

**Aus der  
Urologischen Klinik und Poliklinik  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Christian G. Stief**

**Kooperative Effekte nicht-adrenerger und  
adrenerger Mediatoren der glattmuskulären  
Kontraktion in der humanen Prostata**

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

vorgelegt von  
Nicolas Sebastian Wiemer  
aus  
Wasserburg am Inn  
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Hennenberg

Mitberichterstatter: PD Dr. Michael Seitz  
PD Dr. Claudius Füllhase

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

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Maße und anatomische Lage der Prostata	2
1.1.1 Anatomischer Aufbau	2
1.1.2 Muskulatur	3
1.1.3 Zonengliederung	3
1.1.4 Gefäßversorgung	6
1.1.5 Innervation	6
1.2 Funktionen der Prostata	7
1.2.1 Sekretion	7
1.2.2 Motorische Funktion	8
1.2.2.1 Emission	8
1.2.2.2 Sphinkterfunktionen	9
1.3 Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	9
1.3.1 Ätiologie	10
1.3.1.1 Androgene, Androgenmetabolismus und Androgenrezeptoren	10
1.3.1.2 Östrogene und Östrogenrezeptoren	11
1.3.1.3 Wachstumsfaktoren	12
1.3.1.4 Chronische Entzündungen	12
1.3.1.5 Metabolisches Syndrom	13
1.3.1.6 Reduzierte Perfusion des unteren Harntrakts	14
1.3.1.7 Genetische Komponente	14
1.3.2 Blasenauslassobstruktion und benigne Prostataobstruktion	14
1.3.2.1 Statische Komponente der benignen Prostataobstruktion	15
1.3.2.2 Dynamische Komponente der benignen Prostataobstruktion	16
1.4 LUTS	16
1.4.1 Blasenentleerungsstörungen	17
1.4.2 Blasenspeicherstörungen	17
1.4.3 Ätiologie	17
1.4.4 International Prostate Symptom Score (IPSS)	18
1.4.5 Stadieneinteilung	18
1.5 Benignes Prostatasyndrom (BPS)	19
1.5.1 Epidemiologie	20
1.5.2 Risikofaktoren	21
1.5.3 Pathophysiologie	21
1.6 Therapie	23

1.6.1	Konservative Therapie	23
1.6.2	Medikamentöse Therapie	23
1.6.2.1	Monotherapie	24
1.6.2.2	Kombinationstherapien	29
1.6.2.3	Neue Therapieansätze	30
1.6.3	Operative Therapie	35
1.6.3.1	Resezierende Verfahren	35
1.6.3.2	Enukleierende Verfahren	36
1.6.3.3	Vaporisierende Verfahren	36
1.6.3.4	Thermische Verfahren	37
1.6.3.5	Intraprostatische Stents	37
1.7	Physiologie der glatten Muskulatur der Prostata	38
1.7.1	Mechanismus der glattnuskulären Kontraktion der Prostata	38
1.7.1.1	Voraussetzungen der glattnuskulären Kontraktion der Prostata	38
1.7.1.2	Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK)	39
1.7.1.3	Myosin-Leichtketten-Phosphatase (MLCP)	39
1.7.1.4	Calcium Sensitivierung und Desensitivierung	40
1.7.1.5	Signaltransduktion durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren	41
1.7.1.6	Phospholipase C (PLC)	42
1.7.1.7	Diacylglycerol (DAG) und CPI-17	42
1.7.1.8	RhoA/Rho-Kinase Signalweg	43
1.7.2	Mediatoren des glattnuskulären Tonus der Prostata	45
1.7.2.1	Relaxierend wirkende Mediatoren	45
1.7.2.2	Adrenerg vermittelte Kontraktion	46
1.7.2.3	Nicht- adrenerg vermittelte Kontraktion der Prostata	47
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>53</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>55</b>
3.1	Bereitstellung des Prostatagewebes	55
3.2	Organbadversuche	55
3.2.1	Voraussetzungen und Versuchsbeginn	55
3.2.2	KCl induzierte Kontraktion	57
3.2.3	Agonisten-ausgelöste Kontraktionen	57
3.2.3.1	Endothelin vermittelte Kontraktionen unter $\alpha_1$ -AR Blockade	57
3.2.3.2	Kombination von Endothelinen und TXA <sub>2</sub> bzw. NA	58
3.2.3.3	Vergleich der Kombination TXA <sub>2</sub> , ET1, ET2, ET3 zu NA	59
3.3	Auswertung und Statistik	61
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>62</b>

4.1 Endothelin-2-induzierte Kontraktionen	62
4.2 Endothelin-3-induzierte Kontraktionen	63
4.3 Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-1	64
4.4 Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-2	65
4.5 Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-3	66
4.6 Endothelin-2-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Noradrenalin	67
4.7 Endothelin-3-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Noradrenalin	68
4.8 U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-1	69
4.9 U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-2	71
4.10 U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-3	72
4.11 Endothelin-2-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit U46619	73
4.12 Endothelin-3-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit U46619	74
4.13 Kontraktionen bei gleichzeitiger Stimulation mit Endothelin-1, -2, und -3 sowie U46619	75
<b>5 Diskussion</b>	<b>76</b>
5.1 Erkenntnisse aus den Ergebnissen dieser Arbeit	77
5.2 Erläuterung der Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen	77
5.2.1 $\alpha_1$ -Blocker-unabhängige Wirkung von Endothelinen an Prostatagewebe	77
5.2.2 Auswirkungen einer gleichzeitigen Stimulierung mit $\alpha_1$ -adrenergen Mediatoren und Endothelinen auf den Tonus der Prostata	78
5.2.3 Auswirkungen einer gleichzeitigen Stimulierung mit TXA <sub>2</sub> und Endothelinen auf den Tonus der Prostata	79
5.2.4 Kontraktionsstärken $\alpha_1$ -adrenerger und der Kombination nicht-adrenerger Mediatoren im Vergleich	81
5.2.5 Vergleich der Kontraktionsstärken der Agonisten im kontrollierten Versuchsaufbau	81
5.3 Kernaussagen der Arbeit	82
5.4 Klinische Relevanz der Ergebnisse und mögliche Konsequenzen	82
5.5 Einordnung der Ergebnisse und Vergleiche zu anderen Studien	84
5.6 Verwendete Gewebe und mögliche Limitierungen	86
5.7 Zusammenfassung der Schlussfolgerungen	88
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>89</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>
<b>8 Anhang</b>	<b>114</b>
8.1 Abbildungsverzeichnis	114
8.2 Tabellenverzeichnis	115

8.3 Publikationen	116
8.4 Lebenslauf	117
8.5 Danksagung	118
8.6 Eidesstattliche Versicherung	119

## Abkürzungsverzeichnis

[Ca <sup>2+</sup> ]	intrazelluläre freie Calciumkonzentration
5ARI	5α-Reduktase-Inhibitoren
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AR	Adrenorezeptor
ATP	Adenosintriophosphat
AVP	Arginin-Vasopressin
b-TUR-P	bipolare transurethrale Resektion der Prostata
bFGF	basic fibroblast growth factor
BoNT	Botulinum Toxin
BOO	bladder outlet obstruction
BPE	benign prostatic enlargement
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPO	benign prostatic obstruction
BPS	Benignes Prostatasyndrom
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CPI-17	PKC-potentiated inhibitor protein 17 kDa
DAG	Diacylglycerol
DHT	Dihydrotestosteron
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DMSO	Dimethylsulfoxid
DO	detrusor overactivity
E2	Östradiol 17β
EC <sub>50</sub>	mittlere effektive (Wirk-)Konzentration
ECE	Endothelin-converting enzyme
EGF	epidermal growth factor
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ER	Östrogenrezeptor
ET1	Endothelin-1
ET2	Endothelin-2
ET3	Endothelin-3
ETA	Endothelinrezeptor A
ETB	Endothelinrezeptor B
FGF	fibroblast growth factor

g	Gramm
GDP	Guanosindiphosphat
Gll.	Glandulae
GPCR	G-Protein gekoppelte Rezeptoren
GTP	Guanosintriphosphat
Ho-LEP	Holmiumenukleation der Prostata
IGF1	insulin growth factor 1
IGFs	insulinlike growth factors
iNOS	induzierbare NO-Synthase
IP <sub>3</sub>	Inositol-1,4,5-Trisphosphat
IPSS	International Prostate Symptom Score
KCl	Kaliumchlorid
KH1	Krebs-Henseleit-Lösung 1
KH2	Krebs-Henseleit-Lösung 2
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Kaliumdihydrogenphosphat
LUTS	lower urinary tract symptoms
M.	Musculus
mg	Milligramm
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
Min	Minuten
ml	Milliliter
MLCK	Myosin-Leichtketten-Kinase
MLCP	Myosin-Leichtketten-Phosphatase
mM	Millimol
mM	Millimolar
mN	Millinewton
MW	Mittelwert
MYPT-1	myosin phosphatase target
N	Newton
N.	Nervus
NA	Noradrenalin
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
Nll.	Nodi lymphatici
nM	Nanomolar
Nn.	Nervi
nNOS	neuronale NO-Synthase

NO	Stickstoffmonoxid
OAB	overactive bladder syndrom
pBPH	Pathohistologische BPH
PDE	Phosphodiesterase
PDE5-I	Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren
PGE1	Prostaglandin E1
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PKG	Proteinkinase G
PLC	Phospholipase C
PPAR $\gamma$	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor $\gamma$
PSA	prostataspezifisches Antigen
PVP	photoselektive Vaporisation
Q <sub>max</sub>	maximale Harnflussrate
RLC	regulatory light chain
ROK	Rho-Kinase
Rr.	Rami
SEM	standard error of the mean
TGF	transforming growth factors
TP	Thromboxan A <sub>2</sub> Rezeptor
TRP	transient receptor potential
TUI-P	transurethrale Inzision der Prostata
TUMT	transurethrale Mikrowellenthermotherapie
TUNA	transurethrale Nadelablation
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
USD	US-Dollar
V.	Vena
VIP	vasoaktiven Intestinalpeptid
WHO	World Health Organization
$\alpha_1$ -AR	$\alpha_1$ -Adrenozeptor
$\alpha_1$ -Blocker	$\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten
$\mu$ l	Mikroliter
$\mu$ M	Mikromolar



# 1 Einleitung

Beschwerden, wie ein verminderter Harnstrahl oder das Gefühl einer nicht vollständig entleerten Blase nach der Miktion sind Symptome, welche mit zunehmendem Alter in der männlichen Bevölkerung vermehrt auftreten. Sie werden unter dem Begriff „Symptome des unteren Harntraktes“ (*lower urinary tract symptoms*, LUTS) zusammengefasst [1].

LUTS betreffen vermutlich mehr als die Hälfte der männlichen Bevölkerung der westlichen Industrienationen und ihre Prävalenz steigt mit fortschreitendem Alter dramatisch an [2]–[4]. Die Folgen für die Patienten sind eine verminderte Lebensqualität und häufig Einschränkungen täglicher Aktivitäten [5]. Zudem zeichnen sich deutliche wirtschaftliche Konsequenzen durch LUTS ab. Aufgrund des demographischen Wandels, mit einem stark steigenden Anteil der älteren Bevölkerung, entwickelt sich eine immense ökonomische Belastung, verursacht durch Therapiekosten und Arztbesuche infolge von LUTS [6].

Ein sehr großer Anteil an Beschwerden aus LUTS entsteht bei Männern auf dem Boden einer benignen Prostatahyperplasie (BPH), die im weiteren Krankheitsverlauf die Harnröhre verengen kann [7]. Diese Kompression der Harnröhre verursacht primär Blasenentleerungsstörungen und ist bedingt durch eine Volumenzunahme der Transitionalzone sowie durch einen erhöhten Tonus der glatten Muskulatur der Prostata [5], [8].

Letztgenannter scheint der pharmakologische Ansatzpunkt für eine schnelle Symptomverbesserung zu sein.  $\alpha_1$ -adrenerge Mediatoren verursachen eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata [9]–[11].  $\alpha_1$ -Blocker wiederum verhindern einen  $\alpha_1$ -adrenerg induzierten Tonus und gelten als first-line Therapie für die Behandlung BPH-bedingter LUTS [12]. Allerdings ist ihre Effektivität stark limitiert [12]–[16]. Nicht zuletzt könnte die Ursache darin liegen, dass neben  $\alpha_1$ -adrenergen Mediatoren auch weitere nicht-adrenerge Mediatoren Einfluss auf den Tonus der glattmuskulären Prostata ausüben. Insbesondere die Endotheline und Thromboxan- $A_2$  konnten in Untersuchungen ebenfalls starke Kontraktionen am Prostatagewebe auslösen [9], [17]–[19].

Bisherige Studien untersuchten die kontraktionsvermittelnden Agonisten der Prostata nahezu ausschließlich isoliert. In vivo ist aber stark davon auszugehen, dass die einzelnen Mediatoren parallel auf den Prostatatonus wirken. Wie sich die verschiedenen Agonisten gegenseitig ergänzen oder beeinflussen und in welchem Ausmaß sich das auf

den Kontraktionszustand der Prostata auswirkt, ist bislang kaum verstanden. Diese Informationen sind jedoch für ein näheres Verständnis der Zusammensetzung des glattemuskulären Tonus der Prostata von großem Interesse. Letztendlich könnten sich dadurch gezieltere und effektivere therapeutische Angriffspunkte zur Behandlung von Blasenentleerungsstörungen ausfindig machen.

## **1.1 Maße und anatomische Lage der Prostata**

Die Prostata liegt als eine der drei akzessorischen Genitaldrüsen (Prostata, Gll. bulbourethrales und Gll. vesiculares) vollständig im Spatium extraperitoneale pelvis [20]. Form und Maße der Prostata sind individuell sehr unterschiedlich und insbesondere abhängig vom Alter. Im frühen Erwachsenenalter ist die Prostata ca. 17-28 g schwer, hat einen Sagittaldurchmesser von 1,7-2,3 cm, eine Breite von 3,5-5 cm und eine Länge der Ventralfläche von 3,1-4,2 cm [21]. Sie wird in ihrem Erscheinungsbild häufig mit einer Kastanie verglichen. Die nach kranial gerichtete Basis ist mit dem Boden der Harnblase verwachsen. Ihre Spitze, Apex, ist nach kaudal gerichtet und liegt auf dem Beckenboden auf. Dorsal ist sie durch die Fascia rectoprostatica (Denonvillier-Faszie) von der Ampulle des Rektums getrennt. Ventral ist sie durch das Ligamentum puboprostaticum am Schambein fixiert [22], [23]. Zusätzlich sorgen fibromuskuläre Attachements für eine laterale Fixierung im muskulären Beckenboden. Die Prostata hat keinen Peritonealüberzug, wird aber von ventral und lateral zum Teil von der Fascia pelvis visceralis, einer sehr elastischen Bindegewebsschicht, umgeben [24].

### **1.1.1 Anatomischer Aufbau**

Das Organ wird in kraniokaudaler Richtung von der Urethra und von dorsokranial bis zum ventrokaudalen Urethralabschnitt von den Ductuli ejaculatorii, den sogenannten Spritzkanälchen, durchzogen [21] (Abb. 1). Ungefähr drei Viertel des Organs liegen hinter der Harnröhre. Im mittleren Abschnitt macht die Urethra einen leichten Knick nach ventral [25] und gliedert sich dadurch in ein proximales und ein distales Segment. Die Harnröhre weist mit dem Sinus prostaticus im Zentrum der Prostata eine Erweiterung auf [26]. Das Lumen der Erweiterung wird durch den Colliculus seminalis, eine Erhebung der dorsalen Harnröhrenwand, eingeengt. Im Colliculus seminalis mündet zentral der Utriculus, ein 5 mm langer blinder Schlauch, der einen Überrest des Müller-Gangs darstellt. Kaudal der Utriculusmündung befinden sich beidseits die beiden Öffnungen der Ductuli ejaculatorii [25]. Um die gesamte prostatiche Harnröhre befindet sich zylindrisch angeordnet der urethrale Sphinkterkomplex. Dieser besteht aus dem glattemuskulären, innen liegenden

Lissosphinkter und einem außen liegenden Rhabdosphinkter aus quergestreifter Muskulatur. Der Rhabdosphinkter ist stärker ausgeprägt im distalen Urethrasegment, wohingegen der Lissosphinkter seinen Hauptteil proximal, am Blasenaustritt, aufweist und im weiteren Verlauf entlang der Harnröhre nach distal ausdünnert [27]. Im gesamten Prostataparenchym befinden sich 40-50 tubuloalveoläre Einzeldrüsen, die über 15-30 Ausführungsgänge [26] überwiegend in das distale Urethrasegment münden [28]. Die Drüsengänge und Drüsenacini bestehen in allen Zonen aus einem zweireihigen Epithel mit sekretorischen Zellen, Basalzellen und vereinzelt endokrin-parakrinen Zellen [29]. In Abhängigkeit von der Sekretabgabe können die prismatischen sekretorischen Zellen ihre Höhe verändern [21]. Eingebettet liegen die Prostatadrüsen in einem relativ festen Bindegewebsgerüst mit glatter Muskulatur, elastischen Fasern, kollagenem Bindegewebe sowie den versorgenden Nervenfasern, Blut- und Lymphgefäßen [21], [26]. Umgeben und abgegrenzt zum umliegenden Gewebe ist die Prostata fast vollständig von der Capsula prostatica, einer festen, bindegewebigen Kapsel, die sich aus einer inneren, glattmuskulären und einer äußeren, kollagenen Schicht zusammensetzt [20], [29].

### **1.1.2 Muskulatur**

Um die Urethra verlaufen dicht gepackte glatte Muskelfasern des Lissosphinkters, welche besonders im ventrolateralen Bereich von quergestreifter Muskulatur des Rhabdosphinkters durchmischt werden [21]. Von periurethral erstrecken sich die glatten Muskelfasern radiär über die Drüsensepten zur inneren Kapselschicht und verlaufen an dieser wiederum parallel zur Oberfläche [21]. Größere radiäre, septale Hauptzüge teilen sich in kleinere sekundäre und tertiäre Züge, die sich hülsenförmig um größere Drüsenkomplexe anordnen und letztlich auch die kleinen einzelnen Drüsenacini umgeben [21]. Die prostatistischen Muskelfasern haben wahrscheinlich eine Funktion für die Drüsenentleerung [21].

### **1.1.3 Zonengliederung**

Eine Einteilung der Prostata in fünf Lappen (anterioren-, posterioren-, mittleren und zwei lateralen Lappen), wie Lowsley sie in Untersuchungen an Embryonen 1912 zeigte [30], konnte an adulten Prostatas in späteren Untersuchungen nicht bestätigt werden [31]. Die heutzutage gängigste Gliederung der Prostata in der Klinik ist wohl die Einteilung in Zonen, die Franks 1954 [32] zum ersten Mal beschrieb und McNeal im weiteren Verlauf abänderte (Abb. 1). Diese Einteilung basiert auf der unterschiedlichen Histologie des Gewebes, der Topographie der Drüsengänge und der Beziehung der Prostata zur Lage

der Urethra und der Ductui ejaculatorii [31]. Bis zum Jahre 1988 teilte McNeal nach mehreren Untersuchungen die Prostata in eine periphere Zone, eine zentrale Zone und eine Transitionalzone, sowie in ein anteriores, fibromuskuläres Stroma [29], [31], [33]–[36].

Die periphere Zone umfasst ca. 70 % der Prostatadrüsenmasse [29], entspringt vom Apex der Prostata und umgreift kelchartig die zentrale Zone [21]. Seine Drüsengänge strahlen vom distalen Segment der Urethra lateral in das Prostataparenchym [36]. Das Stroma ist zart und regelmäßig gebaut [21] und enthält feine, locker angeordnete Muskelfasern [31], [35]. In der peripheren Zone entstehen der Großteil der Prostatitiden und Prostatakarzinome [29], [31].

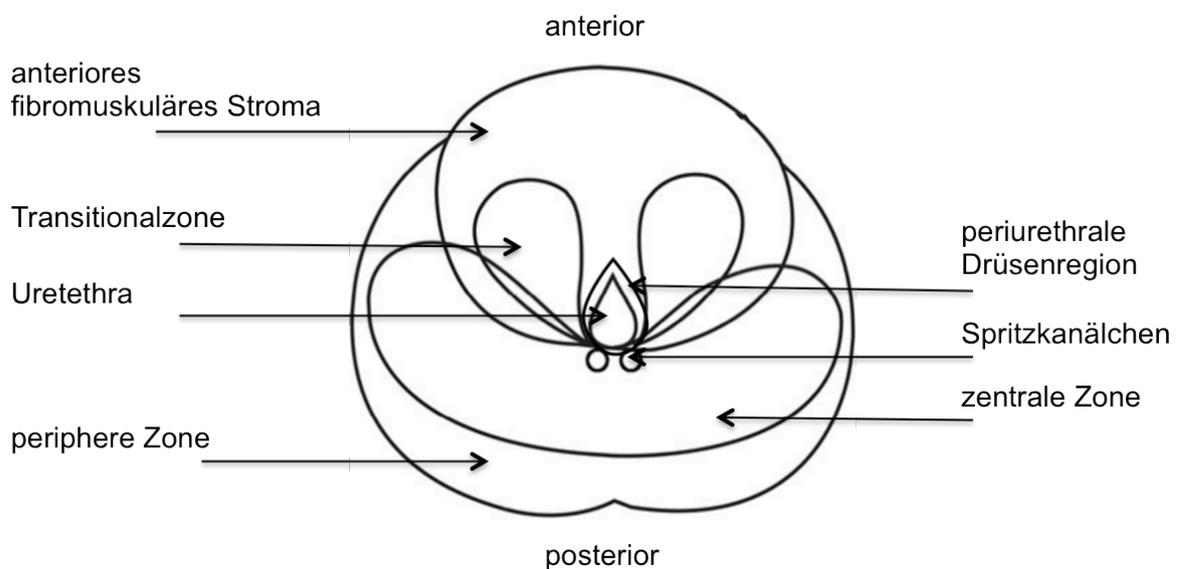
Die durch ein schmales Stromaband von der peripheren Zone getrennte zentrale Zone [29], [31] macht etwa 25 % der Prostatadrüsenmasse aus [29]. Sie beschreibt einen Kegel von Drüsengewebe jeweils lateral der beiden Spritzkanäle, der jeweils kranial seine Basis an der Kapsel hat [31], [33]. Ihre Drüsengänge verlaufen von ihren Mündungen in die Harnröhre, fächerförmig Richtung Prostatabasis [29], [36]. In der zentralen Zone entwickelt sich weder die Prostatitis noch das Prostatakarzinom [29].

Ca. 95 % aller Prostatadrüsen münden im distalen Urethrasegment. So gut wie alle der 5 bis 10 % im proximalen Segment endenden Drüsengänge stammen aus der Transitionalzone [29].

Die Transitionalzone besteht aus zwei unabhängigen, kleinen Gewebelappen, die in der normalen Prostata etwa 5 % der Prostatadrüsenmasse einnehmen [31], [36]. Die Lappen liegen lateral des proximalen Urethrasegments [31], aber noch innerhalb des urethralen Sphinkterkomplexes. Es wird angenommen, dass der urethrale Sphinkterkomplex die Transitionalzone und die periurethrale Drüsenregion, welche jeweils innerhalb der Sphinktermuskulatur liegen, von den restlichen Zonen (zentrale Zone, periphere Zone, anteriores fibromuskuläres Stroma) außerhalb des Sphinkterkomplexes abgrenzt [37]. Die Hauptdrüsengänge der Transitionalzone münden am Übergang zwischen proximalem und distalem Urethrasegment [31] seitlich in die Harnröhre [29]. Im Gegensatz zur peripheren Zone ist das Stroma der Transitionalzone uneinheitlich, wenig charakteristisch aufgebaut [21] und enthält eher grobe, kompakt angeordnete Muskelfasern [31]. Die Transitionalzone ist Ausgangspunkt für die Entwicklung der benignen Prostatahyperplasie (BPH), das Prostatakarzinom hingegen wird in diesem Bereich nur selten gefunden [29].

Als periurethrale Drüsenregion beschreibt McNeal eine direkt um das proximale Urethrasegment gelegene Region, die nur ca. 1 % der Prostata Drüsenmasse ausmacht [29], [31]. Sie besteht aus kleinen, unverzweigten, abortiven Drüsen, die in enger räumlicher Beziehung zum glattmuskulären Stroma des Lissosphinkters liegen [29], [31], [37]. Die BPH kann sich auch in der periurethralen Drüsenregion entwickeln, stellt hier aber entgegen früheren Annahmen nur selten die Hauptmasse des BPH Gewebes dar [31].

Das anteriore fibromuskuläre Stroma wird als Schürze beschrieben, die vor der Urethra bzw. ihrer Sphinktermuskulatur sowie vor der Transitionalzone liegt und die anteromediale Oberfläche der Prostata darstellt [36]. Sie reicht in vertikaler Ausbreitung vom Blasenhals bis zum Apex. Ihr Stroma ist komplett drüsenfrei [36] und besteht aus Bündeln großer, glattmuskulärer Zellen, welche durch fibröses Gewebe voneinander getrennt sind [29].



**Abbildung 1:** Zonengliederung der Prostata.

Schematische Darstellung eines Horizontalschnittes der humanen Prostata im Bereich des proximalen Urethrasegmentes. Zu erkennen sind sowohl die Zonenaufteilung nach McNeal in eine periphere Zone, zentrale Zone, Transitionalzone, periurethrale Drüsenregion und in ein anteriores fibromuskuläres Stroma, als auch ein Anschnitt der Urethra und der Verlauf der Ductuli ejaculatorii innerhalb der zentralen Zone. (Abbildung modifiziert nach [38])

### 1.1.4 Gefäßversorgung

Arteriell wird die Prostata von Rr. prostatici variabel aus der A. vesicalis inferior, der A. obturatoria und der A. rectalis media versorgt. In seltenen Fällen beteiligen sich zudem die A. rectalis superior, die A. vesicalis superior, die A. pudenda interna und die A. ductus deferentis an ihrer Versorgung [21]. Die zahlreichen kleinen Ästchen der Rr. prostatici werden in drei Gefäßprovinzen unterteilt: einen Kapselplexus, spiralige Parenchymgefäße und dünne periurethrale Gefäße [21]. Der Großteil der Gefäßäste liegt dorsolateral und versorgt die dort liegenden Drüsenanteile. Ihre Blutzufuhr erhalten diese Äste in der Regel aus der A. vesicalis inferior und teilweise aus der A. rectalis media bzw. der A. ductus deferentis. Der ventrale und kaudale Drüsenbereich erhält zusätzlich Gefäße aus der A. obturatoria und selten aus der A. pudenda interna [20]–[22].

Der venöse Abfluss erfolgt über den Plexus venosus prostaticus, der in engem Kontakt zum Plexus venosus vesicalis steht [20] und auch als Plexus vesicoprostaticus bezeichnet wird [21]. Er liegt an der kaudalen und lateralen Fläche der Prostata und mündet beiderseits über zwei bis drei große Sammelvenen in die V. iliaca interna [21]. Durch Verbindungen einzelner Venen zum Plexus venosus praesacralis und über Venen der foramina sacralia pelvina steht der Plexus vesicoprostaticus in Kontakt zum Plexus venosus sacralis internus. Diese Verbindung wird für die hämatogene Streuung des Prostatakarzinoms in das Knochengewebe der Wirbelsäule verantwortlich gemacht [21].

Der Lymphabfluss, welcher besonders für die Metastasierung des Prostatakarzinoms von bedeutendem Interesse ist, erfolgt über mehrere Wege [20]. Die zumeist in unmittelbarer Nähe von Venen verlaufenden parenchymatösen Lymphkapillaren ziehen großteils in den dorsolateral der Organbasis gelegenen Gefäßstiel. Über diesen erreichen sie im weiteren Verlauf die Nll. iliaci interni, externi und communes [21]. Aus den ventrokaudalen bzw. lateralen Drüsengebieten drainieren mehrere Lymphgefäße entlang des Plexus vesicoprostaticus zur V. obturatoria in die Nll. obturatorii. Ein geringer Teil der Lymphe zieht über die ventrale Rektumoberfläche bzw. Blase zu den Nll. sacrales. Aufgrund zahlreicher intrakapsulärer und intraglandulärer Anastomosen ist eine Drainage der Lymphe in kontralateral gelegene Lymphknoten ebenfalls möglich [20], [21].

### 1.1.5 Innervation

Die Prostata ist ein gut innerviertes Organ [38]. Die parasympathischen Fasern stammen aus den Rückenmarkssegmenten S2-S4, welche als Nn. splanchnici pelvici über den

Plexus hypogastricus superior und über den Plexus hypogastricus inferior zum Plexus prostaticus ziehen [20]. Die sympathische Innervation erfolgt aus Nervenkernen des Hirnstammes, besonders aus dem in der Pons lokalisierten Locus coeruleus [8]. Diese verlaufen über das Rückenmark und über die präganglionären Fasern der Nn. splanchnici lumbales und sacrales, aus den Segmenten L1-L2 [20] und Th12 [21], ebenfalls über den Plexus hypogastricus superior und Plexus hypogastricus inferior zum Plexus prostaticus [20]. Aus dem dorsolateral und kranial gelegenen Plexus prostaticus entspringen die postganglionären Nerven. Die Umschaltung vom ersten auf das zweite Neuron erfolgt hierbei über den Neurotransmitter Acetylcholin. Das Aktionspotenzial der postganglionären Nervenzelle setzt wiederum Noradrenalin an der neuromuskulären Endplatte frei [8] und resultiert durch Aktivierung postsynaptischer adrenerger Rezeptoren in einer Kontraktion glatter Muskelzellen der Prostata. Zusätzliche Nervenfasern stammen aus dem Plexus rectovesicalis bzw. deferentialis. Zum Rhabdosphinkter ziehen zudem somatomotorische Nervenfasern vom N. pudendus aus den Sakralsegmenten 2-4 [20].

## **1.2 Funktionen der Prostata**

Die wesentlichen Aufgaben der Prostata lassen sich in eine sekretorische und eine motorische Funktion unterteilen [21].

### **1.2.1 Sekretion**

Die sekretorische Funktion umfasst die Sekretproduktion und den Sekretionsvorgang. Durch Vermischung der Sekrete der Hoden, Nebenhoden und akzessorischen Geschlechtsdrüsen bildet sich das Ejakulat [39]. Den flüssigen Anteil des Ejakulats nennt man Seminalplasma [23]. Das farblose, dünnflüssige, leicht saure (pH 6,4) [20] Prostatasekret macht dabei, nach den Samenbläschen (65-75 %), mit ca. 15-30 % den zweitgrößten Anteil des Gesamtejakulats aus [26], [39]. Es enthält zahlreiche Ionen, niedermolekulare Verbindungen, Peptide und Proteine, deren genaue Funktionen nur zum Teil bekannt sind [21]. Das prostataspezifische Antigen (PSA) wirkt als kallikreinähnliche Protease und spaltet die aus den Samenbläschen stammenden Proteine Seminogelin und Fibronectin [40]. Dadurch wird das seminale Koagulum verflüssigt [21] und den zuvor im Koagulum gefangenen Spermien ihre progressive Motilität gegeben [28]. Die PSA-Konzentration im Blutserum gilt als wichtiger Diagnosemarker des Prostatakarzinoms [41]. Sie ist allerdings unspezifisch [42] und zeigt sich im Blut ebenfalls erhöht bei der benignen Prostatahyperplasie [11], [43] sowie weiteren Prostataerkrankungen, wie der chronischen Prostatitis [44]. Zudem ist das PSA

nicht prostataspezifisch und kommt u. a. auch in der Mamma vor [45]. Zink ist ein weiterer Bestandteil des Seminalplasmas, welches von der Prostata in großen Mengen sezerniert wird. Es wird angenommen, dass Zink eine bedeutende Rolle für die Spermienmotilität spielt [46], [47], eine antimikrobielle Funktion im Ejakulat einnimmt [47], [48] und an der Regulation des Zitronensäurezyklus der Prostatazellen beteiligt ist [49]. Das Spermin, so nimmt man an, verleiht der Samenflüssigkeit seinen typischen Geruch und beeinflusst die Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen [23]. Die hohen Mengen an Prostaglandinen des Ejakulates werden allerdings trotz ihres irreführenden Namens nicht in der Prostata, sondern vermutlich in der Samenblase produziert [50]. Neben den hier näher beschriebenen und ihrer Funktion teilweise verstandenen Komponenten, enthält das Prostatasekret eine Reihe weiterer Bestandteile, die noch wenig erforscht sind.

Der wesentliche Extrusionsmechanismus der Drüsenzellen der menschlichen Prostata ist wahrscheinlich die apokrine Sekretion. Hierbei werden in den Drüsenzellen apikal gelegene Sekretblasen mit umgebenem Zytoplasma in das Lumen abgeschnürt [21].

### **1.2.2 Motorische Funktion**

Die motorische Funktion der Prostata beschreibt die Emmission des Drüsensekrets und Funktionen der Sphinktermuskulatur [21].

#### **1.2.2.1 Emission**

Die Emission beschreibt die erste Phase des männlichen Orgasmus, in welcher es zur Ansammlung der Samen im Samenleiter kommt. Allgemein ist anzunehmen, dass die Emission aus einem zeitlich koordinierten Zusammenspiel unwillkürlicher Kontraktionen der glatten Muskulatur der Samenwege, der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und der quergestreiften Muskulatur des Beckenbodens besteht [39]. Relativ unerforscht ist bislang die genaue Funktion der stromalen Prostata- und Kapselmuskulatur in Bezug auf die Emission. Jedoch konnten Untersuchungen zeigen, dass die Entleerung der Prostata zu Beginn der Emission stattfindet und somit wahrscheinlich die urethrale Oberfläche auf die folgenden Ejakulatbestandteile vorbereitet [21]. Das Prostatasekret wird somit auch als Vorfraction des Ejakulates beschrieben [23]. Die Ejakulation entsteht im Weiteren durch drei bis zehn rhythmische Kontraktionen der perinealen Muskulatur [51], hauptsächlich vom M. bulbocavernosus [52], wodurch der Samen durch die Harnröhre und aus dem Penis befördert wird [23].

### 1.2.2.2 Sphinkterfunktionen

Zuständig für den Kontinenzert halt sind der am Blasen Hals gelegene glattmuskuläre Lissosphinkter und der weiter distal an der Urethra befindliche Rhabdosphinkter [21], [38]. Der willkürlich steuerbare Rhabdosphinkter komprimiert durch Kontraktion die Urethra und knickt sie zusätzlich gegen das Dammzentrum ab [21]. Dem Lissosphinkter unterliegt zudem die Funktion der Vermeidung einer retrograden Ejakulation in die Blase [38]. Um einen Übertritt des Ejakulats in die falsche Richtung zur Harnblase zu vermeiden, kommt es während der Ejakulation zu einer Verengung und Abknickung der proximalen Harnröhre durch die glattmuskulären Anteile der kranialen prostatistischen Urethra [21], [23].

### 1.3 Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Die BPH im eigentlichen Sinne ist eine rein histologische Diagnose und beschreibt eine mikroskopische Hyperplasie von epithelialen und stromalen Prostatazellen [1], [6], [21], [53], [54]. Die Prävalenz der BPH steigt mit zunehmendem Alter. Tritt die BPH bei unter 30-jährigen Männern praktisch nie auf, sind im 6. Lebensjahrzehnt bereits 40 %, im 9. Lebensjahrzehnt sogar 90 % der Männer betroffen [55].

Die Erkrankung ist gutartig und verläuft progressiv. Bezeichnet wird die BPH auch als mikroskopische BPH [21], es wird aber zunehmend darüber diskutiert, die Erkrankung gemäß dem TNM-System als pBPH („p“ für pathologisch-histologisch beurteilt) zu benennen [54]. Vom hyperplastischen Umbau sind ausschließlich die Transitionalzone und die periurethralen Drüsen betroffen [6], [21], dessen Volumen sich im Alter von 55-66 Jahren fast verdoppelt haben kann [56]. Makroskopisch auffallend in der hyperplastischen Prostata ist der knotige Umbau. Die Knoten werden hierbei eingeteilt in stromale Knoten (überwiegend stromale Zellen), epitheliale Knoten (überwiegend epitheliale Zellen) und gemischte Knoten (beide Zellformen) [21]. Histologisch überwiegt im BPH Gewebe der Anteil des Stromas, insbesondere aufgrund einer Zunahme der glatten Muskulatur [6], [21], [57]. Im Vergleich zu einer nicht erkrankten Prostata kommt es bei der BPH zu einer 37-fach höheren stromalen und einer 9-fach höheren epithelialen Proliferation [21]. Die Proliferation kann dabei soweit voranschreiten, dass die hyperplastische Transitionalzone die periphere Zone kapselförmig komprimiert. Der verdrängte Bereich wird in diesem Fall auch „chirurgische Kapsel“ genannt [21].

Allerdings führt nicht jede pBPH (mikroskopische BPH) zu einer tast- bzw. messbaren Vergrößerung der Prostata (makroskopische BPH oder BPE, *benign prostatic*

*enlargement*). Schätzungsweise entwickeln nur etwa die Hälfte der BPH Patienten eine BPE [55].

### 1.3.1 Ätiologie

Die humane Prostata ist eines der wenigen Organe, welches das gesamte Leben lang wächst. Die Ätiologie dieses ständigen Wachstums und der daraus resultierenden BPH ist multifaktoriell und ihr auslösender Mechanismus bis heute noch nicht geklärt [21], [53], [56]. Folgende pathogenetische Faktoren wirken wahrscheinlich bei der Entwicklung der BPH zusammen: veränderte Steroidhormonspiegel und ihre Rezeptoren, Wachstumsfaktoren und eine gestörte Stroma-Epithel-Interaktion, chronische Entzündungsprozesse, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom, eine reduzierte Perfusion des unteren Harntrakts, sowie genetische Komponenten [21], [53], [56].

#### 1.3.1.1 Androgene, Androgenmetabolismus und Androgenrezeptoren

Einen wesentlichen Beitrag in der Genese der BPH leisten Androgene. Die Biosynthese des Testosterons erfolgt beim Mann zum größten Teil in den Leydig-Zellen der Hoden [58]. Testosteron wird in der Prostata in Abhängigkeit vom Enzym der 5 $\alpha$ -Reduktase (5 $\alpha$ -Reduktase Typ 1 und vorwiegend 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2) in seine effektivere Form Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt [53], [58], [59]. DHT besitzt eine deutlich höhere Affinität zum Androgenrezeptor als Testosteron [60]. Über diverse Signalwege induziert DHT am Androgenrezeptor letztendlich eine vermehrte Synthese von Proteinen [58]. Die resultierende wachstumsstimulierende Wirkung erfolgt daraufhin indirekt über Wachstumsfaktoren [61]. Dass Männer mit 5 $\alpha$ -Reduktase Mangel keine BPH entwickeln und bei Patienten nach bilateraler Kastration sich das Prostatavolumen reduziert, lässt eine ursächliche Beteiligung von Androgenen an der Entstehung der BPH vermuten [53], [62], [63]. Dafür spricht auch, dass die Hemmung der 5 $\alpha$ -Reduktase eine Apoptose von Epithelzellen induziert und somit die Größe der Prostata verringern kann [53], [64], [65]. Allerdings konnten Marberger et al. in ihrer Studie keine Korrelation zwischen dem Serumtestosteronspiegel und dem Prostatavolumen finden [66]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Testosteron nicht direkt mitogen wirkt und der Testosteronspiegel im Serum, der mit zunehmendem Alter sogar sinkt, nicht verantwortlich für die Entstehung einer BPH ist. Vielmehr in Verbindung mit der Entwicklung einer BPH stehen Veränderungen des Androgenmetabolismus im Alter, welche die Androgenaktivität aufrechterhalten sollen und erhöhte DHT Serumspiegel zur Folge haben [5], [6]. Im Gegensatz zu den Testosteronspiegeln zeigen diese erhöhten DHT Serumspiegel einen

Zusammenhang mit dem Risiko an einer BPH zu erkranken [67]. Im Konsens dazu konnte zudem herausgefunden werden, dass das DHT drei bis sechs mal häufiger in der BPH als in normalem Prostatagewebe vorzufinden ist [57]. Abgesehen von den Androgenen selbst muss im Weiteren die Funktion der einzelnen Androgenrezeptoren innerhalb der Prostata womöglich differenzierter betrachtet werden. Studien zeigten, dass knockout Mäuse ohne epitheliale Androgenrezeptoren eine vermehrte Epithelproliferation mit einer reduzierten Drüsendifferenzierung entwickeln. Dies lässt vermuten, dass der epitheliale Androgenrezeptor, im Gegensatz zum stromalen Androgenrezeptor, bedeutend für die Differenzierung der Prostata ist und die Proliferation des Epithels eher supprimiert, als stimuliert [58], [68], [69].

### 1.3.1.2 Östrogene und Östrogenrezeptoren

Eine weitere Komponente in der Entstehung der BPH stellen verschiedene Östrogene und ihre Rezeptoren in der Prostata da. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das Östradiol 17 $\beta$  (E2), welches bei Männern größtenteils im Muskel- und Fettgewebe, zu 20 % aber auch in den Leydig Zellen des Hodens freigesetzt wird. Es zählt zu den potentesten Östrogenen beim Mann und spielt u. a. eine Rolle für den Knochenstoffwechsel, für die Haut und den Fettmetabolismus [58], [70]. In der Prostata zeigt es starke Auswirkungen auf die Proliferation des Gewebes [58]. Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Volumen der Transitionalzone und dem gesamten Prostatavolumen auf der einen Seite und dem Östrogengehalt im Serum auf der anderen Seite aufzeigen [71]. Während sich im Alter die Menge an zirkulierendem Testosteron stetig reduziert, verändern sich die E2 Serumwerte kaum. Der daraus resultierende steigende Quotient E2 zu Testosteron wird mit der Entwicklung der BPH und Beschwerden des unteren Harntraktes in Verbindung gebracht [58], [72], [73]. Die genaue Wirkung der Östrogene in der Prostata hängt stark von den jeweiligen Zielrezeptoren ab. Besonders wichtig erscheinen hierbei zwei verschiedene Östrogenrezeptoren (ER): der ER- $\alpha$ , welcher vorwiegend in Stromazellen lokalisiert ist und der ER- $\beta$ , welcher hauptsächlich von Epithelzellen exprimiert wird [58]. Im Allgemeinen induziert eine Stimulierung des ER- $\alpha$  eine Inflammation, eine Dys- und eine Hyperplasie des Gewebes [6], [53], [74]. Der ER- $\beta$  besitzt eine entgegengesetzte Wirkung und inhibiert, wahrscheinlich über eine Aktivierung der Apoptose, die Proliferation der Prostatazellen. Daher wird vermutet, dass dem östrogenvermittelten Gewebewachstum in der BPH auch ein Missverhältnis zwischen ER- $\alpha$  und ER- $\beta$  zugrunde liegen könnte [6], [53], [58].

### 1.3.1.3 Wachstumsfaktoren

Neben den Steroidhormonen sind auch Wachstumsfaktoren, und besonders deren Zusammenspiel in der Pathogenese der BPH entscheidend. Wachstumsfaktoren wirken autokrin oder parakrin und vermitteln im Zellzyklus überwiegend Wachstum, Apoptose und Differenzierung [21], [75]. Die BPH spielt sich hauptsächlich im Stroma der Prostata ab, in dem neben einer gesteigerten Proliferation, auch eine Umstrukturierung des Gewebes stattfindet [6]. Der *fibroblast growth factor* (FGF), der *epidermal growth factor* (EGF) und die *transforming growth factors* (TGF) sind die Wachstumsfaktoren von größter Bedeutung in der Prostata [21]. Insbesondere der *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) und der *basic fibroblast growth factor* (bFGF) werden mit der BPH in Verbindung gebracht [21]. bFGF wird von Fibroblasten der Prostata gebildet und vermittelt auf selbige eine mitogene Wirkung [21]. TGF- $\beta$  hat zwar als Gegenspieler des bFGF eine hemmende Wirkung auf die Mitosefähigkeit der Fibroblasten, beeinträchtigt aber nicht dessen Synthesefähigkeit von bFGF. Vielmehr wird die Synthese von bFGF hierdurch sogar weiter verstärkt [21]. Seine Wirkung entfaltet TGF- $\beta$  über den TGF- $\beta$  Rezeptor, welcher wiederum durch Androgene kontrolliert wird [21]. Hohe lokale Konzentrationen von TGF- $\beta$  veranlassen zudem eine stromale Umstrukturierung über irreversible Transdifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten, welche sowohl fibroblastische als auch glattemuskuläre Eigenschaften aufweisen [6], [53], [56]. Myofibroblasten sezernieren eine Reihe von Wachstumsfaktoren, Chemokinen und Zytokinen, die schließlich zu einer vermehrten Proliferation und Differenzierung von epithelialen und stromalen Parenchymzellen führen [76]. Zusammen mit bFGF kann TGF- $\beta$  letztendlich die Bildung von stromalen Knoten erhöhen [21], [77], und ist damit mitverantwortlich für die zunehmende Hyperplasie im Prostatagewebe. Neben bFGF wirken auch der EGF und der *transforming growth factor alpha* (TGF- $\alpha$ ) wachstumsstimulierend in der Prostata [21]. Weitere Wachstumsfaktoren wie *nerve growth factor* (NGF), *platelet derived growth factors* (PDGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), und andere sind ebenfalls von Bedeutung im Rahmen einer BPH. Ihr genauer Einfluss ist jedoch noch unzureichend bekannt [21], [58]. Die Wirkung des *insulinlike growth factors* (IGFs) bei der BPH wird auf den folgenden Seiten dargestellt.

### 1.3.1.4 Chronische Entzündungen

Das vermehrte fibro-muskuläre Wachstum in der BPH wird zunehmend als beschleunigter Reparaturprozess eines „reaktiven Stromas“ auf ständige prostatistische Entzündungsreize gesehen [6], [53], [56], [78]. Dieses „reaktive Stroma“, das in ähnlicher Form z. B. bei der

Lungenfibrose oder Leberfibrose aufgefunden wird, ist gekennzeichnet durch transdifferenzierte Myofibroblasten, welche die Proliferation von Stroma und Epithel deutlich erhöhen. Aktiviert werden die Myofibroblasten wesentlich durch Interleukin 8, ein Chemokin, das verstärkt in geschädigtem Drüsenepithel bei chronischer Prostatitis zu finden ist [53], [79]. Auch wenn eine Kausalität noch nicht bewiesen werden konnte, belegen doch zahlreiche Studien einen eindeutigen Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen der Prostata und der BPH [80]–[82]. Diese Entzündungen scheinen sich zudem vorwiegend in der Transitionalzone abzuspielen [80]. Histologisch lassen sich im BPH-Gewebe entzündliche Infiltrate von CD8+ und CD4+ T-Lymphozyten finden [6], [83]. Eine erhöhte Produktion von T-Zell Zytokinen führt ebenfalls zu einer vermehrten stromalen Proliferation und zudem zur Transdifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten [6]. Das hyperplastische Drüsenepithel wiederum sezerniert Interleukin-8 und eine Reihe weiterer Interleukine und Chemokine, und unterhält somit den proliferativen Kreislauf [53], [84]. Wie es letztendlich im Detail zu Entzündungsprozessen und zur zunehmenden Chemokin und Cytokin Produktion in der humanen Prostata kommt, ist allerdings noch nicht ausreichend verstanden [56]. Eine mögliche Erklärung könnte das metabolische Syndrom darstellen, das die Entstehung von systemischen Entzündungen begünstigt [5].

### 1.3.1.5 Metabolisches Syndrom

Man geht mittlerweile davon aus, dass die Hauptmerkmale des metabolischen Syndroms (Dyslipidämie, Adipositas, Glukoseintoleranz und Hypertonie) in einer engen Beziehung zur BPH stehen. So korreliert der *body mass index* (BMI) positiv mit dem Prostatavolumen [85]. Zudem scheint eine Blockade der intestinalen Cholesterinaufnahme, wie an Tierexperimenten nachgewiesen, zu einer Reduktion des Prostatavolumens zu führen [86]. Der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), welcher auch in der Prostata lokalisiert ist und eine wichtige Funktion im Lipidstoffwechsel spielt, beeinflusst ebenfalls die BPH. Bei Funktionsverlust des PPAR $\gamma$  Rezeptors kommt es zu einer Entzündungsreaktion und zu einem hyperplastischen Wachstum in der Prostata [53], [87]. Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) erhöht die Wahrscheinlichkeit einer vergrößerten Prostata und das Risiko, Symptome zu entwickeln [88]. Es wird angenommen, dass die erhöhten Insulinwerte, wie sie beim DM2 auftreten, direkt und indirekt wachstumsstimulierend auf das Prostataepithel wirken. Das Insulin wirkt direkt mitogen und antiapoptotisch über den Insulinrezeptor, der auch von Prostataepithelzellen exprimiert wird [53], [89]. Indirekt wirkt die Hyperinsulinämie über den *insulin growth factor 1* (IGF1). IGF1 wird bei Hyperinsulinämie vermehrt produziert und stimuliert u. a. den in Basalzellen exprimierten

IGF Rezeptor, welcher die Proliferation des Gewebes anregt [45], [53]. Unterstützt wird diese Annahme durch Studien, die eine erhöhte Serumkonzentration von IGF1 mit einem erhöhten Risiko für chirurgische Eingriffe zur BPH Behandlung aufzeigen konnten [88]. Zudem beeinflusst das Insulin die (weiter unten beschriebene) dynamische Komponente der benignen Prostataobstruktion. Über eine indirekte Stimulierung des Sympathikotonus erhöht Insulin den Tonus der glatten Muskulatur in der Prostata und führt hierdurch zu einer Verengung der Harnröhre [53], [90].

#### **1.3.1.6 Reduzierte Perfusion des unteren Harntrakts**

Studien konnten herausfinden, dass eine reduzierte Perfusion der Transitionalzone der Prostata signifikant häufiger bei Patienten mit BPH vorzufinden ist [91]. Demnach könnte ein Zusammenhang zwischen einer krankheitsbedingten (Diabetes mellitus, Arteriosklerose) oder altersbedingten Abnahme der Durchblutung des unteren Harntrakts und der Entstehung einer BPH vermutet werden [91]–[93].

#### **1.3.1.7 Genetische Komponente**

Auch eine genetische Komponente der BPH ist unbestritten. Eine Studie aus dem Jahre 1994 konnte zeigen, dass das Risiko männlicher Verwandter sich einem chirurgischen Eingriff aufgrund einer BPH unterziehen zu müssen, um das vierfache höher ist, wenn die Person selbst schon vor dem 64. Lebensjahr einen solchen Eingriff erhalten hatte. Bei Brüdern stieg das Risiko sogar auf das sechsfache an. Im Weiteren kamen die Autoren der Studie zu dem Schluss, dass 50 % der unter 60-jährigen Patienten mit einem chirurgischen Eingriff, aufgrund einer BPH, eine vererbte BPH haben könnten [5], [94]. Die vererbte BPH wird hier mit einem großen Prostatavolumen und einem niedrigem Alter bei Symptombeginn assoziiert. Ihr Erbgang wird als autosomal dominant diskutiert [95], [96]. Ebenfalls konnten Studien an Zwillingen die hohe Wahrscheinlichkeit am Vorhandensein von genetischen Faktoren bei der Entstehung der BPH aufzeigen [97].

#### **1.3.2 Blasenaustrittsobstruktion und benigne Prostataobstruktion**

Die Blasenaustrittsobstruktion (BOO, *bladder outlet obstruction*) ist allgemein definiert als Harnabflussstörung unterschiedlicher Genese. Wird die BOO durch eine BPH bzw. BPE mit vergrößerter Transitionalzone verursacht, bezeichnet man sie auch genauer als benigne Prostataobstruktion (BPO, *benign prostatic obstruction*) [55]. Tatsächlich ist die

BPH mit der Folge einer BPE und einer Kompression der prostatistischen Urethra die häufigste Ursache einer BOO [98]. Allerdings bestehen keine eindeutigen Korrelationen zwischen Prostatavolumen und dem Grad der Obstruktion, und nicht jede BOO entsteht auf dem Boden einer BPH bzw. BPE. Auch andere Ursachen, wie Raumforderungen im Becken unterschiedlicher Genese, eine primäre Blasenhalssklerose, eine Harnröhrenstriktur oder ein erhöhter Prostata-Urethral-Winkel können eine BOO bedingen [1], [99]. Das Ausmaß der Harnröhrenobstruktion kann durch invasive urodynamische Verfahren relativ gut bestimmt werden. Nicht invasive Verfahren, wie die Bestimmung der maximalen Harnflussrate ( $Q_{\max}$ ) [1] oder die sonographische [100] Messung der Detrusordicke, können ebenfalls eine BOO diagnostizieren.

Die BPO, d. h. die BOO auf dem Boden einer BPH, ist hauptsächlich bedingt durch zwei Mechanismen: einer statischen Komponente und einer dynamischen Komponente.

### **1.3.2.1 Statische Komponente der benignen Prostataobstruktion**

Die statische Komponente beschreibt eine morphologische Verengung der Harnröhre, die durch eine Ausdehnung des Prostatavolumens im Bereich der Transitionalzone und der periurethralen Drüsen bedingt ist [8]. Wie bereits erwähnt, resultiert die Hälfte der BPH Erkrankungen in einer BPE. Wiederum mindestens die Hälfte der Patienten mit einer BPE entwickeln Miktionsbeschwerden durch eine vergrößerte Prostata, die zunehmend Druck auf die prostatistische Urethra ausübt [6]. Verantwortlich gemacht dafür, dass die BPE eine Einengung der Urethra nach sich zieht, wird die derbe Prostatakapsel. Im Vergleich zum Hund, der als eines der wenigen weiteren Säugetiere eine BPH entwickeln kann, aber nur sehr selten Symptome einer subvesikalen Obstruktion zeigt, wird nur die humane Prostata von einer Kapsel umgeben [53]. Diese verhindert, im Gegensatz zur kapsellosen Hundeprostata, eine nahezu drucklose Gewebeausbreitung der BPH in das periprostatistische Gewebe und verursacht eine Verengung der Harnröhre, welche in weiterer Folge zu Beeinträchtigungen der Blasenentleerung mit obstruktiven Symptomen führt. Unterstützt wird diese Hypothese von einer Studie, die Hundeprostatae mit Nylogittern inkapselte und anschließend durch Steroidgabe das Wachstum der Prostatae induzierte. Die Prostatae konnten sich somit nicht mehr in die umgebenden Peritonealhöhlen ausbreiten. Eine Volumenvergrößerung löste in Folge dessen eine Druckerhöhung in der Harnröhre aus [101].

### 1.3.2.2 Dynamische Komponente der benignen Prostataobstruktion

Neben der statischen Komponente führt zudem ein erhöhter Muskeltonus, der im BPH Gewebe überwiegend vorzufindenden glatten Muskelzellen, zu einer weiteren Verengung der Harnröhre (dynamische Komponente) [5], [61]. Die dynamische Komponente setzt sich, abgesehen vom Anteil des fibromuskulären Stromas der Prostata, auch aus dem glattmuskulären Tonus des Blasenhalses und der Prostatakapsel zusammen [8]. Zwar ist der genaue Anteil des erhöhten glattmuskulären Tonus an der subvesikalen Obstruktion noch unklar, ihr Vorhandensein aber ohne jeden Zweifel. Eine direkte Aktivierung von  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren der glatten Muskulatur führt erwiesenermaßen zu einem gesteigerten Blasenauslasswiderstand und nach therapeutischer Gabe von  $\alpha_1$ -Adrenozeptor Blockern kann dieser auch wieder gesenkt werden [6]. In vivo bewirkt ein gesteigerter Sympathikotonus über  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren eine Tonuserhöhung der glatten Muskulatur der Prostata und beeinflusst dadurch wesentlich die Pathogenese der dynamischen Komponente der BPO [6], [102]. Neben einer übermäßigen Stimulierung  $\alpha_1$ -adrenerger Rezeptoren bewirken allerdings auch nicht-adrenerge Mediatoren wie Thromboxan- $A_2$  oder Endotheline, sowie eine vermehrte Aktivität der intrazellulären Rho-Kinase eine erhöhte Kontraktion der prostatistischen Muskulatur [18], [103]–[105]. Deswegen lässt sich die dynamische Komponente nicht alleine auf einen erhöhten Sympathikotonus zurückführen. Vielmehr sind die Zusammensetzung des glattmuskulären Tonus der Prostata und ihre pathologischen Veränderungen im Rahmen einer BPH bis heute noch wenig verstanden.

Abgesehen von der dynamischen und statischen Komponente, kann das vermehrte Gewebewachstum bei einer BPH zudem zu einer Erhöhung des Prostata-Urethral-Winkels führen und damit die BPO weiter verstärken [99].

## 1.4 LUTS

Der relativ unspezifische Begriff LUTS (*lower urinary tract symptoms*) beschreibt Symptome des unteren Harntrakts, die sich ganz allgemein in obstruktive (Blasentleerungsstörungen; *voiding symptoms*) und irritative (Blasenspeicherstörungen; *storage symptoms*) Beschwerden einteilen lassen können und weder krankheits- noch geschlechtsspezifisch sind [1], [38].

### 1.4.1 Blasenentleerungsstörungen

Zu den Blasenentleerungsstörungen zählen ein verzögerter Miktionsbeginn, das Gefühl bei Miktionsbeginn pressen zu müssen, eine Harnstrahlabschwächung, eine prolongierte Miktion, Harnträufeln nach der Miktion oder ein Gefühl der nicht vollständig entleerten Blase [1], [38]. Die beiden letztgenannten Beschwerden werden teilweise auch einer eigenen Subkategorie der postmiktionellen Symptome untergeordnet [106].

### 1.4.2 Blasenspeicherstörungen

Unter Blasenspeicherstörungen fallen Beschwerden wie häufige Blasenentleerung (Pollakisurie), vermehrter Harndrang (Urgency, Drangsymptomatik), häufiges nächtliches Wasserlassen (Nykturie), Schmerzen bei der Miktion (Dysurie), imperativer Harndrang oder Harninkontinenz [1], [38]. Häufig werden die Speicherstörungen des LUTS auch gleichgesetzt mit dem Begriff des Syndroms der überaktiven Blase (OAB Syndrom, *overactive bladder syndrom*) [107]. Dieses beschreibt, per definitionem, eine symptom-basierte Diagnose mit dem Auftreten von Harndrangsymptomatik, mit oder ohne Harninkontinenz und gewöhnlicherweise mit vermehrtem Wasserlassen, sowohl am Tage als auch in der Nacht [106]. Zugrunde liegt den Blasenspeicherstörungen eine Hyperaktivität der Detrusormuskulatur (detrusor overactivity, DO), wie im Kapitel „Pathophysiologie des BPS“ näher dargelegt [108].

### 1.4.3 Ätiologie

Eine der Hauptursachen von LUTS ist die BPH, die zu einer Obstruktion der Harnröhre (BOO) führt und dadurch Miktionsbeschwerden auslösen kann. In Zahlen ausgedrückt wird angenommen, dass etwa 48-53 % der LUTS Fälle aus einer BOO resultieren [7]. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass für LUTS eine Reihe weiterer Ursachen in Frage kommen, die teilweise als Folge der BPH entstehen, allerdings auch völlig unabhängig von ihr auftreten können. Weitere Auslöser können u. a. neurogene Blasendysfunktionen, eine verminderte Detrusoraktivität, Harnwegsinfektionen, Harnröhrenstrikturen, distale Blasensteine, Blasentumoren, das Prostatakarzinom oder sonstige Raumforderungen sein [12]. Je nach Ausprägung der Symptome und je nach subjektivem Empfinden des Patienten, können die LUT Beschwerden zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität mit Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten, bis hin zu sozialem Rückzug und auch Depressionen führen.

#### 1.4.4 International Prostate Symptom Score (IPSS)

Zur diagnostischen Quantifizierung der LUTS und für die Abschätzung der Notwendigkeit einer Therapie wird heutzutage üblicherweise der AUA (*American Urological Association*) *Symptom Score*, der auch als *International Prostate Symptom Score* (IPSS) bekannt ist, herangezogen. Er basiert auf Fragen zu den sieben häufigsten irritativen und obstruktiven Symptomen: Frequenz, Nykturie, Harnstrahlabschwächung, Harnträufeln, Drangsymptomatik, Pressen beim Wasserlassen und Restharnsymptomatik [1], [109]. Insgesamt können 0-35 Punkte erreicht werden. Die Patienten weisen entsprechend diesem Punktesystem keine bzw. eine milde (IPSS 1-7), eine moderate (IPSS 8-19) oder eine schwere (IPSS 20-35) Symptomatik auf [1], [109].

#### 1.4.5 Stadieneinteilung

Eine klinische Einteilung der Symptome des BPS in Stadien wurde bereits 1955 von Alken eingeführt, scheint jedoch an Bedeutung zu verlieren [110]. U. a. für die Behandlung zeigt diese Einteilung jedoch einen klinischen Nutzen [111].

Stadium 1 (Reizstadium, Stadium der Irritation):

Im Vordergrund stehen die irritativen Symptome imperativer Hamdrang und Pollakisurie sowie das obstruktive Symptom der Harnstrahlabschwächung. Restharnbildung in der Blase tritt nur marginal auf, weil die Abflussstörung noch durch eine vermehrte Detrusorkontraktion kompensiert werden kann [21], [110], [111]. Eine Behandlung durch Phytotherapie kann erfolgen, eine Behandlungsnotwendigkeit besteht jedoch noch nicht [110].

Stadium 2 (Restharnstadium, Stadium der Kompensation):

Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch kompensatorische Umbauprozesse der Blasenwand. Der Detrusormuskel hypertrophiert und weist eine Trabekulierung und Pseudodivertikel auf. Durch die Detrusormuskelkontraktion entstehen wohl Symptome wie die terminale Harnstrahlabschwächung und das Harnträufeln nach der Miktion [21]. Zusammen mit einer subjektiven Beschwerdezunahme kommt es im Stadium 2 zu Restharnbildungen von Werten zwischen ca. 50-150 ml. Im Gegensatz zum Reizstadium besteht eine Behandlungsnotwendigkeit durch Medikamente [111].

Stadium 3 (Rückstauungsstadium, Stadium der Dekompensation):

In diesem Stadium zeigt sich eine Dekompensation des Detrusors. Die Blase ist überdehnt und weist zunehmende Schädigungen wie Divertikel auf. Die Schädigungen führen zu einer Überlaufinkontinenz bzw. zu einem chronischen bis kompletten Harnverhalt mit Restharnvolumina von 150-200 ml. Die Harnretention kann zudem zu einer eingeschränkten Nierenfunktion führen, welche sich durch steigende Serumkreatininwerte bemerkbar macht [21], [110], [111]. In diesem Stadium ist eine operative Behandlung meist unumgänglich [111].

### 1.5 Benignes Prostatasyndrom (BPS)

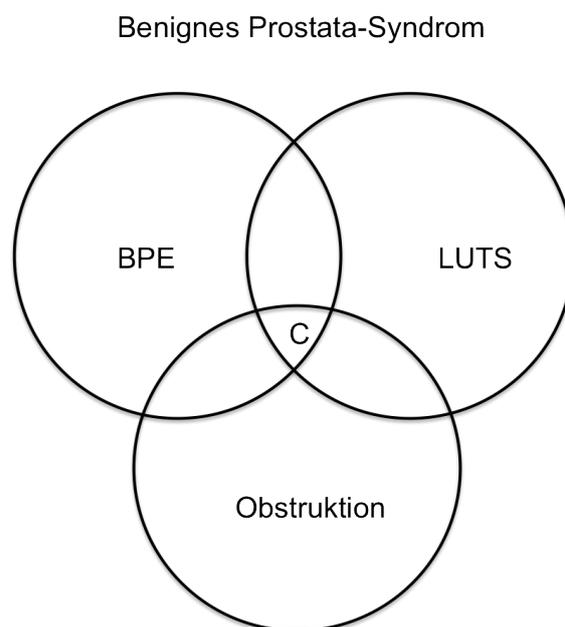
Das BPS ist definiert als Beschwerden des unteren Harntrakts (LUTS) entstehend durch eine BPO, d. h. durch eine Blasenauflassobstruktion (BOO) auf dem Boden einer BPE [2].

Seit Jahrzehnten besteht die Problematik einer uneinheitlichen und unscharfen Begriffsdefinition der BPH. Die Termini BPH, BPE, BOO, BPO und LUTS werden häufig nur unscharf voneinander getrennt, teils sogar als Synonyme betrachtet. Zudem werden in ihnen oft kausale Zusammenhänge gesehen. Zwar stehen diese Begriffe in komplexen, noch nicht vollständig bekannten Beziehungen zueinander, aber starke Zusammenhänge werden nur selten beobachtet [112]. Eine nicht deutliche Abgrenzung der Begriffe bzw. falsche Schlussfolgerungen bergen jedoch das Risiko einer ungenauen Diagnose und damit einer falschen Therapie.

In Deutschland hat sich in den letzten Jahren der Terminus „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) durchgesetzt, der den international unscharf definierten Begriff „*LUTS suggestive of BPH*“ ersetzt [113]. Das BPS verbindet als Ausschlussdiagnose die BPH, die BOO und LUTS. Die individuelle Ausprägung von LUTS, BPE und BOO bzw. BPO im Rahmen dieses Symptomenkomplexes sind jedoch sehr variabel [2], [55].

Die drei „magischen Ringe“ von Hald (Abb. 2) veranschaulichen die komplexen Beziehungen der Termini zueinander und verbildlichen die teils fehlenden Zusammenhänge zwischen Obstruktion, Symptomatik und vergrößerter Prostata [54]. Demnach kann sich eine deutlich vergrößerte Prostata durch Obstruktion der Urethra auf den Harnstrahl (Indikator einer BOO) negativ auswirken und mit LUTS einhergehen, aber auch lebenslang unerkannt und symptomlos bleiben. Selbiges gilt für eine kleine adenomatöse Prostata [1], [54], [112]. Umgekehrt leiden auch nicht alle Patienten mit

LUTS an einer BPO. Lediglich bei 50-60 % der Männer mit LUT Beschwerden konnte eine BPO gefunden werden [55]. Zudem sinkt die maximale Harnflussrate mit zunehmendem Alter auch in Abwesenheit einer BPH bzw. LUTS [1]. Somit lässt sich von der Symptomatik alleine nicht auf eine Obstruktion oder gar auf eine BPH rückschließen. Diese komplexen Beziehungen und inkonsistenten Zusammenhänge zeigen vielmehr die Notwendigkeit bei jedem Patienten die BPH, LUTS und die BOO bzw. BPO einzeln zu betrachten und zu diagnostizieren, ohne dass man von einem Krankheitsbild auf das andere schließt [55].



**Abbildung 2:** Die "drei magischen Ringe" von Hald.

Die Abbildung zeigt schematisch die Zusammenhänge der einzelnen Komponenten des BPS. Demnach können eine Obstruktion, LUTS und die BPE miteinander (Schnittstellen), aber auch unabhängig voneinander auftreten. C repräsentiert bildlich den geringen Prozentsatz an Patienten, welche die klassische Kombination aus vergrößerter Prostata (BPE), LUTS und einer Obstruktion aufweisen. (Abbildung modifiziert nach [54], [112])

### 1.5.1 Epidemiologie

Die internationalen Daten zur Prävalenz des BPS sind aufgrund der in den großen epidemiologischen Studien (z. B. Olmstedt County Survey, ICS-BPH, IPCI Niederlande, GPRD Großbritannien) uneinheitlich verwendeten Definitionen für das BPS stark variierend [2]. Metaanalysen aus Europa, USA und Japan zeigen, dass ca. 40 % der über

50-jährigen Männer an einem BPS leiden [24]. Neuere weltweite Schätzungen gehen sogar davon aus, dass in der Gesamtbevölkerung der über 20-jährigen, mehr als 45 % an LUTS leiden und mehr als 21 % an einem BPS [114]. In Deutschland wurden umfassende Daten aus dem Jahr 2000 zum BPS in der „Herner LUTS/BPS Studie“ veröffentlicht. Bei den über 50-jährigen deutschen Männern wiesen demnach ca. 28 % eine BPE mit einem Prostatavolumen >25 ml auf, ca. 25 % ein behandlungsbedürftiges LUTS mit einem IPSS >7 und ca. 17 % eine Obstruktion [2]. Mit dem Alter nahmen, den Ergebnissen zu Folge, die Symptome der BPH zu [2], [3] und eine Progression der Erkrankung konnte bei nahezu 20 % der über 50-jährigen Patienten beobachtet werden. Innerhalb von 5 Jahren wurde bei beinahe 5 % dieser Patienten die Indikation zur Operation gestellt [2]. Risikofaktoren hierfür waren besonders das Alter, das zunehmende Restharnvolumen, ein verminderter maximaler Harnstrahl und ein vergrößertes Prostatavolumen [2], [21], [115], [116]. Durchwegs weist das BPS in den vorhandenen epidemiologischen Daten sehr hohe Prävalenzzahlen in der Bevölkerung auf und wird aufgrund dessen mittlerweile als Volkskrankheit angesehen.

### **1.5.2 Risikofaktoren**

Risikofaktoren zur Entstehung bzw. zur Beeinflussung der Progression des BPS sind seit Jahren Thema von Untersuchungen. Allen voran zählt das zunehmende Alter als Risikofaktor Nummer eins für das Auftreten einer BPH/BPS [117]. Das metabolische Syndrom (Dyslipidämie, Adipositas, Glukoseintoleranz und Hypertonie) zeigt wie bereits erwähnt einen nachweislichen Einfluss auf die BPH (siehe Kapitel „Ätiologie der BPH“) und das BPS [116]. So steigert beispielsweise ein diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko für LUTS um das zwei bis drei Fache [88]. Des Weiteren erhöhen auch eine fleisch- und fettreiche Ernährung das Risiko für LUTS und ein vergrößertes Prostatavolumen. Positiv wirken sich hingegen Gemüse, Früchte, ungesättigte Fette und einige Vitamine (A, D) auf das Vorhandensein des BPS aus [5]. Ebenso verringert körperliche Aktivität in beträchtlichem Maße das Risiko für die BPH und LUTS. Weitere Risikofaktoren wie chronische Entzündungen oder genetische Faktoren, welche eine BPH begünstigen und somit auch Potenzial für die Entstehung eines BPS aufweisen, wurden bereits im Kapitel „Ätiologie der BPH“ ausführlich diskutiert.

### **1.5.3 Pathophysiologie**

Die meisten LUT Beschwerden entstehen bei Männern auf dem Boden einer BPH [53]. Wie bereits beschrieben kann eine BPH mit zunehmender Gewebeproliferation zu einer

vermehrten Obstruktion der Harnröhre, sowohl durch eine statische Komponente, als auch durch einen erhöhten glattmuskulären Tonus (dynamische Komponente) führen. Diese BPO ist eine der Hauptursachen für die Entwicklung von LUTS [7], [66]. Durch den erhöhten urethralen Widerstand kommt es zu einem kompensatorischen Umbau des Detrusors der Blase. Die Blasenwand verliert aufgrund einer zunehmenden Kollagenbildung und abnehmenden Beweglichkeit, als Folge einer Detrusorhypertrophie, an Kontraktibilität [53]. Die Folge sind Entleerungsstörungen wie verminderter Harnstrahl, vermehrte Restharmengen etc. Durch die Detrusorhypertrophie entstehen außerdem Veränderungen auf neuronaler Ebene. Ischämisch bedingte, partielle Denervierungen, als eine Folge der Hypertrophie, führen dabei zu einer Verminderung cholinergischer Nervenfasern. Dies wiederum resultiert in einer Hypersensitivität der verbliebenen Nervenfasern und somit in einer Übererregbarkeit der Detrusormuskulatur durch Acetylcholin. Das Resultat stellt das Krankheitsbild der Überaktivität des Detrusormuskels (DO) dar, welches sich mit einem OAB Syndrom, bzw. Speicherstörungen wie vermehrtem Harndrang, Pollakisurie etc. bemerkbar macht [21], [53], [118]. Verstärkt wird dieser pathologische Umbau der Blasenwand zudem durch altersbedingte Veränderungen der Blase und des Nervensystems [24], [61]. Eine DO kann bei 40-50 % aller BPH Patienten und bei annähernd 90 % der Patienten mit schwerwiegenderer Obstruktion gefunden werden [119]. Problematisch zeigt sich, dass die Detrusorveränderungen selbst dann noch zu Miktionsbeschwerden führen, wenn die BOO bereits chirurgisch beseitigt wurde [5], [53]. Es muss ergänzend erwähnt werden, dass die DO mit dem Symptombild der OAB, neben einer BPH, auch andere Ursachen haben kann [21].

Auch wenn kein monokausaler Zusammenhang zwischen einer vergrößerten Prostata und dem Auftreten von LUTS vorhanden ist [5], sind doch die meisten LUT Beschwerden Folge einer BPH [53]. Shapiro et al. konnten sogar eine Korrelation zwischen dem quantitativen Anteil des Stromas, im Sinne einer fibromuskulären Proliferation, und der Ausprägung von BPH spezifischen Symptomen aufzeigen [120].

In Anbetracht dessen und weiterer Komplikationen der BPH wie rezidivierende Harnwegsinfekte oder Blasensteine, sowie des zunehmenden Leidensdrucks und der verminderten Lebensqualität der betroffenen Patienten [1], [21] wird der Stellenwert einer adäquaten Therapie der BPH deutlich. Die momentanen Behandlungsmöglichkeiten des BPS und der BPH werden im folgenden Kapitel näher erläutert.

## 1.6 Therapie

Prinzipiell unterteilt man die Behandlung des BPS in eine konservative Therapie, eine medikamentöse Therapie und eine operative Therapie, die individuell an den Patienten angepasst werden sollte und besonders von der Diagnostik und der Ausprägung der Symptomatik abhängig ist [65], [121].

### 1.6.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie im Sinne eines kontrollierten Zuwartens (*ww*, *watchful waiting*) findet Anwendung bei Patienten mit geringen bis moderaten Beschwerden, welche nur marginal die Lebensqualität der Betroffenen einschränken. Als Teil des kontrollierten Zuwartens dienen regelmäßige Kontrolluntersuchungen zur frühzeitigen Erkennung einer Krankheitsprogression [121]. Unterstützend wirken Verhaltensmaßnahmen wie Reduktion der täglichen Flüssigkeitszufuhr auf ca. 1500 ml und Vermeidung spätabendlicher Flüssigkeitszufuhr, Vermeidung Diurese-beeinflussender Substanzen wie Koffein oder Alkohol, Optimierung einer ggf. vorhandenen diuretischen Medikation oder spezielles Blasentraining [12], [121], [122]. Eine solch zurückhaltende Therapie wird dadurch gerechtfertigt, dass der natürliche Verlauf des BPS in der Regel nur langsam fortschreitet. So ist das Risiko einer symptomatischen Progression der Erkrankung nach 4,5 Jahren ohne Behandlung mit nur ca. 17 % relativ gering [65], [123], bei 20-30 % zeigt sich sogar eine langfristige Remission [16], [65]. Risikofaktoren für eine Progression des BPS (Alter, Harnstrahlabschwächung, Prostatavolumen, Restharnvolumen) sollten vor Beginn der Therapie dementsprechend mit beachtet werden. Kontraindiziert ist ein konservatives Vorgehen bei Vorliegen einer klinisch relevanten Blasenauflassobstruktion (BOO) oder absoluter Operationsindikationen (siehe Kapitel „operative Therapie“).

### 1.6.2 Medikamentöse Therapie

Im Rahmen der medikamentösen Therapie des BPS unterscheidet man eine Monotherapie der bisher zugelassenen Wirkstoffgruppen von einer Kombinationstherapie. Des Weiteren ist eine Reihe neuer Wirkstoffgruppen bzw. Therapieansatzpunkte Gegenstand der aktuellen Forschung.

### 1.6.2.1 Monotherapie

Eine medikamentöse Therapie des BPS ist bei Patienten indiziert, die deutlich unter Symptomen des unteren Harntrakts leiden, jedoch weder absolute Operationsindikationen (siehe Kapitel „operative Therapie“), noch eine klinisch relevante BOO aufweisen [124]. Wichtig vor Beginn der Therapie ist ein Ausschluss anderer Ursachen als das BPS für LUTS und eine genaue Diagnostik zur jeweiligen Ausprägung der einzelnen möglichen BPS Komponenten BPE, LUTS und BOO [55], [124]. Welche Medikamente verabreicht werden sollten, hängt von der Art, dem Schweregrad und der Verteilung der Symptome sowie der Prostatagröße und dem primären Therapieziel ab. Als primäres Behandlungsziel steht meistens eine Verbesserung der LUTS und damit der Lebensqualität des Patienten im Vordergrund. Ebenso kann jedoch ein Verhindern des Fortschreitens der Erkrankung, um Komplikationen (z.B. Harnverhalt, Harnwegsinfektionen) und chirurgische Eingriffe reduzieren zu können, von vorrangiger Bedeutung sein [124], [125]. In Deutschland sind momentan fünf verschiedene Wirkstoffklassen [ $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten ( $\alpha_1$ -Blocker), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5-I),  $5\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren (5ARI), m-Cholinozeptor-Antagonisten (Antimuskarinika) und Phytopharmaka (Pflanzenextrakte)] zur Therapie von LUTS zugelassen [124].

#### 1.6.2.1.1 $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten ( $\alpha_1$ -Blockern)

$\alpha_1$ -Blocker sind die am meisten verschriebenen Medikamente zur Behandlung von LUTS [125]–[127] und werden häufig als First-Line Therapie dieser angesehen [12]. Ihre Anwendung wird besonders empfohlen zur Symptomreduktion und symptomatischen Progressionshemmung bei Patienten mit BPS [128]. Sie inhibieren kompetitiv die verschiedenen Subtypen des  $\alpha_1$ -Adrenozeptors ( $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  und insbesondere  $\alpha_{1A}$ ; siehe Kapitel „glatte Muskulatur der Prostata“), welche zum größten Teil für die Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata verantwortlich gemacht werden. Dadurch relaxiert die glatte Muskulatur, die Harnröhre erweitert sich, der Blasenauflastwiderstand wird gesenkt und der Harnfluss verbessert sich [12], [13], [124], [129]. Allerdings wird angenommen, dass auch die Hemmung extraprostatischer  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren ( $\alpha_1$ -AR) im Urothel, in der Blase und im zentralen Nervensystem einen Einfluss auf die Verbesserung von LUTS haben [8], [130], [131].  $\alpha_1$ -Blocker verbessern insbesondere obstruktive Symptome, hauptsächlich über die Hemmung des  $\alpha_{1A}$ -AR, aber auch irritative Symptome [8], [12]. Für letztgenannte wird die Hemmung von  $\alpha_{1D}$ -AR im Detrusor und im zentralen Nervensystem verantwortlich gemacht [8]. Zugelassen in Deutschland sind fünf Substanzen (Alfuzosin, Doxazosin, Silodosin, Tamsulosin und Terazosin), die sich

bezüglich der Selektivität auf die verschiedenen Subtypen von  $\alpha_1$ -AR, ihren pharmakokinetischen Eigenschaften und der Verträglichkeit unterscheiden [65], [124], [132], [133]. Verabreicht in angemessener Dosis reduzieren alle  $\alpha_1$ -Blocker LUTS (IPSS scores) um ca. 30-50 %, erhöhen den maximalen Harnfluss um etwa 15-40 % [12], [14], [107], [133] und verbessern nachweislich die Lebensqualität der Patienten [126], [130]. Signifikante Wirkungsunterschiede zwischen den vorhandenen  $\alpha_1$ -Blockern konnten hingegen kaum gefunden werden [12], [65]. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber anderen Medikamentengruppen, wie den 5ARI besteht in einer relativ schnellen Verbesserung der Symptomatik nach bereits Stunden bis wenigen Tagen [12], [124], [133]. Jedoch weisen  $\alpha_1$ -Blocker auch Limitierungen in Ihrem Nutzen zur Behandlung von LUTS auf. Studien zeigen zwar, dass Doxazosin und Terazosin auch eine Apoptose von Prostatazellen induzieren können [134], [135], jedoch wurde bis heute weder bewiesen, dass  $\alpha_1$ -Blocker die Prostatagröße verringern könnten, noch, dass sie die Krankheitsprogression oder einen akuten Harnverhalt verhindern [12], [123], [130], [133]. Dementsprechend muss die alleinige Therapie mit  $\alpha_1$ -Blockern, als rein symptomatische Progressionshemmung und nicht als kausale Behandlung des BPS verstanden werden [124], [133].

Eine Medikation mit  $\alpha_1$ -AR-Antagonisten ist im Allgemeinen relativ gut verträglich [13], [133]. Das Nebenwirkungsspektrum ergibt sich hauptsächlich dadurch, dass die vorhanden Medikamente nicht ausschließlich spezifisch in der Prostata wirken, sondern zum Teil auch weitere im Organismus vorkommende  $\alpha_1$ -Rezeptoren (u. a. Venenwände, Gefäße der Nasenschleimhaut, Ductus deferens) hemmen. Daraus können direkt oder indirekt Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Schwellung der Nasenschleimhaut, abnormale Ejakulation und eine orthostatische Hypotension (besonders bei Doxazosin und Terazosin) resultieren [12], [65], [124], [133]. Nach Absetzen der Wirkstoffe gehen auch die Nebenwirkungen wieder zurück [124]. Kontraindiziert sind  $\alpha_1$ -Blocker bei bestehender antihypertensiver Medikation, bei Einnahme eines anderen  $\alpha_1$ -Blockers, bei einem anamnestisch bekannten Orthostasesyndrom oder bei pektanginösen Beschwerden [65], [121], [124].

#### **1.6.2.1.2 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren (5ARI)**

Neben  $\alpha_1$ -Blockern und Phytopharmaka gehören die 5ARI zu den am häufigsten verwendeten und am längsten bekannten Medikamentengruppen bei der Behandlung des BPS. Durch eine Blockade der 5 $\alpha$ -Reduktase kann Testosteron nicht mehr in DHT umgewandelt werden (siehe Kapitel „Ätiologie der BPH“). Der resultierende Mangel an wirksamen Androgenen in der Prostata induziert eine Apoptose von Epithelzellen [12], [65], [124], [133]. 5ARI können dadurch das Prostatavolumen nach zwei bis vier Jahren

um 18-28 % reduzieren und auch den PSA Wert in einem Zeitraum von 6-12 Monaten halbieren [12], [65], [124], [133]. Neben der Größenreduktion können durch 5ARI auch LUTS (gemessen am IPSS) um 15-30 % verringert und die maximale Harnflussrate um 1,5-2,0 ml/s erhöht werden [12], [136], [137]. Jedoch ist die Verstärkung des Harnflusses und die Reduktion von LUTS, zumindest vorübergehend, durch  $\alpha_1$ -Blocker signifikant besser als durch 5ARI [123], [124], [138]. Eine spürbare Wirkung auf die Symptomatik des unteren Harntrakts bei 5ARI tritt sogar erst nach drei bis zwölf Monaten kontinuierlicher Einnahme auf [124], wodurch 5ARI im Gegensatz zu  $\alpha_1$ -Blockern, nicht zur kurzfristigen Symptomreduktion, sondern nur für eine Langzeittherapie geeignet sind [12], [133]. Langfristig über 15 Monate scheinen sich die Verbesserungen hingegen zu Gunsten der 5ARI zu wenden [133]. Allerdings ist die Symptomreduktion durch 5ARI hierbei stark abhängig von der Ausgangsgröße der Prostata und nicht signifikant bei Prostatae mit einem Volumen von  $<40$  ml [12], [139]. Allgemein lässt sich sagen, dass die Symptomreduktion desto stärker und schneller ist, je größer die Prostata zu Beginn der Therapie war und somit eine Behandlung mit 5ARI vorwiegend bei hohem Ausgangsvolumen ( $<40$  ml) der Prostata, oder hohen PSA Werten empfohlen wird [12]. Vorteilhaft gegenüber  $\alpha_1$ -Blockern zeigt sich, dass es, bedingt durch die Volumenreduktion der Prostata, zu einer Senkung des Progressionsrisikos der Erkrankung kommt und dadurch das Langzeitrisiko für einen Harnverhalt sowie das Operationsrisiko signifikant gesenkt werden kann [12], [133]. Zugelassen in Deutschland sind Finasterid und Dutasterid [124]. Die beiden Medikamente unterscheiden sich im Wirkmechanismus bezüglich der Selektivität gegenüber den Isoformen der 5 $\alpha$ -Reduktase. Finasterid entfaltet seine Wirkung nur auf den Subtyp 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2 (von der Prostata überwiegend exprimiert), wohingegen Dutasterid sowohl die 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2 als auch die 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 1 hemmt [125], [133]. Trotz der Ungleichheit konnten jedoch keine signifikant klinischen Wirkungsunterschiede zwischen Finasterid und Dutasterid gefunden werden [140].

Nebenwirkungen von 5ARI sind selten und reduzieren sich bei länger anhaltender Behandlungsdauer. Es können sexuelle Funktionsstörungen wie Libidoverlust, Abnahme des Ejakulatvolumens, erektile Dysfunktionen und Gynäkomastie auftreten [12], [65], [124], [125], [133]. In Anbetracht der Bedeutung des PSA Wertes als Diagnosemarker des Prostatakarzinoms ist zu beachten, dass die Einnahme von 5ARI den PSA Wert halbieren kann und dieser somit neu interpretiert werden muss [133].

### 1.6.2.1.3 Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5-I)

Erst kürzlich wurde Tadalafil als bisher einziger PDE5-Inhibitor für die Behandlung des BPS zugelassen [65]. Die PDE5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil gelten eigentlich als first line Therapie für erektile Dysfunktionen [141]. Durch eine Hemmung der PDE5 wird intrazelluläres zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP) vermehrt angereichert, welches zu einer Relaxation der glatten Muskulatur und einem vermehrten Blutfluss in die Corpora Cavernosa führt [102], [142]. Jedoch konnte ebenfalls gezeigt werden, dass PDE5I neben erektilen Dysfunktionen auch männliche LUTS signifikant verbessern konnten [143]. Deswegen wird davon ausgegangen, dass die Hemmung der PDE5 ebenso zu einer Relaxation der glatten Muskulatur in der Prostata, Urethra und im Detrusor führt und dadurch den Blasenaustrittswiderstand senkt [12], [102], [141]. Es scheint aber als habe die PDE5 weitaus mehr Einfluss auf das BPS. Weitere aktuell diskutierte Wirkungen einer PDE5-Hemmung sind: eine Verminderung der Aktivität der Rho-Kinase [102], eine verbesserte Perfusion der unteren Harnwegsorgane [141], [144], eine Hemmung der autonomen Überaktivität [124], [141], [144], [145], eine direkt antientzündliche Wirkung [145] und ein möglicher antiproliferativer Effekt auf glattmuskuläres Gewebe [144]. Klinisch verbessern PDE5 Inhibitoren neben erektilen Dysfunktionen auch Speicher und- Entleerungssymptome sowie die Lebensqualität signifikant [12], [124], [143]. Der IPSS konnte mit Tadalafil um 22-37 % gesenkt werden und erste signifikante Symptomverbesserungen wurden bereits nach einer Woche Therapie erzielt [124], [143]. Auch eine Erhöhung des maximalen Harnflusses scheint gering aber doch signifikant zu sein. Zwar zeigte eine Metaanalyse aus dem Jahre 2012 keinen Einfluss auf die  $Q_{max}$  [146], in neueren Studien wurde jedoch von einem signifikanten Anstieg des maximalen Harnflusses berichtet [143], [147]. Hingegen kann die Restharmenge durch Tadalafil wohl nicht reduziert werden [146] und Auswirkungen auf das Prostatavolumen sowie auf die Krankheitsprogression der BPS sind zum jetzigen Zeitpunkt noch schwer beurteilbar [12], [124].

Das Nebenwirkungsprofil von PDE5-I besteht im Wesentlichen aus Kopfschmerzen, Dyspepsie und Hitzeempfindungen [124]. Besonderes Augenmerk vor der Gabe von PDE5 I muss auf etwaige Kontraindikationen gelegt werden. Nicht eingenommen werden dürfen sie bei instabiler Angina pectoris, kürzlichem Myokardinfarkt (<3 Monate) oder Schlaganfall (<6 Monate), arterieller Hypotonie, schlecht kontrolliertem Blutdruck, anteriorer ischämischer Optikusneuropathie, Leber-, Nieren- und Herzinsuffizienz (NYHA >2) sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Nitraten, Kaliumkanalblockern, Vasodilatoren und  $\alpha_1$ -Blockern (Doxazosin, Terazosin) [12], [124].

#### 1.6.2.1.4 m-Cholinozeptor-Antagonisten (Antimuskarinika)

Antimuskarinika werden bevorzugt zur Behandlung von Blasenspeichersymptomen bzw. dem Syndrom einer überaktiven Blase (OAB) als Folge einer Detrusorüberaktivität verwendet [125]. Im Gegensatz zur glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra wird eine Kontraktion des Blasendetrusors vorwiegend durch parasymphatische Nervenfasern und ihre Freisetzung von Acetylcholin gesteuert [131]. Acetylcholin induziert eine Kontraktion des Detrusors überwiegend durch Bindung an den Muskarinrezeptor M3 [131], [148]. 40-50 % aller Patienten mit einer BPH weisen eine Detrusorüberaktivität auf. Bei Bestehen einer schweren Obstruktion erhöht sich diese Zahl sogar auf fast 90 % [119]. Demnach finden Antimuskarinika auch bei BPS Patienten mit relevanten Blasenspeichersymptomen Gebrauch [65]. Durch Hemmung der Muskarinrezeptoren M2- und M3 wird die kontraktile Wirkung von Acetylcholin auf den Detrusormuskel verringert. Dadurch können unwillkürliche Blasenkontraktionen verhindert werden. Über eine zusätzliche Beeinflussung des afferenten Schenkels des Miktionsreflexes werden außerdem die maximale Blasenkapazität und die Blasen Compliance erhöht [12], [65], [124]. Klinisch zeigten sich durch die Gabe von Antimuskarinika Verbesserungen der Blasenspeichersymptome, insbesondere der Drangsymptomatik und der Harnfrequenz [125]. Eine Reduktion des IPSS-Wertes und der Nykturie wird hingegen nur numerisch beschrieben und konnte nicht immer signifikante Werte gegenüber Placebos erreichen [125], [149], [150]. Keine Auswirkungen haben Antimuskarinika auf die Prostatagröße und den maximalen Harnfluss [65], [150].

Zugelassen zur Therapie der OAB sind in Deutschland Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trospiumchlorid, welche als Nebenwirkungen hauptsächlich Mund- und Rachentrockenheit, Obstipation, Nasopharyngitis, Schwindel, Tachykardie, Somnolenz sowie Akkomodationsstörungen verursachen können [12], [65], [124]. Kontraindiziert sind Antimuskarinika wegen der Gefahr von erhöhten Restharmengen und dem sich daraus ergebenden, mittlerweile kontrovers diskutierten, zunehmenden Risiko eines akuten Harnverhaltes bei einer bestehenden Obstruktion [12], [124].

#### 1.6.2.1.5 Phytopharmaka (Pflanzenextrakte)

Obwohl es keine offizielle Empfehlung gibt, sind Phytopharmaka, wie eine repräsentative Studie aus Frankreich berichtete, nach  $\alpha_1$ -Blockern die am meisten verschriebenen Medikamente zur Behandlung des BPS [127]. Der Wirkmechanismus der einzelnen Pflanzenextrakte ist bisher nicht hinreichend bekannt. Diskutiert werden u. a.

antiinflammatorische, antiproliferative und antiandrogene Effekte [65]. In Deutschland werden verschiedenste Phytopharmaka zur BPS Therapie verabreicht. Die häufigsten unter ihnen sind Kürbissamen (*Cucurbita pepo*), Südafrikanisches Stargras (*Hypoxis rooperi*), Rinde des Afrikanischen Pflaumenbaums (*Pygeum africanum*), Roggenpollen (*Secale cereale*), Beeren der Amerikanischen Zwergpalme (*Serenoa repens*) und Brennesselwurzeln (*Urtica dioica*). In einigen Studien konnten Phytopharmaka LUTS signifikant reduzieren und teilweise auch den maximalen Harnfluss verstärken bzw. die Restharmmenge verringern (Harzol und Azuprostat; Südafrikanisches Stargras) [65], [124]. Die Prostatagröße, die Obstruktion und die Krankheitsprogression bleiben jedoch von Phytopharmaka unbeeinflusst [65], [121]. Eine generelle Empfehlung für die Verwendung von Phytopharmaka bei Patienten mit BPS gibt es deswegen nicht, weil sich die von teils gleichen Pflanzen stammenden Präparate aufgrund unterschiedlicher Extraktionsverfahren und Dosierungen zwischen den verschiedenen Herstellern stark in ihrer klinischen Wirksamkeit unterscheiden [12], [65]. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhö, Schwindel oder erektile Dysfunktionen treten nur selten auf und werden meist nicht signifikant häufiger als bei der Einnahme von Placebo beschrieben [124].

### **1.6.2.2 Kombinationstherapien**

Bei erfolgloser medikamentöser Monotherapie wird häufig auf eine Kombinationstherapie zurückgegriffen. Zwar zeigt die parallele Verwendung verschiedener Wirkstoffgruppen im allgemeinen einen besseren Therapieeffekt, jedoch treten auch häufiger Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie auf [65], [124]. Deswegen ist vor dem Beginn einer Kombinationstherapie der individuelle Nutzen gegenüber einem erhöhten Risiko abzuwägen und die operative Versorgung als weitere Möglichkeit zu betrachten [124].

#### **1.6.2.2.1 $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten und 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren**

Bei therapieresistenten LUTS durch BPS nach Monotherapie aber auch initial bei Vorliegen einer schweren Symptomatik und einem erhöhten Risiko der Krankheitsprogression (Prostatavolumen >30-40 ml) wird eine Kombination aus  $\alpha_1$ -Blockern und 5ARI empfohlen. Die Überlegung ist, den Vorteil des frühen Eintritts der effektiven Symptomverbesserung der  $\alpha_1$ -Blocker mit der progressionspräventiven Wirkung der 5ARI zu vereinen [12], [65], [124]. In Studien konnte herausgefunden werden, dass die Kombinationstherapie signifikant mehr die Symptome reduziert, den Harnstrahl verstärkt und die Progression der BPH verhindert [123], [138]. Jedoch zeigten sich diese Effekte erst nach längerfristigerer Medikamenteneinnahme und bei Absetzen der 5ARI

kam es zum weiteren Fortschreiten der BPH, weshalb eine solche Therapie lebenslang erfolgen sollte [124].

#### **1.6.2.2.2 $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten und Antimuskarinika**

Diese Kombination wird insbesondere bei Bestehen sowohl von Entleerungs- als auch von Speichersymptomen empfohlen. Dabei soll die Effektivität der  $\alpha_1$ -Blocker gegen obstruktive Symptome durch die vorwiegend auf die irritativen Beschwerden wirkenden Muskarinrezeptorantagonisten ergänzt werden. Häufig wird LUTS Patienten unter  $\alpha_1$ -Blocker Therapie und persistierenden Speichersymptomen zusätzlich ein Antimuskarinikum, als sogenanntes add-on, verschrieben [65], [124]. In Bezug auf eine Gesamtverbesserung der LUTS, der Nykturie, der Miktionsfrequenz, der Dranginkontinenz und der Lebensqualität zeigte sich die Kombinationstherapie der jeweiligen Monotherapie signifikant im Vorteil [65], [124], [149], [150].

#### **1.6.2.2.3 PDE-5-Inhibitoren und 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren**

Ein vielversprechender Ansatz stellt die Kombination von schnell wirkenden PDE5-Inhibitoren mit 5ARI, welche mit verzögertem Wirkungseintritt eine Krankheitsprogression verhindern können, dar. Die Datenlage hierzu ist bis dato noch stark begrenzt. Casabe et al. zeigten aber in einer auf sechs Monate beschränkten Testung die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer PDE5-I Monotherapie bezüglich der Verbesserung von Speicher- und Entleerungssymptomen und der Lebensqualität [124], [126], [151]. Des Weiteren konnten die PDE5-I die sexuellen Funktionsstörungen der 5ARI Therapie relevant reduzieren [124], [151]. Dementsprechend scheint diese Form von Therapie besonders für Patienten mit LUTS und erhöhtem Progressionsrisiko, die zudem unter erektilen Dysfunktionen leiden oder diese als Nebenwirkungen befürchten, von Vorteil zu sein [126], [151].

#### **1.6.2.2.4 PDE-5-Inhibitoren und $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten**

Ergänzend soll erwähnt werden, dass eine Kombinationstherapie aus PDE5-Inhibitoren und  $\alpha_1$ -Blockern aufgrund der noch mangelnden Studienlage bisher nicht empfohlen wird [124].

#### **1.6.2.3 Neue Therapieansätze**

Etliche präklinische Studien konnten in der jüngeren Vergangenheit weitere

Therapiemöglichkeiten für LUTS und das BPS zum Vorschein bringen. Teilweise wurden sie bereits in ersten klinischen Untersuchungen getestet. Im Folgenden sollen einige vielversprechende neue Behandlungsansätze vorgestellt werden.

#### **1.6.2.3.1 Arginin-Vasopressin Analoga**

Das antidiuretische Hormon, auch Arginin-Vasopressin (AVP) genannt, reguliert den Wasserhaushalt und die Urinproduktion im Körper [12], [131], [152]. Über V2 Rezeptoren steigert AVP die Rückresorption von Wasser aus dem Lumen der Sammelrohre in den Nieren, vermindert infolgedessen die absolute Menge an produziertem Urin und erhöht dessen osmolare Konzentration [12]. Jedoch führt eine Aktivierung von V1 Rezeptoren durch AVP ferner zu einer vermehrten Vasokonstriktion und konsekutiv zu einem erhöhten Blutdruck [12], [131], [152]. Physiologisch wirken beide Mechanismen einem dehydrierten Zustand des Körpers entgegen [131], [152]. Pharmakologisch versucht man sich die Wirkung von AVP am V2 Rezeptor zu Nutze zu machen. Desmopressin, als synthetisches Analogon von AVP, hat eine hohe Affinität zum V2- und nur eine sehr geringe Affinität zum V1 Rezeptor. Demzufolge könnte Desmopressin vorübergehend den Harndrang reduzieren ohne einen wesentlichen Einfluss auf den Blutdruck auszuüben. Zugelassen ist das Medikament für die Behandlung von nächtlichem Wasserlassen im Rahmen eines Syndroms der nächtlichen Polyurie [12]. In klinischen Studien konnte Desmopressin die Häufigkeit von nächtlichem Wasserlassen verringern und die Zeit bis zum ersten nächtlichen Harmlassen verlängern [12]. Ebenfalls konnten Studien belegen, dass Desmopressin auch als Therapie für das Syndrom der OAB [152] bzw. von Blasenspeicherstörungen von Bedeutung sein kann. Um hierfür eine Empfehlung für den täglichen klinischen Gebrauch auszusprechen, bedarf es allerdings weiterer Untersuchungen [152].

#### **1.6.2.3.2 Botulinum Toxin**

Eine neue Therapieoption für LUTS Patienten stellen intravesicale bzw. intraprostatiche Injektionen mit Botulinum Toxin (BoNT) dar. BoNT ist ein Neurotoxin und hemmt an der neuromuskulären Endplatte vorübergehend die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt [131], [153], [154]. Hierdurch können, ähnlich wie bei Antimuskarinka, unwillkürliche Detrusorkontraktionen unterdrückt und nachweislich die Speichersymptomatik verbessert werden [153], [155]. Intravesicale Injektionen gelten deshalb mittlerweile als etablierte Behandlungsalternative zu Antimuskarinika für die Therapie der DO [131]. Injiziert in die Prostata bzw. den urethralen Sphinkter scheint BoNT auch einen hemmenden Einfluss auf die Ausschüttung von Noradrenalin zu haben

[154], [156] und zusätzlich atrophische Effekte auf das Prostatagewebe zu zeigen [154], [157]. In klinischen Studien wurde bereits über positive Effekte bezüglich einer Reduzierung von LUTS, dem Prostatavolumen und der Restharmenge, sowie einer Steigerung der  $Q_{max}$ , berichtet, jedoch fehlen weitere Untersuchungen, um eine intraprostatische BoNT Behandlung empfehlen zu können [153], [154].

#### **1.6.2.3.3 $\beta_3$ -Adrenorezeptor Agonisten**

Die Stimulierung des  $\beta_3$ -Adrenorezeptors, des am häufigsten in der Blase vorkommenden  $\beta$ -Adrenorezeptors, verursacht eine Relaxation der Detrusormuskulatur [158].  $\beta_3$ -Adrenorezeptor Agonisten wie Mirabegron konnten in klinischen Studien bei Patienten mit LUTS und BOO die Drangsymptomatik und die Pollakisurie signifikant reduzieren, ohne nachteilige Effekte auf die Blasenfunktion zu verursachen [125], [153], [159]. Demnach stellen  $\beta_3$ -Adrenorezeptor Agonisten eine mögliche Alternative für Antimuskarinika bei Patienten mit einem BPS dar, um insbesondere irritative Symptome zu behandeln.

#### **1.6.2.3.4 Vitamin D Analoga**

Vitamin D Analoga wie Elocalcitol wirken über den in der Prostata exprimierten VDR Rezeptor antiinflammatorisch, antiproliferativ und apoptoseinduzierend [160], [161]. Eine mitentscheidende Rolle spielt hierbei u. a. die Hemmung des Rho/Rho-Kinase Signalwegs [131], [153], [162]. In der Blase resultiert dies in einem verminderten Auftreten von spontanen Blasenkontraktionen [153], [162] und, zumindest in Tiermodellen, in einer erhöhten Blasencompliance [153], [163]. Jedoch zeigten diese vielversprechenden Ansätze für eine BPS Therapie bis jetzt, neben einer geringfügigen Reduktion des Prostatavolumens, nur mäßigen Erfolg in klinischen Studien [164]. Trotzdem wird diskutiert, Vitamin D Analoga aufgrund ihrer wachstumshemmenden Eigenschaften in der Prostata als Präventivbehandlung bei BPS-Hochrisiko-Patienten anzuwenden [165].

#### **1.6.2.3.5 NX-1207 und PRX302**

NX-1207 und PRX302 sind beides Proteine, bei denen angenommen wird, dass sie in der Prostata über eine apoptotische (NX-1207) bzw. eine gezielt zytolytische Wirkung (PRX302) einen Nutzen für die Behandlung des BPS darstellen können. In klinischen Phase-II-Studien reduzierte sich nach intraprostatischer Injektion der Proteine das Prostatavolumen deutlich und LUTS konnten verbessert werden, teilweise sogar signifikant mehr (NX-1207) als durch die Gabe von 5ARI [153], [166], [167]. Für eine mögliche Behandlungsoption müssen diese Therapieansätze allerdings in größer

angelegten Phase III Studien weiter getestet werden [153].

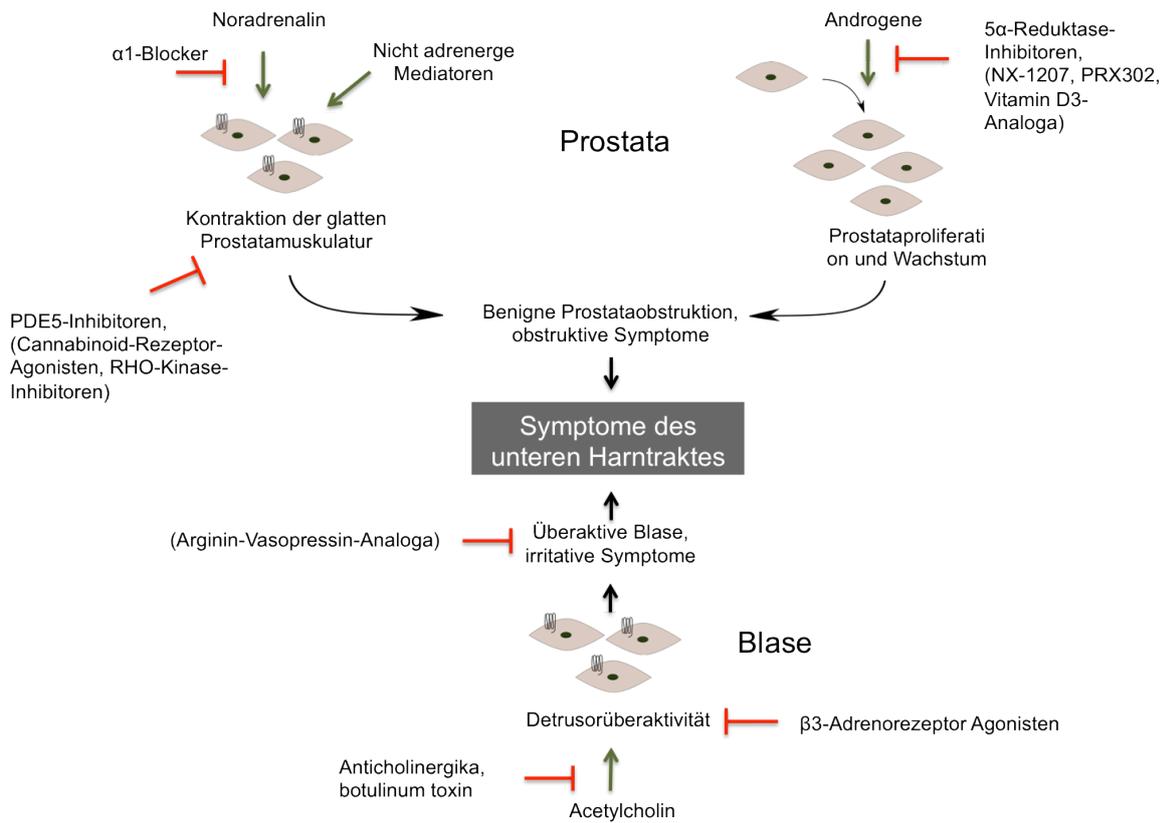
#### **1.6.2.3.6 Cannabinoide und TRP-Kanäle**

Cannabinoide und TRP-Kanäle (*transient receptor potential channels*) beeinflussen im Zusammenspiel den glattmuskulären Tonus von Prostata, Urethra und Blase [131], [168], [169]. Afferente mechanische Signale des unteren Harntrakts, wie Dehnungsreize, stimulieren beim Menschen den Cannabinoid Rezeptor 2 sowie TRP-Kanäle und führen über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) letztlich zu einer Relaxation der glatten Muskulatur [131], [169]. Zwar konnten Studien in vitro und an Tieren den urodynamischen Benefit von Agonisten am Cannabinoid Rezeptor und an TRP-Kanälen aufzeigen [131], [170]–[172], klinische Studien über einen evtl. Nutzen gegen LUTS wurden bis heute jedoch kaum durchgeführt.

#### **1.6.2.3.7 Rho-Kinase Inhibitoren**

Die Rho-Kinase (ROK bzw. ROCK) ist eine Serin/Threonin Kinase, die in intrazellulären Signalkaskaden einen entscheidenden Faktor u. a. für die Kontraktion der glatten Muskulatur in der Blase und Prostata einnimmt [173]. Ihre Funktion wird detailliert im Kapitel „RhoA/Rho-Kinase Signalweg“ beschrieben. Fasudil (HA-1077) und Y-27632 stellen zwei gut erforschte Inhibitoren der ROK dar. Beide konnten induzierte Kontraktionen glatter Muskelzellen in vitro, sowohl in der Prostata [105], [174], als auch in der Blase [175], [176] inhibieren. Dadurch könnten ROK-Inhibitoren, über ihre Wirkung auf die Prostata, Blasenentleerungsstörungen und über ihre Wirkung auf die Blase, Blasenspeicherstörungen bei Patienten mit bestehendem BPS entgegenwirken. Für einen evtl. therapeutischen Nutzen sind jedoch weitere Studien erforderlich [177].

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die vorhandenen Wirkstoffgruppen und ihre Angriffspunkte in der medikamentösen Therapie des BPS. Weitere in der Forschung befindliche Alternativen für die Therapie des BPS bzw. LUTS stellen Purinrezeptoren, Endothelinrezeptoren, Thromboxan-A<sub>2</sub>-Rezeptoren, Angiotensinrezeptoren sowie Endothelin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Stickstoffmonoxid (NO)-Donatoren oder Cyclooxygenase Inhibitoren in der Prostata bzw. in der Blase dar [9], [153], [178]. Ebenso könnten zentral wirkende Medikamente wie das Antikonvulsivum Gabapentin oder das Opioid Tramadol einen Nutzen für die Behandlung des überaktiven Detrusors bieten [178].



**Abbildung 3:** Übersicht der medikamentösen Angriffspunkte an der humanen Prostata. Symptome des unteren Harntraktes lassen sich allgemein aufteilen in prostatabedingte obstruktive Symptome (Blasenentleerungsstörungen) und blasenbedingte irritative Symptome (Blasenspeicherstörungen). Die benignen Prostataabstraktion beschreibt eine Harnröhrenverengung auf dem Boden einer BPH und entsteht zum einen durch ein vermehrtes Wachstum der Prostata (statische Komponente) und zum anderen durch einen erhöhten Tonus der glatten Prostatamuskulatur (dynamische Komponente). Der glattemuskuläre Tonus der Prostata wird sowohl von adrenergen (Noradrenalin) als auch nicht adrenergen Mediatoren beeinflusst.  $\alpha_1$ -Blocker bzw. PDE5-Inhibitoren führen indirekt bzw. direkt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata. 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren hingegen hemmen die Proliferation der Prostatazellen und beeinflussen dadurch die statische Komponente der BPH. Die Blasenspeicherstörungen entstehen aufgrund einer Übererregbarkeit des Detrusors durch Acetylcholin. Sowohl Anticholinergika, botulinum toxin, als auch  $\beta_3$ -Adrenorezeptoren wirken an der glatten Muskulatur des Detrusors und verbessern die irritative Symptomatik. Neue Wirkstoffe in der medikamentösen Therapie des BPS, deren Studienlage für einen therapeutischen Gebrauch noch unzureichend ist, wurden eingeklammert, an ihren entsprechenden Angriffspunkten ergänzend hinzugefügt. (Abbildung modifiziert nach [131])

### 1.6.3 Operative Therapie

Eine operative Behandlung sollte angestrebt werden, wenn LUTS trotz aller medikamentöser Therapieoptionen persistieren, wenn eine klinisch relevante Blasenauslassobstruktion besteht, wenn Restharmengen von >100 ml vorhanden sind oder eine der absoluten Operationsindikationen (rezidivierender Harnverhalt, rezidivierende Blaseninfektionen, konservativ nicht beherrschbare Makrohämaturien, Blasensteine, BOO-bedingte Dilatation des oberen Harntraktes oder Nierenfunktionseinschränkungen) vorliegt [55], [121], [179]. Allgemein lässt sich das breite Spektrum an Therapieoptionen in resezierende, enukleierende, vaporisierende und thermische Verfahren untergliedern [121]. Als Goldstandard und Referenzverfahren gilt die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) [180]. Im Folgenden soll nur ein kurzer Überblick über die wichtigsten instrumentellen Behandlungsverfahren des BPS gegeben werden.

#### 1.6.3.1 Resezierende Verfahren

Die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) beschreibt die endoskopische Entfernung von Prostatagewebe mit Hilfe eines Resektionsinstruments. Unter Sicht wird mit einer elektrischen Drahtschlinge schichtweise das obstruierende Gewebe abgetragen [24], [121]. Dieses Verfahren erfolgt unter dem Einsatz von monopolarer Strom und erfordert die Verwendung einer elektrolytfreien Spüllösung [24]. Bevorzugt wird die TUR-P bei Patienten mit Prostatavolumen von 30-80 ml angewendet [12]. Aufgrund der nachgewiesenen Langzeiteffekte und hohen Eingriffszahlen (ca. 75.000/Jahr [128]) stellt sie das Referenzverfahren der instrumentellen Therapie dar [180]. In einer neueren Meta-Analyse zeigten sich sowohl deutliche Reduktionen des IPSS (-70 %) und der Restharmenge (-77 %), als auch Verbesserungen des maximalen Harnflusses (+162 %) und der Lebensqualität [181]. Den durchaus deutlichen Verbesserungen des BPS durch eine TUR-P stehen vorwiegend Komplikationen wie Blutungen mit einer Transfusionsrate von über 2 % [12], [179], operative Revisionen von 5 % [179], Inkontinenzraten von über 2 % [12] und retrograde Ejakulationsvorfälle bei ca. 65 % [180] der Fälle gegenüber. Selten kann auch die systemische Aufnahme von Spüllösung eine Elektrolytentgleisung des Patienten und damit ein sogenanntes TUR-Syndrom verursachen [121].

Eine Alternative zur klassischen TUR-P mit monopolarer Strom bietet die bipolare transurethrale Resektion der Prostata (bTUR-P), welche die Verwendung einer hypoosmolaren Spüllösung überflüssig macht. Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung

des BPS sind mit denen der klassischen Methode vergleichbar. Das Gesamtkomplikationsprofil scheint sich, aufgrund fehlenden Auftretens des TUR-Syndroms und aufgrund verminderter Raten an blutungsbedingten Transfusionen, im Vergleich zur monopolaren TUR-P sogar besser darzustellen [180].

Die transurethrale Inzision der Prostata (TUI-P) mit lediglichem Einschneiden des Blasenhalses und der Prostata, zur Obstruktionsreduktion, wird hingegen bei jüngeren, sexuell aktiven Männern mit einer Prostatagröße unter 30 ml empfohlen [128], [180], [182]. Die Resultate ähneln denen der TUR-P. Bis auf erhöhte Reoperationsraten treten Nebenwirkungen wie die retrograde Ejakulation und Transfusionsraten, im Vergleich zur TUR-P, seltener auf [128], [180].

### **1.6.3.2 Eukleierende Verfahren**

Die Adenomenukleation, als ältestes Verfahren, stellt ein invasives, offenchirurgisches Vorgehen zur Entfernung der Prostata im Ganzen dar. Sie ist heutzutage indiziert bei großen Prostatavolumina (>70-80 ml) oder Begleitpathologien wie Blasensteine, Blasendivertikel oder Leistenhernien [12], [121], [128], [180]. Zwar ist die Adenomenukleation die effektivste Methode zur Behandlung des BPS, jedoch auch die mit Abstand invasivste [12]. Aufgrund verlängerter Krankenhausaufenthalte, Wundheilungsstörungen, vermehrter Transfusions- und Inkontinenzraten sowie eines gehäufteten Auftretens von retrograden Ejakulationen [180] sollte diese Operationstechnik auf Drüsengrößen über 70 ml begrenzt werden [121].

Bei der Holmiumenukleation der Prostata (Ho-LEP) wird über die Urethra das Prostataadenom mit einem Laser herausgeschnitten, in der Blase zerkleinert und anschließend transurethral entfernt [24], [121]. Verglichen mit der TUR-P weist diese Methode signifikante Vorteile im Hinblick auf eine Reduktion der maximalen Harnflussrate und Restharmenge auf. Die Symptomverbesserung unterscheidet sich unwesentlich bei beiden Methoden [12]. Die Blutverluste und Krankenhausaufenthalte fallen allgemein geringer bei der Ho-LEP aus [180]. Nachteilig zeigt sich diese Methode ausschließlich betreffend höherer Kosten, einer verlängerten Operationsdauer und einem hohen Maß an erforderlicher Erfahrung und Kompetenz an die operierende Person [12].

### **1.6.3.3 Vaporisierende Verfahren**

Bei dieser relativ neuen Methode wird transurethral ein Laserstrahl auf das

Prostataadenom gerichtet. Durch Aufnahme der Energie des Laserstrahls kann das Gewebe verdampft und somit das Prostatavolumen reduziert werden [24], [121]. Die photoselektive Vaporisation (PVP) mit dem Greenlightlaser stellt das gängigste Verfahren dar. Der Greenlightlaser weist eine Wellenlänge von 532 nm auf und wird somit besonders vom roten Hämoglobin absorbiert [180]. Dadurch kann zusätzlich eine gute Koagulationsleistung erzielt werden [121]. Im Vergleich zur TURP zeigt die PVP eine ähnliche Effektivität bezüglich einer Verbesserung der maximalen Harnflussrate, Restharmenge, LUTS oder Lebensqualität [12], [180]. Jedoch ist die Studienlage, besonders bei Langzeitbeobachtungen, von diesem seit ca. 2003 eingesetzten Verfahren noch immer nicht zufriedenstellend [12], [182]. Aufgrund dessen und in Anbetracht der deutlich reduzierten Blutungsneigung wird die PVP vorwiegend bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko empfohlen [180], [182]. Neben dem Greenlightlaser stehen auch andere Lasersysteme wie die Thulium Vaporisation oder die Diodenlaservaporisation zur Verfügung [180], [182].

Einen neuen, erst seit 2008 eingeführten vielversprechenden Ansatz im Bereich der vaporisierenden Verfahren bietet zudem die bipolare Plasmavaporisation der Prostata („Pilz“) [182].

#### **1.6.3.4 Thermische Verfahren**

Zu den thermischen Verfahren zählen die transurethrale Nadelablation (TUNA) und die transurethrale Mikrowellenthermotherapie (TUMT). In beiden Verfahren werden über eine transurethrale Antenne in der prostatistischen Hamröhre durch Mikrowellen (TUMT) bzw. Radiofrequenzwellen (TUNA) erhöhte Temperaturen erzeugt und dadurch thermische Nekrosen des Prostatagewebes verursacht [180], [182]. Allerdings sind die funktionellen Ergebnisse beider Methoden denen der TURP signifikant unterlegen [182]. Demgegenüber zeigen sich die thermischen Verfahren als minimalinvasiv und können ambulant in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Somit stellen sie keine Standardtherapie dar, können allerdings als Alternative z. B. bei Patienten mit hohem Operationsrisiko in Erwägung gezogen werden [121], [182].

#### **1.6.3.5 Intraprostatische Stents**

Stents sind Implantate aus Kunststoff oder Metall, die transurethral in die prostatistische Hamröhre eingesetzt werden, dort das Prostatagewebe verdrängen und damit ohne Gewebeablation die Obstruktion beseitigen. Das Einsetzen eines Stents resultiert zwar in

einer Erhöhung des maximalen Harnflusses und einer Verbesserung der LUTS (überwiegend der Blasenentleerungsstörungen) [180], [183], [184], jedoch kommt es häufig zu sekundären Dislokationen des Implantats [185]. Auch Nebenwirkungen wie Inkrustationen, ausbleibende Epithelialisierung des Stents oder postoperative Schmerzen und Blasenspeicherstörungen treten nicht selten auf [12], [180]. Deswegen spielen intraprostatiche Stents bei der Therapie des BPS eine eher untergeordnete Rolle und werden vorwiegend als Alternative zu einer Katheterisierung bei Harnverhalt, bzw. bei Patienten mit hohem Operationsrisiko eingesetzt [12].

## **1.7 Physiologie der glatten Muskulatur der Prostata**

Wie bereits ausführlich beschrieben ist die BPH im Rahmen einer BPO eine der Hauptursachen für die Entstehung von LUTS. Die BPO kann hierbei einhergehen mit einem vergrößerten Prostatavolumen, tritt aber ebenso bei kleinen Prostatae auf. Eine größere Rolle als die Volumenveränderung für die Entwicklung von Symptomen spielt vermutlich der erhöhte glattmuskuläre Tonus der Prostata, welcher eine Obstruktion der Urethra verursachen kann. Die dynamische Komponente der BOO stellt somit einen sehr wichtigen Angriffspunkt für die medikamentöse Behandlung der obstruktiven Symptome einer BPH dar. Um effektivere pharmakologische Therapien entwickeln zu können, ist es dementsprechend von essenzieller Bedeutung, die genauen Mechanismen und Einflussfaktoren des Tonus der glatten Muskulatur der Prostata zu verstehen.

### **1.7.1 Mechanismus der glattmuskulären Kontraktion der Prostata**

Eine Kontraktion von glattem Muskelgewebe entsteht durch das Filamentgleiten (Querbrückenzyklus) der Mikrofilamente Aktin und Myosin. Dieser Vorgang beschreibt das Abknicken der Myosinköpfe nach Bindung an das Aktin, was ein Ineinandergleiten von Myosin und Aktin auslöst und damit die Muskelzelle verkürzen lässt [186].

#### **1.7.1.1 Voraussetzungen der glattmuskulären Kontraktion der Prostata**

Damit eine Kontraktion glatter Muskelzellen in der Prostata überhaupt ausgelöst werden kann, sind einige Grundvoraussetzungen erforderlich. Zum einen muss Aktin polymerisiert als Filamente vorliegen, und des Weiteren müssen diese Aktinfilamente an der Zellmembran verankert sein [14]. Zudem ist eine unbedingte Voraussetzung die Aktivierung der ATPase Aktivität der Myosinköpfe durch Aktin. Erst hierdurch kann die

energieliefernde Spaltung von ATP erfolgen und in weiterer Folge der Querbrückenzyklus von Aktin- und Myosinfilamenten und letztendlich die Verkürzung der Muskelzelle erreicht werden [187]. Damit die ATPase Aktivität der Myosinköpfe aktiviert werden kann, muss sich die Aminosäure Serin, an Position 19 der regulatorischen Untereinheit des Myosins, (regulatory light chain, RLC) in phosphoryliertem Zustand befinden [188], [189]. Reguliert wird die Phosphorylierung der RLC hierbei durch zwei Enzyme: Der Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) und der Myosin-Leichtketten-Phosphatase (MLCP) [14].

### 1.7.1.2 Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK)

Die intrazelluläre freie Calciumkonzentration [ $\text{Ca}^{2+}$ ] spielt eine entscheidende Rolle für den Tonus der glatten Muskulatur. Jedoch führt eine Erhöhung der [ $\text{Ca}^{2+}$ ] nicht direkt zur Kontraktion sondern aktiviert im Komplex mit Calmodulin die MLCK der glatten Muskulatur (smMLCK, *smooth muscle MLCK*) [173]. Wenn die [ $\text{Ca}^{2+}$ ] in der Zelle steigt, binden je vier Calciumionen an ein Calmodulin Protein und erhöhen dadurch dessen Affinität zur MLCK [177]. Nach Bindung an die MLCK kommt es zur Konformationsänderung des Calcium Calmodulin Komplexes, in dessen Folge der autoinhibitorische Grundzustand der MLCK aufgehoben und die Kinase aktiviert wird [190], [191]. Durch die Aktivierung wird die RLC des Myosins phosphoryliert und schließlich eine Kontraktion initiiert (Abb. 4). Dementsprechend phosphoryliert die MLCK in Abhängigkeit der [ $\text{Ca}^{2+}$ ] die RLC des Myosins. Zwar wird auch über eine calciumunabhängige Regulierung der MLCK u. a. über eine PKA (Proteinkinase A) induzierte Phosphorylierung der Kinase diskutiert, jedoch konnte diese in vivo bisher nicht bestätigt werden [189], [192]. Fällt die [ $\text{Ca}^{2+}$ ], wird auch die MLCK deaktiviert und die RLC kann durch die MLCP dephosphoryliert werden [193], was die glatte Muskulatur wieder relaxieren lässt.

### 1.7.1.3 Myosin-Leichtketten-Phosphatase (MLCP)

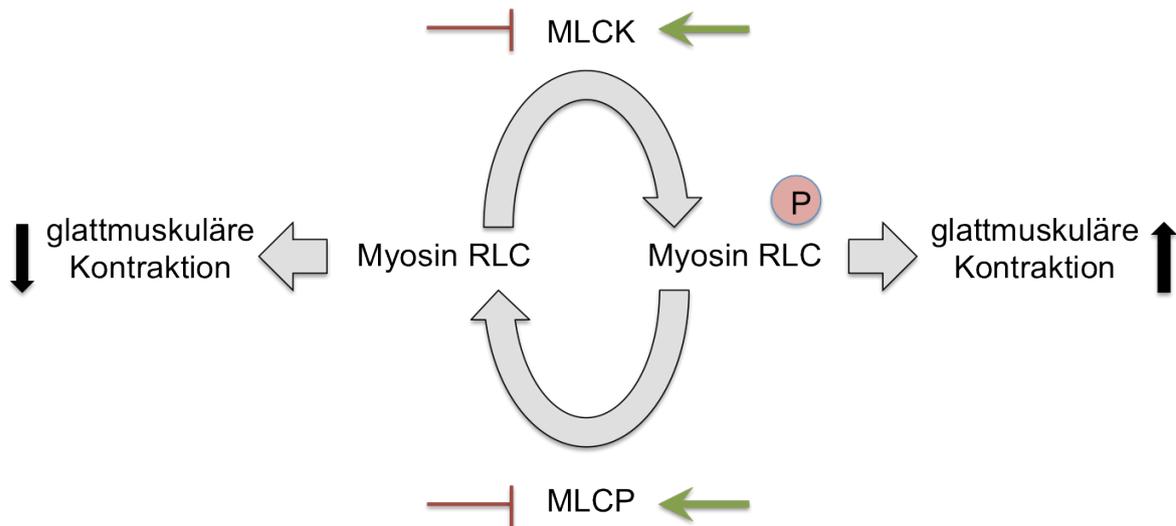
Die Funktion der MLCP als Gegenspieler der MLCK ist die Dephosphorylierung der RLC und damit die Hemmung der ATPase Aktivität der Myosinköpfe und letztendlich die Hemmung der Kontraktion (Abb. 4). Das trimere Enzym besteht im wesentlichen aus der katalytischen Untereinheit PP-1C, einer großen regulatorischen Untereinheit MYPT1 (*myosin phosphatase target*) und einer weiteren kleinen Untereinheit, deren Bedeutung noch nicht bekannt ist [194], [195]. Die eigentliche dephosphorylierende Aufgabe der MLCP wird durch die PP1-C ausgeführt, wohingegen die MYPT1 strukturell als Bindeglied zwischen PP1-C und dem Myosin fungiert und die Aktivität der PP1-C erhöht [188], [194], [195]. Die Funktion der MLCP kann sowohl gehemmt als auch gesteigert werden. Durch

Phosphorylierung der MYPT1 am Threonin 696 bzw. durch Phosphorylierung des inhibitorischen Proteins CPI-17 (PKC-potentiated inhibitor protein 17 kDa) am Threonin 38, kann die Funktion der MLCP inhibiert werden. Wesentlich hieran beteiligt sind die Rho-Kinase und die Proteinkinase C (PKC) (siehe Kapitel „Phospholipase C“ und „RhoA/Rho-Kinase Signalweg“) [177], [188], [189]. Umgekehrt kann über einen Anstieg des cAMP (cyclischen Adenosinmonophosphats) bzw. des cGMP (cyclischen Guanosinmonophosphats), durch Aktivierung der Kinasen PKA (Proteinkinase A; cAMP-abhängige Proteinkinase) und PKG (Proteinkinase G; cGMP abhängige Proteinkinase), auf noch nicht vollständig geklärte Weise, die Aktivität der MLCP erhöht und damit der Kontraktionszustand der Muskulatur verringert werden [195].

#### 1.7.1.4 Calcium Sensitivierung und Desensitivierung

Eine gesteigerte Phosphorylierung der RLC kann wie beschrieben neben der calciumabhängigen Aktivierung der MLCK zusätzlich durch eine vermehrte Inhibition der MLCP erfolgen [188], [189]. Letztgenannter Mechanismus läuft unter konstanten  $[Ca^{2+}]$  ab und wird deswegen in der Literatur auch als „calcium sensitization“ (Calcium Sensitivierung, Calciumempfindlichkeit) des Myosins beschrieben [177], [188], [189]. Frühere Vermutungen, dass die Kontraktionskraft ausnahmslos von der  $[Ca^{2+}]$  und damit von der Aktivität der MLCK abhängt, erwiesen sich somit als falsch. Vielmehr reguliert das Verhältnis der MLCK Aktivität zur MLCP Aktivität den Anteil an phosphoryliertem Myosin und damit den Kontraktionszustand der glatten Muskulatur (Abb. 4) [189]. Daraus erklärt sich, warum Kontraktionen die durch Agonisten an G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR, *G protein coupled receptor*) verursacht werden und damit einen Einfluss auf die MLCK und MLCP haben, deutlich stärker ausfallen können, als eine Kontraktion ausgelöst durch Kaliumchlorid (KCl), welche keine Auswirkungen auf die MLCP zeigt (Mechanismus der KCl induzierten Kontraktion siehe Kapitel „KCl-induzierte Kontraktion“) [173].

Damit es möglich ist, extrazelluläre Signale nach intrazellulär weiterzuleiten und somit die MLCK bzw. die MLCP in ihrer Wirkung zu beeinflussen, ist u. a. das Vorhandensein von Rezeptoren in der Zellmembran von Bedeutung. Zuständig in der Prostata sind hierfür im Wesentlichen G-Protein gekoppelte Rezeptoren.



**Abbildung 4:** Regulierung der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata.

Die MLCK (Myosin-Leichtketten-Kinase) wird calciumabhängig aktiviert und phosphoryliert die RLC (regulatorische Untereinheit) des Myosins. Befindet sich die RLC in phosphoryliertem Zustand kann die ATPase Aktivität der Myosinköpfchen durch Aktin aktiviert, und eine Kontraktion ermöglicht werden. Dem entgegengesetzt dephosphoryliert die MLCP (Myosin-Leichtketten-Phosphatase) die RLC des Myosins und hemmt dadurch eine Kontraktion. Sowohl die MLCK als auch die MLCP können in ihrer Funktion, durch verschiedene Mechanismen, verstärkt und gehemmt werden. Entscheidend für das Ausmaß der RLC-Phosphorylierung und damit für den Kontraktionszustand der glatten Muskulatur ist das Verhältnis der Aktivität der MLCK zur MLCP. (modifiziert nach [189])

#### 1.7.1.5 Signaltransduktion durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren

Membranständige Rezeptoren leiten Signale von Mediatoren außerhalb der Zelle in die Zelle weiter und können dort Kaskaden auslösen, die zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur führen (Abb. 5). G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR), wie  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren, Endothelinrezeptoren oder Thromboxan- $A_2$ -Rezeptoren, sind Rezeptoren, die aus sieben, die Zellmembran durchziehenden Helixstrukturen (Sieben-Transmembrandomänen Rezeptoren) bestehen und über GTP bindende Proteine (G-Proteine) Signale nach intrazellulär fortleiten. Kommt es in glatten Muskelzellen an der extrazellulären Seite zur Stimulierung eines GPCR, werden intrazellulär heterotrimere G-Proteine aktiviert. Diese bestehen aus einer großen  $G\alpha$  Untereinheit und aus den kleineren  $G\beta$  und  $G\gamma$  Untereinheiten [14], [177], [188], [189]. Von der  $G\alpha$  Untereinheit gibt

es in der glatten Muskulatur verschiedene Formen, die unterschiedliche Auswirkungen auf intrazelluläre Signalkaskaden haben. Im Wesentlichen zu nennen sind hierbei die zur Familie der  $G\alpha_q$  gehörenden G-Proteine  $G\alpha_q$  und  $G\alpha_{11}$ , sowie die G-Proteine  $G\alpha_{12}$ ,  $G\alpha_{13}$  und  $G\alpha_h$ . Nach Aktivierung spaltet sich  $G\alpha$  sowohl von  $G\beta$  und  $G\gamma$ , als auch vom Rezeptor ab. In Folge dessen aktivieren  $G\alpha_q$  und  $G\alpha_{11}$  zumeist die Phospholipase C (PLC) und das Protein RhoA, wohingegen  $G\alpha_{12}$  und  $G\alpha_{13}$  wahrscheinlich nur an RhoA wirken und  $G\alpha_h$  ausschließlich die PLC beeinflusst (Abb. 5) [14], [188], [189]. Weitere G-Proteine wie  $G\alpha_s$  und  $G\alpha_i$  haben unter anderem eine Bedeutung in der Endothelin vermittelten Kontraktion und werden im entsprechenden Kapitel näher beschrieben.

#### 1.7.1.6 Phospholipase C (PLC)

Nach Aktivierung hydrolisiert die PLC anschließend Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat ( $PIP_2$ ) zu den sekundären Botenstoffen (second messengers) Inositol-1,4,5-Trisphosphat ( $IP_3$ ) und Diacylglycerol (DAG), woraufhin  $IP_3$  eine Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus dem sarcoplasmatischen Reticulum induziert [14], [177], [188], [189] (Abb. 5). Durch den konsekutiven Anstieg der  $[Ca^{2+}]$  depolarisiert die Zelle und begünstigt somit die Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle in der Zellmembran, was zusätzlich einen starken Einstrom von  $Ca^{2+}$  Ionen in die Zelle nach sich trägt. Auf diese Weise kann sich die  $[Ca^{2+}]$  um das drei- bis zehnfache erhöhen [177] und bewirkt über die Bildung des Calcium-Calmodulin-Komplexes eine Stimulierung der MLCK, eine Phosphorylierung des Myosins und schlussendlich eine Kontraktion der glatten Muskulatur [14], [177], [188], [189].

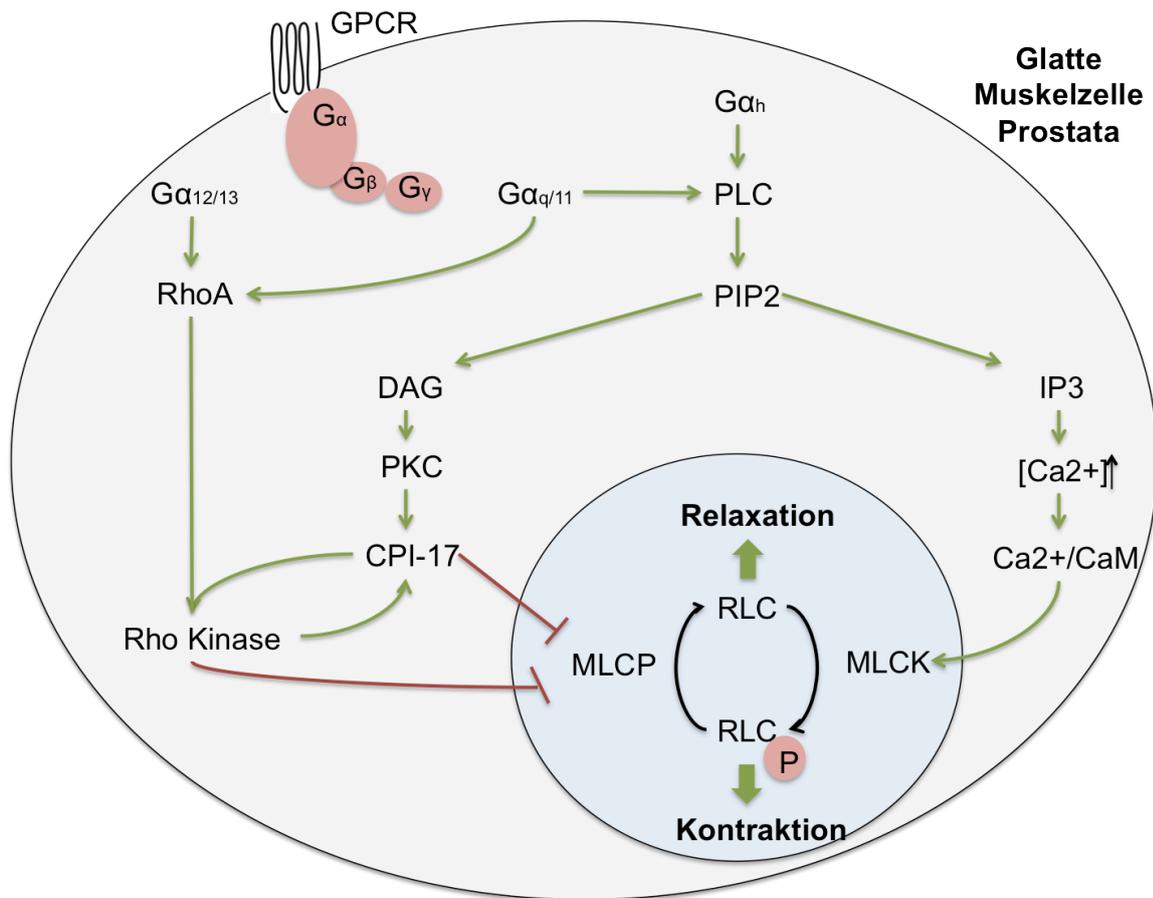
#### 1.7.1.7 Diacylglycerol (DAG) und CPI-17

Der aus der Hydrolyse des  $PIP_2$  entstandene sekundäre Botenstoff DAG aktiviert Isoformen der Proteinkinase C (PKC) [14], [188], [189] (Abb. 5). Die PKC ist in der Lage, das 17-kDA schwere Peptid CPI-17 am Threonin 38 zu phosphorylieren und folglich dessen potenziell inhibitorische Wirkung auf die MLCP massiv zu erhöhen [189]. Da auf diese Weise calciumunabhängig eine Kontraktion der glatten Muskulatur resultiert, versteht man darunter auch einen Signalweg, der die Calciumsensitivität des Myosins erhöht (siehe Kapitel „Calcium Sensitivierung und Desensitivierung“). Eine Studie aus dem Jahre 2004 misst dem Peptid CPI-17 noch weit mehr Bedeutung zu als bisher vermutet. Stevenson et al. zeigten anhand von CPI-17 knockout Hühnern, dass CPI-17, neben seiner direkt inhibitorischen Wirkung auf die MLCP, zusätzlich einen wesentlichen Einfluss auf die Aktivierung des RhoA/Rho-Kinase Signalweges hat [196]. CPI-17 kann selbst wiederum neben der PKC auch von der Rho Kinase (ROK), sowie weiteren

Kinasen, aktiviert und dadurch in seiner inhibitorischen Wirkung auf die MLCP gestärkt werden [189], [196]. Zusammenfassend hierzu kann festgehalten werden, dass eine Erhöhung des glattmuskulären Tonus, durch eine gesteigerte Inhibition der MLCP, sowohl über die PKC, als auch über das RhoA Protein, vermutlich auf eine Aktivierung des Peptids CPI-17 angewiesen ist. Der quantitative Einfluss dieses Peptids in vivo auf die Kontraktion der glatten Muskulatur ist bis heute allerdings noch nicht vollends geklärt.

#### 1.7.1.8 RhoA/Rho-Kinase Signalweg

Als einer der bedeutendsten Signalwege für die Zunahme der glattmuskulären Kontraktion, durch Erhöhung der Calciumempfindlichkeit des Myosins, wird der RhoA/Rho-Kinase Signalweg angesehen [188], [189]. Die  $\alpha$ -Untereinheit ( $G\alpha_{q/11}$  und  $G\alpha_{12/13}$ ) aktiviert nach Stimulierung des GPCR's neben der PLC auch das (zur Superfamilie der Ras G-Proteine zählende) Protein RhoA. Im Detail kommt es eigentlich zur Aktivierung der RhoA-regulierenden Guanosintriphosphat-Austauschfaktoren (*guanosin exchange factors*, RhoGEF), welches einen Austausch von GDP (Guanosindiphosphat) zu GTP (Guanosintriphosphat) am RhoA ermöglicht [177], [188], [189]. Erst im GTP-bindenden Zustand ist RhoA seinerseits im Stande eine Bindung zu seinen Effektorenzymen einzugehen. Einer dieser Effektoren stellt die Rho-Kinase (ROK bzw. ROCK) dar, eine Serin/Threonin Kinase, die neben einigen zellprozessregulierenden Funktionen auch an der Kontraktion der glatten Muskulatur beteiligt ist. Nach Bindung der RhoA an die Rho-Kinase kommt es durch Konformationsänderung und Autophosphorylierung zur Steigerung der ROK Aktivität. Die ROK ihrerseits phosphoryliert die regulatorische Untereinheit MYPT1 der MLCP [177], [188], [189]. Das Resultat ist eine zunehmende Hemmung der MLCP und dementsprechend eine relativ zur MLCP gesteigerte Aktivität der MLCK, was eine vermehrte Phosphorylierung des Myosins zur Folge hat und dadurch den Tonus der glatten Muskulatur erhöht [177]. Wie bereits erwähnt wird außerdem vermutet, dass die Rho-Kinase in der Lage ist, das Peptid CPI-17 in seiner inhibitorischen Funktion auf die MLCP zu unterstützen und damit die Calciumsensitivität des Myosins weiter zu erhöhen [177], [196]. Umgekehrt hat wahrscheinlich auch das Peptid CPI-17 eine Funktion in der Aktivierung der Rho-Kinase [196]. Eine Studie aus dem Jahr 2007 von der Arbeitsgruppe um Takahashi konnte die Bedeutung des calciumsensitivierenden RhoA/Rho-Kinase Signalwegs auch für den Tonus der glatten Muskulatur in der humanen Prostata belegen [105].



**Abbildung 5:** Schematisches Modell der intrazellulären Signalkaskaden eines GPCR in der glatten Muskelzelle der Prostata.

Nach Aktivierung spaltet sich vom heterotrimeren GPCR die  $G_\alpha$  Untereinheit sowohl von  $G_\beta$  und  $G_\gamma$ , als auch vom Rezeptor ab.  $G_{\alpha q}$  und  $G_{\alpha 11}$  aktivieren die PLC und das Protein RhoA,  $G_{\alpha 12}$  und  $G_{\alpha 13}$  nur RhoA. Die PLC spaltet PIP<sub>2</sub> zu DAG und IP<sub>3</sub> und hat über den Signalweg IP<sub>3</sub>/[Ca<sup>2+</sup>]/Ca<sup>2+</sup>/CaM eine Stimulierung der MLCK zur Folge. Der Signalweg DAG/PKC/CPI-17 führt zu einer Hemmung der MLCP. Die Aktivierung der RhoA, und folglich der Rho-Kinase, durch  $G_\alpha$ , inhibiert zusätzlich MLCP. „Unterm Strich“ resultieren alle drei Signalwege, entweder durch Stimulierung der MLCK, oder durch Hemmung der MLCP, in einer vermehrten Phosphorylierung der regulatorischen Untereinheit des Myosins (RLC) und demnach in einer gesteigerten Kontraktion. Angedeutet in der Abbildung ist ebenfalls die gegenseitige Aktivierung der Rho-Kinase und des CPI-17 Peptids.

## 1.7.2 Mediatoren des glattmuskulären Tonus der Prostata

Für den Tonus der glatten Muskulatur der Prostata ist ein enges Zusammenspiel verschiedener neuronaler Mediatoren aus dem zentralen Nervensystem, sowie parakrin und autokrin wirkender Mediatoren aus lokalen epithelialen oder endothelialen Zellen verantwortlich [197]. Je nachdem, welche Rezeptoren sie aktivieren, lösen sie Signalkaskaden aus, die entweder in einer Relaxation oder in einer zunehmenden Kontraktion resultieren.

### 1.7.2.1 Relaxierend wirkende Mediatoren

Neben einer, aufgrund ausbleibender Nervenreize, sinkenden  $[Ca^{2+}]$  und konsekutiven Dephosphorylierung der RLC durch die MLCP und Inaktivierung der ATPase Aktivität der Myosinköpfchen [193], haben auch Stickstoffmonoxid (NO) und die intrazellulären Nukleotide cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) und cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) einen wesentlichen Einfluss auf die Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata. NO wird in peripheren Nervenzellen von der NO-Synthase nNOS (neuronal NO-Synthase), im Endothel oder Drüsenepithel von der NO-Synthase eNOS (endotheliale NO-Synthase), oder von einer induzierbaren NO-Synthase (iNOS) bereitgestellt [197], [198]. Nachdem NO von Nervenendigungen oder vom Endothel sezerniert wurde, diffundiert es in die glatte Muskelzelle und aktiviert dort die lösliche Guanylatzyklase (sGC, soluble guanylyl cyclase), was eine vermehrte Umwandlung von GTP zu cGMP zur Folge hat [197], [198]. Außer dem cGMP, ist ebenso das Nukleotid cAMP von Bedeutung für die Tonusregulierung der glatten Muskulatur. Durch die Bindung von  $\beta$ -Adrenozeptor Agonisten, vasoaktivem Intestinalpeptid (VIP) oder Prostaglandin E1 (PGE1), kann über G-Protein gekoppelte Rezeptoren die Adenylatcyclase aktiviert und infolgedessen verstärkt cAMP aus ATP synthetisiert werden [197]. Eine intrazelluläre Akkumulation von cAMP oder cGMP verursacht über eine Aktivierung der Proteinkinasen (PKA, PKG), Beeinflussung der MLCP, sowie Phosphorylierung von Calciumkanälen und Calciumpumpen des Sarkoplasmatischen Retikulums eine Senkung der  $[Ca^{2+}]$ , eine zunehmende Dephosphorylierung der RLC und letztendlich eine Entspannung der glatten Muskulatur [195], [197], [198]. Ein Anstieg der intrazellulären cAMP/cGMP Konzentration führt zudem zu einer gesteigerten Aktivität von Phosphodiesterase (PDE) Isoenzymen [198]. In der Prostata hydrolisieren die PDE4 cAMP, PDE5 cGMP sowie die PDE 11 cAMP und cGMP, zu inaktiven Produkten [197], [198] und verhindern somit eine weitere Relaxation. Eine Hemmung der PDE Isoenzymen resultiert wiederum in einer Ansammlung von cAMP und cGMP in der Zelle und folglich in einer Reduktion des

glattmuskulären Tonus, was man sich therapeutisch zu Nutzen zu machen versucht (siehe Kapitel „Medikamentöse Therapie“). Die Bedeutung dieser zyklischen Nukleotide (cAMP, cGMP) für die Tonussenkung der glatten Muskulatur innerhalb der Prostata konnte im Rahmen zweier Studien von Waldkirch et al. gezeigt werden [199], [200].

### 1.7.2.2 Adrenerg vermittelte Kontraktion

Wie in vielen anderen Organen wird der Tonus der glatten Muskulatur der Prostata wesentlich vom autonomen Nervensystem beeinflusst. Über sympathische Nervenfasern wird Noradrenalin an der neuromuskulären Endplatte, u. a. glatter Muskelzellen der Prostata, freigesetzt und aktiviert prä- und postsynaptische adrenerge Rezeptoren [14]. In der Prostata konnten sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -Adrenorezeptoren (AR) und ihre Subtypen lokalisiert werden, welche sich hinsichtlich ihrer Funktion und ihres Verteilungsmusters jedoch stark unterscheiden [129]. Im Gegensatz zu  $\beta$ -AR, die eine Relaxation vermitteln, werden  $\alpha$ -AR für die Kontraktion der glatten Muskulatur verantwortlich gemacht [129]. Zwar sollte der Beitrag der  $\alpha_2$ -AR nicht unbeachtet bleiben [201], jedoch werden die kontraktile Eigenschaften vorwiegend den  $\alpha_1$ -AR zugeschrieben [14], [129], [202], [203].

Der  $\alpha_1$ -Subtyp lässt sich weiter in einen  $\alpha_{1A}$ -,  $\alpha_{1B}$ - und  $\alpha_{1D}$ -AR unterteilen [14], [129], [202]. Der  $\alpha_{1B}$ -AR kommt in der Prostata vermehrt im Epithel vor, wird aber besonders extraprostatatisch im zentralen Nervensystem, der Milz oder der Lunge exprimiert [204]–[206]. Hingegen ist der  $\alpha_{1D}$ -AR vorwiegend in intraprostatatischen Blutgefäßen zu finden. Außerhalb der Prostata wird dem  $\alpha_{1D}$ -AR besonders im zentralen Nervensystem und in der Blase eine Funktion für die Kontraktion des Detrusors beigemessen [14], [129], [206]. Ausschließlich im Stroma lokalisiert und mit Abstand von größter Bedeutung für den glattmuskulären Tonus der Prostata zeigt sich der  $\alpha_{1A}$ -Adrenorezeptor [14], [129], [202]. Er macht mit mehr als 70 % den überwiegenden Anteil aller drei Subtypen in der Prostata aus [130] und scheint im hyperplastischen Gewebe der BPH sogar noch zusätzlich hochreguliert zu sein [14], [129], [202]. Im Vergleich zur gesunden Prostata verschiebt sich im BPH Gewebe das Verhältnis der mRNA Expression der Rezeptoren  $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}:\alpha_{1D}$  von 63:6:31 auf 85:1:14 [14]. Die erhebliche Bedeutung für den glattmuskulären Tonus und die vermehrte Expression im hyperplastischen Prostatagewebe verdeutlichen den Stellenwert des  $\alpha_{1A}$ -AR für das Krankheitsbild des BPS, und machen ihn zu einem wichtigen Angriffspunkt in dessen Therapie. Der  $\alpha_{1A}$ -AR ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor, dessen  $G_{\alpha_q/11}$  und  $G_{\alpha_{12/13}}$  Untereinheiten, nach Aktivierung, eine Kontraktion der Muskelzelle, wie bereits beschrieben, über die PLC bzw. den RhoA/Rho-Kinase Signalweg auslösen [14]. Die in vitro von  $\alpha_{1A}$ -AR-Agonisten erzielten Kontraktionen in der

Prostata sind dosisabhängig und ihre maximalen Kraftwerte, in Studien der letzten Jahre, variieren zwischen 90-350 % einer KCl induzierten Kontraktion (Wang et al. 2015: ca. 130-350 %; Kunit et al. 2014: ca. 100-150 %; Hennenberg et al. 2013: ca. 90-110%) [9]–[11]. Diese relativ hohen Werte unterstreichen einmal mehr den starken Einfluss von  $\alpha_{1A}$ -AR-Agonisten auf den Tonus der glatten Muskulatur der Prostata.

Eine Therapie mit  $\alpha_1$ -Blockern ist effektiv und gilt als First Line Therapie bei der medikamentösen Behandlung von LUTS (siehe Kapitel „ $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten“). Wie bereits beschrieben können  $\alpha_1$ -Blocker den IPSS um 30-50 % reduzieren und den maximalen Harnfluss um 15-40 % erhöhen [12], [14]–[16]. Jedoch erzielten Placebos ebenfalls eine IPSS-Reduktion von 10-34 % und eine Verstärkung des maximalen Harnflusses um 27 % [12], [14]–[16]. Zudem konnte eine komplette Beschwerdefreiheit durch  $\alpha_1$ -Blocker nicht erzielt werden [14]–[16]. Bei 30-35 % der Patienten führten  $\alpha_1$ -Blocker zu Verbesserungen des IPSS von weniger als 25 % [13], [207] und bei Betrachtung des Harnstrahls ( $Q_{max}$ ) zeigten  $\alpha_1$ -Blocker- und Placebo-Gruppen sogar ähnlich hohe Anteile an „non-responder“ [13]. Diese Situation ist sowohl aus Sicht der behandelnden Ärzte als auch der Patienten nicht zufriedenstellend. Auf Grund von Mangel an effektiven Alternativen, stellen jedoch  $\alpha_1$ -Blocker weiterhin die populärste Option zur medikamentösen Therapie des BPS dar, so dass bereits 2009 über 3 Milliarden USD allein für  $\alpha_1$ -Blocker ausgegeben wurden [208]. Die eingeschränkte Effektivität der  $\alpha_1$ -Blocker spiegelt sich aber in bedeutenden klinischen Problemen wider. So führt Enttäuschung über die Wirksamkeit zu einer hohen Zahl von Therapieabbrüchen. Ein Jahr nach Erstverschreibung von  $\alpha_1$ -Blockern setzen nur noch 35 % der Patienten die Einnahme fort [209], [210]. Bis zu 69 % sind mit  $\alpha_1$ -Blockern unzufrieden, und selbst 36-45 % zeigten sich von Kombinationstherapien mit  $\alpha_1$ -Blockern und 5ARIs enttäuscht [211]. Unzureichende Effektivität ist der Hauptgrund, von einem  $\alpha_1$ -Blocker zu einem anderen Medikament zu wechseln [212]. Die geringe Adhärenz stellt wiederum einen Risikofaktor für BPS-bedingte Krankenhausaufenthalte und Operationen dar [209]. Die ungenügende Wirksamkeit einer alleinigen Hemmung durch  $\alpha_1$ -Blocker lässt vermuten, dass auch andere, nicht-adrenerge Mediatoren am Tonus der glatten Muskulatur der Prostata mitbeteiligt sind und gibt Anlass zur Suche alternativer Medikamente mit höherer Effektivität.

### 1.7.2.3 Nicht- adrenerg vermittelte Kontraktion der Prostata

In der Literatur werden eine Reihe weiterer Mediatoren beschrieben, die in vitro kontrahierend auf die glatte Muskulatur der Prostata wirken können. Dopamin verursacht

an Prostatagewebe, wahrscheinlich hauptsächlich über  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren, maximale Kontraktionen, die in etwa 20 % einer maximal ausgelösten Kontraktion durch Noradrenalin entsprechen [213]. Ähnliche Werte konnten in der gleichen Studie auch durch Cholinergika wie Acetylcholin ausgelöst werden [213]. Jedoch liegen auch Untersuchungen vor, in denen keine Veränderungen des glattmuskulären Tonus der Prostata durch dopaminerge und cholinerge Agonisten ausgelöst werden konnten [214], [215]. Histamin und Serotonin, als weitere potenziell kontrahierend wirkende Mediatoren, konnten im Vergleich zu Noradrenalin bestenfalls marginale Effekte auf die Kraftentwicklung im Prostatagewebe erzielen [213], [215]. Wie im Folgenden näher beschrieben, werden verhältnismäßig stärkere Kontraktionen durch die Mediatoren Thromboxan  $A_2$  und die Endotheline verursacht. Somit scheinen diese, neben der  $\alpha_1$ -adrenergen Regulation, in größerem Umfang mit verantwortlich für den glattmuskulären Tonus der Prostata zu sein. Schlussendlich kann die Mitbeteiligung weiterer Mediatoren in der Prostata, als die bisher genannten, jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

#### **1.7.2.3.1 Thromboxan $A_2$ vermittelte Kontraktion der Prostata**

Thromboxan  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) ist ein mit den Prostaglandinen verwandter Metabolit der Arachidonsäure, welcher durch Cyclooxygenase- und Thromboxan-Synthase katalysierten Reaktionen entsteht [216]. Es wird in Thrombozyten, aber auch in Zellen von Lunge, Niere, Magen, Darm, Milz oder Prostata synthetisiert [103], [216]. Aufgrund seiner Instabilität und schnellen Überführung in seine inaktive Form TXB<sub>2</sub>, sowie seiner geringen Halbwertszeit von nur ca. 30 s, wirkt TXA<sub>2</sub> in parakriner bzw. autokriner Weise an Zellen, die den G-Protein gekoppelten Thromboxan- $A_2$ -Rezeptor (TP) exprimieren [216], [217]. Neben einer Reihe anderer Funktionen löst TXA<sub>2</sub> auch eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Gefäßwände, Bronchien aber u.a. auch der Prostata aus [103], [216]. In der Prostata wird TXA<sub>2</sub> vermutlich ausschließlich von Epithelzellen produziert, wohingegen der TP sowohl an Epithel- als auch an glatten Muskelzellen zu finden ist [103]. Der TP ist an verschiedene G-Proteine gekoppelt, von denen für den Kontraktionsvorgang im wesentlichen  $G\alpha_q$ ,  $G\alpha_{11}$ ,  $G\alpha_{12}$ ,  $G\alpha_{13}$  und  $G\alpha_h$  von Bedeutung sind. Während  $G\alpha_{12}$ ,  $G\alpha_{13}$  über die calciumsensitivierende Signalkaskade RhoA/Rho-Kinase eine Tonuserhöhung der Muskulatur erzeugen, geschieht dies bei  $G\alpha_{q/11}$  zusätzlich und bei  $G\alpha_h$  ausschließlich über die Aktivierung von Isoformen der Phospholipase C (Abb. 5) [216], [217]. Erst kürzlich wurde der deutliche Effekt von U46619, einem synthetisch hergestellten stabilen TP Agonisten, auf den Tonus der glatten Muskulatur der Prostata in vitro belegt. Es konnte gezeigt werden, dass TXA<sub>2</sub> in glattmuskulären Muskelgewebe der Prostata eine dosisabhängige Kontraktion verursacht, dessen höchster Kraftwert sich in dieser Studie quantitativ nicht signifikant von einer maximalen Kontraktion unterschied,

die durch  $\alpha_1$ -Agonisten (Phenylephrin) erreicht wurde [103]. Bei einer maximalen Konzentration von 3  $\mu\text{M}$  U46619 konnten Kraftwerte im Bereich von ca. 15-30 % einer KCl-induzierten Kontraktion erzielt werden [9], [103], welche sich durch steigende U46619 Konzentrationen sogar auf bis zu 50 % erhöhen ließen [9]. Da die erzielten Kontraktionen neben dem Calmodulin Inhibitor W7, auch durch den ROK-Inhibitor Y27632 signifikant gehemmt werden konnten, geht man davon aus, dass eine  $\text{TXA}_2$  induzierte Kontraktion der Prostata sowohl über einen Anstieg der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$  Konzentration und Aktivierung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Calmodulin Komplexes, als auch über den RhoA/Rho-Kinase Signalweg entsteht [103].

#### 1.7.2.3.2 Endothelin vermittelte Kontraktion der Prostata

Endothelin-1 (ET1) ist ein hauptsächlich in Endothelzellen synthetisiertes Peptid aus 21 Aminosäuren, welches erstmals 1988 entdeckt wurde und neben einer sehr potenten kontraktile Wirkung auf die glatte Muskulatur auch mitogene und neuromodulatorische Eigenschaften aufweist [18], [104], [218]. Kurze Zeit später konnten mit dem Endothelin-2 (ET2) und Endothelin-3 (ET3) zwei weitere Isoformen des zur Familie der Endotheline gehörenden Peptids gefunden werden [219]. Ihre Wirkung entfalten die Endotheline über mindestens zwei G-Protein gekoppelte Rezeptoren: Endothelinrezeptor A (ETA) und Endothelinrezeptor B (ETB) [17], [104], [220]. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Affinität zu den einzelnen Isoformen, hinsichtlich ihres Verteilungsmusters in verschiedenen Geweben und hinsichtlich ihrer gebundenen G-Proteine. ET1 und ET2 besitzen eine höhere Affinität zum ETA als ET3, wohingegen sich die Affinität zum ETB zwischen allen drei Isoformen nicht unterscheidet [17], [18], [104], [220]. Der ETA Rezeptor ist wahrscheinlich an  $\text{G}\alpha_{q/11}$ ,  $\text{G}\alpha_{12}$  und  $\text{G}\alpha_s$  gebunden, der ETB Rezeptor neben  $\text{G}\alpha_{q/11}$  an  $\text{G}\alpha_{13}$  und  $\text{G}\alpha_i$ . [220]. Über  $\text{G}\alpha_{q/11}$ ,  $\text{G}\alpha_{12}$  und  $\text{G}\alpha_{13}$  können der ETA und der ETB wie der Thromboxan- $\text{A}_2$ -Rezeptor (TP) oder der  $\alpha_1$ -AR in der glatten Muskulatur über die Aktivierung der Phospholipase C und des RhoA/Rho-Kinase Signalwegs, calciumabhängig und calciumunabhängig zu einer Kontraktion führen (Abb. 5) [105], [221]. Allerdings scheinen die Endothelinrezeptoren durch Stimulierung der G-Proteine  $\text{G}\alpha_s$  und  $\text{G}\alpha_i$  auch Auswirkungen auf die intrazelluläre cAMP Produktion zu haben [222], [223]. Eine Aktivierung von  $\text{G}\alpha_s$ , wahrscheinlich über den ETA, bewirkt einen vermehrten Abbau von ATP zu cAMP und damit eine Akkumulation von intrazellulärem cAMP durch die Adenylatcyclase [222]. Gegenteiligen Effekt und damit eine Abnahme der intrazellulären cAMP Konzentration zeigt eine Stimulierung des  $\text{G}\alpha_i$ , wahrscheinlich über ETB [222]. Eine potenziell relaxierende Wirkung von intrazellulärem cAMP durch Aktivierung der MLCP ist bekannt [197], inwiefern durch die unterschiedlichen G-Proteine  $\text{G}\alpha_s$  bzw.  $\text{G}\alpha_i$  der beiden Endothelinrezeptoren jedoch relevante Auswirkungen auf die

Kontraktion der glatten Muskulatur verursacht werden können, bleibt ungeklärt. Als gesicherte intrazelluläre Signalkaskaden, die durch Aktivierung der Endothelinrezeptoren eine Kontraktion in der humanen Prostata bewirken, gelten die PLC Signalwege [221] und der RhoA/Rho-Kinase Signalweg [105] (Abb. 5). In der Prostata existieren beide Formen des Endothelinrezeptors und beide vermitteln eine potente Kontraktion der glatten Muskulatur [224]. Jedoch dominiert die Expression des ETA Rezeptors und auch die Kontraktion wird überwiegend über den ETA Rezeptor vermittelt [225]. Exprimiert werden beide Rezeptoren in hohem Maße in der Prostata. Im Vergleich zum  $\alpha_1$ -Adrenorezeptor ist die Dichte der intraprostatatischen Endothelinrezeptoren 35-fach höher [224] und steigt bei Vorliegen einer BPH sogar noch weiter an [104]. Ukai et al weisen zudem darauf hin, dass eine ET-1 induzierte Kontraktion in Hundeprostatea, trotz eventuell etwas geringerer maximaler Kraftwerte, deutlich potenter zu sein scheint, als eine durch Phenylephrin ausgelöste Kontraktion [104]. Die hier ermittelten mittleren effektiven Konzentrationen ( $EC_{50}$ ) fielen bei ET-1 200-300-fach geringer aus, als bei Phenylephrin [104]. Die maximalen Kontraktionen, die mit ET-1 an humanem Prostatagewebe ausgelöst werden konnten, erreichten in einigen Studien allerdings auch ähnliche Werte einer maximalen Kontraktion durch  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoragonisten [17], [19], [215]. Untersuchungen von ET2 bzw. ET3 an der Prostata wurden im Vergleich zu ET1 deutlich seltener durchgeführt und beschränkten sich auf nicht-humanes Gewebe [18]. Allerdings konnte an Rattenprostatea ebenfalls ET2 und ET3 deutliche Kontraktionen verursachen [18].

#### **1.7.2.3.3. Bedeutung der nicht-adrenergen Kontraktionsmediatoren in der Prostata und mögliches Zusammenspiel**

Insbesondere auf der Grundlage präklinischer Untersuchungen und durch experimentelle Modelle konnte mittlerweile die mögliche Bedeutung nicht-adrenerger Mediatoren für den glattemuskulären Tonus der Prostata erarbeitet werden [14], [226]. Hieraus wurde die Vermutung abgeleitet, dass diese nicht-adrenergen Prostatikontraktionen eine große Rolle für die Entstehung der BOO, und konsekutiv für die limitierte Effektivität der aktuell zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen spielen [9], [14], [226], [227]. Ein beträchtlicher Teil dieser Erkenntnisse wurde in jüngster Zeit im Labor des Promovenden erzielt. Im Vordergrund der präklinischen Untersuchungen zur Regulation des glattemuskulären Tonus in der Prostata steht traditionell die  $\alpha_1$ -adrenerge Kontraktion. Im Labor des Promovenden finden jedoch, wie im Folgenden beschrieben, auch nicht-adrenerge Konzepte der Prostatikontraktion zunehmende Berücksichtigung.

Während die Endothelin-induzierte Kontraktion des glatten Prostatamuskels bereits länger bekannt ist, wurde die  $TXA_2$ -induzierte Kontraktion erst kürzlich beschrieben [103].

Folglich wurden die Effekte von  $\text{TXA}_2$ -Antagonisten an humanen Prostatageweben geprüft [9]. Von diesen erwies sich Picotamid als besonders interessant, da es nicht nur die  $\text{TXA}_2$ -induzierten Kontraktionen, sondern auch  $\alpha_1$ -adrenerge, Endothelin-induzierte sowie neurogene Kontraktionen humaner Prostatagewebe hemmte [9], [227]. Diese Erkenntnisse verdeutlichten sehr stark die mögliche Bedeutung der nicht-adrenergen Mediatoren der Prostatakontraktion für die urethrale Obstruktion in der hyperplastischen Prostata. Insbesondere konnte dabei gezeigt werden, dass sich der glattmuskuläre Tonus humaner Prostatagewebe nach submaximaler  $\alpha_1$ -adrenerger Kontraktion durch  $\text{TXA}_2$  erhöhen lässt [228]. Diese Ergebnisse wiesen erstmalig darauf hin, dass ein fehlender (submaximaler)  $\alpha_1$ -adrenerger Tonus in der Prostata durch nicht-adrenerge Mediatoren kompensiert werden kann.

Hieraus wurde die Vermutung abgeleitet, dass nicht-adrenerge Mediatoren den glattmuskulären Tonus in der Prostata vollständig ersetzen könnten, auch wenn die  $\alpha_1$ -adrenerge Kontraktion durch Therapie mit  $\alpha_1$ -Blockern gehemmt wird [9], [227]. So könnten diese nicht-adrenergen Mediatoren die Verengung der Harnröhre und Symptomatik der BOO weiter aufrechterhalten und damit die limitierte Effektivität der  $\alpha_1$ -Blocker erklären [9], [226], [227]. Zugleich würde diese Erkenntnis neue Wege zur Entwicklung neuer Medikamente mit höherer Effektivität als  $\alpha_1$ -Blocker möglich machen [9], [226], [227].

Voraussetzung hierfür ist ein bisher noch fehlendes, umfassendes Verständnis dieser nicht-adrenergen Kontraktionen. Diese Wissenslücken betreffen insbesondere zuverlässige Daten zur Kontraktionsstärke dieser Mediatoren sowie das Zusammenspiel dieser untereinander und mit der  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktion. In einer der vorliegenden Arbeit vorangegangenen Doktorarbeit wurde im Labor des Promovenden erstmals ein umfassender Vergleich verschiedener kontraktile Stimuli vorgenommen [9], [103], [215], [226]–[228]. Dabei zeigte sich, dass ET-1 und  $\text{TXA}_2$  relevante Kontraktionen humaner Prostatagewebe auslösen, welche sich teilweise in ähnlichen Bereichen wie die  $\alpha_1$ -adrenerge Kontraktion bewegen und durch den  $\alpha_1$ -Blocker Tamsulosin nicht gehemmt werden können [9], [103], [215], [226]–[228]. Andere Mediatoren wie Dopamin, Serotonin, Acetylcholin und ATP scheinen dagegen entgegen vereinzelter früheren Annahmen keine Bedeutung zu haben [9], [103], [215], [226]–[228]. Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit waren nun die möglichen synergistischen bzw. additiven Effekte zwischen  $\alpha_1$ -adrenergen Mediatoren, Endothelinen, und  $\text{TXA}_2$  auf den Kontraktionszustand der humanen Prostata zu untersuchen. Tatsächlich ist stark zu vermuten, dass die verschiedenen Mediatoren in vivo gleichzeitig auf die glatten Muskelzellen der Prostata einwirken könnten. Trotz der

großen Zahl bisheriger Untersuchungen zur Regulation der Prostatakontraktion fanden solche Konzepte bislang jedoch keine Berücksichtigung.

## 2 Zielsetzung

Die medikamentöse Therapie ist von übergeordneter Bedeutung in der Behandlung der obstruktiven Symptomatik des BPS [12]. Der Kontraktionszustand der glatten Muskulatur der Prostata zeigt sich an dieser Stelle als der wahrscheinlich wichtigste therapeutische Angriffspunkt [12]. Die gegenwärtige first-line Therapie mit  $\alpha_1$ -Blockern ist, wie beschrieben, in seiner Effektivität jedoch limitiert [14], da auch nicht-adrenerge Mediatoren einen Einfluss auf den Kontraktionszustand der Prostata zeigen. Um alternative, neue und effektivere Ansatzpunkte zur Behandlung der urethralen Obstruktion zu finden ist es demnach essenziell, ein genaueres Verständnis über das Zusammenspiel der verschiedenen, auf den glattemuskulären Tonus der Prostata wirkenden, Mediatoren zu erlangen.

Die wichtigste Rolle spielen hierbei wahrscheinlich die  $\alpha_1$ -adrenerg und die nicht-adrenerg vermittelte Kontraktion durch Noradrenalin bzw.  $\text{TXA}_2$  und die Endotheline. In vivo ist davon auszugehen, dass diese Mediatoren im parallelen Zusammenspiel ihren Einfluss auf den Kontraktionszustand der Prostata ausüben. Diese Möglichkeit einer gleichzeitigen Wirkung von Noradrenalin und der verschiedenen nicht-adrenergen Kontraktionsmediatoren auf die glatten Muskelzellen der Prostata wurde bislang nicht in Betracht gezogen. Die bis dato durchgeführten Studien untersuchten  $\alpha_1$ -Adrenozeptoragonisten,  $\text{TXA}_2$  und Endotheline fast ausschließlich isoliert.

Untersuchungen zu Endothelinen an der humanen Prostata beschränkten sich zudem auf ET-1, ohne ET-2 und ET-3 zu berücksichtigen. Daten über die Kontraktionsfähigkeit sowie einer vermutlichen Resistenz gegenüber  $\alpha_1$ -Blocker fehlen von ET-2 und ET-3 an humanem Prostatagewebe noch gänzlich.

Damit man weitere Aufschlüsse über die Zusammensetzung des glattemuskulären Tonus der Prostata erhalten kann, ist es von Interesse, zu erfahren, inwiefern sich die Kontraktionen der einzelnen Mediatoren gegenseitig ergänzen lassen. Wechselwirkungen zwischen  $\text{TXA}_2$  und  $\alpha_1$ -Adrenozeptoragonisten wurden teilweise, wie erläutert, bereits beschrieben [103], [228], weswegen der Fokus dieser Arbeit auf die möglichen kooperativen Effekte zwischen den Endothelinen und  $\alpha_1$ -Adrenozeptoragonisten bzw.  $\text{TXA}_2$  gelegt wurde.

Außerdem ist von großem Interesse herauszufinden, ob die nicht-adrenergen Mediatoren in paralleler Wirkung das Niveau einer  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktion an Prostatagewebe

erreichen oder gar überschreiten können. Im Falle dessen würde ein Forschen nach effektiveren und spezifischeren  $\alpha_1$ -Adrenozeptoragonisten als nicht zielführend für eine zufriedenstellendere Behandlung des BPS angesehen werden können. Selbst eine noch so effektive (hypothetisch maximale) Hemmung des  $\alpha_1$ -adrenergen Tonus der glatten Muskulatur der Prostata könnte durch die Kontraktion nicht-adrenerger Mediatoren kompensiert werden. Hinweise hierzu geben Studien, die bereits zeigen konnten, dass ein fehlender (submaximaler)  $\alpha_1$ -adrenerger Tonus der Prostata durch Zugabe von  $\text{TXA}_2$  kompensiert werden kann [9], [228]. Diese Überlegungen müssen stets unter der Voraussetzung gesehen werden, dass ausgelöste Kontraktionen der nicht-adrenergen Mediatoren durch  $\alpha_1$ -Blocker unbeeinflusst bleiben.

Die Fragestellungen dieser Arbeit wurden dementsprechend wie folgt formuliert:

1. Lösen Endotheline Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus und sind diese resistent gegenüber dem  $\alpha_1$ -Blocker Tamsulosin?
2. Kann eine maximale  $\alpha_1$ -adrenerg vermittelte Kontraktion von humanem Prostatagewebe durch die Zugabe von Endothelinen weiter verstärkt werden bzw. kann eine maximale Endothelin-induzierte Kontraktion durch die Zugabe von  $\alpha_1$ -Adrenozeptoragonisten weiter verstärkt werden?
3. Kann eine maximale  $\text{TXA}_2$  vermittelte Kontraktion von humanem Prostatagewebe durch die Zugabe von Endothelinen weiter verstärkt werden bzw. kann eine maximale Endothelin-induzierte Kontraktion durch die Zugabe von  $\text{TXA}_2$  weiter verstärkt werden?
4. Wie stark fällt eine durch die Kombination der nicht-adrenergen Mediatoren ( $\text{TXA}_2$ , ET1, ET2, ET3) vermittelte maximale Kontraktion von humanem Prostatagewebe im Verhältnis zu einer maximalen  $\alpha_1$ -adrenerg vermittelten Kontraktion aus?

## 3 Methodik

Eine bewährte Methode für in vitro Messungen der Kontraktionsfähigkeit von Prostatagewebe stellt die Untersuchung im Organbad dar. Aufgrund dessen wurde dieses bereits erprobte Testverfahren [9], [229] für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit angewendet.

### 3.1 Bereitstellung des Prostatagewebes

Das für die Organbadversuche verwendete humane Prostatagewebe stammte von Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie bei bestehendem Prostatakarzinom am Ludwig-Maximilians-Universitäts Klinikum Großhadern unterziehen mussten. Sämtliche Untersuchungsbestandteile wurden von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) genehmigt. Personenbezogene Daten wurden im Zusammenhang mit der durchgeführten Studie nicht gespeichert. Sämtliche Proben wurden unmittelbar nach der Entnahme zudem vollständig anonymisiert. Nach makroskopischer Begutachtung durch Mitarbeiter des pathologischen Instituts der LMU, erfolgte die Entnahme von Gewebeproben der Prostatae aus der periurethralen Region bzw. der Transitionalzone. Ausgeschlossen wurde tumorös infiltriertes Gewebe sowie Prostatae mit Zustand nach transurethraler Prostataresektion (TURP). Der Transport des Gewebes erfolgte von der operativen Entfernung bis zur Durchführung der Versuchsreihen in gewebeprotektiver Custodio<sup>®</sup>- Lösung. Als maximales Zeitfenster, von der Organentnahme bis zum Versuchsbeginn wurden bei allen Experimenten 90 Minuten eingehalten.

### 3.2 Organbadversuche

Alle Versuche wurden in den Organbädern (FMI: Föhr Medical Instruments, Seeheim, Germany; DMT: Danish Myotechnology, Aarhus, Dänemark) im urologischen Forschungslabor des Klinikums Großhadern durchgeführt.

#### 3.2.1 Voraussetzungen und Versuchsbeginn

Gewebestreifen einer Größe von etwa 6 x 3 x 3 mm aus jeweils einer Prostataprobe wurden zugeschnitten und in vier (DMT) bzw. fünf (FMI) Kammern der Organbäder eingespannt. Um möglichst physiologische Bedingungen zu simulieren waren die

Kammern mit 10 ml Krebs-Henseleit-Glukose-Lösung (Tabelle 1) befüllt und während des gesamten Experiments konstant auf 37 °C aufgeheizt sowie mit Carbogen (95 % O<sub>2</sub>, 5 % CO<sub>2</sub>) begast. Damit ähnliche Voraussetzungen gewährleistet werden konnten, wurden die Gewebestreifen in der Organbadvorrichtung zu Beginn jedes Versuches auf 5 mN vorgespannt. Aufgrund für gewöhnlich auftretender, spontaner Spannungsverluste erfolgte nach dem Vorspannen, jeweils im Abstand von 10-15 min, eine Nachjustierung, bis nach 45 min ein konstanter Grundtonus von in etwa 5 mN, die Basislinie 1, erreicht werden konnte.

Im Anschluss an die Vorspannung wurde durch die Zugabe von 400 µl einer 2-molaren KCl-Lösung eine rezeptorunabhängige Kontraktion der Gewebestücke ausgelöst. Weil davon auszugehen ist, dass sich die Beschaffenheit des Gewebes der einzelnen Prostatastücke untereinander unterscheidet, diente der hierdurch gemessene maximale Kraftwert als Referenzwert für spätere mediatorenabhängige Kontraktionen. Damit können die durch die Agonisten vermittelten Kontraktionen unabhängig von Eigenschaften wie der Masse, der Größe, dem Verhältnis von Stroma zu Drüsen oder dem glattmuskulären Anteil der einzelnen Prostatastreifen betrachtet werden.

Krebs-Henseleit-Glukose-Lösung	destilliertes Wasser	2300 ml
	Glukose	3,75 g
	KH1	100 ml
	KH2	100 ml
Krebs-Henseleit-Stammlösung 1 (KH1)	NaCl	172,50 g
	KCl	8,75 g
	CaCl <sub>2</sub> x 2H <sub>2</sub> O	9,36 g
	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	4,05 g
	MgSO <sub>4</sub> x 7H <sub>2</sub> O	7,34 g
	destilliertes Wasser	1000 ml
Krebs-Henseleit-Stammlösung 2 (KH2)	NaHCO <sub>3</sub>	52,50 g
	destilliertes Wasser	1000 ml

**Tabelle 1:** Zusammensetzung Krebs-Henseleit-Glukose-Lösung

### 3.2.2 KCl induzierte Kontraktion

Die Zugabe der KCl-Lösung führt zu einem starken Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration und konsekutiv zum Einstrom von Kalium Ionen nach intrazellulär. Die sich daraus ergebende Verschiebung des Membranpotenzials führt zu einer Depolarisation der Zelle und zur Öffnung von spannungsabhängigen Calciumkanälen (VOCCS; voltage-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels). Letztendlich aktiviert die resultierende Erhöhung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$  Konzentration, über Signalkaskaden die MLCK, welche, wie bereits detailliert beschrieben, die RLC des Myosins phosphoryliert und damit eine Kontraktion auslöst [173]. Wie ebenfalls bereits erläutert, können aufgrund einer rezeptorabhängigen Beeinflussung der Calciumempfindlichkeit des Myosins, Kontraktionen, die durch exogene Mediatoren vermittelt werden, durchaus höher ausfallen, als eine KCl induzierte Kontraktion.

Konnte die Zugabe von KCl in eine Organbadkammer keine relevante Kraftveränderung hervorrufen, erfolgte ein Ausschluss des jeweiligen Prostatastreifens für die Weiterführung des Experiments. Nach Erreichen eines maximalen Kraftwertes, ausgelöst durch KCl, wurden die Organbadkammern dreimal mit Krebs-Henseleit-Glukose-Lösung ausgewaschen und im Anschluss über ca. 30 min die Relaxation des Prostatagewebes bis zu einem konstanten Wert, der Basislinie 2, abgewartet.

### 3.2.3 Agonisten-ausgelöste Kontraktionen

Alle Versuchsreihen erfolgten unter randomisiert, kontrollierten Bedingungen. Eine Aufteilung der mindestens vier Organbadkammern wurde zufällig in jeweils zwei Experimentkammern und zwei Kontroll-Kammern vorgenommen. Die in festem Aggregatzustand verwendeten Agonisten mussten vor Versuchsbeginn mit Lösungsmittel versetzt werden. In den Kontroll-Kanälen wurde anstatt des untersuchten Agonisten (Noradrenalin,  $\text{TXA}_2$ , Endotheline), jeweils das Volumen des in den Experiment-Kanälen verwendeten Lösungsmittel hinzugegeben. Die einzelnen Experimentreihen werden im Folgenden näher beschrieben. Ansonsten war der Versuchsablauf in den Experiment- und Kontroll-Kammern identisch.

#### 3.2.3.1 Endothelin vermittelte Kontraktionen unter $\alpha_1$ -AR Blockade

$\alpha_1$ -Blocker wie Tamsulosin verhindern eine  $\alpha_1$ -adrenerg vermittelte Kontraktion der Prostata. Um zu zeigen, dass eine Behandlung mit  $\alpha_1$ -Blockern keinen Einfluss auf die

Wirkung von Endothelinen hat, wurde in den durchgeführten Experimenten auch eine Kontraktion der Endotheline unter  $\alpha_1$ -AR Blockade mit Konzentrations-Wirkungskurven durchgeführt (Abb. 6). In die Kontroll-Kammern wurde anstelle des Tamsulosins 3  $\mu$ l des Lösungsmittels DMSO (Dimethylsulfoxid) hinzupipettiert. Die jeweils verwendeten Volumina und Konzentrationen können der Tabelle 2 entnommen werden. In diesen Versuchsreihen wurde, nach Erreichen der Basislinie 2, der Antagonist Tamsulosin, gelöst in DMSO, in die Experimentkammern hinzugegeben. Anschließend wurde eine Inkubationszeit von 45 min gewährleistet, ehe das Pipettierschema der jeweiligen Endothelinisoform begann.

Pipettierschema der Agonisten	Volumen	Konzentration Stammlösung	Konzentration Organbadkammer final
Endothelin 1/ Endothelin 3	2,50 $\mu$ l	0,4 mM	0,1 $\mu$ M
	5,00 $\mu$ l	0,4 mM	0,3 $\mu$ M
	17,5 $\mu$ l	0,4 mM	1,0 $\mu$ M
	50,0 $\mu$ l	0,4 mM	3,0 $\mu$ M
Endothelin 2	2,50 $\mu$ l	0,4 mM	0,1 $\mu$ M
	5,00 $\mu$ l	0,4 mM	0,3 $\mu$ M
	17,5 $\mu$ l	0,4 mM	1,0 $\mu$ M
	50,0 $\mu$ l	0,4 mM	3,0 $\mu$ M
Tamsulosin	300 $\mu$ l	10 $\mu$ M	300 nM

**Tabelle 2:** Volumina und Konzentrationen zu den Versuchsreihen der Konzentrations-Wirkungskurven von Endothelinen unter  $\alpha_1$ -AR Blockade

### 3.2.3.2 Kombination von Endothelinen und TXA<sub>2</sub> bzw. NA

Um mögliche additive Effekte der Endotheline auf eine TXA<sub>2</sub> bzw.  $\alpha_1$ -adrenerg vermittelte Kontraktion zu testen, erfolgte in einer Versuchsreihe eine Zugabe von U46619, einem synthetisch hergestellten stabilen TP Agonisten, und in anderen Versuchsreihen die Zugabe von Noradrenalin, einem  $\alpha_1$ -Adrenozeptoragonisten, in die Experiment- und Kontroll-Kammern. Zum Zeitpunkt des folgenden maximalen Kontraktionsausschlages wurde in jeweils beide Experimentkammern die verwendete Endothelinisoform hinzupipettiert und ein erneutes Kontraktionsmaximum abgewartet (Abb. 6). Zum Ausschluss von Störvariablen wie dem Lösungsmittel oder einem veränderten

Füllungsvolumen der Kammern, wurde in die jeweiligen Kontroll-Kammern anstelle der Endothelinisoform, das gleiche Volumen des benutzten Lösungsmittels hinzugefügt. Weil ein möglicher Kontraktionszuwachs in diesen Versuchen nicht schlussfolgern lässt, dass umgekehrt auch TXA<sub>2</sub> bzw. Noradrenalin ein durch Endotheline ausgelöstes Kontraktionsmaximum zusätzlich verstärken können, wurde in weiteren Experimenten die Reihenfolge der hinzupipettierten Agonisten vertauscht. In analoger Vorgehensweise erfolgte hierbei nach vorheriger Kontraktion durch Endotheline eine weitere Zugabe von TXA<sub>2</sub> bzw. Noradrenalin in die Experimentkammern (Abb. 6)

Die jeweils für die Versuche eingesetzten Volumina und Konzentrationen der Agonisten können der Tabelle 3 entnommen werden.

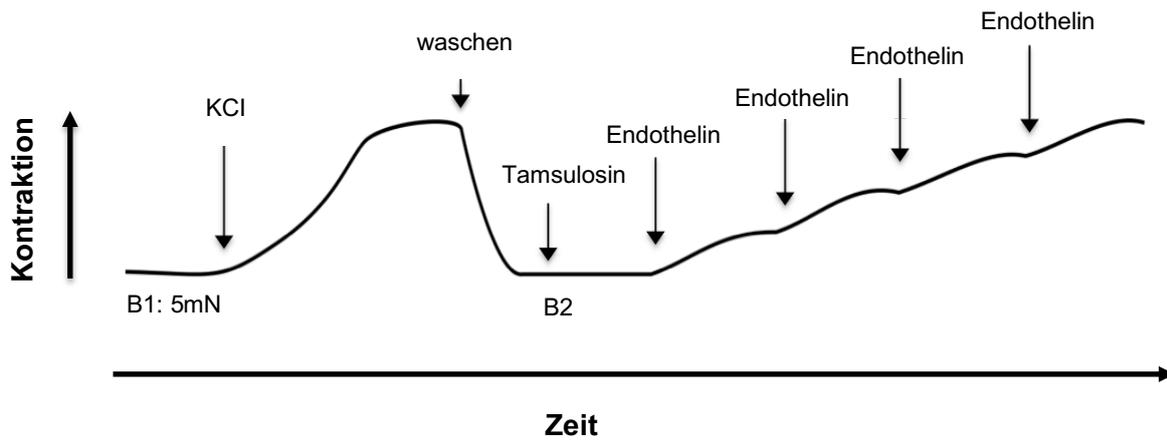
Agonist	Volumen	Konzentration Stammlösung	Konzentration Organbadkammer
Endothelin 1	75 µl	0,04 mM	3,0 µM
Endothelin 2	225 µl	0,13 mM	3,0 µM
Endothelin 3	75 µl	0,04 mM	3,0 µM
U46619	10 µl	10,00 mM	10,0 µM
Noradrenalin	100 µl	10,00 mM	100,0µM

**Tabelle 3:** Volumina und Konzentrationen der verwendeten Agonisten

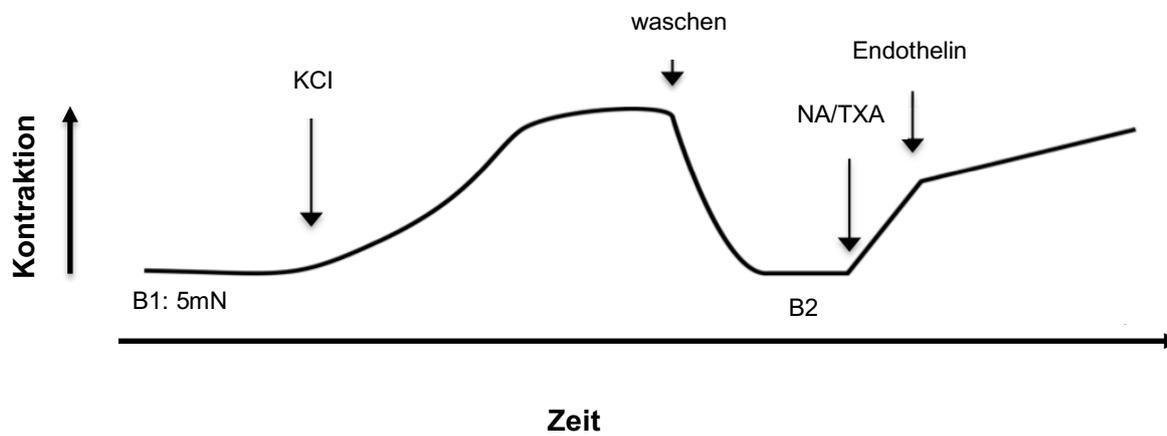
### 3.2.3.3 Vergleich der Kombination TXA<sub>2</sub>, ET1, ET2, ET3 zu NA

Für die Fragestellung, wie eine Kontraktion durch eine Kombination nicht-adrenerger Mediatoren im Vergleich zu einer  $\alpha_1$ -adrenerg vermittelten Kontraktion ausfällt, wurde in jeweils zwei Organbadkammern U46619, ET1, ET2 und ET3 pipettiert und in jeweils mindestens zwei Organbadkammern Noradrenalin. Die verwendeten Volumina und Konzentrationen können der Tabelle 3 entnommen werden.

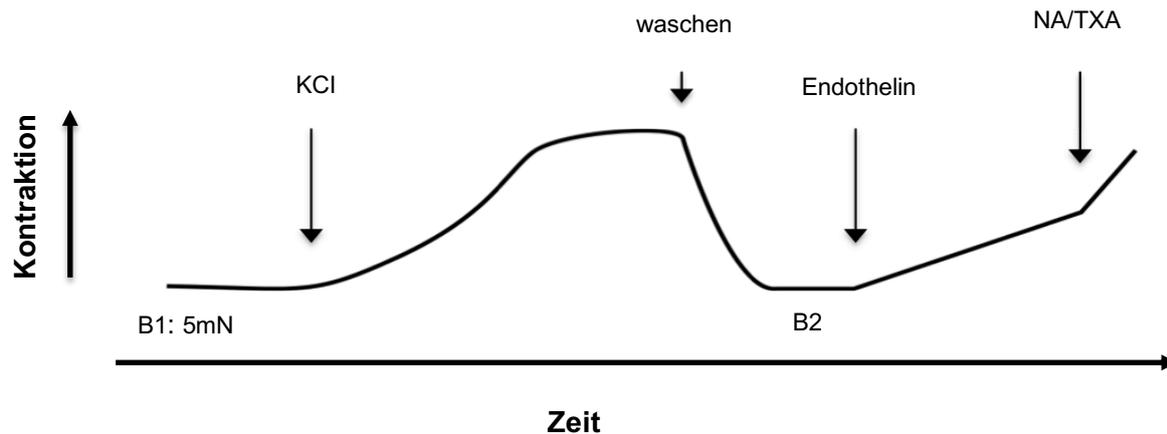
6 a)



6 b)



6 c)



**Abbildung 6:** Schematische Darstellungen der Versuchsabläufe.

In allen Experimentreihen wurde nach dem Vorspannen der Prostatastreifen eine Basislinie (B1) von 5 mN zu Versuchsbeginn erreicht. Anschließend erfolgte eine Rezeptor-unabhängige Kontraktion durch die Zugabe von KCl. Sämtliche weiteren

Agonisten-induzierten Kontraktionen wurden als Verhältnis zur KCl-Kontraktion beschrieben. In weiterer Folge wurden die Organbadkammern ausgewaschen und das Einpendeln einer zweiten Basislinie (B2) abgewartet. 6a) Es wurde versucht, nach Zugabe von Tamsulosin und 45 min Inkubationszeit, Konzentrations-Wirkungskurven von Endothelinen zu erstellen. Hierbei erfolgte das Hinzupipettieren der jeweiligen Endothelin (ET)- Isoformen, jeweils zum Zeitpunkt des Erreichens eines maximalen Kraftwertes, entsprechend der in Tabelle 2 aufgelisteten Konzentrationen und Volumina. 6b) Es wurde versucht eine TXA<sub>2</sub> bzw. eine Noradrenalin- (NA) vermittelte Kontraktion am maximal erzielten Kraftwert durch das Hinzupipettieren von verschiedenen Endothelinen (ET) weiter zu verstärken. 6c) Es wurde versucht eine Endothelin (ET)-vermittelte Kontraktion am maximalen Kontraktionsniveau durch Hinzupipettieren von Noradrenalin- (NA) bzw. dem TXA<sub>2</sub> Analoga U46619 weiter zu verstärken.

### **3.3 Auswertung und Statistik**

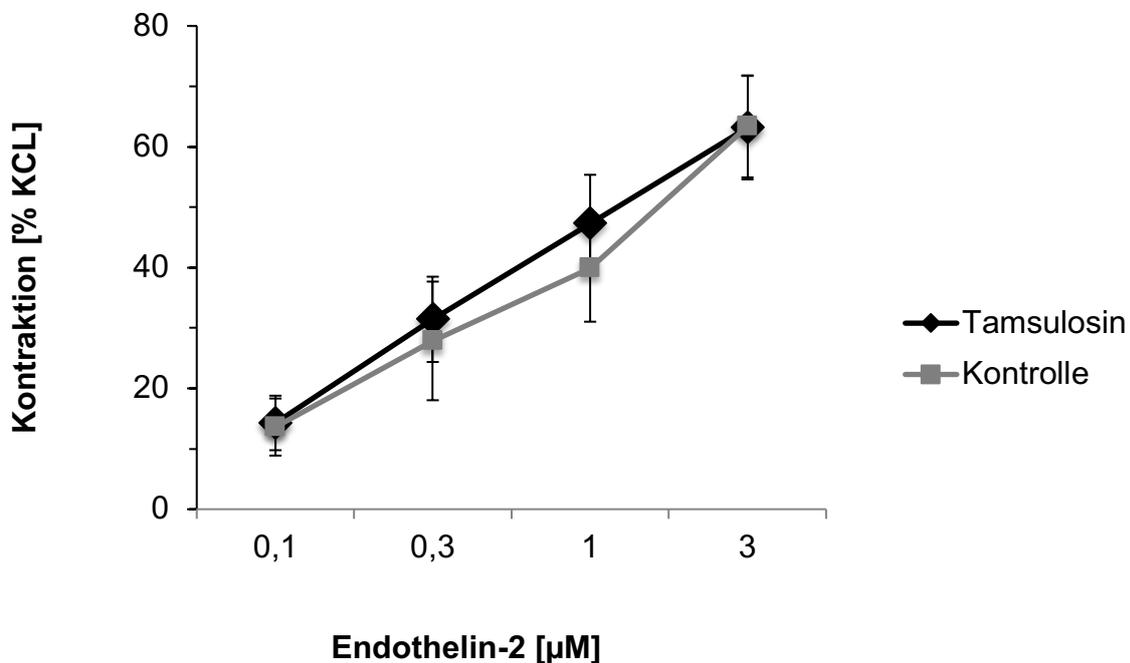
Über das Programm Labchart wurden die erzeugten Kraftwerte (mN) der Prostatastreifen in Abhängigkeit der Zeit aufgezeichnet. Die durch KCl- und die Agonisten-induzierten Kontraktionen konnten somit als Differenz ihrer jeweils maximalen Ausschläge zur vorherigen Basislinie abgelesen werden. Aus bereits erwähnten Gründen wurden für die weitere statistische Auswertung die Beträge der Agonisten-ausgelösten Kontraktionen als Prozentwerte der jeweiligen KCl-induzierten Kontraktion angegeben. Der Nachweis einer statistischen Signifikanz erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2011 bei Mittelwertunterschieden zwischen zwei Grundgesamtheiten durch den t-Test für unabhängige Stichproben, bei Messungen an den selben Untersuchungseinheiten mittels Zweistichproben t-Test für abhängige Stichproben. Als Signifikanzniveau wurden  $p < 0,05$  (signifikant) definiert. Ebenfalls diente das Programm Microsoft Excel 2011 zur Erhebung der deskriptiven Statistik.

## 4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen dargelegt.

### 4.1 Endothelin-2-induzierte Kontraktionen

ET-2 (0,1-3  $\mu\text{M}$ ) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Abb. 7). Bei einer kumulativen ET-2-Konzentration von 3  $\mu\text{M}$  erreichten diese  $63,2 \pm 8,6$  % der KCl-induzierten Kontraktion (Abb. 7). Tamsulosin (300 nM) zeigte keinen Effekt auf die ET-2-induzierten Kontraktionen. Bei allen ET-2-Konzentrationen wurden unter Zugabe von Tamsulosin in den Experiment-Kanälen ähnliche Kontraktionsstärken wie unter Zugabe von DMSO in den Kontroll-Kanälen beobachtet (Abb. 7). So konnte auch in den Tamsulosin-Kanälen bei einer ET-2-Konzentration von 3  $\mu\text{M}$  eine Kontraktion von  $63,4 \pm 8,4$  % der KCl-induzierten Kontraktion festgestellt werden (Abb. 7). An dieser Stelle sei angemerkt, dass äquivalente Versuche mit ET-1 (jedoch nicht ET-2 bzw. ET-3 wie hier) bereits in einer vorangehenden Doktor-Arbeit angefertigt und hier daher nicht wiederholt wurden [215].



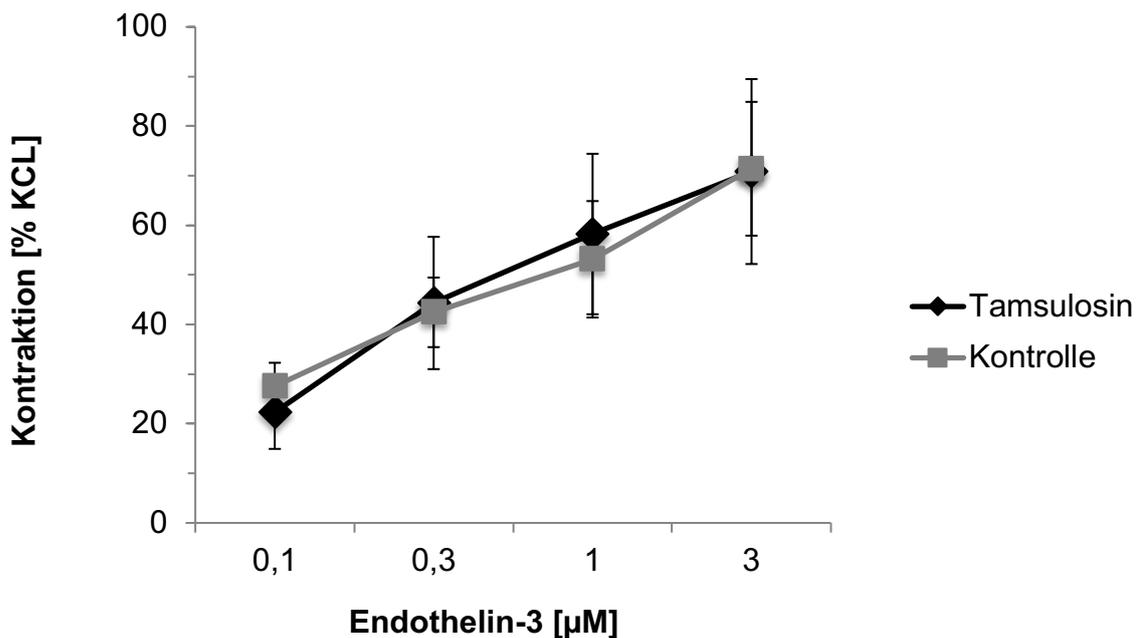
**Abbildung 7:** Endothelin-2 induzierte Kontraktionen.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch kumulative Konzentrationen von ET-2. Die Kontraktionen wurden nach Zugabe des Lösungsmittels DMSO oder des  $\alpha_1$ -Blockers Tamsulosin (300 nM) zugegeben. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten

mit Prostatae von n=5 Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der Kontroll-, als auch der Tamsulosin-Gruppe zugeführt wurde.

#### 4.2 Endothelin-3-induzierte Kontraktionen

ET-3 (0,1-3  $\mu$ M) löste Konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe aus (Abb. 8). Bei einer kumulativen ET-3-Konzentration von 3  $\mu$ M erreichten diese 70,8  $\pm$ 18,6 % der KCl-induzierten Kontraktion (Abb. 8). Tamsulosin (300 nM) zeigte keinen Effekt auf die ET-3-induzierten Kontraktionen. Bei allen ET-3-Konzentrationen wurden unter Zugabe von Tamsulosin in den Experiment-Kanälen ähnliche Kontraktionsstärken wie unter Zugabe von DMSO in den Kontroll-Kanälen beobachtet. (Abb. 8). So konnte auch in den Tamsulosin-Kanälen bei einer ET-3-Konzentration von 3  $\mu$ M eine Kontraktion von 71,4  $\pm$ 13,5 % der KCl-induzierten Kontraktion festgestellt werden (Abb. 8).

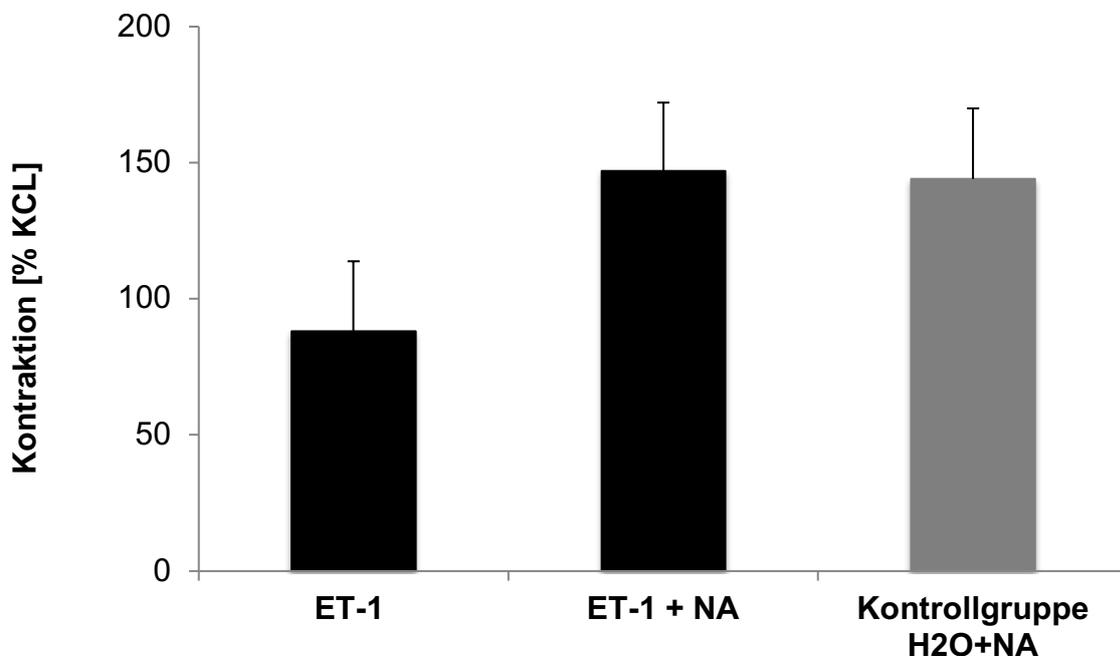


**Abbildung 8:** Endothelin-3 induzierte Kontraktionen.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch kumulative Konzentrationen von ET-3. Die Kontraktionen wurden nach Zugabe des Lösungsmittels DMSO oder des  $\alpha_1$ -Blockers Tamsulosin (300 nM) zugegeben. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von n=5 Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der Kontroll-, als auch der Tamsulosin-Gruppe zugeführt wurde.

### 4.3 Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-1

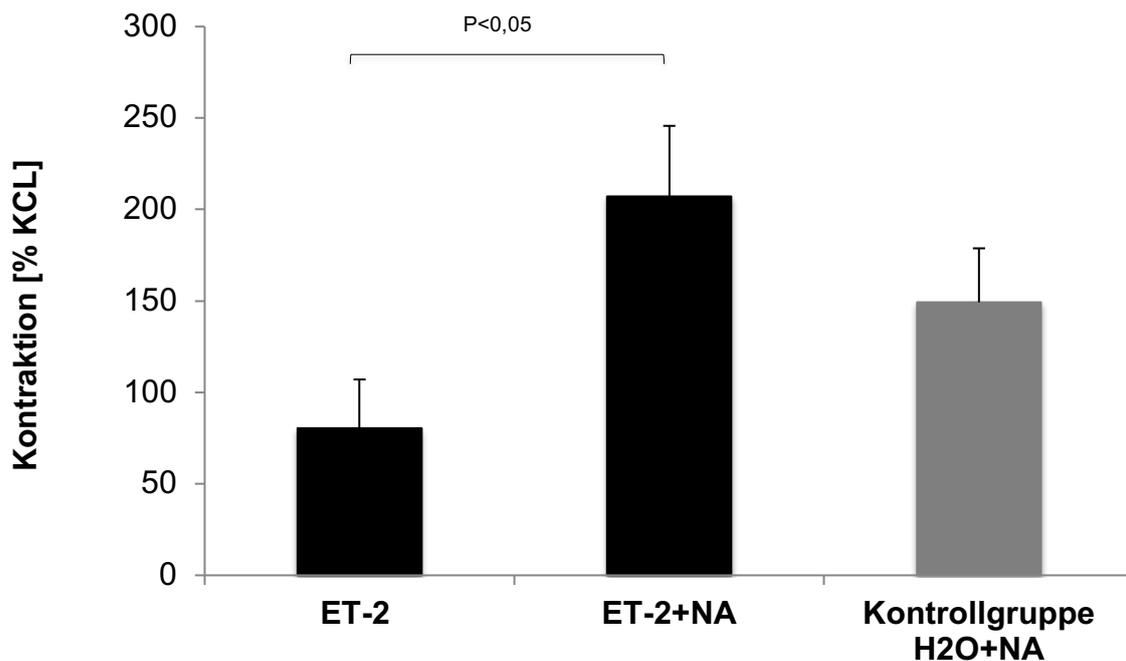
ET-1 (3  $\mu$ M) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von Noradrenalin im Mittel Kontraktionen von  $88,2 \pm 25,6$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 9). Nach Zugabe von Noradrenalin (100  $\mu$ M) betrug die Kontraktion im Mittel  $147,1 \pm 25,0$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit nicht signifikant ( $p=0,06$ ) höher als der vorherige durch ET-1 induzierte Kontraktionszustand (Abb. 9). In Kontroll-Kanäle in denselben Experimenten, in denen Gewebe derselben Prostata verwendet wurden, unterschied sich eine maximale Noradrenalin-induzierte Kontraktion weder von den Kontraktionszuständen in den Kombinations-Kanälen ( $144,1 \pm 25,9$  % der KCl-induzierten Kontraktionen) noch unterschied sie sich signifikant von den Kontraktionen nach alleiniger Gabe von ET-1 ( $p=0,16$ ) (Abb. 9).



**Abbildung 9:** Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-1. Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch ET-1 (3  $\mu$ M) (ET-1), Noradrenalin (100  $\mu$ M) (NA) oder nach Zugabe von Noradrenalin nach vorheriger Kontraktion mit ET-1. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=5$  Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der ET-1/ET-1+NA-Gruppe, als auch der Kontrollgruppe H<sub>2</sub>O+NA zugeführt wurde.

#### 4.4 Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-2

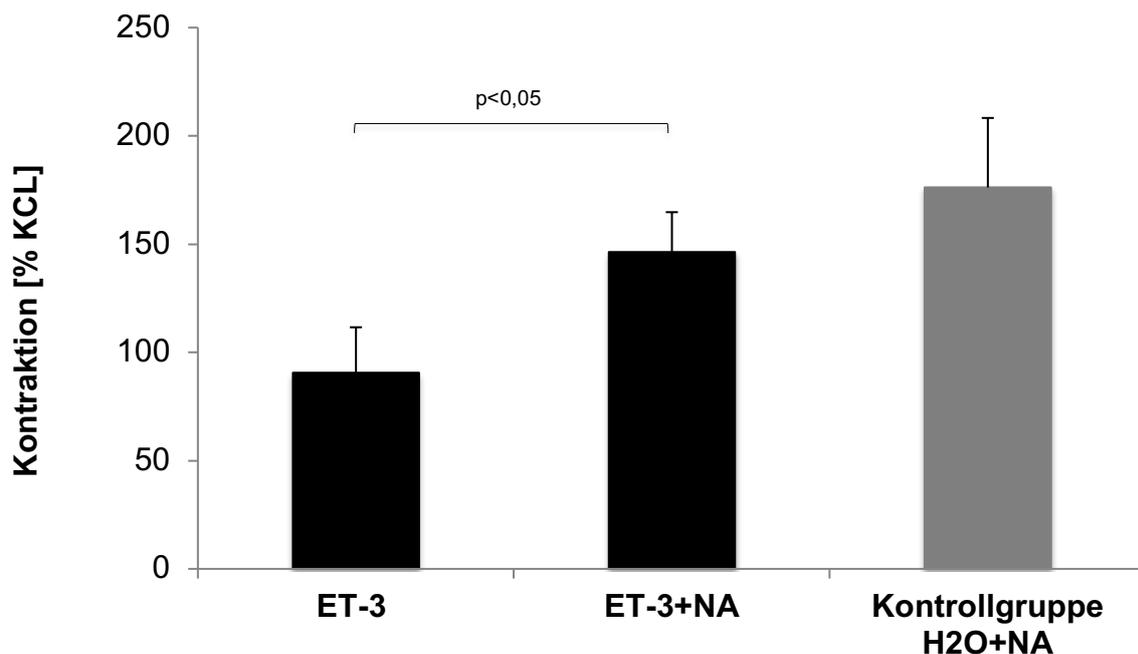
ET-2 (3  $\mu\text{M}$ ) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von Noradrenalin im Mittel Kontraktionen von  $80,5 \pm 26,6$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 10). Nach Zugabe von Noradrenalin (100  $\mu\text{M}$ ) betrug die Kontraktion im Mittel  $207,2 \pm 38,5$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit signifikant höher als der vorherige, durch ET-2 induzierte Kontraktionszustand ( $p=0,003$ ) (Abb. 10). In Kontroll-Kanäle in denselben Experimenten, in denen Gewebe derselben Prostatae verwendet wurden, induzierte Noradrenalin im Mittel maximale Kontraktionen von  $149,3 \pm 29,5\%$  der KCl-induzierten Kontraktionen. Die erzielten Kontraktionen in den Kombinations-Kanälen (ET-2 und Noradrenalin) unterschieden sich nicht signifikant von den Kontraktionszuständen in den Kontroll-Kanälen (Abb. 10). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den durch Noradrenalin ausgelösten und den durch ET-2 ausgelösten Kontraktionen ( $p=0,12$ ).



**Abbildung 10:** Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-2. Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch ET-2 (3  $\mu\text{M}$ ) (ET-2), Noradrenalin (100  $\mu\text{M}$ ) (NA) oder nach Zugabe von Noradrenalin nach vorheriger Kontraktion mit ET-2. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=5$  Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der ET-2/ET-2+NA-Gruppe, als auch der Kontrollgruppe  $\text{H}_2\text{O}+\text{NA}$  zugeführt wurde.

#### 4.5 Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-3

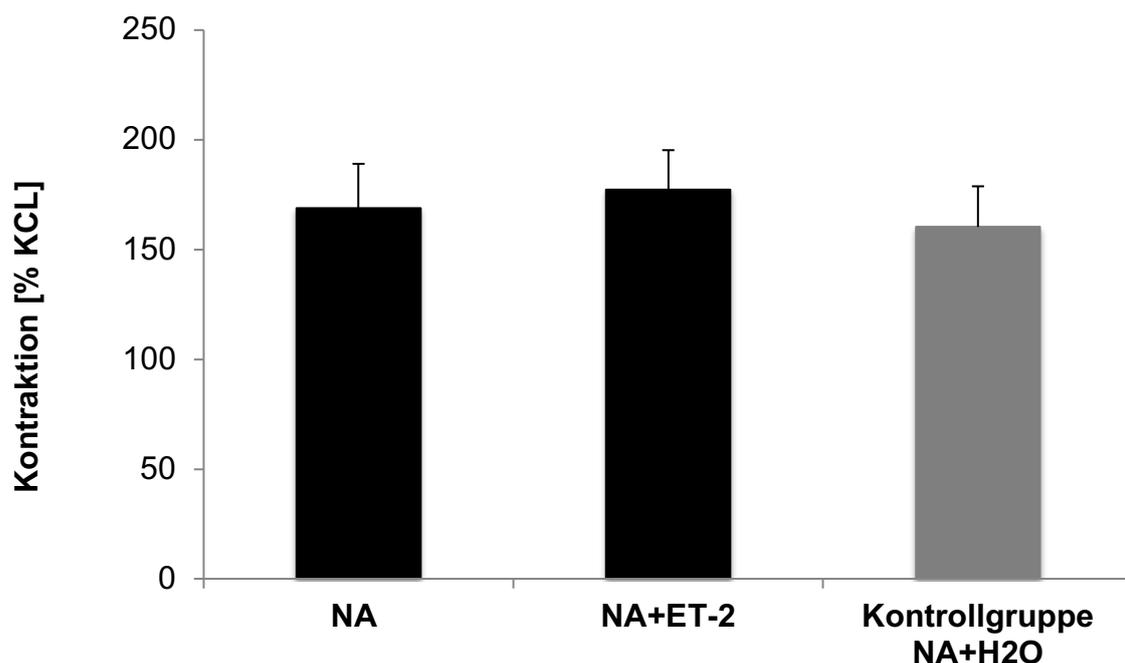
ET-3 (3  $\mu\text{M}$ ) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von Noradrenalin im Mittel Kontraktionen von  $90,7 \pm 20,9$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 11). Nach Zugabe von Noradrenalin (100  $\mu\text{M}$ ) betrug die Kontraktion im Mittel  $146,3 \pm 18,5$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit signifikant ( $p=0,002$ ) höher als der vorherige, durch ET-3 induzierte Kontraktionszustand (Abb. 11). In Kontroll-Kanälen in denselben Experimenten, in denen Gewebe derselben Prostatae verwendet wurden, induzierte Noradrenalin im Mittel maximale Kontraktionen von  $176,2 \pm 32,1$  % der KCl-induzierten Kontraktionen. Diese, durch Noradrenalin induzierten Kontraktionen, zeigten sich nicht signifikant unterschiedlich zu den Kontraktionszuständen nach kombinierter Gabe von ET-3 und Noradrenalin (Abb. 11). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den durch Noradrenalin ausgelösten und den durch ET-3 ausgelösten Kontraktionen ( $p=0,06$ ).



**Abbildung 11:** Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-3. Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch ET-3 (3  $\mu\text{M}$ ) (ET-3), Noradrenalin (100  $\mu\text{M}$ ) (NA) oder nach Zugabe von Noradrenalin nach vorheriger Kontraktion mit ET-3. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=5$  Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der ET-3/ET-3+NA-Gruppe, als auch der Kontrollgruppe H<sub>2</sub>O+NA zugeführt wurde.

#### 4.6 Endothelin-2-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Noradrenalin

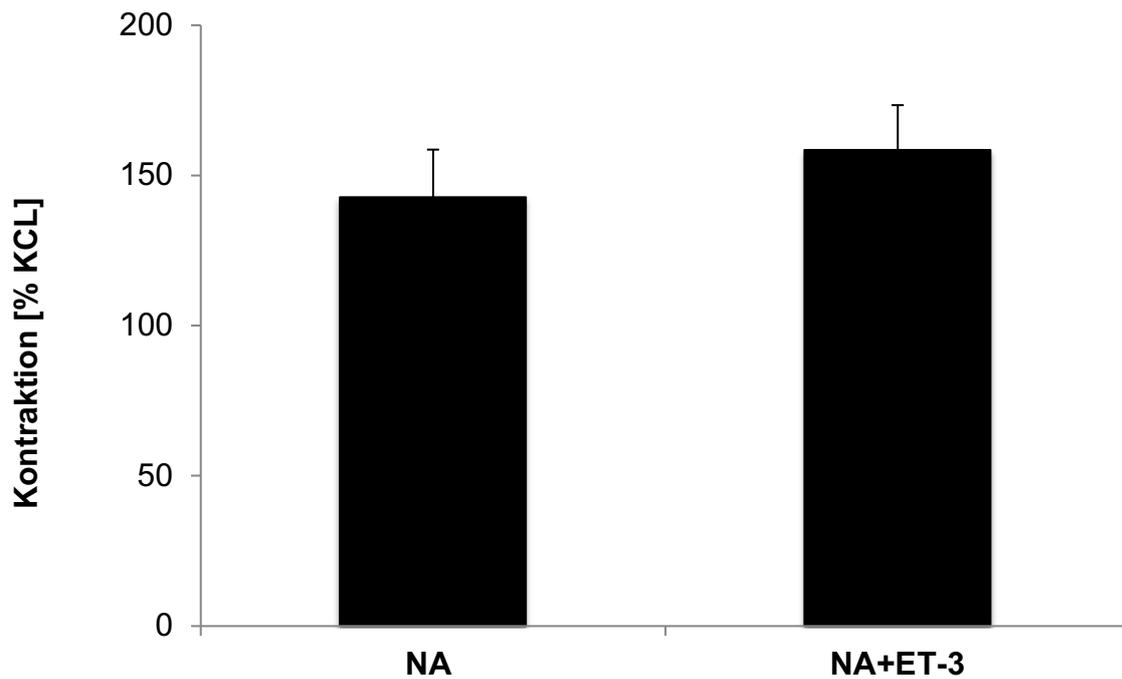
Noradrenalin (100  $\mu\text{M}$ ) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von ET-2 im Mittel Kontraktionen von  $168,9 \pm 17,1$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 12). Nach Zugabe von ET-2 (3  $\mu\text{M}$ ) betrug die Kontraktion im Mittel  $177,4 \pm 15,1$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit nicht signifikant höher als der vorherige, durch Noradrenalin induzierte Kontraktionszustand (Abb. 12). In Kontroll-Kanälen in denselben Experimenten, in denen Gewebe derselben Prostatae verwendet wurden, induzierte Noradrenalin im Mittel maximale Kontraktionen von  $160,4 \pm 15,6$  % der KCl-induzierten Kontraktionen (Abb. 12). Die Kontroll-Kanäle unterschieden sich im Kontraktionsniveau nicht von den Versuchs-Kanälen und eine Zugabe von ET-2 verursachte im Vergleich zum Lösungsmittel keine signifikante Kontraktionssteigerung nach vorheriger Kontraktion durch Noradrenalin. (Abb. 12). An dieser Stelle sei angemerkt, dass äquivalente Versuche mit ET-1 bereits in einer vorangehenden Doktor-Arbeit angefertigt, und hier daher nicht wiederholt wurden [215].



**Abbildung 12:** Endothelin-2-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Noradrenalin. Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch Noradrenalin (100  $\mu\text{M}$ ) (NA), ET-2 (3  $\mu\text{M}$ ) (ET-2) oder nach Zugabe von ET-2 nach vorheriger Kontraktion mit Noradrenalin. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=7$  Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der NA/NA+ET-2-Gruppe, als auch der Kontrollgruppe NA+H<sub>2</sub>O zugeführt wurde.

#### 4.7 Endothelin-3-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Noradrenalin

Noradrenalin (100  $\mu\text{M}$ ) löste in dieser Versuchsreihe im Mittel Kontraktionen von  $142,7 \pm 12,6$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 13). Nach Zugabe von ET-3 (3  $\mu\text{M}$ ) betrug die Kontraktion im Mittel  $158,4 \pm 11,8$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit nicht signifikant höher als der vorherige, durch NA induzierte Kontraktionszustand (Abb. 13).

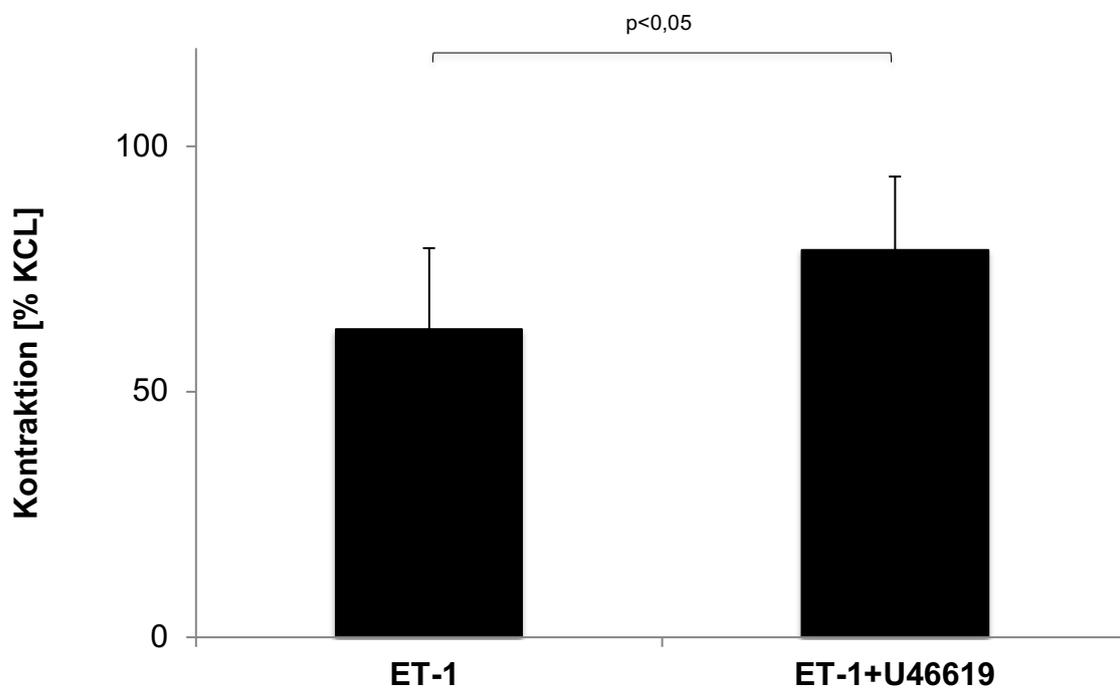


**Abbildung 13:** ET-3-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Noradrenalin.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch Noradrenalin (100  $\mu\text{M}$ ) (NA) oder nach Zugabe von ET-3 (3  $\mu\text{M}$ ) (ET-3) nach vorheriger Kontraktion mit Noradrenalin. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=8$  Patienten (MW  $\pm$  SEM).

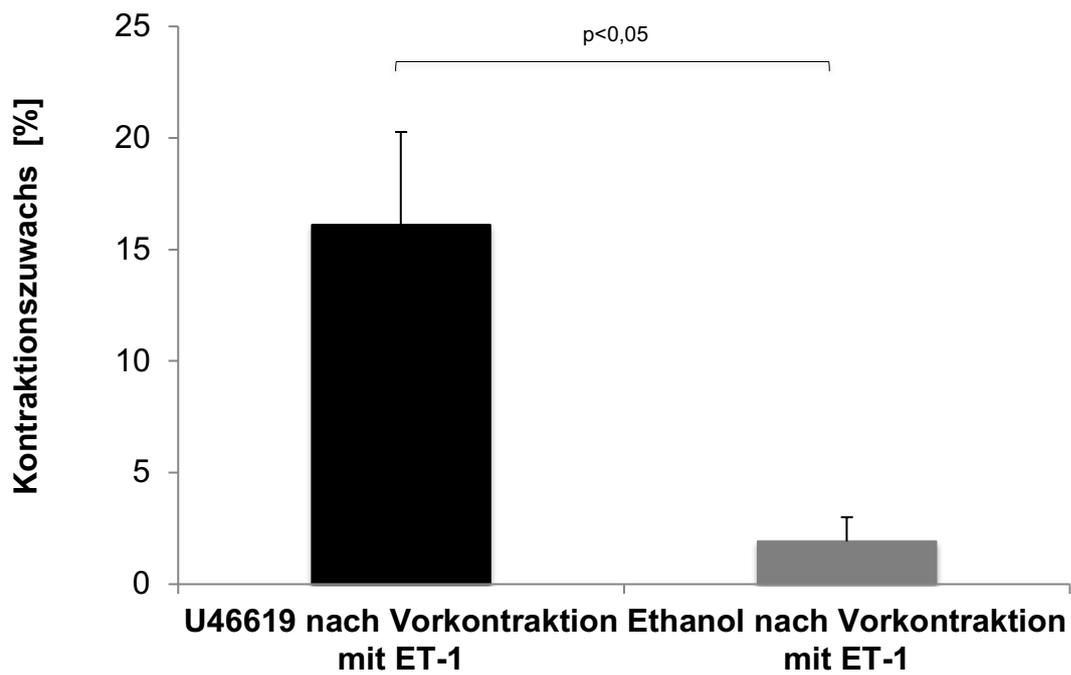
#### 4.8 U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-1

ET-1 (3  $\mu$ M) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von U46619 im Mittel Kontraktionen von  $62,8 \pm 18,0$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 14). Nach Zugabe von U46619 (10  $\mu$ M) betrug die Kontraktion im Mittel  $78,9 \pm 16,4$  % der KCl-induzierten Kontraktion und stellte damit einen signifikanten Unterschied zwischen den Kontraktionszuständen nach ET-1 alleine und späterer Zugabe von U46619 dar ( $p=0,03$ ) (Abb. 14). Ebenso zeigte sich der Kontraktionszuwachs nach Hinzupipettieren von U46619 bei vorheriger ET-1 Kontraktion signifikant größer ( $p=0,02$ ) als in den Kontroll-Kanälen, in welche anstatt U46619 das entsprechende Volumen an Lösungsmittel (Ethanol) zugegeben wurde (Abb. 15).



**Abbildung 14:** U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-1.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch ET-1 (3  $\mu$ M) (ET-1) oder bei Zugabe von U46619 (10  $\mu$ M) nach vorheriger Kontraktion mit ET-1. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=5$  Patienten (MW  $\pm$ SEM).

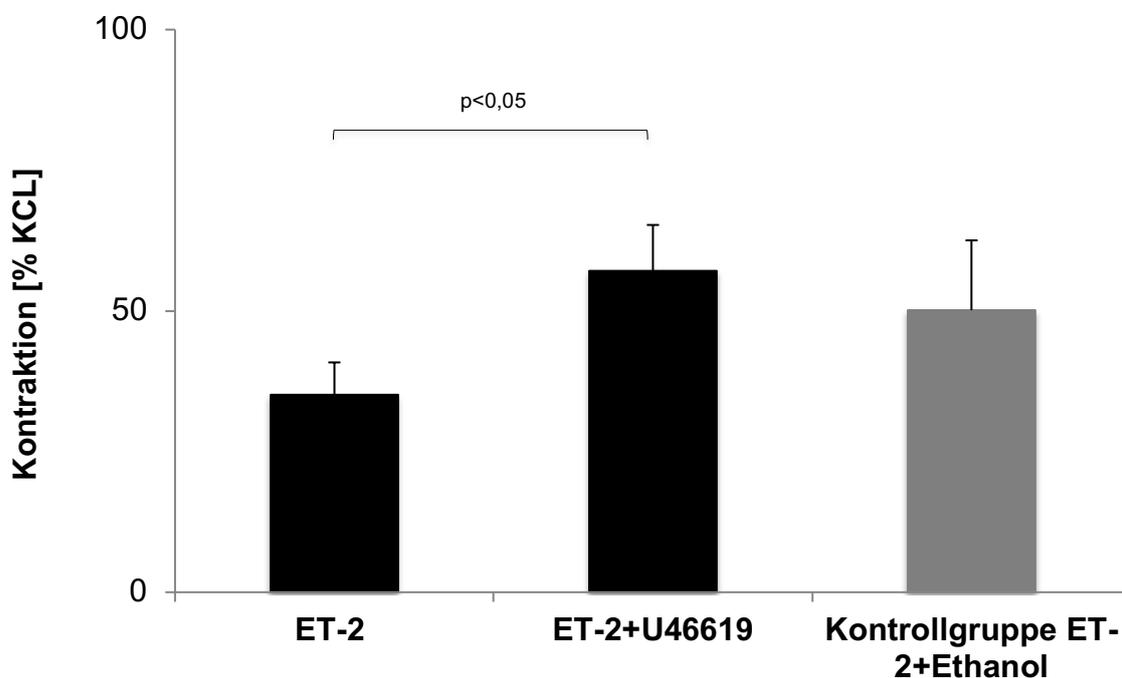


**Abbildung 15:** Vergleich des prozentualen Kontraktionszuwachses zwischen U46619 und Ethanol nach vorangegangener Kontraktion mit Endothelin-1.

Kontraktionszuwachs in humanem Prostatagewebe in Bezug zu vorheriger Kontraktion mit ET-1 (3  $\mu$ M) (ET-1). Prozentuale Änderung der Kontraktion nach weiterer Zugabe von U46619 (10  $\mu$ M) oder Lösungsmittel (Ethanol). Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=5$  Patienten (MW  $\pm$ SEM).

#### 4.9 U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-2

ET-2 (3  $\mu\text{M}$ ) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von U46619 im Mittel Kontraktionen von  $35,1 \pm 6,2$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 16). Nach Zugabe von U46619 (10  $\mu\text{M}$ ) betrug die Kontraktion im Mittel  $57,1 \pm 9,0$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit signifikant ( $p=0,03$ ) höher als der vorherige, durch ET-2 induzierte Kontraktionszustand (Abb. 16). Der Kontraktionszuwachs nach Hinzupipettieren von U46619 bei vorheriger ET-2 Kontraktion zeigte sich zudem signifikant höher ( $p=0,001$ ) als in den Kontroll-Kanälen, in welche anstatt U46619 das entsprechende Volumen an Lösungsmittel (Ethanol) zugegeben wurde.

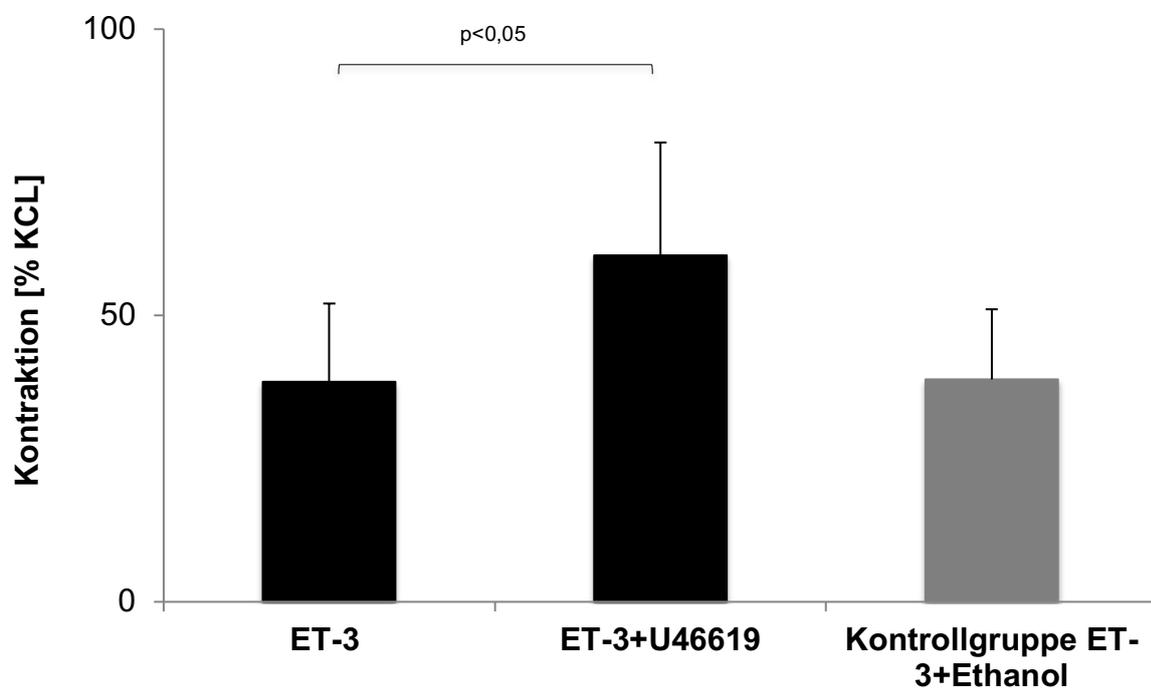


**Abbildung 16:** U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-2.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch ET-2 (3  $\mu\text{M}$ ) (ET-2) oder nach Zugabe von U46619 (10  $\mu\text{M}$ ) nach vorheriger Kontraktion mit ET-2. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=5$  Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der ET-2/ET-2+U46619-Gruppe, als auch der Kontrollgruppe ET-2+Ethanol zugeführt wurde.

#### 4.10 U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-3

ET-3 (3  $\mu\text{M}$ ) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von U46619 im Mittel Kontraktionen von  $38,4 \pm 13,7$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 17). Nach Zugabe von U46619 (10  $\mu\text{M}$ ) betrug die Kontraktion im Mittel  $60,5 \pm 19,7$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit signifikant ( $p=0,02$ ) höher als der vorherige, durch ET-3 induzierte Kontraktionszustand (Abb. 17). Auch zeigte sich der Kontraktionszuwachs bei vorheriger ET-3 Kontraktion nach Hinzupipettieren von U46619 signifikant größer ( $p=0,02$ ) als in den Kontroll-Kanälen, in welche anstatt U46619 das entsprechende Volumen an Lösungsmittel (Ethanol) zugegeben wurde.

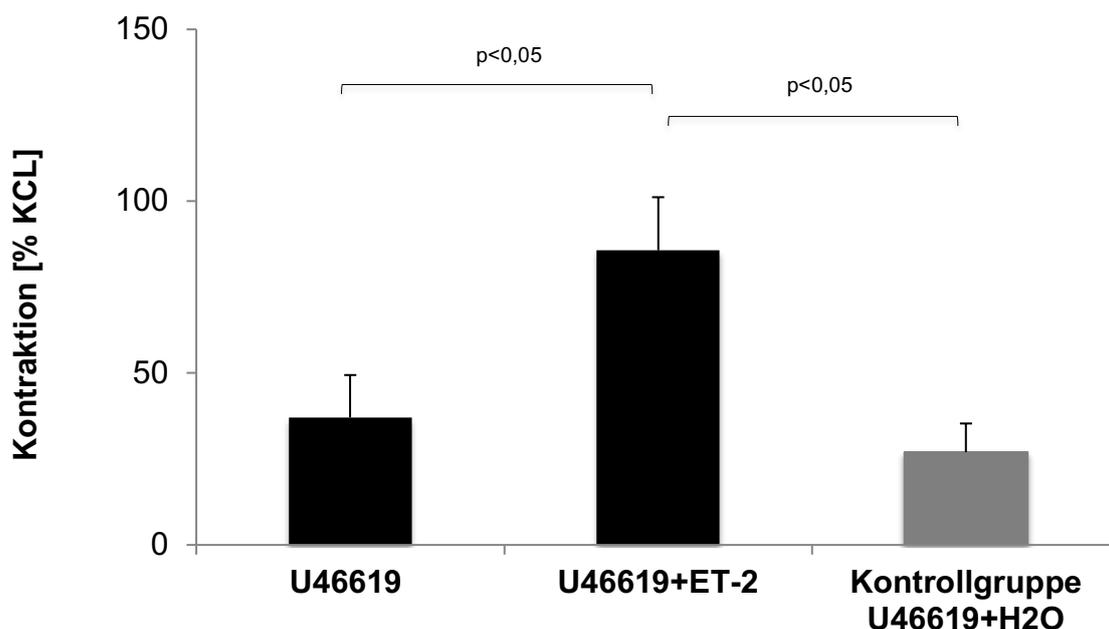


**Abbildung 17:** U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-3.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch ET-3 (3  $\mu\text{M}$ ) (ET3) oder nach Zugabe von U46619 (10  $\mu\text{M}$ ) nach vorheriger Kontraktion mit ET-3. Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=5$  Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der ET-3/ET-3+U46619-Gruppe, als auch der Kontrollgruppe ET-3+Ethanol zugeführt wurde.

#### 4.11 Endothelin-2-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit U46619

U46619 (10  $\mu$ M) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von ET-2 im Mittel Kontraktionen von  $37,1 \pm 13,5$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 18). Nach Zugabe von ET-2 (3  $\mu$ M) betrug die Kontraktion im Mittel  $85,7 \pm 16,9$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit signifikant ( $p=0,01$ ) höher als der vorherige, durch U46619 induzierte Kontraktionszustand (Abb. 18). In Kontroll-Kanälen in denselben Experimenten, in denen Gewebe derselben Prostata verwendet wurden, induzierte U46619 mit dem entsprechenden Lösungsmittel (Ethanol) im Mittel maximale Kontraktionen von  $27,0 \pm 9,1$  % der KCl-induzierten Kontraktionen (Abb. 18). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich die Kontraktionen in den Kanälen mit kombinierter Gabe von U46619 und ET-2 sowohl im absoluten Kontraktionsniveau ( $p=0,02$ ), als auch im prozentuellen Kontraktionszuwachs ( $p=0,002$ ) signifikant höher (Abb. 18). An dieser Stelle sei angemerkt, dass äquivalente Versuche mit ET-1 bereits in einer vorangehenden Doktor-Arbeit angefertigt und hier daher nicht wiederholt wurden [215].

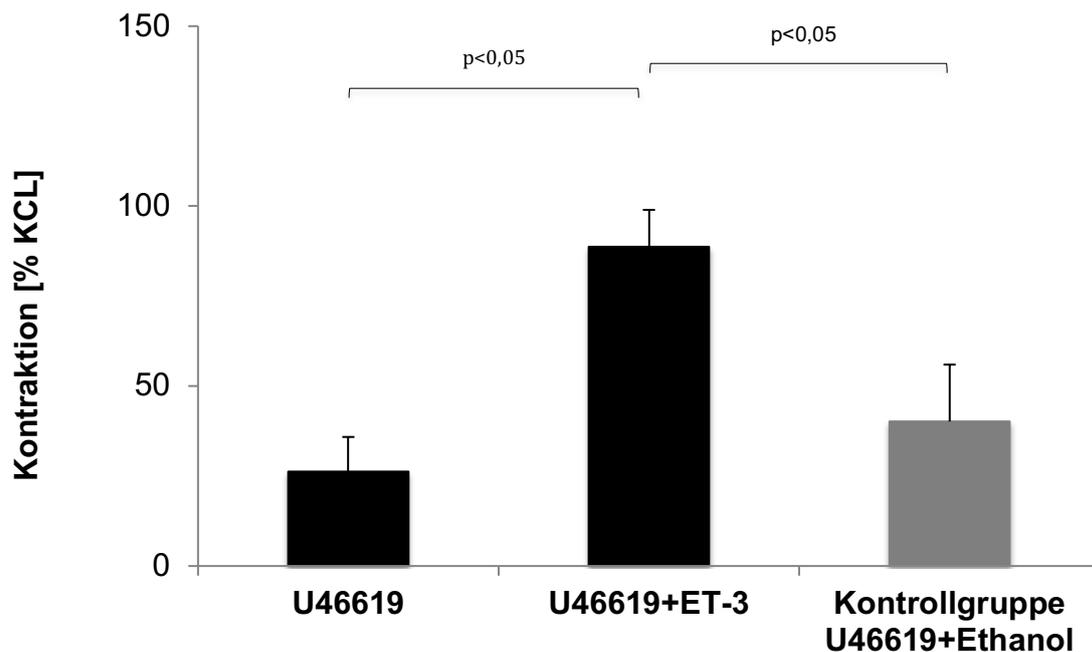


**Abbildung 18:** Endothelin-2-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit U46619.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch U46619 (10  $\mu$ M) oder nach Zugabe von ET-2 (3  $\mu$ M) (ET-2) nach vorheriger Kontraktion mit U46619 (10  $\mu$ M). Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=5$  Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der U46619/U46619+ET-2-Gruppe, als auch der Kontrollgruppe U46619+ H<sub>2</sub>O zugeführt wurde.

#### 4.12 Endothelin-3-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit U46619

U46619 (10  $\mu$ M) löste in dieser Versuchsreihe vor der Zugabe von ET-3 im Mittel Kontraktionen von  $26,2 \pm 9,6$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 19). Nach Zugabe von ET-3 (3  $\mu$ M) betrug die Kontraktion im Mittel  $88,7 \pm 10,2$  % der KCl-induzierten Kontraktion und war damit signifikant ( $p=0,001$ ) höher als der vorherige, durch U46619 induzierte Kontraktionszustand (Abb. 19). In Kontroll-Kanälen in denselben Experimenten, in denen Gewebe derselben Prostatae verwendet wurden, induzierte U46619 und das hinzupipettierte Lösungsmittel (Ethanol) im Mittel maximale Kontraktionen von  $40,2 \pm 15,8$  % der KCl-induzierten Kontraktionen (Abb. 19). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich die Kontraktionen in den Kanälen mit kombinierter Gabe von U46619 und ET-3 sowohl im absoluten Kontraktionsniveau ( $p=0,03$ ), als auch im prozentuellen Kontraktionszuwachs ( $p<0,001$ ) signifikant höher (Abb. 19).

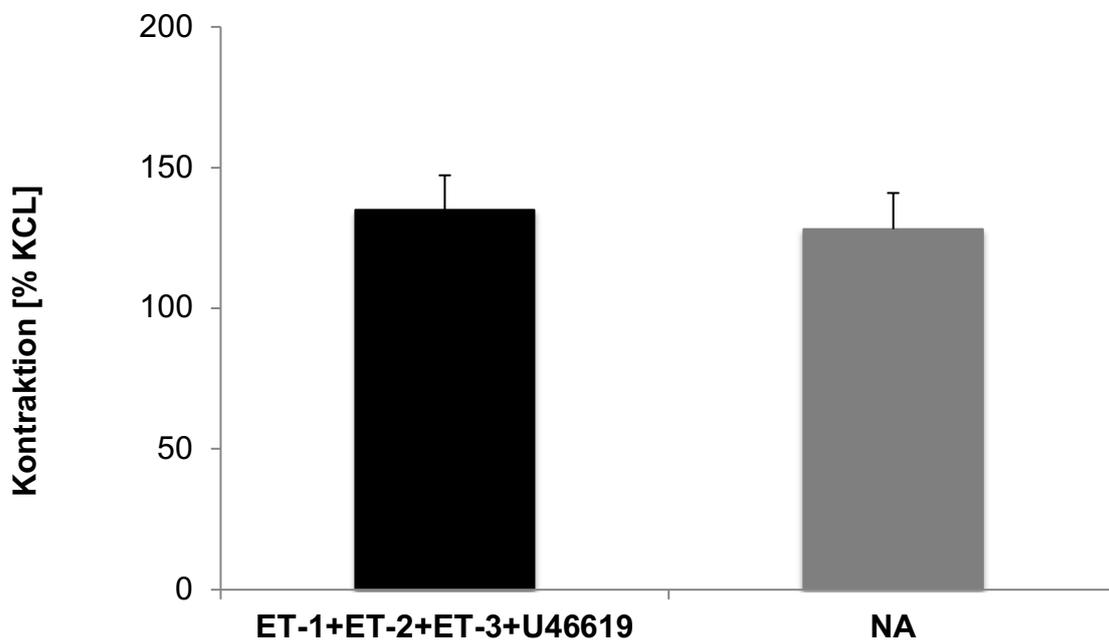


**Abbildung 19:** Endothelin-3-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit U46619.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch U46619 (10  $\mu$ M), oder nach Zugabe von ET-3 (3  $\mu$ M) (ET-3) nach vorheriger Kontraktion mit U46619 (10  $\mu$ M). Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von  $n=6$  Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata sowohl der U46619/U46619+ET-3-Gruppe, als auch der Kontrollgruppe U46619+Ethanol zugeführt wurde.

#### 4.13 Kontraktionen bei gleichzeitiger Stimulation mit Endothelin-1, -2, und -3 sowie U46619

Die gleichzeitige Zugabe von ET-1 (3  $\mu$ M), ET-2 (3  $\mu$ M), ET-3 (3  $\mu$ M) und U46619 (10  $\mu$ M) löste in dieser Versuchsreihe im Mittel Kontraktionen von  $134,9 \pm 12,4$  % der KCl-induzierten Kontraktion aus (Abb. 20). In Kontroll-Kanälen in denselben Experimenten, in denen Gewebe derselben Prostatae verwendet wurden, induzierte Noradrenalin im Mittel maximale Kontraktionen von  $128,1 \pm 12,8$ % der KCl-induzierten Kontraktionen (Abb. 20). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden.



**Abbildung 20:** Kontraktionen bei gleichzeitiger Stimulation mit ET-1, ET-2 und ET-3 sowie U46619.

Kontraktionen von humanem Prostatagewebe durch gleichzeitige Zugabe von ET-1 (3  $\mu$ M) (ET-1), ET-2 (3  $\mu$ M) (ET-2), ET-3 (3  $\mu$ M) (ET-3) und U46619 (10  $\mu$ M), bzw. nur durch Noradrenalin (100  $\mu$ M) (NA). Gezeigt sind Ergebnisse von Experimenten mit Prostatae von n=5 Patienten (MW  $\pm$ SEM), wobei Gewebe aus jeder Prostata beiden Gruppen zugeführt wurde.

## 5 Diskussion

Miktionsbeschwerden auf Grund einer BPH betreffen beträchtliche Teile der männlichen Bevölkerung [124]. Die Prävalenz nimmt dabei mit dem Alter zu, so dass zumindest in den westlichen Industrienationen große Teile der alternden männlichen Bevölkerung betroffen sind [124], [230]. Daher und auf Grund der demographischen Bevölkerungsentwicklung mit einem zunehmenden Anteil der älteren Bevölkerung, wird diese Problematik weiterhin stark an Bedeutung gewinnen [114]. Verursacht werden diese Symptome durch eine Verengung der Harnröhre, welche durch einen erhöhten glattmuskulären Tonus in der hyperplastischen Prostata bedingt sein kann [14]. Die Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur wird durch  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren, aber auch durch ET-1 und TXA<sub>2</sub> ausgelöst [14]. In der Grundlagenforschung und der medikamentösen Therapie der BPH-bedingten LUTS steht die  $\alpha_1$ -adrenerge Kontraktion traditionell im Fokus, während den nicht-adrenergen Mediatoren der Prostatakontraktion weniger Aufmerksamkeit zugestanden wurde [12], [14], [231]. Option der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie Prostata-bedingter LUTS sind nach wie vor  $\alpha_1$ -Blocker [12]. Die Verabreichung von  $\alpha_1$ -Blockern verursacht eine glattmuskuläre Relaxation in der Prostata und kann durch eine Erweiterung der Harnröhre zu einer nachfolgenden Verbesserung von Blasenentleerung und Symptomen führen [12], [14], [232]. Die Ausgaben für  $\alpha_1$ -Blocker sind immens [208]. Jedoch ist die Effektivität der  $\alpha_1$ -Blocker, wie bereits ausführlich beschrieben, erstaunlich begrenzt und nur geringfügig unterschiedlich zu Placebos [12]–[16]. Auf Grund der schlechten Balance zwischen Effektivität und Nebenwirkungen, zeigen sich zahlreiche Patienten enttäuscht, was zu enormen Abbruchraten führt (65 % Abbrüche im ersten Jahr nach Erstverschreibung) [209], [211]. Die geringe Adhärenz wiederum stellt einen Risikofaktor für Komplikationen, Krankenhausaufenthalte und Operationen dar [209]. Neue Optionen mit höherer Effektivität wären daher sowohl aus Sicht der Patienten als auch der behandelnden Ärzte wünschenswert. Voraussetzungen für die Entwicklung zukünftiger Optionen mit verbesserter Effektivität sind zum einen ein adäquates Verständnis der Mechanismen der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata und zum anderen die Identifizierung neuer Angriffspunkte. Jüngste Ergebnisse verschiedener Studien zeigten neue Mechanismen und neue Angriffspunkte auf, über die sich die glattmuskuläre Kontraktion in der Prostata hemmen lässt [10], [11], [228], [233]–[235]. Gleichzeitig demonstrierte dies jedoch auch, dass sich die Regulation der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata komplexer darstellt, als bislang angenommen und, entgegen früherer Annahmen, nur sehr unvollständig verstanden ist.

In den hier präsentierten Experimenten wurden Kontraktionen humaner Prostatagewebe durch aufeinanderfolgende Zugabe verschiedener kontraktiler Agonisten ausgelöst. Die Arbeit zeigt das Zusammenwirken und die gegenseitige Beeinflussung der verschiedenen, auf den Prostatatonus wirkenden Mediatoren und gibt somit weitere Aufschlüsse über die Zusammensetzung des glattemuskulären Tonus der Prostata.

### **5.1 Erkenntnisse aus den Ergebnissen dieser Arbeit**

Folgende Erkenntnisse lassen sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit ableiten:

1. ET-2 und ET-3 lösen konzentrations-abhängige Kontraktionen am Prostatagewebe aus. Diese Kontraktionen lassen sich durch  $\alpha_1$ -Blocker wie Tamsulosin nicht hemmen.
2.  $\alpha_1$ -adrenerge Mediatoren wie Noradrenalin können eine durch Endotheline ausgelöste maximale Kontraktion an der glatten Muskulatur der Prostata zum Teil weiter verstärken. In umgekehrter Reihenfolge lässt sich ein  $\alpha_1$ -adrenerg induziertes, maximales Kontraktionsniveau durch Endotheline jedoch nicht weiter erhöhen.
3. Nicht-adrenerge Mediatoren wie TXA<sub>2</sub> und die Endotheline zeigen in paralleler Wirkung (teil-)additive Effekte auf den Kontraktionszustand der glatten Muskulatur der Prostata.
4. Nicht-adrenerge Mediatoren erreichen zusammen ein Kontraktionsmaximum, das zumindest ebenso hoch ausfällt wie das einer  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktion.
5. ET-1, ET-2 und ET-3 lösen Kontraktionen aus, welche sich in ihrer Stärke nicht signifikant von Noradrenalin-induzierten Kontraktionen an Prostatagewebe der selben Prostatae unterscheiden.

### **5.2 Erläuterung der Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Experimentreihen erläutert und die sich daraus jeweils resultierenden Aussagen diskutiert.

#### **5.2.1 $\alpha_1$ -Blocker-unabhängige Wirkung von Endothelinen an Prostatagewebe**

Die hier gemachten Beobachtungen zeigen, dass ET-2 und ET-3 konzentrations-abhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe verursachen und, dass diese

sich nicht durch den  $\alpha_1$ -Blocker Tamsulosin hemmen lassen. Analoge Ergebnisse für ET-1 konnten bereits in früheren Untersuchungen gezeigt werden [236]. Tamsulosin ist zumindest in Deutschland der vermutlich am weitesten verbreitete  $\alpha_1$ -Blocker, der zur Behandlung BPH-bedingter Miktionsbeschwerden eingesetzt wird [12], [208]. In den hier vorgestellten Experimenten wurde Tamsulosin in einer Konzentration von 300 nM verwendet. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die hier verwendete Konzentration zu niedrig war, um eine Hemmung der Endothelin-induzierten Kontraktionen herbeizuführen. Tatsächlich führte dieselbe Konzentration in Organbadversuchen zu vollständigen Hemmungen der Noradrenalin-induzierten Kontraktionen und zu teilweise signifikanten Hemmungen einer durch elektrische Feldstimulation (EFS) induzierten Kontraktion [228], [237]. Daher ist anzunehmen, dass die Endothelin-induzierten Kontraktionen resistent gegenüber Tamsulosin sind. In Anbetracht der hohen Spezifität des Antagonisten mag dies zwar wenig überraschend sein, wurde jedoch bisher nie überprüft. Im Labor des Promovenden konnte kürzlich gezeigt werden, dass ein zuvor für spezifisch gehaltener TXA<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonist (Picotamid) keineswegs wie vorher angenommen spezifisch agiert, sondern neben TXA<sub>2</sub>-induzierten Kontraktionen auch  $\alpha_1$ -adrenerge und Endothelin-induzierte Kontraktionen hemmte [9], [227]. Für Tamsulosin scheint ein solches Verhalten nicht zuzutreffen.

### **5.2.2 Auswirkungen einer gleichzeitigen Stimulierung mit $\alpha_1$ -adrenergen Mediatoren und Endothelinen auf den Tonus der Prostata**

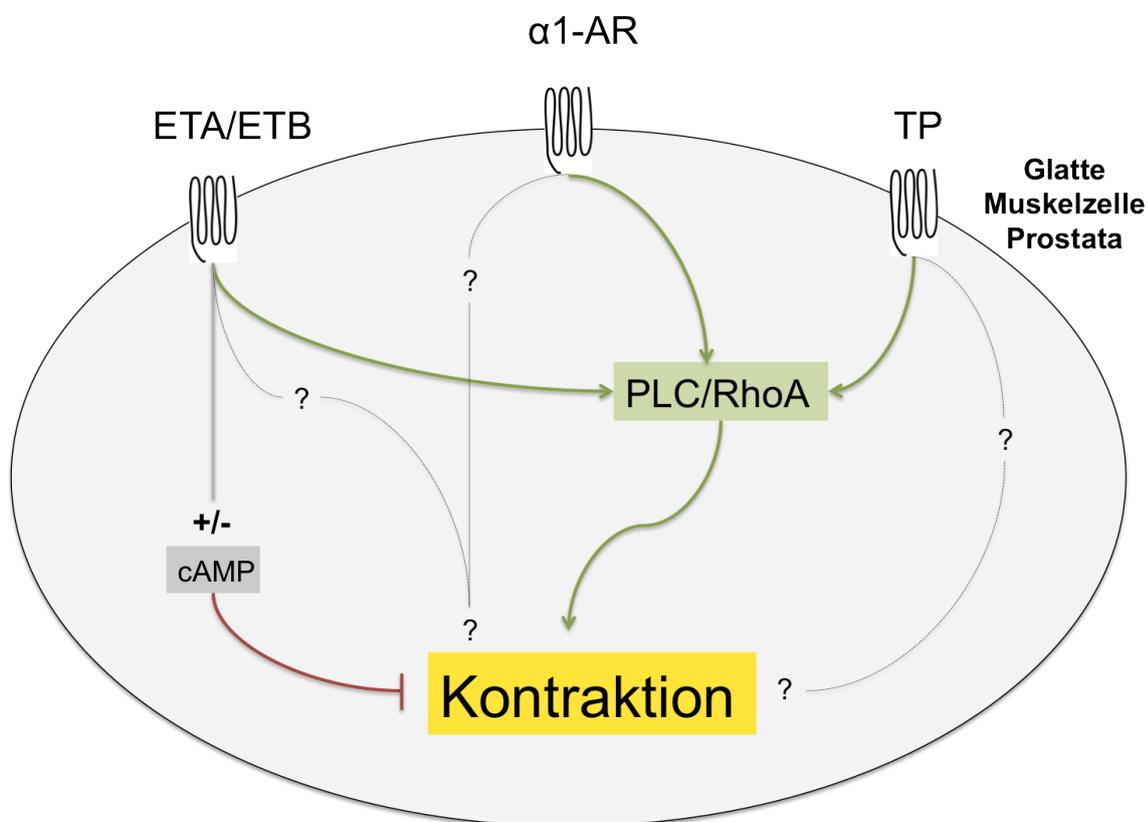
Eine durch die Endotheline ausgelöste maximale Kontraktion an der glatten Muskulatur der Prostata lässt sich durch  $\alpha_1$ -adrenerge Mediatoren teilweise weiter verstärken. Im Detail zeigten sich nach Zugabe von Noradrenalin bei Vorkontraktion durch ET-2 bzw. durch ET-3 signifikante Tonuserhöhungen. Eine Vorkontraktion durch ET-1 ließ sich jedoch nicht signifikant erhöhen. Der jeweils erreichte Gesamttonus in den Kombinations-Kanälen unterschied sich nicht vom Kontraktionsniveau einer alleinigen Stimulation durch Noradrenalin in den Kontrollkanälen. In umgekehrter Reihenfolge konnte eine maximale  $\alpha_1$ -adrenerg ausgelöste Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata durch Endotheline nicht weiter verstärkt werden. Es zeigte sich weder ein Kontraktionszuwachs durch Zugabe von ET-2 noch durch Zugabe von ET-3 in den Kombinations-Kanälen. Ergänzend konnte in Voruntersuchungen auch ein Noradrenalin induziertes Kontraktionsniveau durch ET-1 nicht weiter erhöht werden [215]. Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass ein maximaler Tonus der Prostatamuskulatur existiert, welcher in diesen Experimenten durch Noradrenalin, durch die Kombination von Endothelinen und Noradrenalin sowie zumindest teilweise nur durch Endotheline (ET-1) erzielt wurde. Im

Weiteren konnte in den hier durchgeführten Versuchsreihen zum ersten Mal gezeigt werden, dass sich im kontrollierten Versuchsaufbau das maximale Kontraktionsniveau zwischen einer Noradrenalin Kontraktion und einer Kontraktion, ausgelöst durch ET-1 bzw. ET-2 bzw. ET-3, nicht signifikant unterscheidet.

### **5.2.3 Auswirkungen einer gleichzeitigen Stimulierung mit TXA<sub>2</sub> und Endothelinen auf den Tonus der Prostata**

TXA<sub>2</sub> kann eine durch die Endotheline verursachte Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata signifikant verstärken. Im Detail konnte U46619 in den Kombinations-Kanälen das Kontraktionsniveau einer ET-1, ET-2 und ET-3 induzierten Kontraktion signifikant mehr erhöhen als das entsprechende Lösungsmittel (Ethanol) in den Kontroll-Kanälen. Umgekehrt lässt sich ebenfalls eine TXA<sub>2</sub> induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata durch Zugabe von Endothelinen signifikant verstärken. Es zeigte sich ein Kontraktionsniveau, welches in den Kombinations-Kanälen nach zusätzlicher Zugabe von ET-2 bzw. ET-3 signifikant höher ausfiel als in den Kontroll-Kanälen. Ergänzend konnte in Voruntersuchungen auch ET-1 eine Vorkontraktion von U46619 signifikant verstärken [215]. Vermittelt wird eine Kontraktion an der humanen Prostata durch TXA<sub>2</sub> über den Thromboxan-A<sub>2</sub>-Rezeptor TP und durch die Endotheline über die Endothelinrezeptoren ETA und ETB [103], [104], [216], [225]. Auf intrazellulärer Ebene teilen sich der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Rezeptor und die Endothelinrezeptoren, wie auch der  $\alpha_1$ -Adrenorezeptor, mit der Stimulierung der Phospholipase C und dem RhoA/Rho-Kinase Signalweg gemeinsame intrazelluläre Signalkaskaden (Abb. 21). Die Endotheline scheinen, auch wenn noch nicht an der humanen Prostata erforscht, aber ebenso über die Stimulierung ihrer Rezeptoren ETA und ETB und konsekutiver Aktivierung der G-Proteine G $\alpha_s$  bzw. G $\alpha_i$ , einen Einfluss auf die cAMP Konzentration zu nehmen [222], [223]. Ein Anstieg an cAMP verursacht im Weiteren eine Stimulierung der MLCP und letztendlich eine Relaxation der glatten Muskulatur (Abb. 21) [195], [197]. Über eine Aktivierung von G $\alpha_i$  und einer anschließend verminderten Produktion von cAMP könnten die Endotheline auf intrazellulärer Ebene somit auf relativ unterschiedliche Weise zu TXA<sub>2</sub> eine weitere Kontraktionsverstärkung erreichen. Dem entgegen steht, dass eine Endothelin verursachte Kontraktion überwiegend über den ETA Rezeptor vermittelt werden soll [225]. Der ETA Rezeptor, welcher neben den G-Proteinen G $\alpha_{q/11}$  und G $\alpha_{12}$  jedoch vielmehr mit G $\alpha_s$  als mit G $\alpha_i$  assoziiert wird, würde hierdurch eher eine Akkumulation an cAMP vermitteln. [220], [222], [223]. Ein Anstieg von cAMP nach Aktivierung des ETA Rezeptors würde somit wahrscheinlicher eine vermehrte Relaxation zur Folge haben und eine Mehrkontraktion durch Endotheline nach Vorkontraktion mit TXA<sub>2</sub> nicht erklären. Damit

bleibt eine unabhängige Wirkung der Endotheline auf den Tonus der glatten Muskulatur der Prostata über eine Beeinflussung der intrazellulären cAMP-Konzentration im Detail unklar. Neben einer möglichen Beeinflussung des cAMP Spiegels sind weitere, noch bisher unbekannte Mechanismen dieser Mediatoren, die unabhängig voneinander einen Kontraktionszuwachs verursachen, durchaus vorstellbar (Abb. 21). Wahrscheinlich naheliegender ist jedoch, dass Endotheline und TXA<sub>2</sub> eine gegenseitige Verstärkung bzw. Ergänzung gemeinsamer intrazellulärer Mechanismen bewirken und somit eine weitere Tonuserhöhung erzielen können.



**Abbildung 21:** Schematische Darstellung einer glatten Muskelzelle der Prostata, mit den kontraktionsvermittelnden Rezeptoren ETA/ETB, α<sub>1</sub>-AR und TP.

Mit der Aktivierung der PLC und des Proteins RhoA teilen alle drei Rezeptoren gleiche intrazelluläre Signalwege, die zu einer Kontraktion führen. Eine Stimulierung der Endothelinrezeptoren ETA und ETB wirkt sich zudem inhibitorisch, aber auch exzitatorisch auf die Synthese von intrazellulärem cAMP aus. Welcher Einfluss überwiegt und ob letztendlich durch eine Anreicherung von cAMP eine vermehrte Relaxation oder durch eine Reduktion des cAMP-Spiegels eine zunehmende Kontraktion resultiert, ist nicht erforscht. Des Weiteren ist auch die Aktivierung noch unbekannter kontraktionsbeeinflussender Mechanismen durch diese drei Rezeptoren möglich.

#### **5.2.4 Kontraktionsstärken $\alpha_1$ -adrenerger und der Kombination nicht-adrenerger Mediatoren im Vergleich**

Die nicht-adrenergen Mediatoren ET-1, ET-2, ET-3 und TXA<sub>2</sub> konnten in Kombination ein Kontraktionsniveau an Prostatagewebe auslösen, welches zumindest genau so hoch ausfiel wie eine durch Noradrenalin ausgelöste maximale Kontraktion. Demnach zeigten die nicht-adrenergen Mediatoren in paralleler Wirkung einen kooperativen, (teil-) additiven Effekt auf den Tonus der glatten Muskulatur der Prostata. Es ist anzunehmen, dass nicht-adrenerge Mediatoren sich in der Wirkung auf den Tonus der Prostatamuskulatur gegenseitig ergänzen können, jedoch hierbei maximal ein Kontraktionsniveau erzielt werden kann, welches in etwa dem einer maximalen  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktion entspricht. Auf eine mögliche gegenseitige Verstärkung gemeinsamer intrazellulärer Mechanismen von TXA<sub>2</sub>, der Endotheline und Noradrenalin (Abb. 21) wurde bereits hingewiesen. Im Hinblick auf das maximale Kontraktionsniveau wäre es aber auch denkbar, dass nach maximaler Aktivierung dieser intrazellulären Kontraktionskaskaden durch einen oder verschiedene Agonisten (bzw. Rezeptoren) die Stimulation mit einem weiteren Agonisten (Rezeptor) keine zusätzliche Aktivierung derselben Kaskaden mehr auslösen kann.

#### **5.2.5 Vergleich der Kontraktionsstärken der Agonisten im kontrollierten Versuchsaufbau**

Im Weiteren konnten in den vorliegenden Untersuchungen erstmals die durch die verschiedenen Agonisten erzielten Kontraktionswerte in einem kontrollierten Versuchsetting direkt miteinander verglichen werden. Diese Vergleiche zeigten, dass zumindest ET-1, ET-2 und ET-3 Kontraktionen auslösten, welche sich in ihrer Stärke nicht signifikant von Noradrenalin-induzierten Kontraktionen an Prostatagewebe der selben Prostatae unterschieden. Bisherige Untersuchungen stellten jeweils nur die Ergebnisse unterschiedlicher Versuchsreihen aus unterschiedlichen Prostatae gegenüber und waren dadurch nur eingeschränkt aussagekräftig. In manchen dieser Studien wurden die Kontraktionswerte in Bezug zu einer KCl induzierten Kontraktion beschrieben und dadurch Fehlerquellen wie die Masse, Größe und das Verhältnis von Stroma zu Drüsen oder dem glattmuskulären Anteil der Prostatastreifen eliminiert. Jedoch muss bei einem, wie in diesen Studien erfolgten nicht kontrollierten Versuchsaufbau, mit weiteren Störvariablen gerechnet werden.

### 5.3 Kernaussagen der Arbeit

Die Kernaussagen dieser Arbeit sind, dass zum einen nicht-adrenerge Mediatoren in paralleler Wirkung teil-additive Effekte auf den Tonus der glatten Muskulatur der Prostata aufweisen. Des Weiteren lässt sich aus den Ergebnissen schlussfolgern, dass durch verschiedene kontraktile Agonisten ein maximales Kontraktionsniveau realisiert werden kann, welches im Anschluss durch weitere Agonisten nicht weiter steigerbar ist. Dieser maximale Tonus lässt sich sowohl alleine durch  $\alpha_1$ -adrenerge Mediatoren, als auch alleine durch nicht-adrenerge Mediatoren bzw. aus einer Kombination beider erzielen. Es konnte gezeigt werden, dass nicht-adrenerge Mediatoren einen glattmuskulären Tonus erreichen können, der mindestens so hoch ausfällt wie ein Tonus ausgelöst durch  $\alpha_1$ -adrenerge Agonisten.

### 5.4 Klinische Relevanz der Ergebnisse und mögliche Konsequenzen

Diese Erkenntnis könnte von herausragender Bedeutung sein. Allein durch Endotheline und  $\text{TXA}_2$  kann derselbe Tonus erzielt werden, der auch durch  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoragonisten induziert wird. Bei selbst vollständiger Hemmung der  $\alpha_1$ -adrenergen Komponente des glattmuskulären Tonus kann demnach ein maximales Kontraktionsniveau der Prostata durch nicht-adrenerge Mediatoren vollständig aufrechterhalten werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Begrenzung der Effektivität der  $\alpha_1$ -Blocker auf 50% und insbesondere auch die hohe Zahl der „non-responder“ (rund ein Drittel der Patienten) auf die Beiträge nicht-adrenerger Mediatoren zum glattmuskulären Tonus in der hyperplastischen Prostata zurückzuführen sind. Es scheint möglich, dass die urethrale Obstruktion und damit die Symptomatik des BPS, trotz Verabreichung von  $\alpha_1$ -Blockern, durch nicht-adrenerge Mediatoren weiterhin bestehen bleibt.

Eine Effektivität, welche die der  $\alpha_1$ -Blocker übersteigt, kann durch medikamentöse Therapien also nur erreicht werden, wenn diese auch nicht-adrenerge Kontraktionen der Prostata parallel zu den  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktionen hemmen. Unter verschiedenen Nebenwirkungen außerhalb des unteren Harntraktes werden insbesondere solche im kardiovaskulären System zu berücksichtigen sein. Tatsächlich wurden bereits Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sowie Endothelin-converting enzyme (ECE) -Inhibitoren im Zusammenhang mit experimentellen LUTS-Therapien in vorklinischen Modellen getestet [104], [238]. Solche Bestrebungen wurden jedoch nicht weiterverfolgt. Möglicherweise auch wegen befürchteter Nebenwirkungen und aufgrund einer oft unterschätzten

Bedeutung der nicht-adrenergen Mediatoren für das BPS. Anstatt jedoch neue Wege einzuschlagen diese Probleme zu beheben, beispielsweise mit einer verbesserten Uroselektivität dieser Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, werden stattdessen seit Jahrzehnten neue  $\alpha_1$ -Blocker entwickelt, mit bestenfalls minimalen Unterschieden [13], [239], [240]. Zuletzt mündete dies in der Zulassung von Silodosin, welches in der EU 2010 zur Behandlung BPO-bedingter Miktionsbeschwerden zugelassen wurde. In seiner Effektivität bestehen keine nennenswerten Unterschiede zu Tamsulosin [241]. Aufgrund geringfügiger Unterschiede im Nebenwirkungsprofil, wurde es jedoch als neue, wertvolle Alternative zu bisherigen  $\alpha_1$ -Blockern angesehen [240].

In den vergangenen Jahren wurden durchaus verschiedene neue Möglichkeiten vorgestellt, wie sich  $\alpha_1$ -adrenerge und nicht-adrenerge Kontraktionen der humanen Prostata mittels einer einzelnen Substanz hemmen lassen. Diese Wirkung zeigten Inhibitoren für Rho-Kinase, p12-aktivierte Kinasen, der Thromboxan- $A_2$ -Rezeptor-Antagonist Picotamid, sowie ein Guanin-Nukleotid-Austausch-Faktor [9], [105], [227], [228], [235]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Nebenwirkungen von Kinase-Inhibitoren, ähnlich wie in der Onkologie, erheblich sein dürften, so dass diese nicht zur LUTS-Behandlung in Frage kommen. Picotamid dagegen dürfte ein realistisch erscheinender Ansatz sein. Bei Picotamid handelt es sich um einen Thromboxan- $A_2$ -Rezeptor-Antagonist, welcher jedoch zumindest im glatten Muskel des unteren Harntraktes wenig spezifisch agiert. Neben den  $TXA_2$ -induzierten Kontraktionen von humanem Prostatagewebe und Trigonumgewebe der Blase, hemmte Picotamid auch die  $\alpha_1$ -adrenergen bzw. neurogenen, sowie Endothelin-induzierten Kontraktionen der Prostata sowie cholinerge und  $\alpha_1$ -adrenerge Kontraktionen des Trigonums [9], [227]. Zudem wurde Picotamid bereits in kardiovaskulären Zusammenhängen mehrfach in klinischen Studien getestet, wobei es sich auch bei jahrelanger Anwendung als gut verträglich erwies [9], [227]. Dies führte zur Zulassung als Thrombozytenaggregationshemmer. Derzeit werden erste klinische Studien zur Wirkung auf den unteren Harntrakt des Menschen vorbereitet. Picotamid scheint zwar wenig spezifisch zu sein und die Mechanismen seiner Effekte im unteren Harntrakt bedürfen weiterer Aufklärung, jedoch ist Picotamid gut verträglich und bereits klinisch verfügbar. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen die große Bedeutung der nicht-adrenergen Mediatoren für die glattemuskuläre Kontraktion in der hyperplastischen Prostata. Eine geringe Spezifität von Substanzen insbesondere in Bezug auf nicht-adrenerge und  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren könnte sich demnach möglicherweise sogar als Vorteil herausstellen. Die Entwicklung immer neuerer  $\alpha_1$ -Blocker mit immer höherer Spezifität für den  $\alpha_{1A}$ -Subtyp dürfte sich dagegen als nicht zielführend erweisen. Obwohl sich diese Lage immer klarer abzeichnet, selbst ohne die genannten

Beiträge aus der Grundlagenforschung und allein aus den Daten klinischer Studien, wird weiterhin an  $\alpha_1$ -Blockern festgehalten [240]. Beispielsweise wurde vorgeschlagen, dass das Fehlen höherer Effektivitäten der  $\alpha_1$ -Blocker auf falsche Studienbedingungen oder zu wenige Studien zurückzuführen ist, obwohl tatsächlich eine sehr hohe Anzahl klinischer Studien vorliegt [231].

### **5.5 Einordnung der Ergebnisse und Vergleiche zu anderen Studien**

Die hier vorgestellten Experimente waren Teil eines Programmes im Labor des Promovenden, welches weitere Studien und auch eine weitere, vorangehende Doktorarbeit umfasste [215]. Diese vorherige Dissertation widmete sich ebenfalls der Bedeutung der nicht-adrenergen Mediatoren der Prostata-Kontraktion [215]. Dabei wurde erstmalig ein systematischer Vergleich verschiedener möglicher Mediatoren an humanem Prostatagewebe vorgenommen [215]. Es zeigte sich, dass ET-1 und TXA<sub>2</sub> jeweils relevante Kontraktionen des humanen Prostatagewebes auslösten, welche hier in ihrer Stärke einer  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktion entsprachen (ET-1) oder zumindest bis zu 60% (TXA<sub>2</sub>) des  $\alpha_1$ -adrenergen Tonus erreichten. [215]. Hingegen stellte sich heraus, dass Acetylcholin, Histamin, Serotonin, Dopamin, und ATP keine relevanten Kontraktionen humaner Prostatagewebe hervorriefen [215], [226]. Teilweise stand dies früheren Vermutungen entgegen, welche jedoch auf Untersuchungen in Tiermodellen oder unter Bedingungen ohne Vergleichsmöglichkeit zur  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktion beruhten [215], [226]. In der nun hier präsentierten Doktorarbeit wurden diese Mediatoren daher nicht weiterverfolgt. Stattdessen erfolgten Untersuchungen mit ET-1 und U46619 sowie ET-2 und ET-3, welche zuvor nicht in der humanen Prostata untersucht wurden. Frühere Untersuchungen zu den kontraktile Effekten von ET-2 und ET-3 in der Prostata beschränkten sich auf Prostatae von Ratten und Meerschweinchen [18], [242]. In Studien anderer Labore wurden ET-1-induzierte Kontraktionen humaner Prostatagewebe unter verschiedenen Bedingungen ausgelöst und gemessen. Ein Vergleich innerhalb einer dieser Studien legte zwar nahe, dass unter denselben Bedingungen Kontraktionen durch 1  $\mu$ M ET-1 etwa doppelt so stark sein können als solche ausgelöst durch 10  $\mu$ M Noradrenalin, jedoch wurden keine Noradrenalin-Konzentrationen getestet, welche 10  $\mu$ M überstiegen [243]. Weitere Studien berichteten, dass Kontraktionen hyperplastischer, humaner Prostatagewebe durch ET-1 genauso stark ausfallen wie Noradrenalin- oder Phenylephrin-induzierte Kontraktionen [244], [245]. Andere Studien wiederum zeigten zwar grundsätzlich ET-1-induzierte Kontraktionen humaner Prostatagewebe, ohne jedoch Vergleichsmöglichkeiten zu bieten [225], [236]. Übereinstimmend mit den hier präsentierten Ergebnissen und sofern die Bedingungen Vergleiche zulassen, berichten

Studien anderer Labore somit ebenfalls, dass ET-1 Kontraktionen humaner Prostatagewebe auslöst, welche dem Niveau einer  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktion entsprechen. Erstmals konnte in dieser Dissertation unter kontrollierten Bedingungen dargelegt werden, dass sich eine  $\alpha_1$ -adrenerge Kontraktion nicht signifikant von einer ET-1, ET-2 oder ET-3 induzierten Kontraktion unterscheidet. Studien, welche über Kontraktionen nach gleichzeitiger Stimulation von Prostatageweben mit Endothelinen oder  $\alpha_1$ -Agonisten berichteten, existieren bislang nicht.

TXA<sub>2</sub>-induzierte Kontraktionen humaner Prostatagewebe wurden bislang ausschließlich aus dem Labor des Promovenden publiziert. Es wurde über TXA<sub>2</sub>-induzierte Kontraktionsstärken berichtet, welche zwischen 26-55% des KCl-induzierten Tonus lagen und welche sich somit nicht von denen aus dieser Arbeit erzielten Ergebnissen unterschieden. Diese Schwankungen könnten auf unterschiedliche Mengen von zugegebenen Lösungsmitteln (Träger für Inhibitoren, Kontrollgruppen) zurückzuführen sein [9], aber bewegten sich andererseits in einem klar definierten Bereich. Das parallele Wirken von TXA<sub>2</sub> und den Endothelinen auf den Tonus der Prostatamuskulatur wurde bisher noch nicht erforscht.

Die hier erzielten Ergebnisse legen, wie oben bereits beschrieben, nahe, dass nicht-adrenerge Mediatoren die urethrale Obstruktion auch bei Therapie mit  $\alpha_1$ -Blockern vollständig oder teilweise aufrechterhalten [9], [14], [227], [237]. Dieses Konzept setzt voraus, dass in vivo verschiedene nicht-adrenerge Mediatoren gleichzeitig mit Noradrenalin auf die glatten Muskelzellen der Prostata einwirken. Dementsprechend wurden in den hier durchgeführten Experimenten Prostatagewebe mit verschiedenen Agonisten gleichzeitig stimuliert. Solche Vorgehensweisen fanden in früheren Studien der BPH-Grundlagenforschung bislang kaum Beachtung. Die Möglichkeit, dass in vivo verschiedene kontraktile Agonisten gleichzeitig auf die glatte Muskulatur der Prostata einwirken könnten, wurde kaum in Betracht gezogen und nur in sehr wenigen Studien berücksichtigt (s. u.). In der überwiegenden Mehrheit der experimentellen Studien, welche sich mit der glattmuskulären Kontraktion der Prostata befassten, wurden die verschiedenen kontraktile Agonisten isoliert betrachtet, während mögliche ergänzende Effekte oder Zusammenspiele außer Acht blieben. Bisherige Beispiele in diese Richtung betrafen vorläufige Ergebnisse, die einen Synergismus zwischen  $\alpha_1$ -adrenerger und cholinergischer Kontraktionen in der Prostata vorschlugen oder Studien, in denen die Verstärkung der neurogenen, also  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktionen in der Prostata durch Ko-Transmitter wie ATP oder Neuropeptid Y beschrieben wurden [246]–[249].

Tatsächlich jedoch scheint es nicht nur plausibel, dass in vivo verschiedene Mediatoren gleichzeitig in der glatten Prostatamuskulatur aktiv sein könnten. Vielmehr könnte es sogar eher unwahrscheinlich sein, dass die verschiedenen Mediatoren analog zu experimentellen Modellen oder ähnlich wie unter Laborbedingungen nur einzeln und getrennt voneinander auf die glatten Muskelzellen einwirken. Ein gleichzeitiges Vorkommen von Noradrenalin, den Endothelinen, und TXA<sub>2</sub> erscheint wahrscheinlich, da alle diese Mediatoren im humanen Prostatagewebe vorkommen und nachgewiesen wurden. Das Vorkommen von TXA<sub>2</sub> in humanem Prostatagewebe wurde erstmals 2011 nachgewiesen, wobei vermutet wurde, dass die Produktion in den Zellen des Drüsenepithels erfolgt, von wo aus es parakrin auf die benachbarten glatten Muskelzellen im Stroma wirkt [103]. Bezüglich der Endotheline wurde insbesondere für ET-1 sowohl das Vorkommen von mRNA, als auch des Peptids in der humanen Prostata nachgewiesen [236], [246]–[250].

## 5.6 Verwendete Gewebe und mögliche Limitierungen

Die hier durchgeführten Versuche wurden an humanen Prostatageweben vorgenommen, welche im Rahmen von Tumor-bedingten Prostatektomien entnommen wurden. Dabei wurde jeweils das komplette Organ entnommen, auch wenn nur ein Teil davon infiltriert war. Die Gewebe-Entnahme erfolgte unmittelbar nach der Entfernung der Prostata aus der periurethralen Zone. Dabei wurde die Prostata durch einen longitudinalen Schnitt geöffnet. Es folgte eine makroskopische Begutachtung, wobei nur in den seltensten Fällen (<1%) ein Tumorbefall in der periurethralen Zone auffiel. In diesen Fällen wurde kein Gewebe entnommen. Tatsächlich befinden sich mind. 80-83% der Prostata-Tumore in der peripheren Zone, so dass die periurethrale Zone in aller Regel tumorfrei ist [251], [252].

Laut Literatur liegt bei ca. 80% der Patienten mit Prostatakarzinom auch eine BPH vor [253], [254]. Die Prävalenz von LUTS nimmt wiederum mit dem Alter zu und ist insbesondere bei älteren Männern sehr hoch [55], [230]. Einer Klinik-internen Abschätzung zu Folge liegt das langjährige mittlere Alter der prostatektomierten Patienten an der Urologischen Klinik Großhadern bei ca. 66 Jahren. Im Zusammenhang mit der hier durchgeführten Studie wurden jedoch keine Patienten-Daten aufbewahrt oder in die Auswertung mit einbezogen, vielmehr wurden sämtliche Proben unmittelbar nach der Probenentnahme anonymisiert.

Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass es sich bei den verwendeten Geweben überwiegend um nicht-maligne, jedoch hyperplastische Gewebe gehandelt haben dürfte. Diese Einschätzung lag auch anderen Studien im Labor des Promovenden zu Grunde, in denen mit Prostatageweben gearbeitet wurde, die auf dieselbe Weise gewonnen wurden. Dabei wurden mehrfach Western-Blot-Analysen zur Detektion von PSA in diesen Proben vorgenommen [10], [228], [234], [235]. Es zeigte sich, dass PSA in allen Proben detektierbar war, wobei der Gehalt jedoch stark schwankte [10], [228], [234], [235]. Dies könnte bestätigen, dass die in diesem Labor verwendeten Proben tatsächlich hyperplastisches Gewebe darstellen, wobei die Ausprägung der BPH jedoch zwischen den Patienten stark unterschiedlich ausfällt. Tatsächlich steigt der PSA-Gehalt mit dem Grad der BPH an [255].

Neben dem PSA-Gehalt variiert in solchen Proben auch der Gehalt des glattmuskulären Markers Calponin, sowie von pan-Zytokeratin als Marker für Epithelzellen der Drüsen [10], [228], [234], [235]. Dies weist abermals auf die ausgeprägte individuelle Heterogenität der Prostatae bzw. der Patienten hin, obwohl die Mehrheit eine BPH aufweist. Demzufolge könnte auf Grund eines unterschiedlichen Anteils oder Gehaltes der glatten Muskulatur, die Agonisten-induzierte Kontraktion zwischen verschiedenen Gewebeproben schwanken. Um solche Fluktuationen zu eliminieren, wurden in der vorliegenden Arbeit daher alle Agonisten-induzierten Kontraktionen auf die KCl-induzierten Kontraktionen bezogen, also als „% der KCl-induzierten Kontraktion“ ausgedrückt. Dabei wurde an jedem Gewebestück zunächst durch Zugabe von KCl in hochmolarer Konzentration eine Rezeptor-unabhängige Kontraktion ausgelöst, welche den Gehalt der funktionsfähigen glatten Muskulatur in dieser Probe widerspiegelt. Diese Vorgehensweise ist weit verbreitet und akzeptiert. Daher kann ausgeschlossen werden, dass Heterogenitäten auf Grund unterschiedlicher Prostata-Architekturen, auf Grund eines unterschiedlichen Verhältnisses zwischen Drüsen- und Muskulatur-Anteilen, oder wegen eines unterschiedlichen Gehaltes der glatten Muskulatur im Stroma die beobachteten Unterschiede in den Agonisten-induzierten Kontraktionen verursachten.

Jedoch wurden trotz des Bezuges auf KCl wegen der bekannten, starken Heterogenität von Prostatae unterschiedlicher Patienten, keine Vergleiche zwischen Geweben verschiedener Individuen vorgenommen. Vergleiche erfolgten nur zwischen Gruppen, deren Gewebe von denselben Patienten stammte. Dabei wurden Kontraktionen in den Kontroll-Kanälen nur mit Noradrenalin, TXA<sub>2</sub> oder nur mit Endothelin ausgelöst, während die anderen Kanäle im selben Experiment mit aufeinanderfolgenden Kombinationen von Agonisten kontrahiert wurden. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um in kontrolliertem

Setting Vergleichsmöglichkeiten mit Gewebe aus derselben Prostata zu erhalten. Weitere solcher Kontrollen wären sicherlich wünschenswert gewesen, waren aber auf Grund der Größe der Gewebeproben und der Anzahl der Organbadkammern sowie der Kosten der Versuchsmediatoren nicht möglich.

### **5.7 Zusammenfassung der Schlussfolgerungen**

Die hier erzielten und präsentierten Ergebnisse zeigen, dass Kontraktionen humaner Prostatagewebe durch Endotheline,  $\text{TXA}_2$  und Noradrenalin sich ergänzen und teilweise additiv sind. Auch durch gleichzeitige Stimulation mit verschiedenen dieser Agonisten kann nur ein maximaler Tonus erzielt werden, welcher nicht weiter steigerbar ist. Somit lässt sich dieser maximale glattmuskuläre Tonus auch erreichen, wenn die  $\alpha_1$ -adrenerge Komponente durch Behandlung mit  $\alpha_1$ -Blockern ausgeschaltet wird und nur nicht-adrenerge Mediatoren wirken. Dies erklärt, warum  $\alpha_1$ -Blocker eine limitierte Effektivität aufweisen, welche Verbesserungen um maximal 50% nicht übersteigt und durch einen hohen Anteil von „non-respondern“ gekennzeichnet ist. Zukünftige Medikamente können nur eine verbesserte Effektivität aufweisen, wenn diese neben den  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktionen auch die nicht-adrenergen Kontraktionen der Prostata hemmen.

## 6 Zusammenfassung

Ein sehr großer Teil der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrienationen leidet an Miktionsbeschwerden infolge einer BPH. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz sogar noch deutlich an. Neben einem hohen Leidensdruck der Patienten, stellt auch die ökonomische Situation eine Belastung dar. Aufgrund der demographischen Bevölkerungsentwicklung mit einem wachsenden Anteil der älteren Bevölkerung ist davon auszugehen, dass diese Problematik noch weiter an Bedeutung gewinnt. Ursächlich für die Symptome zeigt sich größten Teils eine Verengung der Harnröhre, welche durch einen erhöhten glattmuskulären Tonus der hyperplastischen Prostata bedingt sein kann. Die Kontraktion der Prostatamuskulatur wird durch verschiedene Mediatoren wie  $\alpha_1$ -adrenerge Agonisten, TXA<sub>2</sub> oder Endotheline beeinflusst. Traditionell steht allerdings die  $\alpha_1$ -adrenerge Kontraktion im Fokus der Forschung und medikamentösen Therapie. Die nicht-adrenergen Mediatoren wie TXA<sub>2</sub> oder die Endotheline wurden bisher nur wenig beachtet. Vermutlich ist die bisher fehlende Berücksichtigung der nicht-adrenergen Mediatoren der Prostatakontraktion sogar der Grund dafür, dass BPH-bedingte LUTS bis heute medikamentös nur unzureichend beherrschbar sind.  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten stellen die first-line Therapie für die Behandlung von Miktionsbeschwerden bei einer BPH dar. Diese verursachen eine Relaxation der glatten Muskulatur und konsekutiv über eine Erweiterung der Harnröhre eine Verbesserung der Symptomatik. Der enormen Popularität der  $\alpha_1$ -Blocker steht jedoch eine erstaunliche Begrenzung ihrer Effektivität gegenüber, welche sich von Placebos nicht oder nur geringfügig unterscheidet. Bei den meisten Patienten wird nur eine mäßige Symptomverbesserung erreicht und eine komplette Beschwerdefreiheit wird nahezu nie erzielt. Außerdem ist die Therapie durch eine hohe Zahl von „non-respondern“ gekennzeichnet. Enttäuschung über die geringe Effektivität führt zu erschreckend hohen Abbruchraten. Die geringe Adhärenz wiederum stellt einen Risikofaktor für Komplikationen, Krankenhausaufenthalte und Operationen dar. Neue Optionen mit höherer Effektivität wären daher sowohl aus Sicht der Patienten als auch der behandelnden Ärzte wünschenswert.

In den hier präsentierten Experimenten wurden Kontraktionen humaner Prostatagewebe durch aufeinanderfolgende Zugabe kontraktiler Agonisten ausgelöst, um Aufschluss über mögliche kooperative Effekte verschiedener Kontraktions-Mediatoren (Noradrenalin, Endotheline, TXA<sub>2</sub>) sowie über ihre Relevanz für den glattmuskulären Tonus der humanen Prostata zu gewinnen. In bisherigen Studien, welche sich mit der glattmuskulären Kontraktion der Prostata befassten, wurden die verschiedenen kontraktilen Agonisten nahezu ausnahmslos isoliert betrachtet, während mögliche additive

Effekte oder Zusammenspiele außer Acht blieben. Tatsächlich jedoch scheint es plausibel, dass in vivo verschiedene Mediatoren gleichzeitig in der glatten Prostatamuskulatur wirken, anstatt, analog zu bisherigen experimentellen Modellen, nur einzeln und getrennt voneinander die glatten Muskelzellen beeinflussen.

Die präsentierten Ergebnisse zeigen die Bedeutung nicht-adrenerger Mediatoren bei der glattemuskulären Kontraktion in der humanen Prostata, ihr Zusammenspiel untereinander und mit  $\alpha_1$ -adrenergen Mediatoren sowie ihre mögliche Relevanz in der Pathogenese und Therapie der BPH-bedingten LUTS. Im parallelen Zusammenwirken wiesen die nicht-adrenergen Mediatoren TXA<sub>2</sub> und die Endotheline zumindest teil-additive Effekte auf den Tonus der glatten Muskulatur der Prostata auf. Außerdem konnte eine gleichzeitige Stimulation von Prostatagewebe mit verschiedenen nicht-adrenergen und  $\alpha_1$ -adrenergen Agonisten nur jeweils einen maximalen Tonus erreichen, welcher durch eine weitere Zugabe von Agonisten nicht mehr steigerbar war. Dieser maximale Kontraktionstonus ist sowohl durch Noradrenalin als auch ausschließlich durch nicht-adrenerge Mediatoren auslösbar. Dadurch ist anzunehmen, dass dieser maximale glattemuskuläre Tonus in der Prostata auch erreicht werden kann, wenn die  $\alpha_1$ -adrenerge Komponente durch Behandlung mit  $\alpha_1$ -Blockern gehemmt wird. Dies erklärt, warum  $\alpha_1$ -Blocker eine limitierte Effektivität aufweisen, Symptomverbesserungen von maximal 50% nicht übertreffen und durch einen hohen Anteil von „non-respondern“ gekennzeichnet sind. Ein Forschen nach effektiveren und spezifischeren  $\alpha_1$ -Blockern kann demnach nicht zielführend sein. Zukünftige Medikamente können nur eine verbesserte Effektivität aufweisen, wenn diese neben den  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktionen auch die nicht-adrenergen Kontraktionen der Prostata hemmen.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] C. G. Roehrborn, "Benign prostatic hyperplasia: an overview," *Rev. Urol.*, vol. 7, no. Suppl 9, pp. S3–S14, 2005.
- [2] R. Berges, "Epidemiology of benign prostatic syndrome. Associated risks and management data in German men over age 50. [German]\rEpidemiologie des benignen prostatasyndroms. Assoziierte risiken und versorgungsdaten bei Deutschen mannern uber 50," *Urol. - Ausgabe A*, vol. 47, no. 2, pp. 141–148, 2008.
- [3] S. J. Jacobsen, H. A. Guess, L. Panser, C. J. Girman, C. G. Chute, J. E. Oesterling, and M. M. Lieber, "A population-based study of health care-seeking behavior for treatment of urinary symptoms. The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men.," *Arch. Fam. Med.*, vol. 2, no. 7, pp. 729–35, Jul. 1993.
- [4] K. S. Coyne, C. C. Sexton, C. L. Thompson, I. Milsom, D. Irwin, Z. S. Kopp, C. R. Chapple, S. Kaplan, A. Tubaro, L. P. Aiyer, and A. J. Wein, "The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study.," *BJU Int.*, vol. 104, no. 3, pp. 352–60, Aug. 2009.
- [5] N. D. Patel and J. K. Parsons, "Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction.," *Indian J. Urol.*, vol. 30, no. 2, pp. 170–6, 2014.
- [6] N. Sampson, S. Madersbacher, and P. Berger, "[Pathophysiology and therapy of benign prostatic hyperplasia].," *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 120, no. 13–14, pp. 390–401, 2008.
- [7] D. Xu, X. Cui, C. Qu, L. Yin, C. Wang, and J. Chen, "Urodynamic pattern distribution among aged male patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction," *Urology*, vol. 83, no. 3, pp. 563–569, 2014.
- [8] M. Oelke, K. Höfner, R. R. Berges, and U. Jonas, "[Drug therapy of benign prostatic hyperplasia syndrome with alpha 1-receptor blockers. Basic principles and clinical results].," *Urologe. A*, vol. 41, no. 5, pp. 425–41, Sep. 2002.
- [9] M. Hennenberg, M. Miljak, D. Herrmann, F. Strittmatter, S. Walther, B. Rutz, Y. Hocaoglu, T. Kunit, A. Schreiber, K.-E. Andersson, C. G. Stief, and C. Gratzke, "The receptor antagonist picotamide inhibits adrenergic and thromboxane-induced contraction of hyperplastic human prostate smooth muscle.," *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 305, no. 10, pp. F1383–90, 2013.
- [10] Y. Wang, T. Kunit, A. Ciotkowska, B. Rutz, A. Schreiber, F. Strittmatter, R.

- Waidelich, C. Liu, C. G. Stief, C. Gratzke, and M. Hennenberg, "Inhibition of prostate smooth muscle contraction and prostate stromal cell growth by the inhibitors of Rac, NSC23766 and EHT1864.," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 172, no. 11, pp. 2905–17, Jun. 2015.
- [11] T. Kunit, C. Gratzke, A. Schreiber, F. Strittmatter, R. Waidelich, B. Rutz, W. Loidl, K.-E. Andersson, C. G. Stief, and M. Hennenberg, "Inhibition of smooth muscle force generation by focal adhesion kinase inhibitors in the hyperplastic human prostate.," *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 307, no. 7, pp. F823–32, 2014.
- [12] M. Oelke, A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas, M. C. Michel, J. N'dow, J. Nordling, J. J. de la Rosette, and European Association of Urology, "EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction.," *Eur. Urol.*, vol. 64, no. 1, pp. 118–40, Jul. 2013.
- [13] C. R. Chapple, F. Montorsi, T. L. J. Tammela, M. Wirth, E. Koldewijn, and E. Fernández Fernández, "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.*, vol. 59, no. 3, pp. 342–352, 2011.
- [14] M. Hennenberg, C. G. Stief, and C. Gratzke, "Prostatic alpha1-adrenoceptors: New concepts of function, regulation, and intracellular signaling," *Neurourology and Urodynamics*, vol. 33, no. 7, pp. 1074–1085, 2014.
- [15] B. B. M. Kortmann, D. L. Floratos, L. A. L. M. Kiemeny, H. Wijkstra, and J. J. M. C. H. de la Rosette, "Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials.," *Urology*, vol. 62, no. 1, pp. 1–9, Jul. 2003.
- [16] S. Madersbacher, M. Marszalek, J. Lackner, P. Berger, and G. Schatzl, "The Long-Term Outcome of Medical Therapy for BPH," *European Urology*, vol. 51, no. 6, pp. 1522–1533, 2007.
- [17] M. Takahashi, T. Taniguchi, T. Tanaka, H. Kanamaru, K. Okada, and I. Muramatsu, "Pharmacological characterization of TA-0201, an endothelin receptor antagonist, with recombinant and human prostate endothelin receptors," *Eur J Pharmacol*, vol. 467, no. 1–3, pp. 185–189, 2003.
- [18] A. Salamoussa, W. A. Lau, J. N. Pennefather, and S. Ventura, "The contractile effects of endothelins on the smooth muscle of the rat prostate gland," *Eur J Pharmacol*, vol. 403, no. 1–2, pp. 139–145, 2000.
- [19] M. Raschack, S. Gock, L. Unger, A. Hahn, W. Amberg, R. Jansen, P. Alken, A. Weber, and S. Hergenroder, "LU 302 872 and its racemate (LU 224 332) show balanced endothelin-A/B receptor affinity, high oral activity, and inhibit human

- prostate tissue contractions.," *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 31 Suppl 1, pp. S241–4, 1998.
- [20] M. Schünke, E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus Lernatlas der Anatomie, Innere Organe*, 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2009.
- [21] K. Höfner, U. Jonas, and C. G. Stief, *Benigne Prostatahyperplasie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000.
- [22] R. F. Schmidt and G. Thews, *Physiologie des Menschen*, 2. Auflage. München: Urban & Fischer, 1993.
- [23] A. Benninghoff and D. Drenckhahn, *Anatomie, makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*, 17. Auflage ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2008.
- [24] R. Hautmann and J. E. Geschwend, *Urologie*, 5. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer, 2014.
- [25] J. Kirsch, C. A. May, D. Lorke, A. Winkelmann, W. Schwab, G. Herrmann, and R. Funk, *Taschenlehrbuch Anatomie*. Stuttgart: Thieme, 2011.
- [26] U. Welsch, *Lehrbuch Histologie*, 4. Auflage. München: Urban & Fischer, 2006.
- [27] M. M. Koraitim, "The Male Urethral Sphincter Complex Revisited: An Anatomical Concept and its Physiological Correlate," *Journal of Urology*, vol. 179, no. 5. pp. 1683–1689, 2008.
- [28] R. Lüllmann-Rauch, *Taschenbuch Histologie*, 5. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2015.
- [29] J. E. McNeal, "Normal histology of the prostate," *Am J Surg Pathol*, vol. 12. pp. 619 – 33, 1988.
- [30] O. S. Lowsley, "The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder," *Am. J. Anat.*, vol. 13, no. 3, pp. 299–349, Jul. 1912.
- [31] S. H. Selman, "The McNeal prostate: A review," *Urology*, vol. 78, no. 6. pp. 1224–1228, 2011.
- [32] L. M. FRANKS, "Benign nodular hyperplasia of the prostate; a review.," *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 14, no. 2, pp. 92–106, Feb. 1953.
- [33] J. E. McNeal, "Regional morphology and pathology of the prostate.," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 49, no. 3, pp. 347–57, Mar. 1968.
- [34] J. E. McNeal, "The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis.," *J. Urol.*, vol. 107, no. 6, pp. 1008–16, Jun. 1972.
- [35] J. E. McNeal, "Origin and evolution of benign prostatic enlargement.," *Invest. Urol.*, vol. 15, no. 4, pp. 340–5, 1978.
- [36] J. E. McNeal, "The Zonal Anatomy of the," *Prostate*, vol. 2, no. 1981, pp. 35–49, 1981.

- [37] X. Wang, T. Liu, J. Zhao, J. Sun, Y. Chen, P. Sun, X. Wang, and S. Liu, "Normal anatomic relationship between urethral sphincter complex and zones of prostate in young Chinese males on MRI.," *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 8, no. 9, pp. 16918–25, 2015.
- [38] C. Chapple, "Overview on the lower urinary tract," *Handb Exp Pharmacol*, no. 202, pp. 1–14, 2011.
- [39] R. F. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen*, 31. Auflag. Heidelberg: Springer, 2010.
- [40] H. Lilja, J. Oldbring, G. Rannevik, and C. B. Laurell, "Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen.," *J. Clin. Invest.*, vol. 80, no. 2, pp. 281–285, 1987.
- [41] S. Sarikaya, M. Resorlu, U. Oguz, M. Yordam, O. F. Bozkurt, and A. Unsal, "Evaluation of the pathologic results of prostate biopsies in terms of age, Gleason score and PSA level: our experience and review of the literature," *Arch. Ital. di Urol. e Androl. Ital Urol Androl*, vol. 86, no. 4, pp. 288–290, 2014.
- [42] W. J. Catalona, A. W. Partin, K. M. Slawin, M. K. Brawer, R. C. Flanigan, A. Patel, J. P. Richie, J. B. DeKernion, P. C. Walsh, P. T. Scardino, P. H. Lange, E. N. P. Subong, R. E. Parson, G. H. Gasior, K. G. Loveland, and P. C. Southwick, "Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease," *Jama*, vol. 279, no. 19, p. 1542, 1998.
- [43] H. Hedelin, N. Johansson, and P. Stroberg, "Relationship between benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms and correlation between prostate volume and serum prostate-specific antigen in clinical routine," *Scand J Urol Nephrol*, vol. 39, no. 2, pp. 154–159, 2005.
- [44] L. H. Simardi, M. Tobias-Machado, G. T. Kappaz, P. Taschner Goldenstein, J. M. Potts, and E. R. Wroclawski, "Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: A prospective study," *Urology*, vol. 64, no. 6, pp. 1098–1101, 2004.
- [45] H. Yu and E. P. Diamandis, "Prostate-specific antigen in milk of lactating women," *Clin. Chem.*, vol. 41, no. 1, pp. 54–58, 1995.
- [46] M. B. Sørensen, M. Stoltenberg, G. Danscher, and E. Ernst, "Chelation of intracellular zinc ions affects human sperm cell motility.," *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 5, no. 4, pp. 338–41, 1999.
- [47] S. L. Kelleher, N. H. McCormick, V. Velasquez, and V. Lopez, "Zinc in Specialized Secretory Tissues: Roles in the Pancreas, Prostate, and Mammary Gland," *Adv. Nutr. An Int. Rev. J.*, vol. 2, no. 2, pp. 101–111, 2011.

- [48] W. R. Fair, J. Couch, and N. Wehner, "Prostatic antibacterial factor identity and significance," *Urology*, vol. 7, no. 2, pp. 169–177, 1976.
- [49] L. C. Costello and R. B. Franklin, "Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer," *Prostate*, vol. 35, no. 4, pp. 285–296, 1998.
- [50] T. Mann and C. Lutwak-Mann, "Evaluation of the functional state of male accessory glands by the analysis of seminal plasma.," *Andrologia*, vol. 8, no. 3, pp. 237–42, 1976.
- [51] R. Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz, and S. Silbernagl, *Physiologie*, 6. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2010.
- [52] V. Puppo and G. Puppo, "Comprehensive review of the anatomy and physiology of male ejaculation: Premature ejaculation is not a disease," *Clinical Anatomy*, 2015.
- [53] A. Roosen, C. Gratzke, A. Herrlemann, G. Magistro, F. Strittmatter, P. Weinhold, S. Tritschler, and C. G. Stief, "[Etiology and pathophysiology of benign prostate hyperplasia].," *Urologe. A*, vol. 52, no. 2, pp. 186–92, Feb. 2013.
- [54] U. Jonas, A. I. Gabouev, T. R. W. Herrmann, K. Höfner, M. C. Michel, M. Alschibaja, and R. Hartung, "[Benign prostate hyperplasia].," *Urologe. A*, vol. 45 Suppl 4, pp. 134–44, Sep. 2006.
- [55] M. Oelke, M. A. Kuczyk, and T. R. W. Herrmann, "[Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia].," *Urologe. A*, vol. 48, no. 11, pp. 1365–75; quiz 1376–7, Nov. 2009.
- [56] I. G. Schauer and D. R. Rowley, "The functional role of reactive stroma in benign prostatic hyperplasia.," *Differentiation.*, vol. 82, no. 4–5, pp. 200–10, 2011.
- [57] B. Helpap and G. Kristiansen, "Prostata und Samenblasen," in *Pathologie*, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016, pp. 139–194.
- [58] T. M. Nicholson and W. A. Ricke, "Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: Past, present and future," *Differentiation*, vol. 82, no. 4–5, pp. 184–199, 2011.
- [59] V. L. Kumar and V. D. Wahane, "Current status of 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign hyperplasia of prostate.," *Indian J. Med. Sci.*, vol. 62, no. 4, pp. 167–75, Apr. 2008.
- [60] P. B. Grino, J. E. Griffin, and J. D. Wilson, "Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone," *Endocrinology*, vol. 126, no. 2, pp. 1165–1172, 1990.
- [61] M. Margreiter and S. F. Shariat, "Benigne Prostatahyperplasie (BPH) und benignes Prostatasyndrom (BPS)," in *Die Urologie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015, pp. 1–15.

- [62] J. W. White, "I. The Results of Double Castration in Hypertrophy of the Prostate.," *Ann. Surg.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–80, Jul. 1895.
- [63] J. Imperato-McGinley, T. Gautier, K. Zirinsky, T. Hom, O. Palomo, E. Stein, E. Darracott Vaughan, J. A. Markisz, E. R. De Arellano, and E. Kazam, "Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 $\alpha$ -reductase deficiency," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 75, no. 4, pp. 1022–1026, 1992.
- [64] C. G. Roehrborn, "Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH).," *Med. Clin. North Am.*, vol. 95, no. 1, pp. 87–100, 2011.
- [65] K. Höfner, T. Bach, R. Berges, K. Dreikorn, C. Gratzke, S. Madersbacher, M.-S. Michel, R. Muschter, M. Oelke, O. Reich, C. Tschuschke, and T. Bschiepfer, "S2e-Leitlinie der Deutschen Urologen," *Urologe*, vol. 55, no. 2, pp. 184–194, Feb. 2016.
- [66] M. Marberger, C. G. Roehrborn, L. S. Marks, T. Wilson, and R. S. Rittmaster, "Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 4, pp. 1323–8, Apr. 2006.
- [67] J. K. Parsons, K. Palazzi-Churas, J. Bergstrom, and E. Barrett-Connor, "Prospective study of serum dihydrotestosterone and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men: The rancho bernardo study," *J. Urol.*, vol. 184, no. 3, pp. 1040–1044, 2010.
- [68] C.-T. Wu, S. Altuwajri, W. A. Ricke, S.-P. Huang, S. Yeh, C. Zhang, Y. Niu, M.-Y. Tsai, and C. Chang, "Increased prostate cell proliferation and loss of cell differentiation in mice lacking prostate epithelial androgen receptor.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 31, pp. 12679–84, 2007.
- [69] U. Simanainen, C. M. Allan, P. Lim, S. McPherson, M. Jimenez, J. D. Zajac, R. A. Davey, and D. J. Handelsman, "Disruption of prostate epithelial androgen receptor impedes prostate lobe-specific growth and function," *Endocrinology*, vol. 148, no. 5, pp. 2264–2272, 2007.
- [70] a Vermeulen, J. M. Kaufman, S. Goemaere, and I. van Pottelberg, "Estradiol in elderly men.," *Aging Male*, vol. 5, no. 2, pp. 98–102, 2002.
- [71] A. W. Meikle, R. A. Stephenson, W. P. McWhorter, M. H. Skolnick, and R. G. Middleton, "Effects of age, sex steroids, and family relationships on volumes of prostate zones in men with and without prostate cancer," *Prostate*, vol. 26, no. 5, pp. 253–259, 1995.
- [72] R. O. Roberts, D. J. Jacobson, T. Rhodes, G. G. Klee, M. M. Leiber, and S. J. Jacobsen, "Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia," *Prostate*, vol. 61, no. 2, pp. 124–131, 2004.
- [73] A. Gray, H. A. Feldman, J. B. McKinlay, and C. Longcope, "Age, disease, and

- changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts Male Aging Study," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 73, no. 5, pp. 1016–1025, 1991.
- [74] S. J. Ellem and G. P. Risbridger, "The dual, opposing roles of estrogen in the prostate," in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, vol. 1155, pp. 174–186.
- [75] N. Sampson, G. Untergasser, E. Plas, and P. Berger, "The ageing male reproductive tract," *J. Pathol.*, vol. 211, no. 2, pp. 206–18, 2007.
- [76] D. W. Powell, R. C. Mifflin, J. D. Valentich, S. E. Crowe, J. I. Saada, and a. B. West, "Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease," *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 277, no. 1, pp. C1–19, 1999.
- [77] G. Steiner, A. Gessl, G. Kramer, A. Schöllhammer, O. Förster, and M. Marberger, "Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia.," *J. Urol.*, vol. 151, no. 2, pp. 480–4, 1994.
- [78] I. G. Schauer, S. J. Ressler, J. A. Tuxhorn, T. D. Dang, and D. R. Rowley, "Elevated Epithelial Expression of Interleukin-8 Correlates with Myofibroblast Reactive Stroma in Benign Prostatic Hyperplasia," *Urology*, vol. 72, no. 1, pp. 205–213, 2008.
- [79] A. Khadra, P. Fletcher, G. Luzzi, R. Shattock, and P. Hay, "Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis," *BJU Int.*, vol. 97, no. 5, pp. 1043–1046, 2006.
- [80] N. B. Delongchamps, G. de la Roza, V. Chandan, R. Jones, R. Sunheimer, G. Threatte, M. Jumbelic, and G. P. Haas, "Evaluation of Prostatitis in Autopsied Prostates-Is Chronic Inflammation More Associated With Benign Prostatic Hyperplasia or Cancer?," *J. Urol.*, vol. 179, no. 5, pp. 1736–1740, 2008.
- [81] V. C. Mishra, D. J. Allen, C. Nicolaou, H. Sharif, C. Hudd, O. M. A. Karim, H. G. Motiwala, and M. E. Laniado, "Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia?," *BJU International*, vol. 100, no. 2, pp. 327–331, 2007.
- [82] G. Kramer, D. Mitteregger, and M. Marberger, "Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease?," *Eur. Urol.*, vol. 51, no. 5, pp. 1202–16, 2007.
- [83] D. G. Bostwick, G. De la Roza, P. Dundore, F. A. Corica, and K. A. Iczkowski, "Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate," *Prostate*, vol. 55, no. 3, pp. 187–193, 2003.
- [84] J. A. Macoska, "Chemokines and BPH/LUTS," *Differentiation*, vol. 82, no. 4–5, pp. 253–260, 2011.
- [85] J. K. Parsons, A. V. Sarma, K. McVary, and J. T. Wei, "Obesity and benign

- prostatic hyperplasia: Clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions," *J. Urol.*, vol. 189, no. 1 SUPPL, 2013.
- [86] H. R. Davis and E. P. Veltri, "Zetia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia.," *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 14, no. 3, pp. 99–108, 2007.
- [87] M. Jiang, S. Fernandez, W. G. Jerome, Y. He, X. Yu, H. Cai, B. Boone, Y. Yi, M. a Magnuson, P. Roy-Burman, R. J. Matusik, S. B. Shappell, and S. W. Hayward, "Disruption of PPARgamma signaling results in mouse prostatic intraepithelial neoplasia involving active autophagy.," *Cell Death Differ.*, vol. 17, no. 3, pp. 469–81, 2010.
- [88] A. V. Sarma, J. K. Parsons, K. McVary, and J. T. Wei, "Diabetes and Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms-What do We Know?," *J. Urol.*, vol. 182, no. 6 SUPPL., 2009.
- [89] M. N. Pertseva, A. O. Shpakov, S. A. Plesneva, and L. A. Kuznetsova, "A novel view on the mechanisms of action of insulin and other insulin superfamily peptides: involvement of adenylyl cyclase signaling system.," *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 134, no. 1, pp. 11–36, Jan. 2003.
- [90] L. Landsberg, "Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis.," *Q. J. Med.*, vol. 61, no. 236, pp. 1081–90, Dec. 1986.
- [91] A. P. Berger, W. Horninger, J. Bektic, A. Pelzer, R. Spranger, G. Bartsch, and F. Frauscher, "Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: Is benign prostatic hyperplasia a vascular disease?," *BJU Int.*, vol. 98, no. 3, pp. 587–590, 2006.
- [92] A. P. Berger, G. Bartsch, M. Deibl, H. Alber, O. Pachinger, G. Fritsche, B. Rantner, G. Fraedrich, L. Pallwein, F. Aigner, W. Horninger, and F. Frauscher, "Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia," *BJU Int.*, vol. 98, no. 5, pp. 1038–1042, Nov. 2006.
- [93] S. Uckert and M. Oelke, "Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction.," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 72, no. 2, pp. 197–204, Aug. 2011.
- [94] M. G. Sanda, T. H. Beaty, R. E. Stutzman, B. Childs, and P. C. Walsh, "Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia.," *J. Urol.*, vol. 152, no. 1, pp. 115–119, 1994.
- [95] M. G. Sanda, C. B. Doehring, B. Binkowitz, T. H. Beaty, a W. Partin, E. Hale, E. Stoner, and P. C. Walsh, "Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia.," *J. Urol.*, vol. 157, no. 3, pp. 876–9, 1997.

- [96] J. D. Pearson, H. H. Lei, T. H. Beaty, K. E. Wiley, S. D. Isaacs, W. B. Isaacs, E. Stoner, and P. C. Walsh, "Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms," *Urology*, vol. 61, no. 4, pp. 781–785, 2003.
- [97] A. W. Partin, W. F. Page, B. R. Lee, M. G. Sanda, R. N. Miller, and P. C. Walsh, "Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence.," *Urology*, vol. 44, no. 5, pp. 646–50, Nov. 1994.
- [98] M. Kang, M. Kim, M. S. Choo, J. S. Paick, and S. J. Oh, "Urodynamic Features and Significant Predictors of Bladder Outlet Obstruction in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia and Small Prostate Volume," *Urology*, vol. 89, pp. 96–102, 2016.
- [99] K. S. Cho, J. H. Kim, D. J. Kim, Y. D. Choi, J. H. Kim, and S. J. Hong, "Relationship Between Prostatic Urethral Angle and Urinary Flow Rate: Its Implication in Benign Prostatic Hyperplasia Pathogenesis," *Urology*, vol. 71, no. 5, pp. 858–862, 2008.
- [100] M. Oelke and K. Hoefner, "Diagnostik einer Blasenaußabstruktion durch sonographische Messung der Detrusordicke," *Ultraschall der Medizin - Eur. J. Ultrasound*, vol. 25, no. S 1, p. P\_08\_07, 2004.
- [101] G. A. Broderick, P. A. Longhurst, P. E. Juniewicz, A. J. Wein, and R. M. Levin, "A novel canine model of partial outlet obstruction secondary to prostatic hypertrophy.," *World J. Urol.*, vol. 12, no. 5, pp. 245–8, 1994.
- [102] A. Haddad, M. Jabbour, and M. Bulbul, "Phosphodiesterase type 5 inhibitors for treating erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A comprehensive review.," *Arab J. Urol.*, vol. 13, no. 3, pp. 155–61, 2015.
- [103] F. Strittmatter, C. Gratzke, P. Weinhold, C. J. Steib, A. C. Hartmann, B. Schlenker, K. E. Andersson, P. Hedlund, C. G. Stief, and M. Hennenberg, "Thromboxane A2 induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 650, no. 2–3, pp. 650–655, 2011.
- [104] M. Ukai, H. Yuyama, A. Fujimori, A. Koakutsu, M. Sanagi, A. Ohtake, S. Sato, K. Sudoh, M. Sasamata, and K. Miyata, "In vitro and in vivo effects of endothelin-1 and YM598, a selective endothelin ET A receptor antagonist, on the lower urinary tract.," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 580, no. 3, pp. 394–400, Feb. 2008.
- [105] R. Takahashi, J. Nishimura, N. Seki, T. Yunoki, T. Tomoda, H. Kanaide, and S. Naito, "RhoA/Rho kinase-mediated Ca<sup>2+</sup> sensitization in the contraction of human prostate.," *Neurourol. Urodyn.*, vol. 26, no. 4, pp. 547–51, 2007.
- [106] P. Abrams, L. Cardozo, M. Fall, D. Griffiths, P. Rosier, U. Ulmsten, P. Van Kerrebroeck, A. Victor, and A. Wein, "The standardisation of terminology in lower

- urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society," *Urology*, vol. 61, no. 1. pp. 37–49, 2003.
- [107] S. H. Lee and J. Y. Lee, "Current role of treatment in men with lower urinary tract symptoms combined with overactive bladder.," *Prostate Int.*, vol. 2, no. 2, pp. 43–9, 2014.
- [108] P. H. Abrams and R. C. L. Feneley, "The Significance of the Symptoms Associated with Bladder Outflow Obstruction," *Urol. Int.*, vol. 33, no. 1–3, pp. 171–174, 1978.
- [109] M. J. Barry, F. J. Fowler, M. P. O'Leary, R. C. Bruskewitz, H. L. Holtgrewe, W. K. Mebust, and A. T. Cockett, "The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association.," *J. Urol.*, vol. 148, no. 5, pp. 1549–1557; discussion 1564, 1992.
- [110] J. Sökelland, M. Goepel, and H. Schulze, "Die benigne Prostatahyperplasie: Pathogenese, Diagnostik und konservative Therapie," *Dtsch. Arztebl.*, vol. 97, no. 24, pp. A1677–A1681, 2000.
- [111] T. Gasser, *Basiswissen Urologie*, 4. Auflage. Heidelberg: Springer, 2009.
- [112] T. Hald, "Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey," *Prostate Suppl.*, vol. 2. pp. 69–77, 1989.
- [113] R. Berges, K. Dreikorn, K. Höfner, S. Madersbacher, M. C. Michel, R. Muschter, M. Oelke, O. Reich, W. Rulf, C. Tschuschke, and U. Tunn, "[Diagnostic and differential diagnosis of benign prostate syndrome (BPS): guidelines of the German Urologists].," *Urologe. A*, vol. 48, no. 11, pp. 1356–60, 1362–4, Nov. 2009.
- [114] D. Irwin, Z. Kopp, B. Agatep, I. Milsom, and P. Abrams, "Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction.," *BJU Int.*, vol. 108, no. 7, pp. 1132–1139, 2011.
- [115] H. M. Arrighi, H. A. Guess, E. J. Metter, and J. L. Fozard, "Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy," *Prostate*, vol. 16, no. 3, pp. 253–261, 1990.
- [116] P. Krombach and M. S. Michel, "Benigne Prostatahyperplasie und Urolithiasis," *Urologe*, vol. 49, no. S1, pp. 149–153, 2010.
- [117] J. Tang and J. Yang, "Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia.," *Indian J. Urol.*, vol. 25, no. 3, pp. 312–317, 2009.
- [118] W. D. Steers, "Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence.," *Rev. Urol.*, vol. 4 Suppl 4, pp. S7–S18, 2002.
- [119] M. Oelke, J. Baard, H. Wijkstra, J. J. de la Rosette, U. Jonas, and K. Höfner, "Age and Bladder Outlet Obstruction Are Independently Associated with Detrusor Overactivity in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia," *Eur. Urol.*, vol. 54, no.

- 2, pp. 419–426, 2008.
- [120] E. Shapiro, M. J. Becich, V. Hartanto, and H. Lepor, “The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia,” *J Urol*, vol. 147, no. 5, pp. 1293–1297, 1992.
- [121] A. Herlemann, F. Strittmatter, C. G. Stief, and C. Gratzke, “[Management of benign prostate syndrome].,” *MMW Fortschr. Med.*, vol. 155, no. 14, pp. 39–42, Aug. 2013.
- [122] J. M. Hollingsworth and T. J. Wilt, “Lower urinary tract symptoms in men,” *BMJ Br. Med. J.*, vol. 349, no. 7583, p. 2, 2014.
- [123] J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, O. M. Bautista, G. L. Andriole, C. M. Dixon, J. W. Kusek, H. Lepor, K. T. McVary, L. M. Nyberg, H. S. Clarke, E. D. Crawford, A. Diokno, J. P. Foley, H. E. Foster, S. C. Jacobs, S. A. Kaplan, K. J. Kreder, M. M. Lieber, M. S. Lucia, G. J. Miller, M. Menon, D. F. Milam, J. W. Ramsdell, N. S. Schenkman, K. M. Slawin, and J. A. Smith, “The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, no. 25, pp. 2387–98, 2003.
- [124] M. Oelke and E. Martinelli, “[Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia].,” *Urologe. A*, vol. 55, no. 1, pp. 81–94; quiz 95–6, Jan. 2016.
- [125] J. Silva, C. M. Silva, and F. Cruz, “Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard?,” *Curr. Opin. Urol.*, vol. 24, no. 1, pp. 21–8, 2014.
- [126] I. Schauer and S. Madersbacher, “Medical treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: anything new in 2015.,” *Curr. Opin. Urol.*, vol. 25, no. 1, pp. 6–11, Jan. 2015.
- [127] B. Lukacs, J.-N. Cornu, M. Aout, N. Tessier, C. Hodée, F. Haab, O. Cussenot, Y. Merlière, V. Moysan, and E. Vicaut, “Management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia in real-life practice in france: a comprehensive population study.,” *Eur. Urol.*, vol. 64, no. 3, pp. 493–501, Sep. 2013.
- [128] R. Berges, K. Dreikorn, K. Höfner, S. Madersbacher, M. C. Michel, R. Muschter, M. Oelke, O. Reich, W. Rulf, C. Tschuschke, U. Tunn, and Society of German Urologists, “[Therapy of benign prostate syndrome (BPS): guidelines of the German Urologists (DGU)].,” *Urologe. A*, vol. 48, no. 12, pp. 1503–16, Dec. 2009.
- [129] M. C. Michel and W. Vrydag, “Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate.,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 147 Suppl, pp. S88–119, 2006.
- [130] K.-E. Andersson and C. Gratzke, “Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system.,” *Nat. Clin. Pract.*

- Urol.*, vol. 4, no. 7, pp. 368–378, 2007.
- [131] M. Hennenberg, C. G. Stief, and C. Gratzke, “Pharmacology of the lower urinary tract.,” *Indian J. Urol.*, vol. 30, no. 2, pp. 181–8, 2014.
- [132] M. C. Michel, R. Berges, K. Dreikorn, S. Madersbacher, and R. Muschter, “Conservative Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia,” *Dtsch. Arztebl.*, vol. 104, pp. 34–35, 2007.
- [133] F. Strittmatter, S. Madersbacher, C. G. Stief, and C. Gratzke, “[Importance of adrenoceptor blockers and alpha reductase inhibitors : Monotherapy for treatment of benign prostate syndrome].,” *Urologe. A*, vol. 52, no. 2, pp. 197–203, Feb. 2013.
- [134] J. K. Chon, A. Borkowski, A. W. Partin, J. T. Isaacs, S. C. Jacobs, and N. Kyprianou, “alpha1-Adrenoceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia,” *J. Urol.*, vol. 161, no. 6, pp. 2002–2008, 1999.
- [135] A. Tahmatzopoulos and N. Kyprianou, “Apoptotic Impact of alpha1-Blockers on Prostate Cancer Growth: A Myth or an Inviting Reality?,” *Prostate*, vol. 59, no. 1, pp. 91–100, 2004.
- [136] H. Lepor, W. O. Williford, M. J. Barry, M. K. Brawer, C. M. Dixon, G. Gormley, C. Haakenson, M. Machi, P. Narayan, and R. J. Padley, “The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, no. 8, pp. 533–9, Aug. 1996.
- [137] R. S. Kirby, C. Roehrborn, P. Boyle, G. Bartsch, A. Jardin, M. M. Cary, M. Sweeney, and E. B. Grossman, “Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial,” *Urology*, vol. 61, no. 1, pp. 119–126, 2003.
- [138] C. G. Roehrborn, P. Siami, J. Barkin, R. Dami??o, K. Major-Walker, I. Nandy, B. B. Morrill, R. P. Gagnier, and F. Montorsi, “The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study,” *Eur. Urol.*, vol. 57, no. 1, pp. 123–131, 2010.
- [139] P. Boyle, A. L. Gould, and C. G. Roehrborn, “Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials.,” *Urology*, vol. 48, no. 3, pp. 398–405, 1996.
- [140] J. C. Nickel, P. Gilling, T. L. Tammela, B. Morrill, T. H. Wilson, and R. S. Rittmaster, “Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: The Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS),” *BJU International*,

- vol. 108, no. 3. pp. 388–394, 2011.
- [141] A. Herlemann, C. Gratzke, K.-E. Andersson, and K. D. Sievert, “[Medicinal therapy of benign prostate syndrome with phosphodiesterase-5 inhibitors].,” *Urologe. A*, vol. 52, no. 2, pp. 204–11, Feb. 2013.
- [142] S. Ückert, M. a Kuczyk, and M. Oelke, “Phosphodiesterase inhibitors in clinical urology,” *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, vol. 6, no. 3, pp. 323–332, 2013.
- [143] M. Oelke, F. Giuliano, V. Mirone, L. Xu, D. Cox, and L. Viktrup, “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.*, vol. 61, no. 5, pp. 917–925, 2012.
- [144] O. Yokoyama, Y. Igawa, M. Takeda, T. Yamaguchi, M. Murakami, and L. Viktrup, “Tadalafil for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a review of clinical data in Asian men and an update on the mechanism of action.,” *Ther. Adv. Urol.*, vol. 7, no. 5, pp. 249–64, 2015.
- [145] C. A. Peixoto and F. O. dos S. Gomes, “The role of phosphodiesterase-5 inhibitors in prostatic inflammation: a review,” *J. Inflamm.*, vol. 12, no. 54, pp. 1–8, 2015.
- [146] M. Gacci, G. Corona, M. Salvi, L. Vignozzi, K. T. McVary, S. A. Kaplan, C. G. Roehrborn, S. Serni, V. Mirone, M. Carini, and M. Maggi, “A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with ??-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia,” *European Urology*, vol. 61, no. 5. pp. 994–1003, 2012.
- [147] C. G. Roehrborn, C. Chapple, M. Oelke, D. Cox, A. Esler, and L. Viktrup, “Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia,” *J. Urol.*, vol. 191, no. 4, pp. 1045–1050, 2014.
- [148] K.-E. Andersson and A. J. Wein, “Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence.,” *Pharmacol. Rev.*, vol. 56, no. 4, pp. 581–631, 2004.
- [149] S. A. Kaplan, C. G. Roehrborn, R. Dmochowski, E. S. Rovner, J. T. Wang, and Z. Guan, “Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia,” *Urology*, vol. 68, no. 2, pp. 328–332, 2006.
- [150] C. Jones, J. Hill, C. Chapple, and Guideline Development Group, “Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance.,” *BMJ*, vol. 340, p. c2354, 2010.
- [151] A. Casabé, C. G. Roehrborn, L. F. Da Pozzo, S. Zepeda, R. J. Henderson, S. Sorsaburu, C. Henneges, D. G. Wong, and L. Viktrup, “Efficacy and safety of the

- coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia.," *J. Urol.*, vol. 191, no. 3, pp. 727–33, Mar. 2014.
- [152] S. Pisipati and H. Hashim, "Vasopressin receptors in voiding dysfunction," *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 202, pp. 453–483, 2011.
- [153] C. Fullhase, R. Soler, and C. Gratzke, "New strategies in treating male lower urinary tract symptoms," *Curr Opin Urol*, vol. 24, no. 1, pp. 29–35, 2014.
- [154] C. Marchal, J. E. Perez, B. Herrera, F. J. MacHuca, and M. Redondo, "The use of botulinum toxin in benign prostatic hyperplasia," *Neurourology and Urodynamics*, vol. 31, no. 1. pp. 86–92, 2012.
- [155] R. Dmochowski, C. Chapple, V. W. Nitti, M. Chancellor, K. Everaert, C. Thompson, G. Daniell, J. Zhou, and C. Haag-Molkenteller, "Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial.," *J. Urol.*, vol. 184, no. 6, pp. 2416–22, Dec. 2010.
- [156] C. P. Smith, M. E. Franks, B. K. McNeil, R. Ghosh, W. C. de Groat, M. B. Chancellor, and G. T. Somogyi, "Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract.," *J. Urol.*, vol. 169, no. 5, pp. 1896–1900, 2003.
- [157] A. T. L. Lin, A. H. Yang, and K. K. Chen, "Effects of Botulinum Toxin A on the Contractile Function of Dog Prostate," *Eur. Urol.*, vol. 52, no. 2, pp. 582–589, 2007.
- [158] O. Yamaguchi and C. R. Chapple, "Beta3-adrenoceptors in urinary bladder.," *Neurourol. Urodyn.*, vol. 26, no. 6, pp. 752–6, 2007.
- [159] V. Nitti, S. Rosenberg, H. D. Mitcheson, W. He, A. Fakhoury, and N. Martin, "1869 RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE II STUDY EVALUATING THE URODYNAMIC SAFETY OF MIRABEGRON IN MALES WITH LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) AND BLADDER OUTLET OBSTRUCTION (BOO)," *J. Urol.*, vol. 187, no. 4, p. e756, Apr. 2012.
- [160] L. Adorini, G. Penna, S. Amuchastegui, C. Cossetti, F. Aquilano, R. Mariani, B. Fibbi, A. Morelli, M. Uskokovic, E. Colli, and M. Maggi, "Inhibition of prostate growth and inflammation by the vitamin D receptor agonist BXL-628 (elocalcitol)," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 103, no. 3–5, pp. 689–693, 2007.
- [161] L. Adorini, G. Penna, B. Fibbi, and M. Maggi, "Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia.," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1193, pp. 146–52, 2010.
- [162] A. Schröder, E. Colli, M. Maggi, and K.-E. Andersson, "Effects of a vitamin D(3) analogue in a rat model of bladder outlet obstruction.," *BJU international*, vol. 98,

- no. 3. pp. 637–642, 2006.
- [163] T. Streng, K. E. Andersson, P. Hedlund, C. Gratzke, E. Baroni, D. D'Ambrosio, and F. Benigni, "Effects on bladder function of combining elocalcitol and tolterodine in rats with outflow obstruction," *BJU Int.*, vol. 110, 2012.
- [164] E. Colli, P. Rigatti, F. Montorsi, W. Artibani, S. Petta, N. Mondaini, R. Scarpa, P. Usai, L. Olivieri, M. Maggi, P. Rigatti, W. Artibani, E. Belgrano, M. Carini, F. Catanzaro, V. Mirone, S. Petta, M. Rizzo, R. Scarpa, E. Usai, and R. Zucconelli, "BXL628, a novel vitamin d3 analog arrests prostate growth in patients with benign prostatic hyperplasia: A randomized clinical trial," *Eur. Urol.*, vol. 49, no. 1, pp. 82–86, 2006.
- [165] P. K. Manchanda, A. J. Kibler, M. Zhang, J. Ravi, and H. K. Bid, "Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia.," *Indian J. Urol.*, vol. 28, no. 4, pp. 377–81, 2012.
- [166] N. Shore, "NX-1207: a novel investigational drug for the treatment of benign prostatic hyperplasia.," *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 19, no. 2, pp. 305–310, 2010.
- [167] S. R. Denmeade, B. Egerdie, G. Steinhoff, R. Merchant, R. Abi-Habib, and P. Pommerville, "Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.," *Eur. Urol.*, vol. 59, no. 5, pp. 747–54, May 2011.
- [168] M. R. Ruggieri, "Cannabinoids: Potential targets for bladder dysfunction," *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 202, pp. 425–451, 2011.
- [169] K. E. Andersson, C. Gratzke, and P. Hedlund, "The role of the transient receptor potential (TRP) superfamily of cation-selective channels in the management of the overactive bladder," *BJU International*, vol. 106, no. 8. pp. 1114–1127, 2010.
- [170] C. Gratzke, T. Streng, C. G. Stief, I. Alroy, B. J. Limberg, T. R. Downs, J. S. Rosenbaum, P. Hedlund, and K. E. Andersson, "Cannabinor, a selective cannabinoid-2 receptor agonist, improves bladder emptying in rats with partial urethral obstruction," *J. Urol.*, vol. 185, no. 2, pp. 731–736, 2011.
- [171] C. Gratzke, T. Streng, C. G. Stief, T. R. Downs, I. Alroy, J. S. Rosenbaum, K. E. Andersson, and P. Hedlund, "Effects of Cannabinor, a Novel Selective Cannabinoid 2 Receptor Agonist, on Bladder Function in Normal Rats," *Eur. Urol.*, vol. 57, no. 6, pp. 1093–1100, 2010.
- [172] C. Gratzke, P. Weinhold, O. Reich, M. Seitz, B. Schlenker, C. G. Stief, K. E. Andersson, and P. Hedlund, "Transient Receptor Potential A1 and Cannabinoid Receptor Activity in Human Normal and Hyperplastic Prostate: Relation to Nerves

- and Interstitial Cells," *Eur. Urol.*, vol. 57, no. 5, pp. 902–910, 2010.
- [173] P. H. Ratz, K. M. Berg, N. H. Urban, and A. S. Miner, "Regulation of smooth muscle calcium sensitivity: KCl as a calcium-sensitizing stimulus.," *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, vol. 288, no. 94, pp. C769–C783, 2005.
- [174] R. W. Rees, N. a Foxwell, D. J. Ralph, P. D. Kell, S. Moncada, and S. Cellek, "Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells.," *J. Urol.*, vol. 170, no. December, pp. 2517–2522, 2003.
- [175] T. Masago, T. Watanabe, M. Saito, Y. Kinoshita, K. Sato, and I. Miyagawa, "Effect of the rho-kinase inhibitor hydroxyfasudil on bladder overactivity: An experimental rat model: Original Article," *Int. J. Urol.*, vol. 16, no. 10, pp. 842–847, 2009.
- [176] N. Takahashi, H. Shiomi, N. Kushida, F. Liu, K. Ishibashi, T. Yanagida, K. Shishido, K. Aikawa, and O. Yamaguchi, "Obstruction alters muscarinic receptor-coupled RHoA/Rho-kinase pathway in the urinary bladder of the rat," *Neurourol. Urodyn.*, vol. 28, no. 3, pp. 257–262, 2009.
- [177] G. J. Christ and K. E. Andersson, "Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract," in *Neurourology and Urodynamics*, 2007, vol. 26, no. 6 SUPPL., pp. 948–954.
- [178] K. E. Andersson, "LUTS treatment: Future treatment options," in *Neurourology and Urodynamics*, 2007, vol. 26, no. 6 SUPPL., pp. 934–947.
- [179] C. Gratzke and C. G. Stief, "[Surgical management of benign prostate syndromes].," *Urologe. A*, vol. 52, no. 3, pp. 329–30, Mar. 2013.
- [180] T. Bschiepfer, T. Bach, R. Berges, K. Dreikorn, C. Gratzke, S. Madersbacher, M.-S. Michel, R. Muschter, M. Oelke, O. Reich, C. Tschuschke, and K. Höfner, "S2e-Leitlinie der Deutschen Urologen," *Urologe*, vol. 55, no. 2, pp. 195–207, Feb. 2016.
- [181] S. A. Ahyai, P. Gilling, S. A. Kaplan, R. M. Kuntz, S. Madersbacher, F. Montorsi, M. J. Speakman, and C. G. Stief, "Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement," *European Urology*, vol. 58, no. 3. pp. 384–397, 2010.
- [182] O. Reich, M. Seitz, C. Gratzke, B. Schlenker, S. Walther, and C. Stief, "Benignes Prostatasyndrom," *Urologe*, vol. 49, no. 1, pp. 113–126, Jan. 2010.
- [183] J. N. Armitage, A. Rashidian, P. J. Cathcart, M. Emberton, and J. H. P. Van Der Meulen, "The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: A systematic review," *BJU International*, vol. 98, no. 4. pp. 806–810, 2006.
- [184] J. N. Armitage, P. J. Cathcart, A. Rashidian, E. De Nigris, M. Emberton, and J. H.

- P. van der Meulen, "Epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of the literature.," *J. Urol.*, vol. 177, no. 5, pp. 1619–24, May 2007.
- [185] B. a Vanderbrink, A. R. Rastinehad, and G. H. Badlani, "Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia.," *Curr. Opin. Urol.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–6, 2007.
- [186] M. Gekle, E. Wischmeyer, S. Gründer, M. Petersen, A. Schwab, F. Markwardt, N. Klöcker, R. Baumann, and H. Mart, *Taschenlehrbuch Physiologie*, 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2010.
- [187] P. F. Dillon, M. O. Aksoy, S. P. Driska, and R. A. Murphy, "Myosin phosphorylation and the cross-bridge cycle in arterial smooth muscle.," *Science*, vol. 211, pp. 495–497, 1981.
- [188] A. P. Somlyo and A. V Somlyo, "Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II.," *J. Physiol.*, vol. 522 Pt 2, pp. 177–85, Jan. 2000.
- [189] A. P. Somlyo and A. V Somlyo, "Ca<sup>2+</sup> sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase.," *Physiol. Rev.*, vol. 83, no. 4, pp. 1325–58, 2003.
- [190] F. Hong, B. D. Haldeman, D. Jackson, M. Carter, J. E. Baker, and C. R. Cremo, "Biochemistry of smooth muscle myosin light chain kinase," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 510, no. 2. pp. 135–146, 2011.
- [191] K. E. Kamm and J. T. Stull, "Dedicated myosin light chain kinases with diverse cellular functions.," *J. Biol. Chem.*, vol. 276, no. 7, pp. 4527–30, Feb. 2001.
- [192] H. R. Kim, S. Appel, S. Vetterkind, S. S. Gangopadhyay, and K. G. Morgan, "Smooth muscle signalling pathways in health and disease.," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 12, no. 6A, pp. 2165–80, 2008.
- [193] A. P. Somlyo and A. V. Somlyo, "Signal transduction and regulation in smooth muscle.," *Nature*, vol. 372, no. 6503, pp. 231–236, 1994.
- [194] D. J. Hartshorne, M. Ito, and F. Erd??di, "Myosin light chain phosphatase: Subunit composition, interactions and regulation," *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, vol. 19, no. 4. pp. 325–341, 1998.
- [195] D. J. Hartshorne, M. Ito, and F. Erd??di, "Role of protein phosphatase type 1 in contractile functions: Myosin phosphatase," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, no. 36. pp. 37211–37214, 2004.
- [196] A. S. Stevenson, J. D. Matthew, M. Eto, S. Luo, A. P. Somlyo, and A. V. Somlyo, "Uncoupling of GPCR and RhoA-induced Ca<sup>2+</sup>-sensitization of chicken amnion smooth muscle lacking CPI-17," *FEBS Lett.*, vol. 578, no. 1–2, pp. 73–79, 2004.

- [197] S. Ückert and M. A. Kuczyk, "Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract," *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 202, pp. 527–542, 2011.
- [198] G. T. Kedia, S. Ueckert, U. Jonas, M. A. Kuczyk, and M. Burchardt, "The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms," *World J. Urol.*, vol. 26, no. 6, 2008.
- [199] E. Waldkirch, S. Ückert, K. Sigl, K. Langnaese, K. Richter, C. G. Stief, M. A. Kuczyk, and P. Hedlund, "Expression of cAMP-dependent protein kinase isoforms in the human prostate: Functional significance and relation to PDE4," *Urology*, vol. 76, no. 2, 2010.
- [200] E. S. Waldkirch, S. Ückert, K. Langnäse, K. Richter, U. Jonas, G. Wolf, K. E. Andersson, C. G. Stief, and P. Hedlund, "Immunohistochemical Distribution of Cyclic GMP-Dependent Protein Kinase-1 in Human Prostate Tissue," *Eur. Urol.*, vol. 52, no. 2, pp. 495–502, 2007.
- [201] M. Caine, "Reflections on alpha blockade therapy for benign prostatic hyperplasia.," *Br. J. Urol.*, vol. 75, no. 3, pp. 265–70, Mar. 1995.
- [202] C. G. Roehrborn and D. a Schwinn, "Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia.," *J. Urol.*, vol. 171, no. March, pp. 1029–1035, 2004.
- [203] K. E. Andersson, H. Lepor, and M. G. Wyllie, "Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity.," *Prostate*, vol. 30, no. 3, pp. 202–15, 1997.
- [204] D. T. Price, R. J. Lefkowitz, M. G. Caron, D. Berkowitz, and D. A. Schwinn, "Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alpha-adrenergic physiology," *Mol. Pharmacol.*, vol. 45, no. 2, pp. 171–175, 1994.
- [205] S. Z. Langer, "History and nomenclature of alpha1-adrenoceptors," in *European Urology*, 1999, vol. 36, no. SUPPL. 1, pp. 2–6.
- [206] P. D. Walden, 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.*, vol. 161, no. 2, pp. 635–40, Feb. 1999.
- [207] Y. Matsukawa, M. Gotoh, T. Komatsu, Y. Funahashi, N. Sassa, and R. Hattori, "Efficacy of silodosin for relieving benign prostatic obstruction: prospective pressure flow study.," *J. Urol.*, vol. 189, no. 1 Suppl, pp. S117–21, Jan. 2013.
- [208] S. Ventura, V. I Oliver, C. W. White, J. H. Xie, J. M. Haynes, and B. Exintaris, "Novel drug targets for the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH).," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 163, no. 5, pp. 891–907, Jul. 2011.
- [209] L. Cindolo, L. Pirozzi, C. Fanizza, M. Romero, A. Tubaro, R. Autorino, C. De

- Nunzio, and L. Schips, "Drug Adherence and Clinical Outcomes for Patients Under Pharmacological Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia: Population-based Cohort Study," *Eur. Urol.*, vol. 68, no. 3, pp. 418–425, Sep. 2015.
- [210] H. N. Lee, K.-S. Lee, J. C. Kim, B. H. Chung, C.-S. Kim, J. G. Lee, D. K. Kim, C. H. Park, J. K. Park, and S. J. Hong, "Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms.," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 69, no. 4, pp. 444–53, Apr. 2015.
- [211] C. Füllhase, C. Chapple, J.-N. Cornu, C. De Nunzio, C. Gratzke, S. A. Kaplan, M. Marberger, F. Montorsi, G. Novara, M. Oelke, H. Porst, C. Roehrborn, C. Stief, and K. T. McVary, "Systematic Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms," *Eur. Urol.*, vol. 64, no. 2, pp. 228–243, Aug. 2013.
- [212] T. N. Kim, J. K. Nam, K. S. Lee, T. H. Kim, S. W. Park, D. G. Shin, H. J. Park, W. Lee, Z. Z. Lee, and M. K. Chung, "Reasons for Prescription Change of  $\alpha$ 1-Blockers in Patients With Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia," *Urology*, vol. 84, no. 2, pp. 427–432, Aug. 2014.
- [213] R. R. Kester, U. M. Mooppan, A. E. Gousse, J. E. Alver, J. Gintautas, F. A. Gulmi, A. R. Abadir, and H. Kim, "Pharmacological characterization of isolated human prostate.," *J. Urol.*, vol. 170, no. 3, pp. 1032–8, 2003.
- [214] H. Hedlund, K. E. Andersson, and B. Larsson, "Alpha-adrenoceptors and muscarinic receptors in the isolated human prostate.," *J. Urol.*, vol. 134, no. 6, pp. 1291–8, Dec. 1985.
- [215] A.-C. Acevedo, "Bedeutung und additive Effekte nicht-adrenerger Mediatoren für die glattmuskuläre Kontraktion in der humanen Prostata," *Diss. München*, 2017.
- [216] N. Nakahata, "Thromboxane A<sub>2</sub>: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology," *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 118, no. 1, pp. 18–35, 2008.
- [217] J. S. Huang, S. K. Ramamurthy, X. Lin, and G. C. Le Breton, "Cell signalling through thromboxane A<sub>2</sub> receptors," *Cellular Signalling*, vol. 16, no. 5, pp. 521–533, 2004.
- [218] M. Yanagisawa, a Inoue, T. Ishikawa, Y. Kasuya, S. Kimura, S. Kumagaye, K. Nakajima, T. X. Watanabe, S. Sakakibara, and K. Goto, "Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 85, no. 18, pp. 6964–6967, 1988.
- [219] A. Inoue, M. Yanagisawa, S. Kimura, Y. Kasuya, T. Miyauchi, K. Goto, and T.

- Masaki, "The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 86, no. 8, pp. 2863–7, 1989.
- [220] Y. Kawanabe and S. M. Nauli, "Endothelin.," *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 68, no. 2, pp. 195–203, 2011.
- [221] Y. Saita, T. Koizumi, H. Yazawa, T. Morita, T. Takenaka, and K. Honda, "Endothelin receptors and their cellular signal transduction mechanism in human cultured prostatic smooth muscle cells.," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 121, pp. 687–694, 1997.
- [222] S. Eguchi, Y. Hirata, T. Imai, and F. Marumo, "Endothelin receptor subtypes are coupled to adenylate cyclase via different guanyl nucleotide-binding proteins in vasculature," *Endocrinology*, vol. 132, no. 2, pp. 524–529, 1993.
- [223] Y. Kawanabe, Y. Okamoto, N. Hashimoto, and T. Masaki, "Molecular mechanisms for activation of voltage-independent Ca<sup>2+</sup> channels by endothelin-1/endothelin-A receptors.," *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 44 Suppl 1, pp. S219–23, Nov. 2004.
- [224] S. Kobayashi, R. Tang, B. Wang, T. Opgenorth, P. Langenstroer, E. Shapiro, and H. Lepor, "Binding and functional properties of endothelin receptor subtypes in the human prostate," *Mol Pharmacol*, vol. 45, no. 2, pp. 306–311, 1994.
- [225] Y. Hiraoka, M. Oshita, K. Morikawa, O. Nagata, K. J. Hahn, A. Hahn, K. Okada, T. Taniguchi, and I. Muramatsu, "Characterization of the endothelin receptor subtypes in human prostate.," *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 36, no. 5 Suppl 1, pp. S252–4, Nov. 2000.
- [226] M. Hennenberg, A. Acevedo, N. Wiemer, A. Kan, A. Tamalunas, Y. Wang, Q. Yu, B. Rutz, A. Ciotkowska, A. Herlemann, F. Strittmatter, C. G. Stief, and C. Gratzke, "Non-Adrenergic, Tamsulosin-Insensitive Smooth Muscle Contraction is Sufficient to Replace  $\alpha$ 1 -Adrenergic Tension in the Human Prostate.," *Prostate*, vol. 77, no. 7, pp. 697–707, May 2017.
- [227] M. Hennenberg, A. Tamalunas, Y. Wang, P. Keller, M. Schott, F. Strittmatter, A. Herlemann, Q. Yu, B. Rutz, A. Ciotkowska, C. G. Stief, and C. Gratzke, "Inhibition of agonist-induced smooth muscle contraction by picotamide in the male human lower urinary tract outflow region.," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 803, pp. 39–47, May 2017.
- [228] A. Herlemann, P. Keller, M. Schott, A. Tamalunas, A. Ciotkowska, B. Rutz, Y. Wang, Q. Yu, R. Waidelich, F. Strittmatter, C. G. Stief, C. Gratzke, and M. Hennenberg, "Inhibition of smooth muscle contraction and ARF 6 activity by the inhibitor for cytohesin GEFs, secinH3 in the human prostate.," *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, p. ajprenal.00125.2017, Aug. 2017.

- [229] G. Kedia, S. Uckert, F. Scheller, T. Chigogidze, L. Managadze, U. Jonas, and M. C. Truss, "In vitro functional responses of isolated normal human prostatic tissue to compounds interacting with the cyclic guanosine monophosphate pathway.," *Urology*, vol. 67, no. 6, pp. 1292–7, Jun. 2006.
- [230] R. R. Berges, L. Pientka, K. Höfner, T. Senge, and U. Jonas, "Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany.," *Eur. Urol.*, vol. 39, no. 6, pp. 682–7, Jun. 2001.
- [231] M. Rieken and C. Gratzke, "Medical Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms: Does One Fit All?," *Eur. Urol.*, vol. 71, no. 4, pp. 582–583, Apr. 2017.
- [232] M. Caine, A. Pfau, and S. Perlberg, "The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction.," *Br. J. Urol.*, vol. 48, no. 4, pp. 255–63, Aug. 1976.
- [233] F. Strittmatter, S. Walther, C. Gratzke, J. Göttinger, C. Beckmann, A. Roosen, B. Schlenker, P. Hedlund, K. E. Andersson, C. G. Stief, and M. Hennenberg, "Inhibition of adrenergic human prostate smooth muscle contraction by the inhibitors of c-Jun N-terminal kinase, SP600125 and BI-78D3.," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 166, no. 6, pp. 1926–35, Jul. 2012.
- [234] Y. Wang, C. Gratzke, A. Tamalunas, B. Rutz, A. Ciotkowska, F. Strittmatter, A. Herlemann, S. Janich, R. Waidelich, C. Liu, C. G. Stief, and M. Hennenberg, "Smooth muscle contraction and growth of stromal cells in the human prostate are both inhibited by the Src family kinase inhibitors, AZM475271 and PP2.," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 173, no. 23, pp. 3342–3358, Dec. 2016.
- [235] Y. Wang, C. Gratzke, A. Tamalunas, N. Wiemer, A. Ciotkowska, B. Rutz, R. Waidelich, F. Strittmatter, C. Liu, C. G. Stief, and M. Hennenberg, "P21-Activated Kinase Inhibitors FRAX486 and IPA3: Inhibition of Prostate Stromal Cell Growth and Effects on Smooth Muscle Contraction in the Human Prostate.," *PLoS One*, vol. 11, no. 4, p. e0153312, Apr. 2016.
- [236] P. Langenstroer, R. Tang, E. Shapiro, B. Divish, T. Opgenorth, and H. Lepor, "Endothelin-1 in the human prostate: tissue levels, source of production and isometric tension studies.," *J. Urol.*, vol. 150, no. 2 Pt 1, pp. 495–9, Aug. 1993.
- [237] M. Hennenberg, M. Schott, A. Kan, P. Keller, A. Tamalunas, A. Ciotkowska, B. Rutz, Y. Wang, F. Strittmatter, A. Herlemann, Q. Yu, C. G. Stief, and C. Gratzke, "Inhibition of Adrenergic and Non-Adrenergic Smooth Muscle Contraction in the Human Prostate by the Phosphodiesterase 10-Selective Inhibitor TC-E 5005.," *Prostate*, vol. 76, no. 15, pp. 1364–74, Nov. 2016.
- [238] A. Schröder, M. Tajimi, H. Matsumoto, C. Schröder, M. Brands, and K.-E. Andersson, "Protective effect of an oral endothelin converting enzyme inhibitor on rat detrusor function after outlet obstruction.," *J. Urol.*, vol. 172, no. 3, pp. 1171–4,

- Sep. 2004.
- [239] K. E. Andersson, "The concept of uroselectivity.," *Eur. Urol.*, vol. 33 Suppl 2, pp. 7–11, 1998.
- [240] H. Lepor, A. Kazzazi, and B. Djavan, "α-Blockers for benign prostatic hyperplasia," *Curr. Opin. Urol.*, vol. 22, no. 1, pp. 7–15, Jan. 2012.
- [241] P. Dahm, M. Brasure, R. MacDonald, C. M. Olson, V. A. Nelson, H. A. Fink, B. Rwabasonga, M. C. Risk, and T. J. Wilt, "Comparative Effectiveness of Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis.," *Eur. Urol.*, vol. 71, no. 4, pp. 570–581, Apr. 2017.
- [242] W. A. Lau, S. L. Cox, J. N. Pennefather, and F. J. Mitchelson, "Pharmacological characterization of endothelin receptor subtypes in the guinea-pig prostate gland.," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 127, no. 5, pp. 1091–8, Jul. 1999.
- [243] G. T. Kedia, S. Uckert, M. Kedia, and M. A. Kuczyk, "Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue.," *Urology*, vol. 73, no. 6, pp. 1397–401, Jun. 2009.
- [244] M. Ishigooka, H. Yazawa, T. Nakada, and D. H. Zermann, "Area density of smooth muscle cells and response to endothelin 1 in human hyperplastic prostate.," *Eur. Urol.*, vol. 37, no. 4, pp. 494–8, Apr. 2000.
- [245] N. Moriyama, S. Kurimoto, N. Miyata, H. Yamaura, R. Yamazaki, K. Sudoh, O. Inagaki, T. Takenaka, and K. Kawabe, "Decreased contractile effect of endothelin-1 on hyperplastic prostate.," *Gen. Pharmacol.*, vol. 27, no. 6, pp. 1061–5, Sep. 1996.
- [246] R. Buljubasich and S. Ventura, "Adenosine 5'-triphosphate and noradrenaline are excitatory cotransmitters to the fibromuscular stroma of the guinea pig prostate gland.," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 499, no. 3, pp. 335–44, Sep. 2004.
- [247] S. Ventura, R. K. Dewalagama, and L. C. L. Lau, "Adenosine 5'-triphosphate (ATP) is an excitatory cotransmitter with noradrenaline to the smooth muscle of the rat prostate gland.," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 138, no. 7, pp. 1277–84, Apr. 2003.
- [248] L. A. Rogatnick, R. R. Kester, U. M. Mooppan, F. A. Gulmi, A. R. Abadir, J. Gintautas, H. Levendoglu, and H. Kim, "Effect of neuropeptide-Y and bradykinin on the smooth muscle contraction of human prostate adenoma: an in vitro study.," *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, vol. 33, pp. 47–53, 1990.
- [249] A. Roosen, B. T. Blake-James, D. Wood, and C. H. Fry, "Clinical and experimental aspects of Adreno-muscarinic synergy in the bladder base and prostate," *Neurourol. Urodyn.*, vol. 28, no. 8, pp. 938–943, Nov. 2009.
- [250] T. Prayer-Galetti, G. P. Rossi, A. S. Belloni, G. Albertin, W. Battanello, V. Piovan, M. Gardiman, and F. Pagano, "Gene expression and autoradiographic localization

- of endothelin-1 and its receptors A and B in the different zones of the normal human prostate.," *J. Urol.*, vol. 157, no. 6, pp. 2334–9, Jun. 1997.
- [251] W. Pradidarcheep, C. Wallner, N. F. Dabhoiwala, and W. H. Lamers, "Anatomy and histology of the lower urinary tract.," *Handb. Exp. Pharmacol.*, no. 202, pp. 117–48, 2011.
- [252] Z. Shaikhibrahim, A. Lindstrot, J. Ellinger, S. Rogenhofer, R. Buettner, S. Perner, and N. Wernert, "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.*, vol. 5, no. 2, pp. 313–6, Feb. 2012.
- [253] A. Alcaraz, P. Hammerer, A. Tubaro, F. H. Schröder, and R. Castro, "Is There Evidence of a Relationship between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer? Findings of a Literature Review," *Eur. Urol.*, vol. 55, no. 4, pp. 864–875, Apr. 2009.
- [254] D. D. Ørsted and S. E. Bojesen, "The link between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer," *Nat. Rev. Urol.*, vol. 10, no. 1, pp. 49–54, Nov. 2012.
- [255] J. M. Levitt and K. M. Slawin, "Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen derivatives as predictors of benign prostatic hyperplasia progression.," *Curr. Urol. Rep.*, vol. 8, no. 4, pp. 269–74, Jul. 2007.

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zonengliederung der Prostata.	5
Abbildung 2:	Die "drei magischen Ringe" von Hald.	20
Abbildung 3:	Übersicht der medikamentösen Angriffspunkte an der humanen Prostata.	34
Abbildung 4:	Regulierung der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata.	41
Abbildung 5:	Schematisches Modell der intrazellulären Signalkaskaden eines GPCR in der glatten Muskelzelle der Prostata.	44
Abbildung 6:	Schematische Darstellungen der Versuchsabläufe.	60
Abbildung 7:	Endothelin-2 induzierte Kontraktionen.	62
Abbildung 8:	Endothelin-3 induzierte Kontraktionen.	63
Abbildung 9:	Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-1.	64
Abbildung 10:	Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-2.	65
Abbildung 11:	Noradrenalin-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-3.	66
Abbildung 12:	Endothelin-2-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Noradrenalin.	67
Abbildung 13:	ET-3-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Noradrenalin.	68
Abbildung 14:	U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-1.	69
Abbildung 15:	Vergleich des prozentualen Kontraktionszuwachses zwischen U46619 und Ethanol nach vorangegangener Kontraktion mit Endothelin-1.	70
Abbildung 16:	U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-2.	71
Abbildung 17:	U46619-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit Endothelin-3.	72
Abbildung 18:	Endothelin-2-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit U46619.	73
Abbildung 19:	Endothelin-3-induzierte Kontraktion nach Vorkontraktion mit U46619.	74
Abbildung 20:	Kontraktionen bei gleichzeitiger Stimulation mit ET-1, ET-2 und ET-3 sowie U46619.	75
Abbildung 21:	Schematische Darstellung einer glatten Muskelzelle der Prostata, mit den kontraktionsvermittelnden Rezeptoren ETA/ETB, $\alpha_1$ -AR und TP.	80

**8.2 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Zusammensetzung Krebs-Henseleit-Glukose-Lösung	56
Tabelle 2: Volumina und Konzentrationen zu den Versuchsreihen der Konzentrations-Wirkungskurven von Endothelinen unter $\alpha_1$ -AR Blockade	58
Tabelle 3: Volumina und Konzentrationen der verwendeten Agonisten	59

### 8.3 Publikationen

Dirnberger J, Wiesinger H-P, Wiemer N, Kösters A, Müller E, „Explosive Strength of the Knee Extensors: The Influence of Criterion Trial Detection Methodology on Measurement Reproducibility.“ *Journal of Human Kinetics*, vol. 50, pp. 15-25, Apr. 2016.

Hennenberg M, Acevedo A, Wiemer N, Kan A, Tamalunas A, Wang Y, Yu Q, Rutz B, Ciotkowska A, Herlemann A, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C, „Non-Adrenergic, Tamsulosin-Insensitive Smooth Muscle Contraction is Sufficient to Replace  $\alpha$ 1 - Adrenergic Tension in the Human Prostate.“ *Prostate*, vol. 77, no. 7, pp. 697-707, May 2017.

Wang Y, Gratzke C, Tamalunas A, Wiemer N, Ciotkowska A, Rutz B, Waidelich R, Strittmatter F, Liu C, Stief CG, Hennenberg M, „P21-Activated Kinase Inhibitors FRAX486 and IPA3: Inhibition of Prostate Stromal Cell Growth and Effects on Smooth Muscle Contraction in the Human Prostate.“, vol. 11, no. 4, Apr. 2016

## **8.4 Lebenslauf**

## 8.5 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Hennenberg, der mir die Möglichkeit gab dieses Thema zu bearbeiten, mich für das wissenschaftliche Arbeiten im Labor begeistern konnte, zu wirklich jeder Zeit ein offenes Ohr hatte und mit qualifizierten Ratschlägen zur Seite stand.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christian G. Stief, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität München, LMU, für die bereitgestellten Mittel für Wissenschaft und Forschung im Forschungslabor der urologischen Klinik.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Gratzke, dem Leiter des urologischen Labors für experimentelle Pharmakologie für seine bereitwillige Unterstützung in der Fertigstellung meiner Arbeit

Auch dem Pathologischen Institut unter der Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Kirchner möchte ich für die ausgezeichnete Aufbereitung der Prostata-Gewebeproben danken.

Mein Dank gilt zudem Melanie Schott, Alexander Tamalunas und Patrick Keller für die freundliche und geduldige Einarbeitung in die Labortätigkeiten und Aysenur Kan für die angenehme und unterhaltsame Zusammenarbeit im Labor.

Zuletzt möchte ich meinen Dank auch meinen Eltern und meiner Freundin Alexandra aussprechen die mich während meiner gesamten Studienzeit begleiteten und in vielen Bereichen unterstützten.

## **8.6 Eidesstattliche Versicherung**

Wiemer, Nicolas Sebastian

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Kooperative Effekte nicht-adrenerger und adrenerger Mediatoren der glattmuskulären Kontraktion in der humanen Prostata“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen 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, 21.05.2019

Nicolas Wiemer