

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

**Effekte von Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten auf die
glattmuskuläre Kontraktion in der humanen Prostata**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marijan Miljak
aus
Zenica
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Gratzke

Mitberichterstatter: Priv.Doz.Dr. med. Claudius Füllhase
Priv.Doz.Dr.med. Michael Seits

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2016

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie, Lage und Funktion der Prostata.....	2
1.1.1	Lage.....	2
1.1.2	Makroskopischer Aufbau.....	2
1.1.3	Mikroskopischer Aufbau.....	3
1.1.4	Gefäßversorgung und Innervation	4
1.1.5	Sekretproduktion.....	4
1.1.6	Sekretemission	5
1.1.7	Ejakulation	5
1.2	Erkrankungen und Pathophysiologie.....	6
1.2.1	Prostatitis.....	6
1.2.2	Prostatakarzinom	7
1.3	Benigne Prostata Hyperplasie (BPH)	10
1.3.1	Definition und Terminologie	11
1.3.2	Epidemiologie von LUTS und BPH	14
1.3.3	Ätiologie des BPS	15
1.4	LUTS	17
1.4.1	Inzidenz, Epidemiologie.....	17
1.4.2	Ätiologie, Pathophysiologie.....	19
1.4.3	Symptome	19
1.4.4	Stadieneinteilung der LUTS	20
1.4.5	Diagnose	21
1.5	Therapie von LUTS und BPS	23
1.5.1	LUTS-Therapie: Allgemeines.....	23
1.5.2	Medikamentöse Therapie von LUTS.....	24
1.5.3	Neue medikamentöse Optionen	29
1.5.4	Nicht-medikamentöse Therapieoptionen	30
1.6	Glatte Muskulatur und α_1 -Adrenozeptoren in der Prostata	33
1.6.1	Glatte Muskulatur der Prostata.....	34
1.6.2	α_1 -Adrenozeptoren im Prostatagewebe.....	34
1.6.3	Mechanismus der α_1 -adrenergen Kontraktion.....	36
1.6.4	Nicht-motorsiche Funktionen prostatischer α_1 -Adrenozeptoren	42
1.6.5	Thromboxan im Prostatagewebe	44
2	Zielsetzung	46
3	Materialien und Methoden	47
3.1	Humanes Prostatagewebe.....	47
3.2	Organbadversuche und myografische Messungen	48

3.2.1	Bezug der Kontraktion auf die KCl-induzierte Kontraktion	48
3.2.2	Die Beschreibung und Vorbereitung der Organbäder.....	49
3.2.3	Electric field stimulation (EFS)	51
3.2.4	Kontraktion mit adrenergen Agonisten.....	51
3.2.5	Kontraktionen durch Thromboxan-Analogon U46619.....	52
3.2.6	Inhibitoren	52
3.2.7	Versuchsablauf	53
3.2.8	Berechnung der Konzentrations- und Frequenz-Wirkungs-Kurven	57
3.2.9	Verwendete Lösungen und Puffer.....	57
4	Ergebnisse	59
4.1	Effekte von Picotamid, Seratrodast, und L-655,240 auf die U46619-induzierte Kontraktion	59
4.2	Effekt von Picotamid auf die EFS-induzierte Kontraktion	61
4.3	Effekte von Seratrodast auf die EFS-induzierte Kontraktion.....	63
4.4	Effekte von L-655,240 auf die EFS-induzierte Kontraktion	65
4.5	Effekte von Picotamid auf die adrenerge Kontraktion.....	67
5	Diskussion	69
5.1	Gewebe	70
5.2	Antagonisten und Kontrollen	71
5.3	TXA2 als parakriner Mediator der Prostatakontraktion.....	72
5.4	TXA2-Antagonisten und LUTS-Therapie?	74
6	Zusammenfassung	78
	Literaturverzeichnis.....	79
	Tabellenverzeichnis	92
	Abbildungsverzeichnis.....	93
	Anhang.....	94
	Veröffentlichung der vorgestellten Ergebnisse	94
	Danksagungen.....	95
	Eidesstattliche Versicherung	96

1 Einleitung

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist eine von vier akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes [1]. Die Bedeutung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen besteht in der Bildung verschiedener Sekrete, die auch als Seminalplasma bezeichnet werden [2]. Dieses dient als Transportmittel und Nahrung für die Spermien [3]. Letztere stammen aus den Hoden, und ergeben zusammen mit dem Seminalplasma das Ejakulat. Die Sekrete der einzelnen Drüsen unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung sowie ihrer Funktion. Weitere akzessorische Geschlechtsdrüsen sind neben der Prostata die paarige Samenblasendrüse (Glandula vesicularis), die paarige Samenleiterampulle (Ampulla ductus deferentis) und die paarige Harnröhrenzwiebeldrüse, auch Bulbourethraldrüse (Glandula bulbourethralis) genannt [4]. Als exokrine Drüse produziert die Prostata etwa 30 % des Ejakulat-Volumens, ihre Größe wird üblicherweise mit einer Esskastanie verglichen [5]. Durch immer bessere Screenings und demographische Verschiebungen der Alterskurve in der Population der westlichen Industrienationen gewinnen Erkrankungen der Prostata immer stärker an klinischer Bedeutung. So geht aus den Veröffentlichungen des Robert Koch-Instituts bzw. der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) hervor, dass das Prostatakarzinom der häufigste Tumor beim Mann ist und im Hinblick auf die Mortalität die dritte Stelle einnimmt [6].

Neben der steigenden Inzidenz für Prostatakarzinome, nehmen auch die Inzidenzen der benignen Erkrankungen zu [3]. Besonders sind die benigne Prostatahyperplasie (BPH) und die Prostatitis hervorzuheben. So zeigte sich, dass die BPH in der 7. Dekade mit einer Prävalenz von 75% (Tendenz steigend) den größten Anteil an gutartigen Erkrankungen beim Mann einnimmt [3, 7].

Aus der stark zunehmenden Prävalenz ergibt sich ein hoher Stellenwert für Forschungen auf dem Gebiet der Pathophysiologie und Pharmakologie der Prostata, mit dem Ziel, Verbesserungen der Therapiemöglichkeiten herbeizuführen [3]. Dabei besteht das gemeinsame Ziel in der Gewährleistung eines langen, beschwerdefreien Alters und der Stärkung der bestehenden Lebensqualität.

1.1 Anatomie, Lage und Funktion der Prostata

Die Prostata ist ein Organ, das außer beim Menschen bei allen Säugetieren vorhanden ist. Allerdings umgibt sie die Harnröhre nur bei Primaten (einschließlich des Menschen) zirkulär bzw. ringförmig geschlossen [1]. Bei anderen Säugtieren handelt es sich um eine paarig angelegte Drüse. Beim Menschen und bei Hunden ist sie zudem von einer Kapsel ("Prostata-Kapsel") umgeben, was von besonderer Bedeutung für die Entwicklung einer urethralen Obstruktion und daraus folgenden Miktionssbeschwerden ist [4]. Solche BPH-bedingten Symptome treten daher nur beim Menschen, bzw. bei Hunden auf.

1.1.1 Lage

Die Prostata befindet sich im kleinen Becken, genauer an der Basis der Blase, wo sie die Urethra bis zum Beckenboden zirkulär umfasst [1]. An der kaudalen Seite liegt sie dem M. transversus perinei profundus auf, der zum Teil dem Diaphragma urogenitale angehört [5]. Dorsal der Prostata befindet sich das Rektum, wo man sie ca. 4 cm oberhalb des Anus digital-rektal palpieren kann [4]. Ventral ist sie an der hinteren Seitenfläche der Symphyse durch das Ligamentum puboprostaticum befestigt [8]. Daraus geht hervor, dass sie retrosymphysär liegt [9].

1.1.2 Makroskopischer Aufbau

Die äußere Form der Prostata und ihre Maße sind stark vom Alter sowie individuellen Begebenheiten abhängig. Form und Größe einer nicht-hyperplastischen, gesunden Prostata ähneln einer Esskastanie [10]. Beim Betrachten des Organs ist sie in vielen Fällen dorso-lateral ein wenig abgeflacht [10]. Bei der Prostata unterscheidet man eine Basis, die den Übergang zur Blase darstellt und einen Apex, der kaudal den Übergang zur Harnröhre darstellt. Auf der dorsalen Seite der Prostata durchziehen und verlaufen schräg weiter die beiden Ductus ejaculatorii, die in den prostatischen Anteil der Harnröhre einmünden [9]. Bei dieser makroskopischen Einteilung sind die beiden Seitenlappen (Lobus dexter und sinister) zu sehen, die durch den Isthmus

prostate von ventral nach dorsal durch den Mittellappen (Lobus medius) miteinander verbunden sind [11].

Beim gesunden Mann wiegt die Prostata ca. 17-28 g (Sagittaldurchmesser ca. 1-2, 3 cm, Breite 3,5-5 cm, Länge ca. 3,1-4,2 cm) [10]. Das Organ wird von einer derben bindegewebigen Kapsel umhüllt, wobei am Apex der Prostata am Übergang zur Harnröhre und an der Basis der Prostata am Übergang zur Harnblase diese Umhüllung nicht zu sehen ist [12].

1.1.3 Mikroskopischer Aufbau

Dem histologischen Aufbau der Prostata ist zu entnehmen, dass das Organ von einer dünnen fibrösen Kapsel umhüllt wird, in der ca. 30-50 tubuloalveolare Drüsen im prostatichem Stroma eingebettet sind [2, 4]. Das Stroma selbst besteht aus glatten Muskelzellen, Bindegewebe und elastischen Fasern [2, 11]. Die vom Stroma umgebenden Einzeldrüsen münden über ca. 25 Hauptausführungsgänge in die prostatiche Urethra [9].

Die Prostata wird in drei Hauptzonen unterteilt. Man unterscheidet von außen nach innen [1]:

- Die Außenzone macht ca. 75% der gesamten Prostatamasse aus, das Gewebe besteht aus 30-60 tuboalveolären Drüsen, die üblicherweise mit einem zweireihigen Epithel ausgekleidet sind, welches je nach exokriner Aktivität zylindrisch oder kubisch sein kann. Die Drüsen selbst sind in ein Stroma eingebettet, welches aus reichlich glatter Muskulatur und elastischen Fasern besteht. Nicht allzu selten findet man eingedicktes Sekret in den Drüsenlumina, die als Prostatasteine imponieren [13]. Die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome wird in der Außenzone gebildet (bis zu 70 % der vorkommenden bösartigen Prostatakarzinome) [1, 14].
- Die Innenzone wird auch als Transitionalzone bezeichnet, sie macht ca. 25% der Prostatamasse aus, wobei die Ducti ejakulatori von ihr umschlossen werden. Die stark verzweigten Drüsen sind in ein dichtes fibromuskuläres Stroma,

bestehend aus Bindegewebe mit glatten Muskelzellen, eingebettet [1]. Bei der benignen Prostatahyperplasie kommt es in dieser Region zur charakteristischen pathologischen Vergrößerung [2, 15]. Es können jedoch auch bösartige Tumore in dieser Zone gefunden werden [1].

- Die periurethrale Mantelzone macht den kleinsten Anteil ca. (5-10%) der Masse des Organs aus [1]. Die Zone erstreckt sich in der Region zwischen Blasenhals und Culliculus seminalis der Pars prostatica der Harnröhre. Auch in dieser Region kommt es bei der benignen Prostatahyperplasie zu einer klinisch relevanten Volumenzunahme [1, 2].

1.1.4 Gefäßversorgung und Innervation

Die arterielle Versorgung der Prostata ermöglichen die Rami prostatici der A. rectalis media und A. visicalis inferior [4]. Zudem können Äste der A. pudenda interna und A. obturatrix an der arteriellen Versorgung des Organs beteiligt sein. Der venöse Abfluss wird durch den Plexus vesicoprostaticus ermöglicht, der das gesammelte venöse Blut über die Vv. vesicales in die V. iliaca interna befördert [8]. Der Lymphabfluss wird größtenteils über die Nodi iliaci externi und interni vollzogen, wobei der Abfluss auch durch die Nodi sacrales erfolgen kann [4, 11]. Die Prostata wird vegetativ über den Plexus prostaticus innerviert, der wiederum aus dem Plexus hypogastricus inferior stammt. [4] Der parasympatische Anteil der Fasern kommt aus den Nervi splachnici pelvici (S2-S4) des Rückenmarks [16]. Der Ursprung der sympathischen Innervation beginnt mit den Nervi splachnici lumbales und sacrales (L1-L2), die sich weiter über den Plexus hypogastricus superior und Plexus hypogatricus inferior bis zum Plexus prostaticus ausbreiten [11].

1.1.5 Sekretproduktion

Das männliche Sperma setzt sich aus Seminalplasma und den Spermatozoen zusammen. Das Seminalplasma, bestehend aus Sekretionsprodukten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen macht mit etwa 95 % den größten Anteil aus, während die Spermatozoen lediglich etwa 5 % des Gesamtvolumens ausmachen [17]. Der

Hauptanteil der Samenflüssigkeit (ca. 70 %) wird durch die paarigen Samenbläschen produziert [18]. Dieses Sekret besteht überwiegend aus Fructose, welche der Erhaltung der Spermatozoen dient, aus Seminogelin, durch den die Koagulation des Ejakulats erfolgt, und aus Prostaglandinen [18]. Der überwiegende Rest des Seminalplasmas (ca. 25 %) wird von der Prostata und den paarigen Bulbourethral-Drüsen gebildet [17]. Das Sekret der Prostata hat einen leicht sauren pH von 6,4, ist dünnflüssig, milchig und enzymreich. Die Enzyme haben überwiegend proteolytischen und fibrinolytischen Charakter [18]. Zudem enthält das Sekret saure Phosphatasen, das prostataspezifische Antigen (PSA), Zitronensäure, Spermin und Zink [19].

1.1.6 Sekretemission

Die Sekretemission erfolgt nach vollständiger Erektion. Diese kommt durch verschiedene Sinnesleistungen zustande, wobei taktilen Reizen die größte Bedeutung zu kommt. Durch die taktile Reizung der Genitalhaut und deren Vermittlung durch sakrale Afferenzen kommt es zur Erregung, die wiederum durch sympathische Efferenzen aus dem unterem thorakalen und oberen sakralen Rückenmark vermittelt wird [20]. Durch adrenerge sympathische Efferenzen kommt es zur Kontraktion der akzessorischen Genitaldrüsen. Die Sekretion folgt einer strikten Reihenfolge. Als erstes wird das Prostatasekret abgegeben, gefolgt vom Sekret der Ampulle des Ductus deferentes, darauf erfolgt die Entleerung der Nebenhoden und zuletzt das Sekret der Blaschendrüsen [21]. Bei diesem Zusammenspiel wird das Ejakulat in die Urethra interna befördert, dabei kontrahiert sich der Sphinkter vesice internus und verhindert dadurch ein Rückfluss des Ejakulats [20].

1.1.7 Ejakulation

Die Ejakulation folgt unmittelbar nach der Emission. Während der Ejakulation werden mehr als 2 ml des Spermias, welches in der Regel mehr als 20 Millionen Spermien pro ml enthält, ausgetrieben [22]. Die Abgabe des Ejakulats wird ausgehend aus dem Lumbosakralmark über somatomotorische Efferenzen der Nn. pudendi interni eingeleitet. Dabei kommt es zur tonisch-klonischen Kontraktionen der Beckenbodenmuskulatur und der Bulbocavernosusmuskeln, die so die Austreibung der Sa-

menflüssigkeit fördern [17, 21]. Der Sphinkter des Blasenhalses kontrahiert sich sogar und verhindert die retrograde Ejakulation [20].

1.2 Erkrankungen und Pathophysiologie

Zu den wichtigsten und bedeutendsten Erkrankungen des männlichen Geschlechtstraktes gehören Entzündungen, benigne Prostatahyperplasie mit Harnabflusstörungen und Tumore der Prostata und des Hodens. Bei der Inzidenz der Erkrankungen spielt das Alter eine entsprechende Rolle: So erkranken junge Männer häufiger an venerischen Infektionen und Hodentumoren, während im höherem Alter die benigne Prostatahyperplasie und Prostatakarzinome häufiger sind [23]. Für die Prostata sind Entzündungen der Prostata (Prostatitis), Prostatakarzinome, sowie die BPH und daraus folgende obstruktive Miktionsbeschwerden von Bedeutung. Letztere werden zusammen mit Blasenbedingten Speichersymptomen zu den Symptomen des unteren Harntraktes (lower urinary tract symptoms, LUTS) zusammengefasst. Die vorliegende Arbeit ist ausschließlich für die BPH und LUTS von Relevanz. Daher wird in diesem Abschnitt nur sehr kurz auf die Prostatitis und das Prostatakarzinom eingegangen, während der BPH und den LUTS ein eigener Abschnitt gewidmet wird.

1.2.1 Prostatitis

Die Ätiologie des Prostatitissyndroms ist unterschiedlich. So unterteilt man diese nach der neuen NIH-Klassifikation (National Institute of Health) in [24]:

- Akute bakterielle Prostatitis, die durch eine akute Harnwegsinfektion mit Dysurie, Pollakisurie, Schmerzen im Bereich der Prostata, Fieber und Schüttelfrost gekennzeichnet ist. Das Erregerspektrum ist im gramnegativen Bereich zu finden, insbesondere sollte *Escherichia coli* hervorgehoben werden. Das klinische Bild und der Erreger nachweis im Urin führen zur Diagnose [24].
- Chronische bakterielle Prostatitis, an der bis zu 10 % aller Prostatitis-Patienten leiden, entstehend durch rezidivierende komplizierte Harnwegsinfektionen. Das Erregerspektrum gleicht typischerweise dem der akuten Prostatitis. Die Symp-

tomatik reicht von Schmerzen, über Dysurie bis hin zu erektilen Dysfunktionen. Zur Diagnosestellung wird stets die 4-Gläserprobe angewandt [24].

- Chronisches Beckenschmerzsyndrom, bei dem die exakte Entstehungsursache noch unklar ist. Als mögliche Ursachen kommen Infektionen, Immundysfunktion, neuropathischer Schmerz, interstitielle Zystitis und Dysfunktion im Bereich des Detrusor-Sphinkters in Frage. Die Symptomatik ist der bei der chronischen Prostatitis ähnlich, wobei die Beschwerden beim chronischen Beckenschmerzsyndrom minimal 3 Monate ununterbrochen existieren [24].
- Asymptomatische Prostatitis, deren Ursache noch diskutiert wird. Die Diagnose wird im Rahmen anderer Abklärungen gestellt.

Bei der Therapie der akuten und chronischen Prostatitis steht die antibakterielle Therapie im Vordergrund, bei den rezidivierenden chronischen Prostatitiden sollte eine antibiotische Dauerprophylaxe in Betracht gezogen werden [24]. Beim chronischen Beckenschmerzsyndrom gestaltet sich die Therapie weitaus schwieriger. Bei funktionaler Obstruktion sind α_1 -Blocker, antibiotische Therapie und antiinflammatorische Substanzen von großer klinischer Bedeutung [24]. Im Falle weiterer psychosomatischer Beschwerden, sollte sich der Patient in psychotherapeutische Behandlung begeben [24].

1.2.2 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom gehört zu den am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen beim Mann. Im Weiteren sollen die Verteilung, die Entstehungsursachen, die Pathophysiologie, die Diagnostik und die Therapieoptionen kurz erläutert werden.

Epidemiologie

Bei der männlichen Bevölkerung in Deutschland ist das Prostatakarzinom mit 25,5 % die häufigste maligne Krebserkrankung, wobei 58.000 Männer jährlich neu erkranken [6]. Dadurch werden 10 % aller Krebssterbefälle verursacht [6]. Laut der Gesellschaft

für das epidemiologische Krebsregister Deutschlands liegt das mittlere Erkrankungs-alter bei ca. 69 Jahren [25]. Dabei ist festzustellen, dass das Prostatakarzinom eher eine Erkrankung des älteren Mannes ist. Zudem ist zu beobachten, dass Prostatakarzinome vor dem 50. Lebensjahr kaum auftreten oder zumindest relativ selten sind [25]. Die Ursache für die stetige Zunahme liegt in der demographischen Bevölke-rungsentwicklung der letzten 30 Jahre. Ferner haben diagnostische Mittel wie das Laborparameter PSA (Prostata-spezifisches Antigen) erheblich dazu beigetragen. Das gesetzliche Früherkennungsprogramm bietet Männern, die über 45 Jahren sind, eine jährliche Prostatakontrolle an. Dabei werden Beschwerden und allgemeine Ver-änderungen am Gesundheitszustand abgefragt. Zum Früherkennungsprogramm zählen noch die Untersuchung der Geschlechtsorgane sowie die digital-rektale Tast untersuchung der Prostata [25].

Ätiologie

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist im Wesentlichen noch unbekannt. Bei der Entstehung des Prostatakarzinoms wird jedoch eine multifaktorielle Genese disku-tiert. Zu den möglichen Faktoren zählt an erster Stelle das Alter [24]. Zudem sollen auch genetische Faktoren eine entscheidende Rolle einnehmen. Sind Karzinome bei Verwandten 1. Grades aufgetreten, so erhöht sich das Risiko bei Betroffenen auf das ca. 2-3-fache im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, und zwar mit einer um 10-20 Jahre früheren Manifestation. Als weitere Faktoren der Ätiologie sieht man verschie-dene Umweltfaktoren und hormonelle Einflüsse, da Prostatakarzinome von Androge-nen abhängig sind. In Tierversuchen konnte der hormonelle Einfluss bestätigt wer-den, indem durch extreme Östrogen- und Androgengaben ein Prostatakarzinom induziert werden konnte. Zudem ist bekannt, dass bei Eunuchen kein Prostatakrebs auftritt [26]. Es zeigte sich zudem, dass epigenetische Faktoren wie Umwelteinflüsse und Lebensumstände positiv die Inzidenz der Prostatakarzinome beeinflussen. Dies konnte anhand von Beobachtungen bei Emigranten festgestellt werden. Bei statisti-schen Untersuchungen zeigte sich, dass sich die zuvor günstige Inzidenz bei emig-rierten Japanern in der zweiten Generation den Amerikanern angleicht, die eine hö-here Inzidenz haben [24]. Inwiefern Adipositas, Vasektomie, Diabetes mellitus oder

venerische Infektionen auf die Entstehung von Prostatakarzinomen Einfluss nehmen, konnte noch nicht sicher belegt werden [27].

Pathophysiologie

Die ersten pathologischen Veränderungen beim Prostatakarzinom beginnen in den meisten Fällen (ca. 90 %) in der peripheren Zone [1, 14]. Von dort aus kommt es zur Infiltration des zentralen Bereichs der Prostata, oder zum Durchbruch der Kapsel und anschließenden Verteilung im periprostatischen Fett und in anliegenden bindegewebigen Strukturen [26].

Aus histologischer Sicht weist das Prostatakarzinom große Heterogenität auf. Bei großen Tumoren kommt es zu unterschiedlichen nebeneinander liegenden histologischen Veränderungen, was als pluriformes Karzinom bezeichnet wird. Dies erschwert die genauere Klassifikation sowie die Prognose. Anhand dieser Problematik wurde das Grading nach Gleason eingeführt, der sich am Drüsenmuster und nicht an zytologischen Veränderungen der Tumorzellen orientiert. Der Gleason-Grad ist neben der TNM-Klassifikation ein wichtiger Parameter, der prognostische Beurteilung und Beurteilung der Resektionsfläche zulässt [24].

Neben der überwiegenden Entstehung von Karzinomen in der peripheren Zone, kommt es in ca. 10 % aller Fälle zu malignen Veränderungen in der Übergangszone. Fast alle Karzinome (ca. 98 %) entstehen aus dem Drüseneipithel [26]. Die Prostatakarzinome werden nach Zelltyp klassifiziert und eingeteilt in [26]:

- Epitheliale Tumore, zu denen die Adenokarzinome, Übergangszellkarzinome und neuroendokrine Tumore gezählt werden.
- Stromale Tumore, zu ihnen zählt man die Rhabdomyosarkome und Leiomyosarkome.
- Sekundäre Tumore, die direkt aus benachbarten Strukturen einwachsen oder Metastasen anderer Tumoren sind.

Diagnose

Die ersten klinischen Symptome zeigen sich relativ spät, da Prostatakarzinome langsam wachsen. So zeigen sich erste Beschwerden, wenn sich der Tumor in einem

pT2-Stadium (Tumor begrenzt auf Prostata) befindet. Die Beschwerden ähneln am ehesten denen bei einer benignen Prostatahyperplasie [24].

Die Spätsymptome äußern sich durch chronische Miktionsbeschwerden, Kachexie, Nachtschweiß, Blutarmut, Schmerzen in den Knochen, Blut im Urin und progrediente Niereninsuffizienz [28]. Neben der Symptomatik, die auch an andere Malignome denken lässt, sind die digital rektale Untersuchung, die transrektale Sonographie, Stanzbiopsie sowie die Messung des PSA-Wertes (Prostata spezifisches Antigen) diagnostisch [27].

Therapie

Bei der Therapie richtet man sich vorrangig nach dem Stadium des Prostatakarzinoms, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der Komorbidität des Erkrankten. Im Falle eines lokal begrenzten Tumors, der noch keine Metastasen aufweist, und wenn eine generelle Lebenserwartung von mehr als 10 Jahre besteht, wird zur radikalen Prostatektomie geraten [29]. Zudem ist die radikale Prostatektomie im Vergleich zu anderen konservativen Therapieoptionen die einzige kurative Therapiemöglichkeit, die einen Überlebensvorteil aufzeigen konnte [30]. Als weitere therapeutische Möglichkeiten kommen Bestrahlung und das seltener angewandte kontrollierte Abwarten mit regelmäßigen PSA-Kontrollen in Frage [29]. Ist es zum Kapseldurchbruch bzw. zur Organüberschreitung gekommen, ist die Therapie der Wahl die Behandlung mit Antiandrogenen. Unter dieser Therapie kommt es zur Reduktion von Tumogröße und Wachstumsgeschwindigkeit [26].

1.3 Benigne Prostata Hyperplasie (BPH)

Eine der häufigsten urologischen Erkrankungen des Mannes ist die benigne Prostatahyperplasie (BPH) [31-33]. Etwa 60 % der Männer im Alter zwischen 40-50 Jahren zeigen eine solche gutartige Veränderung der Prostata [31-33]. Wegen der demografischen Verschiebung der Alterskurve in den Populationen der westlichen Industrienationen und der dadurch immer weiter steigenden Prävalenz, gewinnt die BPH immer mehr an klinischer Bedeutung [34]. Da die vorliegende Arbeit im Zusammenhang mit der BPH und ihren Komplikationen steht, soll in diesem Abschnitt näher auf

die BPH eingegangen werden. Eine ausführliche Beschreibung der Symptome des unteren Harntraktes erfolgt im nächsten Abschnitt.

1.3.1 Definition und Terminologie

Die BPH ist als benigne Veränderung des Drüsengewebes vor allem in der Transitionalzone der Prostata definiert [35], wobei die Diagnose „benigne Protatahyperplasie“ ausschließlich anhand von histologischen Veränderungen gestellt werden kann [32]. Die Histologie zeigt ein benignes Wachstum der Stroma-Zellen und des Drüsengewebes, welches nicht immer mit messbaren Prostatavergrößerungen verifizieren werden kann [35]. Eine solche BPH, die bei typischen histologischen Veränderungen mit oder ohne Zunahme des Prostatavolumens einhergehen kann, wird als „pBPH“ bezeichnet [32].

Nach früherer Terminologie umfasst die BPH einen Komplex aus irritativen und obstruktiven Symptomen des unteren Harntraktes, die heute unter dem Namen „Speicher- und Entleerungs-Symptome“ bekannt sind [36, 37]. Mittlerweile ist jedoch klar, dass eine BPH oft asymptomatisch verläuft, und Speicherstörungen im Zusammenhang mit einer Blasen-Überaktivität stehen [36, 37]. Dennoch leiden Millionen von Patienten an sog. obstruktiven Symptomen (Entleerungsstörungen), die häufig auf eine BPH zurückzuführen sind [34, 35].

Dadurch, dass die BPH eine histologische Diagnose ist und fälschlicherweise häufig der Blasenfunktionsstörung gleichgestellt wurde, wurde der Begriff „Lower Urinary Tract Symptoms“ (LUTS) bzw. Symptome des unteren Harntraktes eingeführt. Angesichts der Tatsache, dass viele Ursachen zu LUTS führen können, wurde international die Bezeichnung „LUTS suggestive of BPH“ eingeführt [38]. In Deutschland etablierte sich der Begriff „Benignes Prostatasyndrom“ (BPS), der den pathophysiologischen unbeständigen Zusammenhang zwischen Miktionsbeschwerden bzw. LUTS, der Prostatavergrößerung (Benign Prostatic Enlargement, BPE) und der Blasenauslassobstruktion (Bladder outlet obstruction, BOO bzw. Benign prostatic obstruction, BPO) beschreibt (Tab. 1) [31, 32, 35, 39].

Beim BPE kommt es durch die Zellproliferation im Prostataparenchym zu einer Volumenzunahme der Prostata [15, 32, 35]. Dabei kann zweitrangig eine tastbare und messbare Volumenzunahme der Prostata beobachtet werden [35]. Nach Schätzungen haben etwa 50 % der Männer mit einer pBPH tatsächlich eine vergrößerte Prostata, was jedoch nicht mit der Ausprägung der LUTS assoziiert sein muss (Abb.1) [35].

Begriff	Bedeutung
LUTS	„lower urinary tract symptom“ Symptom des unteren Harntraktes
BPS	Benignes Prostatasyndrom (ersetzt zunehmend die alte Bezeichnung „BPH“)
BOO	„bladder outlet obstruction“ Blasenauslassobstruktion
BPE	„benigprostatic enlargement“ benigne Prostatavergrößerung
BPO	„benign prostatic obstruction“ benigne Prostataobstruktion
pBPH	histologische BPH

Tabelle 1: Terminologie benigner Prostataveränderungen und Erkrankungen.

Die Blasenauslassobstruktion bzw. „bladder outlet obstruction“ (BOO) entsteht durch eine mechanische Obstruktion der Urethra, wobei wegen der mechanischen Verengung der Harnröhre ein größerer Druck nötig ist, um die Blase zu entleeren („Entleerungsstörungen“!) [35]. Wird die BOO durch eine BPH induziert, spricht man von der sogenannten benignen Prostataobstruktion (BPO) [35]. Die mechanische Obstruktion muss jedoch nicht immer mit einer Prostatavergrößerung assoziiert sein, daher sollte diese Terminologie von einer möglichen Harnöhrenstrikture abgegrenzt werden [35].

Die bei Männern auftretenden Symptome, die sich im Rahmen der BPH entwickeln, werden durch unterschiedliche Einflüsse und Ausprägungen der BPE, LUTS, und BPO beherrscht und (zumindest im deutschsprachigen Raum) als beniges Prostata-syndrom (BPS) bezeichnet [31, 35, 39].

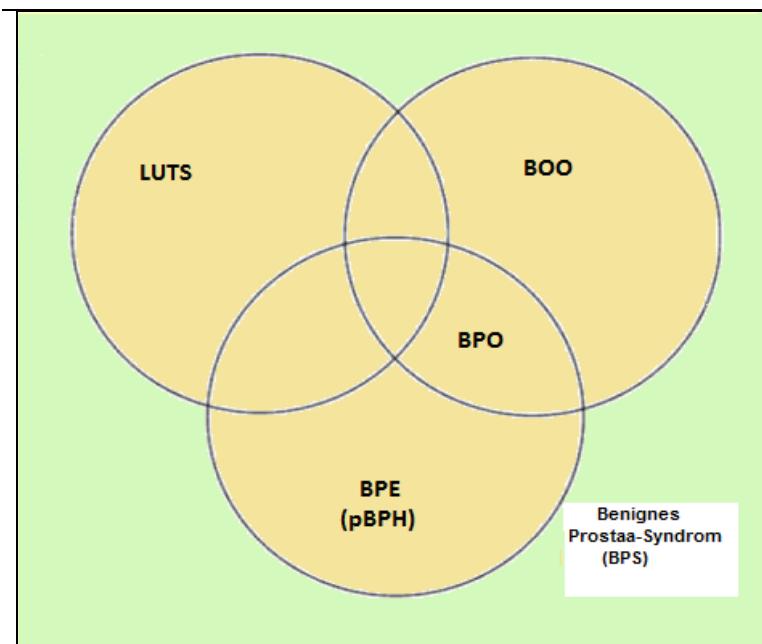


Abb.1:Schematische Darstellung der Zusammenhänge zwischen LUTS, Prostata-Vergrößerung (=BPE), und Blasenauslass-Obstruktion (=BOO): Die “drei Ringe von T. Halde” (aus: U. Jonas et al., 2006). Die Zusammenhänge zwischen LUTS, BPE, und BOO sind variabel. Eine BPE bzw. histologische BPH kann, muss aber nicht mit LUTS einhergehen. Bei Patienten mit BPH kann die pBPH bzw. BPE Ursache für LUTS sein, allerdings können auch andere Ursachen vorliegen.

Der Zusammenhang des heutzutage akzeptierten Krankheitsmodells der BPH lässt sich anhand eines Ringdiagrams (Abb. 1) nach T. Hald veranschaulichen [32]. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass zwischen den einzelnen Komponenten kein sicherer Zusammenhang bei der Entstehung des BPS vorliegt [35]. Die auftretenden Miktionssbeschwerden lassen sich jedoch nicht nur durch die stattgefundene Hyperplasie und das gesteigerte Prostatavolumen erklären. Das lässt vermuten, dass zu-

dem auch neuronale und zerebrale Einflüsse eine Rolle spielen. So konnte bei urodynamischen Untersuchungen gezeigt werden, dass lediglich etwas mehr als die Hälfte der symptomatischen Männer eine BPO aufwies [34, 35]. Anhand dieser unsicheren Zusammenhänge sollten die einzelnen Komponenten wie etwa BPE, LUTS und BPO separat diagnostiziert und betrachtet werden. Zudem sollte anhand der Veränderung einer Komponente nicht auf andere geschlossen werden [35].

1.3.2 Epidemiologie von LUTS und BPH

In internationalen Studien über die Häufigkeit von LUTS bei Männern kommt es zu inhomogenen Endergebnissen [31]. In den Datenbanken verschiedener Länder wurden unterschiedliche BPS-Definitionen verwendet, was die beachtlichen Unterschiede erklären könnte [31]. In einer retrospektiven Studie der IPCI-Datenbank aus den Niederlanden mit 84.774 betroffenen Männern, betrug die Inzidenz für LUTS/BPH 15/1000 Männerjahre [31]. Das Verteilungsmuster zeigte einen geradlinigen Anstieg, beginnend bei den 45-Jährigen mit 3/1000 Männerjahre bis zu den 75-Jährigen, bei denen die Inzidenz auf bis zu 38/1000 Männerjahre kletterte [31]. Für die Prävalenz von LUTS/BPH entspricht dies einem Anstieg von 2,7 % bei den 45-Jährigen auf 24 % bei den über 79-Jährigen ($r=0,99$) angestiegen [31].

Die Situation in Deutschland stellt sich nicht anders dar: es zeigen sich ähnliche Resultate bezüglich des Voranschreitens des BPS. Im Jahr 2000 wurde anhand einer repräsentativen, retrospektiven Longitudinalstudie der „Herner LUTS / BPS-Studie“ bei 72% der Probanden ein progredienter Verlauf beobachtet [34]. Unter anderem konnte herausgefunden werden, dass von den 11.674.900 über 50-jährigen untersuchten Männern 3,2 Mio. eine BPE mit einem Prostatavolumen >25 ml aufzeigen [34, 35]. 1,5 Mio. Männer mit einem Prostatavolumen >40 ml zeigten eine behandlungsbedürftige LUTS [34, 35]. Eine BOO zeigte sich bei 2,08 Mio. Männern [31, 34, 35].

Mittels solcher und ähnlicher epidemiologischer Analysen wird schnell klar, dass LUTS/BPS eine progrediente Erkrankung ist, deren Progressionsrisiko durch Alter, Prostatavolumen, Restharnbildung, Grad der Obstruktion und Symptomstärke ansteigt [31].

1.3.3 Ätiologie des BPS

Die Ätiologie der BPH ist trotz großer Anstrengungen bei Weitem noch nicht geklärt. Seit Jahren steht jedoch fest, dass es bei Männern, die kein Testosteron produzieren, wie es z.B. bei Eunuchen oder bei Männern, die an seltenen Testosteronstoffwechseldefekten leiden der Fall ist, zu keiner BPH kommt [40]. Auf der Suche nach den Ursachen der BPH haben sich verschiedene Hypothesen etabliert wie z. B. Verschiebungen im Testosteronstoffwechsel, genetische Prädisposition sowie Veränderungen in der Epithel-Stroma-Interaktion [15, 41]. In histologischen Präparaten können vorwiegend in der periuretralen und der Transitional-Zone hyperplastische Veränderungen der epithelialen und stromalen Zellen beobachtet werden [42].

Bei der Entstehung der Prostatahyperplasie spielt der hormonelle Feedback-Mechanismus eine entscheidende Rolle. Hypothalamische Neurone sezernieren das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Dieses gelangt durch die Hypophyse zum Hypophysenvorderlappen. Von dort aus wird die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH), des Follikel stimulierenden Hormons und des adrenokortikotropen Hormons stimuliert. LH wiederum stimuliert die Leydig-Zellen zur Produktion von Testosteron [40]. Testosteron wird daraufhin über das Enzym 5α-Reduktase (5-AR) im Prostatagewebe in Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt, welches eine 4- bis 5-fach höhere Affinität zum Androgenrezeptor aufweist als das Testosteron selbst [15, 41]. Es sind zwei Typen (Isoformen) der 5-AR bekannt. Typ-1, 5-AR kommt überwiegend im extraprostatischem Gewebe wie Haut und Leber vor, während Typ-2 5-AR vornehmlich im Prostatagewebe zu finden ist [43, 44]. DHT steuert wiederum die Proteinsynthese im Zellkern, was die Voraussetzung für die Zellproliferation ist [35, 42].

Neben Androgenen sind auch Wachstumsfaktoren entscheidende Regulatoren des Prostata-Wachstums, insbesondere der „epidermal-growth-factor“ (EGF), der „basic fibroblast growth factor“ (bFGF), sowie der „transforming growth factor“ (TGF- α ; TGF- β) [15, 45, 46]. Die Wachstumsfaktoren sind Vermittler von Wachstum, Zellzyklus, Apoptose und Differenzierung [15]. Die Wachstumsfaktoren agieren wahrschein-

lich im Zusammenspiel mit den Androgenen, welche durch diese induziert werden [47].

Bei der Entwicklung der BPH scheinen der EGF und TGF- α von großer Bedeutung zu sein [48]. In epithelialen Drüsenzellen des Prostatagewebes sind sie die zwei wichtigsten bekannten Mitogene [49]. Daneben scheint TGF- β von großer Bedeutung bei der Apoptose zu sein. Das genaue Zusammenspiel der verschiedenen Wachstumsfaktoren, sowie der Wachstumsfaktoren mit den Hormonen, ebenso wie das Konzept zur Entstehung der BPH ist jedoch noch nicht geklärt [45].

In einer Studie von Park et al. wurde die Auswirkung von 17- β -Estradiol (E2) auf gesundes Prostatagewebe untersucht, und mit hyperplastisch verändertem Stroma verglichen [50]. Dabei kam heraus, dass die Wirkung im gesunden Stromagewebe überwiegend durch einen G-Protein-gekoppelten E2-Signalweg stattfindet [50]. Dagegen konnte beim BPH-verändertem Gewebe ausschließlich ein genetischer Signalweg festgestellt werden [50]. Zudem wurde in dieser Studie festgestellt, dass die Prostatazellen auf bedeutend niedrigere E2-Konzentrationen ansprechen als bisher angenommen [50]. Diese Tatsache legt eine Rolle der Östrogene für die Ätiologie der BPH nahe [50].

Eine weitere Hypothese beschäftigt sich mit der Veränderung der Epithel-Stroma-Interaktion im Prostatagewebe. Es wurde dargelegt, dass diese Interaktion auf der Genexpressionsebene beruht [15, 41]. Auch eine genetische Prädisposition scheint eine bedeutende Rolle einzunehmen. In einer Fall-Kontroll-Studie von Sanda und Kollegen wurde das Risiko für eine Prostatektomie untersucht [51]. Das Risiko für eine Prostatektomie war bei Verwandten ersten Grades von bereits prostatektomierten Verwandten um ein 4-faches höher als bei der Kontrollgruppe [51].

1.4 LUTS

Die Symptome, die im Rahmen einer BPH auftreten können, werden unter dem Begriff „LUTS“ (lower urinat tract symptoms = Symptome des unteren Harntraktes) mit Symptomen vereint, die aufgrund einer überaktiven Blase (overactive Bladder, OAB) auftreten können [36, 37]. LUTS bezeichnen dabei sowohl „Entleerungsstörungen“ oder „Speicherstörungen“ [35-37]. Speicherstörungen sind überwiegend auf eine überaktive Blasenfunktion zurückzuführen (Abb. 3) [36, 37]. Entleerungsstörungen gehen dagegen oftmals aus einer BPO hervor, die wiederum in Zusammenhang mit einer BPE steht (Abb. 2) [35-37, 52, 53]. In diesem Abschnitt werden Auftreten, Bedeutung, Entstehung, und Charakteristika von LUTS beschrieben. Der Therapie von LUTS wird (auch wegen der Relevanz für das Thema der vorliegenden Arbeit!) an anderer Stelle ein eigener Abschnitt gewidmet.

1.4.1 Inzidenz, Epidemiologie

Die beiden genannten Störungen sind weit verbreitet und betreffen beträchtliche Anteile der Bevölkerung. Eine Studien an 19.165 Befragten ergab, dass in der über 18-jährigen Bevölkerung bei etwa 13 % der Frauen und bei etwa 11 % der Männer eine OAB feststellbar ist [54, 55]. Die Inzidenzrate ist mit dem Alter verknüpft und kann mehr als 20 % der über 50-jährigen Population betreffen [56]. Eine BPH kann bei etwa 40 % der 50-60-jährigen Männer diagnostiziert werden. Von diesem Anteil zeigen etwa 60 % dieser Männer eine symptomatische BPO [35]. In Deutschland leiden rund 5 Mio. Männer an der LUTS und müssen behandelt werden [32]. Die Behandlung von LUTS-Patienten mit einer OAB erfolgt meist durch Gabe von Anticholinergika, was zur Hemmung der überaktiven Kontraktilität des glattmuskulären Blasengewebes führt (Abb. 3) [57-59]. Die Behandlung von LUTS bei BPO-Patienten erfolgt mit α_1 -Blockern, was durch Relaxation der glatten Prostatamuskulatur zur Verbesserung der Symptomatik führt (Abb. 3) [35, 53].

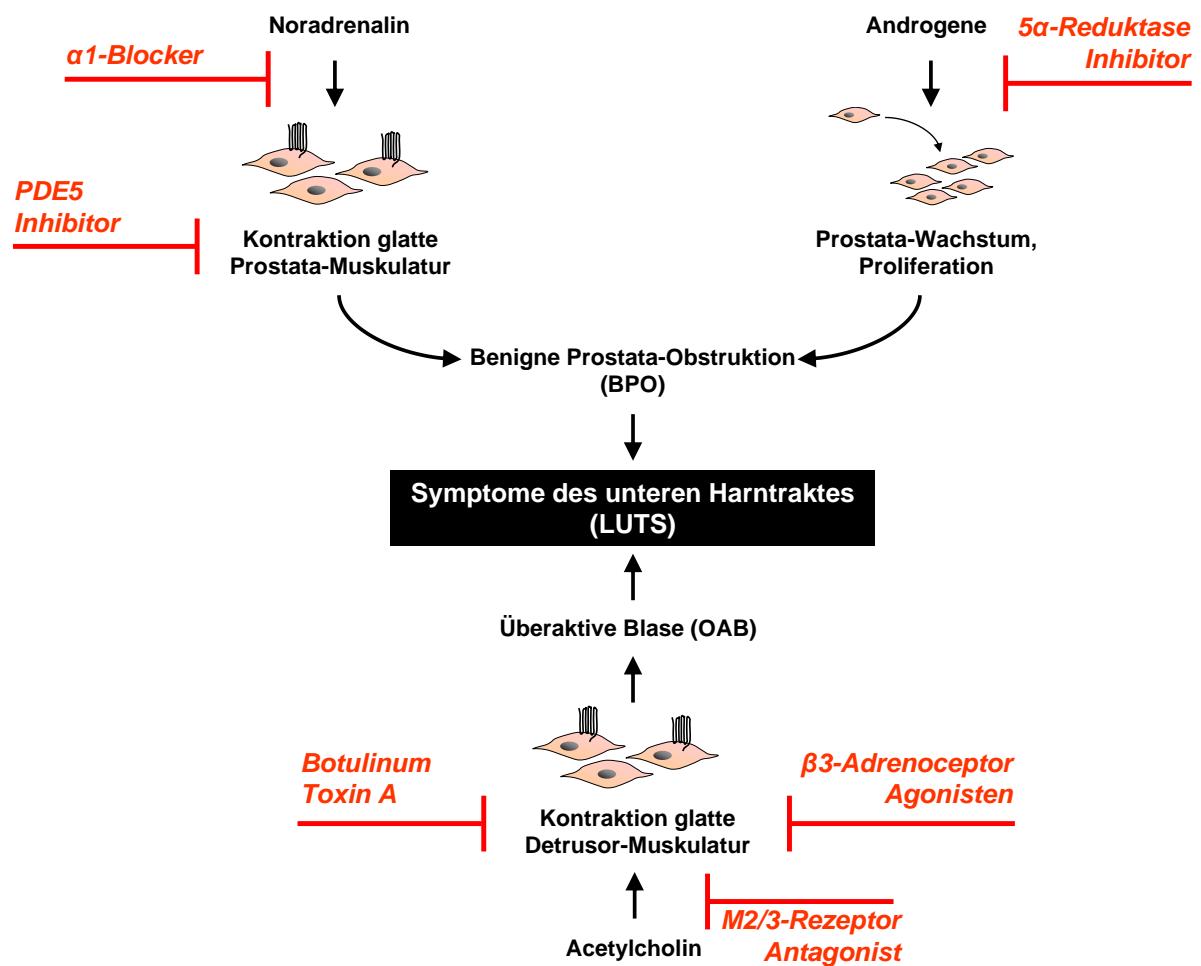


Abb. 2: Pathophysiologie und Therapie von Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS). LUTS können entstehen, wenn es durch eine übermäßige Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur und/oder das Prostata-Wachstum zu einer urethralen Obstruktion und hierdurch zu Entleerungsstörungen kommt. Eine andere Ursache kann können unwillkürliche, spontane Kontraktionen der glatten Blasen-Muskulatur sein (überaktive Blase), welche zu Speicherstörungen führen können. Es bestehen qualitative Unterschiede zwischen den Symptomen einer BPO und einer OAB (vergleiche Text). Die glattmuskuläre Kontraktion in der Prostata und Blase, sowie das Prostata-Wachstum bieten Angriffspunkte für verschiedene medikamentöse Therapien (rot, vergleiche auch Text).

1.4.2 Ätiologie, Pathophysiologie

Speicherstörungen („irritative Symptome“) sind auf eine Überaktivität der Blase (OAB) zurückzuführen [36, 37]. Dabei kommt es vermehrt zu spontanen, rhythmischen Kontraktionen der glatten Muskulatur in der Harnblasenwand, was auch als „detrusor overactivity“ (DO) bezeichnet wird (Abb. 2) [54, 60, 61]. Die Aktivierung der glatten Blasenmuskulatur erfolgt einerseits über muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren (mAChR), insbesondere über den M3-Subtyp, nach Ausschüttung von Acetylcholin aus den parasympathischen Nervenfasern [60-62]. Zum anderen kommt es im humanen Trigonum durch zusätzliche Aktivierung von α_1 -Adrenozeptoren durch Noradrenalin ebenfalls zur Kontraktion [60]. Entleerungsstörungen resultieren dagegen nicht selten aufgrund einer BPO [35].

Die BPO ist wiederum durch eine mechanische Verengung der Harnröhre gekennzeichnet, welche durch eine Erhöhung des urethralen Widerstandes zu Störungen bei der Blasenentleerung und bei der Miktion führt („obstruktive Symptome“) [35-37]. Die Verengung der Harnröhre ist dabei auf zwei entscheidende Faktoren zurückzuführen (Abb. 2) [35, 52, 63, 64]. Dies ist einerseits die Volumenzunahme der Prostata, was auch als „statische Komponente“ bezeichnet wird, und mechanisch zur urethralen Obstruktion führt [35, 52, 63, 64]. Zum anderem kommt es durch eine übermäßige α_1 -adrenerge Kontraktion zu einem erhöhten Tonus der glatten Prostata-Muskulatur, welcher ebenfalls zur urethralen Obstruktion führen kann; dieser Mechanismus wird oft als „dynamische Komponente der BPH“ bezeichnet [35, 52, 63, 64].

1.4.3 Symptome

Irritative Symptome, die bei einer OAB auftreten, umfassen einen imperativen Harndrang mit oder ohne Begleitung einer Dranginkontinenz, Pollakisurie, Urge-Symptomatik und Nykturie [35, 36, 65]. Obstruktive Beschwerden äußern sich dagegen durch abgeschwächten und/oder unterbrochenen Harnstrahl, prolongierte Miktion, Startschwierigkeit, Nachträufeln und Restharnbildung [35, 36, 65]. Die manifesten Symptome können unterschiedlich ausgeprägt sein, und können abhängig vom Leidensdruck der Betroffenen zu beachtlichen Einbußen der Lebensqualität, zu Dep-

ressionen und zu sozialer Isolation führen [35, 36, 65]. Schlimmstenfalls kann ein Harnrückstau in die Nieren mit lebensbedrohlichen Komplikationen auftreten [32, 35, 36]. Im Vergleich zur Speicherstörungen treten Entleerungsstörungen bei Männern mit einer BPH zwar häufiger auf, jedoch beeinflussen sie die Lebensqualität weniger als Speicherstörungen [35].

1.4.4 Stadieneinteilung der LUTS

LUTS die Indikation für ihre Behandlung werden bevorzugt nach Alken (1955) eingeteilt [36]:

- **Stadium 1**

Das Stadium 1 wird auch als Reizstadium bezeichnet, und macht sich durch unterschiedliche Beschwerden bei der Miktion bemerkbar. Dabei klagen die Betroffenen über verschiedene, beginnende irritative oder obstruktive Symptome. Zu diesen Symptomen zählen die Pollakisurie, Urge-Symptomatik, Nykturie, abgeschwächter Harnstrahl, prolongierte Miktion, Nachträufeln und Startschwierigkeiten. Trotz bestehender Symptome kommt es jedoch nicht zur Restharnbildung. Diese Patienten werden meist medikamentös behandelt [39, 42, 66].

- **Stadium 2**

Das Stadium 2, auch als Restharnstadium bezeichnet, ist charakterisiert durch die Zunahme der dysurischen Beschwerden, vor allem die Pollakisurie macht sich stark bemerkbar. Der kompensatorische Einfluss der Harnblase ist nicht mehr gewährleistet und es kommt zur Restharnbildung. Durch den Restharn (100 bis 150 ml), welcher in der Harnblase verbleibt, kommt es zu den ersten Veränderungen an der Harnblase und dadurch zur Detrusorhypertrophie. In diesen Stadien der BPH wird bevorzugt medikamentös (α -Adrenozeptor-Blocker) oder operativ behandelt [39, 66]. Bei bestehender Hypertrophie der Blasenmuskulatur und bei Abflussbehinderung kommt es zur Entwicklung einer „Tra-

bakelblase“ (Balkenblase), die als verdicktes Muskelbündel und als wulstiger Balken imponiert [67].

- **Stadium 3**

Das Stadium 3, auch als Dekompensationsstadium bezeichnet, weist zu den vorhandenen Symptomen aus Stadium 1 und 2 ein Restmengenvolumen von über 150 ml auf. Als Folge können eine Überlaufblase, auch Ischuria paradox genannt, oder ein Harnverhalt auftreten. Im weiteren Verlauf kann sich durch den immer größeren Rückstau eine Harnstauungsniere ausbilden und in seltenen Fällen in einer fortschreitenden, terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz enden. In diesem Stadium wird als Sofortmaßnahme die Harnblase entlastet. Dies indiziert das Anlegen eines suprapubischen Blasenkatheters. Bevor zur Therapie der BPH übergegangen wird, muss sichergestellt werden, dass es nach einer Harnstauung wieder zur Normalisierung des oberen Harntaraktes gekommen ist [40, 66].

1.4.5 Diagnose

Zur Erfassung der LUTS-Ausprägung bei einem BPS hat sich ein zielführender Algorithmus etabliert. Zur Erfassung der Symptomatik und der Beschwerden steht eine Vielzahl von Untersuchungen zu Verfügung, die sich in eine Basisdiagnostik und eine erweiterte Diagnostik aufteilen [42]. Die Basisdiagnostik beinhaltet neben der wichtigen Anamnese und körperlichen Untersuchung auch Urinuntersuchungen, Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) sowie eine Ausarbeitung der eingeschränkten Lebensqualität [32]. Zu Letzterem stehen verschiedene international angepasste Fragebögen wie z. B. der „International Prostate Symptom Score“ (IPSS, AUA-Symptom Score) zur Verfügung [32]. Da es vorkommt, dass trotz genauer Basisdiagnostik keine zufriedenstellende Diagnosestellung möglich ist, gibt es neben der Basisdiagnostik noch die spezielle oder erweiterte Diagnostik. Diese ist bei fortgeschrittener Veränderung und Symptomatik unerlässlich für die Entscheidung zu operativen Therapien [32, 42].

Im Folgenden soll ein Überblick über die Basisdiagnostik gegeben werden [32, 42].

- Anamnese

Neben der Ausarbeitung aktueller Symptome und der akuten Miktionsbeschwerden (Hämaturie, wiederkehrende Harninfekte, Miktionsfrequenz, Nykturie), steht die Abklärung anderer möglicher Ursachen wie z. B. frühere operative Eingriffe oder anderer Begleiterkrankungen.

- Körperliche Untersuchung

Neben der übersichtlichen abdominalen Untersuchung beinhaltet eine urologische Untersuchung die Inspektion des äußeren Genitals, wobei anatomische Fehlbildungen oder mögliche Strikturen beurteilt werden sollen. Eine wichtige Rolle nimmt die digitale rektale Untersuchung (DRU) ein, wenn es um die Frage nach Größe und Beschaffenheit der Prostata geht.

- Urindiagnostik

Der Urin-Stix-Test ist eine kostengünstige und atraumatische Untersuchung, die bei LUTS unerlässlich ist, da die Symptome nicht nur bei einer BPO auftreten, sondern auch bei Harnweginfektionen oder Blasentumoren.

- Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Ein Prostatakarzinom gibt ein Symptombild, das dem von BPH-bedingten LUTS ähnelt. Zudem können beide Entitäten gleichzeitig vorhanden sein. Daraus sollte vor einer BPH-Therapie immer ein Prostatakarzinomausschluss erfolgen. Die Interpretation des PSA-Wertes nimmt eine wichtige Rolle ein, da der Wert erst aussagekräftig ist, wenn man das gesamte klinische Bild und die Anamnese beachtet.

- International Prostate Symptom Score (IPSS, AUA-Symptom Index)

Mit einem international validierten und repräsentativen Fragebogen, der aus sieben Fragen besteht, ist es möglich die Ausprägung der LUTS- Beschwerden in drei Gruppen einzuteilen, wobei man zwischen Patienten mit milder Symptomausprägung (IPSS 0-7), Patienten mit mittleren Symptomausprägungen (IPSS 8-19) und Patienten mit schwerer Symptomatik (IPSS 20-35) unterscheidet.

Die spezielle oder erweiterte Diagnostik nimmt eine wichtige Rolle ein, wenn es um die Frage des operativen Vorgehens geht. Zur erweiterten Diagnostik verwendet man die Uroflowmetrie, mit der nicht-invasiv der Harnstrahl während der Miktion gemessen und anhand einer Kurve veranschaulicht wird. Als weitere diagnostische Maßnahme steht der Ultraschall, der aus der BPS-Diagnostik nicht mehr wegzudenken ist zur Verfügung. Der Ultraschall ermöglicht neben einer Veranschaulichung der Abflussbehinderung, einer vorliegenden Nephrolithiasis, oder eines vorliegenden Nierentumors auch eine Beurteilung der Restharnbildung, mit der Möglichkeit die Detrusordicke zu messen. An Hand der Urodynamik kann beurteilt werden, ob bei den Betroffenen ein obstruktiv veränderter Harnstahl, eine eingeschränkte Detrusorfunktion oder eine neurogene Blasenentleerungsstörungen vorliegt. Als mögliches zusätzliches bildgebendes Verfahren stehen die Urethrozystoskopie sowie die radiologische Bildgebung zur Verfügung, die jedoch keine Standardverfahren in der Therapienotwendigkeit darstellen [39, 42].

1.5 Therapie von LUTS und BPS

Die Therapie von LUTS bei BPS ist breitgefächert und weist unterschiedliche Ansatzpunkte auf. Zur Behandlung von LUTS bei BPS stehen sich im klinischen Alltag zwei Therapieansätze gegenüber. Einerseits der konservative Therapieansatz, der das kontrollierte Zuwarten sowie die medikamentöse Therapie umfasst, und andererseits die operativen Therapieansätze [32, 33, 35, 39, 68-71]. Es soll nun auf die Besonderheiten dieser verschiedenen Optionen näher eingegangen werden.

1.5.1 LUTS-Therapie: Allgemeines

Die Behandlung von LUTS umfasst einerseits die Therapie von Entleerungsstörungen, hervorgerufen durch eine BPO und andererseits die Therapie von Speicherstörungen, induziert durch eine OAB (Abb. 2).

Die konservative medikamentöse Behandlung eines BPS ist indiziert, wenn keine absoluten Operationsindikationen vorliegen [68]. Diese umfassen die Abwesenheit

von klinisch relevanten BPO- oder BPS-bedingten Komplikationen [68]. Die absoluten Operationsindikationen sind [35, 68]:

- Rezidivierende Harnverhalte
- Rezidivierende Blaseninfektionen
- Konservativ nicht beherrschbare Makrohämaturie
- Blasensteinen
- Dilatation des oberen Harntraktes oder Niereninsuffizienz auf Grund einer BPO

Neben der absoluten wird eine relative Operationsindikation beim Vorliegen einer signifikanten BPO sowie beim Versagen oder unzureichender Wirkung der medikamentösen Therapie gestellt. Als eine weitere Therapieoption neben der medikamentösen und operativen Behandlung gilt das kontrollierte Abwarten mit oder ohne Verhaltenstherapie [35, 68].

1.5.2 Medikamentöse Therapie von LUTS

Für die Therapie von LUTS bei BPS stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Bei der Therapie von Entleerungsstörungen auf Grund einer BPO und BPH stellen die Kontraktion des glattmuskulären Prostatagewebes und das progrediente Prostata-Wachstum wichtige Angriffspunkte dar [63, 72, 73]. Medikamente zur Therapie von Speicherstörungen bei Patienten mit einer OAB zielen dagegen auf die Kontraktion der Blasenmuskulatur ab [61, 62]. Bei der medikamentösen Therapie stehen folgende Substanzen zu Verfügung:

α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten (α -Blocker)

Beim BPS kommt es neben der Volumenzunahme häufig auch zu einem erhöhten Tonus in der glatten Muskulatur der Prostata und am Blasenhals [35, 52, 63]. Aus histologischer Sicht besteht die Prostata zu ca. 40 % aus glatten Muskelzellen [35].

Der erhöhte glattmuskuläre Tonus ist durch eine übermäßige α_1 -Adrenozeptor-vermittelte Kontraktion der glatten Muskelzellen bedingt [35, 52, 63].

Die Applikation von α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten (α -Blocker) bei LUTS mit BPS ist im klinischen Alltag weit verbreitet und gilt als first-line-Behandlungsoption [33, 35, 53, 63, 68-70, 72-74]. Unabhängig von der Tatsache, dass die Prostatagröße auf den Therapieerfolg keinen Einfluss nimmt, eignen sich α -Blocker zur Behandlung von leichten bis moderaten LUTS sehr gut [35, 68]. Die Verabreichung von α_1 -Blockern führt zu einer Relaxation und Reduktion des glattmuskulären Prostatatonus und somit zur Verbesserung der Blasenentleerung und des Harnflusses [33, 35, 63, 68-70, 72, 73]. Nach Erreichen der Wirkungsdosis, die innerhalb von Tagen erreicht ist, zeigt sich eine rasche spürbare Wirkung auf die Symptome, die beim Fortsetzen der Behandlung die Symptomreduktion zwischen 4-6 Jahren aufrechterhalten können [35, 68]. Zu den in Deutschland hauptsächlich eingesetzten α -Blockern zählen Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin und Terazosin (DGU 2013), wobei Tamsulosin am häufigsten verschrieben wird [3]. Silodosin wurde als weiterer α -Blocker erst im Jahr 2010 auf dem deutschen Markt zugelassen [65]. Trotz unterschiedlicher Affinitäten zum α_{1A} -Subtyp und pharmakologischer Charaktere zeigen alle α -Blocker annähernd die gleiche Wirkung [35, 68]. Der therapeutische Effekt äußert sich in einer Verbesserung subjektiver und objektiver Beschwerden [33, 35, 63, 68-70, 72, 73]. Subjektive Beschwerden lassen sich anhand des International Prostate Symptom Score (IPSS) einschätzen, während objektive Beschwerden anhand urodynamischer Parameter, wie etwa den Harnstrahl oder –fluss (Q_{max}) erfasst werden können [33, 35, 63, 68-70, 72, 73].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass α -Blocker eine Verbesserung der Symptomatik bei LUTS bewirken, jedoch keinen Einfluss auf BPH sowie die Inzidenz von Harnverhalten nehmen [68]. Im Falle eines Symptomprogresses erfolgt der Übergang in eine Kombinationstherapie mit einem 5α -Reduktase-Hemmer [35, 68-70, 72, 73]. Die möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen der α -Blocker korrelieren mit der Dosis und sind nach dem Absetzen reversibel [35, 68]. So treten Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Diarröh, Hypotension, Nasenschleimhautschwellung, grippale Symptome und Ejakulationsstörungen auf [35, 68]. Die Hypo-

tension ist zu Beginn der Therapie am stärksten, wobei der Effekt mit der Selektivität zum α_{1A} -Subtyp abnimmt [35, 68].

5 α -Reduktase-Hemmer

Das Enzym 5 α -Reduktase bildet aus Testosteron das potentere Dihydrotestosteron (DHT), welches eine 4-5fach höhere Affinität zum Androgenrezeptor als Testosteron hat [35]. Die Aktivierung von Androgenrezeptoren durch DHT ist der treibende Faktor für die Entstehung von BPH sowie des Prostatawachstums [35, 68]. Durch die Tatsache, dass eine BPH oft mit Wachstum der Prostata einhergeht, führt die Zunahme des Prostata-Volumens (BPE) zur urethralen Obstruktion (BPO), was schließlich obstruktive Symptome hervorruft (BOO) [68]. Nach Verabreichung von 5 α -Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs) wird der Stimulus von DHT auf die Prostata gehemmt, womit ein irreversibler Zelluntergang durch enzymatisch gesteuerte Induktion der Apoptose eingeleitet wird, was zu einer Verminderung des Prostata-Wachstums bzw. -Volumens und somit zur Verbesserung von Symptomen führt [35].

Zur Behandlung obstruktiver Symptome bei Patienten mit BPS stehen mit Dutasterid und Finasterid zwei verschiedene 5 α -Reduktase-Inhibitoren zur Verfügung [33, 35, 68-70, 72, 73]. Die erwünschte therapeutische Wirkung tritt erst nach etwa 3 bis 6 Monaten ein [33, 35, 69, 70, 72, 73]. Beide Medikamente zeigen in Studien nach 6-monatiger kontinuierlicher Therapie eine Verminderung der LUTS-Beschwerden um 30 %, bei gleichzeitiger Senkung des Prostatavolumens um bis zu 25 % [33, 35, 69, 70, 72, 73]. Bei weiterer kontinuierlicher Einnahme kommt es im Verlauf zu einer weiteren Verminderung des Prostatavolumens [68].

Finasterid und Dutasterid zeigen eine ähnliche therapeutische Wirksamkeit [33, 35, 69, 70, 72, 73]. Der selektive, irreversible Inhibitor Finasterid zeigt eine starke Affinität zu der 5 α -Reduktase Typ 2, die vor allem im Stroma- und den Basalzellen der Prostata exprimiert wird [35]. Dagegen ist Dutasterid ein dualer 5 α -Reduktase-Inhibitor, der neben dem Isoenzym 5 α -Reduktase Typ 2 auch die 5 α -Reduktase Typ 1 hemmt [35]. Während der Behandlung mit 5-ARIs zeigte sich, dass Patienten mit einem Prostataausgangsvolumen von mehr als 30 ml (Dutasterid) bzw. 40 ml (Finasterid) am meisten profitieren [35, 68]. Die Effektivität von 5-ARIs fiel im direkten Stu-

dienvergleich zu α -Blockern hinsichtlich der Reduktion von LUTS und der Verbesserung des Harnstrahls geringer aus [35]. Im Hinblick auf das Auftreten von Harnverhalten und Notwendigkeiten von Prostataoperationen zeigen die 5-ARIs eine klare Überlegenheit gegenüber den α -Blockern [35, 68].

Die Einnahme von 5-ARIs weist insgesamt ein geringes Nebenwirkungsprofil auf. Zu den gängigsten Nebenwirkungen zählen Libidoverlust, erektilie Dysfunktion, Gynäkomastie sowie eine Abnahme des Ejakulatvolumens [35, 68]. In Follow-up-Studien war nach einem Jahr Therapie lediglich noch eine Reduktion des Ejakulatvolumens nachweisbar, was jedoch im Hinblick auf die Lebensqualität und Wohlbefinden der Behandelten keine relevante Rolle spielte [35].

Anticholinergika

Die Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten (Anticholinergika) beim Syndrom der überaktiven Blase (OAB) bzw. irritativen Speichersymptomen ist bei Männern ohne BPO zugelassen [60, 62, 68]. Die Behandlung von Entleerungsstörungen bei Männern mit BPO durch Anticholinergika galt lange Zeit als obsolet und kontraindiziert, da unter Behandlung bei Vorhandensein einer BPO ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz von Harnverhalten vermutet wurde, was jedoch in jüngeren Studien nicht bestätigt werden konnte [35, 68]. In Studien zeigten sich eine Miktionsfrequenzabnahme sowie eine Besserung der Urge-Symptomatik mit Nykturie [68]. Allerdings scheint die Effektivität dieser Therapieoption stark begrenzt zu sein. So brechen 30-45 % der Patienten die Therapie ab, da die gewünschten Wirkungen ausbleiben bzw. die Erwartungen nicht erfüllen [75]. Die zugelassenen Anticholinergika zur Behandlung von Blasenspeichersymptomen zeigen ein ähnliches Wirkspektrum [62]. Zu den in Deutschland zugelassenen Medikamenten gehören Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosiumchlorid [35, 62]. Das Nebenwirkungsspektrum zeigt sich durch Mund- und Rachentrockenheit, Obstipation, Schwindel, Akkomodationsstörungen und Symptome einer Nasopharyngitis [68].

Kombinationstherapie

Da bei der Behandlung der LUTS verschiedene Medikamente zum Einsatz kommen, die auch unterschiedliche Angriffspunkte haben, kann die kombinierte Therapie die Wirksamkeit der Therapie steigern und die Progression der Erkrankung senken lassen [35].

Wenn eine Monotherapie mit α_1 -Blocker nicht mehr ausreichend ist (z. B. bei Symptom-Progression nach mehrjähriger Anwendung) sollte eine Kombinationstherapie erfolgen [35, 68-70, 72, 73]. Im klinischen Alltag hat sich in erster Linie die Kombination zwischen α_1 -Blockern mit 5 α -Reduktase-Hemmern etabliert [35, 68]. Bei der kombinierten Behandlungsoption konnten nach einjähriger Anwendung der Kombination aus α_1 -Blockern und 5-ARI keine Verbesserungen der LUTS gegenüber einer Monotherapie mit α_1 -Blockern festgestellt werden [35, 69, 70, 72, 73]. Eine signifikante Verbesserung der Symptome bei LUTS konnten erst nach langfristiger Anwendung beobachtet werden [35, 68-70, 72, 73]. Das Nebenwirkungsspektrum ist im Vergleich zur Monotherapie höher, da sich die Nebenwirkungen beider Medikamente addieren [35, 68].

Phytopharmaka

Der Einsatz von Phytopharmaka zur Behandlung von LUTS ist immer noch umstritten, obwohl sich eine geringe, aber signifikante Verbesserung der LUTS durch randomisierte kontrollierte Studien ermitteln lies [35, 68, 72, 76, 77]. Trotz dieser Skepsis und obwohl die Kosten nicht mehr von den Krankenkassen erstattet werden, erfreuen sich Phytopharmaka großer Beliebtheit, was wiederum den immensen Leidensdruck und die damit verbundene Problematik der LUTS verdeutlicht [68]. Der Einsatz von Phytopharmaka erfolgt vor allem bei milder bis moderater Symptomatik, und ist im Vergleich zur verschreibungspflichtigen medikamentösen Therapie nebenwirkungsärmer [68]. Zur Behandlung der LUTS mit Phytopharmaka, bei denen eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, stehen in Deutschland Präparate aus Kürbisamen (ProstaFinkTM), das südafrikanische Stargras (HarzolTM, AzuprostataTM), Roggenpollen (CerniltonTM) und Brennnesselwurzeln (BazotonTM) zu Verfügung [68].

Eine ausdrückliche Empfehlung zur Behandlung von LUTS wird weder in den deutschen noch in den internationalen Leitlinien gegeben [68, 73].

1.5.3 Neue medikamentöse Optionen

In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Optionen zur medikamentösen LUTS-Therapie zugelassen. Diese umfassen Inhibitoren für die Phosphodiesterase-5 (PDE5), Agonisten für den β_3 -Adrenozeptor, sowie Botulinum Toxine. Diese werden im Folgenden kurz dargestellt.

Phosphodiesterase-5- (PDE5-) Inhibitoren

Der PDE5-Inhibitor Tadalafil wurde vor Kurzem zur Behandlung obstruktiver Symptome bei Patienten mit BPH zugelassen [73, 78]. Der Vorteil von Tadalafil im Vergleich zu anderen PDE5-Hemmern zur Behandlung von LUTS ist die lange Halbwertszeit, was eine einmal tägliche Vergabe möglich macht [78].

Die PDE5-Hemmung führt zur Akkumulation des second messenger cGMP in der glatten Muskulatur des unteren Harntraktes. Der zelluläre Botenstoff cGMP ist der Effektor von Stickstoffmonoxid (NO), und vermittelt eine Relaxation der glatten Muskulatur. Aus diesem Grund kommt es durch die Verabreichung von PDE5-Inhibitoren zur Verbesserung der BPO und der LUTS [79]. Die Wirksamkeit von Tadalafil ist vergleichbar mit der Wirksamkeit von α_1 -Blockern [80]. Besonderes Augenmerk gilt den möglichen Interaktionen von PDE5-Hemmern mit anderen Medikamenten [73]. Um gefährliche Interaktionen zu verhindern sollten Patienten, die mit PDE5-Inhibitoren behandelt werden, keine Nitrat-, keine Kaliumkanal-Blocker, keine Vasodilatatoren (Nicroandil) oder α_1 -Blocker wie etwa Doxazosin und Terazosin einnehmen [73]. Als weitere Kontraindikation gelten eine instabile Angina pectoris, ein Herzinfarkt (<3 Mon.), ein Schlaganfall (<6 Mon.), eine Herz-, Leber- und Niereninsuffizienz sowie ein schlecht eingestellter Bluthochdruck [73].

β₃-Adrenozeptoren-Agonisten

Im menschlichen unteren Harntrakt wird die Relaxation des glattmuskulären Gewebes überwiegend über die β₂- und β₃-Adrenozeptoren vermittelt, während die Funktion und Expression des β₁-Adrenozeptors eine nur untergeordnete Rolle spielt [64, 81]. Die β-Adrenozeptoren wirken auf die Blase indem sie die Störungen der Urinspeicherung verbessern, wobei ihre Funktion an der Prostata und der Harnröhre noch nicht ganz verstanden ist [64, 81]. Der β₃-Adrenozeptor stellt in der Blase den größten Teil der β-Adrenozeptor-Population dar, und führt hier zur glattmuskulären Relaxation [81]. Der β₃-Adrenozeptor-Agonist Mirabegron wurde aufgrund von Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung der OAB zugelassen [82, 83]. Dennoch sollte man beachten, dass Langzeit-Erfahrungen mit Mirabegron noch ausstehen.

Botulinum Toxin (BTX)

Die sieben unterschiedlichen Serotypen A-G des Botulinum Neurotoxins sind Proteine des Erregers *Clostridium botulinum* [84]. Das Toxin unterbricht die Neurotransmission an den neuro-muskulären Synapsen, indem es die präsynaptische Acetylcholin Freisetzung inhibiert [84]. Der Einsatz des Botulinum Toxins Typ-A (BTX-A), insbesondere das Onabotulinumtoxin-A (BoNT-ONA, „botox“) im unterem Harntrakt, gewinnt immer mehr an Bedeutung. Obwohl die intraprostatische Applikation von „Botox“ noch kontrovers diskutiert wird, ist die Applikation in der Blase als Therapieoption zur Behandlung der OAB zugelassen [85-87]. BoNT-ONA wird als „second-line“ Therapieoption bei Behandlung von neurogener Blasenhyperaktivität eingesetzt und stellt eine Alternative zur herkömmlichen anticholinergen Therapie dar [85].

1.5.4 Nicht-medikamentöse Therapieoptionen

Neben den medikamentösen Therapieoptionen bestehen ergänzend noch eine Reihe von nicht-medikamentösen Optionen bei Behandlung des BPS. Dabei können das kontrollierte Zuwarten und die minimalinvasiven Methoden hervorgehoben werden

[68]. Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Beschwerden mit oder ohne Lebensqualitäts einschränkung (IPSS <7) ist meist keine aktive Therapie erforderlich [68]. Aufgrund der langsamen Progredienz des BPS können in frühen Stadien durch kontrolliertes Zuwarten („Watchful Waiting“) sowie verhaltenstherapeutische Maßnahmen intermittierend auftretende Symptome von beschwerdearmen oder beschwerdefreien Intervallen gestoppt werden [35, 68]. Laut Berichten von Flanigan et al. waren 64 % der Patienten nach 5 Jahren mit dieser Therapieoption des kontrollierten Abwartens zufrieden [88]. Allerdings sollte bedacht werden, dass der individuelle Verlauf bei einzelnen Patienten verschieden ist, weswegen die Patienten über die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen aufgeklärt werden sollten [68]. Bei der Behandlung von Patienten, bei denen die medikamentöse Therapie keine Besserung mehr zeigt, bieten sich als Option minimal-invasive Eingriffe an [68].

Die chirurgische Behandlung des BPS umfasst mehrere operative Techniken [71]. Die in Deutschland angewandten Verfahren sind die transurethrale Prostataresektion (TUR-P), die offene Prostataoperation (Adenomenukleation), die transurethrale Prostatainzision (TUIP) sowie unterschiedliche Laserverfahren [71]. Die TUR-P, bei der man über die Harnröhre das periurethrale Gewebe der Prostata reseziert, galt jahrelang als Goldstandard, ist jedoch mittlerweile durch andere Verfahren verdrängt worden [35, 68, 71]. Bei den meisten der genannten Verfahren erfolgt eine Ablation von Prostata-Gewebe („Ausschälen“), was zu einer Verminderung der BOO, und somit zu einer Verbesserung von Miktion und Symptomen führt [35].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es heutzutage keine Standardtherapie mehr gibt, die bei jedem Patienten bzw. jeder Patientengruppe angewandt wird und dort zu ähnlichen Ergebnissen führt. Gemeinsam mit dem Patienten wird heute aus unterschiedlichen Behandlungsoptionen, die individuell am besten passende Option ausgewählt.

Transurethrale Prostataresektion (TUR-P)

Die Transurethrale Prostataresektion (TUR-P) stellt den Goldstandard in der instrumentellen BPS-Therapie dar [71]. Die TUR-P ist zudem die am häufigsten durchge-

führte chirurgische Operation in der Urologie. Zudem gilt sie weiterhin als Referenzverfahren, mit dem andere Methoden verglichen werden.

Bei der klassischen TUR-P wird eine Drahtschlinge durch den Urether eingeführt, und mittels Applikation von monopolarem Strom das hyperplastische Prostatagewebe schrittweise abgetragen [39, 42]. Die Effizienz dieser Methode ist gut dokumentiert, so liegen die Reinterventionsraten bei bis zu 6 % nach einem Jahr, bis zu 12 % nach fünf und bis zu 16 % nach acht Jahren [71]. In weiteren randomisierten Kontrollstudien ließen sich eine Verbesserung der Symptomatik und damit eine Steigerung der Lebensqualität in bis zu 70 % eruieren [71]. Bei den Komplikationen eines derartigen Eingriffs stehen die peri- und postoperativen Blutungen im Vordergrund, wobei das Transfusionsrisiko mit dem Resektionsgewicht steigt [71]. Das Auftreten des gefürchteten TUR-Syndroms (d. h. der systemischen Einschwemmung und Aufnahme niederosmolarer Spülösung) wird mit einer Inzidenz von 1,1 % angegeben, wobei das Risiko mit dem Resektionsgewicht steigt [71]. Als weitere Komplikation gelten Harnwegsinfektionen, die mit einem Risiko von 3,7 % angegeben werden. Die Letalität im Zusammenhang mit einer TURP liegt bei 0,09 % [71].

Weitere bedeutende Risiken sind eine bei bis zu 2,5 % der Behandelten vorkommende Harninkontinenz, eine Harnröhrenstriktur in bis zu 7 % der Fälle und das Auftreten von retrograden Ejakulationen in bis zu 80 % der Fälle [89]. Dementsprechend gibt es große Bestrebungen bei der Suche nach neuen modifizierten Techniken, mit dem Ziel, die Morbidität der TURP zu minimieren.

Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)

Die Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) ist bei jüngeren, sexuell aktiven Männern zu empfehlen, die insgesamt ein Prostatavolumen von < 30 ml aufweisen. Bei diesem Verfahren wird über die Harnröhre kein Gewebe entfernt, sondern lediglich die Prostata und der Blasenhals inzidiert. Die Studienlage bestätigt, dass sich bei angebrachter Indikationsstellung der TUIP annähernd gleiche Ergebnisse wie bei der TURP zeigen [39]. Der Vorteil der TUIP liegt sicherlich in dem geringen Nebenwirkungsprofil, allerdings ist das Risiko einer Reinterventionen nach zehn Jahren mit rund 16 % relativ hoch [39].

Adenomenukleation

Die offene Adenomenukleation ist das älteste operative Verfahren, um ein BPS zu behandeln. Der bevorzugte Zugangsweg ist entweder transvesikal oder retropubisch [71]. Trotz der Tatsache, dass die neuen transurethralen Verfahren in den Vordergrund rücken, stellt die Adenomenukleation bei großen Prostatavolumen eine hervorragende Therapieoption dar. Als weitere Indikationen gelten pathologische Blasendivertikel, Blasenkonkremente oder Leistenhernien. In Langzeitstudien konnte signifikant eine Verbesserung der Lebensqualität, des Harnstrahls und des Restharnvolumens gezeigt werden [71]. Als mögliche Komplikation eines solchen Eingriffes nehmen die Harnröhrenstriktur und Meatusstriktur sowie die Blasensklerose eine wichtige Rolle ein [71]. Die Reoperationsrate betrug insgesamt 3,9 % [71]. Langzeitdaten zeigten im Vergleich zu TUR-P zudem ein niedrigeres Morbiditätsrisiko sowie ein Mortalitätsrisiko von 0,2 % [71].

Laserverfahren

Laserverfahren sind indiziert, wenn das höhere Morbiditätsrisiko einer TURP nicht vertretbar ist oder die Operation für den Patienten unzumutbar erscheint. Die Ergebnisse fallen besser aus als im Vergleich zur medikamentösen Therapie [39]. Der Erfolg der Therapie lässt sich mit der TURP vergleichen, bei niedrigerer Morbiditätsrate [71]. Folgende Laserverfahren haben klinische Relevanz und kommen bevorzugt zum Einsatz: die interstitielle Laserkoagulation, Laserresektion/-enukleation der Prostata und die Laservaporisation der Prostata [39, 71].

1.6 Glatte Muskulatur und α_1 -Adrenozeptoren in der Prostata

Die glattmuskuläre Kontraktion im Stroma der Prostata nimmt wie oben bereits beschrieben eine herausragende Rolle in der Pathophysiologie von LUTS ein (Abb. 2).

1.6.1 Glatte Muskulatur der Prostata

Bei der BPH stellt das Stroma häufig den größten Anteil des Prostatavolumens dar. Das Stroma der humanen Prostata besteht aus glatten Muskelzellen, Fibrozyten und Bindegewebe [2, 90]. Die glatten Muskelzellen machen bis zu 40 % des zellulären Prostatavolumens aus [35].

Ebenso wie die quergestreifte Muskulatur ist auch die glatte Muskulatur mesodermalen Ursprungs. Allerdings unterliegt sie nicht der willkürlichen Motorik, sondern der Kontrolle des vegetativen Nervensystems. Die Regulation des Tonus und damit auch die Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur werden über sympathische Efferenzen des vegetativen Nervensystems unter Ausschüttung von adrenergen Neurotransmittern bewerkstelligt [63]. Dabei wird die Kontraktion und die Tonusregulation über die Aktivierung postsynaptischer α_1 -Adrenozeptoren vermittelt [52].

Im Organbad lässt sich durch sog. „myographische Messungen“ an isolierten Gewebepräparaten die glattmuskuläre Kontraktion messen [91-96]. Durch Zufügen von exogenen Mediatoren lässt sich künstlich eine Kontraktion solcher Gewebe induzieren [91-96]. Beispielsweise lösen Noradrenalin oder der α_1 -Adrenozeptor-Agonist Phenylephrin eine Kontraktion von isoliertem, humanem Prostata-Gewebe aus [91-96].

Aufgrund der Bedeutung der glattmuskulären Kontraktion für die Pathophysiologie und Therapie von LUTS, in Kombination mit der hohen Inzidenz und demographischen Bevölkerungsentwicklung, kommt ihrem Verständnis eine hohe Bedeutung zu. Daher sind experimentelle Studien, in denen neue Strategien zur Hemmung der Prostata-Kontraktion erarbeitet werden, von enormem Interesse.

1.6.2 α_1 -Adrenozeptoren im Prostata-Gewebe

Es sind drei verschiedene Subtypen des α_1 -Adrenozeptors bekannt. Die Subtypen werden als α_{1A} -, α_{1B} - und α_{1D} -Adrenozeptor bezeichnet, und durch verschiedene Gene kodiert [63, 64, 97].

In zahlreichen Studien, die sich mit der mRNA- und Proteinexpression sowie den Ligandenbindungen befassten, wurden die Verteilung und Präsenz der unterschiedli-

chen Subtypen untersucht. Prinzipiell lassen sich im humanen Prostatagewebe alle drei Subtypen nachweisen, jedoch scheint es, dass der α_{1A} -Subtyp hier mit Abstand am stärksten exprimiert wird [53, 63, 98, 99]. Es wird außerdem angenommen, dass über diesen Subtyp die adrenerge Tonuserhöhung im Gewebe der humanen Prostata vermittelt wird [53, 63, 97-99]. In einer Studie zur mRNA-Expression zeigte sich, dass die drei Subtypen $\alpha_{1A} : \alpha_{1B} : \alpha_{1D}$ in der humanen Prostata in einem Verhältnis von etwa 70 : 0 : 30 stehen [63, 97, 99]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren, wobei mRNA-Verhältnisse von etwa 85:1:14 im hyperplastisch, veränderten Prostatagewebe, bzw. 63:1:31 im normalen, nicht-hyperplastischem Prostatagewebe beschrieben wurden ($\alpha_{1A} : \alpha_{1B} : \alpha_{1D}$) [63, 99]. In immunohistochemischen Verfahren zum Nachweis der Proteinexpression konnten alle drei Subtypen im humanen Prostatagewebe detektiert werden. Anhand dieser Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass α_{1D} -Adrenozeptoren vorrangig auf die intraprostatischen Blutgefäße beschränkt sind [100]. Die Expression von α_{1B} -Adrenorezeptoren wurde dagegen ausschließlich im Drüsenepithel beobachtet [100]. Der vorherrschende α_{1A} -Adrenozeptor wurde deutlich im Stroma des prostatichen Gewebes exprimiert [52, 63, 100, 101]. Durch Untersuchungen mit radioaktiv markierten, Subtyp-spezifischen Liganden konnten die Daten zur mRNA- und Protein-Expression der drei α_1 -Adrenozeptoren-Subtypen im humanen Prostatagewebe bestätigt werden [64].

In weiteren Untersuchungen wurden in myographischen Organbadversuchen die Effekte von Subtyp-spezifischen Antagonisten auf die α_1 -adrenerge Kontraktion untersucht. Hierbei bestätigte sich, dass der α_{1A} -Subtyp die entscheidende Rolle bei der adrenergen Kontraktion des humanen Prostatagewebes einnimmt [64, 97, 99].

Es wurde jedoch festgestellt, dass sich die Verhältnisse des α_1 -Adrenorezeptors in anderen Arten (z. B. in den weit verbreiteten Nagetier-Modellen) anders darstellen als beim Menschen [64]. Dies betrifft das Vorkommen der verschiedenen Subtypen und deren intraprostatische Verteilung, und die Beteiligung der verschiedenen Subtypen an der adrenergen Kontraktion.

Weiterhin ist davon auszugehen, dass innerhalb der Arten Unterschiede zwischen den verschiedenen Organsystemen vorliegen. Im kardiovaskulären System, in dem die α_1 -Adrenorezeptoren eine wichtige Funktion einnehmen, unterscheidet sich das Verhältnis der Subtypen von dem der Prostata erheblich [53, 74]. Darüberhinaus

hängen im kardiovaskulären System die prozentuellen Anteile der Subtypen vom Gefäßbett und Alter ab [53, 74].

1.6.3 Mechanismus der α 1-adrenergen Kontraktion

Die glattmuskuläre Kontraktion basiert auf dem Zusammenspiel von Myosin und Aktin [63, 102-104]. Zur Interaktion der beiden Proteine kommt es nur dann, wenn die sogenannten leichten Ketten des Myosins („myosin light chains“, MLC) in phosphoryliertem Zustand vorliegen [63, 105-107]. Folge einer MLC-Phosphorylierung ist daher die Kontraktion der glatten Muskulatur. Die Regulation der MLC-Phosphorylierung erfolgt über die Aktivität zweier Enzyme, der MLC-Kinase und der MLC-Phosphatase (Abb. 3) [63]. Über Änderungen der MLC-Kinase- bzw. -Phosphatase-Aktivität kann der Tonus der glatten Muskulatur kontrolliert werden [63, 105-107].

Neben der MLC-Phosphorylierung existieren jedoch weitere Mechanismen, die ebenfalls unabdingbare Voraussetzungen für die Kontraktion der glatten Muskulatur darstellen [63]. Eine entscheidende Rolle spielt beispielsweise die Aktin-Polymerisation, und die Organisation der Aktin-Filamente [63]. Damit eine Kontraktion erfolgen kann, muss Aktin in polymerisierter Form („filamentöser Zustand“) vorliegen [63]. Zur Kraftentwicklung durch die glatten Muskelzellen ist weiterhin eine korrekte Anheftung der Aktinfilamente an die Zellmembran, bzw. der Membranen an die extrazelluläre Matrix erforderlich [108-110].

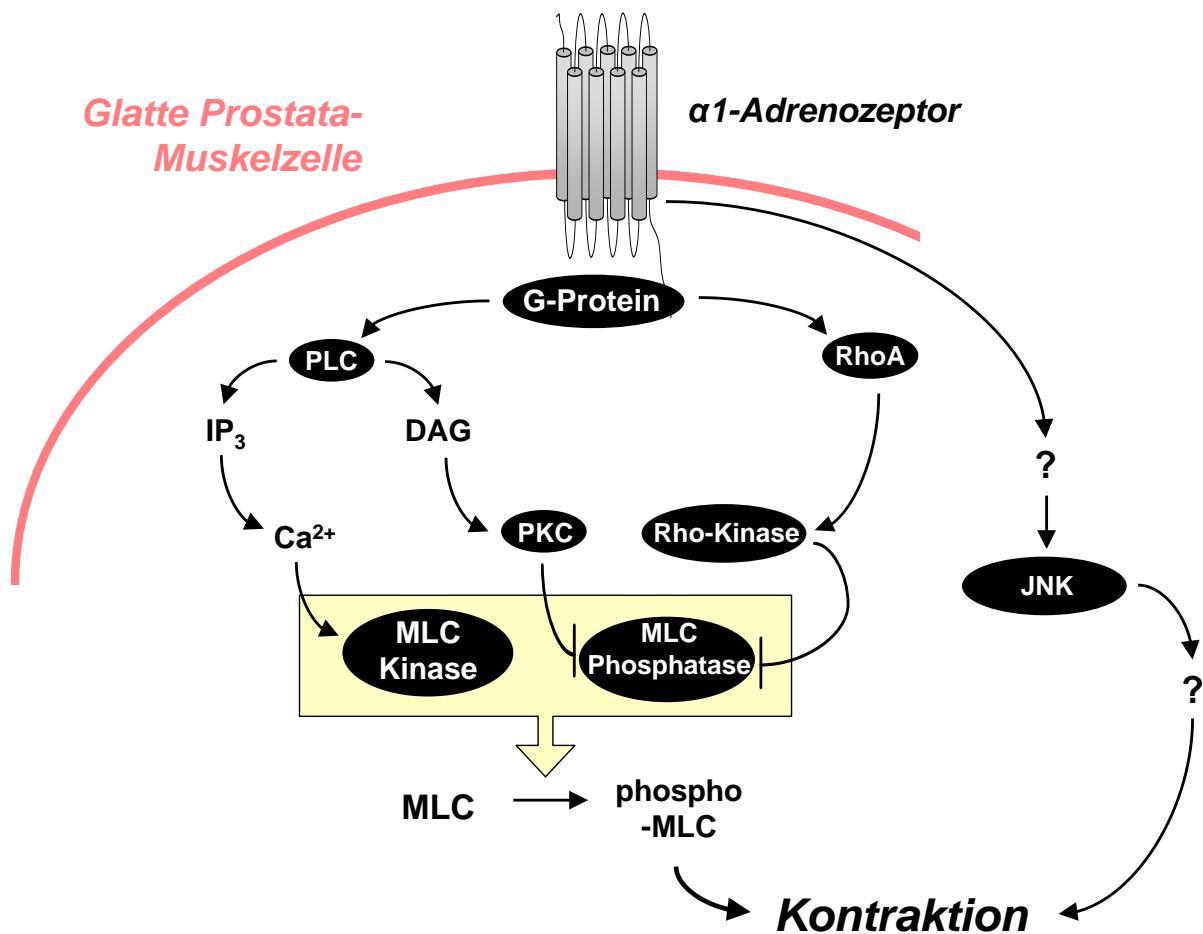


Abb. 3: Kontraktion glatter Muskelzellen in der Prostata. Die Stimulation von α₁-Adrenozeptoren führt über die Aktivierung verschiedener intrazellulärer Signalwege zur Kontraktion. Zum einen kommt es zu einer G-Protein-vermittelten Aktivierung der Phospholipase C (PLC), was zur Bildung der second messenger IP₃ und DAG führt. IP₃ löst einen Einstrom von Ca²⁺ ins Zytosol aus. Die resultierende Erhöhung der Ca²⁺-Konzentration und folgende Calmodulin-Aktivierung aktiviert die Myosin-Leichtketten- (MLC-)Kinase, was eine Erhöhung der MLC-Phosphorylierung zur Folge hat. Letzteres ist unbedingte Voraussetzung für die Kontraktion. Gleichzeitig führt eine Inaktivierung der MLC-Phosphatase ebenfalls zu einer Erhöhung der MLC-Phosphorylierung. Dies erfolgt durch eine DAG-vermittelte PKC Aktivierung, und durch eine G-Protein-vermittelte Aktivierung des RhoA/Rho-Kinase-Signalweges.

Im Labor des Promovenden wurde kürzlich gezeigt, dass auch die α_1 -adrenerge Aktivierung der JNK kritisch an der Kontraktion beteiligt sind. Die exakten Mechanismen der JNK-vermittelten Kontraktion sind jedoch noch unbekannt.

Die Aktivierung der MLC-Kinase und die gleichzeitige Hemmung der MLC-Phosphatase führen also zur Kontraktion des glattmuskulären Prostatagewebes [63, 105-107]. Bei der α_1 -adrenergen Kontraktion kommt es durch die Aktivierung der α_1 -Adrenozeptoren zu einer Zunahme der MLC-Kinase-Aktivität, und gleichzeitig zu einer Hemmung der MLC-Phosphatase-Aktivität [63, 104]. Dies führt zu einer Zunahme der MLC-Phosphorylierung, und so zur Kontraktion. Daran sind verschiedene intrazelluläre Signalwege beteiligt, die im Folgenden vorgestellt werden.

α_1 -Adrenozeptoren und G-Proteine

Die α_1 -Adrenorezeptoren sind G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren, die mit ihren sieben Domänen die Zellmembran durchziehen (Abb.3). Die Aktivierung von α_1 -Adrenorezeptoren erfolgt *in vivo* durch die endogenen Liganden Noradrenalin und Adrenalin, wobei Adrenalin eine geringere Affinität zum α_1 -Adrenozeptor zugesprochen wird als Noradrenalin [104]. Noradrenalin wird in erster Linie als Neurotransmitter bei sympathischer Neurotransmission freigesetzt [52, 63, 97, 104]. Neben α_1 -Adrenozeptoren aktiviert Noradrenalin auch α_2 - und β -Adrenozeptoren. Daher werden in der Forschung zur Untersuchung des α_1 -Adrenorezeptors oft auch selektive α_1 -Agonisten verwendet, insbesondere Phenylephrin oder Methoxamin.

Auf der intrazellulären Seite sind α_1 -Adrenorezeptoren an membranständige heterotrimere G-Proteine gebunden (Abb. 3) [63]. Diese nehmen im weiteren Verlauf eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktion ein. Diese Rezeptor-assoziierten G-Proteine sind aus drei Untereinheiten zusammengesetzt, nämlich aus einer großen α -Untereinheit sowie jeweils einer kleineren β - und γ -Untereinheiten [52, 63, 104]. Es sind mehrere Formen der α -Untereinheit bekannt, die am α_1 -Adrenozeptor angekoppeln können. Dabei handelt es sich um $\text{G}\alpha_{q/11}$, $\text{G}\alpha_{12}$ und $\text{G}\alpha_{13}$ [63, 104-107].

Wenn nun ein Ligand am α_1 -Adrenozeptor bindet, kommt es zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, was eine sofortige Dissoziation des G-Protein-Komplexes vom α_1 -Adrenozeptoren auslöst [63]. Anschließend findet eine weitere Dissoziation

der einzelnen Unterheiten des G-Protein-Komplexes voneinander statt [63]. Dabei kommt es zur Abspaltung der $\text{G}\alpha$ -Untereinheit von den restlichen zwei $\text{G}\beta$ - und $\text{G}\gamma$ -Untereinheiten [52, 63, 104-107].

Die $\text{G}\alpha$ -Untereinheiten aktivieren nach ihrer Abspaltung intrazelluläre Effektoren. Zwei wichtige Effektoren, die Phospholipase $\text{C}\beta$ (PLC) und die monomere RhoA-GTPase (Abb. 3), sind während der Signaltransduktion von besonderer Bedeutung für die Kontraktion [52, 63, 104-107]. Dies wird im Folgenden genauer erläutert.

PLC/Calcium-vermittelte Kontraktion

Nach der Rezeptor-Aktivierung durch Andocken eines Liganden und der Abspaltung der G-Protein-Untereinheiten kommt es über $\text{G}\alpha_{q/11}$ zur Aktivierung der Membranständigen Phospholipase $\text{C}\beta$ (PLC β) (Abb. 3) [63]. In Folge dieser PLC-Aktivierung kommt es zur Bildung der beiden „second-Messenger“ Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) eingeleitet durch Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP_2) (Abb. 3) [52, 63, 102, 104-107].

Anschließend führt das gebildete IP_3 zur Freisetzung von Calcium-Ionen (Ca^{2+}) aus dem zelleigenen Calciumspeicher, dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) (Abb. 3) [63, 102]. Auf diesem Wege kommt es zu einer Erhöhung der zytosolischen Calciumkonzentration, was umgehend zur Depolarisation der Zelle führt. Hierdurch kommt es zur Öffnung spannungssensitiver Calciumkanäle, der sogenannten L-Typ Ca^{2+} -Kanäle in der Zellmembran [63, 102]. Die Folge ist ein kapazitativer Einstrom von Ca^{2+} , dem Konzentrationsgefälle von extrazellulär ins Zellinnere folgend, und die Interaktion des eingeströmten Ca^{2+} mit Calmodulin [63, 102]. Sobald Ca^{2+} am Calmodulin bindet, wird eine Konformationsänderung des Calmodulin veranlasst, wodurch es zur Interaktion mit der MLC-Kinase und schließlich deren Aktivierung kommt (Abb. 3) [52, 63, 102, 104-107]. Die auf diese Weise aktivierte MLC-Kinase ist für die Kontraktion verantwortlich (Abb. 3).

RhoA/Rho-Kinase vermittelte Kontraktion

Bei der kontaktilen Signaltransduktion stellt RhoA aus der Proteininfamilie der kleinen monomeren Ras GTPasen einen weiteren wichtigen Effektor dar. Neben den RhoA,

RhoB und RhoC gehören der Proteinfamilie der GTPasen auch die Ras, Raf oder Rab an. Die Funktion von RhoA ist vielfältig, denn neben der Kontraktion ist es auch bei der Zellproliferation sowie Zellmigration, Bildung von Stressfasern und der Apoptose von entscheidender Bedeutung [63, 102]. Die Regulation der RhoA-Aktivität wird von den Faktoren RhoGEF (guanine nucleotide exchange factor), RhoGAP (GTPase-activating protein) und dem RhoGDI (GDP dissociation inhibitor) übernommen [102]. Die über RhoA-vermittelte Kontraktion ist auf die Aktivierung der Rho-Kinase zurückzuführen (Abb. 3) [52, 63, 102, 104-107]. Anschließend an die Aktivierung von α_1 -Adrenozeptoren kommt es durch die freigesetzten $\text{G}\alpha$ -Untereinheiten zur Aktivierung von RhoA, parallel zur Aktivierung der PKC [63, 102].

Diese Aktivierung von RhoA erfolgt als erstes durch einen Austausch von Rho-gebundenem Guanosindiphosphat (GDP) gegen Guanosintriphosphat (GTP), und zweitens über die Translokation des Proteins aus dem Zytosol zur Membran hin [52, 102, 104-107, 111].

Das inaktive RhoA hat GDP gebunden und wird unter anderem durch RhoGDI im Zytosol fixiert [102]. Der Austausch von GDP gegen GTP kommt unter Beteiligung von RhoGEFs zustande, und geht mit einer Trennung vom RhoGDI einher [102]. Nach der Trennung kommt es sogleich zur Translokation zur Zellmembran, womit die RhoA-Aktivierung abgeschlossen ist, und nun die Rho-Kinase aktiviert werden kann [102, 104-107].

Die Rho-Kinase führt über zwei verschiedene Mechanismen zur Hemmung der MLC-Phosphatase, und so zur Kontraktion der glatten Muskulatur (Abb. 3) [63, 102, 104-107]. Beim ersten Mechanismus reduziert die Rho-Kinase die Substratbindung der MLC-Phosphatase, indem eine Untereinheit der Substrat-bindenden Untereinheit der MCL-Phosphatase (myosin phosphat target subunit 1, MYPT1) an der Aminosäure Threonin 969 phosphoryliert wird [104-107]. Die MLC-Phosphatase ist ein aus drei Untereinheiten bestehendes Holoenzym bzw. ein Heterotrimer. Neben der MYPT1-Untereinheit setzt sich die MLC-Phosphatase aus der PP1c (Phosphatase-Untereinheit) und einer dritten Untereinheit zusammen, deren Funktion noch nicht geklärt ist [52, 104-107]. Neben der Phosphorylierung des MYPT1 kann die MLC-Phosphatase zusätzlich durch Rho-Kinase-vermittelte Aktivierung von CPI-17 (PKC-potentiated inhibitor Protein 17 kDa) gehemmt werden [63, 102, 104-107]. Ausser

durch die Rho-Kinase wird (wie unten beschrieben) auch durch Aktivierung der Protein-Kinase C (PKC) eine Hemmung der MLC-Phosphatase erzielt [52, 63, 102, 104-107].

Die Bedeutung der Rho-Kinase für die Rezeptor-induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur im unteren Harntrakt, und auch im kardiovaskulären System zeigten verschiedene experimentelle Studien, in denen die Effekte von Rho-Kinase-Inhibitoren untersucht wurden. In Organbad-Versuchen an isolierten Geweben führten verschiedene Inhibitoren der Rho-Kinase, wie etwa Fasudil oder Y-27632, zu einer vollständigen Hemmung der Agonisten-induzierten Kontraktion [93, 104, 111-114].

PKC-vermittelte Kontraktion

Bei der PLC-vermittelten PIP₂-Hydrolyse entstehen simultan die beiden „second messenger“ IP₃ (siehe oben) und DAG (Diacylglycerol) [63, 102, 105-107]. DAG aktiviert nach seiner Bildung verschiedene Isoformen der Proteinkinase C (PKC) (Abb. 3) [63, 102, 105-107]. PKC führt zumindest teilweise über dieselben Mechanismen wie die Rho-Kinase zu einer Hemmung der MLC-Phosphatase: zum einen kommt es zu einer PKC-vermittelten Phosphorylierung von MYPT1, zum anderen zu einer PKC-vermittelten Aktivierung von CPI-17[52, 63, 102, 104-107].

Die beiden Hemmungswege der MLC-Phosphatase, die über Rho-Kinase und PKC verlaufen, werden oft unter dem Terminus „Calcium-Sensitisierung“ zusammengefasst. Diese Calcium-Sensitisierung steht der Ca²⁺-vermittelten Kontraktionsmechanismen über Aktivierung der MLC-Kinase gegenüber [52, 63, 102, 104-107].

JNK-vermittelte Kontraktion

Zusätzlich zu den drei etablierten Signalwegen (PLC/Ca²⁺, DAG/PKC, RhoA/Rho-Kinase) konnte im Labor des Promovenden kürzlich gezeigt werden, dass in der humanen Prostata darüber hinaus auch die c-Jun N-terminale Kinase (JNK) an der glattmuskulären Kontraktion beteiligt ist [94]. JNK wird in der nicht-malignen, humanen Prostata durch α₁-Adrenozeptoren aktiviert [94]. Inbesondere wurde im Organ-

bad eine Hemmung der α_1 -adrenergen Kontraktion beobachtet [94]. Insgesamt zeigte dies, dass JNK an α_1 -Adrenozeptoren der Prostata gekoppelt ist, und eine JNK-Aktivierung an der α_1 -adrenergen Kontraktion beteiligt ist. Ob die JNK dabei zusammen mit den bereits bekannten Mediatoren interagiert (z. B. an der Ca^{2+} -Freisetzung beteiligt ist, oder an der RhoA-Aktivierung teilnimmt), ist jedoch noch unbekannt.

1.6.4 Nicht-motorsiche Funktionen prostaticher α_1 -Adrenozeptoren

Das Wachstum der Prostata, also die statische Komponente, und die Kontraktilität oder, also die dynamische Komponente, nehmen beide entscheidende Rollen bei einer symptomatischen BPH ein [35, 52, 63]. Lange Zeit wurden beide Phänomene vollständig separat betrachtet [53]. In neuerer Zeit konnte jedoch anhand mehrerer Studien ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Wachstum und der α_1 -adrenergen Kontraktion in der humanen Prostata hergestellt werden [64, 96, 99].

Bei Ratten und Mäusen führte die chronische, wochenlange Verabreichung von Phenylephrin *in vivo* zu hypertrophen und dysplastischen Veränderungen am Prostata-Gewebe [115, 116]. Die Vermutung, dass das Prostatawachstum etwas mit der sympathischen Innervation über α_1 -Adrenorezeptoren zu tun haben könnte, wurde anhand einer Studie mit sympathektomierten Ratten postuliert [117]. Aufgrund dieser Tatsache kam man zum Schluss, dass eine Behandlung mit α_1 -Blockern das Prostatawachstum aufhalten, bzw. zu einer Regression des Stromas führen könnte [118-122]. Allerdings konnte weder im klinischen Alltag, noch in klinischen Studien bei Verabreichung von α_1 -Blockern eine Senkung des Prostata-Volumens beobachtet werden. Daher kam man zur Annahme, dass der α_1 -Adrenozeptor nur einer von mehreren Regulatoren des Prostata-Wachstums ist, und nur im Zusammenspiel mit anderen Mediatoren an der Regulation des Prostata-Wachstums beteiligt ist (Abb. 4) [63, 91]. Im Hinblick auf das Prostata-Wachstum sind Hormone wie etwa Androgene und Östrogene, sowie Wachstumsfaktoren (z. B. EGF, FGF, TGF) von großer Bedeutung [15, 41].

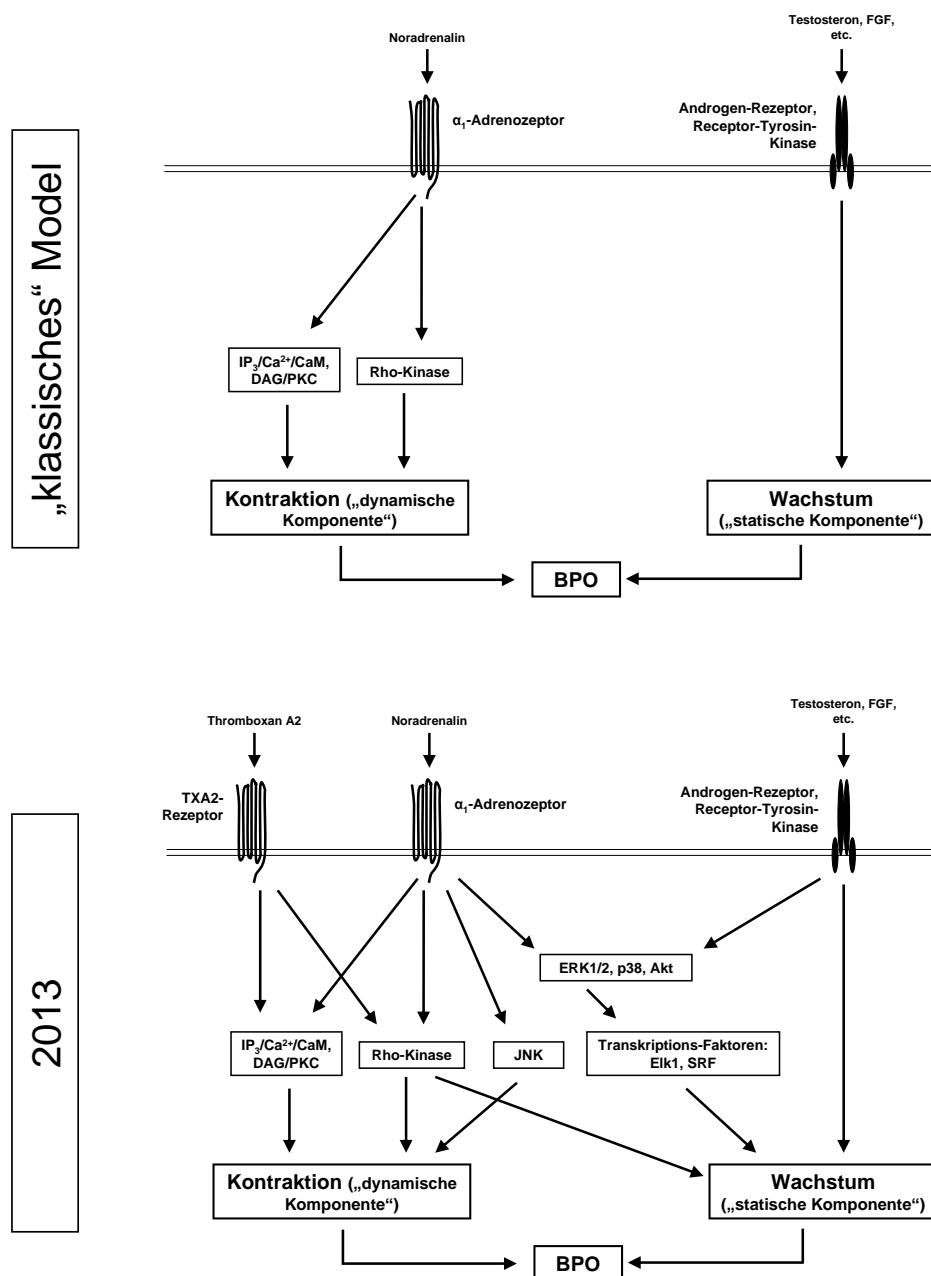


Abb. 4: Modelle zur Funktion prostatischer α_1 -Adrenozeptoren und der Kontraktion glatter Prostata-Muskulatur. In den letzten Jahren konnten neue intra- und extrazelluläre Mediatoren identifiziert werden, die an der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata beteiligt sind. So führt neben α_1 -Adrenozeptoren auch der Thromboxan-Rezeptor zur Kontraktion. Neben seiner kontraktilen Funktion aktivieren α_1 -Adrenozeptoren auch intrazelluläre Effektoren, die nicht an der Kontraktion beteiligt sind. Diese teilen sie sich vermutlich mit Wachstumsfaktoren und Hormonen.

In den letzten Jahren rückten molekulare Mechanismen in den Mittelpunkt der Forschung, welche das Wachstum der Prostata mit α_1 -Adrenozeptoren bzw. der Kontraktion verknüpfen könnten (Abb. 4). Es wurde gezeigt, dass α_1 -Adrenozeptoren in der humanen Prostata die Aktivitäten von ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase), der p38, und der Akt regulierten [91, 92, 95, 123]. Alle drei Kinasen sind wichtige Regulatoren von Wachstum, Zellzyklus, Proliferation und Differenzierung der Zelle [124, 125]. Neben diesen Kinasen aktivieren α_1 -Adrenozeptoren in der Prostata auch die Transkriptions-Faktoren Elk1 und SRF (serum response factor) [126]. Die prostatichen α_1 -Adrenozeptoren teilen sich diese nicht-motorischen Effektoren vermutlich mit Rezeptoren für Wachstumsfaktoren und Hormone (Abb. 4) [63]. Viele dieser Erkenntnisse wurden im Labor des Promovenden erarbeitet.

Unabhängig von den molekularen Details und Ergebnissen dieser Studien wurde dadurch jedoch klar, dass bezüglich der Funktion und Regulation der prostatichen α_1 -Adrenozeptoren offensichtlich noch große Wissenslücken bestehen [96]. Dennoch wurde auf der Basis neuer Erkenntnisse ein neues Modell zur Funktion prostaticher α_1 -Adrenozeptoren und der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata vorgeschlagen (Abb. 4), dass von der Arbeitsgruppe des Promovenden erarbeitet wurde [63].

1.6.5 Thromboxan im Prostatagewebe

Wie oben geschildert, sind Kontraktion und α_1 -Adrenozeptoren in der Prostata von enormer Bedeutung für die Pathogenese und Therapie von LUTS bei Patienten mit BPH [35, 52, 53, 74, 96]. Im Labor des Promovenden konnte jedoch kürzlich gezeigt werden, dass ausser α_1 -Adrenozeptoren auch Thromboxan A₂ (TXA₂) zu einer glattmuskulären Kontraktion in der humanen Prostata führt (Abb. 4) [93].

Dabei führt TXA₂ zu einer Aktivierung von TXA₂ Rezeptoren (TXA₂R). In Organbad-Versuchen führte die Applikation eines TXA₂-Analogons (U44619) zur Kontraktion von nicht-malignen humanen Prostata-Geweben [93]. Diese U46619-induzierte Kontraktion konnte durch Inhibitoren für die Rho-Kinase (Y27632) und für Calmodulin (W7) gehemmt werden [93]. Dies zeigt, dass der TXA2R in der Prostata zumindest teilweise über dieselben Mechanismen zur Kontraktion führt, wie α_1 -Adrenozeptoren, nämlich Calcium und Rho-Kinase (Abb. 4).

Bei Western-Blot Analysen konnten in jeder analysierten Prostata Thromboxan-Rezeptoren detektiert werden [93]. Durch immunhistochemische Färbungen wurde die Expression der TXA₂-Rezeptoren in Stroma-Zellen der humanen Prostata dargestellt [93]. Zudem zeigte sich eine Immunoreaktivität für die TXA₂-Synthase in Epithel-Zellen der Drüsen [93]. Anhand dieser Tatsachen kann eine parakrine Transduktion vermutet werden, wobei das von der TXA₂-Synthase gebildete Thromboxan die benachbarten glattmuskuläre Zellen des Stromas erreicht und so über Aktivierung der TXA₂-Rezeptors zur Kontraktion führt [93]. Dies stellt eine neue Möglichkeit für Interaktionen zwischen Stroma und Epithel dar.

Diese Ergebnisse könnten erklären, warum die Erfolge bei der Behandlung von LUTS mit α_1 -Blockern begrenzt sind [63, 69, 72, 73, 127]. Es ist anzunehmen, dass bei der Hemmung von α_1 -Adrenozeptoren dennoch eine Kontraktion erfolgt, und zwar über TXA₂-Rezeptoren. Tatsächlich werden oft Kombinations-Therapien angewendet, wenn die Effekte von α_1 -Blockern allein nicht mehr ausreichen [35, 68, 69, 72, 73]. Die Effekte von TXA₂R-Antagonisten auf die Prostata-Kontraktion wurden bislang jedoch noch nicht untersucht. Tatsächlich würden solche Untersuchungen jedoch durchaus sinnvoll erscheinen. Dies war daher Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit.

2 Zielsetzung

Kürzlich konnte im Labor des Promovenden gezeigt werden, dass neben α_1 -Adrenozeptoren auch TXA₂ die glattmuskuläre Kontraktion in der humanen Prostata auslöst [93]. Dies könnte erklären, warum die Therapie von LUTS mit α_1 -Blockern nur eingeschränkt erfolgreich ist. Da ein erhöhter Tonus in der glatten Prostata-Muskulatur oft durch eine BOO zu LUTS führt, ist die Hemmung der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata eine wichtige Strategie zur LUTS-Behandlung [35, 52, 63, 73]. Untersuchungen zu den Effekten von TXA₂-Rezeptor-Antagonisten auf die Kontraktion der humanen Prostata wären daher wünschenswert, und waren Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Hemmen TXA₂-R Antagonisten die neurogene Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe, induziert durch elektrische Feldstimulation (EFS)?
- Hemmen TXA₂-R Antagonisten die TXA₂-induzierte Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe, induziert durch U46619?
- Hemmen TXA₂-R Antagonisten möglicherweise auch die α_1 -adrenerge Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe, induziert durch Phenylephrin oder Noradrenalin?

3 Materialien und Methoden

3.1 Humanes Prostatagewebe

Sämtliche Untersuchungen in dieser Arbeit wurden zuvor von der Ethik-Kommission der LMU genehmigt. Alle humanen Prostatagewebe und alle durchgeführten Untersuchungen wurden vollständig anonymisiert. Es wurden keine persönlichen Daten der Patienten gespeichert bzw. aufgezeichnet.

Ein wichtiges Kriterium sämtlicher Experimente war es, dass das untersuchte Prostatagewebe nicht maligne war. Das Prostatagewebe stammt von Patienten, die aufgrund eines Tumors radikal prostataktomiert wurden. Gewebe von Prostataen, bei denen zuvor eine TUR-P durchgeführt wurde, wurden nicht verwendet. Alle Operationen fanden an der Urologischen Klinik des Universitäts-Klinikums der Ludwig-Maximilians Universität (LMU), Campus Großhadern statt.

Nach einer radikalen Prostataektomie wurde die entnommenen Prostata anstatt des üblichen Vorgehens (Überführung in Formaldehyd) in eine organprotektive Lösung (Custodiol®) eingelegt. Diese Präparate wurden anschließend umgehend ins Pathologische Institut des Klinikums (Campus Großhadern) gebracht. Dort erfolgte die obligatorische Dokumentation, sowie die Entnahme des Prostatagewebes aus makroskopisch nicht-maligne eingestuften Bereichen. Es wurde ausschließlich Gewebe aus der Periurethralzone entnommen, bevor der Rest der Prostata schließlich in Formaldehyd fixiert wurde. Das entnomme Gewebe aus der Prostata wurde erneut in Custodiol-Lösung überführt, und so umgehend ins Labor (ebenfalls am Campus Großhadern) gebracht.

Die insgesamt benötigte Zeit zwischen Entnahme der Prostata, dem pathologischen Befunden und Eintreffen der Gewebeproben im Labor betrug weniger als eine Stunde.

3.2 Organbadversuche und myografische Messungen

In der vorliegenden Arbeit sollten die Effekte von Inhibitoren auf die Kontraktion von intaktem humanem Prostata-Gewebe untersucht werden. Solche Untersuchungen zur Kontraktilität intakter Gewebe-Präparate erfolgen „myographisch“, und werden in sog. „Organbädern“ durchgeführt.

Bei der myographischen Kontraktilitäts-Messung glattmuskulärer Präparate werden isometrische Kontraktionen der Gewebestücke ausgelöst. Dabei erfolgt keine Längenänderung des Stückes, so dass durch die Kontraktion eine Kraftentwicklung erfolgt, die von auf einen Sensor aufgenommen und mit Hilfe eines Analog-Digital-(AD-)Wandlers und entsprechender Software („Labchart“) visualisiert und grafisch aufgezeichnet wird. Die gemessene Kraft verhält sich proportional zur Kontraktion. Wenn man also einen α_1 -Agonisten auf das Prostata-Gewebe appliziert, kommt es im Präparat zu einer Kontraktion bzw. Zunahme des glattmuskulären Tonus, und damit zu einer Zunahme der gemessenen Kraft.

In der vorliegenden Arbeit wurden Kontraktionen durch kumulative Kontraktionen von U46619 (ein Thromboxan-Analogon), Phenylephrin (ein α_1 -Adrenozeptor-Agonist), und Noradrenalin ausgelöst, bzw. durch „elektrische Feld-Stimulation“ (EFS) mit steigenden Frequenzen. Dabei wurde untersucht, ob verschiedene TXA₂R-Antagonisten (Picotamid, Seratrodast, L-665,240) diese Kontraktionen hemmen können.

3.2.1 Bezug der Kontraktion auf die KCl-induzierte Kontraktion

In Organbadversuchen kann die Kontraktion bzw. der glattmuskuläre Tonus auf zwei unterschiedliche Weisen erfasst werden. Beide Vorgehensweisen finden sich in der Literatur etwa gleich häufig. Um die Kraft auszudrücken können absolute Werte angegeben werden, also Gramm (g) oder Mili-Newton (mN). Zum anderen kann der Tonus als prozentualer Anteil (%) der Kaliumchlorid-induzierten Kontraktion angesehen werden. Durch die Applikation einer hochmolaren KCl-Lösung wird eine starke Kontraktion glattmuskulärer Gewebe-Präparate generiert, welche Rezeptor-unabhängig erfolgt. Diese geschieht nach folgendem Mechanismus: Die Kaliumkonzentration ist im Zellinnerem um ein Vielfaches größer als im extrazellulären Raum. In unserem Fall ist der extrazelluläre Raum die im Organbad befindliche Krebs-

Henseleit-Lösung. Wird nun durch die Applikation von KCl in die Organbadkammern eine Kaliumkonzentration von hier etwa 80 mM eingestellt, ist die Kaliumkonzentration außen, d. h. in der Organbadkammer, nun höher als im Zellinneren des Gewebes. Dies führt zur sofortigen Depolarisation des Membranpotentials. Hierdurch wird die Öffnung der Spannungs-gesteuertern Calcium-Kanäle an der Zellmembran ausgelöst. Entsprechend dem Konzentrationsgradienten für Calcium, der im Zellinneren niedrig und extrazellulär hoch ist, kommt es zum Einstrom des extrazellulären Calciums ins Zellinnere, was unmittelbar zur Kontraktion führt.

Im Hinblick auf die Auslegung der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit schien es von Vorteil, die Ergebnisse als prozentualen Anteil (%) der KCl-induzierten Kontraktion darzustellen. Durch die Beziehung auf KCl können sämtliche Schwankungen, wie etwa die unterschiedlichen Größen, die unterschiedliche glattmuskuläre Beschaffenheit der jeweiligen Gewebestücke, ausgeglichen werden. Die glattmuskuläre Beschaffenheit hängt von der Ausprägung der Hyperplasie ab, welche bei den prostatektomierten Patienten stark schwankt, obwohl >80 % der Patienten mit Prostata-Krebs eine BPH haben. Insbesondere werden so auch Unterschiede im Drüsen/Stroma-Anteil der verschiedenen Präparate ausgeglichen. Im Falle humarer Prostata-Gewebe ist dies unumgänglich. Bei anderen glattmuskulären Präparaten, z. B. Blutgefäßen des selben Ratten-Stammes lässt sich dagegen auch gut mit absoluten Werten (Kraft) arbeiten.

3.2.2 Die Beschreibung und Vorbereitung der Organbäder

Für die Organbadversuche zur Kontraktilitäts-Messung wurden aus den Prostata-Proben Gewebestücke von ca. 6 x 3 x 3 mm (in Custodiol-Lösung) zurechtgeschnitten. Diese wurden in den Organbadkammern (s. u.), welche mit Krebs-Henseleit Lösung gefüllt waren, welche während des Versuchs durchgehend mit Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂) begast wurden, eingespannt.

In dieser Arbeit wurde ein Organbad der Firma Föhr Medical Instruments (FMI, Damstadt) mit sechs Organbad-Kammern verwendet. Jede dieser Kammern hat ein Fassungsvolumen von 10 ml. In den Kammern befinden sich jeweils zwei gegenüberliegende Haken, an denen die Prostatastücke aufgespießt wurden. Der untere Haken ist fest an der Kammerwand befestigt und kann nicht bewegt werden. Er dient

als Kraftübertragungsarm. Der zweite Haken ist an einen Schraubmechanismus angekoppelt und frei beweglich. Dreht man nun an der Schraubvorrichtung, kann der Abstand zwischen den beiden gegenüberliegenden Haken verstellt werden.

Die mit diesen Haken eingespannten Prostatastücke befanden sich in einer Krebs-Henseleit-Lösung, deren Temperatur konstant bei 37 °C gehalten wurde. Die Temperatur wurde über eine integrierte Heizvorrichtung gewährleistet. Die Krebs-Henseleit-Lösung wurde zudem mit Carbogen konstant begast. Durch den CO₂-Anteil des Carbogen wird der pH-Wert der Krebs-Henseleit-Lösung, und damit deren Zusammensetzung stabil gehalten. Der Sauerstoff-Anteil dient dagegen der Versorgung der Gewebe („Atmung“). Bei den Vorbereitungen wurden die eingehakten Prostatastücke unmittelbar nach dem Einspannen auseinander gezogen, indem man die Drehschrauben der Kammern im Uhrzeigersinn drehte und so eine passive Vorspannung von 10 mN erreichte. Dieser Ansatzpunkt wird auch als sogenannte passive Vorspannung bezeichnet.

Unmittelbar darauf folgte eine 30-minütige Äquilibrierungsphase. In dieser Phase kam es zu charakteristischen spontanen, passiven Tonusabfällen, so dass insgesamt dreimal die angestrebte Vorspannung von 10 mN wieder hergestellt werden musste. Nach den 30 Minuten war die angestrebte Vorspannung weitgehend konstant. Am Ende der Phase erfolgte ein Austausch der Krebs-Henseleit-Lösung in den Organbad-Kammern. Im Anschluss wurde mit Hilfe des Computers und der Software „Labchart“ die Aufzeichnung der „Tonus-Kurve“ eingeleitet. Die Software bzw. das Programm begann nun durch die Kraftübertragungsarme den Tonus der jeweiligen Gewebestücke aufzuzeichnen. Auf dem Computer liefen dazu parallel separate Spalten für jede Kammer und die dazu gehörenden Kraft-Kurven. Nachdem für einige Minuten die Basis-Linie 1 aufgenommen wurde, erfolgte die Applikation einer 2-molaren KCl-Stammlösung in der erforderlichen Menge von 400 µl, was zur sofortigen Kontraktion der Gewebestücke führte. Am Computer konnte parallel dazu ein steiler Aufstieg der Kurven beobachtet werden, was die Kontraktion widerspiegelt. Als die Plateau-Phase der KCl-induzierten Kontraktion erreicht worden war, erfolgte ein dreimal aufeinander folgendes Auswaschen aller Organbadkammern mit Krebs-Henseleit-Lösung.

Nachdem es zu einer erneuten konstanten Basis-Linie 2 gekommen war, wurde mit der elektrischen Feldstimulation (EFS) oder der Applikation der verschiedenen Inhibitoren, deren Auswirkung auf das Prostatagewebe getestet wurde, begonnen.

3.2.3 Electric field stimulation (EFS)

Durch die EFS werden Aktionspotentiale simuliert bzw. tatsächlich generiert. Dabei kommt es zur Ausschüttung von endogenen Neurotransmittern in den Gewebepräparaten. Diese Neurotransmitter führen anschließend zur Kontraktion, was am ehesten den physiologischen Bedingungen entspricht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die EFS im oben beschriebenen Organbad der Firma Föhr Medical Instruments (FMI, Damstadt) durchgeführt. Dafür sind in allen Kammern jeweils zwei gegenüber liegende Platinplatten installiert, zwischen denen die Präparate eingespannt sind. Über einen Stromapplikator können nun im weiteren Verlauf Impulse von exakt definierter Länge und Stärke appliziert werden.

3.2.4 Kontraktion mit adrenergen Agonisten

In weiteren separaten Untersuchungsreihen wurden die Gewebe durch Zugabe von exogenen Rezeptor-Agonisten kontrahiert. Phenylephrin ist ein direktes Sympathomimetikum und wirkt selektiv am α_1 -Adrenozeptor. Noradrenalin ist ein Catecholamin, welches auch als endogener Neurotransmitter vorkommt. Noradrenalin bindet an alle vorkommenden Adrenozeptoren (α_1 -, α_2 -, β -Adrenozeptoren), jedoch mit unterschiedlichen Affinitäten. Am höchsten ist jedoch die Affinität für α -Adrenozeptoren, während β -Adrenozeptoren eher durch Adrenalin aktiviert werden.

Phenylephrin oder Noradrenalin wurde in Form einer zuvor frisch hergestellten Stammlösung in die Organbadkammern appliziert. Als erstes wurde eine 10 mM Lösung hergestellt, und davon ausgehend eine Verdünnungsreihe angefertigt. Die dabei verwendete Trägersubstanz war stets destilliertes Wasser. Zur Konstruktion der kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurden diese verdünnten Lösungen in erforderlicher Menge in die Organbadkammern hineinpipettiert (s. u.).

Zur Anfertigung der 10 mM Stammlösung wurde eine beliebige Menge Phenylephrin bzw. Noradrenalin im Bereich von ca. 1 mg bis 3 mg abgewogen. Der Quotient aus

der eingewogenen Masse (in mg) und dem Hundertstel des Molekulargewichtes ergibt das Volumen (in ml) des Lösungsmittels, das zu der eingewogenen Substanz zugefügt werden muss, um eine 10 mM-Lösung zu erhalten; also

$$x \text{ (mg Phenylephrin)} / 2,0367 = x \text{ ml (Lösungsmittel)} \rightarrow 10 \text{ mM Stammlösung, bzw.}$$
$$x \text{ (mg Noradrenalin)} / 2,056 = x \text{ ml (Lösungsmittel)} \rightarrow 10 \text{ mM Stammlösung.}$$

3.2.5 Kontraktionen durch Thromboxan-Analogon U46619

Thromboxan A₂ (TXA₂) ist ein Mediator, der aus der Arachidonsäure entsteht. TXA₂ ist ausgesprochen instabil (Halbwertszeit 32 Sekunden). Mit U46619 steht ein stabiles Analogon zur Verfügung (9α, 11α-methanoepoxy Prostaglandin F 2α), welches TXA₂-Rezeptoren aktiviert. Im Organbad führt U46619 zur Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe. Diese erfolgt (ebenso wie die α₁-adrenerge Kontraktion) durch Aktivierung des PLC/IP₃-Ca²⁺-Signalweges, sowie der Rho-Kinase.

U46619 wurde als 10 mM-Stammlösung mit absolutem Ethanol (>99 %) angesetzt und (ebenfalls mit absolutem Ethanol) verdünnt (s. u.). Sämtliche U46619-Lösungen wurden bei -80 °C gelagert.

3.2.6 Inhibitoren

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Effekte von drei verschiedenen Inhibitoren auf die EFS-, Phenylephrin-, Noradrenalin- und Thromboxan-induzierte Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe untersucht. Bei den eingesetzten Inhibitoren handelte es sich um verschiedene TXA₂-Rezeptor-Antagonisten mit teilweise unterschiedlichen Eigenschaften. Seratrodast (syn. AA-2414) (7-(3,5,6-Trimethyl-1,4-benzoquinon-2-yl)-7-phenylheptanoic acid) und L-655,240 (1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-5-fluoro-α,α,3-trimethyl-1*H*-indole-2-propanoic acid) sind reine TXA₂-Rezeptor-Antagonisten, und wurden über Tocris Bioscience (Missouri, USA) bestellt. Im Gegensatz dazu ist Picotanid sowohl ein TXA₂-Rezeptor-Antagonist, als auch gleichzeitig ein TXA₂-Synthase-Inhibitor.

Seratrodast und L-655,240 wurden als 10 mM Stammlösung angesetzt und in finalen Konzentrationen von 3 μM eingesetzt. Picotanid wurde als eine 30 mM Stammlö-

sung angesetzt, und in einer finalen Konzentration von 300 µM eingesetzt. Als Lösungsmittel diente jeweils DMSO (Dimethylsulfoxid).

3.2.7 Versuchsablauf

Nach Erreichen einer definierten, stabilen Vorspannung und Wechsel der Krebs-Henseleit Lösung (s. o.) wurde der eigentliche Versuch gestartet. Zunächst wurde mit der Aufzeichnung der „Tonus-Kurve“ begonnen. Nach Aufzeichnung der Basis-Linie 1 wurde das Gewebe mit einer hochmolaren KCl-Lösung zur Kontraktion gebracht. In einigen Fällen konnte keine deutlich erkennbare Kontraktion registriert werden. In diesen Fällen wurden diese Ansätze bzw. Kanäle abgebrochen und die Daten sowie auch das Gewebe verworfen. Für die Auswertung wurde die Differenz (Δ -Werte) zwischen der Basis-Linie und dem Plateau (maximale, KCl-induzierte Kontraktion) als 100%-Wert definiert. Anschließend erfolgte ein dreimaliges Waschen des KCl und der Präparate mit der Krebs-Henseleit-Lösung. Man konnte jetzt am Computer genau verfolgen, wie der Tonus abfiel und sich eine erneute Basis-Linie („Basis-Linie 2“) einstellte. Die weitere Vorgehensweise hing davon ab, ob die Agonisten- oder EFS-induzierte Kontraktion untersucht wurden.

Im Falle der Agonisten-induzierten Kontraktion wurden nun die Agonisten bzw. DMSO hinzugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 30 min konnte mit der Aufzeichnung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven begonnen werden. Der genaue Ablauf wird abermals in Tab. 2 zusammengefasst. Für die Auswertung wurde jeweils die Differenz (Δ -Werte) zwischen der Basis-Linie 2 und der Agonisten- bzw. EFS-induzierten Kontraktion ermittelt, und diese als Prozentsatz der KCl-induzierten Kontraktion ausgedrückt. Im Falle der EFS-Induzierten wurden zunächst Frequenz-Antwort Kurven konstruiert. Anschließend wurden die Agonisten bzw. DMSO hinzugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 30 min wurden anschließend abermals Frequenz-Antwort-Kurven erstellt.

1.	Abwarten eines stabilen Tonus nach der Vorspannungsphase = Basis-Linie 1 (BL1). Alle sechs Kanäle enthalten Proben der gleichen Prostata.
2.	Applikation von 400 µl einer 2 mM KCl-Lösung
3.	3-maliges Waschen der Präparate mit Krebs-Henseleit-Lösung
4.	Abwarten einer stabilen, konstanten Basis-Linie (=BL2)
5.	EFS: Frequenz-Wirkungs-Kurven (entfällt bei Untersuchung Agonisten-induzierter Kontraktionen)
6.	3-maliges Waschen der Präparate mit Krebs-Henseleit-Lösung
7.	Abwarten einer stabilen Basis-Linie 3 = (BL3)
8.	Randomisierte Zugabe der TXA ₂ R-Antagonisten (Seratrodast und L-655,240), oder des TXA ₂ R-Antagonisten und TXA ₂ -Synthase-Inhibitors (Picotamide) bzw. der Kontrolle mit DMSO (jeweils 3 Kanäle mit demselben Inhibitor und 3 Kanäle mit DMSO).
9.	Inkubationszeit von 30 Minuten.
10.	Ohne Pufferwechsel erneute Frequenz-Wirkungs-Kurve mit EFS, oder Konzentrations-Wirkungs-Kurve mit U46619, Phenylephrin, oder Noradrenalin
11.	3-maliges Waschen der Präparate mit Krebs-Henseleit-Lösung.
12.	Abwarten einer stabilen Basis-Linie 4 = (BL4)
13.	Applikation von 400 µl einer 2 mM KCl

Tab. 2: Ablauf der Organbadversuche.

In jedem Versuchen wurden gleichzeitig sechs Proben aus der gleichen Prostata gemessen (verteilt auf die sechs Kanäle). Dabei wurden randomisiert jeweils 3 Kanäle mit DMSO, und 3 mit einem der Inhibitoren beschickt. Alle Inhibitoren wurden also in separaten Versuchsreihen untersucht. In Versuchen mit Agonisten-induzierter Kontraktion wurden bei der Auswertung dann jeweils die Kontraktionen (% KCl) nach DMSO und nach Inhibitor miteinander verglichen. Im Falle der EFS-induzierten Kontraktion wurden die Kontraktionen vor und nach DMSO, sowie vor und nach Inhibitor miteinander verglichen.

Die applizierten Mengen von Phenylephrin, Noradrenalin, und U46619 zum Erstellen der Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurden, wie in Tabelle 3 und 4 angegeben, kalkuliert. Die Stammlösungen (10 mM) wurden wie oben beschrieben hergestellt. Die Herstellung der Verdünnungsstufen erfolgte folgendermaßen: Von der 10 mM Stammlösung wurden 30 µl in 270 µl destilliertem Wasser (Phenylephrin, Noradrenalin) oder absolutem Ethanol (U46619) pipettiert und gut durchgemischt (Vortex), um eine 1 mM Lösung herzustellen. Nun wurden 30 µl der 1 mM Lösung in 270 µl destillierten Wasser (Phenylephrin, Noradrenalin) oder absolutem Ethanol (U46619) pipettiert und gut durchgemischt. Dadurch wurde eine 0,1 mM Lösung hergestellt

Phenylephrin Stammlösung	Appliziertes Verdünntes-Volumen	[Phenyephrin, Noradrenalin] final
0,1 mM	10 µl	100 nM
0,1 mM	20 µl	300 nM
1 mM	7 µl	1 µM
1 mM	20 µl	3 µM
10 mM	7 µl	10 µM
10 mM	20 µl	30 µM
10 mM	70 µl	100 µM

Tab. 3: Verdünnungsreihen von Phenylephrin und Noradrenalin, das applizierte Volumen pro Organbadkammer (Volumen: 10 ml), und die finale, kumulative Konzentration im Organbad. Lösungsmittel und Verdünnungsmedium war stets destilliertes Wasser.

U46619 Stammlösung	Appliziertes Verdünnetes-Volumen	[U46619] final
0,1 mM	10 µl	100 nM
0,1 mM	20 µl	300 nM
1 mM	7 µl	1 µM
1 mM	20 µl	3 µM
10 mM	7 µl	10 µM
10 mM	20 µl	30 µM

Tab. 4: Die Verdünnungsreihe von U46619, das applizierte Volumen pro Organbadkammer (Volumen: 10 ml), und die finale, kumulative Konzentration im Organbad. Lösungsmittel und Verdünnungsmedium war absolutes Ethanol.

Zur Erstellung der Frequenz-Wirkungs-Kurve wurden nacheinander die in Tabelle 5 aufgeführten Stromimpulse mit verschiedenen Stärken generiert und appliziert.

Stromstärke/Frequenz				
2 Hz	4 Hz	8 Hz	16 Hz	32 Hz

Tab. 5: Die Stromstärke/Frequenz die während der EFS-Versuche appliziert wurde.

Seratrodast und L-665,240 wurden als eine 10 mM Stammlösung appliziert, und zwar jeweils 3 µl pro Organbadkammer mit einem Volumen von 10 ml. Dabei stellt sich eine finale Konzentration von 3 µM ein. Picotamid wurde in einer finalen Konzentration von 300 µl eingesetzt, wozu 100 µl einer 30 mM Stammlösung in die Organbadkammern pipettiert wurden. Wie oben beschrieben, wurden in jedem Versuch jeweils 3 Kammern mit einem der Inhibitoren beschickt, und die 3 verbleibenden Kammern mit DMSO (Kontrolle). Dabei enthielten alle 6 Kammern eines Versuches Proben aus der gleichen Prostata.

3.2.8 Berechnung der Konzentrations- und Frequenz-Wirkungs-Kurven

Nach Beendigung der Versuche wurden die gespeicherten Kurven ausgewertet. Dazu wurde das Programm „DataPad“ gestartet und die jeweiligen Kontraktionszustände in Millinewton (mN) zu den gewünschten Zeitpunkten (Basis-Linie, Kontraktion) abgelesen und in eine Excel-Tabelle exportiert. Aus diesen Rohdaten wurden anschließend die Konzentrations- und Frequenz-Wirkungs-Kurven berechnet.

Wie bereits oben erklärt, wurden die Kontraktions-Werte als prozentualer Anteil (%) der KCl-induzierten Kontraktion ausgedrückt.

Die gesammelten Ergebnisse wurden anschließend statistisch ausgewertet. Dazu wurden aus allen einzelnen Experimenten einer Versuchsreihe zunächst die Mittelwerte aller Ergebnisse \pm Standardfehler (standard error of the mean, SEM) bestimmt. Um die Gruppen miteinander zu vergleichen (s. o.), wurde anschließend ein Zweiprobogen Student'scher t-Test durchgeführt. Als signifikant betrachtete man ein P-Wert (p) $<0,05$.

3.2.9 Verwendete Lösungen und Puffer

Die in dieser Arbeit verwendete Krebs-Henseleit-Lösung wurde am jeweiligen Versuchstag vor den Versuchen frisch zubereitet. Die genaue Zubereitung der KH-Lösung ist wie folgt definiert.

Zur Herstellung wurden zwei verschiedene Stamm-Lösungen (Lösung KH1 und KH2) verwendet. Für den Versuch wurden 200 ml der KH1-Lösung in 4600 ml destilliertes Wasser gegeben und bei 37 °C im Wasserbad für 30 min mit Carbogen (95 % O₂, 5% CO₂) begast. Anschließend wurden 200 ml KH2-Lösung und 7,5 g Glucose zur zugefügt.

KH1		KH2	
172,5 g	NaCl		
8,75 g	KCl		
9,36 g	CaCl ₂ ·2H ₂ O		
4,05 g	KH ₂ PO ₄		
7,34 g	MgSO ₄ ·7H ₂ O		
A. dest.	1000 ml		

Tab. 6: Zusammensetzung der Lösungen KH1 und KH2.

KH-final	
118 mM	NaCl
4,7 mM	KCl
2,55mM	CaCl ₂
1,2 mM	KH ₂ PO ₄
1,2 mM	MgSO ₄
25 mM	NaHCO ₃
7,5 mM	Glucose

Tab. 7: Finale Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung bei einem pH 7,4 unter konstanter Begasung mit Carbogen.

4 Ergebnisse

4.1 Effekte von Picotamid, Seratrodast, und L-655,240 auf die U46619-induzierte Kontraktion

U46619 (0,1 - 30 μ M) induzierte Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe (Abb. 5). Die U46619-induzierte Kontraktion wurde nach der randomisierten Applikation von DMSO bzw. TXA2-Rezeptor-Antagonisten gemessen. Alle drei untersuchten Antagonisten, also Picotamid (300 μ M), Seratrodast (3 μ M), und L-655,240 (3 μ M) führten zu einer signifikanten Hemmung der U46619-induzierten Kontraktion (Abb. 5).

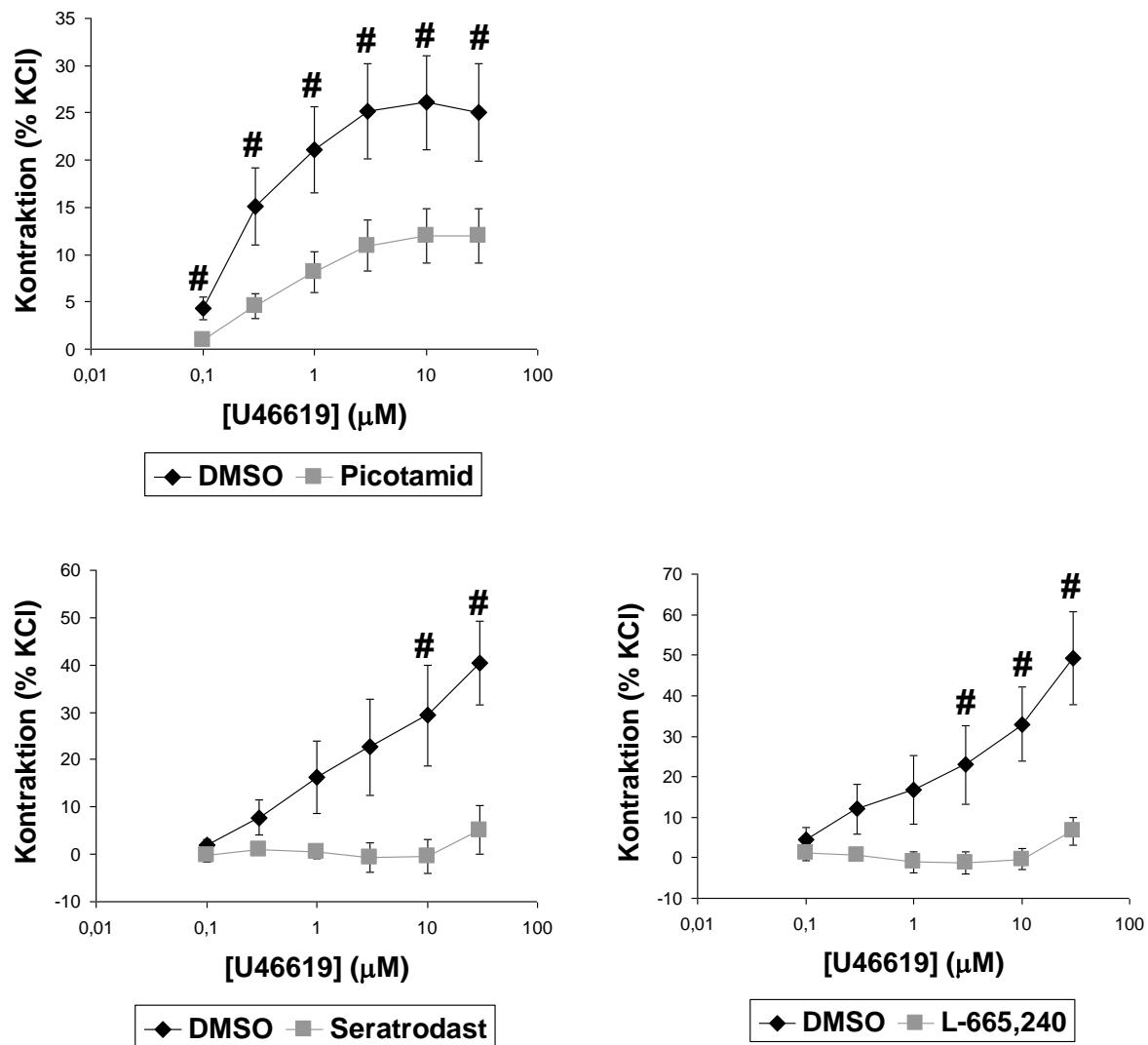


Abb. 5: Effekte verschiedener TXA2-Rezeptor Antagonisten auf die U46619-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe. Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM von Versuchs-Reihen mit Prostaten von n=10 Patienten für Picotamid (300 μ M), n=5 Patienten für Seratrodast (3 μ M), bzw. n=5 Patienten für L-655,240 (3 μ M) (# p<0,05 für DMSO vs. Antagonist). Für jeden der Antagonisten wurden separate Versuchsreihen angefertigt.

4.2 Effekt von Picotamid auf die EFS-induzierte Kontraktion

Die elektrische Feldstimulation (EFS) löste Frequenz-abhängige Kontraktionen (2-32 Hz) von humanem Prostatagewebe aus (Abb. 6). Die EFS-induzierte Kontraktion wurde jeweils vor und nach der Applikation von Picotamid bzw. DMSO gemessen. Nach der Applikation von Picotamid ($300 \mu\text{M}$) konnte eine signifikante Verminderung der EFS-induzierten Kontraktion beobachtet werden (Abb. 6). Die EFS-induzierte Kontraktion vor und nach der Applikation des Lösungsmittels DMSO war nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 6).

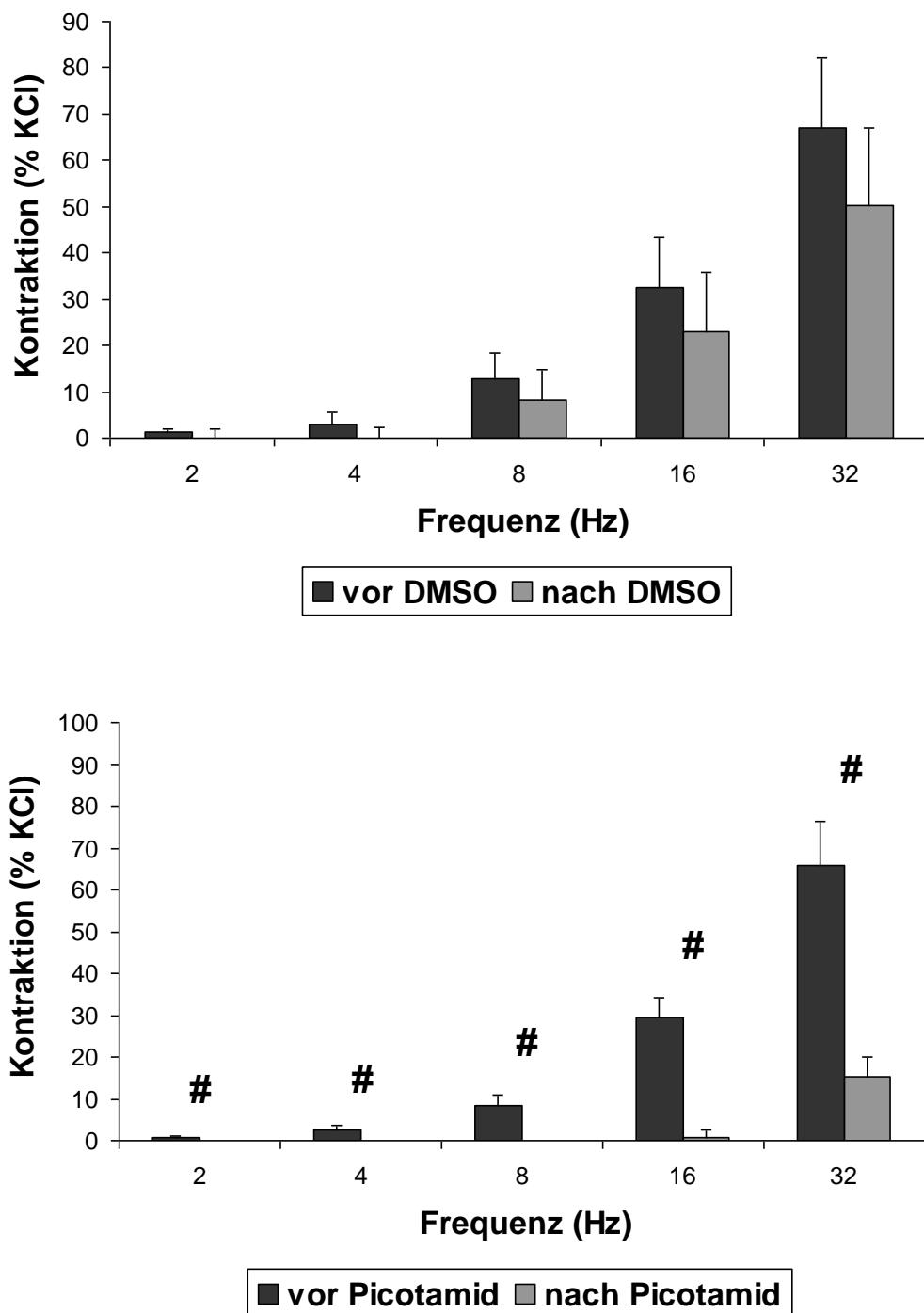


Abb. 6: EFS-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe vor und nach der Applikation von DMSO (Lösungsmittel, Kontrolle) oder Picotamid (300 µM). Gezeigt sind Mittelwerte±SEM einer Versuchsreihe mit Prostaten von n=10 Patienten. (# p<0,05 vor vs. nach Picotamid).

4.3 Effekte von Seratrodast auf die EFS-induzierte Kontraktion

Die EFS-induzierte Kontraktion wurde jeweils vor und nach der Applikation von Seratrodast bzw. DMSO gemessen. Es wurde keine Änderung der EFS-induzierten Kontraktion nach Applikation von Seratrodast ($3 \mu\text{M}$) beobachtet (Abb. 7). Auch die EFS-induzierte Kontraktion vor und nach der Applikation des Lösungsmittels DMSO war nicht unterschiedlich (Abb. 7).

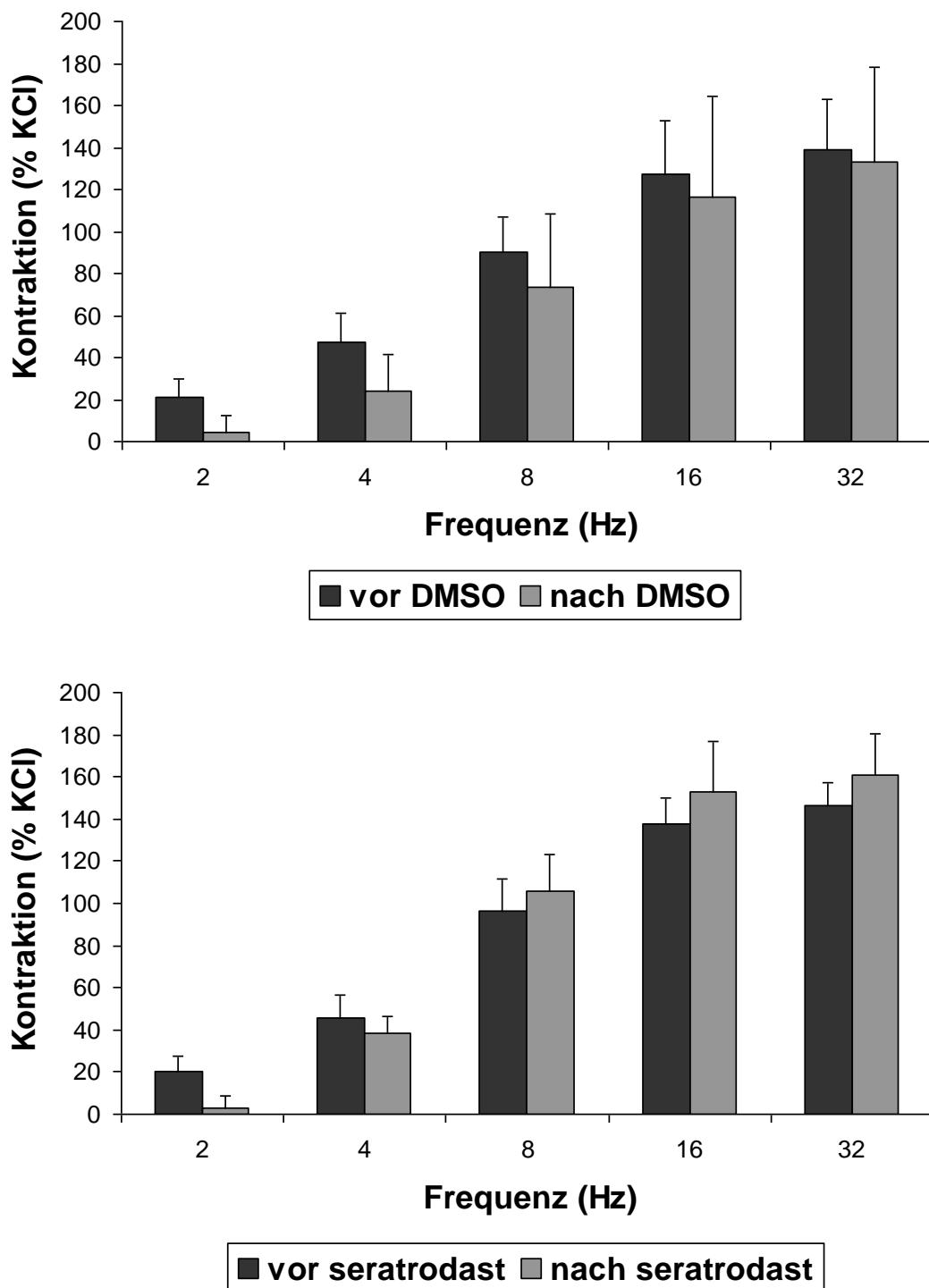


Abb. 7: EFS-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe vor und nach der Applikation von DMSO (Lösungsmittel, Kontrolle) oder Seratrodast (3 µM). Gezeigt sind Mittelwerte ±SEM einer Versuchsreihe mit Prostataen von n=5 Patienten.

4.4 Effekte von L-655,240 auf die EFS-induzierte Kontraktion

Die EFS-induzierte Kontraktion wurde jeweils vor und nach der Applikation von L-655,240 bzw. DMSO gemessen. Es wurde keine Änderung der EFS-induzierten Kontraktion nach Applikation von L-655,240 (3 µM) beobachtet (Abb. 8). Auch die EFS-induzierte Kontraktion vor und nach der Applikation des Lösungsmittels DMSO war nicht unterschiedlich (Abb. 8).

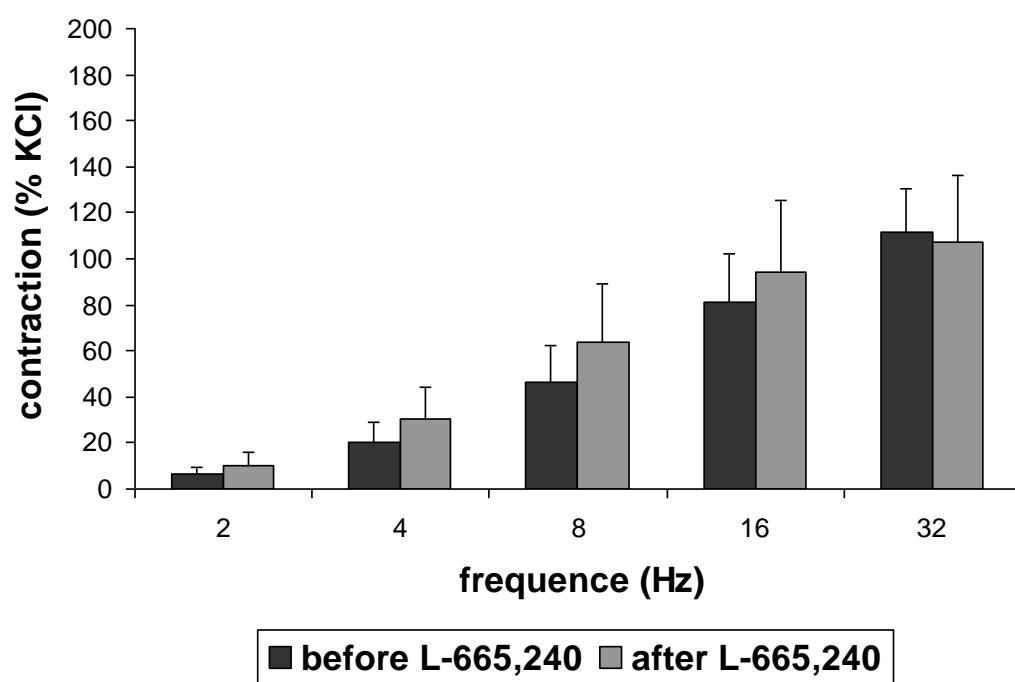
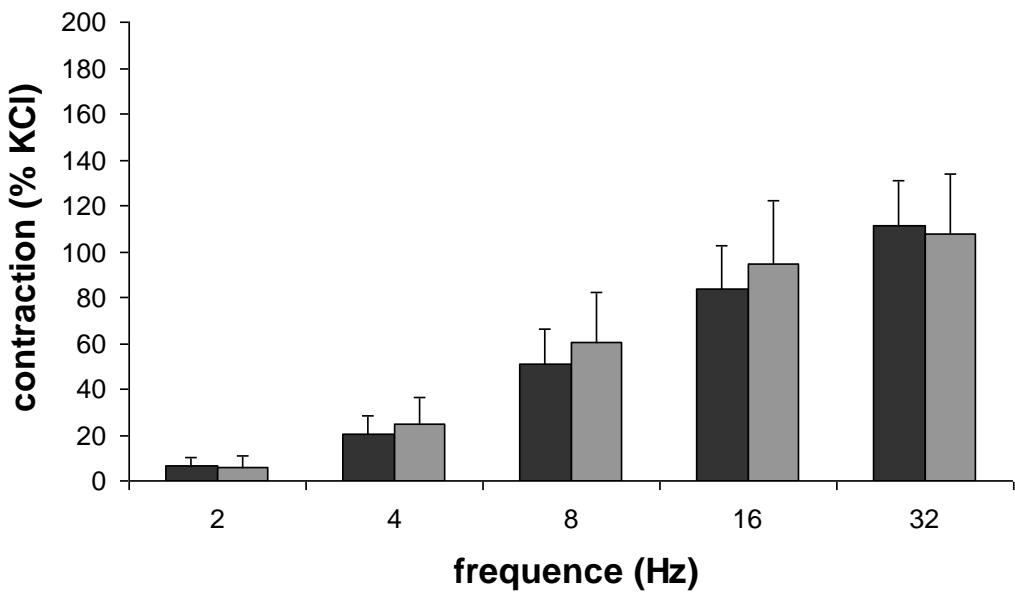


Abb. 8: EFS-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe vor und nach der Applikation von DMSO (Lösungsmittel, Kontrolle) oder L-665,240 (3 µM). Gezeigt sind Mittelwerte ±SEM einer Versuchsreihe mit Prostataen von n=6 Patienten.

4.5 Effekte von Picotamid auf die adrenerge Kontraktion

Phenylephrin (0,1 - 100 μ M) und Noradrenalin (0,1 - 100 μ M) lösten eine Konzentrations-abhängige Kontraktion von humanem Prostatagewebe aus (Abb. 9). Die Phenylephrin- und Noradrenalin-induzierte Kontraktion wurde nach der randomisierten Applikation von DMSO bzw. Picotamid gemessen. Verglichen zur Kontraktion nach DMSO-Applikation war die Phenylephrin-induzierte Kontraktion nach Applikation von Picotamid signifikant vermindert (Abb. 9). Ebenso war die Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Applikation von Picotamid im Vergleich zur Kontraktion nach DMSO-Applikation signifikant vermindert (Abb. 9).

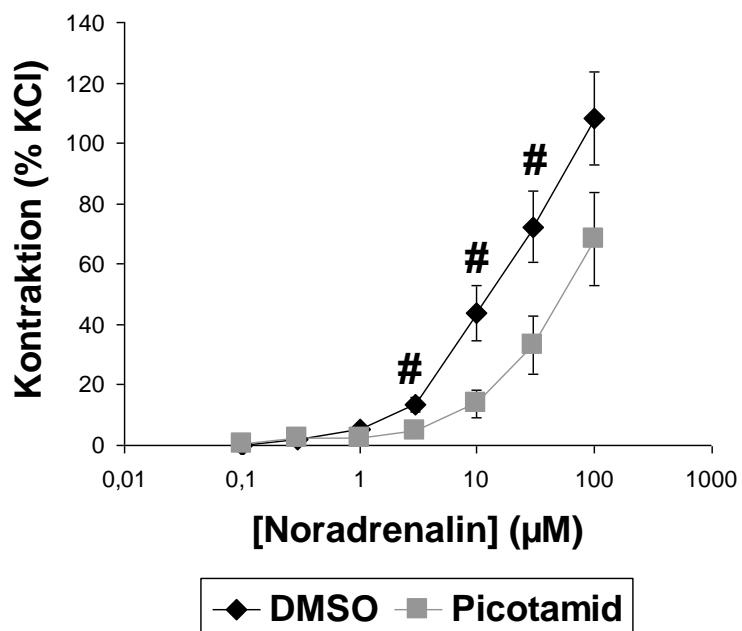
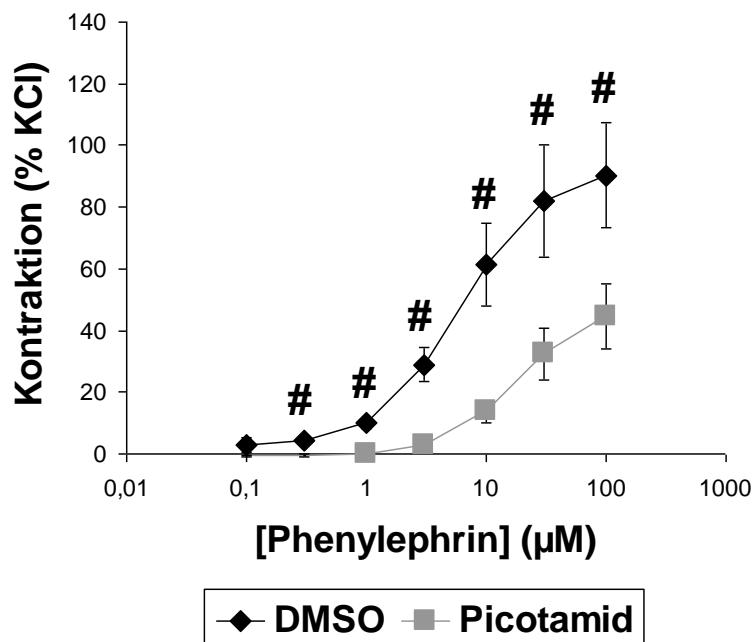


Abb. 9: Phenylephrin- und Noradrenalin-induzierte Kontraktion von humanem Prostata-
webe nach der Applikation von DMSO (Lösungsmittel, Kontrolle) oder Picotamid (300 μM).
Gezeigt sind Mittelwerte ±SEM von Versuchsreihen mit Prostataen von n=6 Patienten für
Phenylephrin, bzw. n=9 Patienten für Noradrenalin.

5 Diskussion

Symptome des unteren Harntraktes (lower urinary tract symptoms, LUTS) umfassen sog. Entleerungsstörungen (obstruktive Symptome) und Speicherstörungen (irritative Symptome) [36, 37]. Während Entleerungsstörungen meist im Zusammenhang mit einer benignen Prostata-Hyperplasie (BPH) stehen, sind irritative Symptome in der Regel auf eine überaktive Blase (OAB) zurückzuführen [36, 37]. Entleerungsstörungen äussern sich in einem verzögerten Miktionsbeginn, abgeschwächtem und/oder unterbrochenem Harnstrahl, verlängerter Miktionsdauer, Nachträufeln, sowie Restharn-Gefühl bzw. –Bildung [36, 37]. Irritative Symptome sind insbesondere mit starkem Harndrang und häufigen Toilettenbesuchen, Pollakisurie, und Nykturie verbunden [36, 37]. Damit führen LUTS im besten Fall zu teils erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität, bis hin zu sozialer Isolation [36, 37]. Schlimmstenfalls kann ein lebensbedrohlicher Rückstau in die Nieren auftreten [36, 37].

LUTS sind in der Bevölkerung der westlichen Industrienationen überaus weit verbreitet. Schätzungen zu Folge leben in Deutschland ca. 5 Millionen Männer mit einer BPH, von denen 3,7 Millionen an Prostata-bedingten Entleerungsstörungen leiden [31, 34, 35]. Die Prävalenz/Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu [31, 34, 35]. Die aktuell zur Verfügung stehenden Optionen zur pharmakologischen Therapie sind jedoch nur eingeschränkt effektiv und kommen nur bei milden oder moderaten LUTS in Frage [63, 69, 72, 73, 127]. Vor diesem Hintergrund, verknüpft mit der absehbaren demographischen Bevölkerungsentwicklung der westlichen Industrienationen, besteht ein großes Interesse an neuen Möglichkeiten zur medikamentösen LUTS-Therapie.

Für die Pathophysiologie und Therapie von LUTS ist die Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur von großer Bedeutung [35, 52, 53, 63, 74]. Bei Patienten mit einer BPH kann ein erhöhter glattmuskulärer Tonus in der Prostata zur urethralen Obstruktion, und somit zu Entleerungsstörungen führen [35, 52, 53, 63, 74]. Die Applikation von α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten stellt die wichtigste medikamentöse Option zur Behandlung obstruktiver Symptome dar [35, 52, 53, 63, 68, 69, 72-74]. Dabei kommt es zu einer Relaxation der glatten Prostata-Muskulatur, und dadurch zu einer Verbesserung der Symptome [15, 35, 52, 53, 63]. Letztere bleibt jedoch oft unvoll-

ständig [63, 69, 72, 73], erfolgt nicht bei allen Patienten [128], und ist häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden [68, 73].

Kürzlich wurde gezeigt, dass neben α_1 -Adrenozeptoren auch TXA₂-Rezeptoren zu einer Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur führen [93]. Daher scheint es nahe-liegend, die Effekte von TXA₂-Rezeptor-Antagonisten auf die Kontraktion von huma-nem Prostatagewebe zu untersuchen. Dies war Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die erzielten Ergebnisse sind sowohl aus (patho)physiologischer als auch therapeu-tischer Sicht interessant.

5.1 Gewebe

Die hier vorgestellten Untersuchungen wurden an humanem Prostata-Gewebe durchgeführt. Versuche mit humanen Geweben sind generell von größerer Aussage-kraft als Studien an Geweben von Versuchstieren, oder an Zellkulturen. Die verwen-detem Prostata-Gewebe stammten von Patienten, bei denen eine Tumor-bedingte, radikale Prostatektomie vorgenommen werden musste. Die Entnahme der Gewebe erfolgte aus der periurethralen Zone. Die Mehrzahl der Tumoren sitzt dagegen in der peripheren Zone der Prostata [1, 14]. Daher ist davon auszugehen, dass die hier eingesetzten Proben überwiegend nicht-maligne waren.

Mindestens 80 % der Patienten mit Prostata-Krebs weisen eine BPH auf [129, 130]. Es ist daher anzunehmen, dass in der hier vorgestellten Studie überwiegend Patien-ten mit BPH eingeschlossenen wurden. Weitere mögliche Untersuchungen zur BPH in diesen Proben wurden hier zwar nicht durchgeführt, jedoch vor Kurzem erstmalig in einer weiteren Studie im Labor des Promovenden. Dabei wurde über Western-Blot Analysen der Gehalt des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in periurethralen Prostata-Proben verschiedener prostaektomierter Patienten verglichen [96]. Die dor-tige Vorgehensweise zur Proben-Gewinnung war identisch mit der hier gewählten Vorgehensweise. Dabei zeigte sich, dass der PSA-Gehalt zwischen den Proben der verschiedenen Patienten deutlich schwankte [96]. Dies zeigt, dass diese Patienten tatsächlich eine BPH aufweisen, die jedoch bei den einzelnen Patienten stark unter-schiedlich ausgeprägt sein kann. Zwar nimmt der PSA-Gehalt mit der Hyperplasie zu [131-135]. Anders als vor einigen Jahren, als PSA als Tumor-Marker betrachtet wur-

de, wird der PSA-Gehalt mittlerweile oft als Marker für BPH und Prostata-Volumen herangezogen [131, 132, 135].

Vor dem hier gegebenen klinischen Hintergrund dürften Untersuchungen an BPH-Geweben interessanter und von größerer Aussagekraft sein, als an nicht-hyperplastischen Geweben. Sicherlich wäre ein Vergleich von hyperplastischem mit nicht-hyperplastischem Gewebe interessant gewesen. Gewebe, bei denen eine BPH ausgeschlossen werden kann, sind jedoch nicht erhältlich bzw. verfügbar. Manche Arbeitsgruppen verwenden für ähnliche Untersuchungen Resektionsspäne aus der TURP [112]. Gerade bei Patienten, bei denen medikamentöse LUTS-Therapien nicht mehr anschlagen, liegt in der Regel eine ausgeprägte BPH vor. Meist jedoch ist der Umfang des so gewonnenen Materials sehr beschränkt und lässt kaum Organbaduntersuchungen zu [112]; zudem sind diese Gewebeproben stark traumatisiert. Insgesamt stellt die Situation und Vorgehensweise bei der vorliegenden Arbeit mehr oder weniger die „Optimalsituation“ dar.

5.2 Antagonisten und Kontrollen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte von drei verschiedenen TXA₂-Rezeptor-Antagonisten getestet, nämlich Picotamid, Seratrodast, und L-655,240. Im selben Experiment wurden jeweils die Kontraktionen von 6 Proben aus der gleichen Prostata untersucht, wovon 3 als Kontrolle (ohne Antagonist) und 3 mit demselben Antagonist gemessen wurden. Da die Antagonisten in DMSO gelöst werden müssen, wurde den Kontrollen ein entsprechendes Volumen DMSO zugefügt. Somit können mögliche Antagonisten-unspezifische Artefakte ausgeschlossen werden.

Die drei Antagonisten weisen z. T. stark unterschiedliche Affinitäten (K_i -Werte) zum TXA₂-Rezeptor auf [136-140]. Insbesondere weicht die Affinität von Picotamid stark von der der beiden anderen Antagonisten ab, was in Studien an Thrombozyten, Gefäßzellen, und anderen Modellen gezeigt wurde [136-140]. Daher wurde Picotamid in deutlich höherer Konzentration verwendet als Seratrodast und L-655,240. Die Versuchsreihen mit U46619 zeigten, dass alle Antagonisten in ausreichender Konzentration eingesetzt wurden, da alle drei die U46619-induzierte Kontraktion von Prostata-Geweben hemmten.

Dementsprechend wurde in den Kontroll-Kanälen für Picotamid eine größere Menge DMSO verwendet als in den Kanälen für die Kontrollen der anderen beiden Antagonisten. Ein Vergleich der einzellnen Kontrollen mit unterschiedlichen DMSO-Mengen wurde an keiner Stelle der Arbeit vorgenommen. DMSO werden gelegentlich Effekte auf die Kontraktion glattmuskulärer Präparate nachgesagt [141-143]. Tatsächlich scheinen solche Effekte auch hier vorzuliegen. Beispielweise verlaufen die U46619-Kurven bei der Picotamid-Serie anders als bei den Seratrodast- und L-655,240-Serien, bei denen weniger DMSO verwendet wurde als bei Picotamid. Gerade weil jedoch diese Kontrollen gemessen wurden, sind die Ergebnisse für Picotamid klar und deutlich.

5.3 TXA₂ als parakriner Mediator der Prostatakontraktion

Neben der mechanischen Obstruktion der Harnröhre durch das Prostata-Wachstum und die Zunahme des Prostata-Volumens kommt es bei Patienten mit einer BPH oft zu einer urethralen Obstruktion auf Grund eines erhöhten glattmuskulären Tonus in der Prostata, was die Entleerung der Blase behindert [35, 52, 53, 63, 74]. In der Vergangenheit wurde hierfür eine Zunahme der α_1 -Adrenozeptor-vermittelten Kontraktion verantwortlich gemacht [35, 52, 53, 63, 64, 74]. Im Labor des Promovenden wurde jedoch kürzlich gezeigt, dass auch TXA₂ eine Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur auslöst [63, 93]. Daher schienen die hier präsentierten Untersuchungen zu den Effekten von TXA₂-Rezeptor-Antagonisten naheliegend.

Es wurden drei verschiedene TXA₂-Rezeptor-Antagonisten untersucht: Picotamid, Seratrodast, und L-655,240. Alle drei hemmten die Kontraktion, welche durch das TXA₂-Analogon U46619 ausgelöst wurde. Da TXA₂ sehr instabil ist (Halbwertszeit 32 Sekunden), wird für pharmakologische Untersuchungen des TXA₂-Systems stets auf den stabileren TXA₂-Rezeptor-Agonisten U46619 zurückgegriffen [144]. Die Hemmung der U46619-induzierten Kontraktion der Prostata-Gewebe durch alle drei Antagonisten zeigt, dass die Antagonisten in den hier gewählten Konzentrationen tatsächlich den TXA₂-Rezeptor hemmen.

Noradrenalin, welches über α_1 -Adrenozeptoren zu einer Kontraktion führt, wird in der Prostata als Neurotransmitter der sympathischen Innervation freigesetzt [52, 63, 64, 104]. Diese Neurotransmission wird bei der EFS simuliert, wobei es durch elektrische

Impulse zur Freisetzung endogener Neurotransmitter in den Geweben kommt. Da weder Seratrodast noch L-655,240 die EFS-induzierte Kontraktion hemmte, kann ausgeschlossen werden, dass TXA₂ in der humanen Prostata als Neurotransmitter freigesetzt wird. Der Effekt von Picotamid auf die EFS-induzierte Kontraktion dürfte auf eine Hemmung des α₁-Adrenozeptors zurückzuführen sein. Tatsächlich hemmte Picotamid nicht nur die U46619-induzierte Kontraktion, sondern auch die Phenylephrin- und Noradrenalin-induzierte Kontraktion von Prostata-Geweben. Eine solche Antagonisierung des α₁-Adrenozeptors durch Picotamid wurde bereits in nicht-urologischen Zusammenhängen in Betracht gezogen [145]. Während der TXA₂-Rezeptor durch Picotamid kompetitiv antagonisiert wird, werden der α₁-Adrenozeptor und übrigens auch Serotonin-Rezeptoren durch Picotamid nicht-kompetitiv gehemmt [145].

Daher ist anzunehmen, dass TXA₂ in der Prostata als parakriner bzw. autokriner Mediator fungiert. Weiterführende Untersuchungen im Labor des Promovenden zeigten später, dass die Thromboxan-Synthase in der humanen Prostata nicht nur in glatten Muskelzellen des Stromas, sondern auch in den Epithelzellen der Drüsen vorkommt [146]. Auch die Expression des TXA₂-Rezeptors ist nicht auf das Stroma beschränkt, sondern ebenfalls im Drüseneipithel zu beobachten [146]. Endogenes TXA₂ in der humanen Prostata könnte also sowohl aus dem Stroma, als auch aus den Drüsen stammen. Dies legt erstmalig eine Rolle der Drüsen für die Regulation des glattmuskulären Prostata-Tonus nahe. Gleichzeitig stellt diese mögliche Form der TXA₂-Signalgebung einen neuen Mechanismus der Stroma-Epithel-Interaktionen dar. Solche Interaktionen wurden bereits mehrfach vermutet, ohne dass die molekularen Grundlagen jedoch ausreichend verstanden wären [147-150].

Eine Rolle des intraprostatischen TXA₂-Systems für die Pathophysiologie der BOO und somit von obstruktiven LUTS scheint auf dieser Basis sehr wahrscheinlich. Ein erhöhter glattmuskulärer Tonus in der Prostata kann bei Patienten mit BPH zu urethraler Obstruktion und Symptomen beitragen [63]. Der Fokus der zu Grunde liegenden molekularen Pathophysiologie lag bisher fast ausschließlich auf α₁-Adrenozeptoren [35, 52, 53, 63, 64, 74, 104]. Die hier gezeigten Ergebnisse, zusammen mit ergänzenden Untersuchungen aus dem Labor des Promovenden zeigen jedoch, dass die Diskussion der molekularen BOO-Pathophysiologie unbedingt das intraprostatische TXA₂-System mit einschließen muss [63, 93].

5.4 TXA₂-Antagonisten und LUTS-Therapie?

Aus den hier erzielten und präsentierten Ergebnissen ergeben sich automatische interessante, neue Aspekte zur LUTS-Therapie. Entsprechend der Rolle der glattmuskulären Prostata-Kontraktion für die Pathophysiologie und Therapie von obstruktiven LUTS könnte dem intraprostatischen TXA₂-System bei zukünftigen Therapien durchaus Bedeutung zukommen. Eine der wichtigsten medikamentösen Optionen zur Behandlung von Entleerungsstörungen ist die Verabreichung von α₁-Blockern [33, 53, 65, 68, 70, 72-74, 99]. Diese hemmen die α₁-Adrenozptor-vermittelte Kontraktion in der Prostata [52, 63, 64]. Die Folgen sind eine Relaxation der glatten Prostata-Muskulatur, und eine nachfolgende Verbesserung der Blasenentleerung und Symptomatik [33, 53, 65, 68, 70, 72-74, 99].

Obwohl die Behandlung obstruktiver Symptome mit α₁-Blockern überaus weit verbreitet ist, sind die Erfolge dieser Therapie oft limitiert und keinesfalls immer zufriedenstellend [63, 69, 72, 73, 127]. Die subjektiv vom Patienten empfundene Symptomatik, an Hand von standardisierten Fragebögen ermittelt („international prostate symptom score“, IPSS) wird durch α₁-Blocker um 30-50 % verbessert [63, 69, 72, 73, 127]. Jedoch wurde auch durch Placebos eine Verbesserung des IPSS von 10-34 % erzielt [63, 69, 72, 73, 127]. Der Harnstrahl („maximum flow rate“, Q_{max}) wird durch α₁-Blocker um 15-40 % verbessert, jedoch bereits um bis zu 27 % durch Placebos [63, 69, 72, 73, 127]. Die urodynamischen Wirkungen von α₁-Blockern lassen sich also in klinischen Studien nur schwer von Placebos unterscheiden. Eine vollständige Verbesserung der subjektiven und objektiven Symptomatik wird keinesfalls erreicht [63, 69, 72, 73, 127]. Zudem können α₁-Blocker zu verschiedenen unerwünschten Nebenwirkungen führen [35, 68]. Diese veranlassen eine beträchtliche Zahl von Patienten, die Therapie bereits frühzeitig abzubrechen [151].

Die eingeschränkten Effekte der α₁-Blocker auf die Symptomatik und Urodynamik legen nahe, dass neben α₁-Adrenozeptoren auch weitere, nicht-adrenerge Mediatoren an der Regulation des glattmuskulären Tonus beteiligt sein könnten [63]. Die TXA₂-vermittelte Kontraktion könnte die limitierte Effektivität der α₁-Blocker gut erklären [63]. Durch TXA₂ könnte trotz Blockade von α₁-Adrenozeptoren nach wie vor eine Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur erfolgen. Folglich könnte eine Blockade allein durch α₁-Adrenozeptoren nur eingeschränkt die urethrale Obstruktion verbes-

sern. Eine Therapie obstruktiver Symptome, die auf den glattmuskulären Tonus abzielt, sollte also neben α_1 -Adrenozeptoren unbedingt auch das intraprostatische TXA₂-System einschließen. Vor dem geschilderten Hintergrund ist anzunehmen, dass medikamentöse Therapien, die gleichzeitig den α_1 -Adrenozeptor und das TXA₂-System hemmen, besser abschneiden als Monotherapien mit α_1 -Blockern.

Mit Picotamid steht nun eine Substanz zur Verfügung, die diese Bedingungen erfüllen könnte. Die hier erzielten Ergebnisse zeigen, dass Picotamid in der humanen Prostata sowohl die TXA₂-induzierte, als auch die α_1 -Adrenozeptor-vermittelte Kontraktion hemmt (Abb. 10). Picotamid greift also simultan in verschiedene Kontraktions-Systeme der glatten Prostata-Muskulatur ein. Um solche Parallel-Effekte zu erzielen, waren bislang Kombinationstherapien erforderlich [35, 70, 72, 73]. Solche Kombinations-Therapien weisen üblicherweise das Risiko auf, dass sich neben den therapeutischen Effekten auch die unerwünschten Nebenwirkungen addieren können. Die Therapie mit α_1 -Blockern ist wie oben geschildert von eingeschränkter Effektivität [63, 69, 72, 73, 127]. Zudem wird sie von einer Vielzahl von Patienten wegen spürbarer Nebenwirkungen oft eigenmächtig abgesetzt [151]. Patienten, die von α_1 -Blockern nicht bzw. nicht mehr ausreichend profitieren erhalten oft Kombinations-Therapien [35, 68, 70, 72, 73]. Am häufigsten werden α_1 -Blocker mit 5-AR-Inhibitoren kombiniert, welche durch eine Hemmung des Prostata-Wachstums zu einer Verbesserung der Symptome führen [35, 68, 70, 72, 73]. Weitere Kombinations-Optionen bestehen mit PDE5-Hemmern [73]. In klinischen Studien wird derzeit die Möglichkeit von Kombinationen aus α_1 -Blockern mit Anticholinergika evaluiert, jedoch wird vermutet, dass Nebenwirkungen hierbei limitierend sein könnten [35, 68]. Da Picotamid in unterschiedliche Wege der Prostata-Kontraktion eingreift, könnte der Vorteil dem von Kombinationstherapien ähneln, während die Nebenwirkungen geringer sein könnten. Die hier gezeigten Ergebnisse legen nahe, dass Picotamid bei Applikation *in vivo* durchaus urodynamische Effekte auslösen könnte, welche denen von α_1 -Blockern sogar überlegen sein dürften. Neben der Hemmung des TXA₂-Rezeptors hemmt Picotamid zusätzlich auch die TXA₂-Synthase (TXS) [139, 144, 152], was zu einer Senkung der TXS-Verfügbarkeit führen sollte. Letzteres könnte bei *in vivo* durchaus von Bedeutung sein, dürfte aber bei den hier durchgeföhrten Experimenten an isolierten Geweben, welche mit einem exogenem TXA₂-Analagon stimuliert wurden (U46619), keine Rolle gespielt haben.

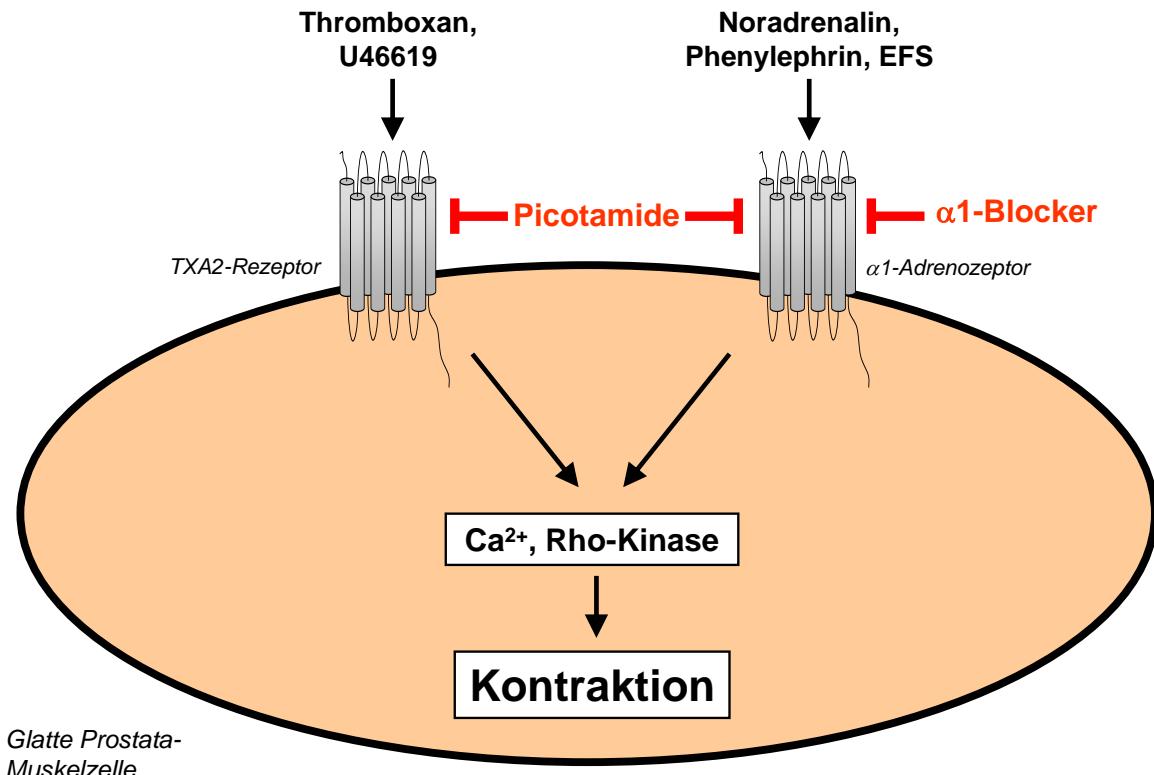


Abb. 10: Hemmung der Prostata-Kontraktion durch Picotamid, und mögliche therapeutische Bedeutung zur Behandlung von LUTS. Die übermäßige Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur führt bei vielen Patienten zur Blasenauslass-Obstruktion und Symptomen. Die Behandlung mit α₁-Adrenozeptor-Blockern, welche die α₁-adrenerge Kontraktion hemmen, ist eines der wichtigsten Standbeine in der medikamentösen LUTS-Therapie. Die Effekte von α₁-Blockern sind jedoch limitiert, da neben α₁-Blockern auch Thromboxan A2 zur Kontraktion der glatten Prostata-Muskulatur führt. Bei der Therapie von LUTS dürfte die gleichzeitige Hemmung von α₁-Adrenozeptoren und Thromboxan-Rezeptoren bessere Effekte erzielen, als die alleinige Hemmung von α₁-Adrenozeptoren. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Rezeptor-Antagonist Picotamid sowohl die α₁-adrenerge-, als auch die Thromboxan-induzierte Kontraktion von humanem Prostata-Gewebe hemmt. Damit scheinen urodynamische Effekte von Picotamid denkbar.

Neben der Prostata führt TXA₂ auch in der Blase zu einer glattmuskulären Kontraktion [153]. Spontane, übermäßige Kontraktion des Detrusors (=glatte Blasenmuskulatur) sind der häufigste Grund für eine überaktive Blase (overactive bladder, OAB) und damit verbundenen irritativen LUTS [36, 37, 54, 60, 61]. Die Standardoption zur medikamentösen Behandlung der OAB stellt die Verabreichung von Anticholinergika dar [60, 62, 68]. Seit wenigen Jahren wird jedoch auch die OAB-Therapie mit α₁-Blockern in Betracht gezogen, und in klinischen Studien überprüft [154-157]. Insgesamt scheint es daher naheliegend, dass sich Picotamid nicht nur zur Behandlung obstruktiver Symptome (BPH), sondern auch zur Therapie irritativer LUTS (OAB) eignen könnte.

Ob Picotamid jedoch tatsächlich zu urodynamischen Effekten führt, kann nur über in vivo-Studien ermittelt werden. Diese können in klinischen Studien an Patienten, oder an Tiermodellen mit experimentell erzeugten LUTS durchgeführt werden. Letzteres erfolgt in aller Regel an Ratten mit einer partiellen urethralen Obstruktion (PUO) [158]. Durch die PUO wird eine BOO simuliert [158]. Hierbei ist zu beachten, dass die Prostata von Nagetieren nicht ringförmig geschlossen ist, und daher keine Rolle für die Pathophysiologie oder experimentelle Therapie von LUTS in diesem Tiermodell spielt. Wird in diesem Tiermodell eine Verbesserung von Symptomen durch Medikamente herbeigeführt, können dafür ausschließlich Mechanismen in der Blase oder Urethra verantwortlich gemacht werden. Klinische Studien mit Picotamid erscheinen jedoch durchaus denkbar. Picotamid wurde in kardiovaskulärem Zusammenhang bereits in mehreren klinischen Studien an Patienten getestet, und war stets gut verträglich [159-163]. In Italien ist die Substanz als Blutverdünner zugelassen („Plactidil 300 mg“) [164]. Picotamid stellt damit einen ausgesprochen vielversprechenden Ansatz für eine neue Strategie in der LUTS-Behandlung dar, welcher zudem ein breitgefächertes Spektrum möglicher Anwendungen abdecken könnte (BPH, OAB). Nach Fertigstellung der Experimente für die vorliegende Arbeit waren im Labor des Promovenden weiterführende Untersuchungen vorgesehen, in denen die möglichen urodynamischen Effekte von Picotamid an PUO-Ratten untersucht werden sollten. Jedoch scheiterten diese bislang an den hierfür erforderlichen Tierversuchs-Genehmigungen.

6 Zusammenfassung

Symptome des unteren Harntraktes („lower urinary tract symptoms“, LUTS) aufgrund einer überaktiven Blase („overactive bladder“, OAB) oder einer benignen Prostata-Obstruktion („benign prostatic obstruction“, BPO) betreffen große Teile der Bevölkerung. Die Folgen sind Einschränkungen der Lebensqualität, bis hin zu Depressionen und sozialer Isolation. Ursache einer OAB ist meist eine Hyperaktivität des Detrusors, also der glatten Muskulatur der Blasenwand. Dabei kommt es zu spontanen, phasischen Muskelkontraktionen, welche zu imperativem Harndrang, Inkontinenz, und weiteren Symptomen führen. Bei einer BPO führen ein erhöhter Tonus der glatten Prostata-Muskulatur und eine Vergrößerung der Prostata zu Miktionsbeschwerden. Wegen der Bedeutung des glattmuskulären Tonus für die Miktion ist die glattmuskuläre Kontraktion im unteren Harntrakt ein bedeutender Angriffspunkt medikamentöser Therapien (α_1 -Blocker, Anticholinergika). Wegen der mangelnden Effektivität dieser Therapien ergibt sich ein dringender Bedarf für die Suche nach alternativen Optionen. Bisherige Therapien, nämlich Anticholinergika und α_1 -Blocker zielen stets auf ein einzelnes Rezeptor-System ab. In Untersuchungen aus dieser Arbeit zeigte sich, dass sich in der humanen Prostata sowohl die Thromboxan-induzierte, als auch die neurogene Kontraktion durch Thromboxan-Rezeptor-Antagonist Picotamid hemmen lässt. Dies könnte einen vielversprechenden Ansatz in der Behandlung von LUTS darstellen.

Literaturverzeichnis

1. Pradidarcheep, W., et al., *Anatomy and histology of the lower urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 117-48.
2. Haynes, J.M. and S. Ventura, *Current models of human prostate contractility*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2005. **32**(10): p. 797-804.
3. Ventura, S., et al., *Novel drug targets for the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH)*. Br J Pharmacol, 2011. **163**(5): p. 891-907.
4. Benninghoff, A. and D. Drenckhahn, *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. 2008: Urban&Fischer.
5. Schulte, E., *Männliches Genitale*. Anatomie, Duale Reihe, ed. G. Aumüller. 2007, Stuttgart: Thieme.
6. DGU. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2008; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLk_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf.
7. Gat, Y., et al., *Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment*. Andrologia, 2008. **40**(5): p. 273-81.
8. Benninghoff, A. and D. Drenckhahn, *Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. 2008: Elsevier Urban & Fischer.
9. Mersdorf, A., W. Kramer, and D. Jonas, *Anatomie und Physiologie*, in *Urologie*, R. Hautmann, Editor. 2010, Springer: Heidelberg.
10. Aumüller, G., *Anatomie*, in *Benigne Prostatahyperplasie*, C. Stief, D. Jonas, and K. Höfner, Editors. 2000, Springer: Berlin, Heidelberg.
11. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Innere Organe*. Prometheus. 2009, Stuttgart: Thieme.
12. Brooks, J.D., S.E. Eggener, and W.M. Chao, *Anatomy of the rectourethralis muscle*. Eur Urol, 2002. **41**(1): p. 94-100.
13. Lüllmann-Rauch, R., *Histologie*. 2006: Thieme.

14. Shaikhbrahim, Z., et al., *The peripheral zone of the prostate is more prone to tumor development than the transitional zone: is the ETS family the key?* Mol Med Rep, 2012. **5**(2): p. 313-6.
15. Sampson, N., et al., *The ageing male reproductive tract.* J Pathol, 2007. **211**(2): p. 206-18.
16. Kanai, A.J., *Afferent mechanism in the urinary tract.* Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 171-205.
17. Klinke, P. and S. Silbernagel, *Physiologie.* 2009: Thieme.
18. Coooper, T.G. and C.H. Yeung, *Physiologie der Spermienreifung und Fertilisierung,* in *Andrologie*, H. Behre, S. Nieschlag, and E. Nieschlag, Editors. 2009, Springer: Heidelberg.
19. Rohen, J.W. and E. Lütjen-Drecoli, *Funktionelle Histologie.* 2000, Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft.
20. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* 2010, Heidelberg: Springer.
21. Deetjen, P., P. Speckmann, and J. Hescheler, *Physiologie.* 2004: Urban & Fischer Verlag/Elsevier.
22. Pedain, C., *Sexualentwicklung und Reproduktionsphysiologie,* in *Physiologie*, J. Behrends, Editor. 2009, Thieme: Stuttgart.
23. Böcker, W., H. Denk, and P.H. Heitz, *Pathologie.* 2008, München: Elsevier Urban & Fischer.
24. Wagenlehner, F.M., et al., *Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment.* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(11): p. 175-83.
25. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland 2005/06. Häufigkeiten und Trends.*, R.K. Institut, Editor. 2010: Berlin.
26. Graefen, M., *Prostatakarzinom,* in *Urologie*, H. Huland and R. Hautmann, Editors. 2010, Springer: Heidelberg.
27. DGU, *Leitlinie Prostatakarzinom.* 2011.
28. Flüther, S.H., et al., *Verletzung und Erkrankung der Prostata,* in *Das Urologische Gutachten*, K.H. Bichler, Editor. 2004, Springer: Berlin, Heidelberg.
29. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer.* Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 68-80.

30. Bill-Axelson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(16): p. 1144-54.
31. Berges, R., [Epidemiology of benign prostatic syndrome. Associated risks and management data in German men over age 50]. Urologe A, 2008. **47**(2): p. 141-8.
32. Jonas, U., et al., [Benign prostate hyperplasia]. Urologe A, 2006. **45 Suppl 4**: p. 134-44.
33. Madersbacher, S., M.C. Michel, and K. Dreikorn, [Contemporary medical management of the benign prostatic syndrome]. Urologe A, 2008. **47**(2): p. 166-71.
34. Berges, R.R., et al., *Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany*. Eur Urol, 2001. **39**(6): p. 682-7.
35. Oelke, M., M.A. Kuczyk, and T.R. Herrmann, [Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia]. Urologe A, 2009. **48**(11): p. 1365-75; quiz 1376-7.
36. Chapple, C., Overview on the lower urinary tract. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 1-14.
37. Chapple, C.R., et al., *Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective*. Eur Urol, 2008. **54**(3): p. 563-9.
38. Chapple, C.R., et al., *Tamsulosin 0.4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group*. Eur Urol, 1997. **32**(4): p. 462-70.
39. Berges, R. and T. Senge, *Benignes Prostatasyndrom*, in *Urologie*, H. Huland, Editor. 2006, Springer: Heidelberg. p. 166-174.
40. Zwergel, T. and U. Zwergel, *Prostata Hyperplasie*, in *Praxis der Urologie*, K. Miller, Editor. 2007, Thieme: Stuttgart. p. 240-269.
41. Timms, B.G. and L.E. Hofkamp, *Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia*. Differentiation, 2011. **82**(4-5): p. 173-83.
42. Bach, T. and M.S. Michel, *Benignes Prostatasyndrom*, in *Urologie*, R. Hautmann, Editor. 2010, Springer: Heidelberg. p. 178-185.

43. Nicholson, T.M. and W.A. Ricke, *Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future*. Differentiation, 2011. **82**(4-5): p. 184-99.
44. Ho, C.K. and F.K. Habib, *Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH*. Nat Rev Urol, 2011. **8**(1): p. 29-41.
45. Helpap, B., *Prostata*, in *Pathologie*, W. Remmeli, Editor. 1997, Springer: Heidelberg. p. 74-80.
46. Schweikert, H. and U. Tunn, *Endokrinologie*, in *Benigne Prostatahyperplasie*, K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas, Editors. 2000, Springer.
47. Pollan, M.C., H.A. Benghuzzi, and M. Tucci, *Growth factor expression in early stages of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens*. Biomed Sci Instrum, 2003. **39**: p. 329-34.
48. De Bellis, A., et al., *Epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor-alpha in human hyperplastic prostate tissue: expression and cellular localization*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(11): p. 4148-54.
49. Hofer, D.R., et al., *Autonomous growth of androgen-independent human prostatic carcinoma cells: role of transforming growth factor alpha*. Cancer Res, 1991. **51**(11): p. 2780-5.
50. Park, II, et al., *17Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus benign prostatic hyperplasia-derived prostate stromal cells*. Endocrinology, 2009. **150**(10): p. 4594-605.
51. Sanda, M.G., et al., *Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 1994. **152**(1): p. 115-9.
52. Andersson, K.E., H. Lepor, and M.G. Wyllie, *Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity*. Prostate, 1997. **30**(3): p. 202-15.
53. Roehrborn, C.G. and D.A. Schwinn, *Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 2004. **171**(3): p. 1029-35.
54. Bschleipfer, T., F. Wagenlehner, and W. Weidner, *[Etiology and pathogenesis of overactive bladder]*. Urologe A, 2011. **50**(4): p. 477-80.
55. Irwin, D.E., et al., *Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study*. Eur Urol, 2006. **50**(6): p. 1306-14; discussion 1314-5.

56. Schumacher, S., *[Epidemiology and etiology of urinary incontinence in the elderly]*. Urologe A, 2007. **46**(4): p. 357-8, 360-2.
57. Abrams, P. and K.E. Andersson, *Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder*. BJU Int, 2007. **100**(5): p. 987-1006.
58. Abrams, P., et al., *Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder*. Br J Pharmacol, 2006. **148**(5): p. 565-78.
59. Athanasopoulos, A., et al., *The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update*. Eur Urol, 2011. **60**(1): p. 94-105.
60. Andersson, K.E. and A. Schroder, *[Changes in muscarinic receptors of the aging bladder]*. Urologe A, 2004. **43**(5): p. 552-6.
61. Andersson, K.E., *Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 319-44.
62. Michel, M.C., M.M. Barendrecht, and M. Oelke, *[Anticholinergics for overactive bladder: does subtype selectivity play a role?]*. Urologe A, 2006. **45**(7): p. 826-9.
63. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Prostatic alpha1-adrenoceptors: New concepts of function, regulation, and intracellular signaling*. Neurourol Urodyn, 2013.
64. Michel, M.C. and W. Vrydag, *Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate*. Br J Pharmacol, 2006. **147 Suppl 2**: p. S88-119.
65. Chapple, C.R., et al., *Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe*. Eur Urol, 2011. **59**(3): p. 342-52.
66. Zwergel, U. and J. Sökeland, *Benigne Prostatahyperplasie*. 1999, Berlin: Springer.
67. Bankl, H., *Arbeitsbuch Pathologie 3. Spezielle Pathologie 2*. 2000, Wien: Facultas.
68. DGU. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und des Berufsverbands der Deutschen Urologen (BDU): Therapie des Benignen Prosta-*

- tasynsroms (BPS). 2013; Available from:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-035I_S2e_Benignes_Prostatasyndrom_Therapie_Leitlinientext.pdf.
69. Hofner, K. and M. Oelke, [Medical combination therapy in LUTS suggestive of BPH]. Urologe A, 2009. **48**(3): p. 250-6.
70. Berges, R., [Treatment of LUTS in BPS. When and when not to administer pills?]. Urologe A, 2009. **48**(3): p. 257-63.
71. Gratzke, C., et al., [Surgical treatment of male lower urinary tract symptoms (LUTS)]. Urologe A, 2012. **51**(9): p. 1297-306; quiz 1307.
72. Madersbacher, S., et al., The long-term outcome of medical therapy for BPH. Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1522-33.
73. Oelke, M., et al., EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol, 2013.
74. Schwinn, D.A. and C.G. Roehrborn, Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. Int J Urol, 2008. **15**(3): p. 193-9.
75. Sexton, C.C., et al., Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. Int J Clin Pract, 2011. **65**(5): p. 567-85.
76. Madersbacher, S., et al., Plant extracts: sense or nonsense? Curr Opin Urol, 2008. **18**(1): p. 16-20.
77. Wehrberger, C., et al., [Phytotherapy of benign prostate syndrome and prostate cancer: better than placebo]. Urologe A, 2012. **51**(12): p. 1674-82.
78. Cantrell, M.A., J. Baye, and S.M. Vouri, Tadalafil: a phosphodiesterase-5 inhibitor for benign prostatic hyperplasia. Pharmacotherapy, 2013. **33**(6): p. 639-49.
79. Uckert, S. and M.A. Kuczyk, Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 527-42.
80. Oelke, M., et al., Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 917-25.

81. Michel, M.C., *beta-Adrenergic Receptor Subtypes in the Urinary Tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 307-18.
82. Chapple, C.R., et al., *A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder*. Neurourol Urodyn, 2013. **32**(8): p. 1116-22.
83. Chapple, C.R., et al., *Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder*. Eur Urol, 2013. **63**(2): p. 296-305.
84. Yokoyama, T., et al., *Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders*. Int J Urol, 2012. **19**(3): p. 202-15.
85. Bauer, R.M. and C. Gratzke, *Onabotulinumtoxin A for idiopathic overactive bladder: raising the bar*. Eur Urol, 2012. **62**(1): p. 158-9.
86. de Kort, L.M., et al., *Urodynamic effects of transrectal intraprostatic Onabotulinum toxin A injections for symptomatic benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2012. **80**(4): p. 889-93.
87. Sacco, E., et al., *Patient-reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with intraprostatic OnabotulinumtoxinA: 3-month results of a prospective single-armed cohort study*. BJU Int, 2012. **110**(11 Pt C): p. E837-44.
88. Flanigan, R.C., et al., *5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study*. J Urol, 1998. **160**(1): p. 12-6; discussion 16-7.
89. Hellmis, E., S. Engelberg, and G. Jacobi, *Minimal invasive instrumentelle Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatavergrößerung*, in *Praxis der Männergesundheit*, D. Pötzsch, Editor. 2003, Thieme: Stuttgart. p. 270-279.
90. Helpap, B., *Histopathologie*, in *Benigne Prostata Hyperplasie*, C. Stief, U. Jonas, and K. Höfner, Editors. 2000, Springer.
91. Bauer, R.M., et al., *Coupling of alpha1-adrenoceptors to ERK1/2 in the human prostate*. Urol Int, 2011. **86**(4): p. 427-33.
92. Strittmatter, F., et al., *Alpha1-adrenoceptor signaling in the human prostate involves regulation of p38 mitogen-activated protein kinase*. Urology, 2011. **78**(4): p. 969 e7-13.

93. Strittmatter, F., et al., *Thromboxane A2 induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms*. Eur J Pharmacol, 2011. **650**(2-3): p. 650-5.
94. Strittmatter, F., et al., *Inhibition of adrenergic human prostate smooth muscle contraction by the inhibitors of c-Jun N-terminal kinase, SP600125 and BI-78D3*. Br J Pharmacol, 2012. **166**(6): p. 1926-35.
95. Strittmatter, F., et al., *Activation of protein kinase B/Akt by alpha1-adrenoceptors in the human prostate*. Life Sci, 2012. **90**(11-12): p. 446-53.
96. Hennenberg, M., et al., *The cAMP effector EPAC activates Elk1 transcription factor in prostate smooth muscle, and is a minor regulator of alpha1-adrenergic contraction*. J Biomed Sci, 2013. **20**: p. 46.
97. Yamada, S. and Y. Ito, *alpha(1)-Adrenoceptors in the urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 283-306.
98. Roehrborn, C.G., *Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2006. **9**(2): p. 121-5.
99. Andersson, K.E. and C. Gratzke, *Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system*. Nat Clin Pract Urol, 2007. **4**(7): p. 368-78.
100. Walden, P.D., C. Gerardi, and H. Lepor, *Localization and expression of the alpha1A-1, alpha1B and alpha1D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate*. J Urol, 1999. **161**(2): p. 635-40.
101. Hennenberg, M., et al., *beta-arrestin-2 is expressed in human prostate smooth muscle and a binding partner of alpha1A-adrenoceptors*. World J Urol, 2011. **29**(2): p. 157-63.
102. Hennenberg, M., et al., *Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension*. Gut, 2008. **57**(9): p. 1300-14.
103. Walther, S., et al., *Expression and alpha1-adrenoceptor regulation of caldesmon in human prostate smooth muscle*. Urology, 2012. **79**(3): p. 745 e5-12.
104. Christ, G.J. and K.E. Andersson, *Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract*. Neurourol Urodyn, 2007. **26**(6 Suppl): p. 948-54.

105. Somlyo, A.P. and A.V. Somlyo, *Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II*. J Physiol, 2000. **522 Pt 2**: p. 177-85.
106. Somlyo, A.P. and A.V. Somlyo, *Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and non-muscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase*. Physiol Rev, 2003. **83**(4): p. 1325-58.
107. Somlyo, A.P., et al., *Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases*. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1999. **134**: p. 201-34.
108. Kim, H.R., et al., *Smooth muscle signalling pathways in health and disease*. J Cell Mol Med, 2008. **12**(6A): p. 2165-80.
109. Kordowska, J., et al., *Phosphorylated I-caldesmon is involved in disassembly of actin stress fibers and postmitotic spreading*. Exp Cell Res, 2006. **312**(2): p. 95-110.
110. Lin, J.J., et al., *Chapter 1: roles of caldesmon in cell motility and actin cytoskeleton remodeling*. Int Rev Cell Mol Biol, 2009. **274**: p. 1-68.
111. Hennenberg, M., et al., *Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats*. Gastroenterology, 2006. **130**(3): p. 838-54.
112. Rees, R.W., et al., *Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells*. J Urol, 2003. **170**(6 Pt 1): p. 2517-22.
113. Takahashi, R., et al., *RhoA/Rho kinase-mediated Ca²⁺ sensitization in the contraction of human prostate*. Neurourol Urodyn, 2007. **26**(4): p. 547-51.
114. Hennenberg, M., et al., *Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins*. Hepatology, 2007. **45**(2): p. 495-506.
115. Golomb, E., et al., *Induction of atypical prostatic hyperplasia in rats by sympathomimetic stimulation*. Prostate, 1998. **34**(3): p. 214-21.
116. Marinese, D., R. Patel, and P.D. Walden, *Mechanistic investigation of the adrenergic induction of ventral prostate hyperplasia in mice*. Prostate, 2003. **54**(3): p. 230-7.

117. McVary, K.T., et al., *Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system*. Biol Reprod, 1994. **51**(1): p. 99-107.
118. Kyprianou, N., J. Chon, and C.M. Benning, *Effects of alpha(1)-adrenoceptor (alpha(1)-AR) antagonists on cell proliferation and apoptosis in the prostate: therapeutic implications in prostatic disease*. Prostate Suppl, 2000. **9**: p. 42-6.
119. Kyprianou, N., et al., *Induction of prostate apoptosis by doxazosin in benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 1998. **159**(6): p. 1810-5.
120. Erdogan, T., et al., *Apoptotic and proliferative index after Alpha-1-adrenoceptor antagonist and/or finasteride treatment in benign prostatic hyperplasia*. Urol Int, 2002. **69**(4): p. 287-92.
121. Glassman, D.T., et al., *Combined effect of terazosin and finasteride on apoptosis, cell proliferation, and transforming growth factor-beta expression in benign prostatic hyperplasia*. Prostate, 2001. **46**(1): p. 45-51.
122. Turkeri, L.N., et al., *Apoptotic regression of prostatic tissue induced by short-term doxazosin treatment in benign prostatic hyperplasia*. Arch Esp Urol, 2001. **54**(2): p. 191-6.
123. Kanagawa, K., et al., *Norepinephrine activates P44 and P42 MAPK in human prostate stromal and smooth muscle cells but not in epithelial cells*. Prostate, 2003. **56**(4): p. 313-8.
124. Chang, L. and M. Karin, *Mammalian MAP kinase signalling cascades*. Nature, 2001. **410**(6824): p. 37-40.
125. Cuadrado, A. and A.R. Nebreda, *Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling*. Biochem J, 2010. **429**(3): p. 403-17.
126. Hennenberg, M., et al., *Silodosin inhibits noradrenaline-activated transcription factors Elk1 and SRF in human prostate smooth muscle*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e50904.
127. Kortmann, B.B., et al., *Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials*. Urology, 2003. **62**(1): p. 1-9.
128. Fullhase, C., et al., *Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms*. Eur Urol, 2013. **64**(2): p. 228-43.

129. Alcaraz, A., et al., *Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review.* Eur Urol, 2009. **55**(4): p. 864-73.
130. Orsted, D.D. and S.E. Bojesen, *The link between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer.* Nat Rev Urol, 2013. **10**(1): p. 49-54.
131. Levitt, J.M. and K.M. Slawin, *Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen derivatives as predictors of benign prostatic hyperplasia progression.* Curr Urol Rep, 2007. **8**(4): p. 269-74.
132. Roehrborn, C.G., *The utility of serum prostatic-specific antigen in the management of men with benign prostatic hyperplasia.* Int J Impot Res, 2008. **20 Suppl 3**: p. S19-26.
133. Mochtar, C.A., et al., *Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol, 2003. **44**(6): p. 695-700.
134. Bohnen, A.M., F.P. Groeneveld, and J.L. Bosch, *Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study.* Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1645-52; discussion 1652-3.
135. Bosch, J.L., A.M. Bohnen, and F.P. Groeneveld, *Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study.* Eur Urol, 2004. **46**(6): p. 753-9.
136. Hall, R.A., et al., *Pharmacology of L-655,240 (3-[1-(4-chlorobenzyl)-5-fluoro-3-methyl-indol-2-yl]2,2-dimethylpropanoic acid); a potent, selective thromboxane/prostaglandin endoperoxide antagonist.* Eur J Pharmacol, 1987. **135**(2): p. 193-201.
137. Imura, Y., et al., *Antagonistic action of AA-2414 on thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor in platelets and blood vessels.* Jpn J Pharmacol, 1990. **52**(1): p. 35-43.
138. Modesti, P.A., et al., *Binding kinetics and antiplatelet activities of picotamide, a thromboxane A2 receptor antagonist.* Br J Pharmacol, 1994. **112**(1): p. 81-6.
139. Modesti, P.A., et al., *Competitive inhibition of platelet thromboxane A2 receptor binding by picotamide.* Eur J Pharmacol, 1989. **169**(1): p. 85-93.

140. Shiraishi, M., et al., *Quinones. 4. Novel eicosanoid antagonists: synthesis and pharmacological evaluation.* J Med Chem, 1989. **32**(9): p. 2214-21.
141. Shiga, K.I., et al., *Dimethyl sulphoxide relaxes rabbit detrusor muscle by decreasing the Ca²⁺ sensitivity of the contractile apparatus.* Br J Pharmacol, 2007. **151**(7): p. 1014-24.
142. Jacob, S.W. and R. Herschler, *Pharmacology of DMSO.* Cryobiology, 1986. **23**(1): p. 14-27.
143. Ogura, T., Y. Kasamaki, and T.F. McDonald, *Force-relaxant actions of dimethyl sulfoxide on guinea-pig and rabbit papillary muscles.* J Mol Cell Cardiol, 1996. **28**(8): p. 1777-88.
144. Nakahata, N., *Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology.* Pharmacol Ther, 2008. **118**(1): p. 18-35.
145. Vezza, R., et al., *Antivasoconstrictor and antiaggregatory activities of picotamide unrelated to thromboxane A2 antagonism.* Thromb Haemost, 1997. **78**(5): p. 1385-91.
146. Hennenberg, M., et al., *The receptor antagonist picotamide inhibits adrenergic and thromboxane-induced contraction of hyperplastic human prostate smooth muscle.* Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **305**(10): p. F1383-90.
147. Cunha, G.R. and W.A. Ricke, *A historical perspective on the role of stroma in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia.* Differentiation, 2011. **82**(4-5): p. 168-72.
148. Algaba, F., *Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol, 1994. **25 Suppl 1**: p. 3-5.
149. Wong, Y.C. and Y.Z. Wang, *Growth factors and epithelial-stromal interactions in prostate cancer development.* Int Rev Cytol, 2000. **199**: p. 65-116.
150. Yang, X., et al., *Differential expression of genes in co-cultured versus separately cultured fibroblasts and epithelial cells from human benign hyperplastic prostate tissues.* Int J Mol Med, 2010. **26**(1): p. 17-25.
151. Koh, J.S., et al., *Twelve-month medication persistence in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia.* Int J Clin Pract, 2013.
152. Ratti, S., et al., *Picotamide, an antithromboxane agent, inhibits the migration and proliferation of arterial myocytes.* Eur J Pharmacol, 1998. **355**(1): p. 77-83.

153. Palea, S., et al., *Pharmacological characterization of thromboxane and prostanoid receptors in human isolated urinary bladder*. Br J Pharmacol, 1998. **124**(5): p. 865-72.
154. Low, B.Y., et al., *Terazosin therapy for patients with female lower urinary tract symptoms: a randomized, double-blind, placebo controlled trial*. J Urol, 2008. **179**(4): p. 1461-9.
155. Meyer, L.E. and J.N. Brown, *Tamsulosin for voiding dysfunction in women*. Int Urol Nephrol, 2012. **44**(6): p. 1649-56.
156. Lee, K.S., et al., *Efficacy and safety of tamsulosin for the treatment of non-neurogenic voiding dysfunction in females: a 8-week prospective study*. J Korean Med Sci, 2010. **25**(1): p. 117-22.
157. Robinson, D., et al., *A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome*. BJU Int, 2007. **100**(4): p. 840-5.
158. Andersson, K.E., R. Soler, and C. Fullhase, *Rodent models for urodynamic investigation*. Neurourol Urodyn, 2011. **30**(5): p. 636-46.
159. Castellani, S., et al., *Thromboxane inhibition improves renal perfusion and excretory function in severe congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(1): p. 133-9.
160. Hackam, D.G. and J.W. Eikelboom, *Antithrombotic treatment for peripheral arterial disease*. Heart, 2007. **93**(3): p. 303-8.
161. Celestini, A. and F. Violi, *A review of picotamide in the reduction of cardiovascular events in diabetic patients*. Vasc Health Risk Manag, 2007. **3**(1): p. 93-8.
162. Cocozza, M., et al., *Antiaggregatory effects of picotamide in long-term treatment: a 2-year, double-blind placebo-controlled trial*. Vasc Med, 1997. **2**(4): p. 292-5.
163. Neri Serneri, G.G., et al., *Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study*. Eur Heart J, 2004. **25**(20): p. 1845-52.
164. Arznei-Telegramm. 8/1997. p. 87.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Terminologie benigner Prostataveränderungen und Erkrankungen.....	12
Tab. 2: Ablauf der Organbadversuche.....	54
Tab. 3: Verdünnungsreihen von Phenylephrin und Noradrenalin.....	55
Tab. 4: Die Verdünnungsreihe von U46619, das applizierte Volumen.....	56
Tab. 5: Die Stromstärke/Frequenz die während der EFS-Versuche appliziert.....	56
Tab. 6: Zusammensetzung der Lösungen KH1 und KH.....	58
Tab. 7: Finale Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Lösung.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Schematische Darstellung der Zusammenhänge zwischen LUTS.....	13
Abb.2: Pathophysiologie und Therapie von Symptomen.....	18
Abb.3: Kontraktion glatter Muskelzellen in der Prostata.....	37
Abb.4: Modelle zur Funktion prostatischer α_1 -Adrenozeptoren.....	43
Abb.5: Effekte verschiedener TXA2-Rezeptor Antagonisten.....	60
Abb.6: EFS-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe.....	62
Abb.7: EFS-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe.....	64
Abb.8: EFS-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe.....	66
Abb.9: Phenylephrin- und Noradrenalin-induzierte Kontraktion.....	68
Abb.10: Hemmung der Prostata-Kontraktion durch Picotamid.....	76

Anhang

Veröffentlichung der vorgestellten Ergebnisse

Paper

Hennenberg M, **Miljak M**, Herrmann D, Strittmatter F, Walther S, Rutz B, Hocaoglu Y, Kunit T, Schreiber A, Andersson KE, Stief CG, Gratzke C.

The receptor antagonist picotamide inhibits adrenergic and thromboxane-induced contraction of hyperplastic human prostate smooth muscle.

Am J Physiol Renal Physiol 2013;305(10):F1383-90.

Kongress-Beiträge

Hennenberg M, **Miljak M**, Strittmatter F, Hocaoglu Y, Rutz B, Fuellhase C, Stief CG, Gratzke C

Inhibition of EFS-, phenylephrine-, and thromboxane-induced contraction by the receptor antagonist, picotamide, in human prostate smooth muscle.

Poster, Jahrestagung "American Urological Association" (AUA) 2013, San Diego/USA

Hennenberg M, **Miljak M**, Strittmatter F, Hocaoglu Y, Rutz B, Fuellhase C, Stief CG, Gratzke C

Inhibition of EFS-, phenylephrine-, and thromboxane-induced contraction of human prostate smooth muscle by the receptor antagonist, picotamide.

Poster, Jahrestagung "European Association of Urology" (EAU) 2013, Mailand/Italien

Hennenberg M, Strittmatter F, **Miljak M**, Hocaoglu Y, Stief CG, Gratzke C

Inhibition of electric field stimulation-induced contraction of human prostate smooth muscle by the thromboxan receptor antagonist, Picotamide.

Poster, Jahrestagung "Deutsche Gesellschaft für Urologie" (DGU) 2012, Leipzig

Danksagungen

Die vorliegende Arbeit wurde in der Urologischen Klinik der Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Christian Stief angefertigt.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit gilt mein Dank allen, die mich hierbei auf unterschiedliche Art und Weise tatkräftig unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Christian Gratzke für die Überlassung dieses spannenden experimentellen Themas, die engmaschige Betreuung und das stets freundliche Entgegenkommen.

Herrn Dr. rer. nat. Martin Hennenberg für die über Maße gehende Bereitschaft zur Unterstützung, die anregenden Diskussionen auf verschiedenen Themengebieten und die unschätzbar wichtige, stetige Präsenz in den Forschungsräumen.

Herrn Dr. med. Frank Strittmatter für die freundliche Einarbeitung an den Arbeitsplätzen, die über die Arbeit hinausgehende Ansprechbarkeit und die jederzeitige Bereitschaft für spannende Diskussionen.

Frau Dipl.-Chem. Beata Rutz für die technische Assistenz im Forschungslabor.

Frau Dr. med. Yasmin Hocaoglu für die Beratung bei der Arbeit mit den Gewebeproben.

Dem ganzen Team des Pathologischen Instituts der LMU München für die hervorragende Vorbereitung der Gewebsproben und die immer freundliche Ansprechbarkeit.

Zuletzt ein besonderer Dank an meine Frau Kristina, die mich in jeglichen Höhen und Tiefen während der Zeit der Anfertigung dieser Arbeit aufmunternd unterstützt hat.

Eidesstattliche Versicherung

Marijan Miljak

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema
„Effekte von Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten auf die glattmuskuläre Kontraktion in der
humanen Prostata“

selbständig verfasst, mich außer der angebenden keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 10.11.2016

Marijan Miljak