhebung ein Augenmerk auf das Vorhandensein von Nebenwirkungen gelegt. Bei 23 % der Untersuchten fand sich eine Trockenheit der Haut und gesteigerte Schuppung im Bestrahlungsbereich, in 7 % der Fälle kam es zu einer Hautatrophie begleitet von Teleangiektasien und bei 2 % der Patienten fand sich ein Erythem, welches bis zu einem Jahr bestand. Ferner konnten Daten zu den Betroffenen gesammelt werden, die sich nach der Bestrahlung auch noch einer Operation auf Grund der Progression der Erkrankung unterziehen mussten. In dieser Gruppe fanden sich zwei Fälle, die eine verzögerte Wundheilung aufwiesen, ansonsten fanden sich keinerlei Anzeichen, dass die Strahlentherapie einen Einfluss auf die Durchführbarkeit chirurgischer Eingriffe gehabt hätte.<sup>18, Seite 84 - 85</sup>

Genau wie in den zuvor beschriebenen Untersuchungen verwendeten auch Seegenschmiedt et al. Röntgenweichstrahlung (120 kV; 20 mA; Aluminium-Filter), jedoch konzipierten sie eine prospektive Untersuchung zur Datengewinnung zu unterschiedlichen Gesamtdosen. So wurden zwei Gruppen mittels Röntgenweichstrahlung therapiert, wobei die eine mit 30 Gy (10 mal 3 Gy, in zwei Serien zu je 5 Tagen), die andere mit 21 Gy (ein Bestrahlungszyklus mit 7 mal 3 Gy) behandelt wurde. Für diese Therapieschemata liegen die Daten zu Änderungen der MD-Symptomatik nach 12 Monaten vor. Eine Verbesserung der Symptomatik stellte sich bei 56 bzw. 53 % (30 Gy vs. 21 Gy) der Bestrahlten Morbus Dupuytren Patienten ein. Bei 37 % bzw. 38 % der bestrahlten Individuen hatte sich eine Stabilisierung der Erkrankung eingestellt, wohingegen es bei 7 % bzw. 9 % zu einer Verschlechterung der Symptome kam. Im Zusammenhang mit einer akuten Reaktion auf die Röntgenweichteilbestrahlung stellte sich bei 38 % der Erkrankten eine Rötung oder Trockenheit der Haut ein, 6 % entwickelten ein

ausgedehntes Erythem, ebenso 6 % eine Schuppung und 2 % eine länger andauernde Schwellung.

Nach 3 Monaten bestanden Nebenwirkungen noch bei 13 % der Patienten, nach 6 Monaten noch bei 5 %, wobei Trockenheit, vermehrte Schuppung oder eine leichte Form der Hautatrophie im Vordergrund standen, Berichte von Änderungen in der Empfindlichkeit bei Temperaturunterschieden und Schmerzen waren weniger häufig.<sup>157, Seite 76 - 78, 158, Seite 788 - 790</sup>

Bei einem Vergleich dieser Werte mit den Daten aus dem in dieser Arbeit beschriebenen Kollektiv, zeigen sich ähnliche Ergebnisse für die Anwendung der Röntgenweichstrahltherapie, es sei jedoch explizit darauf hingewiesen, dass eine exakte wissenschaftliche Vergleichbarkeit nicht besteht, da Unterschiede zwischen den Patientengruppen, vor allem in der Verteilung der Krankheitsstadien angenommen werden müssen und die Methoden zur Erhebung und die Definition der Therapieauswirkungen verschieden sind. Bei dem hier untersuchten Kollektiv lag eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von knapp 4 Jahren vor. In der Literatur fanden sich Werte für ein Fortschreiten der Erkrankung zwischen 7 und 31 %, die eigenen Daten zeigten einen Wert von 19 %. Eine Abnahme der Erkrankungszeichen fand sich im vorgestellten Kollektiv bei 45 % der bestrahlten Patienten, die zitierten Publikationen gaben Ergebnisse zwischen (10 -) 53 – 72 % an. Auch das Aufhalten des Fortschreitens der Erkrankung, also das Erreichen einer Stabilität des aktuellen Krankheitsstadiums, lag mit 80% in einem ähnlichen Bereich, wie die Erhebungen der letzten Jahre vermuten ließen (60 – 82 %, je nach Definition).

Die Zahlen, die zu den akuten Nebenwirkungen vorgestellt wurden, bewegen sich ebenfalls in dem selben Rahmen, wie die Daten der vier angeführten Publikationen zur Bestrahlung des Morbus Dupuytren.

Interessant anzumerken ist die Tatsache, dass die Strahlentherapie ebenfalls Einsatz bei Morbus Ledderhose findet, dem klinischen Korrelat des Morbus Dupuytren in plantarer Lokalisation. Die Ergebnisse von Heyd et al. aus dem Jahr 2010 an einem kleinen Kollektiv von 24 Patienten, zeigen Erfolge, die denen beim MD entsprechen. Nach einer 6 wöchigen Bestrahlung mit 5 mal 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy und einer Nachbeobachtung von durchschnittlich 2

Jahren wurde keine Progression verzeichnet, in 33 % der Fälle fand sich eine komplette Remission. Bei 54,5 % der Erkrankten reduzierte sich die Anzahl oder Größe der Knoten und der Schmerz nahm bei 68,4 % der Bestrahlungspatienten ab. Schwere Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden.<sup>85, Seite 25 - 28</sup>

Neben dem Einsatz der Strahlentherapie, die auch in weiteren Arbeiten beschrieben ist, stehen wie auch beim Morbus Dupuytren chirurgische Verfahren nach dem Stadium der Progression im Vordergrund.<sup>71, 156</sup>

Auf Grund der radiobiologischen Grundlagen zur Wirksamkeit der Strahlentherapie wird ein früher Einsatz dieser Therapieform empfohlen, wobei eine gewisse Zeit abgewartet werden kann und soll, um einer möglichen spontanen Rückbildung nicht zuvor zu kommen. Eine konkrete Auswertung oder statistische Untersuchung zur Vermutung eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen Beginn der Behandlung und Therapieerfolg fand sich in der Literatur nicht. So konnte die in der eigenen Arbeit gefundene Korrelation eines früheren Behandlungsbeginns nach Auftreten der ersten Symptome mit einer erhöhten Rate an Therapieerfolgen nicht bestätigt werden. Jedoch zeigen die Ergebnisauswertungen in den Publikationen in Bezug auf verschiedene Krankheitsstadien eine größere Wirksamkeit bei den weniger weit fortgeschrittenen Erkrankungen, welche in gewisser Weise mit einer kürzeren Erkrankungsdauer vergesellschaftet sind.

Ebenso fanden sich in der Literatur keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Knoten und einem möglichen Therapieerfolg, oder auf eine Abhängigkeit der Wirkung der Therapie vom Alter der Patienten. Diese Beziehungen sind anhand der eigenen Daten untersucht worden und es konnte keine Verbindung gefunden werden.

Abschließend sei auf die hohe Akzeptanz der Strahlentherapie verwiesen (8,3 von maximal 10 möglichen Punkten, siehe Abbildung 25) und die gute praktische Durchführbarkeit im ambulanten Setting, welches für die Erkrankten wenig belastend ist. Die Röntgenweichstrahltherapie kann als sicher in der Anwendung eingestuft werden, mit wenigen, milden Nebenwirkungen. Im Übrigen ist sie als kostengünstig anzusehen. Eine französische Studie zeigte die enormen ökonomische Belastung durch Morbus Dupuytren auf.<sup>115, Seite 484 - 485</sup> Im Erkrankungsprozess früh einsetzende, kostengünstige Behandlungsstrategien, wie die Röntgenweichstrahltherapie, können hier zu einer Reduktion der

gesamtgesellschaftlichen finanziellen Aufwendungen beitragen und helfen, individuelles Leiden und Behinderung zu vermeiden.

#### 4.2. Induratio penis plastica

Zu Beginn der Überlegungen und der Diskussion der Ergebnisse aus der Befragung der IPP-Patienten, soll auf den Rücklauf der Fragebögen eingegangen werden, da sich hierbei das IPP-Kollektiv stark vom MD-Kollektiv unterscheidet. So lag die gesamte Rücklaufquote bei den Fragebögen zur Bestrahlung bei IPP lediglich bei 35 %, wohingegen 58 % der befragten MD-Patienten den Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt hatten. Erklärungsansätze hierfür können die unterschiedlichen Geschlechts- und Alterstrukturen der Gruppen sein, da sich zeigte, dass gerade die älteren Personen an der Untersuchung teilnahmen, in dem sie den Fragebogen ausfüllten und zurück schickten, wobei das Durchschnittsalter im IPP-Gesamtkollektiv 54,4 Jahre und beim MD 61,9 Jahre betrug. Auch die größere emotionale Belastung und die möglicherweise beschämende Wirkung des Morbus Peyronie kann sich negativ auf die Motivation zur Teilnahme ausgewirkt haben. Darüber hinaus wurde festgehalten, wie viele der Anschreiben durch die Post nicht zugestellt werden konnten und somit in die Klinik retour kamen. Hier lag die Quote der Briefe an MD-Erkrankte bei 6 %, jedoch bei 19 % der Bestrahlungspatienten mit IPP, obgleich das Durchschnittsalter dieses Kollektivs geringer war und dadurch z.B. ein Umzug ins Altersheim und eine damit verbundene Änderung der Adresse als Grund für die Unzustellbarkeit der Anschreiben unwahrscheinlicher war. Ebenso wurden in der IPP-Gruppe weniger Todesfälle durch Angehörige mitgeteilt als beim MD-Krankengut. All diese Hinweise stehen womöglich mit der enormen sozialen Auswirkung der IPP in Zusammenhang, die einen gewaltigen Einschnitt im Leben einiger Erkrankter bedeutet und womöglich durch die psychische Belastung vielfältige zwischenmenschliche und eventuell auch ökonomische Konsequenzen nach sich zieht. Diese Folgen, die sich hier nur vage andeuten und vermuten lassen, können mit den Ergebnissen dieser Erhebung nicht näher dargestellt werden und bedürfen einer separaten Beschreibung durch andere zu planende Studien.

Mit den Informationen aus den Bestrahlungsprotokollen und den Daten aus den ausgefüllten Fragebögen konnten unter Anwendung deskriptiver statistischer Verfahren vielfältige epidemiologische und klinische Parameter des bestrahlten

Kollektivs der IPP Patienten ermittelt werden. Diese Gruppe umfasste 234 Individuen, die zwischen 1999 und 2008 bestrahlt wurden, und 82 Personen, die den Fragebogen beantwortet zurück geschickt haben.

Nach der Befundentwicklung im Anschluss an die durchgeführte Bestrahlung befragt, gaben 47 % der Patienten eine Abnahme der Symptome an, 78 % berichteten, dass ein weiteres Fortschreiten verhindert wurde und 7 % der Erkrankten erlitten eine erneute Progression der Krankheitszeichen. Im Detail verbesserte sich die Deviationssymptomatik in 49 % der Fälle, die Plaquegröße nahm bei 42 % ab und 71 % der Männer berichteten von einem Rückgang der Schmerzen.

Rötung und Trockenheit am Penis zeigten sich als akute Nebenwirkung der Bestrahlung bei 39 % der Befragten. Dem gegenüber traten bei 10 % bzw. 12 % der Männer Hautatrophien und Angiektasien zu einem späteren Zeitpunkt nach der Röntgenweichstrahltherapie auf. Maligne Entartungen wurden nicht beobachtet.

#### 4.2.1. Demographie, Epidemiologie und Klinik

Wie bereits dargestellt liegt das mittlere Alter der Männer mit IPP in der Gruppe aller in die Erhebung eingeschlossener Bestrahlungspatienten bei 54,4 Jahren, das Durchschnittsalter der Personen, die an der Fragebogenerhebung teilgenommen haben, ist mit 59 Jahren etwas erhöht (siehe Abbildung 28). Somit beziehen sich die Aussagen aus den Ergebnissen insgesamt auf ein im Durchschnitt älteres Kollektiv.

In der Einleitung wurde die sehr gut geplante Untersuchung von Sommer vorgestellt. Dieser fand in seiner prospektiven epidemiologischen Erhebung bei Männern zwischen 30 und 80 Jahren ein Durchschnittsalter der IPP-Betroffenen von 51,7 Jahren.<sup>164, Seite 380</sup> Mehrere aktuelle Studien propagieren eine generelle Zunahme der Prävalenz des Morbus Peyronie mit dem Alter. Die früher postulierte Annahme eines Gipfels der Erkrankungshäufigkeit um das 5. Lebensjahrzehnt herum, die damit als obsolet angesehen wird, kann durch das Wegfallen der funktionellen Störungen im Alter erklärt werden.<sup>101, Seite 525 - 527, 120,</sup>

Seite 407, 162, Seite 385, 164, Seite 379 - 382 Dies kann auch als Grund angenommen werden, weshalb die Zuweisung älterer Patienten (>65 Jahre) zur Bestrahlung abnimmt, wie in der Altersverteilung der vorgestellten Untersuchung in Abbildung 28

ersichtlich ist. Daraus ergibt sich auch ein im Vergleich erhöhtes Durchschnittsalter des hier vorgestellten Kollektivs. Auffällig ist ebenso, dass deutlich häufiger Personen unter 50 Jahre betroffen sind und sich im Gegensatz zur Altersverteilung beim Morbus Dupuytren einige Erkrankte in der Gruppe der unter 34-Jährigen finden. Auch die größere Standardabweichung bezogen auf das mittlere Alter unterstreicht diesen in der Literatur beschriebenen Sachverhalt.

Viele Anzeichen und Untersuchungsergebnisse sprechen für eine hereditäre Komponente als einen möglichen Risikofaktor bei fibrosierenden Hauterkrankungen.<sup>19, Seite 229 - 231, 128, Seite 49 - 51</sup> Dennoch gaben in der aktuellen Befragung nur 2,4 % der Betroffenen an, Familienmitglieder würden ebenfalls an IPP leiden, 12 % konnten dazu keine Angaben machen, wie aus Abbildung 29 hervorgeht. Dies erklärt sich durch den besonderen Manifestationsort der IPP und der sicherlich nicht offen kommunizierten, da häufig als äußerst beschämend wahrgenommenen, Symptome. Interessant in diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass die Zunahme der Offenheit in der Gesellschaft gegenüber Themen der Sexualität seit den 60er Jahren und die Marketing-Kampagnen im Zusammenhang mit potenzfördernden Mitteln, die Bereitschaft bei Männern erhöht hat, sich mit sexuellen Problemen einem Arzt anzuvertrauen. Gerade wegen der häufig begleitenden Impotenz, wird dies zu einer verstärkten Konsultation durch IPP-Patienten führen.

Im Gegensatz zum Morbus Dupuytren sind jedoch kaum Ergebnisse publiziert, welche die genetische Prädisposition darstellen und belegen. Vielmehr wird mit Rückschlüssen aus den Untersuchungen zum Morbus Dupuytren argumentiert, da sich häufig Koinzidenzen finden und das gemeinsame Auftreten geradezu regelmäßig mit einem früheren Krankheitsbeginn und einem gravierenderen Verlauf vergesellschaftet ist.<sup>169, Seite 20</sup> Vergleichbare Ergebnisse wurden in der vorliegenden Untersuchung erhoben. 34 %, beziehungsweise 28 der 83 Männer gaben an, auch eine andere Form der Dermatofibromatosen bei sich beobachtete zu haben, wobei der Morbus Dupuytren in 22 Fällen angeführt wurde (siehe Abbildung 30 und Tabelle 27). Dies ergibt einen Wert von 26,5 %, welcher im Vergleich mit den Angaben in der Literatur sehr hoch liegt, hier wird meist von ca. 10 % Koinzidenz ausgegangen.<sup>155, Seite 164, 172, Seite 93 - 94</sup> Als ein möglicher Grund hierfür könnten die oft sehr kleinen Kollektiven angeführt werden, welche die

Grundlage der Publikationen bilden, zum anderen das erhöhte Durchschnittsalter dieser Untersuchung, da das Lebensalter sicherlich ein nicht zu vernachlässigender Faktor für die Krankheitsentstehung ist, wie Daten mehrerer aktueller Erhebungen zeigen.<sup>101, Seite 525 - 527, 120, Seite 407</sup>

Neben den Fragen zur Koinzidenz weiterer Dermatofibromatosen, ermöglicht die Befragung auch Aussagen zu Komorbiditäten. Im Speziellen wurde nach Kreislauferkrankungen, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus und Epilepsie gefragt, da hierzu in der Literatur Veröffentlichungen vorliegen und im einleitenden Kapitel bereits ausführlich darauf eingegangen wurde. Wie schon beim MD fanden sich keine deutlichen Abweichungen in den Ergebnissen zu Begleiterkrankungen, bei einem Vergleich mit den zu erwartenden und von den Fachgesellschaften publizierten Prävalenzdaten für die allgemeine Bevölkerung. So lag die Prävalenz des Diabetes mellitus bei den IPP-Patienten exakt bei 8,4 %, Herz-Kreislauferkrankungen lagen in 14,5 % der Fälle vor. Bei der Erkrankungsgruppe der Epilepsien ist von einer gemittelten Prävalenz von etwa 1 % (0,5 - 3,4 %) in der deutschen Bevölkerung auszugehen.<sup>34, 42, 161</sup> Mit zwei Erkrankten im IPP-Kollektiv, kann für dieses Leiden ebenfalls von keiner besonderen Häufung ausgegangen werden.

Bei der Frage nach den ausgeübten Berufen fanden sich breit gestreute Antworten, die Teilnehmer verteilen sich, wie aus Tabelle 21 ersichtlich ist, auf die Gruppen der manuellen Berufe, des Gewerbes und der Dienstleistungen, sowie der akademischen Berufe. Eine bestimmte Häufung konnte nicht beobachtet werden und lässt keine Rückschlüsse zu.

Die Verteilung der IPP-Patienten auf die verschiedenen Fachärzte bei der Erstkonsultation in Zusammenhang mit der IPP ist für die Versorgung von großer Bedeutung und in Abbildung 31 dargestellt. Da im Medizinstudium und in der Facharztausbildung die Dermatofibromatosen als sehr seltene Krankheiten bewertet werden, erhalten diese Erkrankungen in der Lehre kaum Aufmerksamkeit und der Kenntnisstand über diese Leiden muss als gering eingeschätzt werden. Jedoch konsultiert immerhin ein Viertel der Männer zuerst den Hausarzt und somit ist das weitere Vorgehen in der Diagnostik und Therapie sehr von der Kenntnis und dem Geschick dieser Ärztesgruppe abhängig. Da die

IPP trotz des benignen Verlaufs sehr starke psychische und physische Folgen haben kann, darf diese Erkrankung und die anderen Formen der Dermatofibromatosen bei Fortbildung und Weiterbildung nicht vergessen werden.

Weil die IPP meist mit Schmerzen verbunden ist, suchen die Betroffenen insgesamt deutlich schneller ärztlichen Rat und Hilfe auf, wohingegen beim Morbus Dupuytren häufig sehr lange zugewartet wird.

So zeigte sich, dass 83 % der MP-Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nach subjektivem Krankheitsbeginn wegen der Symptome einen Arzt konsultieren. Eine große Erhebung aus den USA im Jahr 2010 berichtet einen Wert von 61 % der Individuen eine Kollektivs von 482 IPP-Erkrankten, die innerhalb der ersten 12 Monate einen Arzt aufsuchten. Darüber hinaus konnten ein höheres Alter (OR = 4,0), das Leben in einer bereits lange bestehenden Beziehung (OR = 3,6) und eine nach dorsal zeigende Deformität (OR = 2,5), die einen maximale Abweichung von 45 Grad (OR = 3,3) aufweist signifikant mit einer späteren Vorstellung bei einem Arzt in Verbindung gebracht werden.<sup>121, Seite 2226</sup>

Der Unterschied im Anteil der Patienten, die bereits im ersten Jahr der Erkrankung einen Arzt aufsuchen könnte mit den verschiedenartigen Gesundheitssystemen der Ursprungsländer der Studien erklärt werden. So besteht in den USA kein umfassender Versicherungsschutz durch Krankenkassen, der es in Deutschland jedem Bürger erlaubt, ohne große finanzielle Belastung medizinische Leistungen in Anspruch zu nehmen.

Auch die Dauer bis zur Aufnahme der Röntgentherapie bewegt sich bei der IPP in einem niedrigen zeitlichen Rahmen als beim MD, was sicherlich mit dem Leidensdruck der Individuen in Verbindung steht und an der konsequenten Überweisung durch die konsultierten Ärzte liegt. Dies zeigt ein Vergleich der Abbildungen 33 und 21 sehr deutlich.

Der überwiegende Teil der Bestrahlungspatienten (knapp 70 %) gibt einen Verlauf der Erkrankung von weniger als 12 Monate an. Dies ist der Zeitraum in dem laut Literatur der Schmerz als Symptom dominiert und die Erkrankung progredient ist. Gerade bei jungen Patienten entwickelt sich in dieser Phase ebenfalls die Deviation.<sup>79, Seite S91, 169, Seite 18 - 20</sup> Im Durchschnitt gaben die Patienten an, mindestens 2 der klassischen 3 Symptome der IPP-Trias bei sich zu

bemerken. Wie kausal zu erwarten ist, liegt meist eine Induratio und eine Deviation gleichzeitig vor, da die Induratio die Deviation pathophysiologisch bedingt. In der Literatur finden sich Hinweise, dass circa ein Drittel der Patienten sowohl an einer Induratio, einer Deviation und an Schmerzen leidet.<sup>164, Seite 380</sup>

Da die beobachteten Symptomkombinationen sehr stark vom Stadium der Erkrankung und von der Verteilung der Stadien im Kollektiv abhängig sind, ist es einfach nachzuvollziehen, dass es sich hierbei um einen sehr variablen Richtwert handelt. Obwohl die überwiegende Zahl der IPP-Erkrankten nach weniger als 12 Monaten Erkrankungsdauer die Röntgentherapie aufnahmen, war nur noch bei etwa 25 % der Bestrahlungspatienten Schmerz als Symptom vorhanden, dafür lag bereits bei mehr als 80 % eine Deviation vor (siehe Tabelle 22). Diese Ergebnisse zeichnen das Bild eines durchschnittlich rascheren Verlaufs der Erkrankung, als dies die Angaben in der Literatur vermuten lassen. Auf Grund dieser retrospektiven Erfahrungen ist generell ein schneller Beginn der therapeutischen Intervention anzuraten, gerade im Hinblick auf die sich möglicherweise entwickelnden physischen Beeinträchtigungen und die psychosozialen Konsequenzen (es finden sich Schilderungen in der Literatur bis hin zu gesteigerten Selbstmordraten).<sup>67, Seite 916, 79, Seite S91</sup>

#### 4.2.2. Therapie

Neben einer raschen Diagnose, gefolgt von einer ausführlichen Aufklärung des Patienten zur Art und Natur der Erkrankung, mit besonderem Gewicht auf den gutartigen, jedoch unter Umständen progredienten Verlauf der IPP, ist die konsequente Zuführung zu einer stadiengerechten Therapie anzustreben. Hierbei liegt die besondere Problematik in der Mannigfaltigkeit der verschiedenen Therapieoptionen und der unübersichtlichen Datenlage zu den Ergebnissen und Erfolgen der verschiedenen Behandlungsformen. Ein erster kurzer Überblick zu den gängigen Methoden wurde in der Einleitung bereits gewährt, im Folgenden soll detailliert auf die einzelnen Prozeduren eingegangen werden, mit einem Schwerpunkt auf den publizierten Erfahrungen mit der Strahlentherapie.

Grundsätzlich bleibt festzustellen, dass bisher kein Goldstandard für die Therapie der IPP gefunden werden konnte. Keine Therapieform ist bisher mit objektiven Ergebnissen und auf hohem Evidenz-Niveau gegenüber anderen Strategien als

überlegen publiziert worden. So ist gerade der Vergleich der aktuellen Möglichkeit in Hinblick auf Anwendbarkeit, Kosten und Nebenwirkungen für die Patienten interessant.

Die Aussagekraft der meisten bisher publizierten Studien zu möglichen Behandlungsformen der IPP ist auf Grund der oft fehlenden Kontrollgruppen und der zu meist nicht durchgeführten Randomisierung eingeschränkt. Patienten mit einer sehr kurzen Erkrankungsdauer von weniger als 3 Monaten haben mit großer Wahrscheinlichkeit noch einen andauernden entzündlichen Prozess, der zu den aufgetretenen Schmerzen oder den vor kurzem bemerkten Deformitäten in Verbindung steht. Dadurch wird die Ansprechrate auf bestimmte Arzneimittelgaben positiv beeinflusst, weshalb die Zusammensetzung der Studienkollektive einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf mögliche Ergebnisse ausübt.<sup>122, Seite 849</sup> Als Begründung für das Fehlen von Kontrollgruppen, oder -armen in den meisten Studien kann angeführt werden, dass zum einen eine Behandlung mit Plazebo, bei den bekannten möglichen schweren Verlaufsformen der Erkrankung, ethisch nicht zu vertreten ist und zum anderen kein Standardtherapieverfahren etabliert ist, welches guten Gewissens als Vergleich eingesetzt werden könnte.<sup>122, Seite 851</sup>

Im Folgenden werden Ergebnisse für die verschiedenen Therapiekonzepte vorgestellt und die verschiedenen Veröffentlichungen soweit möglich in Bezug zu einander gesetzt.

Neben den invasiven, chirurgischen Maßnahmen lassen sich vor allem die medikamentösen Behandlungsformen unterscheiden, die nach der Applikationsweise in orale, transdermale und intraläsionale Verfahren eingeteilt werden können. Darüber hinaus bestehen zwei weitere Konzepte, zum einen die Anwendung von Stosswellen (ESWT), zum anderen die Bestrahlungstherapie.

#### 4.2.2.1. Medikamentöse Therapie und experimentelle Verfahren

Mit die älteste orale Therapie ist die Verwendung von Vitamin E (Tocopherol). Seine antioxidative Wirkung basiert auf seiner Fähigkeit freie Sauerstoff-Radikale, die bei der Energiegewinnung im Stoffwechselkreislauf der Zellen anfallen, abzufangen und damit zu reduzieren. Dadurch soll der Einfluss dieser Radikale auf die vermehrte Bildung von Kollagenen und damit die Entstehung

von Fibrosen abgeschwächt werden. Vitamin E ist leicht verfügbar sowie günstig und führt nur selten zu leichten Nebenwirkungen. Meist wird eine Dosierung von 400 International Units pro Tag in einer Gabe angewandt. Frühe Studien zeigten gute Ergebnisse, die jedoch von Untersuchungen auf einem höheren Evidenzniveau nicht bestätigt werden konnten.<sup>80, Seite 399, 91, Seite 197</sup>

Ein weiteres Agens, welches über eine Beeinflussung und Aktivitätsreduktion der Fibroblasten durch verringerte, lokale Serotoninkonzentrationen Fibrosen beschränken soll, ist Potaba (para-Aminobenzoat). In einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie konnte ein gewisser Einfluss auf die Größe der Indurationen und eine allgemeine Ansprechrate in Bezug auf den Verlauf der IPP festgestellt werden. Dennoch äußern sich verschiedene Autoren hinsichtlich der Anwendung von Potaba vorsichtig und vermuten allenfalls eine stabilisierende Wirkung, die womöglich vor einem weiteren progredienten Krankheitsverlauf schützen kann. Dabei dürfen die hohen Kosten und die geringe Compliance der Patienten auf Grund häufig beobachteter gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht unerwähnt bleiben.<sup>1, Seite 668, 80, Seite 399</sup> Im Rahmen einer Einzelfallbeschreibung wurde über das Auftreten einer akuten Hepatitis im Zusammenhang mit der Einnahme von Potaba berichtet.<sup>147, Seite 2967 - 2969</sup>

Bei Gicht findet Colchizin breite Anwendung. Im Zusammenhang mit Morbus Peyronie wurde postuliert, dass durch eine Inhibition der neutrophilen Microtubuli die häufig beobachtete entzündliche Reaktion verringert wird und dadurch die Kollagensynthese verringert und die Kollagenase-Aktivität erhöht wird. Unkontrollierte Studien zeigten Verbesserungen in Bezug auf Schmerz und Kurvatur des Penis, diese Ergebnisse wurden jedoch in einem sehr ausgesuchten Kollektiv erzielt, welches nur Männer im Anfangsstadium und einer Erkrankungsdauer von etwa 6 Monaten einschloss. Hingegen konnte eine randomisierte und mittels Placebo kontrollierte Studie diese Ergebnisse nicht reproduzieren. Im weiteren ist festzuhalten, dass dieses Medikament bei bis zu einem Drittel der Patienten Nausea, Erbrechen und Diarrhoe verursacht.<sup>1, Seite 667, 80, Seite 400, 91, Seite 197</sup>

In der verfügbaren Literatur finden sich Publikationen zur Verwendung von Tamoxifen, einem selektiven Östrogen-Rezeptor Modulator, der in der

Behandlung des hormonrezeptorpositiven Brustkrebs breite Anwendung fand und findet. Durch seine Wirkung an Fibroblasten, an denen er die Ausschüttung von TGF- $\beta$  unterdrückt und ebenfalls die TGF- $\beta$ -Rezeptoren blockiert, wurde Tamoxifen für den Einsatz bei der fibrosierenden Erkrankung IPP vorgeschlagen. Bei genauer Betrachtung der vorliegenden Daten, der dazu veröffentlichten Studien, konnten anfänglich in unkontrollierten Studien gefundene Wirkhinweise, in Erhebungen mit höherem Evidenz-Niveau nicht signifikant bestätigt werden.<sup>1,</sup>

Seite 668, 80, Seite 400, 91, Seite 197

Als intraläsionale Therapie wurden Injektionen mit dem Calcium-Kanal-Antagonisten Verapamil versucht, da der fibrotische Prozess in einer Abhängigkeit zur Calciumionen-Konzentration steht. Untersuchungen zu diesem Therapiekonzept zeigten sowohl in unkontrollierten als auch in kontrollierten Studien positive Effekte, so verbesserte sich statistisch signifikant die Erektionsfunktion des Penis, sowie die Beschaffenheit der Plaques und auch der Schmerz verringerte sich deutlich. Es wird empfohlen die Dosis mit multiplen Punktionen zu injizieren. Als Nebenwirkung zeigte sich ein gehäuftes Auftreten von Ekchymose.<sup>1,</sup> Seite 669, 80, Seite 402, 91, Seite 198, 104, Seite 6922 - 623

Qualitativ sehr hochwertige Studien liegen für die Therapie mit Interferonen vor. Im Speziellen reduziert Interferon- $\alpha$ -2b signifikant alle bekannten Symptome der IPP gegenüber einer Placebogruppe unter der Annahme, dass die Produktion extrazellulärer Kollagene verringert wird und die Aktivität der Kollagenasen erhöht wird. Dazu wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen zweiwöchentlich jeweils  $5 \times 10^6$  Einheiten Interferon- $\alpha$ -2b injiziert. Neben den guten Ergebnissen liegt darüber hinaus ein Erkenntnisgewinn dieser Studie auch darin, dass nur die alleinige Manipulation durch Injektion, also die Placebo-Gabe, nicht gleich oder gar besser wirkte als das applizierte Medikament.<sup>1,</sup> Seite 670, 80, Seite 402 - 403

Medikamentenapplikation mit Iontophorese ermöglicht den Einsatz von Medikamenten, die in der intraläsionalen Anwendung häufig mit Nebenwirkungen vergesellschaftet sind. So finden sich Studien, welche den Einsatz von Dexamethason zusammen mit Verapamil unter Einbeziehung einer Applikation mittels Iontophorese untersuchen, wobei es eine Kontrollgruppe gibt, die mit

Lidocain-Iontophorese behandelt wurde. Sowohl Schmerzen als auch Deviation und Plaquegröße reagierten signifikant auf die Therapie.<sup>1, Seite 671, 80, Seite 403</sup>

Neben den vielfältigen medikamentösen Therapiemodalitäten werden auch andere, nicht-invasive Verfahren eingesetzt.

Eine dieser konservativen Verfahrensweisen ist die extrakorporale Stoßwellen-Therapie (ESWT). Als kausale Überlegungen stehen hinter dieser Therapieform direkte mechanische Einflüsse auf die Indurationen oder Plaques in Form von Gewebeschäden, aus denen im Rahmen eines konsekutiven entzündlichen Prozesses mit gesteigerter Makrophagenaktivität eine Größenabnahme und Reduktion der Symptomatik folgt. Die sehr nebenwirkungsarme (kleinere Haut-, oder Harnröhrenblutungen), und kostengünstige Methode zeigte in Studien ohne Kontrollgruppen gute Ansätze zur Linderung der Symptome. Aktuelle Daten einer prospektiven Plazebo-kontrollierten Untersuchung konnten allerdings keine signifikanten Einflüsse über die Besserung der Schmerzsymptomatik hinaus nachweisen.<sup>1, Seite 670, 29, Seite 129 - 131, 132, Seite 365 - 366, 167, Seite 449 - 450</sup>

Ganz neue Überlegungen führten zu Versuchen mit sogenannten „Penis traction devices“, dies kann mit „Dehnungsvorrichtung für den Penis“ übersetzt werden und ist mit Gewebe-Expandern zu vergleichen, wie sie im Bereich der Orthopädie und der plastischen Chirurgie eingesetzt werden. Durch die Manipulation der allmählichen Dehnung kann Zellwachstum ausgelöst werden, vermittelt durch Cyclin D1 abhängige Zellzyklus-Proliferation, sowie durch parakrine Signalwege stimuliert durch FGF und PDGF. So konnten 10 Patienten über 6 Monate mit diesem Gerät behandelt werden (täglich 2 – 6 Stunden) und es zeigte sich nach weiteren 6 Monaten Nachbeobachtungszeit eine Abnahme der Krümmung und der Penisverkürzungen. Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben.<sup>1, Seite 671</sup> Auch eine Kombination mit anderen Therapieoptionen scheint möglich und wird vorgeschlagen<sup>60, Seite 1211</sup>, weitere Studienergebnisse stehen aber noch aus.

Zur besseren Übersicht auf die vorgestellten Therapieverfahren und die zu Grunde liegenden Studien und Untersuchungen, sowie einen Teil ihrer Ergebnisse, findet sich in Tabelle 27 eine komprimierte Zusammenfassung der Daten.

Tabelle 27: Zusammenstellung verschiedener Studien der Therapieforschung beim Morbus Peyronie modifiziert nach Müller, Incrocci und Alenda.<sup>3</sup>, 91, Seite 197, 122, Seite 850

| <b>Autor,<br/>Jahr</b>             | <b>Patienten-<br/>Anzahl</b> | <b>Applikation,<br/>Medikament</b> | <b>Verbesserung<br/>Schmerzen</b> | <b>Verbesserung<br/>Deviation</b> | <b>Verkleinerung<br/>Induration</b> |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Weidner, 2005 <sup>180</sup>       | 75                           | O, Potaba                          | 82,6 %<br>(vs. 77,3 %)            | "stabil"                          | 74,3 %<br>(vs. 50 %)                |
| Carson, 1997 <sup>32</sup>         | 32                           | O, Potaba                          | 44,0 %                            | 58,0 %                            | 56,2 %                              |
| Wagenknecht, 1996                  | 2752                         | O, Potaba                          | "60 % overall"                    | n.v.                              | n.v.                                |
| Safarinejad, 2004 <sup>149</sup>   | 78                           | O, Colchizin                       | 60 %<br>(vs. 63,6 %)              | 17,1 %<br>(vs. 18,4 %)            | 10,5 %<br>(vs. 10 %)                |
| Prieto Castro, 2003 <sup>136</sup> | 45                           | O, Colch., Vit. E                  | 91 %<br>(vs. 68 %)                | 48 %<br>(vs. 18 %)                | n.v.                                |
| Kadioglu, 2000 <sup>95</sup>       | 60                           | O, Colchizin                       | 95,0 %                            | 30,0 %                            |                                     |
| Teloken, 1999 <sup>170</sup>       | 25                           | O, Tamoxifen                       | 66,6 %<br>(vs. 75 %)              | 46,1 %<br>(vs. 41,7 %)            | 30,7 %<br>(vs. 25 %)                |
| Ralph, 1992                        | 36                           | O, Tamoxifen                       | 80,0 %                            | 35,0 %                            | 34,0 %                              |
| Hellstrom, 2006 <sup>81</sup>      | 103                          | IL, Interferon                     | 67,7 %<br>(vs. 28,1 %)            | "signifikant"                     | "signifikant"                       |
| Brake, 2001 <sup>21</sup>          | 23                           | IL, Interferon                     | 100 %                             | "stabil"                          | "stabil"                            |
| Levine, 1997                       | 38                           | IL, Verapamil                      | 97,0 %                            | 76,0 %                            | 23,0 %                              |
| Levine, 2002 <sup>104</sup>        | 140                          | IL, Verapamil                      | 84,0 %                            | 62,0 %                            |                                     |
| Rehman, 1998 <sup>140</sup>        | 14                           | IL, Verapamil                      | 100 % <sup>x</sup>                | 29 %<br>(vs. 0 %)                 | 57 %<br>(vs. 28 %)                  |
| Heidari, 2010 <sup>76</sup>        | 16                           | IL, Verapamil                      | n.v.                              | 30 %                              | 30 %                                |
| Di Stasi, 2004 <sup>43</sup>       | 73                           | TD, Vera./Dexa.                    | 70 %<br>(vs. 11,1 %)              | 57 %<br>(vs. 11 %)                | n.v.                                |
| Riedl, 2000 <sup>142</sup>         | 100                          | TD, Dexa.                          | 96,0 %                            | 37,0 %                            | 53,0 %                              |
| Hauck, 2004 <sup>75</sup>          | 96                           | ESWT                               | 76,0 %                            | 30,0 %                            | 43,0 %                              |
| Strebel, 2004 <sup>167</sup>       | 52                           | ESWT                               | 93,0 %                            | 30,0 %                            | n.v.                                |
| Busetto, 2010 <sup>38</sup>        | 157                          | ESWT                               | >90 %                             | 33,3 %                            | „n.s.r.“                            |
| Mirone, 2002 <sup>118</sup>        | 472                          | ESWT, Vera.                        | 91,7 %<br>(vs. 43,9 %)            | n.v.                              | 68,4 %<br>(vs. 30,4 %)              |

<sup>x</sup> = im gesamten Kollektiv nur 5 Patienten mit Schmerzen

O = orale Applikation, IL = intraläsionale Applikation, TD = transdermale Applikation

Dexa. = Dexamethason, Vera. = Verapamil, „n.s.r.“ = not statistically reduced

Angaben in Klammern (mit dem Zusatz „vs.“) beziehen sich auf die Ergebnisse in den Kontrollgruppen

#### 4.2.2.2. Chirurgische Therapieverfahren

Wie bereits bei der Vorstellung der vorwiegend konservativen und medikamentösen Therapieformen, ist auch im Zusammenhang mit den chirurgischen Maßnahmen bisher keine Operationstechnik in Studien mit hohem Evidenzniveau gegenüber anderen Verfahren als signifikant überlegen beschrieben worden. Zumeist berufen sich die Publikationen zu den diversen Verfahren auf die persönliche Erfahrung einzelner Chirurgen oder auf die Ergebnisse von Erhebungen in kleinen Kollektiven (10 – 70 Personen) ohne Kontrollgruppen.<sup>91, Seite 198</sup>

Chirurgische Interventionen sollten nur zur Anwendung kommen, wenn die Erkrankung bereits die stabile Phase erreicht hat und konservative Behandlungsformen keinen Erfolg gebracht haben.<sup>122, Seite 849</sup> Dies bedeutet in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine Erkrankungsdauer von mindestens 12 Monaten, in der es zu entstellenden und stark beeinträchtigenden Symptomen kommt. Die Auswahl der Operationstechnik hängt stark von der Art der Deformität, dem Grad der Krümmung, der Penislänge und der bestehenden Erektionsfunktion ab. Neben diesen Faktoren spielen auch die Erwartungen des Patienten eine nicht zu vernachlässigende Rolle, wobei ein Schwerpunkt der operativen Verfahren auf der Wiederherstellung der Fähigkeit zur Ausübung des Geschlechtsverkehrs liegt. Im Wesentlichen werden 3 Gruppen chirurgischer Methoden unterschieden. Zum einen stehen Verfahren der Faltelung, beziehungsweise Raffung der Penisseite, welche der Induratio gegenüberliegt zur Verfügung, zum anderen kann eine Inzision oder Exzision des Plaques mit oder ohne Gewebedeckung oder Einbringen eines Transplantats erfolgen. Gerade bei erektiler Dysfunktion bleibt als dritte Möglichkeit die Implantation einer Penisprothese, wobei dies mit den zuvor beschriebenen Verfahren in unterschiedlichster Ausführung kombiniert werden kann.<sup>111, Seite 42</sup>

Die operative Begradigung des Penis unter Verwendung von Gewebeplikaturen findet ihre Anwendung bei Erkrankten mit hinreichender Penislänge und erhaltener Erektionsfähigkeit. Durch die Faltenbildung führt dieses Verfahren meist zu einer Penisverkürzung, wobei dadurch nur in wenigen Fällen eine Beeinträchtigung entsteht. Die Schätzung der mittelfristigen kosmetischen

Erfolgsrate mit einer zufriedenstellenden sexuellen Funktionalität liegt bei etwa zwei von drei Fällen.<sup>53, Seite 111, 114, 111, Seite 42</sup>

Während die soeben dargestellte Technik ambulant durchgeführt werden kann, stellt die Plaquein- oder exzision einen aufwändigeren Eingriff dar, wobei zu meist der fibrotische Teil der Tunica albuginea entfernt und durch ein Transplantat ersetzt wird. Hierfür stehen autologe Transplantate (proximale Tunica albuginea, Vena saphena Patch) sowie Gewebepreparate aus intestinaler Schweinesubmukosa oder Perikardanteile aus der Organspende Verstorbener zur Verfügung, aber auch künstliche und beschichtete Gewebe sowie aus der Herzchirurgie bekanntes heterologes Rinderperikard.<sup>25, Seite 421</sup> Das Ergebnis wird stark von der Größe des Gewebeersatzes beeinflusst. Da bei der Operation die feinen Gewebestrukturen des Penis, vor allem auch die Tunica albuginea beansprucht werden, ist bei einem gewissen Teil der Patienten der Verlust der Erektionsfähigkeit durch die Operation selbst zu beobachten, wobei die Angaben bis hin zu zwei Dritteln der Operierten reichen. In 65 – 100 % der Fälle kann die Peniskrümmung rückgängig gemacht werden. Es finden sich auch Berichte zu Abstoßungsreaktionen der Transplantate.<sup>66, Seite 806 - 807, 111, Seite 42 - 43</sup>

Als letztmögliches Verfahren zur Beseitigung einer Impotenz bei IPP ist das operative Einbringen einer Penisprothese anzusehen. Die Versorgung mit zumeist aufpumpbaren Prothesen geht besonders im Zusammenhang mit Deviationen von mehr als 30 Grad mit der Notwendigkeit weiterer operativer Techniken einher, so dass meist eine Kombination der beschriebenen OP-Verfahren zum Einsatz kommt.<sup>111, Seite 43, 135, Seite 755, 174, Seite 106 - 107</sup>

Allen Therapiekonzepten mittels chirurgischen Maßnahmen haften die allgemeinen Risiken einer Operation an, dies umfasst Nebenwirkungen und Komplikationen im Zusammenhang mit der nötigen Anästhesie, sowie direkt mit dem Eingriff in Verbindung stehende Gefahren wie Blutverlust, Infektionen, Hämatome, überschießende Narbenbildung und Verletzung von Nerven und umliegenden Strukturen. Die invasive Behandlung der IPP im Speziellen kann Penisödeme, Parästhesien der Glans penis, Impotenz, Verletzungen der Harnröhre und eine Verkürzung des Penis nach sich ziehen. Aussagekräftige und zusammenfassende Angaben zur Häufigkeit dieser Komplikationen finden sich

nicht, in den verschiedenen Erhebungen an kleinen Kollektiven, mit oft niedriger Beteiligung an den Nachbeobachtungsbefragungen, finden sich Angaben zu Nebenwirkungsraten zwischen 3 – 66 %. Die Zufriedenheit der Patienten liegt zwischen 53 und 100 %, je nach Studie und Verfahren.<sup>53, Seite 113, 66, Seite 807 - 808, 174,</sup>

Seite 108

#### 4.2.2.3. Strahlentherapie

Die vorausgehenden Ausführungen zu medikamentösen, nicht invasiven Verfahren, sowie zu Behandlungsstrategien mittels chirurgischer Maßnahmen zeigen große Probleme in der Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf. Ebenso wird die Interpretation der Daten der Erhebungen zur Verwendung von Strahlung in der Therapie der IPP erschwert, durch unterschiedliche Therapieplanungen, verschiedenartige Behandlungsprotokolle und Modalitäten, sowie heterogene und nicht zu vergleichende Kollektive. Neben der Verwendung von Röntgenweichstrahlung, wie diese auch im hier beschriebenen Kollektiv zur Anwendung kam, sind auch Daten zu Bestrahlungen mit schnellen Elektronen (6 – 8 MeV) oder Cobalt-60 Gammastrahlung oder 4 – 6 MeV-Photonenstrahlen aus dem Linearbeschleuniger veröffentlicht worden.

Darüber hinaus gibt es keine allgemein anerkannte kumulative Gesamtdosis, hier findet sich ein Spielraum zwischen 6 – 40 Gy, genauso finden sich Unterschiede in der Fraktionierung.

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 konnte Incrocci aufzeigen, dass in Europa in etwa an 73 Standorten nachweislich mit Strahlung die IPP therapiert wird. Oft wurde davon berichtet, dass auf Grund der niedrigen Überweisungszahlen diese Form der Behandlung nicht durchgeführt wird.<sup>93, Seite</sup>

1111

Im Jahr 2006 berichteten Niewald et al. über die Ergebnisse der Strahlentherapie von 101 Patienten mit IPP, bei denen ausreichend Daten aus der Nachbeobachtung vorlagen. Diese erhielten täglich eine Dosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von minimal 30 bis maximal 40 Gy, wobei Gammastrahler oder ein Linearbeschleuniger zum Einsatz kamen. Die Männer waren durchschnittlich 54 Jahre alt und die Symptome bestanden im Mittel seit 18 Monaten. Je nach Zeitpunkt der Erhebung lag bei 23 – 47 % der Fälle ein

Besserung der Deviation vor, bei 23 – 49 % eine Größenabnahme der Indurationen und bei 50 % ein Nachlassen der Schmerzen. 28 der Patienten erlitten eine akute Dermatitis, 4 mal trat eine vorübergehende Urethritis auf.<sup>126,</sup>

Seite 258 - 260

Ein Bericht zur Verwendung von schnellen Elektronen stammt aus dem Jahr 2003. 58 Patienten erhielten eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis zwischen 24 und 30 Gy bei einer Fraktionierung zu 3 Gy mit wöchentlich 2 – 3 Applikationen. Eine Symptombesserung konnte in Bezug auf die Induration in 27,6 % der Fälle, bei der Deviation in 24,1 % und im Kontext der Schmerzen bei Erektion in 65 % erzielt werden.<sup>133, Seite 787 - 789</sup>

Im gleichen Jahr wurden die Daten zur Bestrahlung von 67 Männern mit IPP veröffentlicht, wobei Röntgenweichstrahlung verwendet wurde. Das verwendete Protokoll sowie die Gesamtdosis von 32 Gy stimmen mit der hier vorgestellten Untersuchung überein. Verbesserungen der Schmerzsymptomatik ergaben sich bei 84 % der Patienten, die Deviation besserte sich in 38 % der Fälle und die Größe der Plaques nahm bei 59 % der Behandelten ab. Als langfristige Nebenwirkungen fanden sich bei 6 der Patienten Teleangiektasien und Hyperpigmentierungen.<sup>116, Seite 181 - 185</sup>

An einem niederländischen Kollektiv erhob Incrocci Daten zur Bestrahlungstherapie von 139 Patienten mit einem medianen Follow-up von 3 Monaten und veröffentlichte diese im Jahr 2000. Es kamen zwei unterschiedliche Techniken zum Einsatz, zum einen wurde mit einer Gesamtdosis von 13,5 Gy mit 120 – 250 kV Röntgenweichstrahlung und einer Fraktionierung in Höhe von 1,5 Gy (3 mal wöchentlich) gearbeitet, zum anderen wurden 6 mal an aufeinander folgenden Tagen 2 Gy mittels 4 – 14 MeV Elektronenstrahlung appliziert. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass es sich nicht um einen geplanten Vergleich der beiden Protokolle handelte, sondern lediglich um eine Änderung des Bestrahlungsschemas im Laufe der Zeit. Aus diesem Grund fand keine getrennte Auswertung der Ergebnisse statt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 52 Jahren, die Symptome bestanden im Mittel seit 6 Monaten. Die Schmerzen sprachen in 83 % der Fälle auf die Therapie an, eine Abnahme der Deviation und der Plaquegröße zeigte sich in 23 % beziehungsweise 39 %

der Fälle. Ein Mann berichtete von einer transienten Dysurie.<sup>92, Seite 1353 - 1355, 94, Seite 1030 - 1032</sup>

Eine kleinere Studienpopulation wurde 1995 beschrieben. 38 Männer wurden in den Niederlanden entweder mit 9 oder mit 18 Gy in Form von Röntgenweichstrahlung behandelt. Den durchschnittlich 58 Jahre alten Männern, die im Mittel bereits 9,5 Monate an MP litten wurde in Fraktionen von 3 Gy die volle Strahlungs-dosis von 9 Gy in 5 Tagen appliziert. Nach einer mittleren Zeitspanne von 3,5 Monaten erfolgte bei 16 Patienten ein erneuter Bestrahlungszyklus. Insgesamt betrachtet besserte sich der Schmerz bei 76 % der Erkrankten, die Deviation ging in 48 % und die Größe der Indurationen in 45 % der Fälle zurück.<sup>144, Seite 571 - 574</sup>

Neben diesen aktuellen Studienergebnissen finden sich in den letzten Jahrzehnten zahlreiche ähnliche, jedoch ausnahmslos univariante und retrospektive Erhebungen veröffentlicht. Diese Publikationen weisen oft kleinere untersuchte Kollektive auf. Insgesamt kann festgehalten werden, dass der Schmerz das Symptom ist, welches regelmäßig und meist mit einer Rate von 75 – 85 % auf die Therapie anspricht.<sup>93, Seite 1111</sup> Auch wenn angenommen wird, dass der Schmerz im natürlichen Verlauf der Erkrankung zurückgeht, so werden dafür aber Zeitspannen von 12 – 18 Monate angegeben. Mit der Strahlentherapie steht eine Therapieoption zur Verfügung, die mit großer Sicherheit wirksam und in einem überschaubaren Zeitraum den Schmerz nimmt. Deshalb wird von einigen Autoren auch gerade die Zuführung von Patienten in der frühen durch die Entzündung geprägten Phase der Erkrankung befürwortet.<sup>91, Seite 199, 201</sup>

Die Tabelle 28 fasst eine Vielzahl der veröffentlichten Daten zur Strahlentherapie beim M. Peyronie zusammen.

Tabelle 28: Zusammenstellung verschiedener Bestrahlungsstudien beim Morbus Peyronie modifiziert nach Niewald und Incrocci.<sup>91</sup>, Seite 200, 126, Seite 261

| <b>Autor,<br/>Jahr</b>             | <b>Pat.<br/>Anzahl</b> | <b>Strahlungs-<br/>art, -quelle</b> | <b>Gesamt-<br/>dosis<br/>(Gy)</b> | <b>Verbesserung<br/>Schmerzen</b> | <b>Verbesserung<br/>Deviation</b> | <b>Verkleinerung<br/>Induration</b> |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Helvie, 1972 <sup>82</sup>         | 40                     | Weichstrahl                         | 9 - 24                            | 72 %                              | 29 %                              | 35 %                                |
| Schreiber, 1978 <sup>153</sup>     | 49                     | Cäsium-137                          | n.v.                              | 78 %                              | 57 %                              | 63 %                                |
| Landthaler,<br>1983 <sup>102</sup> | 92                     | Weichstrahl                         | 24 - 40                           | 73 %                              | 20 %                              | 20 %                                |
| Carson, 1985                       | 40                     | Weichstrahl                         | 6 - 16                            | 78 %                              | 6 %                               | 13 %                                |
| Weisser, 1987 <sup>182</sup>       | 54                     | Weichstrahl, e <sup>-</sup>         | 20                                | 79 %                              | 69 %                              | 59 %                                |
| Viljoen, 1993                      | 98                     | Weichstrahl                         | 15 - 35                           | 84 %                              | 38 %                              | n.v.                                |
| Rodrigues, 1995                    | 38                     | Weichstrahl                         | 9                                 | 76 %                              | 48 %                              | 45 %                                |
| Incrocci, 2000                     | 139                    | Weichstrahl, e <sup>-</sup>         | 12 - 13,5                         | 83 %                              | 23 %                              | 39 %                                |
| Meineke, 2003                      | 67                     | Weichstrahl                         | 24 - 32                           | 84 %                              | 38 %                              | 59 %                                |
| Pambor, 2003                       | 58                     | e <sup>-</sup>                      | 24 - 30                           | 65 %                              | 24 %                              | 28 %                                |
| Niewald, 2006                      | 101                    | Cobalt-60, u.a.                     | 30 - 40                           | 50 %                              | 23 - 47 %                         | 23 - 49 %                           |

e<sup>-</sup> = Therapie mit schnellen Elektronen

n.v. = nicht verfügbar

Das eigene untersuchte Kollektiv weist ein Durchschnittsalter von 59 Jahren auf, verglichen mit den zitierten Studien scheint dieses Alter etwas höher zu liegen als in den genannten Untersuchungen. Mit im Mittel 10,6 Monaten bis zum Beginn der Strahlentherapie kann davon ausgegangen werden, dass einige der Patienten noch in der für die Strahlentherapie am zugänglichsten Phase waren, der entzündlichen Komponente der IPP. Dieser Parameter wird in einigen Studien nicht erwähnt, es finden sich Kollektive mit kürzerer und längerer Dauer bis zu Aufnahme der Therapie. Aus den Beschreibungen der Verteilung der Therapieerfolge ist davon auszugehen, dass ein früherer, womöglich rechtzeitiger Beginn der Strahlentherapie mit einer größeren Aussicht auf Erfolg einhergeht.<sup>91</sup>,

Seite 201, 97, Seite 325 - 326, 133, Seite 788

Dieser Zusammenhang konnte unter Punkt 3.2.14. mit den eigenen Daten nicht signifikant nachgewiesen werden, der Grund dafür kann aber auch in der relativ kleinen Gruppe liegen, die bei der Überprüfung der Hypothese herangezogen werden konnte, da etwa ein Drittel der Patienten für diese Auswertung auf Grund fehlender Daten nicht herangezogen werden konnten.

Im Vergleich mit den Kollektiven der Referenzstudien fällt auf, dass in der untersuchten Gruppe das führende Symptom die Deviation ist, wobei Schmerzen nur bei einem Viertel der Patienten vorlagen. Da die Herangehensweise an die Datenerhebung sehr vielfältig ist, lassen sich die Angaben zu den Symptomverteilungen nicht einfach vergleichen. Daraus resultiert aber auch eine Limitierung beim Vergleich und der Bewertung der Therapieergebnisse zwischen den Veröffentlichungen.<sup>133, Seite 788 - 789</sup>

Befragt nach der generellen Entwicklung der IPP nach der Strahlentherapie gaben 88 % der Männer an, die Krankheit hat nach der Therapie nicht mehr zugenommen und 78,3 % der IPP-Patienten antworteten, dass die Krankheit durch die Therapie gestoppt wurde. Die Hälfte der Patienten beobachtete sogar eine Abnahme der Symptome. Dies kann neben der sehr häufig zu beobachtenden Stabilisierung der Erkrankung als deutlicher Erfolg der Therapie gewertet werden. Unter der Annahme, dass die meisten Autoren den generellen Erfolg der Therapie im Aufhalten des weiteren Krankheitsverlaufs und der Stabilisierung der Erkrankung in einem frühen und für den Patienten tolerablen Stadium sehen, sprechen die ermittelten Ergebnisse für den positiven Effekt der Röntgenweichstrahltherapie. Niewald gibt in seiner Übersichtsarbeit zu Studienresultaten Werte von 30 – 75 % bei der ermittelten allgemeinen Verbesserung der Symptome an.<sup>126, Seite 261</sup>

Werden die Symptome einzeln betrachtet, so ergibt sich für das eigene Kollektiv eine Verbesserung der Deviation in 49,4 % der Fälle, eine Abnahme der Plaquegröße bei 42,1 % der Männer und eine Erleichterung der Schmerzen bei 71,4 %, wobei hier nur die Befragten berücksichtigt sind, die Angaben zu Änderung des Schmerzcharakters gemacht haben (siehe Punkte 3.2.9.6. bis 3.2.9.8., mit den Abbildungen 38 – 40). Diese Zahlen reihen sich in die zuvor beschriebenen Ergebnisse der früheren Publikationen ein und sprechen ebenso für die Röntgenweichstrahltherapie bei der Behandlung der IPP.

Ein expliziter Schwerpunkt in der Befragung der IPP-Patienten lag auf dem Auftreten von Nebenwirkungen. Diese wurden jedoch nicht in einer Untersuchung evaluiert sondern den subjektiven Erinnerungen und Angaben der Patienten im Fragebogen überlassen. Hierbei muss davon ausgegangen werden, dass es bei der Beantwortung der Fragen zu einem „recall bias“ kommen kann und dieser einen Effekt auf die Daten hat. So berichten immerhin 38,6 % der Patienten eine

akute Rötung bemerkt zu haben, sowie 9,6 % von einer akuten Trockenheit in einem Zeitraum von bis zu 4 Wochen nach der Therapie. Dies ist ein Zeitraum in dem normalerweise keine Nachsorgeuntersuchung stattfindet, da diese in der Regel 3 – 6 Monate nach der Therapie durchgeführt wird. Im Vergleich mit der Literatur finden sich keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen.<sup>45, Seite 52</sup>

Als häufigste chronische Nebenwirkung fand sich das Auftreten von Angiektasien mit einem Wert von 12 %. Danach folgen Hautatrophie mit 10 %, sowie Gefühlsstörungen und Trockenheit mit jeweils 6 %. Eine nicht näher bezeichnete Gewebeerstörung fand sich bei 2 Personen. Insgesamt betrachtet handelt es sich hierbei um zumeist unkomplizierte Reaktionen des Gewebes und der Haut auf die Bestrahlung, denen entweder nur ein geringer Krankheitswert anhaftet oder die mit einfachen Mitteln behandelt werden können, so z.B. die Trockenheit. Es fanden sich keine Anhaltspunkte für eine maligne Entartung als Reaktion auf die Bestrahlung, dies ist bei den eingesetzten kumulativen Gesamtdosen nach heutigem Wissensstand auch nicht zu erwarten.

Zur Auswertung der Ergebnisse in Bezug auf den Verlauf der Erkrankung lassen sich in der Literatur keine Vergleichswerte finden. Im allgemeinen kann aber vermutet werden, dass ein sehr rasches Fortschreiten der Erkrankung auch mit einer aggressiveren Ausprägung der Symptome und mit einer prognostisch ungünstigeren Verlaufsform einhergeht, bei der die inflammatorische Phase womöglich sehr schnell in den fibrosierenden Prozess übergeht, welcher der Strahlentherapie weniger Angriffspunkte lässt.

Der signifikante Zusammenhang des Therapieerfolgs mit dem Alter lässt vermuten, dass die Entwicklung der Krankheit in jüngeren Jahren (< 62 Jahre) strahlensensibler ist oder einen längeren Zeitraum positiv auf die Bestrahlung anspricht. Ebenso könnte darauf zurück geschlossen werden, dass die jungen Patienten zu einem Teil häufiger und intensiver an den Symptomen der IPP leiden und somit schneller ärztlichen Rat aufsuchen, sowie möglicherweise frühzeitiger einer Therapie zugeführt werden. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde bereits von Landthaler gefunden.<sup>102, Seite 173</sup>

Im Allgemeinen spricht für die frühe Therapie der IPP der möglicherweise stark progrediente Krankheitsverlauf mit teilweise gravierenden Folgen für den

einzelnen Patienten. Neben den rein physischen Symptomen, die in den ersten Monaten der Erkrankung häufig mit starken Schmerzen, gerade auch beim Geschlechtsverkehr, einhergehen, konnten einige Autoren mittlerweile auch mit psychologischen Testverfahren die psychischen Effekte des MP objektiv evaluieren.

Es konnte gezeigt werden, dass in etwa die Hälfte der Erkrankten an einer zum Teil behandlungsbedürftigen depressiven Verstimmung bis hin zu manifesten Depressionen leidet. Als Ursache hierfür ist die verstärkte Auseinandersetzung und Konfrontation mit dem eigenen Selbstbild, der sexuellen Leistungsfähigkeit und Missempfindungen und darüber hinaus die Angst vor sozialer Stigmatisierung und Isolierung anzusehen. Auch im Verlauf der Erkrankung scheint es einem Teil der betroffenen Männer nicht möglich zu sein, sich auf die Situation einzustellen und anzupassen.<sup>125, Seite 1987, 145, Seite 1980 - 1982</sup>

Dies alles sind Gründe die für einen rechtzeitigen Beginn einer Therapie des Morbus Peyronie sprechen. Welche der vielen Therapieformen gewählt wird, sollte der Arzt zusammen mit dem Patienten nach den individuellen Ansprüchen und Möglichkeiten klären, wobei ein Problem in der Unüberschaubarkeit der Therapieangebote liegt.

Hingegen scheinen sich die nicht invasiven Therapieformen weniger in ihrer Wirksamkeit zu unterscheiden, alle versuchen auf unterschiedlichem Wege entweder die entzündliche Komponente direkt zu beeinflussen, oder über andere Mechanismen einer Fibrosierung entgegen zu wirken.

Die größten Unterschiede liegen in den verschiedenen Anwendungsformen, dem zeitlichen Kontext in dem die Therapie verabreicht oder appliziert wird, den jeweils vom Wirkstoff abhängigen Nebenwirkungsspektren, sowie der Verträglichkeit und nicht zuletzt im Preis. Hier stellt die Strahlentherapie eine in der Erfolgsaussicht absolut gleichwertige Therapieoption dar, die jedoch auf Grund anderer Kriterien als überlegen angesehen werden kann.

Eine Bestrahlung ist eine einfach zu handhabende Methode, welche absolut schmerzfrei durchgeführt werden kann und ohne irgendeine Form der systemischen Belastung appliziert werden kann. Zudem ist sie ambulant durchführbar, wie auch mit vergleichsweise niedrigen Kosten verbunden.<sup>45, Seite 50</sup>

Die Patienten beobachten bei sachgemäßer Röntgenweichstrahlbehandlung so gut wie keine Nebenwirkungen und haben dadurch eine hohe Compliance zur

Therapie. Die Dauer und der zeitliche Rahmen der Anwendung ist klar umrissen und für die zu behandelnden Männer eindeutig nachvollziehbar, wohingegen die Einnahme von Medikamenten oft ohne absehbare Zeitvorgaben erfolgt.

Somit finden sich einige Gründe, welche die hohe Zufriedenheit mit und die positive Bewertung der Röntgentherapie erklären, die in der vorliegenden Untersuchung gefunden wurde. Abbildung 36 und 37 verdeutlichen die Ergebnisse zur subjektiven Bewertung der Therapie. Mit 6,3 von 10 möglichen Punkten wurde die Zufriedenheit durchschnittlich angegeben, die Strahlentherapie im Speziellen mit 6,7 bewertet, indes lag eine Verteilung auf die Randbereiche der Skala vor.

Sofern es im weiteren Krankheitsverlauf zur Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe kommt, finden sich keine Hinweise auf erhöhte Komplikationsraten nach vorheriger Strahlentherapie.

Sowohl für den Morbus Dupuytren als auch für den Morbus Peyronie finden sich ausreichend Argumente, die eine Behandlung mittels Röntgenweichstrahlung medizinisch rechtfertigen.

Um den Stellenwert dieser Therapievariante objektiv, womöglich im Vergleich mit anderen Behandlungsformen zu ermitteln und durch qualitativ hochwertige evidenz-basierte Daten zu beschreiben, wird es nötig sein multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studien durchzuführen.

## 5. Zusammenfassung

Als Dermatofibromatosen werden benigne, ätiologisch unklare Erkrankungen zusammengefasst, die durch eine Fibrosierung in tieferen Hautschichten und die damit verbundene Anreicherung von fibrotischem Material verschiedene Symptome hervorrufen abhängig von der Lokalisation der Läsionen.

Zwei spezielle Formen der gutartigen, fibrotischen Hautkrankheiten, der Morbus Dupuytren (MD) der Hände und die Induratio penis plastica (IPP), sind Gegenstand dieser Untersuchung. Unter Verwendung eines patientenzentrierten Fragebogens und Daten aus den klinischen Unterlagen zu den betroffenen Patienten konnte eine Datenerhebung stattfinden, die allgemeine und spezielle Informationen zur Erkrankung, sowie Aussagen zur Therapie mit Röntgenweichstrahlung im Detail umfasste.

Die Ergebnisse basieren auf den Angaben zu den an IPP und MD Erkrankten, die von 1999 bis 2008 mit dem Dermopan II in 8 Einzelsitzungen in einem Zeitraum von 24 Wochen je 4 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 32 Gy appliziert bekamen.

Insgesamt konnten die Datensätze von 234 Männern, die im Rahmen einer IPP bestrahlt wurden, und von 355 Patienten mit MD, die Röntgenweichstrahlung therapeutisch appliziert bekamen, ausgewertet werden.

Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren fand sich bei den Personen mit Morbus Dupuytren, die an der Befragung teilnahmen (n = 206), in 45 % der Fälle eine Abnahme der Symptomatik, bei 80 % der Bestrahlungspatienten konnte ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden und bei 19 % der Erkrankten nahmen die Symptome trotz Therapie zu.

Dementsprechend konnte in der Gruppe der Männer mit IPP, die Angaben mittels ausgefüllten Fragebogens machten (n = 82), bei 47 % der Erkrankten eine Abnahme der Symptome verzeichnet werden, in 78 % der Fälle wurde ein Fortschreiten verhindert und 7 % der Erkrankten erlitten eine Progression der Krankheitszeichen. Im Speziellen besserte sich die Deviationssymptomatik in 49 % der Fälle, die Plaquegröße reduzierte sich bei 42 % und 71 % der Männer berichteten von einer Erleichterung der Schmerzen.

Diese Resultate korrespondieren mit den bisher veröffentlichten Zahlen zum Therapieerfolg einer Bestrahlungsbehandlung sowohl beim Morbus Peyronie als

auch beim Morbus Dupuytren, wenn auch ein direkter Vergleich der Ergebnisse durch unterschiedliche angewandte Verfahren, anders zusammengesetzte Studienpopulationen und ungleich definierte Parameter in der Auswertung nicht möglich ist.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Röntgenweichstrahlung sicher möglich ist. Akute und chronische Nebenwirkungen nach Bestrahlung der Hand stellten sich überwiegend als Trockenheit dar, 40 % der Patienten waren unmittelbar nach der Therapie davon betroffen, bei 20 % hielt die Symptomatik länger als 4 Wochen an. Am Penis traten als akute Nebenwirkung ebenfalls Rötung und Trockenheit auf, chronisch zeigten sich bei 10 % bzw. 12 % der Männer Hautatrophien und Teleangiectasien. Maligne Entartungen wurden nicht beobachtet. Von den Patienten wurde die Bestrahlungstherapie gut toleriert und positiv bewertet.

Diese Erfolge können als Argumente angeführt werden, welche die Strahlentherapie gegenüber anderen Therapieverfahren auszeichnen. So liegen zu einigen medikamentösen Strategien wenig Erfahrungen vor, währenddessen chirurgische Maßnahmen erst in der nicht mehr progredienten, sondern bereits chronischen Phase der Erkrankungen zum Einsatz kommen können und somit die Betroffenen nicht vor enormen physischen und psychischen Beeinträchtigungen und Problemen schützen können.

Auf Grund der großen Belastung, die durch die Chronifizierung und den damit verbundenen Behinderungen bei fortgeschrittenem Morbus Dupuytren oder Morbus Peyronie entsteht, ist es nötig, die Strahlentherapie als äußerst praktikable, sichere und kostengünstige Behandlungsoption für die Frühphase zur Verhinderung der Progression, durch gut geplante, multizentrische und kontrollierte Studien weiter zu etablieren.

Für diese Vorhaben konnten mit der vorliegenden Arbeit praktische und theoretische Grundlagen geschaffen werden.

**6. Literaturverzeichnis**

1. Abern, M.R., Levine, L.A. Peyronie's disease: evaluation and review of nonsurgical therapy. *ScientificWorldJournal*. 9 (2009) 665-675
2. Adamietz, B., Keilholz, L., Grunert, J., Sauer, R. Die Radiotherapie des Morbus Dupuytren im Frühstadium. Langzeitresultate nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren. *Strahlenther. Onkol.* 177 (2001) 604-610
3. Alenda, O., Beley, S., Ferhi, K., Cour, F., Chartier-Kastler, E., Haertig, A., Richard, F., Roupert, M. Physiopathologie at prise en charge de la maladie de La Peyronie. *Prog. Urol.* 20 (2010) 91-100
4. Allen, P.W. The fibromatoses: a clinicopathologic classification based on 140 cases, Part 1. *Am. J. Surg. Pathol.* 1 (1977) 255 - 270
5. Allen, P.W. The fibromatoses: a clinicopathologic classification based on 140 cases, Part 2. *Am. J. Surg. Pathol.* 1 (1977) 305 - 321
6. Alth, G., Koren, H. Über die Therapie der Induratio penis plastica mit Radiummoulagen. *Strahlentherapie.* 149 (1975) 262-266
7. Androutsos, G. François Gigot de La Peyronie (1678-1747), bienfaiteur de la chirurgie et promoteur de la fusion medecine-chirurgie, et la maladie qui porte son nom. *Prog. Urol.* 12 (2002) 527-533
8. Anthony, S.G., Lozano-Calderon, S.A., Simmons, B.P., Jupiter, J.B. Gender ratio of Dupuytren's disease in the modern U.S. population. *Hand (N Y)*. 3 (2008) 87-90
9. Arafa, M., Eid, H., El-Badry, A., Ezz-Eldine, K., Shamloul, R. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 19 (2007) 213-217
10. Augoff, K., Tabola, R., Kula, J., Gosk, J., Rutowski, R. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in Dupuytren's disease. *J. Hand. Surg. Br.* 30 (2005) 570-573
11. Badalamente, M.A., Hurst, L.C. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *J. Hand. Surg. Am.* 25 (2000) 629-636
12. Baird, K.S., Crossan, J.F., Ralston, S.H. Abnormal growth factor and cytokine expression in Dupuytren's contracture. *J. Clin. Pathol.* 46 (1993) 425-428

13. Becker, G.W., Davis, T.R. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease--a systematic review. *J. Hand. Surg. Eur.* Vol. 35 (2010) 623-626
14. Bekos, A., Arvaniti, M., Hatzimouratidis, K., Moysidis, K., Tzortzis, V., Hatzichristou, D. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur. Urol.* 53 (2008) 644-650
15. Bella, A.J., Perelman, M.A., Brant, W.O., Lue, T.F. Peyronie's disease (CME). *J. Sex. Med.* 4 (2007) 1527-1538
16. Bertolotto, M., Coss, M., Neumaier, C.E. US Evaluation of Patients with Peyronie's Disease. In: "Color Doppler US of the Penis", Bertolotto M. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg, 2008, 61-69
17. Bertolotto, M., Pavlica, P., Serafini, G., Quaia, E., Zappetti, R. Painful penile induration: imaging findings and management. *Radiographics.* 29 (2009) 477-493
18. Betz, N., Ott, O.J., Adamietz, B., Sauer, R., Fietkau, R., Keilholz, L. Radiotherapy in Early-Stage Dupuytren's Contracture : Long-Term Results After 13 Years. *Strahlenther. Onkol.* 186 (2010) 82-90
19. 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.* 12 (1982) 227-235
20. Bjekic, M.D., Vlainic, H.D., Sipetic, S.B., Marinkovic, J.M. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int.* 97 (2006) 570-574
21. Brake, M., Loertzer, H., Horsch, R., Keller, H. Treatment of Peyronie's disease with local interferon-alpha 2b. *BJU Int.* 87 (2001) 654-657
22. Brenner, P., Krause-Bergmann, A., Van, V.H. Die Dupuytren-Kontraktur in Norddeutschland. Epidemiologische Erfassungsstudie anhand von 500 Fällen. *Unfallchirurg.* 104 (2001) 303-311
23. Brenner, P., Rayan, G.M. Dupuytren's Disease. A concept of surgical treatment. In: "Dupuytren's Disease. A concept of surgical treatment", (Hrsg.), Springer, Wien, New York, 2003, 1. Auflage, 80 - 81
24. Brickley-Parsons, D., Glimcher, M.J., Smith, R.J., Albin, R., Adams, J.P. Biochemical changes in the collagen of the palmar fascia in patients with Dupuytren's disease. *J. Bone Joint Surg. Am.* 63 (1981) 787-797

25. Briganti, A., Salonia, A., Deho, F., Zanni, G., Rokkas, K., Rigatti, P., Montorsi, F. Peyronie's disease: a review. *Curr. Opin. Urol.* 13 (2003) 417-422
26. Bulstrode, N.W., Jemec, B., Smith, P.J. The complications of Dupuytren's contracture surgery. *J. Hand. Surg. Am.* 30 (2005) 1021-1025
27. Burge, P., Hoy, G., Regan, P., Milne, R. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J. Bone Joint Surg. Br.* 79 (1997) 206-210
28. Burke, F.D., Proud, G., Lawson, I.J., McGeoch, K.L., Miles, J.N. An assessment of the effects of exposure to vibration, smoking, alcohol and diabetes on the prevalence of Dupuytren's disease in 97,537 miners. *J Hand Surg. Eur. Vol.* 32 (2007) 400-406
29. Busetto, G.M., Antonini, G., Giovannone, R., Gentile, V. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease: long-term results. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 82 (2010) 128-133
30. Carrieri, M.P., Serraino, D., Palmiotto, F., Nucci, G., Sasso, F. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J. Clin. Epidemiol.* 51 (1998) 511-515
31. Carson, C.C. Francois Gigot de la Peyronie (1678-1747). *Invest. Urol.* 19 (1981) 62-63
32. Carson, C.C. Potassium para-aminobenzoate for the treatment of Peyronie's disease: is it effective? *Tech. Urol.* 3 (1997) 135-139
33. Casabe, A., Bechara, A., Cheliz, G., De Bonis, W., Rey, H. Risk Factors of Peyronie's Disease. What Does Our Clinical Experience Show? *J. Sex. Med.* (2010)
34. Chandra, V., Pandav, R., Laxminarayan, R., Tanner, C. , Manyam, B., Rajkumar, S., Silberberg, D., Brayne, C., Chow, J., Herman, S., Hourihan, F., Kasner, S., Morillo, L., Ogunniyi, A., Theodore, W., Zhang, Z. (2006) Disease Control Priorities in Developing Countries, Chapter 32 Neurological Disorders (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11793/#A4579>) Stand: 28.01.2011
35. Cordova, A., Tripoli, M., Corradino, B., Napoli, P., Moschella, F. Dupuytren's contracture: an update of biomolecular aspects and therapeutic perspectives. *J. Hand Surg. Br.* 30 (2005) 557-562

36. Culha, M., Alici, B., Acar, O., Mutlu, N., Gokalp, A. The relationship between diabetes mellitus, impotence and veno-occlusive dysfunction in Peyronie's disease patients. *Urol. Int.* 60 (1998) 101-104
37. Dahmen, G., Kerckhoff, F. Langzeitbeobachtungen operativ und konservativ behandelter Dupuytren'scher Kontrakturen. *Arch. Orthop. Unfallchir.* 61 (1967) 187-202
38. De Berardinis, E., Busetto, G.M., Antonini, G., Giovannone, R., Gentile, V. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease: long-term results. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 82 (2010) 128-133
39. de la Peyronie, F.G. Sur quelques obstacles, qui s'opposent à l'éjaculation naturelle de la semence. *Mémoires de l'Académie royale de chirurgie.* 1 (1743) 425 - 434
40. Degreef, I., Steeno, P., De Smet, L. A survey of clinical manifestations and risk factors in women with Dupuytren's disease. *Acta. Orthop. Belg.* 74 (2008) 456-460
41. Deutsche-Diabetes-Gesellschaft (2004) Epidemiologie Update 2004 ([http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Epidemiologie\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf)) Stand: 22.08.2010
42. Deutsche-Gesellschaft-für-Epileptologie (2008) Epilepsie in Zahlen (<http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,217.html>) Stand: 27.08.2010
43. 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.* 171 (2004) 1605-1608
44. DIMDI (2006) Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision Version 2006 (<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamtl2006/f-r-icd.htm>) Stand: 12.03.2010
45. Dittmann, B.J., Atzinger, A. Strahlentherapie der Induratio penis plastica. *Bildgebung.* 58 Suppl 1 (1991) 50-52
46. Dupuytren, G. Lecons orales de clinique chirurgicale faites a l'Hotel-Dieu de Paris. Bailliere Libraire Paris, Londres. (1832) pp 1 - 24
47. Dupuytren, G. Permanent retraction of the fingers, produced by an affection of the plamar fascia. *Lancet.* 2 (1834) 222 - 225

48. 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-beta protein expression. *J. Urol.* 158 (1997) 1391-1394
49. El-Sakka, A.I., Selph, C.A., Yen, T.S., Dahiya, R., Lue, T.F. The effect of surgical trauma on rat tunica albuginea. *J. Urol.* 159 (1998) 1700-1707
50. Elhadd, T.A., Ghosh, S., Malik, M.I., Collier, A. Plantar fibromatosis and Dupuytren's disease: an association to remember in patients with diabetes. *Diabet. Med.* 24 (2007) 1305
51. Elliot, D. The early history of contracture of the palmar fascia. Part 1: The origin of the disease: the curse of the MacCrimmons: the hand of benediction: Cline's contracture. *J. Hand Surg. Br.* 13 (1988) 246-253
52. Elliot, D. The early history of contracture of the palmar fascia. Part 2: The revolution in Paris: Guillaume Dupuytren: Dupuytren's disease. *J. Hand Surg. Br.* 13 (1988) 371-378
53. Fazili, T., Kouriefs, C., Anjum, F., Masood, S., Mufti, G.R. Ten years outcome analysis of corporeal plication for Peyronie's Disease. *Int. Urol. Nephrol.* 39 (2007) 111-114
54. Flatt, A.E. The Vikings and Baron Dupuytren's disease. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent).* 14 (2001) 378-384
55. Freund, L. Ein mit Röntgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus. *Wien. med. Wochenschr.* 10 (1897) 428 - 434
56. Frey, M. Risks and prevention of Dupuytren's contracture. *Lancet.* 350 (1997) 1568
57. Gelbard, M.K., Dorey, F., James, K. The natural history of Peyronie's disease. *J. Urol.* 144 (1990) 1376-1379
58. Geoghegan, J.M., Forbes, J., Clark, D.I., Smith, C., Hubbard, R. Dupuytren's disease risk factors. *J. Hand Surg. Br.* 29 (2004) 423-426
59. Gilpin, D., Coleman, S., Hall, S., Houston, A., Karrasch, J., Jones, N. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J. Hand Surg. Am.* 35 (2010) 2027-2038 e2021
60. Glina, S., Gelbard, M.K., Akkus, E., Jordan, G.H., Levine, L.A. The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease M.K. Gelbard, A. Lindner, and J.J. Kaufman. *J. Sex. Med.* 4 (2007) 1209-1213

61. Goldschmidt, H., Sherwin, W.K. Reactions to ionizing radiation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 3 (1980) 551-579
62. Goldschmidt, H., Breneman, J.C., Breneman, D.L. Ionizing radiation therapy in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 30 (1994) 157-182
63. Gonzalez-Cadavid, N.F. Mechanisms of penile fibrosis. *J. Sex. Med.* 6 Suppl. 3 (2009) 353-362
64. Gonzalez-Cadavid, N.F., Rajfer, J. Experimental models of Peyronie's disease. Implications for new therapies. *J. Sex. Med.* 6 (2009) 303-313
65. Gonzalez-Cadavid, N.F., Magee, T.R., Ferrini, M., Qian, A., Vernet, D., Rajfer, J. Gene expression in Peyronie's disease. *Int. J. Impot. Res.* 14 (2002) 361-374
66. Goyal, N.K., Kumar, A., Das, S.K., Pandey, A.K., Sharma, G.K., Trivedi, S., Dwivedi, U.S., Singh, P.B. Experience with plaque excision and dermal grafting in the surgical treatment of Peyronie's disease. *Singapore Med. J.* 49 (2008) 805-808
67. Griff, L.C. Peyronie's disease. The role of radiation therapy and a general review. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 100 (1967) 916-919
68. Gudmundsson, K.G., Arngrimsson, R., Jonsson, T. Dupuytren's disease, alcohol consumption and alcoholism. *Scand. J. Prim. Health Care.* 19 (2001) 186-190
69. Gudmundsson, K.G., Arngrimsson, R., Jonsson, T. Eighteen years follow-up study of the clinical manifestations and progression of Dupuytren's disease. *Scand. J. Rheumatol.* 30 (2001) 31-34
70. Gudmundsson, K.G., Arngrimsson, R., Sigfusson, N., Bjornsson, A., Jonsson, T. Epidemiology of Dupuytren's disease: clinical, serological, and social assessment. The Reykjavik Study. *J. Clin. Epidemiol.* 53 (2000) 291-296
71. Haedicke, G.J., Sturim, H.S. Plantar fibromatosis: an isolated disease. *Plast. Reconstr. Surg.* 83 (1989) 296-300
72. Hanisch, H., Clotten, M., Schwartzmann, K., Boeminghaus, F. Mikrochirurgische, neuroprotektive Plaqueisolation bei Induratio penis plastica. *Urologe A.* 30 (1991) 249-252
73. Hauck, E.W., Weidner, W. Francois de la Peyronie and the disease named after him. *Lancet.* 357 (2001) 2049-2051

- 
74. Hauck, E.W., Hauptmann, A., Haag, S.M., Weidner, W. Neue Aspekte zur Ätiopathogenese der Induratio penis plastica. *Aktuelle Urol.* 34 (2003) 387-391
  75. Hauck, E.W., Hauptmann, A., Bschleipfer, T., Schmelz, H.U., Altinkilic, B.M., Weidner, W. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J. Urol.* 171 (2004) 296-299
  76. Heidari, M., Nejadi, J.R., Ghate, A., Delfan, B., Iran-Pour, E. Evaluation of intralesional injection of verapamil in treatment of Peyronie's disease. *J. Pak. Med. Assoc.* 60 (2010) 291-293
  77. Heinecke, A., Hultsch, E., Repges, R. Deskriptive Statistik. In: "Medizinische Biometrie", Heinecke A., Hultsch, E., Repges, R. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg, 1992, 1. Auflage, 17 - 46
  78. Heinecke, A., Hultsch, E., Repges, R. Andere Testverfahren. In: "Medizinische Biometrie", Heinecke A., Hultsch, E., Repges, R. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg, 1992, 1. Auflage, 209 - 218
  79. Hellstrom, W.J. History, epidemiology, and clinical presentation of Peyronie's disease. *Int. J. Impot. Res.* 15 Suppl 5 (2003) S91-92
  80. Hellstrom, W.J. Medical management of Peyronie's disease. *J. Androl.* 30 (2009) 397-405
  81. 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.* 176 (2006) 394-398
  82. Helvie, W.W., Ochsner, S.F. Radiation therapy in Peyronie's disease. *South. Med. J.* 65 (1972) 1192-1196
  83. Helweg, G. Die Wertigkeit bildgebender Verfahren in der Diagnostik und Therapiekontrolle der Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit). *Urologe A.* 31 (1992) 19-23
  84. Herbst, M., Regler, G. Dupuytren'sche Kontraktur. Radiotherapie der Frühstadien. *Strahlentherapie.* 161 (1985) 143-147

- 
85. Heyd, R., Dorn, A.P., Herkstroter, M., Rodel, C., Muller-Schimpfle, M., Fraunholz, I. Radiation therapy for early stages of morbus Ledderhose. *Strahlenther. Onkol.* 186 (2010) 24-29
  86. Hindocha, S., John, S., Stanley, J.K., Watson, S.J., Bayat, A. The heritability of Dupuytren's disease: familial aggregation and its clinical significance. *J. Hand Surg. Am.* 31 (2006) 204-210
  87. Hmilch (2010) Datei:Roentgen-Roehre.svg (<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/89/Roentgen-Roehre.svg/500px-Roentgen-Roehre.svg.png>) Stand: 29.03.2010
  88. Högemann, A., Kendoff, D., Wolfhard, U., O'Loughlin, P., Olivier, L. Total vs. partial aponeurectomy for Dupuytren's contracture - A literature review. *Cent. Eur. J. Med.* 5 (2010) 1-5
  89. Hurst, L.C., Badalamente, M.A. Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *Hand Clin.* 15 (1999) 97-107
  90. Hurst, L.C., Badalamente, M.A. Histopathology and cell biology. In: "Dupuytren's Disease", Tubiana R., Leclercq, C., Hurst, L.C., Badalamente, M.A., Mackin, E.J. (Hrsg.), Martin Dunitz, London, 2000, 59 - 77
  91. Incrocci, L. Peyronie's Disease. In: "Radiotherapy for Non-Malignant Disorders, Contemporary Concepts and Clinical Results", Seegenschmiedt H.M., Makoski, H.-B., Trott, K.-R., Brady L.W. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2008, 1. Auflage, 193 - 207
  92. Incrocci, L., Hop, W.C., Slob, A.K. Current sexual functioning in 106 patients with Peyronie's disease treated with radiotherapy 9 years earlier. *Urology.* 56 (2000) 1030-1034
  93. Incrocci, L., Hop, W.C., Seegenschmiedt, H.M. Radiotherapy for Peyronie's Disease: a European survey. *Acta. Oncol.* 47 (2008) 1110-1112
  94. Incrocci, L., Wijnmaalen, A., Slob, A.K., Hop, W.C., Levendag, P.C. Low-dose radiotherapy in 179 patients with Peyronie's disease: treatment outcome and current sexual functioning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47 (2000) 1353-1356
  95. Kadioglu, A., Tefekli, A., Koksai, T., Usta, M., Erol, H. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int. J. Impot. Res.* 12 (2000) 169-175

- 
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.* 168 (2002) 1075-1079
  97. Kammerer, R. Strahlentherapie der Induratio penis plastica (IPP). *Z. Urol. Nephrol.* 81 (1988) 323-328
  98. Keilholz, L., Seegenschmiedt, M.H., Sauer, R. Radiotherapy for prevention of disease progression in early-stage Dupuytren's contracture: initial and long-term results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36 (1996) 891-897
  99. Keilholz, L., Seegenschmiedt, M.H., Born, A.D., Sauer, R. Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation, Technik und Langzeitergebnisse. *Strahlenther. Onkol.* 173 (1997) 27-35
  100. Ketchum, L.D., Donahue, T.K. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J. Hand Surg. Am.* 25 (2000) 1157-1162
  101. 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. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. *Eur. Urol.* 40 (2001) 525-530
  102. Landthaler, M., Kodalle, W., Braun-Falco, O. Röntgenweichstrahlentherapie der Induratio penis plastica. *Hautarzt.* 34 (1983) 171-174
  103. Leclercq, C. Epidemiology. In: "Dupuytren's Disease", Tubiana R., Leclercq, C., Hurst, L.C., Badalamente, M.A., Mackin, E.J. (Hrsg.), Martin Dunitz, London, 2000, 53 - 58
  104. Levine, L.A., Goldman, K.E., Greenfield, J.M. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J. Urol.* 168 (2002) 621-625; discussion 625-626
  105. 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.* 146 (1991) 1007-1009
  106. Ling, R.S. The genetic factor in Dupuytren's disease. *J. Bone Joint Surg. Br.* 45 (1963) 709-718
  107. Loos, B., Puschkin, V., Horch, R.E. 50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital--a retrospective analysis of

- 2919 operated hands from 1956 to 2006. BMC Musculoskelet. Disord. 8 (2007) 60
108. Lorenz, R.J. Schließende Statistik: Signifikanztests. In: "Grundbegriffe der Biometrie", Lorenz R.J., Vollmar, J. (Hrsg.), Gustav Fischer, Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm, 1996, 4. Auflage, 147 - 198
109. Lorenz, R.J. Beschreibende Statistik. In: "Grundbegriffe der Biometrie", Lorenz R.J., Vollmar, J. (Hrsg.), Gustav Fischer, Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm, 1996, 4. Auflage, 27 - 67
110. Lucas, G., Brichet, A., Roquelaure, Y., Leclerc, A., Descatha, A. Dupuytren's disease: personal factors and occupational exposure. Am. J. Ind. Med. 51 (2008) 9-15
111. Lue, T. Surgical Therapy of Peyronie's Disease. J. Sex. Med. 4 (2007) 42-44
112. Lue, T.F. Peyronie's disease: an anatomically-based hypothesis and beyond. Int. J. Impot. Res. 14 (2002) 411-413
113. Maltese, E.V. Zonaras, Johannes. In: "Lexikon des Mittelalters", (Hrsg.), Band 9, Sp. 673f.
114. Manet, M.P., Roulot, E., Teyssedou, J.P., Lahalle, S., Ziza, J.M. Maladie de Dupuytren : l'aponevrotomie percutanee a l'aiguille est une alternative a la chirurgie. Rev. Med. Interne. (2010)
115. Maravic, M., Landais, P. Dupuytren's disease in France--1831 to 2001--from description to economic burden. J. Hand Surg. Br. 30 (2005) 484-487
116. Meineke, V., Uebler, C., Kohn, F.M., Hofmann, H., Cordes, N., Ring, J., Vogt, H.J. Strahlentherapie benigner Erkrankungen: Morbus Peyronie. Strahlenther. Onkol. 179 (2003) 181-186
117. Micke, O., Seegenschmiedt, M.H. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52 (2002) 496-513
118. 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. 42 (2002) 239-244; discussion 244
119. Moermans, J.P. Long-term results after segmental aponeurectomy for Dupuytren's disease. J. Hand Surg. Br. 21 (1996) 797-800

120. Moreland, R.B., Nehra, A. Pathophysiology of Peyronie's disease. *Int. J. Impot. Res.* 14 (2002) 406-410
121. Mulhall, J.P., Alex, B., Choi, J.M. Predicting delay in presentation in men with Peyronie's disease. *J. Sex. Med.* 7 (2010) 2226-2230
122. Muller, A., Mulhall, J.P. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J. Sex. Med.* 6 (2009) 848-861
123. Murrell, G.A., Francis, M.J., Bromley, L. The collagen changes of Dupuytren's contracture. *J. Hand Surg. Br.* 16 (1991) 263-266
124. Mynderse, L.A., Monga, M. Oral therapy for Peyronie's disease. *Int. J. Impot. Res.* 14 (2002) 340-344
125. Nelson, C.J., Diblasio, C., Kendirci, M., Hellstrom, W., Guhring, P., Mulhall, J.P. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J. Sex. Med.* 5 (2008) 1985-1990
126. Niewald, M., Wenzlawowicz, K.V., Fleckenstein, J., Wisser, L., Derouet, H., Rube, C. Results of radiotherapy for Peyronie's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64 (2006) 258-262
127. Nikolowski, W. Die Bedeutung des Vitamins E im Rahmen der Strahlenbehandlung der Induratio penis plastica. *Strahlentherapie.* 87 (1952) 113-128
128. 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.* 128 (1982) 48-51
129. ÖGRO (2010) Geschichtliche Entwicklung der Radiotherapie (<http://gin.uibk.ac.at/oegro/onkologisch/geschichte.html>) Stand: 10.03.2010
130. Ojwang, J.O., Adrianto, I., Gray-McGuire, C., Nath, S.K., Sun, C., Kaufman, K.M., Harley, J.B., Rayan, G.M. Genome-wide association scan of Dupuytren's disease. *J. Hand Surg. Am.* 35 (2010) 2039-2045
131. Organization, W.H. (2007) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>) Stand: 28.01.2011
132. 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.* 56 (2009) 363-369
133. Pambor, C., Gademann, G. Induratio penis plastica. *Strahlenther. Onkol.* 179 (2003) 787-790
134. Panizzon, R.G. Dermatologische Radiotherapie. *Hautarzt.* 58 (2007) 701-710, quiz 711
135. Perovic, S.V., DjinoVIC, R.P. Current surgical management of severe peyronie's disease. *Arch. Esp. Urol.* 63 (2010) 755-770
136. 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.* 91 (2003) 522-524
137. Pryor, J., Akkus, E., Alter, G., Jordan, G., Leuret, T., Levine, L., Mulhall, J., Perovic, S., Ralph, D., Stackl, W. Peyronie's disease. *J. Sex. Med.* 1 (2004) 110-115
138. Quintana Guitian, A. Quelques aspects epidemiologiques de la maladie de Dupuytren. *Ann. Chir. Main.* 7 (1988) 256-262
139. Rayan, G.M. Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J. Hand Surg. Am.* 33 (2008) 1208-1210
140. Rehman, J., Benet, A., Melman, A. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology.* 51 (1998) 620-626
141. Riede, U.N., Olah, A.J., Goebel, H.H., Mohr, W., Peter, H.H., Höpker, W.W., Gerlach, U.V., Werner, M. Lokomotorisches System - Fibrogene Tumoren. In: "Allgemeine und spezielle Pathologie", Riede U.N., Schaefer, H.E. (Hrsg.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 1993, 1113 - 1172
142. Riedl, C.R., Plas, E., Engelhardt, P., Daha, K., Pfluger, H. Iontophoresis for treatment of Peyronie's disease. *J. Urol.* 163 (2000) 95-99
143. Robert-Koch-Institut (1998) Hypertonie, Blutdruck in Deutschland - Zustandsbeschreibung und Trends ([http://www.rki.de/cln\\_151/nn\\_204180/DE/Content/GBE/Auswertungsergebnisse/nichtuebertragbareKrankheiten/HerzKreislaufKrankheiten/Hypertonie/hypertonie\\_\\_node.html?\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_151/nn_204180/DE/Content/GBE/Auswertungsergebnisse/nichtuebertragbareKrankheiten/HerzKreislaufKrankheiten/Hypertonie/hypertonie__node.html?__nnn=true)) Stand: 22.08.2010

144. Rodrigues, C.I., Njo, K.H., Karim, A.B. Results of radiotherapy and vitamin E in the treatment of Peyronie's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31 (1995) 571-576
145. 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.* 5 (2008) 1977-1984
146. Ross, D.C. Epidemiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin.* 15 (1999) 53-62
147. Roy, J., Carrier, S. Acute hepatitis associated with treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (Potaba). *J. Sex. Med.* 5 (2008) 2967-2969
148. Sack, H. Geschichte der Strahlentherapie. In: "Radioonkologie Band 1", Bamberg M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.), Zuckerschwerdt, 2009, 1 - 8
149. 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.* 16 (2004) 238-243
150. Sallachner, J., Pacht, W. (2010) Austria-Forum: Freund, Leopold ([http://www.austria-lexikon.at/af/AEIOU/Freund%2C\\_Leopold](http://www.austria-lexikon.at/af/AEIOU/Freund%2C_Leopold)) Stand: 13.03.2010
151. Schirren, C.G. Röntgentherapie gutartiger und bösartiger Geschwülste, Morbus Peyronie, Dupuytren'sche Kontrakturen. In: "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten", Jadassohn J. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1959, 327 - 330
152. Schneider, H.J., Rugendorff, E.W., Rohrborn, C. Pathogenesis, diagnosis and therapy of induratio penis plastica (IPP). *Int. Urol. Nephrol.* 17 (1985) 235-244
153. Schreiber, B., Rossbach, T., Schmitt, G. Perkutane Strahlentherapie der Induratio penis plastica mit <sup>137</sup>Cäsium. *Urologe A.* 17 (1978) 228-231
154. Schubert, G.E. Anatomy and pathophysiology of Peyronie's disease and congenital deviation of the penis. *Urol. Int.* 47 (1991) 231-235
155. Seegenschmiedt, M.H. Morbus Dupuytren/Morbus Ledderhose. In: "Radiotherapy for Non-Malignant Disorders, Contemporary Concepts and Clinical Results", Seegenschmiedt M.H., Makoski, H.-B., Trott, K.-R.,

- Brady, L.W. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2008, 1. Auflage, 161 - 192
156. Seegenschmiedt, M.H., Attassi, M. Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose - Indikation und klinische Ergebnisse. Strahlenther. Onkol. 179 (2003) 847-853
157. Seegenschmiedt, M.H., Olschewski, T., Guntrum, F. Optimierung der Radiotherapie bei Morbus Dupuytren. Erste Ergebnisse einer kontrollierten Studie. Strahlenther. Onkol. 177 (2001) 74-81
158. Seegenschmiedt, M.H., Olschewski, T., Guntrum, F. Radiotherapy optimization in early-stage Dupuytren's contracture: first results of a randomized clinical study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49 (2001) 785-798
159. Seegenschmiedt, M.H., Micke, O., Willich, N. Radiation therapy for nonmalignant diseases in Germany. Current concepts and future perspectives. Strahlenther. Onkol. 180 (2004) 718-730
160. Shaw, R.B., Jr., Chong, A.K., Zhang, A., Hentz, V.R., Chang, J. Dupuytren's disease: history, diagnosis, and treatment. Plast. Reconstr. Surg. 120 (2007) 44e-54e
161. Siemes, H., Bourgeois, B.F.D. Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. In: "Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen", (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 2000, 1. Auflage,
162. Smith, B.H. Subclinical Peyronie's disease. Am. J. Clin. Pathol. 52 (1969) 385-390
163. Smith, P.G. The 1957 MRC report on leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. J. Radiol. Prot. 27 (2007) B3-B14
164. Sommer, F., Schwarzer, U., Wassmer, G., Bloch, W., Braun, M., Klotz, T., Engelmann, U. Epidemiology of Peyronie's disease. Int. J. Impot. Res. 14 (2002) 379-383
165. Stout, A.P. The fibromatoses and fibrosarcoma. Bull. Hosp. Joint. Dis. 12 (1951) 126-130
166. Stout, A.P. Juvenile fibromatoses. Cancer. 7 (1954) 953-978
167. Strebel, R.T., Suter, S., Sautter, T., Hauri, D. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. Int. J. Impot. Res. 16 (2004) 448-451

168. Tefekli, A., Kandirali, E., Erol, B., Tunc, M., Kadioglu, A. Peyronie's disease: a silent consequence of diabetes mellitus. *Asian J. Androl.* 8 (2006) 75-79
169. Tefekli, A., Kandirali, E., Erol, H., Alp, T., Koksai, T., Kadioglu, A. Peyronie's disease in men under age 40: characteristics and outcome. *Int. J. Impot. Res.* 13 (2001) 18-23
170. 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.* 162 (1999) 2003-2005
171. Trojian, T.H., Chu, S.M. Dupuytren's disease: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician.* 76 (2007) 86-89
172. Tubiana, R., Leclercq, C. Clinical aspects. In: "Dupuytren's Disease", Tubiana R., Leclercq, C., Hurst, L.C., Badalamente, M.A., Mackin, E.J. (Hrsg.), Martin Dunitz, London, 2000, 79 - 120
173. Ullah, A.S., Dias, J.J., Bhowal, B. Does a 'firebreak' full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture?: a prospective, randomised trial. *J. Bone Joint Surg. Br.* 91 (2009) 374-378
174. Usta, M.F., Bivalacqua, T.J., Sanabria, J., Koksai, I.T., Moparty, K., Hellstrom, W.J. Patient and partner satisfaction and long-term results after surgical treatment for Peyronie's disease. *Urology.* 62 (2003) 105-109
175. Usta, M.F., Bivalacqua, T.J., Jabren, G.W., Myers, L., Sanabria, J., Sikka, S.C., Hellstrom, W.J. Relationship between the severity of penile curvature and the presence of comorbidities in men with Peyronie's disease. *J. Urol.* 171 (2004) 775-779
176. van Rijssen, A.L., Gerbrandy, F.S., Ter Linden, H., Klip, H., Werker, P.M. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. *J. Hand Surg. Am.* 31 (2006) 717-725
177. Vogt, H.J. Strahlentherapie fibrosierender Hauterkrankungen. In: "Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen", Peter R.U., Plewig G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1996, 1. Auflage, 143 - 160
178. Wagenknecht, L.V., Meyer, W.H., Wiskemann, A. Wertigkeit verschiedener Therapieverfahren bei Induratio penis plastica. *Urol. Int.* 37 (1982) 335-348

- 
179. Watt, A.J., Curtin, C.M., Hentz, V.R. Collagenase injection as nonsurgical treatment of dupuytren's disease: 8-year follow-up. *J. Hand Surg. Am.* 35 (2010) 534-539, 539 e531
  180. Weidner, W., Hauck, E.W., Schnitker, J. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur. Urol.* 47 (2005) 530-535; discussion 535-536
  181. Weiss, S., Goldblum, JR Fibromatoses. In: "Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors", Strauss M. (Hrsg.), Mosby, St. Louis, 2001, 4. Auflage,
  182. Weisser, G.W., Schmidt, B., Hubener, K.H., Ahlemann, L.M., Kordonias, D. Die Strahlenbehandlung der Induratio penis plastica. *Strahlenther. Onkol.* 163 (1987) 23-28
  183. Whaley, D.C., Elliot, D. Dupuytren's disease: a legacy of the north? *J. Hand Surg. Br.* 18 (1993) 363-367
  184. Wikipedia-Kollektiv (2010) Enzyklopädie-Eintrag zu Wilhelm Conrad Röntgen ([http://de.wikipedia.org/wiki/Wilhelm\\_Conrad\\_Röntgen](http://de.wikipedia.org/wiki/Wilhelm_Conrad_Röntgen)) Stand: 13.03.2010
  185. Wikipedia-Kollektiv (2010) Enzyklopädie-Eintrag zu Strahlentherapie - Geschichte der Strahlentherapie ([http://de.wikipedia.org/wiki/Strahlentherapie#Geschichte\\_der\\_Strahlentherapie](http://de.wikipedia.org/wiki/Strahlentherapie#Geschichte_der_Strahlentherapie)) Stand: 13.03.2010
  186. Wikipedia-Kollektiv (2010) Enzyklopädie-Eintrag zu Strahlentherapie bei gutartigen Erkrankungen ([http://de.wikipedia.org/wiki/Strahlentherapie\\_bei\\_gutartigen\\_Erkrankungen](http://de.wikipedia.org/wiki/Strahlentherapie_bei_gutartigen_Erkrankungen)) Stand: 13.03.2010
  187. Williams, G., Green, N.A. The non-surgical treatment of Peyronie's disease. *Br. J. Urol.* 52 (1980) 392-395
  188. Williams, J.L., Thomas, G.G. The natural history of Peyronie's disease. *J. Urol.* 103 (1970) 75-76
  189. Wolf, U., Wiezorek, T. Radiophysical Principles. In: "Radiotherapy for Non-Malignant Disorders, Contemporary Concepts and Clinical Results", Seegenschmiedt H.M., Makoski, H.-B., Trott, K.-R., Brady L.W. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2008, 1. Auflage, 59 - 87
  190. Yost, J., Winters, T., Fett, H.C., Sr. Dupuytren's contracture; a statistical study. *Am. J. Surg.* 90 (1955) 568-571

191. Zhang, A.Y., Fong, K.D., Pham, H., Nacamuli, R.P., Longaker, M.T., Chang, J. Gene expression analysis of Dupuytren's disease: the role of TGF-beta2. J. Hand Surg. Eur. Vol. 33 (2008) 783-790

## 7. Anhang

### 7.1. Beispiele eines Bestrahlungsprotokolls der TUM (teilweise mit Beispieldaten)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                                                                                                        |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|-------------------|--------|-----------|------------|-------------------|-------------------|--|
| <b>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein</b><br><b>Technische Universität München</b><br>Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Dr. phil J. Ring<br>Dermatologische Strahlentherapie: Frau Prof. Dr. med. B. Eberlein<br>Biedersteiner Str. 29 - 80802 München - Tel: 089/4140-3178 Fax: 089/4140-3127<br>eMail: eberlein@lrz.tum.de      |                   |                                                                                                        |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
| <b>Bestrahlungsprotokoll</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | <i>Kopie für die Röntgenabteilung</i>                                                                  |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
| Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein TUM<br>Biedersteinerstr. 29 - 80802 München                                                                                                                                                                                                                                                                |                   | <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%; margin-bottom: 10px;"></div> Patient: |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
| Diagnose:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   | Protokollnummer:<br>Früher bestrahlt:                                                                  |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Bestrahlt von:</td> <td style="width: 33%;">bis:</td> <td style="width: 34%;">Gerät: Dermopan 2</td> </tr> <tr> <td>Stufe:</td> <td>FHA (cm):</td> <td>GHWT (mm):</td> </tr> <tr> <td>Einzeldosis (Gy):</td> <td colspan="2">Gesamtdosis (Gy):</td> </tr> </table> |                   |                                                                                                        | Bestrahlt von: | bis: | Gerät: Dermopan 2 | Stufe: | FHA (cm): | GHWT (mm): | Einzeldosis (Gy): | Gesamtdosis (Gy): |  |
| Bestrahlt von:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | bis:              | Gerät: Dermopan 2                                                                                      |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
| Stufe:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | FHA (cm):         | GHWT (mm):                                                                                             |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
| Einzeldosis (Gy):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Gesamtdosis (Gy): |                                                                                                        |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
| Das Krankheitsbild und die therapeutischen Möglichkeiten wurden erläutert.<br><br>Ein Wiedervorstellungstermin wurde vereinbart für:<br><br>Bitte um Kontroll- Vorstellung in 1 Monat.                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                        |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |
| Prof. Dr. med. B. Eberlein      E. Kigitsidou                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                                                                                        |                |      |                   |        |           |            |                   |                   |  |

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München  
Biedersteiner Str. 29, 80802 München

Röntgen-Abteilung



Patienten-Aufkleber

## Bestrahlungsprotokoll

Checkliste:

- ID-Foto ☒  
 Foto vor Bestrahlung ☒  
 Bei Tumoren: Foto der Einstellung ☐  
 Einverständnis vorliegend ☒  
 Histologie vorliegend ☐

Diagnose: Morbus Dupuytren

Verordnung: Stufe: IV+

ED 4 Gy

GD 32 Gy

Intervall: 8 Wochen

Unterschrift Oberarzt:

| Datum    | Dermopan II |       |             |                    | Filter   | FHA<br>15 od.<br>30 cm | Bestr.<br>Arzt | OA |
|----------|-------------|-------|-------------|--------------------|----------|------------------------|----------------|----|
|          | Feld<br>Nr. | Stufe | ED<br>in Gy | Kumm.-<br>GD in Gy |          |                        |                |    |
| 21.07.10 | 1+2+3       | IV+   | 4           | 4                  | All+Cell | 15 cm                  |                |    |
| 22.07.10 | 1+2+3       | IV+   | 4           | 8                  | All+Cell | 15 cm                  |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
| 14.9.10  | 1+2+3       | IV+   | 4           | 12                 | All+Cell | 15 cm                  |                |    |
| 15.09.10 | 1+2+3       | IV+   | 4           | 16                 | All+Cell | 15 cm                  |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
| 16.11.10 | 1+2+3       | IV+   | 4           | 20                 | All+Cell | 15 cm                  |                |    |
| 17.11.10 | 1+2+3       | IV+   | 4           | 24                 | All+Cell | 15 cm                  |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
| 11.01.11 | 1+2+3       | IV+   | 4           | 28                 | All+Cell | 15 cm                  |                |    |
| 12.01.11 | 1+2+3       | IV+   | 4           | 32                 | All+Cell | 15 cm                  |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |
|          |             |       |             |                    |          |                        |                |    |

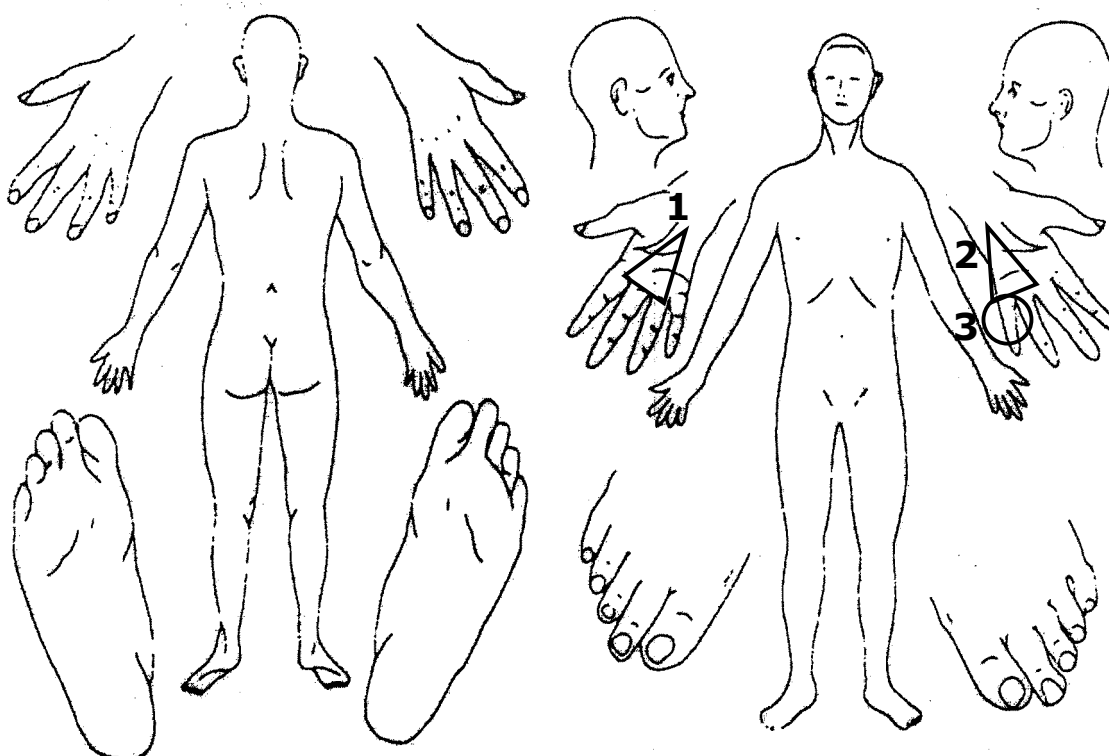
Wiedervorstellung geplant in ...

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München  
Biedersteiner Str. 29, 80802 München

### Röntgen-Abteilung



#### Patienten-Aufkleber



| Feld Nr. | Schablone Nr. (ggf. mit Buchstabe) |
|----------|------------------------------------|
| 1 + 2    | Dupuytren-Schablone                |
| 3        | 1                                  |
|          |                                    |
|          |                                    |
|          |                                    |
|          |                                    |
|          |                                    |
|          |                                    |



## 7.2. Patienten-Fragebögen

## 7.2.1. Fragebogen zum Morbus Dupuytren

|                                                                                                            |                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>1. PERSÖNLICHE ANGABEN</u></b>                                                                       |                                                                                                     |
| Name:                                                                                                      |                                                                                                     |
| Vorname:                                                                                                   |                                                                                                     |
| Geburtsdatum:                                                                                              |                                                                                                     |
| <b><u>2. ALLGEMEINE ANGABEN</u></b>                                                                        |                                                                                                     |
| A. Gibt es in Ihrer Familie Verwandte mit Morbus Dupuytren?                                                |                                                                                                     |
| Ja <input type="checkbox"/>                                                                                | Nein <input type="checkbox"/>                                                                       |
| B. Wenn ja, welche (Eltern, Geschwister, Kinder, weitere)? _____                                           |                                                                                                     |
| C. Haben Sie eine der folgenden weiteren Erkrankungen?<br>(falls ja, bitte ankreuzen)                      |                                                                                                     |
| Induratio Penis Plastica <input type="checkbox"/><br><small>(schmerzhafte Penisverkrümmung)</small>        | Morbus Ledderhose <input type="checkbox"/><br><small>(schmerzende Verhärtungen d. Fußsohle)</small> |
| Fingerknöchelpolster <input type="checkbox"/>                                                              | Keloide <input type="checkbox"/><br><small>(überschießende Narbenbildung)</small>                   |
| Rheumaerkrankungen <input type="checkbox"/>                                                                |                                                                                                     |
| D. Leiden Sie an folgenden anderen Erkrankungen?<br>(falls ja, bitte ankreuzen)                            |                                                                                                     |
| Zuckerkrankheit <input type="checkbox"/>                                                                   | Epilepsie <input type="checkbox"/>                                                                  |
| Lebererkrankungen <input type="checkbox"/>                                                                 | wenn ja, welche: _____                                                                              |
| Kreislaufferkrankungen <input type="checkbox"/>                                                            | wenn ja, welche: _____                                                                              |
| E. Waren oder sind Ihre Hände im beruflichen Alltag oder in Ihrer Freizeit starken Belastungen ausgesetzt? |                                                                                                     |
| Ja (hauptsächlich grobe Handbewegungen)                                                                    | <input type="checkbox"/>                                                                            |
| Ja (hauptsächlich feine Handbewegungen)                                                                    | <input type="checkbox"/>                                                                            |
| Nein                                                                                                       | <input type="checkbox"/>                                                                            |
| F. Welchen Beruf üben Sie aus, oder haben Sie ausgeübt?                                                    |                                                                                                     |
|                                                                                                            |                                                                                                     |
| G. Rauchen Sie?                      Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>             |                                                                                                     |
| Anzahl der Zigaretten pro Tag: _____                                                                       |                                                                                                     |
| H. Sind sie: Linkshänder <input type="checkbox"/> Rechtshänder <input type="checkbox"/>                    |                                                                                                     |

**3. ANGABEN ZUR ERKRANKUNG****A. Wann begann die Erkrankung zum ersten Mal?**

In etwa:      Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

**B. Welche der folgenden Krankheitszeichen haben Sie bei Sich beobachtet? (Zutreffendes bitte ankreuzen, wenn nur eine Hand betroffen, entweder linke oder rechte Hand ankreuzen)**

|                                      | Rechte Hand                   |                             | Linke Hand                    |                             |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Schmerzen/brennendes Gefühl          | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Erhöhte Spannung in der Handfläche   | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Probleme beim Zugreifen/Festhalten   | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Schmerzen in Ruhe                    | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Erste, leichte Hautveränderungen     | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Tastbarer Knoten                     | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Tastbarer Strang oder Stränge        | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Schnellender, springender Finger     | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Bewegungseinschränkungen             | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Andere Beschwerden, bitte aufzählen: | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
|                                      |                               |                             |                               |                             |

**C. Wie war der Verlauf der Krankheit bei Ihnen, wie hat sich die Krankheit entwickelt, bzw. ist sie voran geschritten?**

Langsam verschlimmernd ☐      langsam schubweise ☐

Rasche Entwicklung ☐      sehr rasche Entwicklung ☐

(Verlauf in ca. ½ - 1 Jahr)      (Entwicklung und Verlauf innerhalb eines ½ Jahres)

**D. Welchen Arzt haben Sie in Zusammenhang mit der Dupuytren-Erkrankung zuerst aufgesucht?**Hausarzt ☐      Facharzt ☐

Wenn ja (Facharzt), welchen:

\_\_\_\_\_

**E. Welche anderen Behandlungen haben Sie bisher durchgeführt? z.B. Enzyme (Tabletten), Vitamine (Tabletten), Hand-Chirurgie, Nadelfasziotomie, Stosswellentherapie, lokale Injektionen (Spritzen), antientzündliche Medikamente (Tabletten), Kortisonpräparate**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

F. Haben die Krankheits-Anzeichen (siehe Liste oben) in der letzten Zeit, also nach der Behandlung zugenommen?

Nein ☐ Ja ☐

Wenn ja: Was hat zugenommen? \_\_\_\_\_

In welchem Zeitraum? \_\_\_\_\_

G. Gab es eine Abnahme der Krankheitszeichen oder der Beschwerden in der Zeit nach der Behandlung?

Nein ☐ Ja ☐

Wenn ja: Was hat sich verändert? \_\_\_\_\_

In welchem Zeitraum? \_\_\_\_\_

H. Sind Sie mit der Bestrahlung bzw. Röntgentherapie zufrieden?  
(bitte auf der Skala ankreuzen ganz links = hoch zu frieden,  
ganz rechts = enttäuscht)

0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0  
hoch zufrieden enttäuscht

I. Würden Sie sich noch einmal dieser Behandlung unterziehen?

0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0  
auf jeden Fall sicher nicht!

J. Würden Sie sich auf Grund der Erkrankung operieren lassen?

Ja ☐ Nein ☐

K. Konnte ein Fortschreiten der Krankheit verhindert werden?

Ja, das Fortschreiten wurde gestoppt ☐ Nein ☐

#### 4. ANGABEN ZUR BEHANDLUNG

A. Welche der folgenden Nebenwirkungen haben Sie an sich in den circa 4 ersten Wochen nach dem Therapie Ende festgestellt?

1. Rötung Nein ☐ Ja ☐ mild ☐

stark ☐

mit Schwellung ☐

2. Trockenheit Nein ☐ Ja ☐ mild ☐

mit Schuppung ☐

3. andere Nein ☐ Ja ☐ welche: \_\_\_\_\_

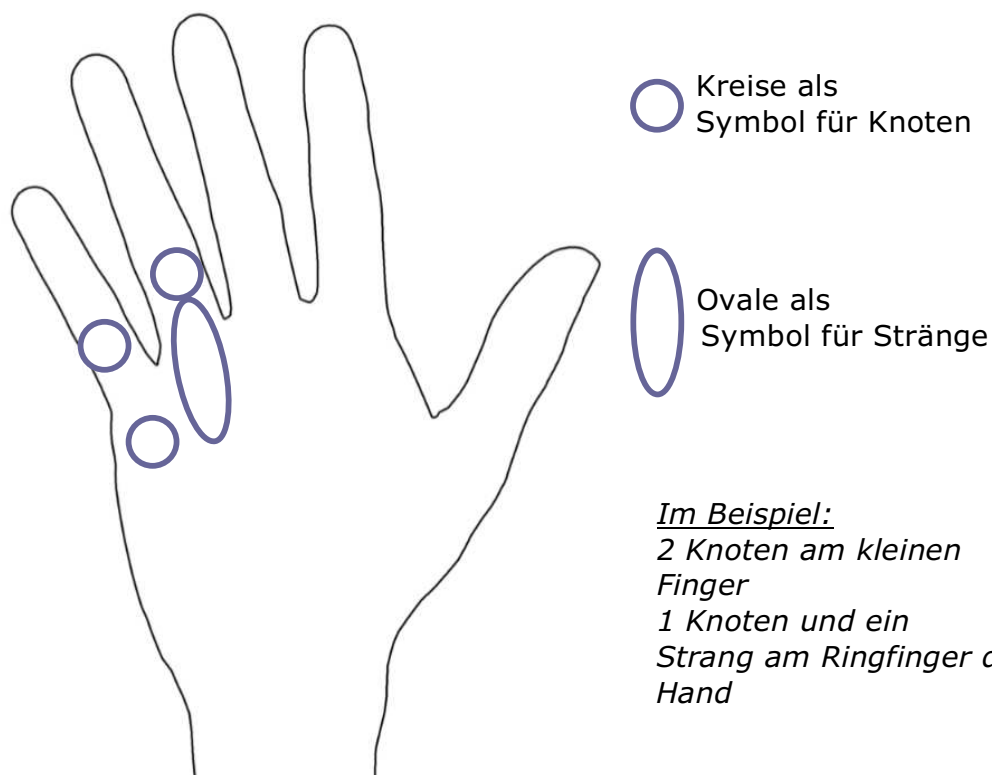
Falls Ja: nur im Bestrahlungsfeld ☐ auch an anderer Stelle ☐

B. Gibt es Nebenwirkungen die immer noch bestehen oder sehr lange Bestand hatten, bzw. erst nach einer langen Zeit aufgetreten sind?

- |                                   |                                   |                             |                                        |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| 1. <u>Trockenheit</u>             | Nein <input type="checkbox"/>     | Ja <input type="checkbox"/> | mild <input type="checkbox"/>          |
|                                   |                                   |                             | mit Schuppung <input type="checkbox"/> |
| 2. „ <u>Verdünnung der Haut</u> “ | Nein <input type="checkbox"/>     | Ja <input type="checkbox"/> |                                        |
| 3. <u>fehlendes Schwitzen</u>     | Nein <input type="checkbox"/>     | Ja <input type="checkbox"/> |                                        |
| 4. <u>neugebildete Äderchen</u>   | Nein <input type="checkbox"/>     | Ja <input type="checkbox"/> |                                        |
| 5. <u>Gefühlsstörungen</u>        | Nein <input type="checkbox"/>     | Ja <input type="checkbox"/> |                                        |
| 6. <u>andere:</u>                 | chronische, nicht heilende Wunden |                             | <input type="checkbox"/>               |
|                                   | Gewebszerstörung                  |                             | <input type="checkbox"/>               |
|                                   | Geschwülste                       |                             | <input type="checkbox"/>               |

### 5. SCHEMATISCHE DARSTELLUNG

Wir bitten Sie im Folgenden in die vorgezeichneten Handumrisse die Bereiche ein zu zeichnen die durch die Erkrankung betroffen sind, bzw. betroffen waren. Von besonderem Interesse sind hierbei Verhärtungen in Form von Knoten und Strängen. Hier ein Beispiel wie Sie Ihre Beschwerden einzeichnen können:



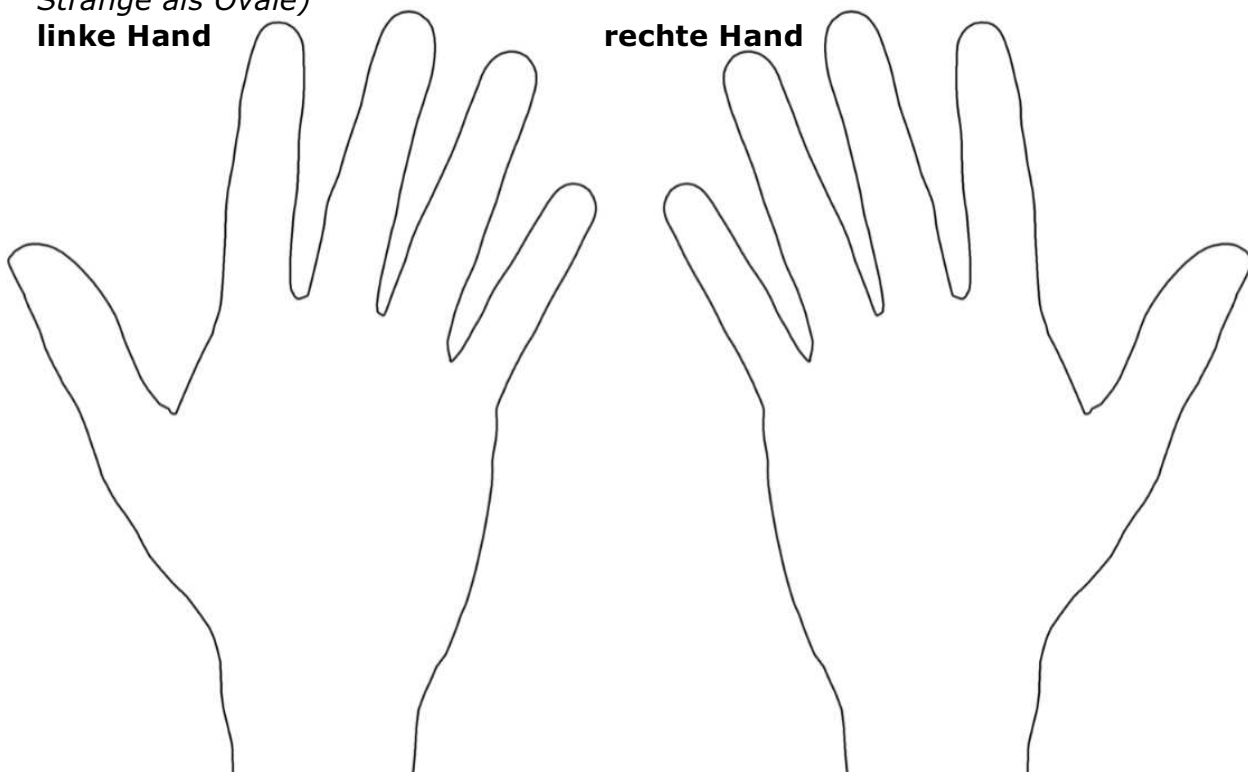
Zusätzliche Angaben (z.B. Veränderungen der Härte, Zu- oder Abnahme von Schmerzen) können Sie neben die Zeichnung schreiben.

A. Welche Stellen und Regionen der Hände waren vor der Röntgen-Therapie betroffen?

*(bitte zeichnen Sie in die dargestellten Hände die Bereiche ein in denen es durch die Erkrankung zu Veränderungen gekommen ist. Z.B. Knoten als Kreise und Stränge als Ovale)*

**linke Hand**

**rechte Hand**

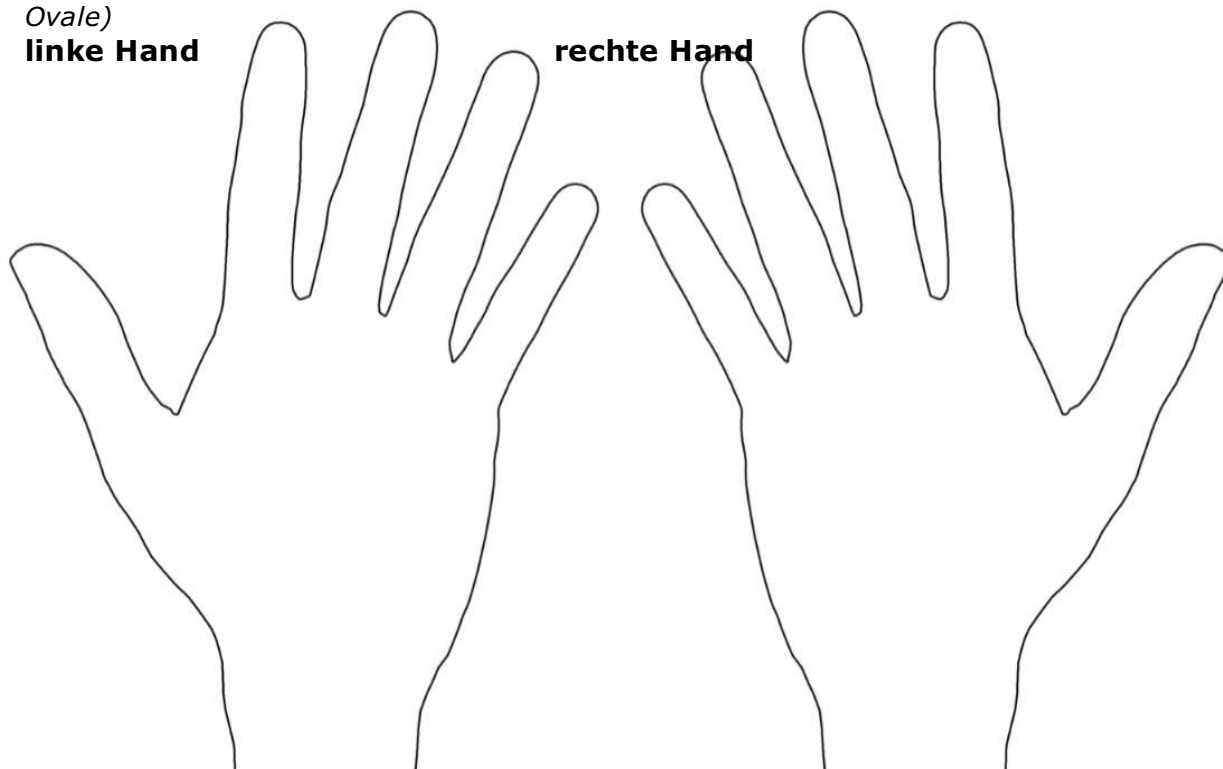


B. Welche Stellen und Regionen der Hände sind im Moment von der Krankheit betroffen?

*(bitte zeichnen Sie in die dargestellten Hände die Bereiche ein in denen es durch die Erkrankung zu Veränderungen gekommen ist. Z.B. Knoten als Kreise und Stränge als Ovale)*

**linke Hand**

**rechte Hand**



## 7.2.2. Fragebogen zur Induratio penis plastica

**Fragebogen zur Induratio penis plastica (kurz IPP)***(Zutreffendes bitte ankreuzen)***1. PERSÖNLICHE ANGABEN**

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

**2. ALLGEMEINE ANGABEN**

A. Gibt es in Ihrer Familie Verwandte mit IPP?

Ja ☐Nein ☐

B. Wenn ja, welche (Vater, Bruder, Sohn, weitere)? \_\_\_\_\_

C. Haben Sie eine der folgenden weiteren Erkrankungen?

*(falls ja, bitte ankreuzen)*Morbus Dupuytren ☐  
*(Knoten und Stränge in der  
Hohlhand, evtl. Schmerzen,  
Behinderung der Streckung)*Morbus Ledderhose ☐  
*(Knoten und Stränge in der  
Fusssohle, evtl. Schmerzen,  
Verkrümmung der Zehen)*Fingerknöckelpolster ☐Keloide ☐  
*(überschießende Narbenbildung)*Rheumaerkrankungen ☐

D. Leiden Sie an folgenden anderen Erkrankungen?

*(falls ja, bitte ankreuzen)*Zuckerkrankheit ☐Epilepsie ☐Lebererkrankungen ☐

wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

Kreislauserkrankungen ☐

wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

E. Welchen Beruf üben Sie aus, oder haben Sie ausgeübt?

\_\_\_\_\_

F. Rauchen Sie? Ja ☐Nein ☐

Anzahl der Zigaretten pro Tag: \_\_\_\_\_

**3. ANGABEN ZUR ERKRANKUNG**

A. Wann begann die Erkrankung zum ersten Mal?

In etwa: Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

B. Welche der folgenden Krankheitszeichen haben Sie bei sich beobachtet (zu Beginn und bis zum Anfang der Röntgentherapie)?

○ Abknickung: bei Gliedsteife ☐ in nicht erigiertem Zustand ☐

○ dauerhafte Verhärtung

○ Schmerzen: beim Geschlechtsverkehr ☐ bei Gliedsteife ☐  
bei Druck/Berührung ☐ in Ruhe ☐

○ Ziehen: beim Geschlechtsverkehr ☐ bei Gliedsteife ☐  
bei Druck/Berührung ☐ in Ruhe ☐

C. Wie war der Verlauf der Krankheit bei Ihnen, wie hat sich die Krankheit entwickelt, bzw. ist sie voran geschritten?

Langsam verschlimmernd ☐ langsam schubweise ☐

Rasche Entwicklung ☐ sehr rasche Entwicklung ☐  
(Verlauf in ca. ½ - 1 Jahr) (Entwicklung und Verlauf innerhalb eines ½ Jahres)

D. Nach welchem Zeitraum nach Auftreten der ersten Veränderungen oder zu welchem Datum suchten Sie zum ersten Mal wegen der Beschwerden einen Arzt auf?

E. Welchen Arzt haben Sie in Zusammenhang mit der IPP-Erkrankung zuerst aufgesucht?

Hausarzt ☐ Facharzt ☐

Wenn ja (Facharzt), welchen:

F. Womit wurden Sie gegebenenfalls zuerst behandelt?

Mittel: \_\_\_\_\_

Dosierung: \_\_\_\_\_

Dauer der Behandlung: \_\_\_\_\_

Wie war der Erfolg: \_\_\_\_\_

Weitere Therapien (z.B. Medikamente Vitamin E, Parathormon, Kortison-Präparate, Injektionen/Spritzen; Behandlung mit Ultraschall, Operationen); (bitte Mittel, Dosierung, Dauer und Erfolg angeben):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

G. Haben die Krankheits-Anzeichen (siehe oben) in der letzten Zeit, also nach der Behandlung zugenommen?

Nein ☐ Ja ☐

Wenn ja: Was hat zugenommen? \_\_\_\_\_

In welchem Zeitraum? \_\_\_\_\_

H. Gab es eine Abnahme der Krankheitszeichen oder der Beschwerden in der Zeit nach der Behandlung?

Nein ☐ Ja ☐

Wenn ja: Was hat sich verändert? \_\_\_\_\_

In welchem Zeitraum? \_\_\_\_\_

I. Sind Sie mit der Bestrahlung bzw. Röntgentherapie zufrieden?  
(bitte auf der Skala ankreuzen ganz links = hoch zu frieden,  
ganz rechts = enttäuscht)

0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0  
hoch zufrieden enttäuscht

J. Würden Sie sich noch einmal dieser Behandlung unterziehen?

0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0  
auf jeden Fall sicher nicht!

K. Konnte ein Fortschreiten der Krankheit verhindert werden?

Ja, das Fortschreiten wurde gestoppt ☐ Nein ☐

#### 4. ANGABEN ZUR BEHANDLUNG

A. Welche der folgenden Nebenwirkungen haben Sie an sich in etwa in den ersten 4 Wochen nach dem Therapie Ende festgestellt?

1. Rötung Nein ☐ Ja ☐ mild ☐

stark ☐

mit Schwellung ☐

2. Trockenheit Nein ☐ Ja ☐ mild ☐

mit Schuppung ☐

3. andere Nein ☐ Ja ☐ welche: \_\_\_\_\_

Falls Ja: nur im Bestrahlungsfeld ☐ auch an anderer Stelle ☐

B. Gibt es Nebenwirkungen die immer noch bestehen oder sehr lange Bestand hatten, bzw. erst nach einer langen Zeit aufgetreten sind?

1. Trockenheit      Nein ☐      Ja ☐      mild ☐  
                                                                                                                          mit Schuppung ☐
2. Verdünnung der Haut      Nein ☐      Ja ☐
3. fehlendes Schwitzen      Nein ☐      Ja ☐
4. neugebildete Äderchen Nein ☐      Ja ☐
5. Gefühlsstörungen      Nein ☐      Ja ☐
6. andere:      chronische, nicht heilende Wunden ☐  
                                                                                          Gewebeerstörung ☐  
                                                                                          Geschwülste, Tumoren ☐

C. Bitte geben Sie den Zustand Ihrer Erkrankung an wie er sich nach bzw. durch die Behandlung verändert hat:

- Abknickung:      ☐ hat sich vollständig zurückgebildet  
                                  ☐ hat sich stark gebessert  
                                  ☐ hat sich mittel gebessert  
                                  ☐ hat sich wenig gebessert  
                                  ☐ ist gleich geblieben  
                                  ☐ hat sich verschlechtert  
                                  ☐ war nicht vorhanden

- Verhärtung      ☐ hat sich vollständig zurückgebildet  
                                  ☐ hat sich stark gebessert  
                                  ☐ hat sich mittel gebessert  
                                  ☐ hat sich wenig gebessert  
                                  ☐ ist gleich geblieben  
                                  ☐ hat sich verschlechtert  
                                  ☐ war nicht vorhanden

- Schmerzen:      ☐ sind völlig verschwunden  
                                  ☐ haben sich stark gebessert  
                                  ☐ haben sich mittel gebessert  
                                  ☐ haben sich wenig gebessert  
                                  ☐ sind gleich geblieben  
                                  ☐ haben sich verschlechtert  
                                  ☐ waren nicht vorhanden

- Ziehen:      ☐ hat sich vollständig zurückgebildet  
                                  ☐ hat sich stark gebessert  
                                  ☐ hat sich mittel gebessert  
                                  ☐ hat sich wenig gebessert  
                                  ☐ ist gleich geblieben  
                                  ☐ hat sich verschlechtert  
                                  ☐ war nicht vorhanden

D. Sind die Beschwerden an anderer Stelle erneut aufgetreten?

Nein ☐

Ja ☐

Wenn ja, an wie vielen Stellen: \_\_\_\_\_

Wie lange nach der Therapie: \_\_\_\_\_

Wo \_\_\_\_\_

E. Hat sich die Therapie positiv auf Ihr Sexualleben ausgewirkt?

Nein ☐

Ja ☐

## 8. Dankvermerk

Ausgesprochener Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring als Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München für die Möglichkeit die Arbeit durchzuführen und die Überlassung der Daten.

Großer Dank gebührt Frau Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein für die Überlassung des Themas und für die Betreuung aller Schritte, die zu dieser Arbeit geführt haben. Besonders hervorheben möchte ich die immer rasche und einfache Kommunikation und Terminabsprache.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Harald Bruckbauer und Frau Dr. med. Sonja Karl von der Hautarztpraxis Neufahrn, die im Rahmen einer Kooperation Daten ihrer Bestrahlungspatienten in diese Arbeit eingebracht haben.

Darüber hinaus gilt Frau Prof. Dr. med. Heidelore Hofmann Dank. In der Röntgenabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein war sie Vorgängerin als Oberärztin von Frau Prof. Dr. Bernadette Eberlein und betreute somit viele der untersuchten Patienten, auch stammt die Idee zur Nachuntersuchung von ihr.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Familie. Allen voran meinen Eltern, die mich nahezu bedingungslos unterstützen und immer konstruktiv an meinen Plänen, Überlegungen, Vorhaben und Träumen mitwirken. Sodann meiner Freundin, die immer wenn ich sie brauchte für mich da war und die es meist verstand, wenn meine Zeit knapp bemessen war. Meine Schwester gab mir viele gute Ratschläge und war sicherlich ein Ansporn immer gewissenhaft weiter zu arbeiten.

Besonders danken möchte ich den vielen Frauen und Männern, welche den Fragebogen ausgefüllt haben und so erst diese Arbeit ermöglichten.

Nicht unerwähnt bleiben sollen meine treuen Freunde und Bekannten, bei denen ich mich immer wieder einmal rar gemacht habe, oder die meine Launen ertragen mussten. Ebenso spreche ich meinen Dank den drei Frauen vom Vorstand der Stiftung PATH aus, die manchmal noch mehr wie ich über den Fortgang der Arbeit besorgt waren und mich immer durch ihr Beispiel motivieren und antreiben.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

|                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| Name                | Tobias René Anzeneder |
| Geburtstag          | 27.05.1981            |
| Geburtsort          | Eggenfelden           |
| Staatsangehörigkeit | Deutsch               |

### Ausbildung

|                       |                                                                                          |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seit Jun. 2008        | Ärztlicher Projektleiter, Stiftung PATH<br>Patients' Tumor Bank of Hope, München         |
| Okt. 2003 – Jun. 2008 | Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums an<br>der TUM, Staatsexamen im Juni '08         |
| Sep. 2004 – Aug. 2006 | Studentischer Vertreter im Fachbereichsrat<br>der medizinischen Fakultät der TUM         |
| Okt. 2001 – Sep. 2003 | Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums<br>an der LMU                                |
| Jul. 2000 – Apr. 2001 | Grundwehrdienst bei der 2./1. Kompanie des<br>Gebirgsjägerbatallions 231 Bad Reichenhall |
| Jun. 2000             | Abitur am Aventinus-Gymnasium Burghausen                                                 |
| Sep. 1991             | Übertritt ans Aventinus-Gymnasium<br>Burghausen                                          |
| Sep. 1987             | Einschulung an der Johannes-Hess-<br>Grundschule in Burghausen                           |