

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

**Bedeutung und additive Effekte
nicht-adrenerger Mediatoren für die glattmuskuläre
Kontraktion in der humanen Prostata**

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

vorgelegt von
Alice-Christin Acevedo

aus
München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Martin Hennenberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Mederos y Schnitzler
Prof. Dr. Albrecht Schilling

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

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2019

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Morphologie und Funktion der humanen Prostata	2
1.2 Hormonelle Einflüsse auf das Prostatawachstum	5
1.3 Benigne Prostatahyperplasie	6
1.4 Lower urinary tract symptoms (LUTS)	11
1.5 Therapie	15
1.5.1 Konservative Therapie	16
1.5.2 Instrumentelle Therapie	24
1.6 Physiologie der glatten Muskulatur der Prostata	30
1.6.1 Tonus der glatten Prostatamuskulatur	31
1.6.2 Ablauf und Mechanismen der glattmuskulären Kontraktion	32
1.6.3 Relaxation der glatten Muskulatur	35
1.6.4 Nicht-adrenerge Mediatoren	39
2 Zielsetzung	46
3 Materialien und Methoden	47
3.1 Materialien	47
3.2 Methoden	49
3.2.1 Gewebe-Asservierung	49
3.2.2 Montage der Gewebe im Organbad und Messungen	50
3.2.3 Kontraktion durch Kaliumchlorid	54
3.2.4 Versuchsablauf	55
3.2.5 Tamsulosin	63
3.2.6 Auswertung und Statistik	64
4 Ergebnisse	67
4.1 Kaliumchlorid-induzierte Kontraktion	67
4.2 Noradrenalin-induzierte Kontraktion	67
4.3 U46619-induzierte Kontraktion	68
4.4 Endothelin-1-induzierte Kontraktion	69
4.5 Dopamin- und Histamin-induzierte Kontraktion	70

4.6	Serotonin-induzierte Kontraktion	71
4.7	Carbachol-induzierte Kontraktion	72
4.8	UP(4)A-induzierte Kontraktion	73
4.9	Vergleich der Kontraktionsstärke verschiedener Agonisten	74
4.10	Effekte nicht-adrenerger Agonisten auf die Noradrenalin-induzierte Kontraktion	75
4.11	Additive Effekte von U46619 und Endothelin-1	77
5	Diskussion	79
5.1	Gewebe und Proben.....	80
5.2	Mögliche Limitationen.....	81
5.2.1	Stabilität der Agonisten	81
5.2.2	Eignung der isometrischen Kraftmessung im Organbad	82
5.2.3	Lösungsmittelkontrollen und Verdünnungseffekte	83
5.3	Noradrenalin-induzierte Kontraktion und Tamsulosin.....	84
5.4	Vergleich der Kontraktionsstärken durch nicht-adrenerge Agonisten ..	85
5.4.1	Endothelin-1	88
5.4.2	Thromboxan A ₂	92
5.4.3	Dopamin.....	93
5.4.4	Serotonin.....	94
5.4.5	Carbachol.....	95
5.4.6	Histamin	96
5.4.7	UP(4)A	96
5.5	Kooperative Effekte	97
5.6	Klinische Relevanz	102
5.7	Schlussfolgerung	104
6	Zusammenfassung	106
	Literaturverzeichnis	108
	Veröffentlichungen	128
	Danksagung	129
	Eidesstattliche Versicherung	131

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abb. 1: Normale Prostata und Blase sowie ein durch eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) verändertes Organ.....	11
Abb. 2: Übersicht über Ursachen und medikamentöse Therapien bei benigner Prostataobstruktion (BPO) und überaktiver Blase (OAB)..	16
Abb. 3: Schematische Darstellung der intrazellulären Signalkaskade bei der Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata.....	34
Abb. 4: Schematische Darstellung der intrazellulären Signalkaskaden bei der cAMP- und cGMP-vermittelten Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata.	38
Abb. 5: Schematische Darstellung einer möglichen Beteiligung verschiedener Rezeptoren an der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata.....	40
Abb. 6: Darstellung des Haltesystems und Montage des Gewebes im Organbad	52
Abb. 7: Darstellung des Versuchsaufbaus im Organbad.....	53
Abb. 8: Organbadsystem mit vier Kammern.....	54
Abb. 9: Originalaufzeichnung eines Experiments mit der Software „LabChart“.....	66
Abb. 10: Darstellung der Verteilung der Kaliumchlorid-induzierten Kontraktionen der untersuchten Gewebeproben.....	67
Abb. 11: Noradrenalin- und U46619-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe.	69
Abb. 12: Endothelin-1-(ET-1)-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe.	70
Abb. 13: Dopamin-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe. ...	71
Abb. 14: Serotonin-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe. ...	72
Abb. 15: Carbachol-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe. .	73
Abb. 16: UP(4)A-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe.....	74
Abb. 17: Kontraktionen periurethraler, humaner Prostatagewebe nach Applikation verschiedener Agonisten.	75
Abb. 18: Effekt einer gleichzeitigen Applikation von Dopamin (300 µM), Serotonin (300 µM), Carbachol (100 µM) und UP(4)A (100 µM) (Mix) auf den Tonus und die Noradrenalin-(NA)-induzierte Kontraktion von periurethralem, humanem Prostatagewebe.	76
Abb. 19: Vergleich zweier aufeinander folgender Noradrenalin-(NA)-induzierter Kontraktionen von periurethralem, humanem Prostatagewebe.	77
Abb. 20: Untersuchung möglicher Kooperationen zwischen Noradrenalin (NA) und Endothelin-1 (ET-1).....	78

Abb. 21: Modell zur Bedeutung nicht-adrenerger Mediatoren der Prostatakontraktion bei BPH für die Entstehung von LUTS.	100
--	-----

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tab 1: Liste der verwendeten Geräte	47
Tab 2: Liste der verwendeten Verbrauchsmaterialien	47
Tab 3: Zusammensetzung der verwendeten Puffer und Lösungen.....	48
Tab 4: Liste der verwendeten Agonisten, Inhibitoren und Lösungsmittel	49
Tab 5: 720MO-System – Technische Daten	52
Tab 6: Pipettierschema Noradrenalin (NA)	56
Tab 7: Pipettierschema Serotonin	57
Tab 8: Pipettierschema Dopamin	58
Tab 9: Pipettierschema Histamin	58
Tab 10: Pipettierschema Carbachol	59
Tab 11: Pipettierschema Endothelin-1 (ET-1)	60
Tab 12: Pipettierschema UP(4)A	61
Tab 13: Pipettierschema U46619	63
Tab 14: Pipettierschema Tamsulosin	64
Tab 15: Kontraktionsstärken von Noradrenalin und nicht-adrenergen Mediatoren in Prostatagewebe.....	87

Abkürzungsverzeichnis

5-AR	5 α -Reduktase
5-ARI	5 α -Reduktase-Inhibitoren
α -Blocker	α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten
ATP	Adenosintriphosphat
BOO	bladder outlet obstruction
BPE	benign prostatic enlargement
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BPO	benigne Prostataobstruktion
BPS	benignes Prostatasyndrom
Ca ²⁺	Kalzium
CaCl ₂	Kalziumchlorid
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
D1-5	Dopamin-Rezeptoren 1-5
DAG	Diacylglycerol
DHT	Dihydrotestosteron
DMSO	Dimethylsulfoxid
ET _A /ET _B	Endothelin-Rezeptor A/B
ET-1	Endothelin 1
H1-4	Histamin-Rezeptoren 1-4
HoLEP	Holmium-Laser-Enukleation der Prostata
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IPSS	International Prostate Symptom Score
IRAG	Ins(1,4,5)P ₃ -receptor-associated-cGKI substrate
KCl	Kaliumchlorid
KH ₂ PO ₄	Kaliumdihydrogenphosphat
LUTS	Lower urinary tract symptoms
M1-5	mACh-Rezeptor 1–5
mACh-Rezeptor	muskarinischer Acetylcholin-Rezeptor
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MLC	myosin light chains
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NaCl	Natriumchlorid

NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
OAB	overactive bladder
pBPH	pathohistologische benigne Prostatahyperplasie
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PKG	Proteinkinase G
PDE	Phosphodiesterase
PLC	Phospholipase C
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
P2X.....	Purino-2X-Rezeptor
P2Y.....	Purino-2Y-Rezeptor
Q _{max}	maximaler Harnfluss in ml/s
SEM.....	standard error of the mean
sGC	soluble guanylyl cyclase
TUI-P	Transurethrale Inzision der Prostata
TUMT	Transurethrale Mikrowellentherapie
TUNA.....	Transurethrale Nadelablation
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TXA ₂ /TXB ₂	Thromboxan A ₂ /B ₂
UP(4)A.....	Uridin-Adenosin-5'-Tetraphosphat

1 Einleitung

Diese Dissertation befasst sich mit der Rolle nicht-adrenerger Mediatoren bei der Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur. Neben der Bedeutung der glatten Prostatamuskulatur für die Austreibung von Sekreten der Prostata Drüsen spielt ihre Kontraktion eine große Rolle bei der Pathophysiologie und Therapie von Symptomen des unteren Harntraktes (lower urinary tract symptoms, LUTS).

Mit zunehmendem Alter kommt es bei vielen Männern durch einen erhöhten Tonus der glatten Prostatamuskulatur zu einer Verengung der Harnröhre und konsekutiv zu einer Behinderung des Harnflusses bzw. der Blasenentleerung (bladder outlet obstruction, BOO) [1-5]. Die Folge sind Störungen beim Wasserlassen (obstruktive Symptome), die allein in Deutschland mehrere Millionen Männer betreffen [4, 6, 7]. Daher ist der Tonus der glatten Prostatamuskulatur ein bedeutender Angriffspunkt für die pharmakologische Therapie obstruktiver Symptome [5, 8].

Allgemein wird angenommen, dass die Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur primär durch α_1 -Adrenozeptoren vermittelt wird [5, 9, 10]. Obwohl verschiedene Befunde, auch aus dem Labor der Promovenden, zusätzlich eine Rolle nicht-adrenerger Mediatoren bei der Prostatakontraktion nahelegen, ist deren Bedeutung nicht vollständig verstanden.

Die Verabreichung von α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten (α_1 -Blocker), die über eine Relaxation der glatten Prostatamuskulatur zu einer Verbesserung obstruktiver Beschwerden führt, gilt derzeit als Goldstandard der medikamentösen Therapie [5, 11, 12]. Die Effektivität von α_1 -Blockern ist jedoch begrenzt [13, 14], was die These der Beteiligung nicht-adrenerger Mediatoren bei der Prostatakontraktion stützt [14]. Ein besseres Verständnis der durch nicht-adrenerge Mediatoren ausgelösten Prostatakontraktion könnte indessen alternative Angriffspunkte für neue therapeutische Optionen aufzeigen.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur durch nicht-adrenerge Mediatoren untersucht. Insbesondere wurden die Effekte dieser Mediatoren mit denen adrenerger Mediatoren verglichen und mögliche kooperative Effekte zwischen verschiedenen kontraktiven Mediatoren

analysiert. Die Untersuchungen erfolgten an humanem Prostatagewebe, das im Rahmen von radikalen tumorbedingten Prostatektomien gewonnen wurde.

1.1 Morphologie und Funktion der humanen Prostata

Anatomie der humanen Prostata

Die Prostata ist eine der fünf akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Sie liegt entlang des Harntraktes zwischen Harnblase und Diaphragma urogenitale [15-17]. Die Basis der Prostata ist mit dem Boden der Harnblase verwachsen und umschließt die Urethra am Blasengrund [17, 18]. Der Apex der Prostata sitzt dem Beckenboden auf [17, 18]. Durch die Fascia rectoprostatica (Denonvillier-Faszie) ist der posteriore Anteil der Prostata mit dem Rektum verbunden [17, 18]. Das Ligamentum puboprostaticum fixiert den anterioren Teil der Prostata am Os pubis [17, 18]. Die Prostata kann in verschiedene Lappen unterteilt werden [18]. Bei der Befunderhebung ist die Gliederung in zwei Seitenlappen (Lobus dexter und sinister) relevant [18]. Von der die Prostata umgebenden Bindegewebskapsel (Capsula prostatica) gehen Septen aus, die das Organinnere weiter unterteilen [16-18]. Die Prostata wiegt beim jungen Mann im Durchschnitt ca. 20 g [15, 18, 19]. Das „kastaniengroße“ Organ hat einen Sagittaldurchmesser von ca. 2–3 cm, eine Breite von ca. 4 cm und eine Dicke von ca. 1–2 cm [17, 18, 20, 21]. Die Prostata wird von der Urethra (Pars prostatica urethrae) und den beiden Ducti ejaculatorii durchzogen [17, 18, 20].

Histologischer Aufbau

Die 30–50 tubuloalveolären Einzeldrüsen der Prostata münden mit 15–30 Ausführungsgängen am Samenhügel (Colliculus seminalis) in den Sinus prostaticus der Urethra [15, 16, 18, 20]. Diese Drüsen sind von einem Stroma umgeben, in welchem sich viele glatte Muskelzellen befinden [16, 18, 20]. Diese Muskelzellen sind wichtig für die Funktion der Prostata, um das Sekret in die Urethra auszutreiben [20]. Das Drüsenepithel ist meist zweireihig und kann, je nach Aktivität, verschiedene Dicken annehmen [15, 20]. Während es im aktiven Zustand unregelmäßige Falten bildet, ist es im weniger aktiven Zustand kubisch bis flach [15, 20]. Im Epithel befinden sich außerdem endokrine Einzelzellen, die überwiegend Serotonin bilden [20]. Vermutet wird, dass Serotonin eine kontrahierende Wirkung auf die benachbarten glatten Muskelzellen der Prostata hat [20]. Das Prostatagewebe wird auch aufgrund embryonaler und funktioneller Unter-

schiede in Zonen gegliedert, die auch bei pathologischen Veränderungen wichtig sind [18, 19]:

- *Periurethrale Zone*: Sie erstreckt sich periurethral vom Blasen Hals bis zum Colliculus [19]. In dieser etwa 10–15% des Prostatavolumens ausmachenden Zone [16] nimmt die Entwicklung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) meist ihren Ausgang [16, 19].
- *Transitionszone*: Sie liegt beidseits der periurethralen Zone und besteht aus zwei paraurethralen Drüsenlappen, die etwa 5% des Prostatavolumens stellen [15, 21]. Auch in dieser Zone kann eine BPH zu einer Volumenzunahme führen [15, 19, 21].
- *Innenzone*: Die die Ducti ejaculatorii umschließende Innenzone besteht aus verzweigten, von fibromuskulärem Stroma umgebenen Drüsen. Sie macht ca. 25% des Prostatavolumens aus und wird vor allem durch das Hormon Östrogen beeinflusst [15-17, 21].
- *Periphere Zone/Außenzone*: Sie stellt etwa 70% des Prostatavolumens und beinhaltet die Hauptmasse des Drüsengewebes [15, 16, 18]. Die von Stroma umgebenen Drüsen können Ausgangspunkt eines malignen Adenokarzinoms sein [15, 16, 21]. Mit zunehmendem Alter können sich Prostatasteine (Corpora amylacea) in den Drüsen entwickeln [15, 16]. Diese verkalkten Konkreme enthalten Glykoproteine [16]. Die Außenzone wird primär durch das Hormon Testosteron reguliert [17].
- *Anteriore Zone*: Die die Vorderfläche der Prostata bildende Zone enthält keine Drüsen und besteht aus fibromuskulärem Stroma [15, 18].

Gefäßversorgung und Innervation

Für die arterielle Blutversorgung der Prostata sind die Äste der Arteria rectalis media, der Arteria vesicalis inferior und der Arteria pudenda interna verantwortlich [18]. Der venöse Abfluss erfolgt vom Plexus venosus vesicoprostaticus über die Venae vesicales in die Vena iliaca interna [18, 21]. Die Lymphe fließt in die Nodi lymphatici iliaci externi und interni ab [18, 21]. Die nervale Versorgung der Prostata wird durch vegetative, vorwiegend sympathische Fasern aus dem Plexus hypogastricus inferior (Plexus prostaticus) sichergestellt [18, 21].

Funktion der Prostata

Zu den Aufgaben der humanen Prostata zählen die Produktion von Prostatasekret und dessen Emission in die Urethra [16, 22, 23]. Das Prostatasekret ergibt zusammen mit den Samenzellen aus dem Hoden und der Flüssigkeit anderer Drüsen das Ejakulat [23].

Sekretproduktion: Das Ejakulat enthält die Sekrete der akzessorischen Drüsen [23]. Die Prostata bildet ca. 25–30% des Ejakulats [15, 22, 23]. Zusammen mit dem Sekret der Samenblase (Vesicula seminalis, 65–75%), dem Sekret der Bulbourethraldrüse (Glandula bulbourethralis, < 5%) sowie die Spermatozoen aus den Hoden (0,5%), entsteht das Ejakulat [22, 23]. Das Ejakulat hat ein Volumen von etwa 1,5 – 6 ml und enthält 15 – 250 Millionen Spermatozoen pro ml [22, 24].

Das leicht saure Prostatasekret (pH 6,4) enthält Stoffe, die für die Motilität der Spermien wichtig sind [15, 22, 23]. Dazu gehören die Prostata-spezifische saure Phosphatase und das Prostata-spezifische Antigen (PSA) [15, 20]. Beide Proteine sind diagnostisch wichtige Parameter. Der Gehalt an PSA korreliert mit dem Grad der BPH [25, 26]. Zudem enthält das Sekret Zink, das den Testosteron-Metabolismus in der Prostata beeinflusst sowie Prostaglandine, die den weiblichen Uterus stimulieren [18, 20]. Das ebenfalls im Prostatasekret enthaltene Spermin beeinflusst die Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen und ist für den charakteristischen Geruch der Samenflüssigkeit verantwortlich [18, 20]. Immunglobuline und Proteasen dienen der Immunabwehr sowie der Verflüssigung des Ejakulats [18, 20].

Sekretmission: Vom Genitalbereich werden afferente Signale an das Lumbalmark (L 2-3) weiter geleitet [23]. Wird ein bestimmter Schwellenwert überschritten, werden thorakolumbale sympathische Efferenzen aktiviert, die eine unwillkürliche Kontraktion der glatten Muskulatur von Epididymis, Ductus deferens, Glandula seminalis und Prostata induzieren [23]. Die Kontraktion der glatten Muskulatur im Stroma der Prostata führt zur Ausschüttung des Prostatasekrets, zur Emission der Spermien aus dem Ductus deferens und zur Entleerung der Samenflüssigkeit aus der Bläschendrüse in die Urethra [23].

Ejakulation: Die Ejakulation ist der Ausstoß der Samenflüssigkeit beim sexuellen Höhepunkt. Die sich der Emission anschließende Ejakulation wird durch

Afferenzen aus Prostata und Urethra interna ausgelöst [23]. Dabei werden die Afferenzen während der Emission stimuliert, so dass sympathische Efferenzen aus dem Lumbalmark (L 2-3) eine Kontraktion des Ductus deferens und der Glandulae seminales induzieren [23]. Der Musculus bulbocavernosus und der Musculus ischiocavernosus werden über somatische Efferenzen zur Kontraktion gebracht. Durch diese rhythmischen Kontraktionen werden Spermien und Samenflüssigkeit aus der Urethra ausgestoßen [22, 23]. Durch die Vermischung der Sekrete in der hinteren Urethra bildet sich das Ejakulat [22]. Um einen retrograden Fluss des Ejakulats in Richtung Blase (retrograde Ejakulation) zu verhindern, kontrahiert die glatte Muskulatur des Blasenhalses (Musculus sphincter internus) in Folge α -Adrenozeptor-vermittelter Signale [23]. So wird der Verschluss der Harnblase sichergestellt und eine Beimengung von Urin verhindert [23].

1.2 Hormonelle Einflüsse auf das Prostatawachstum

Das Prostatawachstum wird von Hormonen beeinflusst und gesteuert [15, 20]. Androgene spielen somit nicht nur eine bedeutende Rolle für zelluläre Funktionen und den Erhalt der Prostataarchitektur, sondern auch bei der Entwicklung einer BPH [15, 19, 27].

Testosteron

Das Androgen Testosteron und sein biologisch aktiver Metabolit Dihydrotestosteron (DHT) regulieren zusammen mit anderen Komponenten die Größenzunahme, die Entwicklung und die Differenzierung der Prostata in der im Jugendalter stattfindenden Wachstumsphase und beeinflussen ihre Funktion [15, 20, 28, 29]. Das durch das Enzym 5- α -Reduktase (5-AR) aus Testosteron entstehende DHT hat im Vergleich zu diesem eine deutlich stärkere Wirkung [29, 30]. Die Typ-1 5-AR lässt sich extraprostatatisch in der Leber und in der Haut nachweisen, während die Typ-2 5-AR vor allem in der Prostata vorkommt [31]. Sowohl das muskelzellreiche Stroma als auch das Drüsenepithel sind hormonsensitiv, da beide Gewebe Androgen-Rezeptoren besitzen [32]. Jedoch verfügen nur Stromazellen, die bei einer BPH vermehrt in der periurethralen Zone vorliegen, über die Typ-2 5-AR, die Testosteron in DHT umwandelt [26, 29, 31]. Studien belegen, dass Androgene einen nicht unbedeutenden Beitrag zur Entwicklung der BPH leisten [33].

Östrogen

Das Hormon Östrogen wird beim Mann einerseits in peripheren Geweben, (v.a. im Fettgewebe) über die durch das Enzym Aromatase katalysierte Konversion aus Testosteron hergestellt, andererseits wird es in kleinen Mengen auch direkt im Hoden des Mannes produziert [23]. Die Rolle von Östrogen bei der Entwicklung der Prostata ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass Östrogen zum Wachstum und zur Funktion der Prostata beiträgt [34, 35]. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem erhöhten Östrogen-Spiegel und der Entwicklung einer BPH konnte bisher aber nicht hergestellt werden [34, 35]. Allerdings belegen Studien, dass ein erhöhter perinataler Östrogen-Spiegel das Wachstum und die Entwicklung der Prostata stören kann [36]. Eine Prostata, die sehr früh über die Plazenta einem erhöhten Östrogen-Spiegel ausgesetzt ist, kann vermehrtes Wachstum, Differenzierungsstörungen, Hyperplasien und präkanzeröse Läsionen zeigen [36].

Wachstumsfaktoren

Neben Hormonen scheinen auch Wachstumsfaktoren am Wachstum der Prostata beteiligt zu sein [37]. Zu diesen Wachstumsfaktoren zählen der fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF) und transforming growth factor (TGF, insbesondere TGF- β 1) [38-61]. Diese Faktoren aktivieren die in nahezu allen Geweben und Organen exprimierten Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs), die an intrazelluläre Signalwege gekoppelt sind und so an der Regulation der Proliferation, des Zellzyklus und des Wachstums beteiligt sind [58-61]. Eine Fehlregulation von durch Wachstumsfaktoren gesteuerten Mechanismen ist oft an onkologischen Prozessen beteiligt [58-61]. Zahlreiche Studien an Zellkulturen, isolierten Geweben, Tiermodellen und Patienten belegen die Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Pathogenese der BPH und für die normale ontogenetische Entwicklung der Prostata [38-61].

1.3 Benigne Prostatahyperplasie

Definition

Als BPH bezeichnet man gutartige knotige Proliferationen von Drüsen und Stroma, die überwiegend in der Transitions- sowie in der periurethralen Zone liegen und zur Vergrößerung der Prostata führen [15, 19]. Die Prävalenz und bei vielen Patienten auch der Grad der BPH nimmt mit dem Alter zu [15, 19].

Bei der BPH handelt es sich zunächst nur um eine histologische Diagnose, die sich auf eine Veränderung des Prostatagewebes stützt [62, 63]. Diese Veränderung muss nicht zwangsläufig mit einer messbaren Prostatavergrößerung oder mit Miktionsbeschwerden einhergehen [19, 63]. Eine histologisch manifestierte BPH wird auch als pathologisch-histologische BPH (pBPH) bezeichnet [64].

Epidemiologie

Die Prävalenz der pBPH steigt mit zunehmendem Alter deutlich an [65]. Laut Autopsiestudien tritt bei Männern < 30 Jahren keine BPH auf [65-67]. Lediglich bei 8% der 31- bis 40-jährigen Männern lässt sich eine BPH histologisch nachweisen [65]. Bei den 51- bis 60-Jährigen beträgt der Anteil dagegen 50% und bei den 61- bis 70-Jährigen 70% [65]. Bei Männern > 80 Jahre liegt die Prävalenz sogar bei 90% [65].

Häufig, jedoch nicht immer, geht die pBPH mit einer Vergrößerung der Prostata einher [63]. Ab einem Prostatavolumen von > 25 ml spricht man von einer benignen Prostatavergrößerung (benign prostatic enlargement, BPE) [2]. Zwischen dem 50. und dem 80. Lebensjahr kommt es oft zu einer signifikanten Zunahme des Prostatavolumens. Die Volumenzunahme von durchschnittlich 24 ml auf 38 ml wird von einer Abnahme des Harnflusses von 22,1 ml/s auf 13,7 ml/s begleitet [68]. Da der Anteil der älteren Bevölkerung stetig zunimmt, gewinnt die Behandlung der BPH zunehmend an Bedeutung – auch unter dem sozioökonomischen Aspekt.

Ätiologie

Die Ätiologie der BPH ist bisher nicht vollständig geklärt. Histopathologisch wird die BPH über eine erhöhte Anzahl von epithelialen und stromalen Zellen in der periurethralen Zone der Prostata charakterisiert [26, 29]. Die involvierten molekularen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden. Derzeit werden verschiedene Hypothesen diskutiert, die zur Entwicklung einer BPH beitragen können. Aufgrund dieser Wissenslücke konzentrieren sich bisherige BPH-Therapien weitgehend auf die Behandlung der Symptome.

Obwohl Androgene nicht alleine für die Entstehung der BPH verantwortlich sind, haben sie einen erheblichen Anteil an den hyperplastischen Veränderungen [33]. Die Tatsache, dass präpubertäre Kastraten im Alter keine BPH entwickeln, bestätigt diese Theorie [29, 69].

Vor allem das hochaktive DHT spielt bei dem Androgen-abhängigen Prostatawachstum eine Rolle [29, 70]. Wright et al. konnten einen 2,4-fach verstärkten DHT-Effekt gegenüber Testosteron beobachten [71]. Es zeigte sich, dass eine Konversion von Testosteron zu DHT in einem Komplex aus DHT und Androgen-Rezeptor resultiert, welcher stabiler ist als ein Komplex aus Androgen und Androgen-Rezeptor [71]. Jener stimuliert nicht nur direkt, sondern auch indirekt über die Stimulation von Wachstumsfaktoren das Zellwachstum [26, 29, 30].

Wie Studien bestätigen, sinkt der Serum-Testosteron-Spiegel im Laufe des Alters durch eine verminderte Sekretion durch die Testes ab [72, 73], wodurch es zu einer Abnahme des biologisch wirksamen Testosterons im Gewebe kommt [72, 73]. Zusammen mit dem Auftreten verschiedener Symptome wird diese Testosteron-Abnahme als altersassoziiertes Testosteron-Defizit-Syndrom oder „late-onset hypogonadism“ (LOH) bezeichnet [74]. Verschiedene Studien zeigen, dass Männer mit erhöhten Serumkonzentrationen an DHT und seinen Metaboliten ein erhöhtes Risiko besitzen an BPH zu erkranken [34, 35]. Trotz des progressiven Absinkens des Serum-Testosteron-Spiegels mit dem Alter, steigt die Prävalenz der BPH im Alter jedoch an [35]. Obwohl ein erhöhter DHT-Spiegel zur Entwicklung der BPH beiträgt, gibt es keine Assoziation zwischen einem erhöhten Serum-Testosteron-Spiegel und der Entwicklung einer BPH [34]. Die hohe BPH-Inzidenz bei älteren Männern mit niedrigen Testosteron-Spiegeln legt nahe, dass die Produktion von intraprostatistischen Wachstumsfaktoren von weiteren unbekanntem Mechanismen beeinflusst wird [62, 75].

Eine weitere mögliche Ursache für die Entwicklung einer BPH scheint eine familiäre Disposition zu sein. Bei einer familiären BPH-Disposition beginnt die Erkrankung früh (early onset) und die Prostata ist vergrößert [76-78]. Eine Fall-Kontroll-Studie mit Männern < 64 Jahren und einem Prostatagewicht von > 37 g ergab, dass Verwandte ersten Grades der Probanden ein vierfach höheres altersspezifisches Risiko für eine Prostatektomie bei einer BPH besaßen als Verwandte der Kontrollgruppe [67, 77, 78].

Laut Schätzungen leiden etwa 50% der Männer, die sich einer BPH-Operation im Alter < 60 Jahre unterziehen, an einer vererbten Form der BPH [67, 77]. Die aktuelle Studienlage lässt vermuten, dass der BPH ein autosomal-dominanter Erbgang zu Grunde liegt [77, 78].

Weiterhin steht die sich im Alter dynamisch verändernde Epithel-Stroma-Interaktion zunehmend im Fokus der Forschung [79]. Man geht davon aus, dass die mit zunehmendem Alter genexpressionsbedingt schlechtere Kommunikation zwischen Epithel und Fibroblasten zu einem Ungleichgewicht zwischen Proliferation, Differenzierung und Apoptose sowie sukzessive zu einer BPH führt [79].

Natürlicher Verlauf und Morphologie

Obwohl die Pathogenese der BPH derzeit nicht vollkommen verstanden ist, herrscht Konsens darüber, dass zirkulierende Androgene mit einem funktionierenden intraprostatistischen Androgen-Metabolismus und das Alter in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle spielen [43].

Die humane Prostata wächst in drei Phasen [62]. Die erste Phase ist bei der Geburt abgeschlossen, die zweite Phase startet zu Beginn der Pubertät und endet ungefähr mit dem 20. Lebensjahr [62]. In dieser Phase durchläuft die Prostata einen speziellen Entwicklungs- und Differenzierungsprozess [75, 80]. Die strukturelle Umgestaltung des Organs führt zu der adulten Prostata mit der Fähigkeit zur Produktion von Prostatasekret [62, 75]. Die Größe der Prostata bleibt bis ins frühe Erwachsenenalter konstant. Im mittleren Lebensalter tritt die Prostata in ihre dritte Wachstumsphase ein, die speziell die periurethrale Zone betrifft [75, 80]. Die anderen Zonen, die gemeinsam > 95% des Organvolumens ausmachen, bleiben in der Regel unbeeinflusst [62, 75, 80].

Während der ersten beiden Wachstumsphasen wird die Entwicklung und Differenzierung der Prostata durch Androgene gesteuert [29, 70]. Der Einfluss der Androgene auf die dritte Phase (BPH) wird jedoch noch diskutiert. Verschiedene Studien zeigen, dass auch die Größenzunahme der adulten Prostata, ausgehend von der periurethralen Zone, durch Androgen-Rezeptoren und deren Aktivierung durch DHT beeinflusst wird, was für ein Androgen-abhängiges Wachstum auch in der dritten Phase spricht [34, 62, 81].

Morphologisch weist die hyperplastische Prostata viele unterschiedlich große Knoten auf [19]. Mit zunehmender Größe verändert sich die Konsistenz der Knoten von prall-elastisch bis derb-elastisch [19]. Das verdrängte Gewebe aus der peripheren Zone bildet eine Pseudokapsel [19, 82].

Histologisch weist die Prostata eine progressive Hyperplasie des glandulären und stromalen Gewebes um die Urethra auf [43, 83, 84]. Das noduläre Wachstum tritt vor allem da auf, wo beide Ducti ejaculatorii in die transitionale bzw. periurethrale Zone der Prostata münden [43, 83].

Die hyperplastischen Knoten zeigen einen unterschiedlichen histologischen Aufbau:

- Die aus subepitheliale Mesenchym entstehenden periurethralen, rein fibrovaskulären Stromaknoten bestehen aus Fibroblasten, Gefäßen und kollagenen Fasern. Sie sind die initiale Veränderung bei der BPH [19, 82].
- Fibromuskuläre Knoten weisen zudem noch glatte Muskelfasern und Myofibroblasten auf [19, 82].
- Die seltenen leiomyomatösen Knoten bestehen nur aus glatten Muskelfasern [19, 82].
- Bei fibro- und myoglandulären Knoten überwiegt die Hyperplasie der Drüsen [19, 82].

Zu den Sekundärveränderungen bei der BPH zählen neben der Prostatitis ein vermehrtes Auftreten von Corpora amylacea und Verkalkungen durch Kalziumphosphat- oder Kalziumkarbonat-Ablagerungen [15, 16, 19].

Klinik

Die bei einer BPH auftretenden Komplikationen resultieren aus einer unterschiedlich starken Einengung der Urethra [19]. Da die Blasenentleerung erschwert wird und nur insuffizient erfolgt, werden große Drücke aufgebaut, um die Miktion zu gewährleisten [4, 12]. Die Blase reagiert zunächst mit einer Dickenzunahme der Blasenwand, wodurch eine sogenannte Balkenblase entstehen kann [12, 19, 84]. Die generelle mechanische Einengung der Harnröhre und die anschließende Veränderung der Blase werden als BOO bezeichnet [4, 7, 85]. Findet diese Entwicklung auf dem Boden einer BPH statt, spricht man von einer benignen Prostataobstruktion (BPO) (Abb. 1) [2, 7, 12, 86]. Bei einer BPO können sekundär auch morphologische oder funktionelle Schäden im Harntrakt auftreten [26, 87]. Die Symptomatik der BPH wird mit dem Begriff LUTS zusammengefasst, wobei irritative Symptome (Blasenspeichersymptome) und obstruktive Symptome (Blasenentleerungssymptome) unterschieden wer-

den [26, 88]. Der bei einer BPH in unterschiedlicher Ausprägung vorkommende Symptomkomplex setzt sich aus BOO bzw. BPO, BPE und LUTS zusammen und wird als benignes Prostatasyndrom (BPS) umschrieben [2].

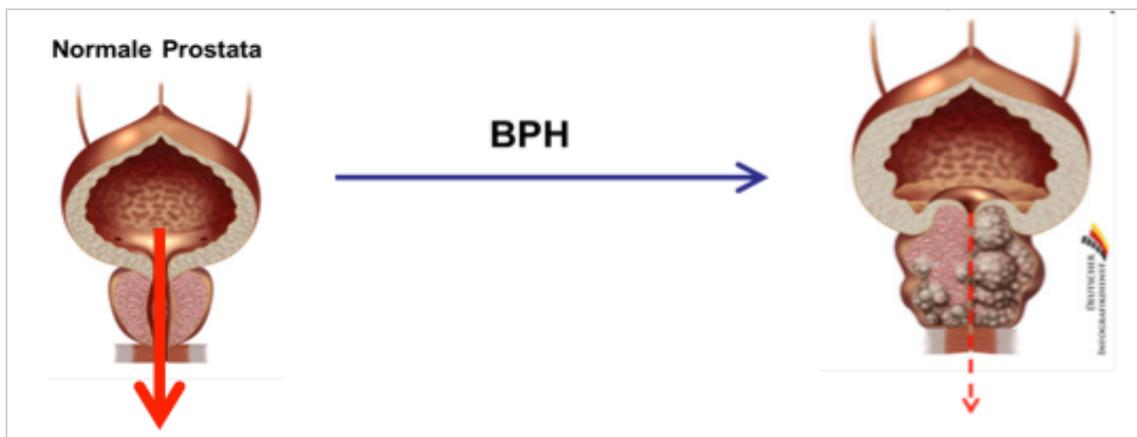


Abb. 1: Normale Prostata und Blase (links) sowie ein durch eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) verändertes Organ (rechts).

Bei der hyperplastischen Prostata ist die urethrale Obstruktion zu erkennen, die zu Behinderungen des Harnstrahls (rote Pfeile) und konsekutiv zu Beeinträchtigungen der Blasenentleerung und obstruktiven Symptomen führt. Dieser Zustand, bei dem die BPH Ursache für Symptome des unteren Harntraktes ist, wird als benigne Prostataprobstruktion (BPO) bezeichnet. (Illustration verändert nach <http://www.hilfe-bei-prostatakrebs.de/prostata-erkrankungen.php>)

1.4 Lower urinary tract symptoms (LUTS)

Allgemeines

Unter dem Sammelbegriff LUTS werden obstruktive (Entleerungsstörungen) und irritative Symptome (Speicherstörungen) zusammengefasst. Beide Symptomkomplexe unterscheiden sich in ihren Ursachen.

Wie oben erwähnt, entstehen obstruktive Symptome auf dem Boden einer BPH. Obwohl das Volumen der Prostata nur bedingt mit der Ausprägung der Symptome zusammenhängt, ist die zunehmende Größe der Prostata an der unterschiedlichen Symptomatik beteiligt [26]. Die Entwicklung von LUTS ist geschlechts-, alters- und krankheitsunspezifisch, was die Aufklärung der Pathogenese der LUTS erschwert. Zudem sind eine vergrößerte Prostata oder eine BOO nicht die einzigen möglichen Ursachen von LUTS [12]. Tatsächlich besteht zwischen den drei klinischen Aspekten (BOO bzw. BPO, LUTS und BPE) des BPS nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten ein Zusammenhang. Vielmehr überlappen sich die drei Aspekte (vgl. Ringdiagramm nach Hald), aber können auch prinzipiell unabhängig voneinander auftreten [12, 64,

89]. Dies wird an der Tatsache deutlich, dass LUTS auch bei Frauen vorkommen [12].

Annähernd 50% der Männer > 40 Jahre entwickeln eine pBPH [29]. Davon leiden etwa 30–50% an behandlungsbedürftigen LUTS [29, 64]. Diese Zahlen umfassen sowohl LUTS-Patienten mit obstruktiven als auch mit irritativen Miktionsbeschwerden [64, 90]. Obwohl LUTS bei älteren Männern häufig auf eine BPH zurückzuführen sind, sollten Behandler bei der Therapie dennoch zwischen LUTS-Patienten mit BOO auf dem Boden einer BPO und LUTS-Patienten mit irritativen Miktionsbeschwerden unterscheiden [64, 90].

Symptomatik

Obstruktive Miktionsbeschwerden (Blasenentleerungssymptome) manifestieren sich als Beeinträchtigung der Blasenentleerung mit abgeschwächtem, Harnstrahl, verzögertem Miktionsbeginn, Unterbrechungen des Harnstrahls, Nachträufeln nach Beendigung der Miktion und Restharngefühl [2, 12, 26, 91, 92]. Dieses Beschwerdebild resultiert häufig aus einem erhöhten Blasenauslasswiderstand auf dem Boden einer BPO [12, 92].

Dagegen äußern sich irritative Symptome (Blasenspeichersymptome) durch eine Zunahme der Frequenz der Blasenentleerung (Pollakisurie), häufigen und starken Harndrang (Drang-Symptomatik, Urgency) sowie nächtliches Wasserlassen (Nykturie) [2, 26, 91, 92]. Diese Speicherstörung tritt meist bei dem Krankheitsbild einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB) auf [93].

Sowohl obstruktive als auch irritative Symptome führen zu mitunter massiven Beeinträchtigungen der Lebensqualität bis hin zu Depressionen und sozialer Isolation [12, 94]. Obwohl bei der BPH die obstruktiven Symptome im Vordergrund stehen, empfinden Patienten die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die irritative Komponente als weitaus schwerwiegender [12]. Mit der Krankheitsprogression nimmt auch das Komplikationsrisiko zu. Dies kann, wenn auch selten, im Falle obstruktiver Symptome bis zu einem akuten Harnverhalt führen (s. u.) [12, 26].

Ursachen

Die Symptombilder der LUTS (obstruktive bzw. irritative Miktionsstörung) resultieren beim Mann meist aus zwei Vorgängen.

Die obstruktive Komponente (Blasenentleerungsstörung) ist zunächst auf eine BPO zurückzuführen [12]. Diese Verengung der Harnröhre kann durch zwei Faktoren hervorgerufen werden [88, 95]: zum einen durch die Volumenzunahme der Prostata (BPE) (= statische Komponente) und zum anderen durch einen erhöhten Tonus der glatten Muskulatur in der Prostata, im Blasen Hals und in der Harnröhre (= dynamische Komponente) [88, 95, 96]. Dieser über α_1 -Adrenorezeptoren vermittelte Vorgang ist ein wichtiger pharmakotherapeutischer Angriffspunkt bei der LUTS-Therapie (s. u.) [88, 95]. Die dynamischen und statischen Komponenten können sowohl alleine als auch gemeinsam auftreten [5].

Die Ursachen des irritativen Symptomkomplexes sind trotz intensiver Forschungsbemühungen bisher nicht vollständig geklärt. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern kommt es bei einer OAB über unwillkürliche, spontane Detrusorkontraktionen (= Detrusor-Überaktivität, detrusor overactivity, DO) zu der irritativen Symptomatik (z. B. imperativer Harndrang, ungewollte Blasenentleerung (Inkontinenz)) [97, 98]. Bei der Entwicklung einer OAB scheinen myogene und neurogene Veränderungen eine Rolle zu spielen [97]. In den vergangenen Jahren rückte bei Männern eine vergrößerte Prostata als Ursprung von Blasenentleerungsstörungen und der damit verbundenen morphologischen Veränderung der Blase immer mehr in den Vordergrund des Interesses [99]. Die Veränderungen betreffen vor allem den Musculus detrusor vesicae, der aufgrund des bei einer BOO zur adäquaten Harnaustreibung notwendigen erhöhten Drucks einem Umbau (z. B. Hypertrophie, veränderte Muskelstruktur, Kollagenvermehrung) unterliegt [19, 91]. Des Weiteren lassen sich unwillkürliche Detrusorkontraktionen in der Füllungsphase der Blase beobachten [5, 92]. Zusammengefasst sind die Ursachen für LUTS vielschichtig und bisher noch nicht vollständig erforscht.

Stadien und Komplikationen

Abhängig von der Schwere des klinischen Erscheinungsbildes, können LUTS in drei klinische Stadien nach Alken eingeteilt werden [91, 100]:

- Stadium 1 (Irritation): In diesem Stadium stehen irritative und obstruktive Symptome wie Harnstrahlabschwächung, imperativer Harndrang, Pollakisurie und nächtliches Wasserlassen im Vordergrund. Es kommt jedoch

zu keiner Restharnbildung, da die muskuläre Kompensation der Harnblase (Druckerhöhung) eine suffiziente Austreibung des Harns gewährleistet [99, 100].

- Stadium 2 (Restharnbildung): Das Restharnstadium zeichnet sich durch eine Zunahme der Beschwerden aus. Beobachtet wird eine Detrusorhypertrophie und eine zunehmende Abnahme der Kompensationsfähigkeit der Blase. Nach unvollständiger Blasenentleerung bleibt ein Restharn von > 100 ml in der Blase zurück. Das Unvermögen, genügend große Mengen Urin abzugeben, führt zu einer Verstärkung der bereits im Stadium 1 auftretenden Symptome. Zusätzlich zur Restharnbildung tritt ein verzögerter Miktionsbeginn und eine terminale Harnstrahlabschwächung (Nachträufeln) auf. Der verzögerte Miktionsbeginn resultiert daraus, dass die Blase zuerst ein gewisses Maß an Kraft aufbringen muss, um den intravesikalen Widerstand zu überwinden. Das Nachträufeln am Ende der Miktion beruht dagegen auf der vorzeitig nachlassenden Kontraktionskraft des Muskels [99, 100].
- Stadium 3 (Dekompensation): In diesem Stadium kommt es neben den bisherigen Symptombildern durch den Anstieg der Restharnmenge auf > 150 ml zu einer Überdehnung der Harnblase. Mögliche Folgen sind ein akuter Harnverhalt oder die Ausbildung einer Überlaufblase (Ischuria paradoxa) mit unwillkürlichem Harnabgang. Aufgrund des zunehmenden Rückstaus kann es bei Involvierung des oberen Harntraktes zur Dilatation der Uretheren und zur Ausbildung einer Hydronephrose mit Schädigung der Nieren kommen [26, 99, 100].

Weitere mögliche Komplikationen sind rezidivierende Harnwegsinfekte und Makrohämaturien. Bei Männern mit BPH ist das Risiko für die Entwicklung von Harnblasenkonkrementen um das Achtfache erhöht. Aus der anhaltenden Obstruktion resultiert eine Trabekulierung und Divertikelausbildung der Harnblase. Dadurch kann es beim Fortschreiten der Erkrankung zu einem vollständigen Verlust der Detrusorfunktion mit akutem Harnverhalt, Rückstau in den oberen Harntrakt bis hin zu einer lebensbedrohlichen postrenalen Niereninsuffizienz kommen. [26]

1.5 Therapie

Beim unbehandelten Verlauf des BPS muss von einem stetigen Fortschreiten der Erkrankung ausgegangen werden. Ein zunächst beschwerdefreier Patient wird im Laufe der Zeit mit zunehmenden Beschwerden konfrontiert. Die progrediente Zunahme der Stärke und Dauer der Episoden führt zu einem erhöhten Leidensdruck mit verminderter Lebensqualität [101]. Daher ist der rechtzeitige Beginn einer Therapie indiziert. Man unterscheidet bei der Therapie von BPS bzw. LUTS konservative bzw. instrumentelle Therapieformen.

Für Patienten mit geringen bis moderaten Beschwerden und niedrigem Leidensdruck wird ein beobachtendes Abwarten (watchful waiting) mit Verhaltenstherapie empfohlen [26, 101]. Das Konzept umfasst eine Lebensstiländerung (eingeschränkter Alkohol- und Kaffeeconsum, Senkung der spätabendlichen Trinkmengen, Blasentraining), regelmäßige Kontrolluntersuchungen zur Beobachtung der Erkrankung und eine Neubeurteilung der Therapiestrategie bei einer Progredienz der Beschwerden bzw. zunehmendem Restharn [26, 101].

Neben dem watchful waiting zählen auch medikamentöse Therapien zu den konservativen Verfahren. Die Medikamente beeinflussen die Obstruktion nur bedingt, sondern wirken primär auf die Symptome [26]. In Europa gelten α_1 -Blocker als Goldstandard der Behandlung des BPS, gefolgt von den 5-AR-Inhibitoren (5-ARI) und Phytotherapeutika [2, 102]. Neben diesen etablierten Substanzen werden zunehmend muskarinische Acetylcholin-(mACh)-Rezeptor-Antagonisten verschrieben; weitere Optionen befinden sich in der Entwicklung [103]. Je nach Therapieziel finden verschiedene Medikamente Anwendung (Abb. 2). Mögliche Ziele sind eine Abschwächung störender Symptome und das Aufhalten der BPS-Progression (Verhinderung der Zunahme von Symptomatik, Hemmung bzw. Senkung des Prostatawachstums, Verhinderung von Komplikationen oder operativen Eingriffen) [7, 12].

Bei einer klinisch relevanten BPO oder einer absoluten Operationsindikation (rezidivierender Harnverhalt, rezidivierende Harnwegsinfektion, rezidivierende Makrohämaturien, Harnblasenkonkremente, Dilatation des oberen Harntraktes, Niereninsuffizienz) ist eine konservative Therapie kontraindiziert [104]. In diesen Fällen ist eine instrumentelle (operative) Therapie (s. u.) erforderlich.

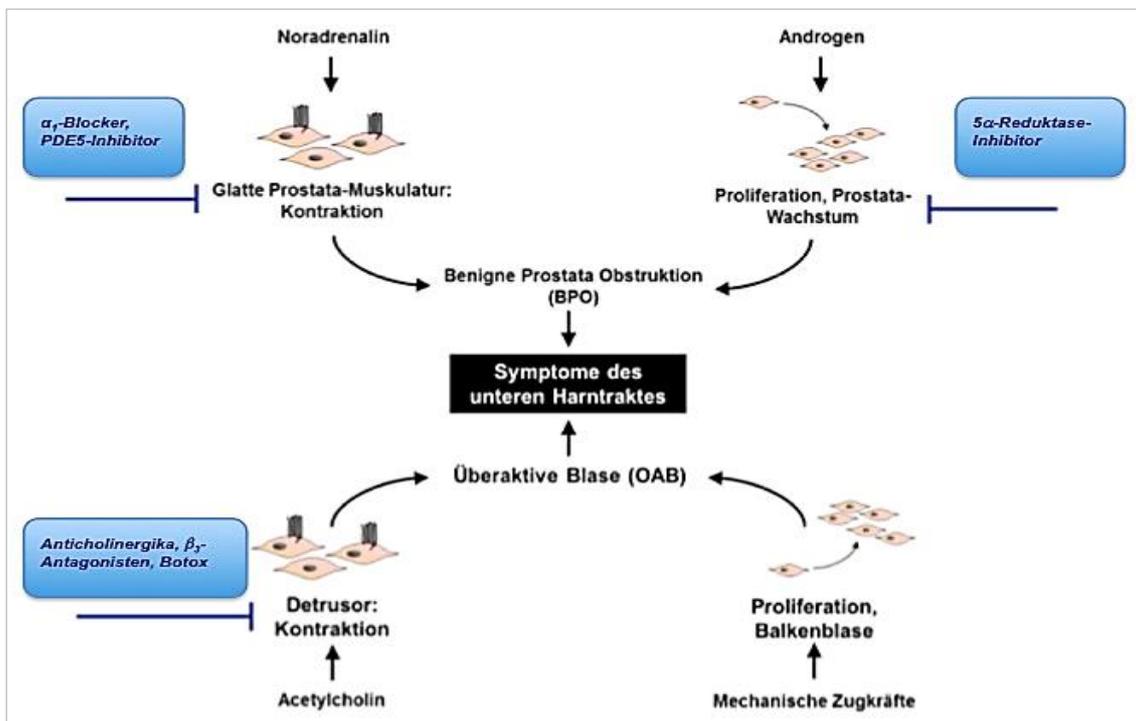


Abb. 2: Übersicht über Ursachen und medikamentöse Therapien bei benigner Prostataobstruktion (BPO) und überaktiver Blase (OAB).

Die Symptome des unteren Harntraktes umfassen Prostata-bedingte Entleerungsstörungen und Blasen-bedingte Speicherstörungen. Bei BPH-Patienten führen ein Wachstum der Prostata und/oder ein erhöhter glattmuskulärer Tonus der Prostata zu einer urethralen Obstruktion mit Behinderungen von Harnfluss, Blasenentleerung und weiteren Beschwerden. Mögliche Medikamente sind α_1 -Blocker und PDE-5-Inhibitoren (statische Komponente bzw. Kontraktion) sowie 5- α -Reduktase-Hemmer (5-ARI, dynamische Komponente bzw. Wachstum). α_1 -Blocker und PDE-5-Hemmer bewirken durch eine Relaxation der glatten Prostatamuskulatur und 5-ARI durch die Senkung des Prostatavolumens eine Verbesserung von Harnstrahl, Blasenentleerung und Symptomen. Bei OAB-Patienten führen übermäßige Kontraktionen in der Blasenwand zu irritativen Symptomen. Mögliche medikamentöse Therapien sind Anticholinergika, β_3 -Antagonisten und ggf. Botulinum-Toxin, die auf eine Hemmung dieser Kontraktionen abzielen. (Abb. verändert nach Hennenberg et al., *Pharmacology of the lower urinary tract*. Indian J Urol, 2014;30(2):181-8).

1.5.1 Konservative Therapie

α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten

In westlichen Industrienationen sind α_1 -Blocker die wichtigste Säule der medikamentösen Therapie obstruktiver Symptome. Im Jahr 2009 wurden im Rahmen der LUTS-Behandlung für α_1 -Blocker weltweit > 3,1 Milliarden US-Dollar ausgegeben; die Ausgaben für die 5-ARI Finasterid und Dutasterid beliefen sich dagegen auf < 1,1 Milliarden US-Dollar [105]. Laut Schätzungen machen α_1 -Blocker weltweit rund 65% des Marktanteils aller Medikamente zur BPS-Behandlung aus [105].

α_1 -Adrenozeptoren werden durch die Bindung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aktiviert [106]. Verschiedene Subtypen der α_1 -Adrenozeptoren

werden nicht nur in der Prostata, in der Urethra und im Blasenhal, sondern auch in anderen Organen exprimiert [107, 108]. In der Prostata lassen sich drei Subtypen (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) unterscheiden [14]. Die α_{1A} -Rezeptoren im Stroma der Prostata machen mehr als 70% der prostatichen α_1 -Adrenozeptor-Population aus [14, 108-110]. 40% der Prostata besteht aus glatten Muskelzellen [12] mit postsynaptischen α_{1A} -Adrenozeptoren, die durch das an der neuromuskulären Endplatte freigesetzte Noradrenalin aktiviert werden, was zur Kontraktion der glatten Muskulatur in der Prostata führt [12, 110].

Eine BPO auf dem Boden einer BPH kann durch eine Volumenzunahme der Prostata (statische Komponente) und durch einen zunehmend erhöhten Tonus (dynamische Komponente) der glatten Muskulatur der Prostata und des Blasenhal, entstehen [96, 108]. Der erhöhte Tonus resultiert aus einer übermäßigen α_1 -Adrenozeptor-vermittelten Kontraktion der glatten Muskelzellen, die, wie oben beschrieben, zur urethralen Obstruktion und zu obstruktiven Symptomen führt [96, 109-111].

Bei der Bindung von α -Blockern an α_{1A} -Adrenozeptoren wird die Kontraktion der glatten Muskelzellen gehemmt (= Relaxation), wodurch sich die urethrale Obstruktion vermindert sowie die Miktion und die Symptome verbessern [12, 110, 112].

Schon wenige Tage nach Therapiebeginn mit α_1 -Blockern kommt es bei den Patienten zu einer Reduktion ihrer Symptome [101, 113]. Diese schnelle Verbesserung ist der Grund dafür, warum α_1 -Blocker führend bei der medikamentösen Behandlung von obstruktiven Symptomen sind. Charakteristisch für α_1 -Blocker sind die Dosisabhängigkeit ihrer Wirkung und Nebenwirkungen und das Erreichen ihrer maximalen Wirksamkeit nach wenigen Tagen (ca. 48 Stunden) [26, 104]. Bereits ein Monat nach Therapiebeginn haben sich die Symptome deutlich verbessert [26]. Die Reduktion der Symptomatik beinhaltet eine Verbesserung des maximalen Harnstrahls (Q_{max}) um 16–25% (2–3 ml/s, objektiver Parameter) und eine Verminderung des IPSS-Wertes (Internationaler Prostata Symptom Score, wird mit international standardisierten Fragebögen ermittelt, subjektiver Parameter) um 30–40% [2, 26, 113, 114].

Trotz dieser Verbesserungen und der enormen Verbreitung der α_1 -Blocker ist ihre Wirkung begrenzt. Tatsächlich bewirken auch Placebos einen Anstieg des

Q_{\max} um bis zu 27% bzw. eine Verbesserung des IPSS um 10–34% [5, 13, 115, 116]. Die Reduktion der Symptome kann bei fortgesetzter α_1 -Blocker-Therapie über mehrere Jahre anhalten, wobei das Prostatavolumen, die BPO und der Harnverhalt kaum beeinflusst werden [2, 12, 101]. Hinzu kommt, dass nur ungefähr 70% der Patienten auf die Therapie ansprechen, sodass bei fehlendem Therapieerfolg nach acht Wochen ein alternatives Konzept in Betracht gezogen werden muss [26].

In Deutschland stehen die α_1 -Blocker Alfuzosin, Doxazosin, Terazosin, Tamsulosin und Silodosin zur Verfügung [26]. Als unerwünschte Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Hypotension, Schwindel, Müdigkeit, Diarrhö, grippale Symptome, Anschwellen der Nasenschleimhaut sowie eine abnormale Ejakulation auftreten [12, 26, 101]. Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig und nach Absetzen des Medikamentes reversibel [104].

Insgesamt sind α_1 -Blocker nach den Leitlinien der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) zur Symptomreduktion und zur Verminderung der symptomatischen Progression bei Patienten mit BPS geeignet, wobei sie die BPO und das Prostatawachstum nicht beeinflussen [101].

5 α -Reduktase-Inhibitoren

Zur Beeinflussung des Prostatawachstums braucht es einen anderen pharmakologischen Angriffspunkt. In diesem Kontext ist das Androgen-vermittelte Wachstum der Prostata ein vielversprechender Ansatz. Der aktive Metabolit des Testosterons, DHT, gilt als einer der wichtigsten Induktoren des Prostatawachstums bei einer BPH [29, 70, 86]. Die Blockierung des Enzyms 5-AR führt zum Absinken des DHT in der Prostata [117]. Folge des Androgen-Entzugs ist eine enzymatisch gesteuerte Apoptose mit Untergang von prostatistischen Epithelzellen und eine Volumenreduktion der Prostata [12, 116]. Da die BPH mit einer BPE einhergehen kann, ist die Entwicklung einer urethralen Obstruktion durch das zunehmende Prostatavolumen (BPO) sowie die Entwicklung von obstruktiven Symptomen (BOO) wahrscheinlich. 5-ARI hemmt das DHT-abhängige Wachstum der Prostata, reduziert das Prostatavolumen nach einer Behandlungszeit von zwei bis vier Jahren um 18–28% und erhöht Q_{\max} um durchschnittlich 1,5–2,0 ml/s, sodass sich die obstruktiven Symptome langfristig um 15–30% (IPSS) verbessern [116].

Zur Behandlung des BPS durch 5-ARI stehen die beiden Medikamente Finasterid und Dutasterid zur Verfügung. Sie unterscheiden sich sowohl in ihrer Pharmakokinetik als auch in ihrer 5-AR-Isoform-Selektivität [118]. Typ-1 5-AR wird in verschiedenen Geweben des Körpers wie der Leber und den Talgdrüsen der Haut exprimiert. In genitalen Geweben (z.B. Prostata) dominiert der Typ-2 5-AR [26, 29, 31]. Mit einer geringeren Affinität zu Typ-1 5-AR inhibiert Finasterid selektiv und irreversibel vor allem Typ-2 5-AR und erreicht eine DHT-Suppression von etwa 70% im Serum und bis zu 85–90% in der Prostata [33]. Der duale 5-ARI Dutasterid hemmt beide Isoenzyme in einem ähnlichen Ausmaß [90, 116, 119, 120]. Die duale Inhibition durch Dutasterid scheint eine stabilere DHT-Suppression zu gewährleisten, obgleich die finale DHT-Reduktion mit der unter Finasterid vergleichbar ist [33]. Deshalb wird derzeit diskutiert, ob Dutasterid dem Finasterid überlegen ist.

Eine Behandlung mit 5-ARI sollte bei Männern mit einer moderaten bis schweren LUTS, einer vergrößerten Prostata (> 30–40 ml) und einem PSA-Level > 1,5 µg/l in Erwägung gezogen werden [116, 121]. Die maximale Wirkung entfaltet sich erst nach etwa 6–12 Monaten. Primär beruht die Wirkung von 5-ARI auf der Hemmung des Prostatawachstums (statische Komponente) [12]. Das Risiko für einen akuten Harnverhalt bzw. eine Prostataoperation wird bei Langzeittherapie halbiert; die BOO dagegen kaum beeinflusst [12, 101, 122]. Bei langfristiger Therapie muss, v.a. im Hinblick auf die Prostatakarzinom-Früherkennung, darauf geachtet werden, dass sich der PSA-Wert des Patienten um 50% reduziert [6]. Weiter muss in seltenen Fällen mit Nebenwirkungen wie Impotenz, verminderte Libido, Ejakulationsstörungen, vermindertes Ejakulationsvolumen und Gynäkomastie gerechnet werden [6, 123].

Phytotherapeutika

Die Anwendung von Phytoextrakten zur Behandlung eines BPS erfreut sich seit langem großer Beliebtheit. Obwohl sie seit 2004 nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verschrieben werden dürfen, liegt der Marktanteil in Deutschland, Österreich und Frankreich bei 20–40% [124, 125]. Trotz dieser Popularität fehlen für viele dieser Präparate aussagekräftige Placebo-kontrollierte Studien, sodass eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit von Phytotherapeutika beim BPS schwierig ist [126]. Dennoch legen einige Langzeitstudien (> 6 Monate) einen positiven Effekt von Phytotherapeutika auf

das BPS nahe [127-133]. Zu diesen Therapeutika zählen Präparate mit Extrakten aus Brennnesselwurzeln, Kürbissamen und Roggenpollen, sowie Phytosterole und Beta-Sitosterin [127-133]. Dagegen zeigten Extrakte aus der Sägezahnpalme in Langzeitstudien im Vergleich zu Placebo keine positiven Effekte auf das BPS [128, 133, 134]. Die Leitlinien der Fachgesellschaften zur Behandlung des BPS bewerten Phytopharmaka kritisch. Laut DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) kann „eine einheitliche Empfehlung zu dieser heterogenen Gruppe an Präparaten nicht gegeben werden“ [101]. Die urologischen Fachgesellschaften betonen, dass Phytotherapeutika bei geringen oder moderaten Beschwerden ohne Obstruktion und geringem Progressionsrisiko eine interessante und kostengünstige Variante darstellen. Nach Empfehlung der WHO-Konsensuskonferenzen sind aber weitere Studien notwendig [101, 125, 126].

Muskarinrezeptor-Antagonisten

Antagonisten für mACh-Rezeptoren hemmen kompetitiv die Effekte von Acetylcholin bei der cholinergen Neurotransmission und wirken somit parasymphatholytisch [5, 135-137]. Die mACh-Rezeptoren kommen in vielen Organen des menschlichen Körpers vor, so auch in der glatten Muskulatur der Harnblase [101, 116]. Die physiologische Miktions erfolgt durch Kontraktionen der Harnblase. Dabei innerviert der Parasympathikus die glatten Muskelzellen des Musculus detrusor vesicae und induziert über eine Freisetzung von Acetylcholin unwillkürliche Kontraktionen [138].

Beim Menschen gibt es fünf Subtypen (M1–M5) von mACh-Rezeptoren [139, 140]. In der humanen Harnblase sind überwiegend die Subtypen M2 und M3 (im Verhältnis 70:20) vertreten [5, 98, 136]. Obwohl die M2-Rezeptoren den größeren Anteil im Detrusor stellen, wird die Kontraktion der glatten Muskulatur hauptsächlich über die M3-Rezeptoren initiiert [135, 136, 141]. Die Aufgaben der M2-Rezeptoren werden derzeit noch erforscht. Es wird vermutet, dass M2-Rezeptoren die relaxierende Wirkung von β -Adrenozeptoren inhibieren und somit die Kontraktion unterstützen [5, 137, 142].

Die Blockade von mACh-Rezeptoren durch Antagonisten unterbindet die Rezeptor-Stimulation und somit die Kontraktion der glatten Muskulatur der Harnblase [90, 101, 116]. Daher können die Antagonisten bei Patienten mit OAB-bedingten LUTS verwendet werden [12, 135, 136]. Bei diesen Patienten kommt

es durch spontane, übermäßige bzw. unkontrollierte Detrusor-Kontraktionen zu irritativen Symptomen wie imperativen Harndrang, Dranginkontinenz, Pollakisurie und Nykturie [10]. Der Einsatz von Muskarinrezeptor-Antagonisten führt zu einer Verminderung der Kontraktilität, zu einer Reduktion der unwillkürlichen Kontraktionen und damit zu einer Verbesserung der Symptome [98, 136, 137]. Zu den verfügbaren Medikamenten zählen Darifenacin, Tolterodin, Solifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin und Trosipiumchlorid [12, 101, 116]. Die Medikamente unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik und Subtyp-Spezifität [5, 137]. Subtyp-selektive Medikamente sind nebenwirkungsärmer als Antagonisten mit einer breiten Spezifität [137]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Muskarinrezeptor-Antagonisten sind Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodationsschwierigkeiten, Nasopharyngitis, Miktionsstörungen und Schwindel [12, 101].

Kürzlich wurde auch die anticholinerge Behandlung von Patienten mit OAB und BPO in ersten klinischen Studien geprüft. In der Vergangenheit wurde der Standpunkt vertreten, dass die Therapie mit M2- und M3-Antagonisten bei Patienten mit einer BPO kontraindiziert ist, da das Risiko der Entwicklung eines Harnverhalts aufgrund des ansteigenden Restharns als zu hoch bewertet wurde [12, 103]. Ein solcher Harnverhalt könnte theoretisch entstehen, wenn es bei einer infravesikalen Obstruktion durch die Behandlung mit Anticholinergika zu einer Reduktion der Detrusor-Kontraktilität bis zum Erliegen der Miktion kommt [143]. Aus heutiger Sicht ist das Risiko, insbesondere im Rahmen einer Kombinationstherapie, weit weniger hoch als früher angenommen [12, 144]. Aktuell wird der Einsatz von Muskarinrezeptor-Antagonisten bei Patienten mit einer OAB-Symptomatik ohne BOO/BPO empfohlen [101]. Bei Patienten mit BOO/BPO sollte die Indikation für eine Monotherapie mit Muskarinrezeptor-Antagonisten immer noch streng gestellt werden [101].

Kombinationstherapien

Die Kombination von α_1 -Blockern mit 5-ARI oder Muskarinrezeptor-Antagonisten kann die Effektivität der LUTS-Behandlung verbessern [12, 116]. Allerdings treten auch vermehrt Nebenwirkungen auf [12]. Insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien sollte auch im Hinblick auf die Kosten eine instrumentelle Therapie in Betracht gezogen werden [12]. Derzeit liegen Daten zu Kombi-

nationstherapien mit α_1 -Blockern und 5-ARI bzw. mit α_1 -Blockern und Muskarinrezeptor-Antagonisten vor.

Kombination von α_1 -Blocker und 5-ARI: Die Effektivität der Kombinationstherapie wurde in einer Vielzahl von Studien bestätigt. In der multizentrischen MTOPS-(medical therapy of prostatic symptoms)-Studie wurde die Kombination aus Doxazosin (α_1 -Blocker) und Finasterid (5-ARI) mit den Monotherapien verglichen [2, 122, 145]. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Finasterid und Doxazosin, während die Kombinationstherapie eine höhere Effektivität bei der Reduzierung des Risikos für ein Fortschreiten der Erkrankung zeigte [2, 122, 145]. Es kam zu einer Verbesserung des Q_{max} , zu einer Abnahme des Auftretens von Harnverhalten sowie zu einem Rückgang der Notwendigkeit invasiver Maßnahmen [2, 122, 145]. Auch bei der CombAT-Studie mit Dutasterid und Tamsulosin war die Kombinationstherapie den Monotherapien hinsichtlich der Effektivität überlegen [2, 101, 146].

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Kombinationstherapie von α_1 -Blocker plus 5-ARI langfristig (> 12 Monate) Vorteile hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik bietet. Sie wird vor allem BPS-Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen mit erhöhtem Progressionsrisiko (Prostatavolumen > 30–40 ml) empfohlen [2, 12, 101, 116].

Kombination von α_1 -Blockern und Muskarinrezeptor-Antagonisten: Da bei Patienten mit BPS und OAB obstruktive Symptome mit irritativen Symptomen zusammentreffen, scheint eine Kombination aus α_1 -Blockern (antiobstruktiv) und Muskarinrezeptor-Antagonisten (antiirritativ) naheliegend. In klinischen Studien mit Tolterodin und Tamsulosin wurde gezeigt, dass nach 12 Wochen die Kombinationstherapie den Monotherapien in Bezug auf eine Verbesserung der Symptomatik (Pollakisurie, Nykturie, Reduktion der Dranginkontinenz) überlegen war [147]. Die Verbesserung des IPSS unter Kombinationstherapie war mit dem Effekt der Tamsulosin-Monotherapie vergleichbar [147]. Unabhängig vom Vorliegen einer BPO kam es in den meisten Studien nur zu einer geringfügigen Zunahme der Restharmenge und ein Harnverhalt trat nur bei 0,3–3% der Patienten auf [2]. Eine Zunahme der Restharmenge wurde im Vorfeld der Studien als limitierendes Kriterium für die Anwendbarkeit bzw. als Kontraindikation solcher Kombinationstherapien betrachtet [148]. Trotz der positiven Ergeb-

nisse hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität und der LUTS besteht der allgemeine Konsens, dass eine Kombinationstherapie aus α_1 -Blockern und Muskarinrezeptor-Antagonisten nur bei Patienten mit BPS ohne BPO indiziert ist [101, 116, 148]. Bei Patienten mit BPS und BPO kann aufgrund der unzureichenden Datenlage noch keine endgültige Empfehlung ausgesprochen werden [26, 101, 116, 148].

PDE-5-Hemmer

Die Wahrscheinlichkeit des gemeinsamen Auftretens von LUTS und erektiler Dysfunktion steigt mit dem Alter stetig an [149]. Da die mit Phosphodiesterase-(PDE)-5-Hemmern therapierten erektilen Dysfunktionen oftmals kombiniert mit einer BPS auftreten, ist das Interesse an Kombinationstherapien aus PDE-5-Hemmern und LUTS-Medikamenten nachvollziehbar [150-153]. Interessanterweise führen PDE-5-Hemmer nicht nur zu Verbesserung der erektilen Dysfunktion, sondern beeinflussen auch die obstruktive Symptomatik (IPSS, IIEF = International Index of Erectile Dysfunction) positiv [154-156]. Die Inhibition von PDE führt über Stickstoffmonoxid (NO) und zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) vermittelte Signalwege zu einer gesteigerten Relaxation von glatten Muskelzellen im unteren Harntrakt [157, 158]. Kürzlich wurde der PDE-5-Inhibitor Tadalafil in Europa und in den USA zur Therapie obstruktiver Symptome zugelassen und ist als second-line Option in Gebrauch [5, 116, 159]. Die Effektivität von Tadalafil ist vergleichbar mit der von α_1 -Blockern [160]. Gegenüber anderen PDE-5-Hemmern hat Tadalafil den Vorteil einer langen Halbwertszeit, sodass eine einmal tägliche Anwendung ausreicht [101, 158]. Allerdings müssen verschiedene Kontraindikationen bei der Anwendung zur LUTS-Therapie beachtet werden. PDE-5-Hemmer sollten niemals gleichzeitig mit Nitraten, Kalium-Kanal-Öffnern, Nicroandil oder den α_1 -Blockern Doxazosin oder Terazosin angewendet werden [5, 116]. Weitere Kontraindikationen sind eine instabile Angina pectoris, kürzlich erfolgte Herzinfarkte (< 3 Monate) oder Schlaganfälle (< 6 Monate), Herzinsuffizienz, Hypotension, schwach kontrollierter Blutdruck, hepatische oder renale Insuffizienzen sowie eine anteriore ischämische optische Neuropathie mit plötzlichem Sehverlust nach früherer Anwendung von PDE-5-Inhibitoren [5, 116, 158].

1.5.2 Instrumentelle Therapie

Wenn konservative Behandlungsversuche keine effektive Verbesserung der Symptomatik bewirken, eine klinisch relevante Obstruktion (BOO) besteht oder sich im Verlauf Komplikationen entwickeln bzw. absolute Operationsindikationen auftreten, sollte eine invasive Maßnahme in Betracht gezogen werden [2, 26, 90]. Zu den absoluten Indikationen für einen operativen Eingriff im Rahmen einer BPS-Behandlung zählen rezidivierende Harnverhalte, rezidivierende Hämaturien, rezidivierende Harnwegsinfektionen, beginnende Niereninsuffizienz und die Bildung von Blasensteinen [2, 26].

Bei der operativen Behandlung des BPS kommen verschiedene, meist ablative Verfahren zum Einsatz. Die offene Adenomenukleation stellt die älteste Methode zur BPS-Behandlung dar. Inzwischen hat sich aber die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) als Goldstandard etabliert [2, 101, 161]. Ihre Resultate gelten als Referenz für andere minimal-invasive Verfahren [161]. Neben der TUR-P werden auch die transurethrale Inzision der Prostata (TUI-P), verschiedene Laserverfahren und thermische Verfahren bei der BPS-Behandlung verwendet [2, 101].

TUR-P und TUI-P

Die TUR-P gehört laut statistischem Bundesamt mit mehr als 75.000 Eingriffen pro Jahr zu den häufigsten urologischen Klinikeingriffen in Deutschland [104, 162]. Das Lebenszeitrisiko für eine BPS-Operation beträgt bei 40–50-jährigen Männern etwa 20–30% [162, 163]. Indikationen zur TUR-P sind eine medikamentös refraktäre BPS und das Auftreten von Komplikationen wie eine chronische Harnretention, wiederholte Harnverhalte, rezidivierende Hämaturien, Blasensteine sowie eine beginnende Niereninsuffizienz [26].

Bei der klassischen TUR-P wird transurethral Gewebe der Transitionalzone der Prostata mittels einer Drahtschlinge entfernt (Ausschälen der Prostata), um primär die BPO und sekundär das Auftreten von LUTS zu reduzieren [116]. Die Drahtschlinge wird von monopolarer elektrischer Strom durchflossen und ist somit in der Lage Gewebe zu durchtrennen [26]. Um den Stromfluss zu gewährleisten, muss eine elektrolytfreie Spüllösung im Operationsgebiet eingesetzt werden [26].

Die TUR-P beseitigt nicht nur die Obstruktion, sondern verbessert auch die BPS-Symptome [26]. In einem Review zum TUR-P-Verfahren (2005–2009) mit 954 TUR-P-Patienten verbesserte sich der Q_{\max} um durchschnittlich 162% und der IPSS reduzierte sich um 70% [116, 164]. Die Re-Operationsrate liegt nach 8 Jahren derzeit bei 14–16% [64, 163].

Trotz der enormen Verbesserung der Symptomatik wird die TUR-P aufgrund der auftretenden Mortalität ($< 0,1\%$) und Komplikationen (TUR-Syndrom $< 1,1\%$, Gesamttransfusionsrate 2,0–8,6% (mit dem Resektionsgewicht ansteigend), Inkontinenz 3–10%, Harnröhrenstriktur 7%, retrograde Ejakulation 60–90%, Harnwegsinfekt 3,7%) kontrovers diskutiert [101, 116, 161, 162, 165-167].

Aufgrund dieser Problematik besteht der Wunsch nach innovativen Alternativen, die bei gleicher Wirksamkeit ein schmaleres Nebenwirkungsspektrum (z. B. weniger intraoperative Blutungen) aufweisen [64]. Zu den neuen Verfahren zählen die transurethrale Elektrovaporesektion der Prostata (TUVR-P), die Rotorsektion, sowie die bipolare Resektion mit Verwendung einer physiologischen Kochsalzlösung (TURIS = Transurethrale Resektion in Saline-Plasma-Vaporisation) [64].

Bei der TUI-P wird im Gegensatz zur TUR-P kein Gewebe entnommen, sondern lediglich die Prostata und der Blasen Hals eingeschnitten [116]. Dieses Verfahren wird besonders bei jüngeren, sexuell aktiven Männern mit einem Prostatavolumen < 30 ml bevorzugt [7, 101, 104, 167]. Das Risiko für Ejakulations- (18,2%) und Blutungskomplikationen (0,4%) ist bei diesem Verfahren im Vergleich zur TUR-P signifikant erniedrigt [162, 165, 168-170]. Allerdings scheint langfristig die Nachhaltigkeit der Ergebnisse im Vergleich zur TUR-P stärker limitiert zu sein. Bei etwa 15,9% der operierten Patienten ist nach 10 Jahren eine Reintervention notwendig [104].

Offene Enukleation

Die offene Adenomenukleation (Ausschälung der Prostata aus der Prostata-kapsel) wurde erstmals im Jahr 1890 vorgenommen und stellt somit die älteste Methode der BPS-Behandlung dar [171]. Es gibt zwei operative Zugangswege: transvesikal (nach *Freyer*) oder retropubisch (nach *Millin*) [171].

Diese Maßnahme bietet für Patienten die größtmögliche Wahrscheinlichkeit, subvesikale Obstruktionen und BPS-Symptome zu eliminieren, wobei die Indikation zur offenen Operation erst ab einem Prostatavolumen von > 70 ml oder auf Grund von Begleitpathologien wie Blasensteine, Blasendivertikel oder Leistenhernien gestellt wird [2, 104, 172, 173].

Obwohl die offene Enukleation im Vergleich zur TUR-P eine invasivere Maßnahme mit längerer Hospitalisierungsphase darstellt, liegt die Mortalität bei nur 0,2%, während die funktionellen Ergebnisse bei Entlassung mit einem Q_{\max} von 23,1 ml/s postoperativ vs. 10,6 ml/s präoperativ sehr gut sind [161, 172]. Langzeitkomplikationen sind eine Blasenhalssklerose, eine Harnröhrenstriktur und Meatusengen [161, 174, 175]. Die Reinterventionsrate liegt bei 3,9% [175].

In den Leitlinien der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) werden die TUR-P und die offene Operation als primäre ablative Referenzverfahren mit deutlichem Einfluss auf die BOO aufgeführt und als Therapie der Wahl bei absoluten Operationsindikationen empfohlen. Die TUI-P kann als Alternative zur TUR-P bei einem Prostatavolumen < 30 ml eingesetzt werden [101].

Laserverfahren

Durch die physikalischen Eigenschaften des Lasers und durch die Bestrahlungstechnik kann die Wirkweise der Laserverfahren beeinflusst werden [104]. Alle Laserverfahren sind jedoch chirurgische Maßnahmen, die sowohl die Symptome als auch das Prostatavolumen beeinflussen [104]. Die Laserverfahren können zur Symptomverbesserung als Alternative zur TUR-P und der offenen Operation angewendet werden. Sie zeichnen sich durch eine geringere Morbidität aus [104, 176]. Zu den Laserverfahren gehören die interstitielle Laserkoagulation, die Laserenukleation und die transurethrale Vaporisierung der Prostata [176].

Interstitielle Laserkoagulation (ILC): Das Prinzip der interstitiellen Laserkoagulation beruht auf der Erzeugung von Koagulationsnekrosen im Bereich der hyperplastischen Zone der Prostata [177-179]. Dadurch kommt es zur Schrumpfung der Prostata und zur Verbesserung der Obstruktion und Symptomatik [178]. Durch Einbringen (transurethral oder perineal) von Lichtleiterspitzen in die Prostata wird eine lokalisierte interstitielle Bestrahlung mit Schonung der urethralen Oberfläche gewährleistet [179, 180]. Laser mit hoher Eindringtie-

fe bewirken optimalerweise initial eine große zentrale Koagulation mit gleichzeitiger Koagulation der Blutgefäße [181].

Die Indikationsstellung zur interstitiellen Lasertherapie deckt sich im Allgemeinen mit derjenigen der TUR-P [181]. Zudem können auch große Prostatavolumina und Patienten mit erhöhtem operativen Risiko behandelt werden [181]. Die interstitielle Laserkoagulation ist der TUR-P bezüglich der Symptomverbesserung und Obstruktionsreduktion unterlegen, zeigt aber eine geringere Rate an relevanten Komplikationen [101, 104, 177, 182]. Der bedeutende Nachteil der interstitiellen Laserkoagulation ist der zeitverzögerte Eintritt der Wirkung. Zunächst kommt es sogar zu einer koagulationsbedingten Zunahme der BPO, die meist mit Hilfe einer Katheterableitung überbrückt werden muss [64, 177]. Zudem besteht eine signifikante Reoperationsrate [177]. Daher wird die interstitielle Laserkoagulation heute nicht mehr verwendet [64, 177].

Laserenukleation: Der „Holmium-Kontakt-Laser“ bietet eine weitere Möglichkeit für die Behandlung der BPH. Mit der Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) und Hybridtechniken können auch größere Adenome über die Harnröhre (transurethral) behandelt werden [177]. Das hyperplastische Gewebe wird aus der Prostatakapsel ausgeschält (Enukleation), indem der Holmium-Laser mit der Aufnahme von hochenergetischem Licht das zu entfernende Gewebe abträgt und gleichzeitig durch Koagulation der Blutgefäße Blutungen vermeidet [101, 177]. Die Gewebepenetration ist gering, sodass tiefer liegende Strukturen i. d. R. nicht beeinträchtigt werden [101]. Das abgetragene Gewebe wird anschließend transurethral mit Hilfe eines Morcellators zerkleinert, abgesaugt und bei Bedarf histologisch untersucht [101, 104, 177].

Die Ergebnisse der Operation (Q_{\max} , IPSS) gleichen denen der TUR-P, wohingegen die Morbidität (Hospitalisierungszeit, Blutungen, Katheterverweildauer) bei der HoLEP trotz längerer Operationsdauer geringer ist [2, 64, 104, 116, 161]. Auch die Komplikations- und Reoperationsraten fallen ähnlich aus [177]. Damit ist die HoLEP eine wichtige Alternative zur TUR-P und hinsichtlich der Reduzierung von Beschwerden bei einer gleichzeitig günstigeren perioperativen Phase als gleichwertig einzustufen [161, 169]. Als größenunabhängiges Operationsverfahren stellt die HoLEP nicht nur eine Alternative zur TUR-P, sondern auch zur offenen Operation dar [101].

Greenlight-Laser – photoselektive Laservaporisierung: Der Greenlight-Laser (KTP-, Kalium-Titanyl-Phosphat-Laser) emittiert grünes Licht mit einer Wellenlänge von 532 nm [176, 183], das gut von Hämoglobin, aber nur in geringem Ausmaß von Wasser absorbiert wird [176, 177, 183]. Die Gewebepenetration (Eindringtiefe) des Verfahrens ist limitiert [183], was es dem Laser ermöglicht, eine photoselektive Vaporisation (Verdampfung) des hyperplastischen Prostatagewebes mit optimaler Blutstillung vorzunehmen [177, 180, 183].

Studien zeigen, dass der Greenlight-Laser hinsichtlich seiner Effektivität der TUR-P äquivalent ist, aber bei der Morbidität (Blutungen, Hospitalisierungszeit, Katheterverweildauer) einen signifikanten Vorteil aufweist [104, 116, 180]. Aufgrund des positiven Nebenwirkungsprofils bietet sich der Greenlight-Laser besonders für Hochrisikopatienten, Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten unter Antikoagulation an [161, 167, 169].

Zusammenfassend hat die Bedeutung von Laserverfahren durch Weiterentwicklungen in den vergangenen Jahren wieder stark zugenommen [64]. Während man die interstitielle Laserkoagulation weitgehend wieder verlassen hat, nimmt das Interesse am Greenlight-Laser und HoLEP weiter zu [64]. Der Greenlight-Laser besitzt die Vorteile einer relativ kurzen Lernkurve und einer Eignung für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko [104, 167]. Bei der Anwendung eines Greenlight-Lasers kann aber kein Gewebe für histologische Untersuchungen gewonnen werden und die postoperative Prostatavolumen- und PSA-Wert-Reduktion ist im Vergleich zur HoLEP geringer [101, 116, 177]. Dagegen zeigen zahlreiche Studien, dass die HoLEP für alle Prostatagrößen anwendbar ist und bezüglich der Effizienz und Sicherheit der TUR-P und der offenen Enukleation gleichwertig ist, aber eine signifikant geringere Morbidität aufweist [101, 167, 177].

Thermische Verfahren

Bereits 1866 wurde die Temperatursensibilität des prostatistischen Gewebes nachgewiesen [184]. Die transurethrale Nadelablation (TUNA) gehört wie auch die transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT) zu den thermischen Behandlungsmethoden des BPS [184]. Die beiden Verfahren haben auf Grund ihrer hohen Evidenz einen festen Platz in den Leitlinien der BPS-Behandlung, werden jedoch in Deutschland aufgrund besser etablierter Behandlungsalternati-

ven kaum verwendet [161]. Da beide Methoden in Lokalanästhesie und unter ambulanten Rahmenbedingungen angewendet werden können, stehen sie besonders bei multimorbiden Hochrisikopatienten neben der medikamentösen Behandlung als Alternative zur Debatte [64, 169].

Bei der TUNA werden über feine transurethral in das Prostatagewebe eingebrachte Nadelantennen Radiofrequenzwellen versendet [64]. Die Wellen bewirken eine kontrollierte Erhitzung des Gewebes auf 70–90 °C, sodass ein eng umschriebenes Gewebeareal (1–2 mm Durchmesser) abstirbt und abgetragen werden kann (Ablation) [167, 180]. Dabei kommt es nur selten zu Komplikationen (Blutungen, retrograde Ejakulation, Strikturen, Hämaturie) [101, 169]. Allerdings kann initial eine Verschlechterung der Symptome (Dysurie, Harnverhalt) auftreten, sodass ein Katheter notwendig wird [101, 169]. Die signifikante Verbesserung der Beschwerden nach einer TUNA (IPSS-Reduktion, Q_{\max} -Steigerung) sind verglichen mit den Ergebnissen nach einer TUR-P deutlich schlechter [104, 116]. Die TUNA stellt auf Grund seiner geringen Morbiditätsrate eine sichere und effektive Alternative für Hochrisikopatienten mit gering vergrößerter Prostata (< 60 g), prominenten Seitenlappen und/oder moderater BOO dar [64, 116, 167, 180].

Bei der TUMT wird ein spezieller Katheter über die Harnröhre eingeführt, in dem sich eine Mikrowellenantenne und ein Kühlsystem befindet [104]. Durch die Mikrowellenantennen wird das umgebende Gewebe erhitzt. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Hyperthermie- (42–44 °C), Thermoerapie- (45–60 °C) und Thermoablationsverfahren (60–75 °C) [161, 180, 185]. Für die Thermoerapie werden Niedrig- und Hochenergiegeräte eingesetzt [167]. Bei der Low-energy-(LE)-TUMT werden Temperaturen bis 55 °C erreicht, bei der High-energy-(HE)-TUMT steigen die Temperaturen auf > 55 °C an [161]. Beide Verfahren sind in Bezug auf die Symptomverbesserung vergleichbar, jedoch beseitigt nur die HE-TUMT die störende Obstruktion und senkt somit den Auslasswiderstand [64, 104, 180]. Die TUMT verbessert sowohl die Bewertung im IPSS also auch Q_{\max} [116, 161, 167]. Zwar ist dieses Verfahren deutlich nebenwirkungsärmer (Blutungen, retrograde Ejakulation, Strikturen, Hämaturie) als die TUR-P, jedoch ist das Risiko für Dysurien, Harnverhalt und Reinterventionen signifikant höher, sodass postoperativ häufig Katheter zur Überbrückung

der initialen Symptomverschlechterung eingesetzt werden müssen [116, 161, 167].

Zusammenfassend stellen beide minimal-invasiven Verfahren eine Kompromisslösung zwischen medikamentöser und operativer Therapie dar und sind für Hochrisikopatienten mit geringer bis moderater Obstruktion geeignet [101, 104, 169].

Prostatische Stents

Der Mechanismus von prostatistischen Stents entspricht einer Platzhalterfunktion. Die Stents drängen das hyperplastische Prostatagewebe auseinander, sodass der Urin durch das Lumen des Implantates fließt [116, 186]. Verschiedene Arten von Stents unterscheiden sich sowohl in ihrer Form als auch in der Materialbeschaffenheit [180]. Man differenziert zwischen passageren und permanenten Stents [187]. Während passagere Stents als Überbrückung bis zum Einsatz einer definitiven Versorgung verwendet werden, werden permanente Stents als Alternative zur Katheterableitung bei Risikopatienten eingesetzt [104, 186, 188]. Beide Stentsysteme können in Lokalanästhesie appliziert werden und erreichen bei > 90% der Patienten eine primäre Miktionsfähigkeit [101, 187]. Mögliche Komplikationen sind Harninkontinenz, initiale irritative Symptome, Infektionen, Inkrustationen, Stentdislokation und Reobstruktion [116, 180, 186].

Zusammenfassend ist der Einsatz von Stents aufgrund der hohen Komplikationsraten und der sekundären Stententfernungen keine adäquate Alternative zu anderen operativen Verfahren [101, 104]. Für einen selektierten Patientenkreis (multimorbide Hochrisikopatienten, Patienten mit chronisch rezidivierenden Harnverhalten, Patienten mit begrenzter Lebenserwartung) stellt die Stenteinlage eine Alternative zur Katheterisierung (permanente Stents) oder eine Überbrückung bis zur definitiven Behandlung (passagerer Stent) dar [101, 104, 116, 188].

1.6 Physiologie der glatten Muskulatur der Prostata

Die aufgrund der demographischen Entwicklung zunehmende Prävalenz des BPS und die Limitationen der medikamentösen Optionen verstärken das Interesse an der Aufklärung der Mechanismen der Prostatakontraktion sowie an der Entwicklung effektiverer Therapiemöglichkeiten. Die Gründe für die einge-

schränkte Effektivität der α_1 -Blocker (Goldstandard der medikamentösen BPS-Therapie) sind nur unzureichend verstanden.

Wie oben beschrieben, ist die glatte Muskulatur der Prostata mit ihrer Fähigkeit zur Kontraktion und Relaxation für die Regulation der Blasenentleerung und für die Ätiologie von LUTS im Rahmen einer BPO bzw. BPH von großer Bedeutung. Aufgrund der Wirksamkeit der α_1 -Blocker bei der BPS-Behandlung standen α_1 -Adrenozeptoren auch bei Untersuchungen zur Physiologie der glatten Muskulatur im Urogenitalsystem traditionell im Mittelpunkt des Interesses.

1.6.1 Tonus der glatten Prostatamuskulatur

Der Spannungszustand der glatten Prostatamuskulatur wird durch das vegetative Nervensystem über die Ausschüttung von Neurotransmittern gesteuert [18, 23]. Dabei erfolgt die parasympathische und sympathische Innervation über den Plexus hypogastricus inferior [18, 23, 189].

Die Kontraktion der glatten Muskelzellen in der Prostata wird durch α_1 -Adrenozeptoren (postsynaptisch) sowie durch Rezeptoren für nicht-adrenerge Mediatoren der Kontraktion vermittelt [14, 108]. Daran sind zum einen Ca^{2+} -abhängige Mechanismen und zum anderen eine Erhöhung der Ca^{2+} -Sensitivität beteiligt, welche beide durch diese Rezeptoren induziert werden können [190-192]. Beides resultiert in einer Erhöhung der Phosphorylierung der leichten Myosin-Ketten (myosin light chains, MLC), was eine unabdingbare Voraussetzung für die glattmuskuläre Kontraktion ist [190-192]. Details dieser Kontraktionsmechanismen werden unten näher beschrieben.

An der Relaxation sind die intrazellulären Botenstoffe zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) bzw. zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und das Transmittermolekül Stickstoffmonoxid (NO) beteiligt [157]. Diese führen über verschiedene Signalwege entweder zu einer Senkung des freien intrazellulären Kalziums (NO/cGMP, cAMP) oder durch eine Verminderung der Ca^{2+} -Sensitivität (cGMP) zu einer Verminderung der MLC-Phosphorylierung und so zur Relaxation [23, 193, 194]. Auf Details der Relaxationsmechanismen wird im Anschluss an die Beschreibung der Kontraktionsmechanismen eingegangen.

1.6.2 Ablauf und Mechanismen der glattmuskulären Kontraktion

Eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration über ca. 10^{-7} mol/l führt zu einer Aktivierung des Querbrückenzyklus der Aktin- und Myosinfilamente [193]. Der Ca^{2+} -Sensor Calmodulin bindet vier Ca^{2+} -Ionen und bildet den Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex [193]. Dieser Komplex aktiviert die MLC-Kinase, die die leichten Ketten der Myosin-Köpfe (MLC) phosphoryliert [23, 193]. Erst nach diesem Vorgang durchläuft das Myosin der glatten Muskulatur den Querbrückenzyklus, der letztlich zur Kontraktion des Muskels führt [23, 193].

Sinkt der Ca^{2+} -Spiegel unter eine bestimmte Konzentration ($< 10^{-7}$ mol/l) löst sich der Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex auf und die MLC-Kinase wird inaktiviert [23, 193]. Die MLC-Phosphatase blockiert den Querbrückenzyklus durch die Dephosphorylierung der MLC, so dass keine weitere Kontraktion möglich ist [193].

α_1 -Adrenozeptoren in der Prostata

Die Kontraktion der glatten Muskulatur in der Prostata dient der Austreibung des Prostatasekretes aus den Prostatadrüsen und wird durch das vegetative Nervensystem gesteuert [23]. Die über adrenerge Reize stimulierten α_1 -Adrenozeptoren lösen die Kontraktion der glatten Muskulatur aus [14, 108].

In der Prostata unterscheidet man drei Subtypen von α_1 -Adrenozeptoren (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) [14, 195-197]. Über immunhistochemische Verfahren konnte die Subtypen genau lokalisiert werden. Über die messenger-Ribonukleinsäure-(mRNA)-Expression lässt sich das Verhältnis der Subtypen beschreiben [14]. Danach macht die α_{1A} -Adrenozeptor-Population im Stroma mit etwa 70% den größten Anteil aus, gefolgt von α_{1D} -Adrenozeptoren (30%). α_{1B} -Rezeptoren werden kaum exprimiert [14, 195, 197-200]. In der hyperplastischen Prostata verschiebt sich das Verhältnis nochmals zu Gunsten des α_{1A} -Subtyps (85%) [14, 195].

Immunhistochemische Analysen bestätigen die Dominanz des α_{1A} -Subtyps im Stroma. α_{1B} -Rezeptoren kommen vorwiegend im glandulären Epithel und kaum im Stroma vor und α_{1D} -Rezeptoren sind primär in den intraprostatistischen Gefäßen zu finden [14, 197, 198]. Durch in-vitro Kontraktilitätsmessungen in Organbädern mit Subtyp-selektiven Agonisten und Antagonisten konnte die These bestätigt werden, dass der α_{1A} -Subtyp für die Kontraktion der glatten Muskulatur in der Prostata verantwortlich ist [14]. Angemerkt werden sollte, dass sich die

Situation in anderen Abschnitten des unteren Harntraktes (Blase, Harnröhre), im kardiovaskulären System oder auch in anderen Spezies anders darstellen kann [14, 197, 199].

Mechanismen der α_1 -adrenergen Kontraktion in der Prostata

Die Stimulation von α_1 -Adrenozeptoren führt über drei intrazelluläre Signalkaskaden (Ca^{2+} , Proteinkinase C (PKC), Rho-Kinase) zu einer Kontraktion der glatten Muskelzellen in der Prostata [14]. Als zentrale Akteure des Kontraktionsvorgangs und Regulatoren des Tonus der glatten Muskulatur sind die MLC-Kinase und die MLC-Phosphatase die Zielproteine dieser Signalketten [14, 190-192, 201]. Durch parallel ablaufende Phosphorylierungen (Kontraktion) und Dephosphorylierungen (Relaxation) der MLCs verändert sich der Kontraktionsgrad (Tonus) der glatten Muskulatur fortwährend [14, 190-192, 201].

Durch die Bindung von Agonisten (Noradrenalin, Adrenalin) an α_1 -Adrenozeptoren dissoziieren die an die Rezeptoren gekoppelten, heterotrimeren G-Proteine in eine große α -Untereinheit und eine kleine β/γ -Untereinheit [14, 190-192]. Für die glattmuskuläre Kontraktion ist vor allem die α -Untereinheit von Bedeutung, die nach Bindung von Guanosintriphosphat (GTP) je nach Subtyp die Phospholipase C (PLC; $G\alpha_{q/11}$) oder die monomere GTPase (GTP-Phosphatase) RhoA ($G\alpha_{12/13}$) aktiviert [14, 190-192]. Beide Kaskaden führen über verschiedene Mechanismen zur Kontraktion (Abb. 3) [14, 201].

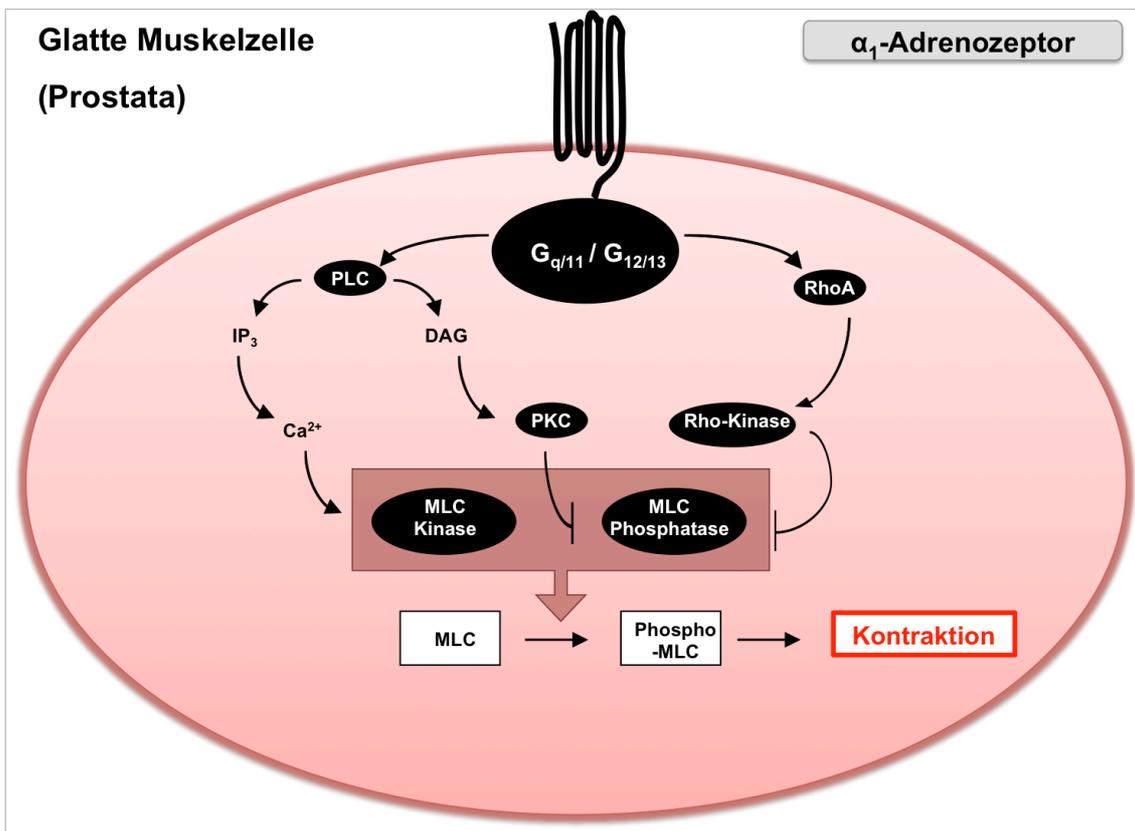


Abb. 3: Schematische Darstellung der intrazellulären Signalkaskade bei der Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata.

Die Bindung eines Liganden an den α_1 -Adrenozeptor führt über verschiedene Signalwege zu Änderungen der MLC-Phosphorylierung und damit zur Kontraktion. Durch die Rezeptor-vermittelte Aktivierung der G-Proteine $G_{q/11}$ und $G_{12/13}$ werden die PLC und die GTPase RhoA aktiviert. Die PLC führt durch die Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) zur Bildung der intrazellulären Botenstoffe Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG). IP_3 erhöht die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, wodurch die MLC-Kinase aktiviert wird. DAG führt dagegen über die Aktivierung der PKC zu einer Hemmung der MLC-Phosphatase. RhoA hemmt über eine Aktivierung der Rho-Kinase die MLC-Phosphatase. NO diffundiert in die Muskelzelle und aktiviert dort die lösliche Guanylylzyklase. Diese führt durch Bildung von cGMP zur Aktivierung der Proteinkinase G (PKG), die über Phosphorylierung die MLC-Phosphatase aktiviert.

Phospholipase C, Ca^{2+} und Calmodulin

Die PLC hydrolysiert das membranständige Phospholipid Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2). Dabei entstehen die intrazellulären Botenstoffe Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) [14, 108, 190-192, 201]. IP_3 setzt über eine Aktivierung von Ca^{2+} -Kanälen Ca^{2+} -Ionen aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum frei, das als intrazellulärer Ca^{2+} -Speicher dient [14, 201]. Der Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration über einen bestimmten Schwellenwert (10^{-7} mol/l) löst eine Depolarisation der Zellmembran aus, die zu einer Öffnung spannungsgesteuerter Ca^{2+} -Kanäle mit massivem Ca^{2+} -Einstrom aus dem extrazellulären Raum und somit zu einer weiteren Ca^{2+} -Konzentrationserhöhung führt [14]. Die erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration bindet und

aktiviert das regulatorischen Protein Calmodulin [14, 190-192]. Der Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex aktiviert die MLC-Kinase [14, 191, 201], die ihrerseits MLC phosphoryliert, was letztlich den Auslöser der Kontraktion darstellt [14, 201].

DAG- und RhoA-Kaskade

Neben der Ca^{2+} -abhängigen Kontraktion durch die MLC-Kinase führt auch die DAG-Kaskade und der Rho/Rho-Kinase-Weg zu einer Tonuszunahme der glatten Muskulatur (Ca^{2+} -Sensitisierung) [14].

Das bei der Hydrolyse von PIP_2 durch die PLC entstehende Spaltprodukt DAG aktiviert die PKC [14, 190-192, 201]. Die aktive PKC inhibiert über zwei Mechanismen die MLC-Phosphatase: Zum einen wird die MLC-Phosphatase über eine direkte Phosphorylierung der Myosin-bindenden Untereinheit (myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1) und zum anderen über die Phosphorylierung und damit Aktivierung des Inhibitor-Proteins CPI-(C-kinase potentiated Protein phosphatase-1 Inhibitor)-17 indirekt gehemmt [14, 190, 201]. Durch die Blockade der MLC-Phosphatase bleibt die Ca^{2+} -Sensitisierung des kontraktile Apparates bestehen, was eine weitere Tonussteigerung zur Folge hat [14]. Die beschriebene Aktivierung der PLC ist Ca^{2+} -abhängig, sodass das über die IP_3 -Kaskade freigesetzte Ca^{2+} die Kinaseaktivierung über DAG unterstützt [14, 201].

Die für eine Kontraktion wichtige Ca^{2+} -Sensitisierung wird zudem über einen weiteren Weg erreicht. Die Bindung von Agonisten an den α_1 -Adrenozeptor führt auch zu einer G-Protein-vermittelten Aktivierung von RhoA, wobei das RhoA-gebundene Guanosindiphosphat (GDP) durch GTP ersetzt wird [190, 201]. Die Rho-Kinase phosphoryliert nun die MLC-Phosphatase und überführt sie damit in einen inaktiven Zustand [190, 201]. Diese Reaktionskette führt zu einer gesteigerten Ca^{2+} -Sensitisierung und über die Akkumulation phosphorylierter MLC zu einer Tonuszunahme der glatten Muskulatur [190, 201].

1.6.3 Relaxation der glatten Muskulatur

Sinkt der intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel unter eine bestimmte Konzentration ($< 10^{-7}$ mol/l) löst sich der Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex auf und die MLC-Kinase wird inaktiviert, was zu einer Relaxation führt [23, 193]. Zudem kann eine Aktivierung der MLC-Phosphatase der Kalzium-Sensitisierung entgegensteuern und so zu einer Relaxation beitragen bzw. führen [194]. Die MLC-Phosphatase fördert die Relaxation durch die Dephosphorylierung der MLCs, so dass keine weitere

Kontraktion möglich ist [193]. Über ATP-getriebene Ca^{2+} -Pumpen oder $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher in der Zellmembran sowie über Ca^{2+} -Pumpen des sarkoplasmatischen Retikulums kann nach der Erhöhung des freien intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels Kalzium zurück in den extrazellulären Raum bzw. in das sarkoplasmatische Retikulum befördert werden, was zu einer Relaxation führt [193, 202, 203]. Ein Absinken der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration erfolgt auch durch Öffnung von K^+ -Kanälen, was zu einer Hyperpolarisation und dadurch zum Verschluss von spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanälen führt [202] sowie, wie unten beschrieben, durch IRAG (Ins(1,4,5) P_3 -receptor-associated cGKI substrate) (s. u.) [204].

Beide Prozesse, sowohl eine Senkung des freien intrazellulären Kalziums (führt zu einer Deaktivierung der MLC-Kinase) als auch die Senkung der Ca^{2+} -Sensitivität (durch Aktivierung der MLC-Phosphatase) werden durch Relaxationsvermittelnde Signalwege angestoßen und gesteuert, welche wiederum auf den zyklischen Nukleotiden cAMP und cGMP beruhen. Sowohl die cAMP- als auch die cGMP-vermittelten Signalwege führen dann durch eine Senkung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und der folgenden Hemmung der MLC-Kinase und/oder durch eine Aktivierung der MLC-Phosphatase zur Relaxation [190, 191, 193, 197-203, 205]. Diese Vorgänge werden im Folgenden geschildert.

Eine Tonusabnahme (Relaxation) der glatten Muskulatur kann unabhängig von der bestehenden Ca^{2+} -Konzentration über den Grad der MLC-Phosphorylierung erfolgen [193]. Dabei wird die Ca^{2+} -Empfindlichkeit des glatten Muskels moduliert. Durch die Aktivierung der MLC-Phosphatase bei konstanter Ca^{2+} -Konzentration werden die leichten Ketten zunehmend dephosphoryliert, was einer Kontraktion entgegenwirkt bzw. zur Relaxation führt [193].

Die MLC-Phosphatase kann durch die Proteinkinase A (PKA) über den Adenylylcyclase-cAMP-Weg nach Aktivierung von β_2 -Adrenozeptoren oder durch Prostaglandine aktiviert werden. Durch die Stimulation von β_2 -Rezeptoren dissoziieren die an die Rezeptoren gekoppelten, heterotrimeren G-Proteine in eine α -Untereinheit ($\text{G}\alpha_s$) und eine β/γ -Untereinheit. Dabei bindet GTP an die α -Untereinheit und ersetzt das GDP. Die Adenylylcyclase wird durch die GTP/ α -Untereinheit aktiviert und bildet aus ATP das cAMP. Dieses aktiviert die PKA, die ihrerseits die MLC-Phosphatase aktiviert [193, 202]. Als Folge werden die

MLCs dephosphoryliert und der Querbrückenzyklus (und damit die Kontraktion) gehemmt. Darüber hinaus kann über den PKA-Signalweg auch die MLC-Kinase durch Phosphorylierung inaktiviert werden. Dies führt ebenfalls zu einer Verringerung der MLC-Phosphorylierung [193].

Neben dem oben beschriebenen, cAMP-vermittelten Weg existiert mit dem NO/cGMP-abhängigen Weg noch ein weiterer Signalweg, welcher eine Abnahme des Muskeltonus vermittelt. Dabei diffundiert NO nach seiner Bildung (außerhalb der glatten Muskelzellen) in die glatte Muskelzelle und stimuliert dort die Synthese von cGMP aus GTP durch die Aktivierung der löslichen Guanylylzyklase [206, 207]. Bisher sind mindestens drei Kategorien von Effektor-Proteinen für cGMP beschrieben worden, die durch cGMP reguliert werden. Es handelt sich dabei um die cGMP-abhängige Proteinkinase (PKG), cGMP-regulierte Ionenkanäle und cGMP-regulierte Phosphodiesterasen (PDE) [208]. Für die Relaxation der glatten Muskulatur am bedeutendsten ist die PKG [209, 210].

Die PKGs gehören zur Familie der Serin/Threonin-Kinasen. Sie werden durch die Bindung von cGMP an die regulatorischen Domänen aktiviert und können sowohl den Anstieg von Kalzium als auch die Ca^{2+} -Empfindlichkeit auf mehreren Ebenen regulieren. Es wurden drei Zielsubstrate vorgeschlagen, die durch die Phosphorylierung durch PKG für die cGMP-PKG-vermittelte Relaxation der glatten Muskulatur verantwortlich sein sollen. Dabei handelt es sich um IRAG, die MLC-Phosphatase und die Ca^{2+} -aktivierten Kalium-Kanäle (BK_{Ca} -Channels) [194, 204].

IRAG liegt mit den IP_3 -Rezeptoren assoziiert an der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums vor und hemmt im phosphorylierten Zustand die Ca^{2+} -Freisetzung durch Schließung der Ca^{2+} -Kanäle [204]. Ein weiterer Mechanismus, der die Ca^{2+} -Konzentration absenkt, ist die direkte Phosphorylierung von Ca^{2+} -aktivierten Kalium-Kanälen (BK_{Ca} -Channels) durch die PKG. Das verstärkte Öffnen dieser Kanäle führt zu einer Hyperpolarisation der Membran und in Folge dessen zum Verschließen mehrerer weiterer Kanäle, darunter Ca^{2+} -Kanäle vom Typ L, wodurch der Ca^{2+} -Zustrom reduziert wird. Das Absinken des zytosolischen Ca^{2+} -Spiegels führt, wie oben bereits beschrieben, zur Relaxation der glatten Muskulatur [204]. Die Phosphorylierung der MLC-Phosphatase durch die PKG führt zur Aktivierung der MLC-Phosphatase. Die aktivierte MLC-

Phosphatase dephosphoryliert die MLCs, was zur Relaxation über die Beendigung der Aktin-Myosin-Interaktion führt (s.o.) [23, 157, 193, 202, 204, 211].

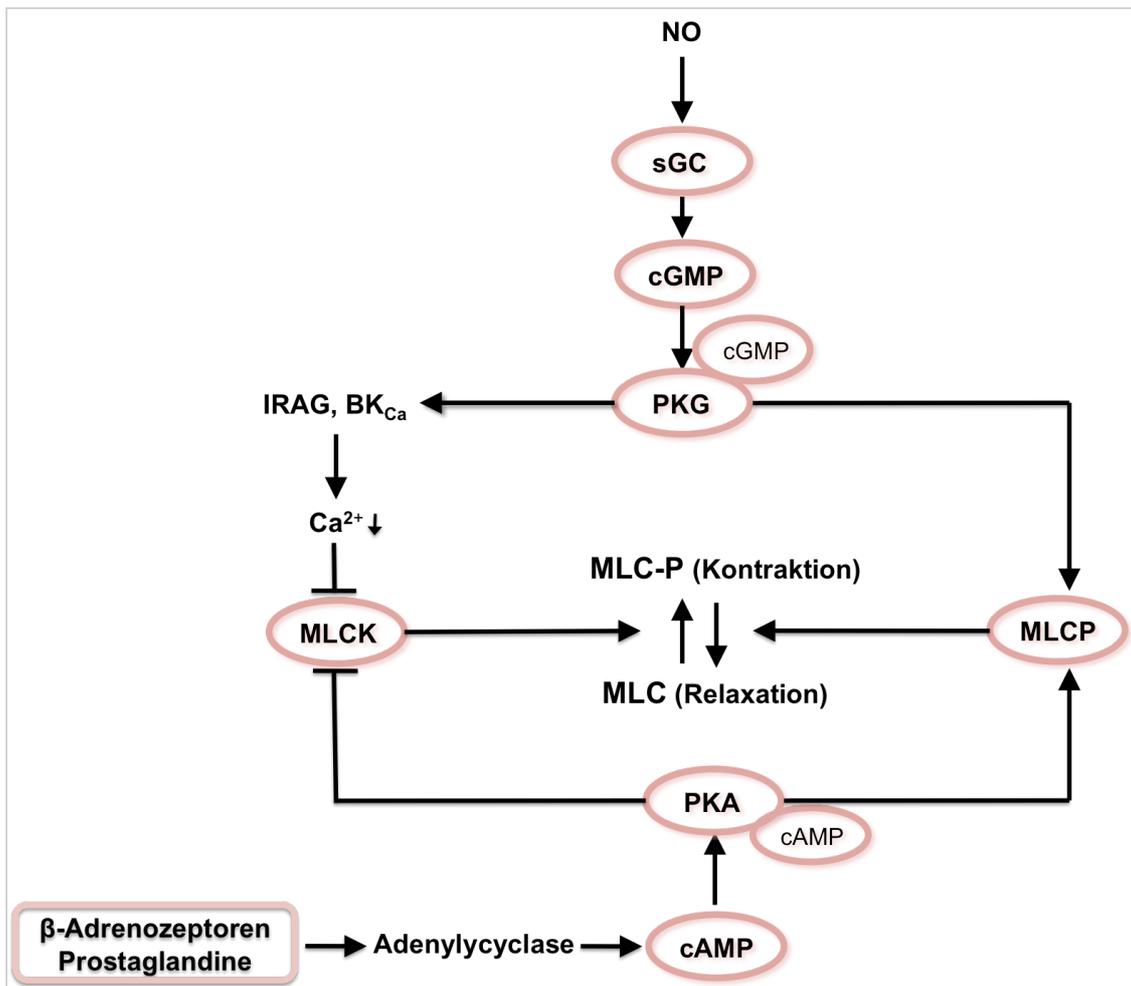


Abb. 4: Schematische Darstellung der intrazellulären Signalkaskaden bei der cAMP- und cGMP-vermittelten Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata.

Generell sind 1) eine Senkung der freien, intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration (führt zu Deaktivierung der MLC-Kinase und 2) eine Verminderung der Ca^{2+} -Sensitivität (durch Aktivierung der MLC-Phosphatase) beteiligt. Ein Absinken der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration ($< 10^{-7}$ mol/l) kann durch unterschiedliche Mechanismen verursacht werden. Es wurden drei Zielsubstrate vorgeschlagen, die durch die Phosphorylierung durch die PKG für die cGMP-PKG-vermittelte Relaxation der glatten Muskulatur verantwortlich sind. Dabei handelt es sich um IRAG, MLC-Phosphate (MLCP) und die Ca^{2+} -aktivierten Kalium-Kanäle (BK_{Ca} -Channels). Die Phosphorylierung der beiden Substrate IRAG und BK_{Ca} -Kanäle führt über eine Senkung der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration bzw. durch die Hemmung des Ca^{2+} -Einstroms in das Zytosol zur Relaxation. Die Phosphorylierung der MLCP durch die PKG führt zur Aktivierung der MLCP und dadurch zur Dephosphorylierung der MLC und Relaxation. Auch über den cAMP/PKA-Signalweg kann eine Relaxation der glatten Muskulatur erreicht werden. Dabei aktiviert das cAMP die PKA, die ihrerseits die MLC-Phosphatase aktiviert. Darüber hinaus kann über den Proteinkinase-A-Signalweg auch die MLC-Kinase durch Phosphorylierung inaktiviert werden. Dies führt ebenfalls zu einer Dephosphorylierung der leichten Ketten und zu einer Abnahme des Tonus. Die Bildung von cGMP erfolgt durch die lösliche Guanylylzyklase (soluble guanylyl cyclase, sGC), nach ihrer Aktivierung durch NO. Der cAMP/PKA-Signalweg wiederum ist an β -Adrenozeptoren gekoppelt bzw. kann durch Prostaglandine aktiviert werden.

1.6.4 Nicht-adrenerge Mediatoren

Wie beschrieben wird der Tonus der Prostatamuskulatur durch α_1 -Adrenozeptor-abhängige Signalwege reguliert. Jedoch können auch andere Rezeptoren eine Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur induzieren. Die derzeitige Datenlage zur Relevanz nicht-adrenerger Mediatoren für den Tonus der glatten Prostatamuskulatur und zum Zusammenspiel der verschiedenen Signale ist lückenhaft. Letzteres ist wichtig, da tatsächlich zu vermuten ist, dass die Mediatoren in vivo nicht separat auftreten, sondern gleichzeitig auf die glatten Muskelzellen einwirken (Abb. 5).

In verschiedenen Untersuchungen konnte die Beteiligung nicht-adrenerger Mediatoren wie Thromboxan A₂ (TXA₂) und Endothelin-1 (ET-1) an der Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur nachgewiesen werden [212, 213]. Eine TXA₂-induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur der humanen Prostata konnte kürzlich auch im Labor der Promovendin gezeigt werden. Die Möglichkeit der Hemmung der adrenergen und TXA₂-induzierten Kontraktion durch den Rezeptor-Antagonisten Picotamid eröffnet neue Ansätze der LUTS-Therapie [214].

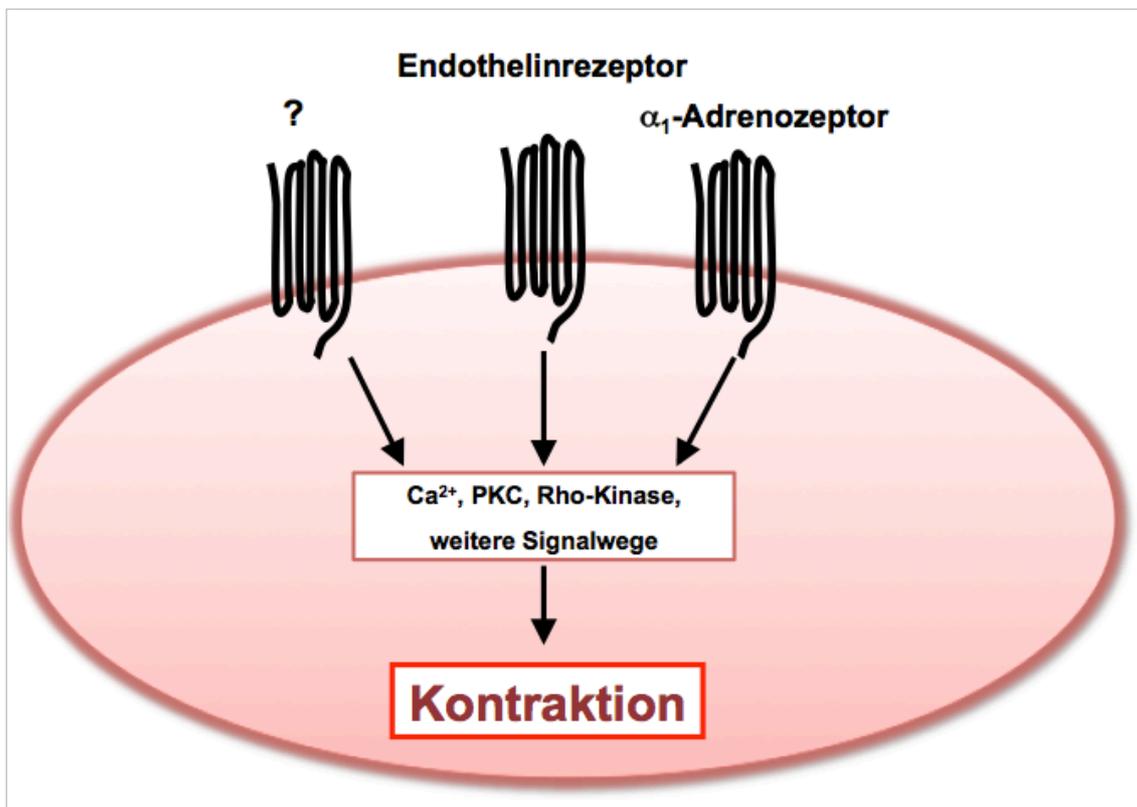


Abb. 5: Schematische Darstellung einer möglichen Beteiligung verschiedener Rezeptoren an der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata.

Die vereinfacht dargestellten, durch α_1 -Adrenorezeptoren und Endothelin-Rezeptoren eingeleiteten intrazellulären Signalwege, die zur Kontraktion führen, umfassen mindestens einen Ca^{2+} -abhängigen-, einen PKC-abhängigen-, und einen RhoA/Rho-Kinase-vermittelten Mechanismus. Über diese hinaus sind möglicherweise weitere intrazelluläre Signalwege an der Vermittlung oder zumindest Regulation der Rezeptor-induzierten Kontraktion beteiligt, welche hier als „weitere Signalwege“ zusammengefasst werden. Die Abbildung soll die Vielfalt adrenerger bzw. nicht-adrenerger Mediatoren und deren potentielle Verknüpfung über intrazelluläre Signalwege andeuten. Zu den nicht-adrenergen Rezeptoren, die potentiell an der Kontraktion der Prostata beteiligt sind, gehören mACh-Rezeptoren sowie Rezeptoren für Dopamin, Histamin, Serotonin. In experimentellen Modellen wurden diese Rezeptoren stets einzeln betrachtet. Über das mögliche Zusammenspiel sowie über kooperative und additive Effekte ist nichts bekannt.

Thromboxan A_2

TXA_2 bewirkt nicht nur in der glatten Muskulatur von Gefäßen eine Kontraktion, sondern verhält sich auch in der glatten Muskulatur anderer Organe als potenter Konstriktor [215]. TXA_2 kommt sowohl in der vaskulären Muskulatur als auch in der glatten Muskulatur der Bronchien, des Intestinums, des Uterus und der Harnblasenmuskulatur vor [215]. Daneben spielt es auch bei anderen Prozessen wie der primären Hämostase, der Endothelzellmigration, der Angiogenese bei Tumoren, der Apoptoseinduktion in T-Zellen, der Proliferation verschiedener Zellarten, Nierenerkrankungen und im Nervensystem eine wichtige Rolle [215, 216]. Der Entzündungsmediator TXA_2 wird aus Arachidonsäure synthetisiert.

Die Cyclooxygenase wandelt diese zu Prostaglandin H₂ (PGH₂) um, das dann von der Thromboxan-Synthase (TXS) zu TXA₂ umgesetzt wird [212, 215, 216].

Das mit einer Halbwertszeit von 32 Sekunden relativ instabile TXA₂ wird über einen nicht-enzymatischen Weg in eine biologisch inaktive, stabilere Form Thromboxan B₂ (TXB₂) umgewandelt [215, 216]. TXA₂ wirkt über einen G-Protein-gekoppelten TXA₂-Rezeptor, der verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden aktiviert [215]. Der TXA₂-Rezeptor interagiert mit verschiedenen G-Proteinen, die verschiedene Effektoren (z.B. PLC, RhoGEF (guanine nucleotide exchange factor), Adenylylcyclase) aktivieren [215].

Mit Hilfe des synthetischen, stabilen TXA₂-Rezeptor-Agonisten U46619 wurde gezeigt, dass TXA₂ als parakriner Mediator Kontraktionen in der glatten Muskulatur der Prostata über Ca²⁺/Calmodulin- und Rho-Kinase-abhängige Signalwege induziert [212, 216]. Auch in anderen Organen fungiert TXA₂ als parakriner und autokriner Mediator [212, 215]. Vermutlich wird TXA₂ sowohl in den Drüsenzellen als auch in den glatten Muskelzellen der Prostata gebildet [212]. Somit spielt der TXA₂-Rezeptor neben den α₁-Adrenozeptoren eine Rolle bei der Regulation des Tonus der glatten Muskulatur der Prostata und bildet einen möglichen neuen Angriffspunkt für die LUTS-Therapie [212].

Endothelin

Von dem aus 21 Aminosäuren und zwei intramolekularen Disulfidbrücken bestehenden Endothelin sind drei Isopeptide bekannt (ET-1, ET-2, ET-3), die unterschiedliche Wirkung auf die glatte Muskulatur in diversen Organen wie Bronchien, Harnblase und Prostata haben [217, 218].

Die Wirkung der Endotheline wird über die Endothelin-Rezeptoren ET_A und ET_B vermittelt, die zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören [213]. ET_A und ET_B besitzen unterschiedliche Bindungsaffinitäten zu den einzelnen Isoformen der Endotheline [213, 219]. Während alle drei Endotheline eine nahezu äquivalente Bindungsaffinität zu ET_B aufweisen, hat ET-1 im Vergleich zu ET-2 eine höhere Bindungsaffinität zu ET_A [213].

In der Prostata wurde eine potente konstriktorische Wirkung von ET-1 über ET_A und ET_B auf glatten Muskelzellen nachgewiesen [213, 220]. Dabei werden wie bei der α₁-adrenergen Stimulation der PLC-abhängige Ca²⁺- bzw. PKC-

Signalweg sowie der Rho-Kinase-Signalweg aktiviert [213, 220, 221]. Diese Signalkaskaden wurden bereits im Zusammenhang mit der α_1 -adrenergen Kontraktion beschrieben [213, 222].

Dopamin

Das biogene Amin Dopamin gehört wie Adrenalin und Noradrenalin zu den Katecholaminen [193, 223, 224]. Der Neurotransmitter leitet sich von der Aminosäure Tyrosin ab, die durch die Tyrosinhydroxylase zu Levodopa und anschließend über die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt wird [193, 223, 224]. Die physiologischen Wirkungen von Dopamin werden über fünf G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt, die sich basierend auf ihren pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften in zwei Hauptgruppen einteilen lassen [223, 225]. Zur D1-ähnlichen Gruppe gehören die Rezeptorsubtypen D1 und D5, während die Rezeptorsubtypen D2, D3 und D4 der D2-ähnlichen Gruppe angehören [223]. D1 und D5 aktivieren über das G-Protein die Adenylcyclase. Die resultierende cAMP-Erhöhung aktiviert intrazelluläre Proteine und verstärkt das ursprüngliche Signal. Rezeptoren aus der D2-ähnlichen Gruppe hemmen über das inhibitorische G-Protein die Adenylcyclase und blockieren somit nachfolgende Signalwege [223].

Die verschiedenen Dopamin-Rezeptoren (D1–D5) vermitteln verschiedene physiologische Effekte, angefangen von der Willkürmotorik über hormonelle Steuerungen bis hin zur Beeinflussung des Blutdrucks in der Niere [224]. Vermutlich beeinflusst Dopamin sowohl über α_1 -Adrenozeptoren als auch über die spezifischen Dopamin-Rezeptoren die glattmuskuläre Kontraktion der Prostata [226].

Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) ist ein biogenes Amin, das sich von der Aminosäure Tryptophan ableitet und durch Hydroxylierung und Decarboxylierung entsteht [227]. In den 1980er Jahren wurden verschiedene 5-HT-Rezeptorsubtypen in Ratten identifiziert [228]. Später wurden weitere Rezeptorsubtypen entdeckt, sodass derzeit 14 5-HT-Rezeptor-Typen aus sieben Rezeptorfamilien (5-HT₁ bis 5-HT₇) bekannt sind [229]. Alle 5-HT-Rezeptoren sind mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors G-Protein-gekoppelte Rezeptoren [227, 229]. Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein Liganden-aktivierter Kationenkanäle, der die Permeabilität für Na⁺ und K⁺ erhöht [227, 229]. Die 5-HT-Rezeptoren werden von ver-

schiedenen Zellen (z.B. Nerven- und Gliazellen, Endothelzellen, Epithelzellen, glatte Muskelzellen und Thrombozyten) des Körpers exprimiert und vermitteln ihre inhibitorischen bzw. exzitatorischen Wirkungen über komplexe zellspezifische Signaltransduktionswege, die eine Inaktivierung/Aktivierung von intrazellulären Botenstoffen (cAMP und Ca^{2+}) beinhalten [227]. 5-HT₁-Rezeptoren hemmen über das $\text{G}\alpha_{i/o}$ -Protein die Adenylylcyclase, 5-HT₂-Rezeptoren stimulieren über das $\text{G}\alpha_q$ -Protein die PLC und 5-HT₄-Rezeptoren erreichen über das $\text{G}\alpha_s$ -Protein eine Aktivierung der Adenylylcyclase mit cAMP-Erhöhung [228]. Der 5-HT₅-Rezeptor hemmt über das inhibitorische $\text{G}\alpha_{i/o}$ -Protein die Adenylylcyclase, während die 5-HT_{6/7}-Rezeptoren über das $\text{G}\alpha_s$ -Protein die Adenylylcyclase erhöhen [228, 229]. Serotonin kommt auch in Epithelzellen der humanen Prostata vor [230]. Weiter wurde über eine Serotonin-induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata berichtet [14].

Muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren und Carbachol

Acetylcholin und verschiedene Strukturanaloga wie Carbachol binden an mACh-Rezeptoren und nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren [227]. Die fünf mACh-Rezeptor-Subtypen (M1-M5) gehören zur Familie der G-Proteingekoppelten Rezeptoren [231]. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften können die mACh-Rezeptoren in zwei Hauptgruppen unterteilt werden. M1-, M3- und M5-Rezeptoren aktivieren über $\text{G}\alpha_{q/11}$ -Proteine den PLC-Signalweg, während M2 und M4 über das $\text{G}\alpha_i$ -Protein die Adenylylcyclase hemmen [231]. mACh-Rezeptoren werden sowohl im zentralen Nervensystem (ZNS) als auch in der Peripherie exprimiert [139]. In der Peripherie sind sie unter anderem für die Kontraktion glatter Muskelzellen, die Drüsensekretion und die Herztätigkeit verantwortlich [139, 231]. Während die Rolle der mACh-Rezeptoren für die glattmuskuläre Kontraktion der Blase unbestritten ist, ist ihre Bedeutung in der Prostata noch unklar [232].

Carbachol (Carbamoylcholin) ist ein Strukturanalogon des Neurotransmitters Acetylcholin, bei dem eine Acetylgruppe durch eine Carbamoylgruppe ersetzt wurde [233]. Carbachol ist deutlich resistenter gegenüber einer Hydrolyse durch die Acetylcholinesterase [233]. Aufgrund seiner erhöhten Stabilität ist Carbachol ein weitverbreiteter mACh-Rezeptor-Agonist in der pharmakologischen Forschung [195, 233].

Histamin

Das biogene Amin Histamin wird durch eine Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung durch die Histidin-Decarboxylase aus Histidin gebildet [234]. Histamin-Produzenten sind Mastzellen, basophile Leukozyten, ECL- (enterochromaffin-ähnliche)-Zellen des Magens und histaminerge Neuronen des ZNS [234].

Für die Vermittlung der Histamin-Wirkung sind vier Histamin-Rezeptoren (H1, H2, H3 und H4) aus der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren verantwortlich [227]. Jeder Rezeptor ist durch spezifische Wirkungen charakterisiert: Der H1-Rezeptor vermittelt vorrangig die allergische Wirkung in der Haut, in den Atemwege und in den Blutgefäßen und triggert die Kontraktion der glatten Muskulatur verschiedener Organe [234]. An der Signaltransduktion sind das $G\alpha_{q/11}$ -Protein und die nachfolgenden Kaskaden beteiligt, die bereits bei der α_1 -adrenergen Kontraktion vorgestellt wurden. Weiter initiiert Histamin über den H1-Rezeptor die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells), der für die Freisetzung von Entzündungsmediatoren verantwortlich ist [235]. Der H2-Rezeptor ist in zahlreichen Zellen wie den Belegzellen des Magens lokalisiert. Er aktiviert über das $G\alpha_s$ -Protein die Adenylylcyclase, erhöht das cAMP, aktiviert die Proteinkinase A (PKA) und setzt intrazelluläres Ca^{2+} frei [227]. Der in histaminergen Neuronen des ZNS vorkommende H3-Rezeptor ist an das $G\alpha_{i/o}$ -Protein gekoppelt und beeinflusst intrazelluläre Signale über das Absinken des cAMP durch eine Hemmung der Adenylylcyclase. Dadurch ist der H3-Rezeptor für die Regulation der Freisetzung von Histamin und anderen Neurotransmittern verantwortlich [227, 236]. Der H4-Rezeptor kommt auf Mastzellen, Eosinophilen und anderen Blutzellen vor [234]. Hier induziert er über das inhibierende $G\alpha_{i/o}$ -Protein die Hemmung der Adenylylcyclase und im Folgenden einen cAMP-Abfall. Über die Aktivierung der PLC kommt es letztlich zu einem Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels. Über diese Signalwege wird die Chemotaxis der Zellen gesteuert [227, 234].

In Tiermodellen konnte ein durchaus bedeutender Einfluss des Histamins auf die Kontraktion glatter Muskelzellen der Prostata nachgewiesen werden, im humanen System scheint Histamin in diesem Kontext eine geringere Rolle zu

spielen [237]. Allerdings wurde über eine H1-Rezeptor-vermittelte Kontraktion in der humanen Prostata berichtet [226].

Purinerge Rezeptoren und UP(4)A

Trotz der häufig vertretenen Annahme, dass purinerge Rezeptoren bei der glattmuskulären Kontraktion im unteren Harntrakt und bei der Kontrolle der Miktion eine Rolle spielen, fehlen Untersuchungen zur purinergen Kontraktion der glatten Muskulatur in der humanen Prostata [238, 239]. Eine Aktivierung purinergere Rezeptoren kann durch Adenosintriphosphat (ATP) oder durch weitere Agonisten wie Uridin-Adenosin-5'-Tetraphosphat (UP(4)A) erfolgen [238-241].

UP(4)A gehört zu den Dinukleosid-Polyphosphaten. Diese strukturell mit ATP verwandten Dinukleotide verfügen über mehrere aneinanderhängende Phosphatgruppen, die über Esterbindungen mit den 5'-C-Atomen beider Riboseeinheiten verbunden sind [242]. Die Anzahl der Phosphatgruppen kann zwischen zwei und sieben variieren [242]. Dinukleosid-Polyphosphate sind an vielen Vorgängen im Körper beteiligt (Herz-Kreislaufsystem, Immunsystem, Hämostase, Stoffwechsel, Nervensystem, Nierenfunktion, Kontraktion glatter Muskelzellen) und entfalten ihre Wirkung sowohl intrazellulär (z.B. Hemmung der Adenylatkinase und Adenosinkinase) als auch extrazellulär [242]. Die extrazellulären Effekte werden über purinerge Rezeptoren vermittelt, die sich als Ligandengesteuerte Ionenkanäle (P2X-Rezeptoren) und als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Adenosin-Rezeptor bzw. P1-Rezeptor und P2Y-Rezeptoren) charakterisieren lassen [243, 244]. Die purinergen Rezeptoren lassen sich jeweils in Subtypen unterteilen: Der P1-Rezeptor in A1, A2A, A2B und A3, der P2Y-Rezeptor in P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11 und der P2X-Rezeptor P2X1–7 [242, 243].

Während P2Y-Rezeptoren primär über die Aktivierung der PLC wirken, wird bei der Stimulation von P2X-Rezeptoren durch ATP ein einwärts gerichteter Kationenstrom (Na^+ , Ca^{2+}) ausgelöst, der über eine Depolarisation zur Öffnung spannungsgesteuerter Ca^{2+} -Kanäle führt [242, 243].

Bei dem Dinukleosid-Polyphosphat UP(4)A handelt es sich um einen purinergen Agonisten, der durch Aktivierung von P2X1-, P2Y1-, P2Y2- und P2Y4-Rezeptoren glattmuskuläre Kontraktionen im kardiovaskulären System, in den Atemwegen, sowie im gastrointestinalen Trakt auslöst [240, 241].

2 Zielsetzung

Die Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur ist der wichtigste Angriffspunkt der pharmakologischen Therapie Prostata-bedingter LUTS. Durch die medikamentös herbeigeführte Erschlaffung der glatten Prostatamuskulatur kommt es zu einer Erweiterung der Urethra und zu einer Verbesserung der Blasenentleerung, des Harnstrahls und der Beschwerden. Die Verabreichung von α_1 -Blockern gilt derzeit als Goldstandard der konservativen LUTS-Therapie, erzielt jedoch nur unzureichende Ergebnisse.

Eine Evaluation der Gründe für diese limitierte Effektivität wäre wünschenswert und könnte die Basis für die Entwicklung neuer Therapiekonzepte bilden. Vermutlich spielen in diesen Kontext neben α_1 -Adrenozeptoren auch Rezeptoren nicht-adrenerger Mediatoren eine Rolle. Über die Bedeutung dieser Mediatoren in der humanen Prostata ist tatsächlich nur wenig bekannt. Zudem wurden diese Mediatoren unter experimentellen Bedingungen stets nur isoliert untersucht, obwohl davon auszugehen ist, dass in vivo mehrere Mediatoren gleichzeitig auf die glatten Muskelzellen einwirken. Mögliche Kooperationen oder additive Effekte sind daher bisher nicht bekannt.

Mit Untersuchungen an hyperplastischen, humanen Prostatageweben sollten im Rahmen der vorliegenden Dissertation folgende Fragen beantwortet werden:

1. Führen ET-1, Dopamin, Serotonin, Histamin, das Acetylcholin-Analogon Carbachol bzw. der purinerge Agonist UP(4)A zu Kontraktionen von hyperplastischem, humanen Prostatagewebe?
2. Wenn ja, wie stark sind diese Kontraktionen im Vergleich zur α_1 -adrenergen Kontraktion? Sind diese Kontraktionen sensitiv gegenüber α_1 -Blockern?
3. Kommt es bei gleichzeitiger Applikation verschiedener Agonisten zu additiven Effekten bei der Kontraktion?

3 Materialien und Methoden

3.1 Materialien

Gerät	Hersteller	Ort
Feinwaage	Sartorius	Göttingen, Deutschland
IKA-Vortex-Schüttler	IKA	Staufen, Deutschland
Magnetrührer	Heidolph	Schwabach, Deutschland
Wasserbad	Memmert	Schwabach, Deutschland
Tissue Bath System –720MO	DMT (Danish Myotechnology)	Aarhus, Dänemark
HERAfreeze Tiefkühlschrank -86°C	Thermo Scientific	Waltham, MA, USA
Kühlschrank +4°C	Liebherr	Kirchdorf, Deutschland
Gefrierschrank -20°C	Liebherr	Kirchdorf, Deutschland
Laborpumpe	KNF-Neuberger	Trenton, NJ, USA

Tab 1: Liste der verwendeten Geräte

Verbrauchsmaterialien	Hersteller	Ort
Pipettenspitzen 0,5–20 µl	Eppendorf	Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen 2–200 µl	Eppendorf	Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen 1000 µl	SARSTEDT	Nümbrecht, Deutschland
CostarStripette 10 ml	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, USA
Eppendorf Tubes	Eppendorf	Hamburg, Deutschland
Untersuchungshandschuhe (unsteril)	Braun	Melsungen, Deutschland
Messzylinder 100 ml, 250 ml	VITLAB	Grossostheim, Deutschland
MacroPipittierhelfer	Brand	Wertheim, Deutschland
Eppendorf Research	Eppendorf	Hamburg, Deutschland
Laborglasflaschen	DURAN Group	Wertheim, Deutschland
Schere, Pinzetten	diverse	diverse

Tab 2: Liste der verwendeten Verbrauchsmaterialien

Lösung	Bestandteile	Menge (Masse, Volumen)
Krebs-Henseleit-Stamm-Lösung 1 (KH - 1)	NaCl	172,5 g
	KCl	8,75 g
	CaCl ₂ x 2 H ₂ O	9,36 g
	KH ₂ PO ₄	4,05 g
	MgSO ₄ x 7 H ₂ O	7,34 g
	Destilliertes Wasser	ad 1000 ml
Krebs-Henseleit-Stamm-Lösung 2 (KH - 2)	NaHCO ₃	52,5 g
	Destilliertes Wasser	ad 1000 ml
Lösung	Bestandteile	Konzentration (Stoffmenge/Volumen)
Krebs-Henseleit-Lösung final (KH final) (pH 7,4 unter kontinuierlicher Begasung durch Carbogen)	NaCl	118 mM
	KCl	4,7 mM
	CaCl ₂	2,55 mM
	KH ₂ PO ₄	1,2 mM
	MgSO ₄	1,2 mM
	NaHCO ₃	25 mM
	Glucose	7,5 mM
Lösung	Bestandteile	Menge (Masse, Volumen)
Kaliumchlorid (KCl) Stamm-Lösung (2 M)	KCl	149,12 g
	Destilliertes Wasser	ad 1000 ml

Tab 3: Zusammensetzung der verwendeten Puffer und Lösungen

Die in dieser Arbeit verwendete Krebs-Henseleit-Lösung wurde am jeweiligen Versuchstag vor Beginn der Versuche frisch zubereitet. Die genaue Zubereitung der KH-Lösung erfolgte folgendermaßen: Zur Herstellung wurden zwei verschiedene Stamm-Lösungen (Lösung KH-1 und KH-2) verwendet. Für den Versuch wurden 200 ml der KH-1-Lösung in 4600 ml destilliertes Wasser gegeben und bei 37 °C im Wasserbad für 30 min mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast. Anschließend wurden 200 ml KH-2-Lösung und 7,5 g Glucose zugefügt.

Agonisten	Hersteller	Ort
Carbamoylcholin-Chlorid	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, USA
Dopamin-Hydrochlorid	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, USA
Noradrenalin (NA)	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, USA
Serotonin-Hydrochlorid	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, USA
UP(4)A	BioLog	Bremen, Deutschland
Endothelin-1 (ET-1)	Enzo	Farmingdale, NY, USA
U46619	Santa Cruz Biotechnology	Santa Cruz, CA, USA
Inhibitoren	Hersteller	Ort
Tamsulosin-Hydrochlorid	Tocris	Bristol, UK
Lösungsmittel	Hersteller	Ort
Custodiol HTK Solution	Dr. Franz Kohler Chemie GmbH	Alsbach-Hähnlein, Deutschland
DMSO	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, USA
Ethanol	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, USA
Aqua dest. (aus laborüblicher Entsalzungsanlage)	Wagner & Munz	München, Deutschland

Tab 4: Liste der verwendeten Agonisten, Inhibitoren und Lösungsmittel

3.2 Methoden

3.2.1 Gewebe-Asservierung

Für die Organbadversuche wurde humanes Gewebe verwendet, das im Rahmen von Tumor-bedingten radikalen Prostatektomien an der Urologischen Klinik am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München gewonnen wurde. Alle Proben und die daraus resultierenden Daten wurden anonymisiert ausgewertet. Alle Versuche und Vorhergehensweisen wurden von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt.

Unmittelbar nach Entnahme der Prostata im Operationssaal wurde das Organ nicht wie üblich in Formaldehyd, sondern stattdessen in Custodiol-Lösung eingelegt. Custodiol ist eine Organ-protective Lösung, die zur Lagerung und zum Transport von Organen im Rahmen von Organtransplantationen entwickelt wurde. Durch dieses Vorgehen wurde ein zeitnahe Organ-protectiver Transport vom Operationstrakt zum Pathologischen Institut auf dem Campus Großhadern

gewährleistet. In der Pathologie wurde sofort nach der makroskopischen Begutachtung Gewebe aus der periurethralen Zone der Prostata entnommen und dieses abermals in Custodiol eingelegt. Die übrige Prostata verblieb in der Pathologie, um protokollgemäß für weitere diagnostische Untersuchungen in Formaldehyd eingelegt zu werden. Das für Forschungszwecke asservierte Prostatagewebe wurde dann unmittelbar in das Urologische Forschungslabor gebracht, das sich ebenfalls auf dem Campus Großhadern befindet. Hier wurde es sofort für die Organbad-Versuche eingesetzt.

3.2.2 Montage der Gewebe im Organbad und Messungen

Das 4-Kanal-Gewebebadsystem - 720MO ist ein Gerät für die in-vitro- Untersuchung der glattmuskulären Kontraktion größerer Blutgefäße ($>450\ \mu\text{m}$) oder anderer Gewebe.

Jede einzelne Myographeneinheit aus Aluminium verfügt über eine runde, zentral angeordnete Edelstahlkammer. Das Haltesystem besteht aus L-förmigen Haltedrähten, die gegenüberliegend in der Kammer positioniert sind, wobei eine Seite unbeweglich am Kraftaufnehmer und die andere Seite an einem Mikropositionierer, der mit einer Stellschraube verbunden und frei beweglich ist, befestigt ist. Jede Einheit verfügt über eine individuell gesteuerte Gaszufuhr und -absaugung. Das System verfügt über eine mittig angeordnete Heizung und Anschlüsse für Vakuum und Begasung, so dass die Präparate in allen vier Kammern unter physiologischen Bedingungen (37°C) gehalten und mit einem Gasgemisch (Carbogen) begast werden können. Nach der Montage und Äquilibration können passive Längen-Zug-Verhältnisse bestimmt werden. Während der Experimente wird die Länge konstant gehalten. Die Substanzen (Agonisten, Antagonisten) können direkt in die Kammer eingebracht werden. Bei einer Kontraktion, beispielsweise in Folge der Zugabe eines kontraktilen Agonisten, übt das Gewebestück eine Kraft auf die Drähte aus, welche von dem angeschlossenen Kraftaufnehmer (Sensor) erfasst und durch den angeschlossenen A/D-Wandler und die verwendete Software visualisiert wird. Dieses System eignet sich für pharmakologische Untersuchungen der glattmuskulären Kontraktion von Geweben.

Für die Messungen im Organbad (Abb. 6, 7 und 8) wurde das frisch asservierte, periurethrale Gewebe in kleine dünne Streifen (ca. $3 \times 2 \times 2\ \text{mm}$) geschnitten.

Danach wurden die Prostatastreifen in die vier Kammern (je 10 ml Krebs-Henseleit-Lösung, kontinuierlich begast mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂), erhitzt auf 37 °C, pH 7,4) des Organbad-Systems eingespannt. Die Krebs-Henseleit-Lösung setzte sich wie folgt zusammen (vgl. auch Tabelle 3): 118 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,55 mM CaCl₂, 1,2 mM KH₂PO₄, 1,2 mM MgSO₄, 25 mM NaHCO₃, 7,5 mM Glukose. Es wurde jeweils ein Prostatastreifen pro Kammer in den dafür vorgesehenen Halterungen fixiert. Dazu wurde der Gewebestreifen langsam auf die dafür vorgesehenen Haltedrähte geschoben und dabei an seinen äußeren Randbereichen durch direkte Anwendung der Haltedrähte durchbohrt (Abb. 6). Vor der Anlage einer passiven Vorspannung wurde die Kraftanzeige des Organbades auf 0 gestellt. Im Anschluss wurden die Haltedrähte mit Hilfe des Mikropositionierers über eine Stellschraube auseinander bewegt bis eine definierte passive Vorspannung von + 4,9 mN bis + 5 mN erzeugt wurde. Diese war anfangs instabil, da der initial eingestellte Tonus immer wieder spontan abfiel. Daher wurde innerhalb einer Äquilibrationsphase von ca. 45 Minuten mehrfach die erforderliche Vorspannung von + 4,9 mN bis + 5 mN wiederhergestellt, bis diese gegen Ende stabil blieb. Nach Erreichen einer stabilen Vorspannung, wurden die Basislinie 1 (B1) abgelesen und anschließend 400 µl einer zweimolaren KCl-Lösung hinzugegeben, so dass (annähernd) eine finale Konzentration von 84,7 mM von KCl im Organbad erreicht wurde. Bei Applikation von Agonisten oder hochmolarem Kaliumchlorid (KCl) kam es zu einer isometrischen Kontraktion der Prostatastreifen, wodurch eine Kraft auf die Halterungen ausgeübt wurde. Diese wurde durch einen an eine der Halterungen angebrachten Sensor erfasst. Dieser war an einen A/D-Wandler angeschlossen, so dass die Progression der Kraft (= Kontraktion) mittels einer speziellen Software (LabChart) visualisiert und zu jedem Zeitpunkt des Versuchs in Zahlen ausgedrückt werden konnte. Zur Auswertung der Daten und zur Erstellung der Graphiken wurde das Programm Excel verwendet. Kam es zu keiner Kontraktion der Gewebeprobe in einem der Kanäle, wurde dieses Experiment abgebrochen.

Kammervolumen (ml)	10 ml
Kammeranzahl	4
Kammermaterial	Säurebeständiger Edelstahl
Gewebegröße (bezogen auf Innendurchmesser von Gefäßen)	> 450 µm
Haltesystem	L-förmige Haltedrähte
Haltedrahtdurchmesser	200 µm
Haltedrahtlänge	3 mm

Tab 5: 720MO-System – Technische Daten

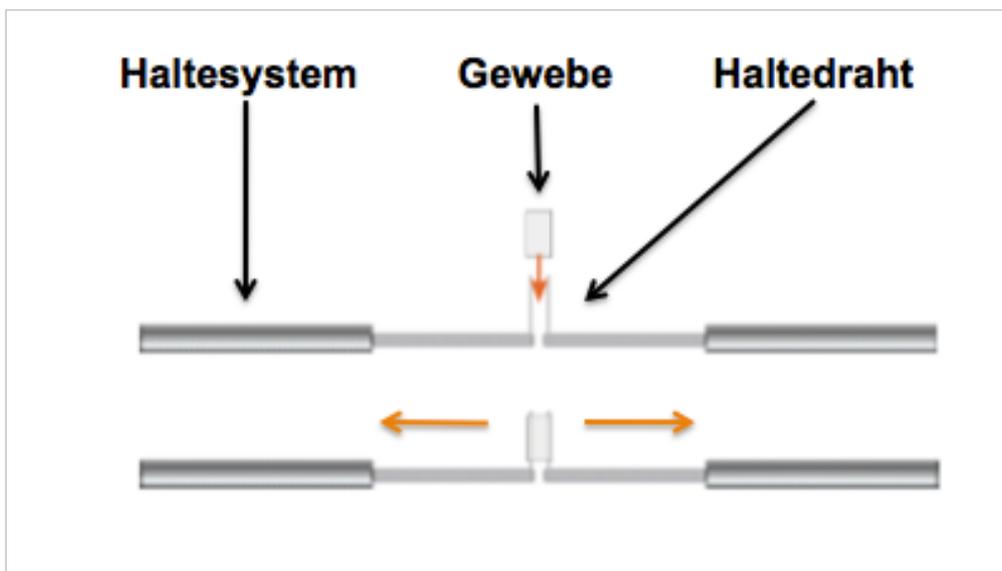


Abb. 6: Darstellung des Haltesystems und Montage des Gewebes im Organbad (Ansicht von oben)

Der Gewebestreifen wird langsam auf die Haltedrähte geschoben und dabei an seinen äußeren Randbereichen durchbohrt. Im Anschluss werden die Haltedrähte mit Hilfe des Mikropositionierers über eine Stellschraube auseinander bewegt bis eine definierte passive Vorspannung angelegt ist. (Illustration verändert nach https://www.dmt.dk/uploads/6/5/6/8/65689239/720mo_guide_v2.1.pdf)

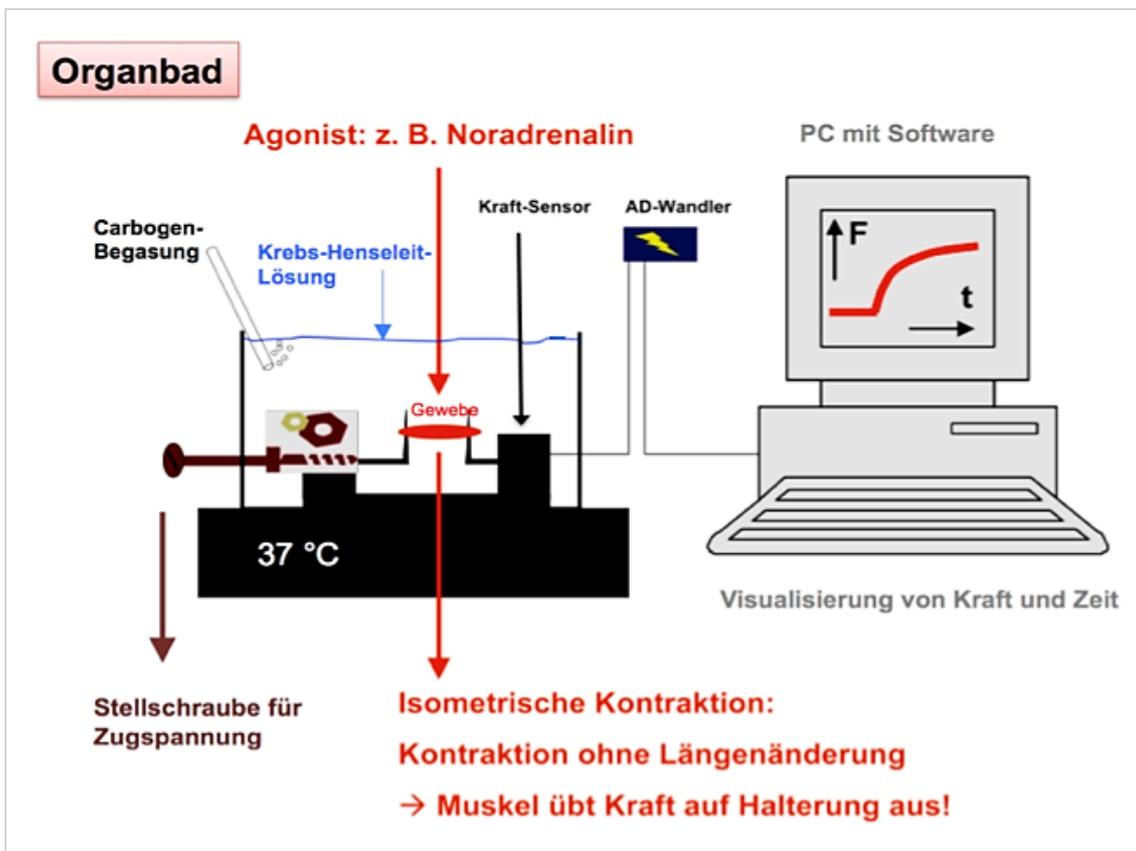


Abb. 7: Darstellung des Versuchsaufbaus im Organbad.

Der Gewebestreifen wurde im Halterungssystem der Organbad-Kammer fixiert. Anschließend wurde eine passive, definierte Vorspannung durch Drehen an der Stellschraube angelegt. Die entstehende Zugspannung übte eine Kraft auf die Halterungen aus, welche über den Kraft-Sensor erfasst und über den A/D-Wandler auf dem PC visualisiert und quantifiziert werden konnte. Der Gewebestreifen wurde in Krebs-Henseleit-Lösung bei 37°C und einem pH von 7,4 kontinuierlich mit Carbogen begast. Nach Auslösung einer Kontraktion nahm die Zugspannung durch die isometrische Kontraktion zu und wurde als Anstieg der Kraft visualisiert.

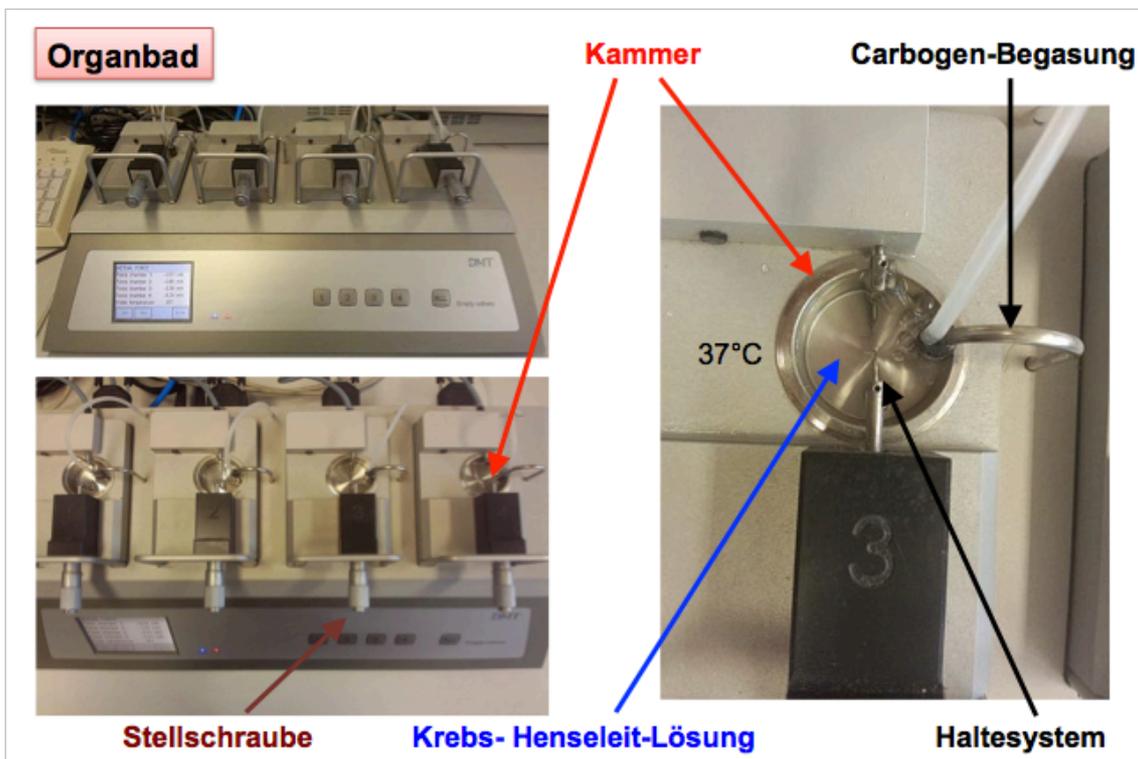


Abb. 8: Organbadssystem mit vier Kammern. Gezeigt ist das „Multi Wire Myograph System, Model 620 M“ der Firma „Danish Myotechnology“ (DMT). Die Kammern wurden während des Versuchs mit jeweils 10 ml Krebs-Henseleit-Lösung gefüllt, kontinuierlich mit Carbogen begast und auf 37 °C, pH 7,4 eingestellt.

3.2.3 Kontraktion durch Kaliumchlorid

Vor der Applikation der Agonisten wurde eine Basislinie (= Linie der Vorspannung, ca. + 5 mN) aufgezeichnet, um die durch eine Kontraktion entstehende Kraftzunahme (in mN) messen zu können. Anschließend wurde die Kontraktion durch hochmolares KCl bestimmt. Auf den Wert der KCl-induzierten Kontraktion wurden später alle Werte der Agonisten-induzierten Kontraktionen bezogen. Dazu wurde die KCl-induzierte Kontraktion (Wert in mN nach KCl-Basislinie) für jede Probe als 100% definiert und die Werte der Agonisten-induzierten Kontraktionen als Prozentsatz dieses Grundwertes ausgedrückt (= % KCl). Dadurch war es möglich, die durch verschiedene Agonisten hervorgerufenen Kontraktionen untereinander zu vergleichen.

Durch die Applikation von 400 µl der zweimolaren KCl-Lösung in die Organbad-Kammer (gefüllt mit 10 ml KH-Lösung, dadurch anschließend annähernd eine Kalium-Konzentration von 84,7 mM) wird das Kaliumgleichgewichtspotenzial von – 90,7 mV auf – 13,4 mV depolarisiert. Da das Ruhemembranpotential in erster Linie vom Kaliumgleichgewichtspotenzial abhängt, kommt es zu einer Depolarisation des Ruhemembranpotentials um ca. 77,3 mV, was spannungs-

abhängige Ca^{2+} -Kanäle in der Zellmembran aktiviert. Der resultierende Ca^{2+} -Einstrom führt zu einer Ca^{2+} -abhängigen Kontraktion. Die hochmolare KCl-Lösung verblieb solange im Organbad bis das maximale Plateau (nicht weiter ansteigende Kontraktion) erreicht wurde. Der Zeitraum belief sich dabei etwa auf 5 bis 15 Minuten. Anschließend wurden die Organbad-Kammern innerhalb von ca. 20 Minuten mindestens dreimal gewaschen (begaste Krebs-Henseleit-Lösung, 37 °C). Dadurch wurde eine neue, stabile Basislinie erreicht, die in etwa der Basislinie vor den Versuchen entsprach.

Dieses Vorgehen war notwendig, da der Anteil der glatten Muskulatur in der Prostata stark variieren kann. Unterschiedliche Anteile glatter Muskulatur, aber auch unterschiedliche Größen der eingesetzten Gewebestücke können nicht vorhandene Unterschiede in der Rezeptor-vermittelten Kontraktion vortäuschen. Durch hochmolares KCl kommt es zu einer Rezeptor-unabhängigen Kontraktion. Die gesamte glatte Muskulatur der Probe wird unabhängig von ihrem Rezeptor-Status zur Kontraktion gebracht. Durch die Auswertung der Agonisten-induzierten Kontraktion in Bezug zur KCl-induzierten Kontraktion werden eventuell vorhandene Unterschiede ausgeglichen bzw. verschiedene Prostataprobe n vergleichbar.

Das Verhältnis zwischen Stroma- und Drüsenanteilen kann sich mit der BPH ändern. Je nach Ausprägung der BPH kann der Anteil des Stromas und damit der Gehalt der glatten Muskulatur in der Prostata zunehmen. Zudem kann auch innerhalb der periurethralen Zone und damit innerhalb der Probe der Anteil der glatten Muskulatur variieren. Grundsätzlich zeigen mindestens 80% der Patienten mit Prostatatumoren eine unterschiedlich ausgeprägte BPH.

3.2.4 Versuchsablauf

In den Organbad-Versuchen wurde der Effekt verschiedener nicht-adrenerger Agonisten auf die Kontraktion des Prostatagewebes untersucht und mit dem Effekt unter Noradrenalin (NA) verglichen. Auf diese Weise wurden die Effekte kumulativer Konzentrationen von Serotonin, Dopamin, Carbachol, ET-1 und UP(4)A auf humanes Prostatagewebe im Organbad untersucht. Im Einzelnen wurde nach den folgenden unten stehenden Protokollen und Pipettierschemata verfahren. Alle Lösungen der nicht-adrenergen Agonisten (mit Ausnahme von U46619 und ET-1) und Noradrenalin wurden kurz vor ihrer Verwendung frisch

hergestellt und unmittelbar danach im Organbad appliziert. Die 10 mM Stammlösungen der nicht-adrenergen Agonisten und Noradrenalin wurde über Verdünnungsreihen bis auf 0,1 mM verdünnt und nach unten angeführten Pipettierschemata appliziert. Das verwendete Lösungsmittel war stets destilliertes Wasser. Nur bei U46619 diente Ethanol (> 99%) sowohl als Lösungsmittel als auch als Verdünnungsmedium.

Für die Verdünnungen wurden 100 µl der 10 mM Stammlösung mit 900 µl destilliertem Wasser gemischt, dadurch erhielt man eine 1 mM Lösung. Von dieser 1 mM Lösung wurden wiederum 100 µl mit 900 µl destilliertem Wasser gemischt, sodass eine 0,1 mM Lösung entstand.

Finale Konzentration im Organbad	Stammlösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
0,1 µM	0,1 mM	10 µl
0,3 µM	0,1 mM	20 µl
1,0 µM	1,0 mM	7 µl
3,0 µM	1,0 mM	20 µl
10,0 µM	10,0 mM	7 µl
30,0 µM	10,0 mM	20 µl
100,0 µM	10,0 mM	70 µl

Tab 6: Pipettierschema **Noradrenalin (NA)**

Bei Lösungsmittel für Stammlösungen und Verdünnungen handelt es sich um destilliertes Wasser.

Protokoll 1: Noradrenalin (NA)

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen), bis stabile Basislinie erreicht ist
- Aufzeichnen der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 µl KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B2)
- Applikation von Tamsulosin (300 nM final) in zwei von vier Kanälen

- Applikation von 300 μl destilliertem Wasser in die beiden anderen Kanäle
- Inkubation (ca. 30 Min.)
- Applikation von **Noradrenalin** (Tabelle 6) und Messung

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der zugegebenen Lösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
0,1 μM	0,1 mM	10 μl
0,3 μM	0,1 mM	20 μl
1,0 μM	1,0 mM	7 μl
3,0 μM	1,0 mM	20 μl
10 μM	10 mM	7 μl
30 μM	10 mM	20 μl
100 μM	10 mM	70 μl
300 μM	10 mM	200 μl

Tab 7: Pipettierschema **Serotonin**
Bei Lösungsmittel und Verdünnungsmedium handelt es sich um destilliertes Wasser.

Protokoll 2: Serotonin

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen), bis stabile Basislinie erreicht ist
- Aufzeichnen der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 μl KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B2)
- Applikation von Tamsulosin (300 nM final) in zwei von vier Kanälen
- Applikation von 300 μl destilliertem Wasser in die beiden anderen Kanäle
- Inkubation (ca. 30 Min.)
- Applikation von **Serotonin** (siehe Tabelle 7) und Messung
- Dreimaliges Waschen
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B3)
- Applikation von NA (30 und 100 μM final) und Messung

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der zugegebenen Lösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
0,1 μM	0,1 mM	10 μl
0,3 μM	0,1 mM	20 μl
1,0 μM	1,0 mM	7 μl
3,0 μM	1,0 mM	20 μl
10 μM	10 mM	7 μl
30 μM	10 mM	20 μl
100 μM	10 mM	70 μl
300 μM	10 mM	200 μl

Tab 8: Pipettierschema **Dopamin**
Bei Lösungsmittel und Verdünnungsmedium handelt es sich um destilliertes Wasser.

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der zugegebenen Lösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
0,1 μM	0,1 mM	10 μl
0,3 μM	0,1 mM	20 μl
1,0 μM	1,0 mM	7 μl
3,0 μM	1,0 mM	20 μl
10 μM	10 mM	7 μl
30 μM	10 mM	20 μl
100 μM	10 mM	70 μl
300 μM	10 mM	200 μl
1000 μM	100 mM	700 μl

Tab 9: Pipettierschema **Histamin**
Bei Lösungsmittel und Verdünnungsmedium handelt es sich um destilliertes Wasser.

Protokoll 3: Dopamin, Histamin

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen) bis stabile Basislinie erreicht ist
- Aufzeichnen der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 μl KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B2)

- Applikation von Tamsulosin (300 nM final) in zwei von vier Kanälen
- Applikation von 300 µl destilliertem Wasser in die beiden anderen Kanäle
- Inkubation (ca. 30 Min.)
- Applikation von **Dopamin** (siehe Tabelle 8) oder **Histamin** (siehe Tabelle 9) und Messung
- Dreimaliges Waschen
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B3)
- Applikation von NA (30 und 100 µM final) und Messung

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der zugegebenen Lösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
0,1 µM	0,1 mM	10 µl
0,3 µM	0,1 mM	20 µl
1,0 µM	1,0 mM	7 µl
3,0 µM	1,0 mM	20 µl
10 µM	10 mM	7 µl
30 µM	10 mM	20 µl
100 µM	10 mM	70 µl
*100 µM	*100 mM	*10 µl

* nur in Protokoll 7

Tab 10: Pipettierschema **Carbachol**

Bei Lösungsmittel und Verdünnungsmedium handelt es sich um destilliertes Wasser.

Protokoll 4: Carbachol

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen) bis stabile Basislinie erreicht ist
- Aufzeichnen der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 µl KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B2)
- Applikation von Tamsulosin (300 nM final) in zwei von vier Kanälen
- Applikation von 300 µl destilliertem Wasser in die beiden anderen Kanäle

- Inkubation (ca. 30 Min.)
- Applikation von **Carbachol** (siehe Tabelle 10; Verwendung der letzten Dosisreihe ausschließlich in Protokoll 7) und Messung
- Dreimaliges Waschen
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B3)
- Applikation von NA (30 und 100 μM final) und Messung

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der zugegebenen Lösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
0,1 μM	0,4 mM	2,5 μl
0,3 μM	0,4 mM	5,0 μl
1,0 μM	0,4 mM	17,5 μl
3,0 μM	0,4 mM	50,0 μl

Tab 11: Pipettierschema **Endothelin-1 (ET-1)**

Bei Lösungsmittel und Verdünnungsmedium handelt es sich um destilliertes Wasser. Die Herstellung der Stammlösung erfolgte aus 1 mg Endothelin-1 (ET-1) auf 1 ml destilliertes Wasser. Nach Herstellung wurde die Stammlösung bei -20°C bis zur Verwendung als kleine Teilmengen (1 ml, Eppendorfgefäß) gelagert, um wiederholtes Auftauen/Frosten zu vermeiden. ET-1 wurde nach oben stehendem Pipettierschema appliziert.

Protokoll 5: ET-1

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen) bis stabile Basislinie erreicht ist
- Messung der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 μl KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B2)
- Applikation von Tamsulosin (300 nM final) in zwei von vier Kanälen
- Applikation von 300 μl destilliertem Wasser in die beiden anderen Kanäle
- Inkubation (ca. 30 Min.)
- Applikation von **ET-1** (siehe Tabelle 11) und Messung
- Dreimaliges Waschen

- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B3)
- Applikation von NA (30 und 100 μM final) und Messung

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der zugegebenen Lösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
3 μM	1 mM	30 μl
10 μM	10 mM	7 μl
30 μM	10 mM	20 μl
100 μM	10 mM	70 μl

Tab 12: Pipettierschema **UP(4)A**

Bei Lösungsmittel und Verdünnungsmedium handelt es sich um destilliertes Wasser.

Protokoll 6: UP(4)A

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen) bis stabile Basislinie erreicht ist
- Messung der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 μl KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B2)
- Applikation von Tamsulosin (300 nM final) in zwei von vier Kanälen
- Applikation von 300 μl destilliertem Wasser in die beiden anderen Kanäle
- Inkubation (ca. 30 Min.)
- Applikation von **UP(4)A** (siehe Tabelle 12) und Messung
- Dreimaliges Waschen
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B3)
- Applikation von NA (30 und 100 μM final) und Messung

Protokoll 7: Noradrenalin und Endothelin-1

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen) bis stabile Basislinie erreicht ist
- Messung der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 µl KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Aufzeichnen der neuen Basislinie (B2)
- Applikation von NA (100 µM final) und Messung
- Applikation von ET-1 (3,0 µM final) bei Abfall/Aufschwung der Kurve bzw. Abfall/Progression der Kraft durch NA

Protokoll 8: Noradrenalin und Serotonin, Dopamin, Carbachol, UP(4)A

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen) bis stabile Basislinie erreicht ist
- Messung der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 µl KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Erneutes Messen der Basislinie (B2)
- Applikation von NA (100 µM final) und Messung
- Dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Applikation von Serotonin (300 µM final), Dopamin (300 µM final), Carbachol (100 µM final), UP(4)A (100 µM final)
- Applikation von NA (100 µM final) bei Abfall/Aufschwung der Kurve bzw. Abfall/Progression der Kraft

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der zugegebenen Lösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
10 μ M	10 mM	10 μ l

Tab 13: Pipettierschema **U46619**

U46619 wurde als 10 mM Stammlösung angesetzt und bis zur Verwendung bei - 20°C gelagert. Bei Lösungsmittel und Verdünnungsmedium handelt es sich um Ethanol (> 99%). Die konzentrationsabhängige Kontraktion von U46619 wurde in vergangenen Arbeiten aus dem Labor der Promovenden mehrfach untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei 10 μ M eine maximale Kontraktion erreicht wurde und die Kontraktion bei einer Konzentration von 30 μ M wieder abnahm [212, 214]. Aus diesem Grund wurde direkt eine Konzentration von 10 μ M zugegeben [212, 214].

Protokoll 9: U46619 und ET-1 bzw. Tamsulosin und U46619

- Kraftanzeige des Organbad-Systems auf 0 einstellen
- Äquilibrationsphase: Passive Vorspannung von + 5 mN erzeugen (45 Min., ca. dreimal Vorspannung nachstellen) bis stabile Basislinie erreicht ist
- Messung der Basislinie (B1) (= stabile Linie der Vorspannung)
- Applikation von 400 μ l KCl (2 M) (finale Konzentration von 84,7 mM im Organbad)
- Nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktions-Plateaus (= 100% Kontraktion) dreimaliges Waschen der Prostatastücke in den Kammern
- Warten auf eine stabile Linie (ca. 20 Min.)
- Erneutes Messen der Basislinie (B2)
- Applikation von U46619 (10 μ M final) in zwei von vier Kanälen (siehe Tabelle 13)
- Applikation von ET-1 (3,0 μ M final) bei Abfall/Aufschwung der Kurve bzw. Abfall/Progression der Kraft in die Kanäle mit U46619

gleichzeitig

- Applikation von Tamsulosin (300 nM final) in einen von den beiden verbleibenden Kanälen
- Applikation von 300 μ l destillierten Wassers in den nicht mit Tamsulosin versehenen letzten Kanal
- Inkubation (ca. 30 Min.)
- Applikation von U46619 (10 μ M final) in beide Kanäle und Messung

3.2.5 Tamsulosin

In der glatten Muskulatur von Prostata, Blasenhalshals und Urethra kommt es bei Stimulation von α_1 -Adrenozeptoren zu einer Kontraktion. Diese kann zu den

LUTS beitragen bzw. ursächlich für diese sein. Die Blockade von α_1 -Adrenozeptoren (durch α_1 -Blocker) senkt bei BPS-Patienten den glattmuskulären Tonus und verbessert die Symptomatik. Die Verabreichung von α_1 -Blockern wie Tamsulosin gilt – trotz begrenzter Wirksamkeit – derzeit als Goldstandard der medikamentösen Therapie obstruktiver Symptome.

Die in der vorliegenden Dissertation bearbeitete Fragestellung basiert auf der Hypothese, dass unter Tamsulosin-Therapie nicht-adrenerge Mediatoren zu einer glattmuskulären Kontraktion der Prostata führen und so die Beschwerden teilweise aufrechterhalten. Daher wurde die Kontraktion durch nicht-adrenerge Mediatoren auch unter α_1 -Adrenozeptor-Blockade mit Tamsulosin gemessen, um eine bei Patienten unter α_1 -Blocker-Therapie vergleichbare Situation zu simulieren.

Bei der hier verwendeten Tamsulosin-Konzentration von 300 nM kann eine vollständige, maximale Rezeptorblockade erwartet werden. Tamsulosin zeigte Studien- und Modell-übergreifend (Bindung an klonierte α_{1A} -Adrenozeptoren, Bindung an α_{1A} -Adrenozeptoren in humanen Prostaten bzw. Membran-Präparaten aus humanen Prostaten und Kontraktionshemmung in der humanen Prostata, in 13 Studien) Bindungskonstanten bzw. IC_{50} -Werte zwischen 10 μ M und knapp 1 nM [199]. In der vorliegenden Arbeit wurde bewusst eine höhere Konzentration verwendet (300 nM), um eine unvollständige Rezeptorblockade zu vermeiden.

Eine Stammlösung von 10 mM wurde mit Dimethylsulfoxid (DMSO) hergestellt und mit destilliertem Wasser auf 0,1 mM verdünnt. Es wurde stets 300 μ l der Lösung als Inhibitor appliziert.

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der zugegebenen Lösung	Volumina der konsekutiv zugegebenen Lösungen
300 nM	0,1 mM	300 μ l

Tab 14: Pipettierschema Tamsulosin

3.2.6 Auswertung und Statistik

Die mit LabChart (Abb. 9) aufgezeichneten Versuchsdaten wurden nach Beendigung der Versuche ausgewertet. Hierzu wurden die Kontraktionszustände (in mN) zu den verschiedenen Zeitpunkten (Basislinie, Kontraktion) abgelesen und in eine Excel-Tabelle eingetragen. Aus den Werten für den Kontraktionszustand

und der zugehörigen Basislinie wurden Differenzen gebildet ($= \Delta$). Zur Generierung von Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurden aus den Werten einer Serie (alle Δ -Werte bei 30 μM eines Agonisten) ein Mittelwert gebildet und zusammen mit dem zugehörigen Standardfehler (standard error of the mean, SEM) mit der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen in Diagrammen dargestellt. Die Diagramme und die EC_{50} -Werte wurden durch Kurvenanpassung einzelner Experimente mit Excel bzw. GraphPad Prism 6 berechnet und als Mittelwert \pm SEM aller unabhängigen Experimente dargestellt. Die Agonisten-induzierten Kontraktionen wurden als Anteil (%) der KCl-induzierten Kontraktion ausgedrückt. Um verschiedene Serien bzw. Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde ein nicht-parametrischer Test (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt. Ein p-Wert (p) $< 0,05$ wurde dabei als signifikant betrachtet.

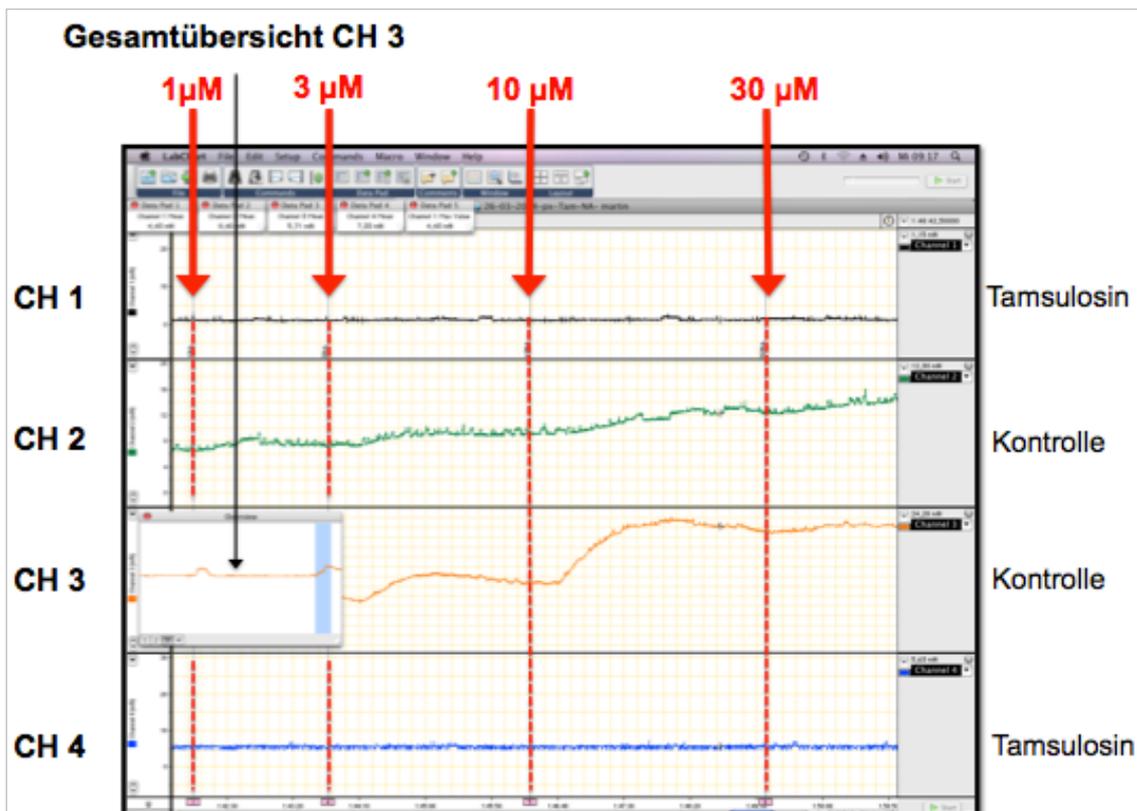


Abb. 9: Originalaufzeichnung eines Experiments mit der Software „LabChart“. In diesem Beispiel handelt es sich um einen Ausschnitt einer Originalaufzeichnung eines Experiments, wobei Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Noradrenalin nach vorheriger Applikation von Tamsulosin (Channel 1 und 4) bzw. ohne Tamsulosin (Channel 2 und 3) erstellt wurden (rote Pfeile oben: Noradrenalin-Zugabe, mit angegebenen Endkonzentrationen in den Organbadkammern). In Channel 3 wird in dem eingefügten Inset eine Gesamtübersicht mit Beginn und Ende des zeitlichen Ablaufes von Channel 3 gezeigt. Die blaue Markierung im Inset kennzeichnet den Ausschnitt in Channel 3, der vergrößert dargestellt wird. Zuvor (links von der blauen Markierung) ist die KCl-induzierte Kontraktion zu sehen. Es wurden in diesem Experiment Kontraktionen durch Noradrenalin ausgelöst. Vorher wurden der α_1 -Blocker Tamsulosin (300 nM) (Channel 1 und 4) und destilliertes Wasser (Channel 2 und 3, Kontrolle) zugegeben. Nach der Inkubationsphase (ca. 30 Min.) wurde Noradrenalin nach Pippettierschema (Tabelle 6, in diesem Ausschnitt 1 μ M, 3 μ M, 10 μ M, 30 μ M final) appliziert. Dabei wurde jeweils auf das Erreichen der maximalen Kontraktion gewartet, bevor die nächst höhere Konzentration appliziert wurde. In Channel 1 und 4 lassen sich trotz Applikation von Noradrenalin wegen Tamsulosin keine Kontraktionen auslösen. In Channel 2 und 3 dagegen lässt sich ein konzentrationsabhängiger Anstieg der Kontraktion beobachten. Das unterschiedliche Erscheinungsbild bzw. Verhalten der Proben in Channel 2 und 3 liegt vermutlich in der ausgeprägten Heterogenität der humanen Proben (auch und trotz Herkunft von Proben aus derselben Prostata und derselben periurethralen Zone). Da die Prostatagewebeprobe durch eine hohe Heterogenität gekennzeichnet sind und einen unterschiedlichen Gehalt glatter Muskulatur aufweisen können, wurden die Agonisten-induzierten Kontraktionen auf die Rezeptor-unabhängige Kontraktion durch hochmolares KCl bezogen (% KCl). Durch dieses Vorgehen wurden potentielle Unterschiede (unterschiedlicher Gehalt und Zustand der glatten Muskulatur, unterschiedliche Größe der Gewebestücke, unterschiedliches Drüsen-Stroma-Verhältnis, unterschiedlich starke Ausprägung der BPH) rechnerisch eliminiert und die Vergleichbarkeit verschiedener Messreihen sichergestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Kaliumchlorid-induzierte Kontraktion

Die Applikation von zweimolarer KCl-Lösung (400 μ l pro Organbadkammer mit 10 ml Krebs-Henseleit-Lösung, finale KCl-Konzentration in den Kammern anschließend annähernd 84,7 mM) löste Kontraktionen der Prostatagewebe aus. Das in Abb. 10 gezeigte Histogramm bildet die Verteilung der Kaliumchlorid-induzierten Kontraktionen (in mN) ab. Die Verteilung der Werte weist auf einen glockenförmigen Verlauf hin und legt eine Normalverteilung der vorliegenden Werte nahe. Allerdings konnte über entsprechende statistische Verfahren aufgrund der geringen Fallzahlen keine Absicherung der Normalverteilung erfolgen, so dass im Folgenden nicht-parametrische Tests verwendet wurden.

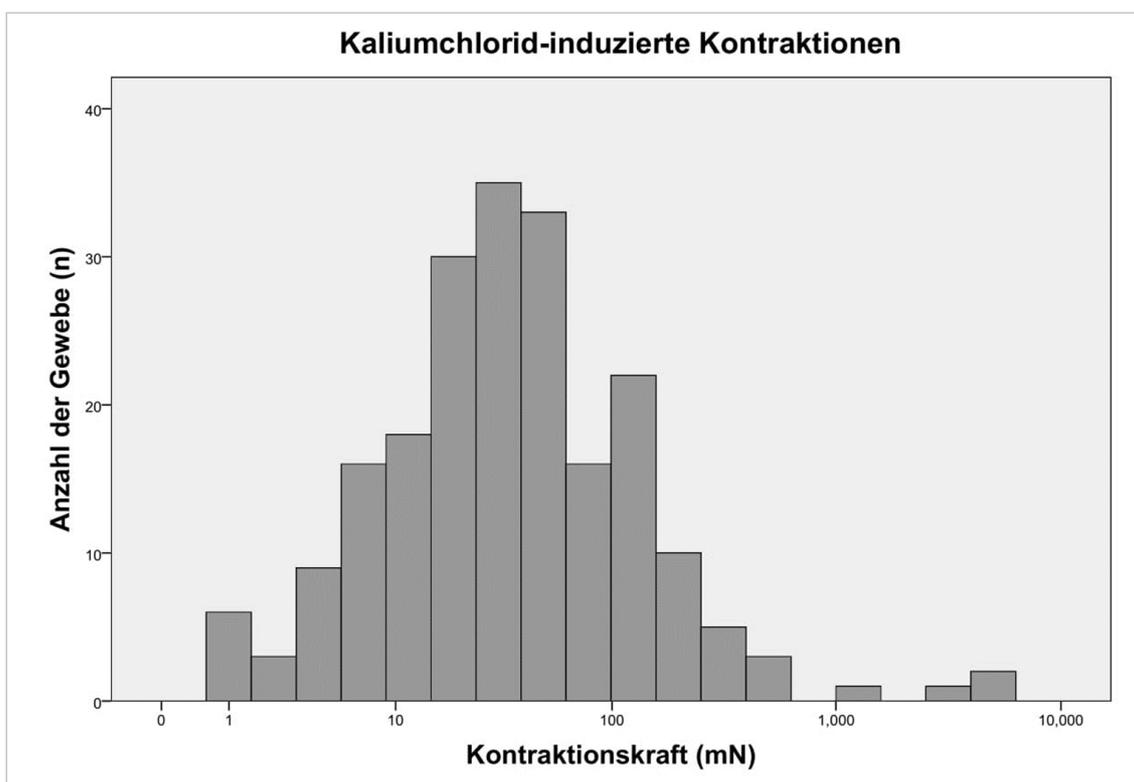


Abb. 10: Darstellung der Verteilung der Kaliumchlorid-induzierten Kontraktionen der untersuchten Gewebeproben. Die Darstellung umfasst sämtliche Proben aus allen Organbadkanälen.

4.2 Noradrenalin-induzierte Kontraktion

Eine Inkubation des Prostatagewebes (n=7 Patienten) mit Noradrenalin (0,1–100 μ M) löste konzentrationsabhängige Kontraktionen aus (Abb. 11). Die maximale Kontraktion wurde meist bei 100 μ M erreicht. Lediglich in zwei von sieben Fällen wurde die maximale Kontraktion schon bei 30 μ M beobachtet. Im

Mittel betrug die Kontraktion bei 100 μM Noradrenalin $117 \pm 18\%$ des KCl-induzierten Tonus (Abb. 11). Die Applikation von Tamsulosin (300 nM) 30 Minuten vor Aufnahme der Konzentrations-Wirkungs-Kurven führte zu einer signifikanten Hemmung der Noradrenalin-induzierten Kontraktion (Abb. 11). Nach Zugabe von Tamsulosin betrug die Kontraktion bei 100 μM Noradrenalin $29 \pm 14\%$ des KCl-induzierten Tonus (Abb. 11).

Der EC_{50} für Noradrenalin betrug $9,6 \pm 2,7 \mu\text{M}$ ohne Tamsulosin und $11,6 \pm 3,5 \mu\text{M}$ mit Tamsulosin ($p=0,668$). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für eines der Experimente keine Berechnung eines EC_{50} -Wertes unter Tamsulosin möglich war, da die Kontraktionen dort zu schwach waren, so dass dieser Einzelwert im Mittelwert fehlt.

4.3 U46619-induzierte Kontraktion

Das TXA_2 -Analogon U46619 (10 μM) führte zu tonischen Kontraktionen von humanem Prostatagewebe ($n=5$ Patienten). Diese Kontraktion betrug im Mittel $63 \pm 13\%$ des KCl-induzierten Tonus (Abb. 11). Durch die Applikation von Tamsulosin (300 nM) 30 Minuten vor der Zugabe von U46619 kam es zu einer leichten, jedoch nicht signifikanten Hemmung der Kontraktion (Abb. 11). Nach Zugabe von Tamsulosin lag die Kontraktion durch 10 μM U46619 bei $50 \pm 20\%$ des KCl-induzierten Tonus (Abb. 11).

Für U46619 wurden keine EC_{50} -Werte berechnet, da keine Konzentrationswirkungskurven angefertigt wurden.

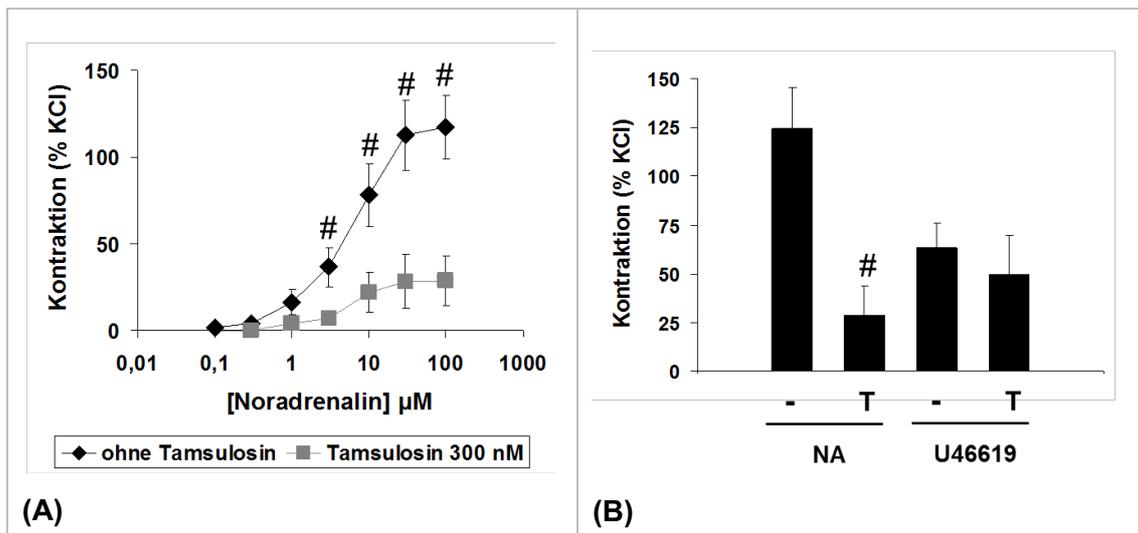


Abb. 11: Noradrenalin- und U46619-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe. **(A)** Konzentrations-Wirkungs-Kurven ohne/mit 300 nM Tamsulosin (α_1 -Blocker) 30 Minuten vor Beginn der Noradrenalin-Zugabe (Mittelwerte \pm SEM, $n=7$ Prostatae/Patienten) (# $p<0,05$). Von jeder untersuchten Prostata wurden Proben mit und ohne Tamsulosin gemessen. **(B)** Kontraktion nach 100 μM Noradrenalin (NA) bzw. 10 μM U46619 (TXA₂-Rezeptor-Agonist) (Mittelwerte \pm SEM, $n=5$ Prostatae/ Patienten) (# $p<0,05$ vs. Noradrenalin (NA) ohne Tamsulosin (-)).

4.4 Endothelin-1-induzierte Kontraktion

ET-1 (0,1–3 μM) löste konzentrationsabhängige Kontraktionen von humanem Prostatagewebe ($n=5$ Patienten) aus (Abb. 12). Die maximale Kontraktion wurde meist bei 3 μM erreicht. Lediglich in einem von fünf Fällen wurde die maximale Kontraktion schon bei 1 μM beobachtet. Im Mittel betrug die Kontraktion bei 3 μM ET-1 $116 \pm 23\%$ des KCl-induzierten Tonus (Abb. 12). Die Applikation von Tamsulosin (300 nM) 30 Minuten vor Aufnahme der Konzentrations-Wirkungs-Kurven zeigte keinen hemmenden Effekt auf die ET-1-induzierten Kontraktionen (Abb. 12). Nach Zugabe von Tamsulosin betrug die durch 3 μM ET-1 ausgelöste Kontraktion $115 \pm 20\%$ des KCl-induzierten Tonus (Abb. 12).

In sämtlichen Proben der Versuchsreihe wurde nach Auswaschen des ET-1 die Noradrenalin-induzierte Kontraktion (100 μM) ermittelt. In den Proben ohne Tamsulosin traten Noradrenalin-induzierte Kontraktionen der zu erwartenden Stärke auf (vgl. Abb. 12), so dass Artefakte oder Fehler ausgeschlossen werden können. Es erfolgte in den vorliegenden Versuchen keine Kontraktion unter Noradrenalin mit Tamsulosin.

Der EC_{50} für ET-1 betrug $96,4 \pm 19,3$ nM ohne Tamsulosin, und $86,4 \pm 28,6$ nM mit Tamsulosin, wobei die Werte unter der Annahme berechnet wurden, dass 100 μM ET-1 keine Kontraktion auslöst.

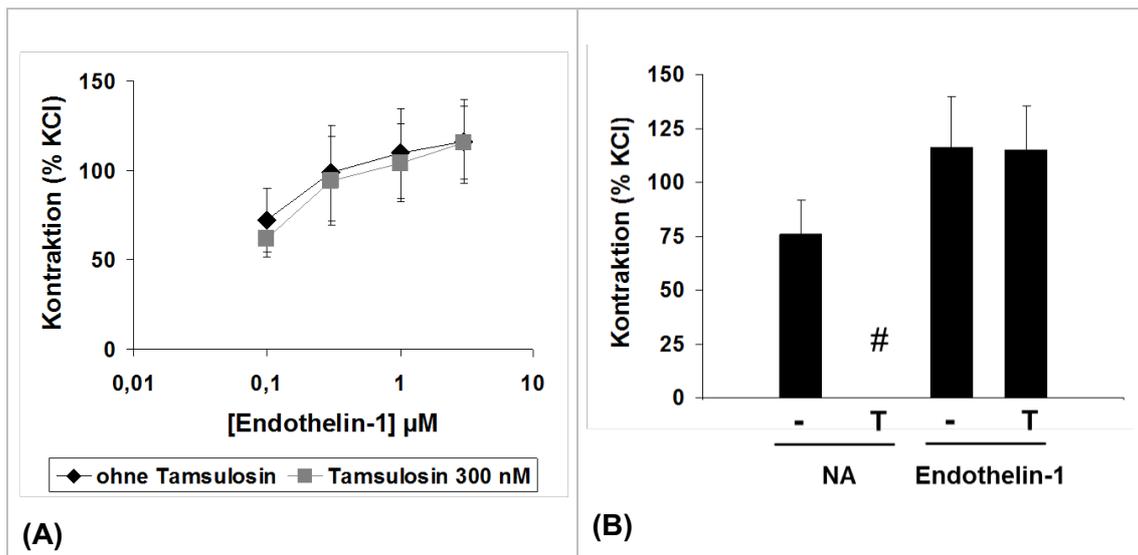


Abb. 12: Endothelin-1-(ET-1)-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe. **(A)** Konzentrations-Wirkungs-Kurven ohne/mit 300 nM Tamsulosin (α_1 -Blocker) 30 Minuten vor Beginn der ET-1-Zugabe. **(B)** Maximale Kontraktionen durch 3 μM ET-1 und 100 μM Noradrenalin (NA, ermittelt nach Auswaschen des ET-1) (Mittelwerte \pm SEM, $n=5$ Prostatae/Patienten) (# $p < 0,05$ vs. Noradrenalin (NA) ohne Tamsulosin (-)). Von jeder untersuchten Prostata wurden Proben mit und ohne Tamsulosin gemessen.

4.5 Dopamin- und Histamin-induzierte Kontraktion

Dopamin (0,1–300 μM) löste im Mittel nur schwache Kontraktionen von humanem Prostatagewebe ($n=10$ Patienten) aus, die bei der höchsten untersuchten Konzentration von 300 μM auftraten (Abb. 13). Im Mittel betrug die Kontraktion bei 300 μM Dopamin $22 \pm 5,7\%$ des KCl-induzierten Tonus (Abb. 13). Drei Proben aus der Prostata zweier Patienten zeigten unter 300 μM Dopamin Kontraktionen von 32, 54, bzw. 61% des KCl-induzierten Tonus und weichen damit von dem Mittelwert ab. Die Applikation von Tamsulosin (300 nM) 30 Minuten vor Aufnahme der Konzentrations-Wirkungs-Kurven führte zu einer signifikanten Hemmung der Dopamin-induzierten Kontraktion (Abb. 13). Nach Zugabe von Tamsulosin betrug der Tonus nach 300 μM Dopamin $5,6 \pm 4,3\%$ des KCl-induzierten Tonus (Abb. 13).

In sämtlichen Proben der Versuchsreihe wurde nach Auswaschen des Dopamins die Noradrenalin-induzierte Kontraktion ermittelt. In den Proben ohne Tamsulosin traten Noradrenalin-induzierte Kontraktionen der zu erwartenden Stärke auf (vgl. Abb. 13), sodass Artefakte oder Fehler als Erklärung für die schwachen Dopamin-Kontraktionen ausgeschlossen werden können.

Für Dopamin konnten keine EC_{50} -Werte berechnet werden, da Kontraktionen erst bei sehr hohen Dopamin-Konzentrationen auftraten und daher keine vollständigen Konzentrations-Wirkungskurven erzielt wurden.

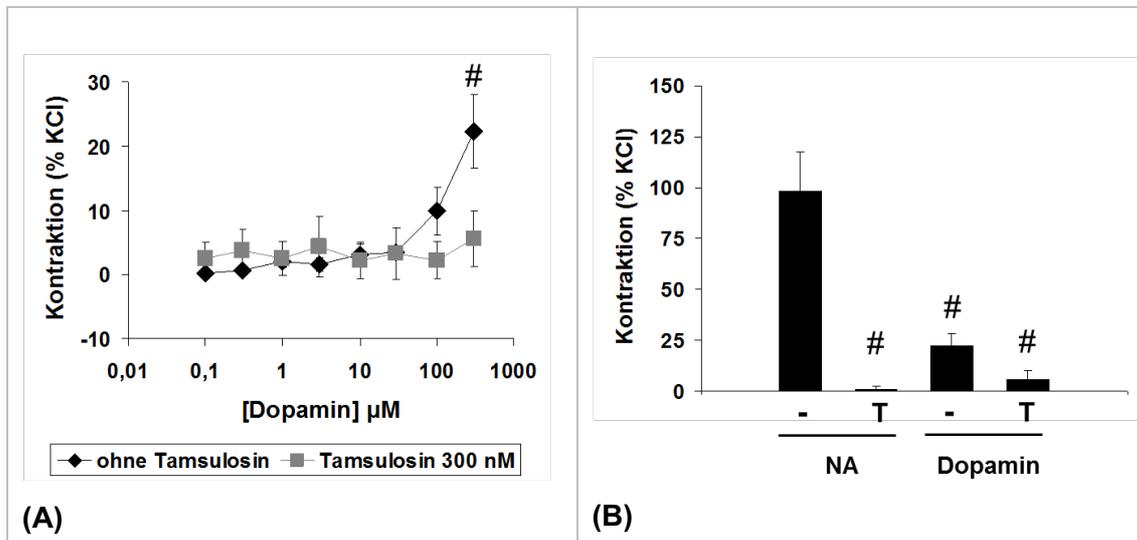


Abb. 13: Dopamin-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe. **(A)** Konzentrations-Wirkungs-Kurven ohne/mit 300 nM Tamsulosin (α_1 -Blocker) 30 Minuten vor Beginn der Dopamin-Zugabe. **(B)** maximale Kontraktionen durch 300 μM Dopamin und 100 μM Noradrenalin (NA, nach Auswaschen des Dopamins) (Mittelwerte \pm SEM, $n=10$ Prostatae/Patienten) (# $p < 0,05$ vs. Noradrenalin (NA) ohne Tamsulosin (-)). Von jeder untersuchten Prostata wurden Proben mit und ohne Tamsulosin gemessen.

An Geweben von $n=4$ Patienten wurden die Effekte kumulativer Konzentrationen von Histamin (final 0,1–1 mM) getestet. Es konnten keine Tonusänderungen als Reaktion auf Histamin beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde diese Versuchsreihe nicht weiterverfolgt und auf die Darstellung einer Konzentrations-Wirkungskurve verzichtet.

4.6 Serotonin-induzierte Kontraktion

Serotonin (0,1–300 μM) führte nur zu einem geringen konzentrationsabhängigen Anstieg des Tonus von humanem Prostatagewebe ($n=10$ Patienten). Dieser erreichte im Mittel maximal $7,5 \pm 2,1\%$ des KCl-induzierten Tonus (300 μM Serotonin) (Abb. 14). Tamsulosin (300 nM) beeinflusste den Effekt nicht (Abb. 14).

In sämtlichen Proben der Versuchsreihe wurde nach Auswaschen des Serotonins die Noradrenalin-induzierte Kontraktion ermittelt. In den Proben ohne Tamsulosin traten Noradrenalin-induzierte Kontraktionen der zu erwartenden

Stärke auf (Abb. 14), sodass Artefakte oder Fehler als Erklärung für die schwachen Serotonin-Kontraktionen ausgeschlossen werden können.

Für Serotonin konnte nur für die Kontrollgruppe ein Wert berechnet werden, welcher nur als Annäherung an einen EC_{50} -Wert zu betrachten ist und durch hohe Standardfehler gekennzeichnet ist. Dieser betrug $134 \pm 81 \mu\text{M}$. Eine Berechnung für die Tamsulosin-Gruppe war aufgrund des fehlenden sigmoidalen Charakters der Kurve nicht möglich.

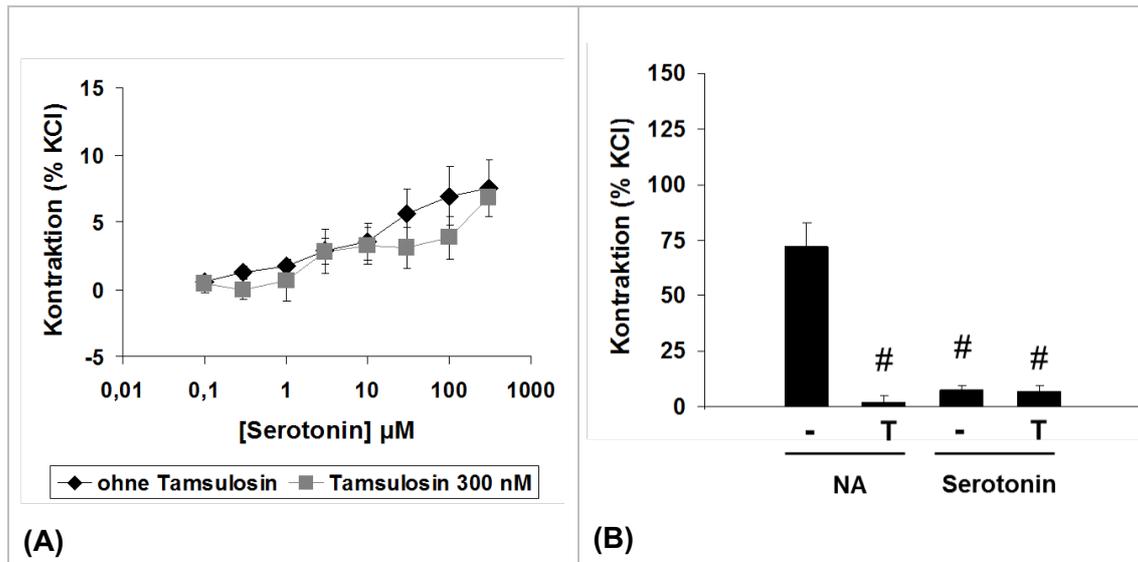


Abb. 14: Serotonin-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe.

(A) Konzentrations-Wirkungs-Kurven ohne/mit 300 nM Tamsulosin (α_1 -Blocker) 30 Minuten vor Beginn der Serotonin-Zugabe. **(B)** Maximale Kontraktionen durch 300 μM Serotonin und 100 μM Noradrenalin (NA, nach Auswaschen des Serotonins ermittelt) (Mittelwerte \pm SEM, $n=10$ Prostatae/Patienten) (# $p < 0,05$ vs. Noradrenalin (NA) ohne Tamsulosin (-)). Von jeder untersuchten Prostata wurden Proben mit und ohne Tamsulosin gemessen.

4.7 Carbachol-induzierte Kontraktion

Carbachol (0,1–100 μM) führte – wenn überhaupt – nur zu einem minimalen konzentrationsabhängigen Anstieg des Tonus von humanem Prostatagewebe ($n=6$ Patienten), der ausschließlich bei den höheren Konzentrationen zu beobachten war (3–100 μM) und im Mittel maximal $6,6 \pm 2,6\%$ des KCl-induzierten Tonus erreichte (Abb. 15). Durch die Applikation von Tamsulosin (300 nM) 30 Minuten vor Aufnahme der Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurde der Carbachol-Effekt nicht beeinflusst (Abb. 15).

In sämtlichen Proben der Versuchsreihe wurde nach Auswaschen des Carbachols die Noradrenalin-induzierte Kontraktion ermittelt. In den Proben ohne Tamsulosin traten Noradrenalin-induzierte Kontraktionen der zu erwartenden

Stärke auf (Abb. 15), sodass Artefakte oder Fehler als Erklärung für die ausbleibenden Carbachol-Kontraktionen ausgeschlossen werden können.

Die Berechnung eines (bestenfalls als Annäherung zu betrachtenden) EC_{50} -Wertes für Carbachol (trotz des unvollständigen sigmoidalen Charakters der Konzentrations-Wirkungs-Kurve) ergab $25,6 \pm 10,0 \mu\text{M}$. Eine Berechnung für die Tamsulosin-Gruppe war auf Grund des vollständig fehlenden sigmoidalen Charakters der Kurve nicht möglich.

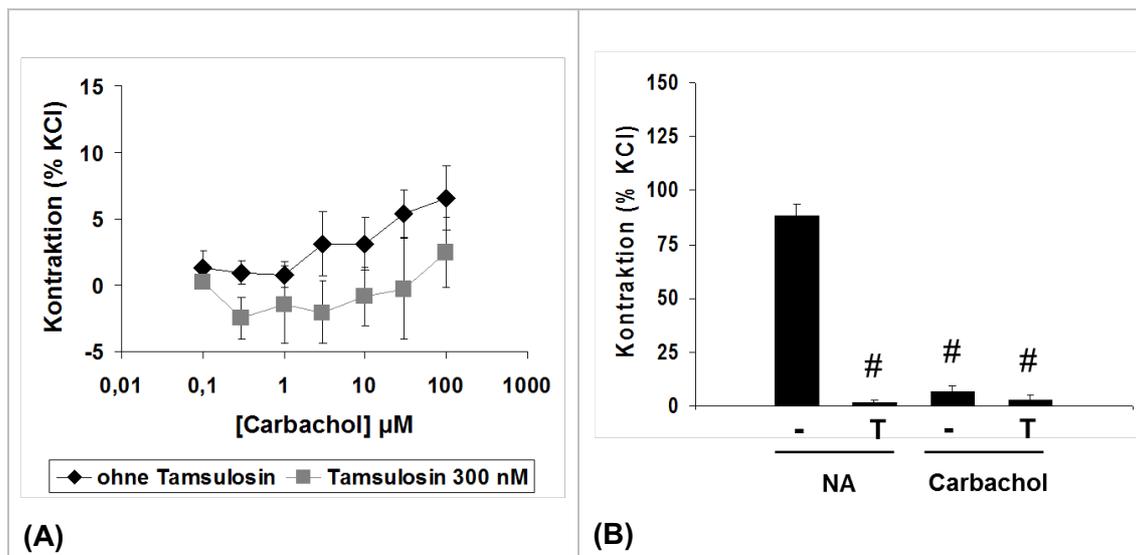


Abb. 15: Carbachol-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe. **(A)** Konzentrations-Wirkungs-Kurven ohne/mit 300 nM Tamsulosin (α_1 -Blocker) 30 Minuten vor Beginn der Carbachol-Zugabe. **(B)** Maximale Kontraktionen durch 100 μM Carbachol und 100 μM Noradrenalin (NA, nach Auswaschen des Carbachols ermittelt) (Mittelwerte \pm SEM, $n=6$ Prostatae/Patienten) (# $p < 0,05$ vs. Noradrenalin (NA) ohne Tamsulosin (-)). Von jeder untersuchten Prostata wurden Proben mit und ohne Tamsulosin gemessen.

4.8 UP(4)A-induzierte Kontraktion

UP(4)A (3–100 μM) führte zu keinem Anstieg des Tonus von humanem Prostatagewebe ($n=5$ Patienten) (Abb. 16). In sämtlichen Proben der Versuchsreihe wurde nach Auswaschen des UP(4)A die Noradrenalin-induzierte Kontraktion ermittelt. In den Proben ohne Tamsulosin traten Noradrenalin-induzierte Kontraktionen der zu erwartenden Stärke auf (Abb. 16), sodass Artefakte oder Fehler als Erklärung für die ausbleibenden UP(4)-Kontraktionen ausgeschlossen werden können.

Für UP(4)A konnten keine EC_{50} -Werte berechnet werden, da kaum nennenswerte Kontraktionen auftraten.

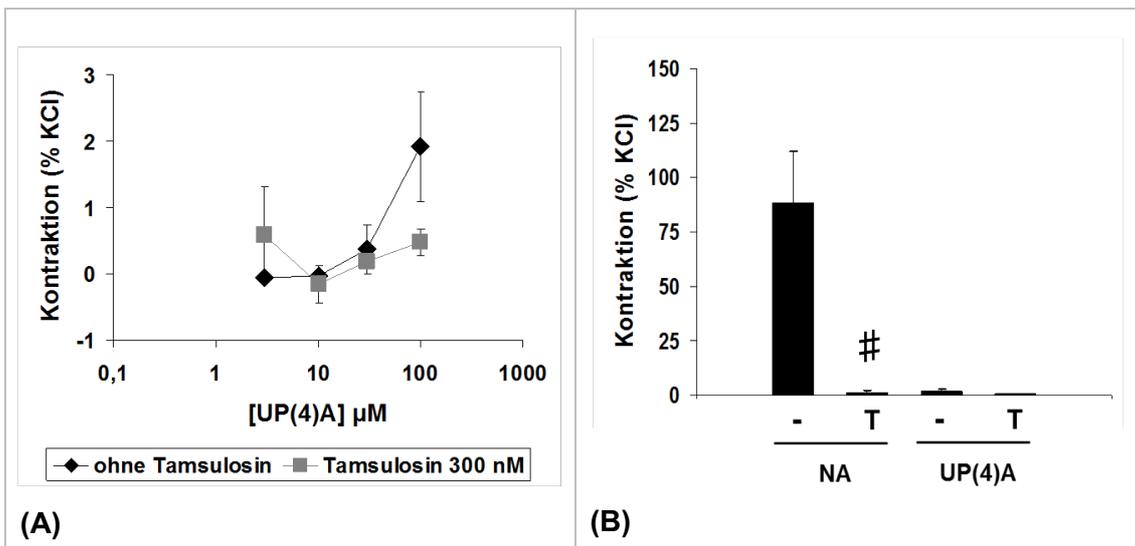


Abb. 16: UP(4)A-induzierte Kontraktion von humanem Prostatagewebe.

(A) Konzentrations-Wirkungs-Kurven ohne/mit 300 nM Tamsulosin (α_1 -Blocker) 30 Minuten vor Beginn der UP(4)A-Zugabe. **(B)** Maximale Kontraktionen durch 100 μM UP(4)A und 100 μM Noradrenalin (NA, nach Auswaschen von UP(4)A ermittelt) (Mittelwerte \pm SEM, $n=5$ Prostatae/Patienten) (# $p < 0,05$ vs. Noradrenalin (NA) ohne Tamsulosin (-)). Von jeder untersuchten Prostata wurden Proben mit und ohne Tamsulosin gemessen.

4.9 Vergleich der Kontraktionsstärke verschiedener Agonisten

Zur weiteren Auswertung wurden die maximalen Kontraktionen aller Versuche zusammengestellt (Abb. 17). Kontraktionen in Gegenwart von Tamsulosin wurden nur berücksichtigt, wenn die Agonisten nicht durch Tamsulosin gehemmt wurden. Dies war bei ET-1, Carbachol und UP(4)A der Fall. Die Stärke der Kontraktion war bei Noradrenalin und ET-1 von ähnlicher Stärke und nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 17). Die maximalen U46619-induzierten Kontraktionen betragen rund 50% der Noradrenalin- bzw. ET-1-Werte (Abb. 17). Weiterhin zeigte die Auswertung den oben angesprochenen, individuell bzw. lokal auftretenden Effekt von Dopamin (Abb. 17). Im Vergleich zur Noradrenalin- und ET-1-induzierten Kontraktion war der Effekt von Serotonin, Carbachol und UP(4)A von untergeordneter Bedeutung (Abb. 17).

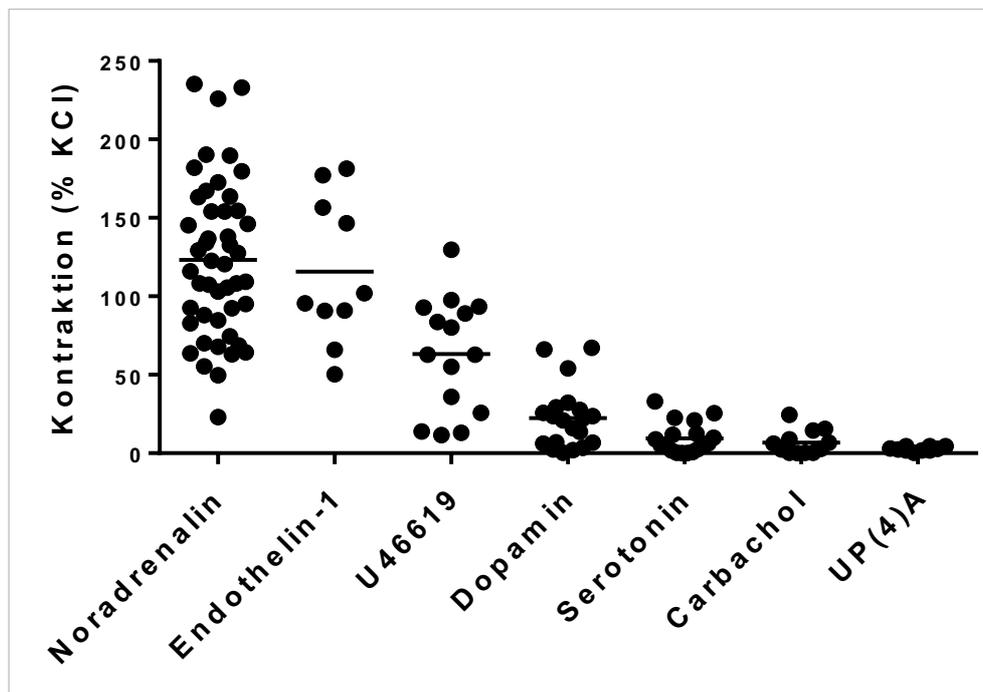


Abb. 17: Kontraktionen periurethraler, humaner Prostatagewebe nach Applikation verschiedener Agonisten.

In dieser Auswertung wurden die Daten aller Proben (n=47 Patienten) aus den Versuchen in Kapitel 4.2–4.8 gegenübergestellt. Dabei entspricht der Mittelstrich jeweils dem Mittelwertstrich.

4.10 Effekte nicht-adrenerger Agonisten auf die Noradrenalin-induzierte Kontraktion

In einer Serie mit Prostatageweben von n=5 Patienten wurden die Proben (jeweils zwei aus derselben Prostata) zunächst mit KCl und nach dem Auswaschen mit Noradrenalin (100 μ M) kontrahiert. Nach Erreichen der maximalen Kontraktion, abermaligem Auswaschen und Erreichen einer neuen Basislinie wurde eine Mischung (Mix) aus Dopamin (300 μ M), Serotonin (300 μ M), Carbachol (100 μ M) und UP(4)A (100 μ M) zugegeben. Nach Erreichen eines stabilen Tonus wurde abermals (ohne Auswaschen) Noradrenalin (100 μ M) zugefügt (Abb. 18).

Nach der kombinierten Zugabe von Dopamin, Serotonin, Carbachol und UP(4)A kam es zu leichten Kontraktionen (Abb. 18), die sich durch die Zugabe von Noradrenalin steigern ließen (Abb. 18). Der Tonus blieb jedoch signifikant unter dem Wert der ersten Noradrenalin-induzierten Kontraktion (Abb. 18).

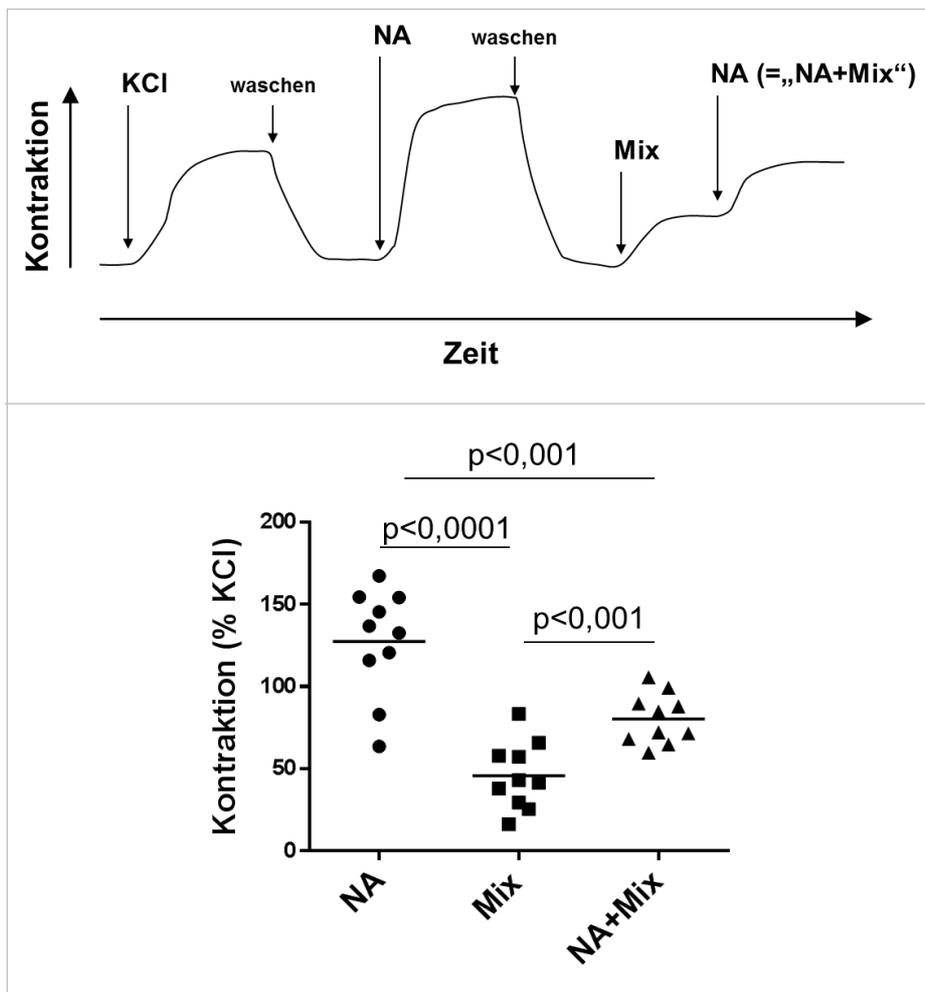


Abb. 18: Effekt einer gleichzeitigen Applikation von Dopamin (300 μ M), Serotonin (300 μ M), Carbachol (100 μ M) und UP(4)A (100 μ M) (Mix) auf den Tonus und die Noradrenalin-(NA)-induzierte Kontraktion von periurethralem, humanem Prostatagewebe. Noradrenalin wurde jeweils in einer Konzentration von 100 μ M (finale Konzentration im Organbad) zugegeben.

Oben: Schematisierter Versuchsablauf. NA wurde in einer Konzentration von 100 μ M (finale Konzentration im Organbad) zugegeben. Als Mix wurden Dopamin (300 μ M), Serotonin (300 μ M), Carbachol (100 μ M) und UP(4)A (100 μ M) zugegeben. **Unten:** Daten aus Versuchen mit Prostatae von n=5 Patienten (jeweils Doppelbestimmung; gezeigt sind die Messpunkte der einzelnen Proben).

Um auszuschließen, dass die Verminderung der zweiten Noradrenalin-induzierten Kontraktion in Gegenwart von Dopamin, Serotonin, Carbachol und UP(4)A ein Artefakt darstellt (z.B. weil die Gewebe längere Zeit im Experiment waren), wurde in separaten Proben derselben Prostatae die erste und zweite Noradrenalin-induzierte Kontraktion ohne die Zugabe einer Mischung aus Dopamin, Serotonin, Carbachol und UP(4)A untersucht (Abb. 19). In den Versuchen waren die Kontraktionsstärken nach der ersten und zweiten Noradrenalin-Zugabe nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$) (Abb. 19).

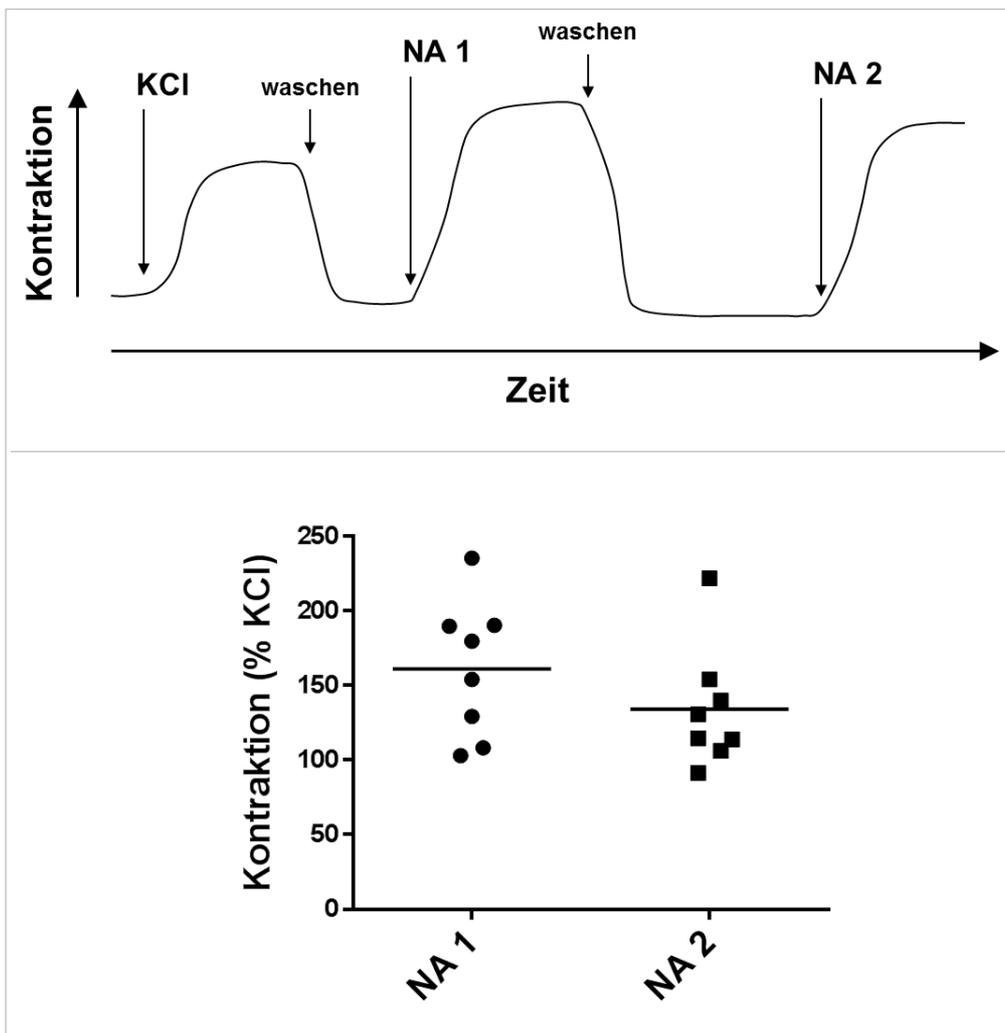


Abb. 19: Vergleich zweier aufeinander folgender Noradrenalin-(NA)-induzierter Kontraktionen von periurethralem, humanem Prostatagewebe.

Oben: Schematisierter Versuchsablauf. NA wurde in einer Konzentration von 100 μM (finale Konzentration im Organbad) zugegeben. **Unten:** Daten aus Versuchen mit Prostatae von $n=5$ Patienten (jeweils Doppelbestimmung; gezeigt sind die Messpunkte der einzelnen Proben; $p > 0,05$).

4.11 Additive Effekte von U46619 und Endothelin-1

In einer Serie mit Prostatageweben von $n=6$ Patienten wurde untersucht, ob sich die Kontraktionen bei einer gemeinsamen Applikation von Noradrenalin (100 μM) und ET-1 (3 μM) bzw. von ET-1 und U46619 (10 μM) addieren. Nach der KCl-induzierten Kontraktion wurden die Proben gewaschen und mit Noradrenalin kontrahiert (Abb. 20). Durch die Zugabe von ET-1 nach Erreichen der maximalen Kontraktion erfolgte kein weiterer Anstieg des Tonus. Der Kontraktionszustand durch eine kombinierte Applikation von ET-1 und Noradrenalin glich dem einer Noradrenalin-induzierten Kontraktion (Abb. 20).

In separaten Experimenten mit denselben Prostatae ($n=5$ Patienten) wurden die Proben nach KCl-Kontraktion und anschließendem Auswaschen zunächst mit

U46619 kontrahiert (Abb. 20). Nach Erreichen der maximalen Kontraktion wurde ET-1 zugefügt (Abb. 20), wobei es zu einem weiteren Anstieg des Tonus kam. Damit löste ET-1 auch nach der Vorkontraktion mit U46619 eine Kontraktion aus (Abb. 20). Der Tonus nach der kombinierten Applikation von U46619 und ET-1 ($172 \pm 10\%$ von KCl) war signifikant höher als der Tonus der Noradrenalin-induzierter Kontraktion ($101 \pm 11\%$; $p=0,029$) und als der Tonus nach kombinierter Applikation von Noradrenalin und ET-1 ($106 \pm 11\%$; $p=0,04$) (Abb. 20).

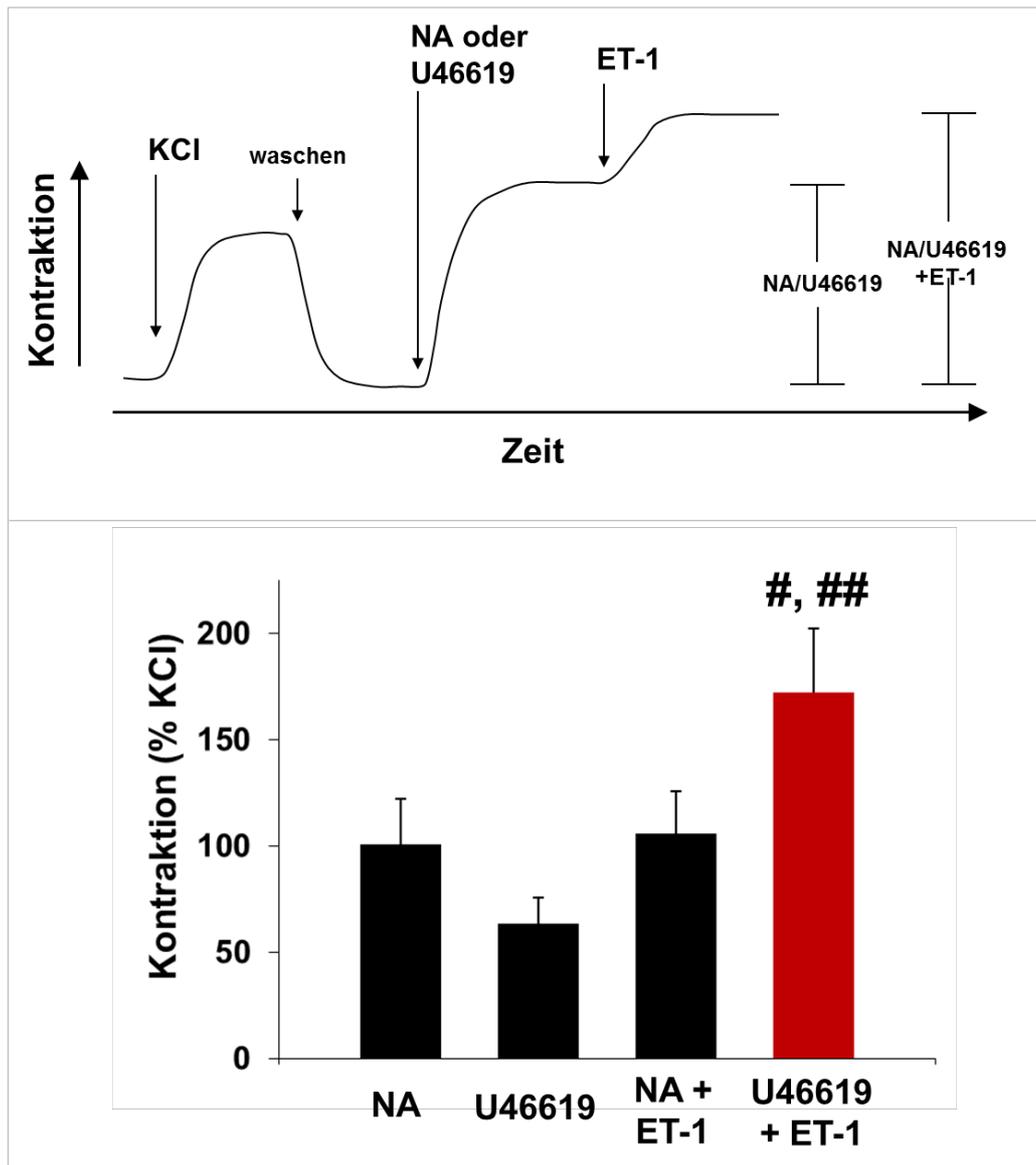


Abb. 20: Untersuchung möglicher Kooperationen zwischen Noradrenalin (NA) und Endothelin-1 (ET-1).

Oben: Schematisierter Versuchsablauf. Im Organbad wurde periurethrales humanes Prostatagewebe zunächst mit $100 \mu\text{M}$ NA oder $10 \mu\text{M}$ U46619 kontrahiert. Nach Erreichen eines Kontraktionsplateaus wurden $3 \mu\text{M}$ ET-1 zugefügt und der neue Kontraktionszustand ermittelt. **Unten:** Kontraktionszustände nach NA, U46619, ET-1 + NA, sowie nach U46619 + ET-1 (Mittelwerte \pm SEM; Prostatae von $n=5$ Patienten), (# $p < 0,05$ vs. Noradrenalin (NA), ## $p < 0,05$ vs. Noradrenalin (NA) + Endothelin-1 (ET-1)).

5 Diskussion

Die Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur ist für die Entstehung und Therapie von obstruktiven Symptomen bei Männern mit einer BPH von entscheidender Bedeutung [5, 14, 108, 116, 199, 201]. Die Kontraktion führt alleine oder zusammen mit einer Vergrößerung der hyperplastischen Prostata zu einer Verengung der Harnröhre und so zu Behinderungen der Blasenentleerung und LUTS [5, 14, 108, 201]. BPH-bedingte LUTS werden vorzugsweise mit α_1 -Blockern therapiert [12, 116, 195, 196, 245]. Hierfür werden jährlich weltweit bis zu 3 Milliarden US-Dollar aufgewendet (2009) [105], obwohl die Ergebnisse sowohl aus Sicht der Patienten als auch aus medizinischer Perspektive oft enttäuschend sind [14]. Zweifellos verbessern α_1 -Blocker die Situation zahlreicher Patienten. Die Symptome verschwinden aber nur unvollständig und die urodynamischen Parameter verbessern sich nur teilweise. In klinischen Studien erweisen sich α_1 -Blocker verglichen mit Placebo als nur marginal überlegen [13, 14, 115, 116]. Die Zahlen der Non-Responder sowie der Therapie-Abbrecher ist hoch. Damit ist die Gesamtsituation bei der medikamentösen Therapie der LUTS sowohl aus der Sicht der Patienten als auch aus der Sicht der Ärzte als unbefriedigend zu bewerten [246-251]. Hinzu kommt, dass selbst moderate und erst recht fortgeschrittene LUTS auch durch Kombinationstherapien mit α_1 -Blockern und 5-ARIs zur Senkung des Prostatavolumens kaum beherrschbar sind, was eine hohe Zahl operativer Eingriffe notwendig macht [13, 116, 248].

Die zur Verfügung stehenden Befunde legen nahe, dass gegenüber α_1 -Blockern und 5-ARIs resistente Faktoren zur urethralen Obstruktion beitragen. Die Existenz nicht-adrenerger Mediatoren, die parallel und unabhängig von α_1 -Adrenozeptoren eine Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur auslösen und eine urethrale Obstruktion mit herbeiführen, wurde bereits nachgewiesen [14].

Im Gegensatz zur α_1 -adrenergen Kontraktion ist über diese nicht-adrenergen Mediatoren und ihre Signale in der humanen Prostata jedoch nur wenig bekannt. Ihre Relevanz ist mehrheitlich völlig unklar, da ein systematischer Vergleich der ausgelösten Kontraktionsstärken, insbesondere im Vergleich zur Noradrenalin-induzierten Kontraktion, faktisch fehlt. Weiter muss davon ausgegangen werden, dass diese Mediatoren in vivo gemeinsam vorkommen und daher parallel auf die glatten Muskelzellen einwirken. Mögliche Kooperationen

oder additive Effekte verschiedener kontraktiler Mediatoren in der humanen Prostata wurden bislang jedoch nicht untersucht. In der vorliegenden, experimentellen Arbeit wurden die durch verschiedene Mediatoren ausgelösten Kontraktionsstärken verglichen und erstmals kooperative Effekte nicht-adrenerger Mediatoren bei der Prostatakontraktion dargestellt. Bemerkenswert war die Beobachtung, dass die Kontraktion durch eine Kombination verschiedener nicht-adrenerger Mediatoren (ET-1 + TXA₂-Analogon) die α_1 -adrenerge Kontraktion signifikant übersteigt. Diese Befunde könnten erklären, warum α_1 -Blocker obstruktive Symptome nur partiell verbessern können.

5.1 Gewebe und Proben

Die Experimente wurden mit nicht-malignem, hyperplastischem Gewebe aus humanen Prostatae durchgeführt. Die periurethalen Gewebeproben wurden im Rahmen von Tumor-bedingten radikalen Prostatektomien gewonnen. Prostata-tumoren befinden sich überwiegend ($\geq 80\%$) in der peripheren Zone [252, 253]. Zudem wurden die Proben von einem Pathologen makroskopisch gesichtet. Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei den eingesetzten Prostataprobe um nahezu ausschließlich tumorfreies, nicht-malignes Gewebe handelte. Mindestens 80% der Patienten mit Prostatakrebs weisen eine BPH auf [254, 255]. Bei Western-Blot-Analysen solcher Proben im Labor der Promovendin konnte stets PSA nachgewiesen werden, wobei der Gehalt zwischen den Patienten stark schwankte [25, 256, 257]. Die PSA-Konzentration korreliert positiv mit dem Grad der BPH und wird daher mittlerweile als Marker für eine BPH betrachtet [258]. Die unterschiedlichen PSA-Konzentrationen in den Proben sprechen daher für eine unterschiedlich stark ausgeprägte BPH [25, 256-258]. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die hier verwendeten Gewebe hyperplastisch waren und eine BPH vorlag.

Durch die unterschiedliche Ausprägung der BPH entstehen Heterogenitäten, die beim Vergleich der Kontraktilitäten der Prostatae verschiedener Patienten zu beachten sind. Proben aus verschiedenen Prostatae, aber auch verschiedene Proben aus derselben Prostata weisen deutliche Unterschiede im Drüsen-Stroma-Verhältnis auf. Diese Heterogenität konnte im Labor der Promovendin durch histologische Färbungen regelmäßig festgestellt werden [25, 256, 257]. Die Schwankungen beim Anteil des Stromas bzw. der glatten Muskulatur kön-

nen durch Marker für glatte Muskulatur (Calponin) bzw. für Drüsen-Epithelzellen (Zytokeratin) dargestellt werden [25, 256, 257]. Im Extremfall enthalten Proben keine Drüsen, sondern bestehen ausschließlich aus Calponin-positivem Stroma [25]. Solche Gewebe werden im Labor der Promovendin regelmäßig beobachtet [25]. Bei der Konzeption der vorliegenden Versuche musste berücksichtigt werden, dass Proben mit einem höheren Anteil an glatter Muskulatur im Vergleich zu Proben mit einem hohen Drüsenanteil eine stärkere Kontraktion zeigen. Zudem konnten die im Organbad eingesetzten Präparate geringe Größenunterschiede aufweisen. Um diesen Problemen zu begegnen und Verzerrungen bei der Auswertung und bei den angestellten Vergleichen auszuschließen, wurden die Agonisten-induzierten Kontraktionen auf die maximale Kontraktion durch hochmolares KCl bezogen. Durch KCl wird eine Rezeptor-unabhängige Kontraktion ausgelöst, die allein von dem Anteil der kontraktionsfähigen Muskulatur der Probe abhängt. Dieses Vorgehen ist auch in anderen Fachgebieten (z. B. bei Messungen an kardiovaskulären und Atemwegs-Präparaten) üblich. Die Messung des relativen Ausmaßes der Kontraktion erlaubt den Vergleich verschiedener Proben trotz der Heterogenität der verschiedenen Prostatae bzw. Patienten.

Für manche Agonisten wurden nur schwache oder ausbleibende Effekte beobachtet. Um auszuschließen, dass diese Befunde auf Defekte bei den Rezeptor-gekoppelten Signalwegen oder auf sonstige Artefakte zurückzuführen ist, wurden Proben derselben Prostata in separaten Versuchen mit Noradrenalin behandelt. Auch Proben von Prostatae mit schwachen kontraktilen Reaktionen auf andere Agonisten (z. B. Carbachol, Serotonin) zeigten eine Noradrenalin-induzierte Kontraktion. Diese Kontrolle belegt die Validität der Ergebnisse unabhängig von der Effektstärke.

5.2 Mögliche Limitationen

5.2.1 Stabilität der Agonisten

Katecholamine sind instabil. In den Versuchen dieser Arbeit wurden weder den verwendeten Katecholaminen noch anderen verwendeten Agonisten Reduktionsmittel zur Erhöhung ihrer Stabilität zugesetzt. Diese Vorhergehensweise liegt näher an physiologischen Bedingungen als die Verwendung von Reduktionsmitteln. Um dem Problem einer möglichen Instabilität und deren Auswirkung

auf die Kontraktionsstärke zu begegnen, wurden die Lösungen für Katecholamine und der Großteil der Agonisten (Serotonin, Histamin, Carbachol, UP(4)A) unmittelbar vor jedem Experiment frisch hergestellt und nach ihrer Herstellung appliziert. Diese Lösungen wurden nicht eingefroren und nicht wiederverwendet. Durch die Betrachtung der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass Noradrenalin auch ohne Zugabe von Reduktionsmittel zu einer starken Zunahme der Kontraktion führt. Auch in Vergleichsstudien ist die Verwendung von Reduktionsmittel im Rahmen von Urologischen Organbadversuchen unüblich und kaum zu finden.

5.2.2 Eignung der isometrischen Kraftmessung im Organbad

In der vorliegenden Arbeit wurden die Experimente mittels des Organbadsystems 720MO durchgeführt. Diese Technik erlaubt es, passive Längen-Zug-Verhältnisse zu bestimmen und die Kontraktilität und Reaktivität des Gewebes unter isometrischen Bedingungen zu messen. Jene isometrische Kontraktionsmessung im Organbad hat sich anhand zahlreicher vorangegangener Studien als geeignete Methode zur Messung der Kontraktilität von glatter Muskulatur der Prostata erwiesen, was durch sehr zahlreiche Studien belegt ist. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit konzentrationsabhängigen Kontraktionen und deren Hemmung. Noradrenalin-induzierte Kontraktionen und deren Hemmung durch Tamsulosin konnten hier sehr gut reproduziert werden, obwohl dieser Sachverhalt schon hinlänglich bekannt ist. Dies weist auf eine Eignung der hier eingesetzten Organbadtechnik mit isometrischer Kraftmessung hin.

Um die Validität der Vorgehensweise zu erhöhen, wurden die Agonisten-induzierten Kontraktionen auf die Rezeptor-unabhängige Kontraktion durch hochmolares KCl bezogen (% KCl). Durch dieses Vorgehen wurden potentielle Unterschiede (unterschiedlicher Gehalt und Zustand der glatten Muskulatur, unterschiedliche Größe der Gewebestücke, unterschiedliches Drüsen-Stroma-Verhältnis, unterschiedlich starke Ausprägung der BPH) der Prostatagewebe-proben verschiedener Patienten eliminiert und die Vergleichbarkeit verschiedener Messreihen sichergestellt. Zudem wurden die Messungen als Doppelbestimmungen durchgeführt, was die Validität der Daten sowie die Schlussfolgerungen weiter erhöht.

5.2.3 Lösungsmittelkontrollen und Verdünnungseffekte

Eine mögliche Limitation dieser Arbeit könnte theoretisch das Hervorrufen eines Verdünnungseffektes durch große Lösungsmittelvolumina sein. Effekte durch starke Verdünnung durch destilliertes Wasser und Krebs-Henseleit-Lösung sollten kaum zu erwarten sein. Eine mögliche Auswirkung auf das Kontraktionsausmaß ist vermutlich vernachlässigbar, wird aber hier formal als mögliche Limitation aufgeführt. Die höchsten zugegebenen Lösungsmittelvolumina betragen 300 µl für Tamsulosin, bzw. 354 µl für Serotonin, Dopamin und Carbachol. Das Lösungsmittelvolumen von ET-1 betrug lediglich 75 µl, von UP(4)A 127 µl und von U46619 10 µl. Eine Ausnahme bildete das Lösungsmittelvolumen von Histamin mit 1045 µl. Im Falle von Tamsulosin betrug das zugegebene Volumen also lediglich 3% und für Serotonin, Dopamin und Carbachol 3,5% des vorherigen Volumens in der Organbadkammer (10 ml KH-Lösung pro Organbadkammer). Es scheint unwahrscheinlich, dass ein Verdünnungseffekt von 3% dazu führt, dass z.B. Dopamin 80% geringere Kontraktionen auslöste als Noradrenalin.

Kontrollen, in denen Kanäle mit Lösungsmittel mit Kanälen ohne Lösungsmittelzugabe verglichen wurden, wurden in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Eine Beurteilung des Effektes z. B. von Tamsulosin ist auch mit nur einer Kontrollgruppe möglich, sofern diese dasselbe Lösungsmittel in derselben Menge enthält (was in dieser Arbeit der Fall war). Zudem ist anzumerken, dass trotz Fehlens dieser Form von Kontrollen stets eine Konzentrations-Abhängigkeit der Noradrenalin-induzierten Kontraktionen sowie eine starke Hemmung der Noradrenalin-induzierten Kontraktionen durch Tamsulosin beobachtet werden konnte. Das zeigt, dass es zumindest in diesen Settings (Noradrenalin, Tamsulosin) zu keinen grundlegenden Abweichungen im pharmakologischen Verhalten der Gewebe kam.

Die Effekte von Wasser als Lösungsmittel auf den Tonus der Prostatagewebe wurde allein schon deshalb nicht untersucht, weil Konzentrations-abhängige Kontraktionen durch destilliertes Wasser oder Krebs-Henseleit-Lösung ausgesprochen unwahrscheinlich erschienen, da auch Histamin und Carbachol keine bedeutenden Effekte erzielten.

5.3 Noradrenalin-induzierte Kontraktion und Tamsulosin

Sowohl mit als auch ohne Tamsulosin zeigen die hier angefertigten Noradrenalin-Kurven einen sigmoidalen Verlauf, welcher für die Kontroll-Gruppe (ohne Tamsulosin) zu erwarten war. Abweichend von dem für einen Antagonisten typischen, zu erwartenden Verlauf zeigt sich eine deutliche Senkung des E_{\max} durch Tamsulosin (d.h. die maximale Kontraktion der Kontrollgruppe wurde in der Tamsulosin-Gruppe auch bei hohen Noradrenalin-Konzentrationen nicht mehr erreicht), welche deutlicher ausfällt als die Erhöhung des EC_{50} durch Tamsulosin. Ein möglicher Grund für die nur schwache Erhöhung des EC_{50} dürfte sein, dass eine Berechnung des EC_{50} unter Tamsulosin nicht für alle Einzelerperimente möglich war, da Kontraktionen in einem Einzelerperiment unter Tamsulosin vollständig ausblieben. Eine ähnliche, nicht mehr wiederkehrende Senkung des E_{\max} nach Applikation von α_1 -Blockern wurde bereits früher an Experimenten mit humanen Prostatageweben beobachtet [259].

Hier wurde bewusst eine hohe Konzentration verwendet (300 nM), um eine unvollständige Rezeptorblockade zu vermeiden bzw. um eine zu geringe Konzentration als Grund für fehlende Effekte (auf nicht-adrenerge Agonisten) auszuschließen. Versuche mit geringeren Tamsulosin-Konzentrationen waren hier nicht vorgesehen, um im Falle der nicht-adrenergen Agonisten fehlende Effekte auf Grund einer zu geringen Tamsulosin-Konzentration ausschließen zu können.

In vorherigen Studien wurden für die gezielte Ermittlung von EC_{50} -Werten bzw. dessen Erhöhung durch α_1 -Blocker Noradrenalin-Konzentrationen bis in den millimolaren Bereich verwendet, was dahingehend nicht unüblich ist [9, 10, 221, 226, 259-269]. Dabei kommt es in den hohen Konzentrationsbereichen zu einer „Wiederherstellung“ der maximalen Kontraktionen (also E_{\max} -Werten wie in den Kontrollgruppen), welche dann die Verschiebung des EC_{50} deutlich macht. Die hier angefertigten Konzentrations-Wirkungskurven für Noradrenalin wurden jedoch bei 100 μ M beendet und wiesen auch in der Tamsulosin-Gruppe trotzdem einen klar sigmoidalen Verlauf auf.

Der hier ermittelte EC_{50} -Wert für Noradrenalin (9,6 μ M, ohne Tamsulosin) bewegt sich im Rahmen von früher publizierten Werten. Für Noradrenalin-induzierte Kontraktionen von humanem Prostatagewebe wurden bereits EC_{50} -

Werte von 5,5 μM [270], 3,2 μM [271], 10 μM [265], 1,7 μM [9], 1,03 μM [269], 3,2 μM [259], und 2 μM [226] beobachtet. Dies zeigt eine weitgehende Übereinstimmung mit dem hier ermittelten Wert. Zahlreiche weitere Studien, welche Konzentrations-Wirkungskurven für Noradrenalin-induzierte Kontraktionen humaner Prostata-Gewebe abbilden, ohne dabei EC_{50} -Werte zu präsentieren, weisen ebenfalls auf EC_{50} -Werte im einstelligen mikromolaren Bereich hin.

5.4 Vergleich der Kontraktionsstärken durch nicht-adrenerge Agonisten

Ein Hauptziel der vorliegenden Arbeit war der systematische Vergleich der durch nicht-adrenerge Mediatoren und Noradrenalin ausgelösten glattnuskulären Kontraktion der Prostata. Die untersuchten Agonisten waren bereits im Vorfeld als Mediatoren der glattnuskulären Kontraktion in der humanen Prostata identifiziert worden [226]. Bislang fehlte aber eine Studie, in der die nicht-adrenergen Mediatoren mit α_1 -Agonisten unter einheitlichen Bedingungen verglichen werden. Bisherige Vergleichsstudien haben ET-1 und TXA_2 nicht berücksichtigt. Zudem wurden für die Versuchsreihen Gewebe unterschiedlichen Ursprungs (TUR-P, retropubische Prostatektomien) verwendet und die detektierten Kontraktionen nicht auf die KCl-induzierte Kontraktion bezogen [226]. Daher ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse aus heutiger Sicht limitiert.

Die hier erzielten Daten zur Kontraktionsstärke der verschiedenen Agonisten werden in Tabelle 15 den Daten aus anderen Publikationen (soweit verfügbar) gegenüber gestellt. Auf weitere, in der Tabelle nicht enthaltene Details sowie EC_{50} -Werte wird im Folgenden eingegangen.

	Daten der Arbeit (Mensch)	Daten anderer Studien (Mensch)	Hund	Ratte	Maus	Kaninchen	Meerschweinchen
Noradrenalin	117 % KCl	120 % KCl ^[265] ; 200 % KCl ^[272] ; 135-145 % KCl ^[25] ; 80-120 % KCl ^[273] ; 130-150 % KCl ^[274] ; 170-180 % KCl ^[275]	291 % KCl ^[237]	85 % KCl ^[276]	52-125 % KCl ^[277]	Kein direkter Vergleich zu KCl	77 % KCl ^[276]
ET-1	116 % KCl	75,5 % KCl ^[278] ; ca. 80 % von PE (BPH) ^[279] ; 209 % von NA ^[280] ; ca. 50 % von PE ^[281] ; ca. 100 % von NA ^[282] ; ca. 70 % von NA ^[283] ; 151 % KCl ^[284] ; 115 % KCl ^[272] ; 100-170 % KCl ^[275]	162 % KCl ^[237]				
Thromboxan U46619	63 % KCl	16,4 % KCl ^[212] ; 25-50 % KCl ^[214] ; 30 % KCl ^[272] ; 45-53 % KCl ^[275]		0 % Kontraktion ^[285]		20 % von NA (Prostaglandin F) ^[286]	
Carbachol ACh	6,6 % KCl	0 % KCl (CCh, ACh bis 10 µM) ^[265] ; 19,1 % von NA (10 mM (!) ACh) ^[226]	59 % KCl ^[237] ; ca. 70 % KCl ^[287]	60 % KCl ^[276] ; ca. 90 % von NA (ACh) ^[288] ; 110 % von NA (ACh) ^[289]		20 % von NA (ACh) ^[286]	22 % KCl ^[276]

	Daten der Arbeit (Mensch)	Daten anderer Studien (Mensch)	Hund	Ratte	Maus	Kaninchen	Meerschweinchen
Serotonin	7,5 % KCl	6,3 % von NA (3 mM Serotonin!) ^[226]	41 % KCl ^[237]	75 % KCl ^[276]			0 % von KCl ^[276]
Dopamin	22 % KCl	19,8 % von NA (3 mM Dopamin) ^[226]					
Histamin	0 % KCl		179 % KCl ^[237]	0 % KCl ^[276]		20 % von NA (1 mM Histamin) ^[286] ; 25 % von NA ^[286]	75 % KCl ^[276] ; 85 % KCl ^[290]
purinerg	2 % KCl			ca. 90 % von NA (ATP) ^[288] ; ca. 70 % von NA (ATP) ^[289]	60-80 % KCl, verschiedene Agonisten ^[291]		

Tab 15: Kontraktionsstärken von Noradrenalin und nicht-adrenergen Mediatoren in Prostatagewebe.

Gegenüberstellung der hier erzielten Daten zu Daten in anderen publizierten Studien (ebenfalls aus Organbad-Experimenten). Die Datenlage in der Literatur ist für die verschiedenen Agonisten und Arten sehr unterschiedlich, so dass Noradrenalin-induzierte Kontraktionen häufig und konsistent beschrieben wurden, während die Bedeutung anderer Agonisten weniger gut oder kaum bis gar nicht belegt ist. Berücksichtigt wurden ausschließlich Daten, die einen Bezug zur KCl- oder Noradrenalin-induzierten Kontraktion vorlassen. Für einige Agonisten bzw. Arten liegen solche Daten nach bestem Wissen nicht vor. Angaben von Kontraktionen in Kraft oder Masse (mN, mg), ohne Vergleichsmöglichkeit zu KCl oder Noradrenalin in derselben Studie wurden hier nicht berücksichtigt. Je nach Datenlage sind die enthaltenen Angaben unterschiedlich vollständig und teilweise als exemplarisch zu betrachten. Für Noradrenalin besteht eine gewisse Bandbreite der Werte (humanes Gewebe), die hier durch Auswahl repräsentativer Daten widergespiegelt wurde. Bei fehlenden Angaben liegen bei bestem Wissen keine Daten vor bzw. keine solchen, die einen Vergleich zu KCl- oder Noradrenalin-induzierten Kontraktionen zulassen.

5.4.1 Endothelin-1

Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass ET-1 in der hyperplastischen, humanen Prostata Kontraktionen erzielt, die hinsichtlich der Stärke mit den durch Noradrenalin ausgelösten Kontraktionen vergleichbar sind. Im Gegensatz zu den Noradrenalin-induzierten Kontraktionen waren die ET-1-Effekte nicht durch den α_1 -Blocker Tamsulosin hemmbar. Diese hier gemachten Beobachtungen legen nahe, dass möglicherweise ET-1 dafür verantwortlich ist, dass der glattmuskuläre Tonus in der Prostata bei der Behandlung von LUTS-Patienten mit α_1 -Blockern zum Teil aufrechterhalten wird.

Die Konzentrations-Wirkungskurven in der hier vorliegenden Arbeit wurden mit Konzentrationen von 100 nM – 3 μ M angefertigt. Dabei zeichnete sich ab, dass kein Effekt durch Tamsulosin zu erwarten sein kann, so dass auf eine Wiederholung mit geringeren Konzentrationen verzichtet wurde, auch wenn die Konzentrations-Wirkungskurve damit keinen vollständig sigmoidalen Charakter aufweist. Die Aussagekraft der Experimente bleibt davon jedoch unbeeinflusst, ebenso wie die Schlussfolgerungen davon unberührt bleiben. Dennoch wurde aus den erzielten Daten EC_{50} -Werte berechnet, welche auf Grund der oben genannten Einschränkungen als Annäherung als einen solchen betrachtet werden können. Für die Berechnung wurde zudem angenommen, dass eine Konzentration von 100 μ M ET-1 keine Kontraktion auslöst. Diese so berechneten Werte betragen 96 nM ohne Tamsulosin, bzw. 86 nM mit Tamsulosin. Damit ist davon auszugehen, dass neben der maximalen Kontraktion auch der EC_{50} nicht durch Tamsulosin beeinflusst wird. Zudem zeigen diese EC_{50} -Werte Übereinstimmung mit früher in der Literatur angegebenen Werten.

In der Literatur lassen sich EC_{50} -Werte für ET-1-induzierte Prostatakontraktionen finden, die mit den hier extrapolierten Werten für ET-1 vergleichbar sind [278, 279]. In früheren Studien wurden EC_{50} -Werte für ET1-induzierte Kontraktionen humaner Prostatagewebe von 32 nM [292], 29,7-160 nM [279], 2,2 nM [278] und 22 nM [220] berichtet. In einer weiteren Studie wurde eine Einzelkontraktion von 1 μ M eingesetzt, um eine maximale Endothelin-1-induzierte Kontraktion von humanen Prostatageweben zu erzielen, was sich insgesamt mit den hier berechneten Werten deckt [280].

ET-1 wurde in verschiedenen Studien als Konstriktor der glatten Prostatamuskulatur beschrieben. Diese Untersuchungen erfolgten oft mit Geweben von Versuchstieren oder in Zellkulturmodellen und seltener auch mit humanem Prostatagewebe [220, 221, 237, 278-283, 292-297]. Der Vergleich der Kontraktionsstärken von ET-1 und α_1 -Agonisten basierte bislang nur auf verschiedenen Studien mit verschiedenen Versuchsbedingungen [278, 282]. Dabei wurde übereinstimmend berichtet, dass die Kontraktionsstärke in humanem Prostatagewebe bei einer ET-1-Inkubation mit dem unter Noradrenalin oder dem α_1 -selektiven Adrenozeptor-Agonisten Phenylephrin erzielten Effekt vergleichbar ist [278, 282]. In einer weiteren Studie wurden verschiedene kontraktile Agonisten mit Noradrenalin verglichen, wobei ET-1 jedoch fehlte [226].

Frühere Studien zu den Effekten von Endothelin in der Prostata zielten unter anderem darauf ab, die an der Kontraktion beteiligten Rezeptor- und Liganden-Subtypen und deren Effekte zu identifizieren. Danach sind beide Endothelin-Rezeptoren (ET_A , und ET_B) an der glattnuskulären Kontraktion in der humanen Prostata beteiligt [281-283, 293, 294]. Der Fokus der hier präsentierten Untersuchungen lag jedoch neben dem Vergleich der Kontraktionsstärke unter dem Einfluss verschiedener Agonisten auch in der Aufdeckung möglicher kooperativer Effekte zwischen Endothelin und anderen Agonisten (siehe unten).

Trotz der früheren, vielversprechenden Befunde wurde ET-1 in klinischen Studien zur medikamentösen Therapie von LUTS wenig berücksichtigt. Stattdessen konzentrierten sich sowohl die Grundlagen- als auch klinische Forschung überwiegend auf α_1 -Adrenozeptoren. Da ET-1 stark konstriktorisch auf humanes Prostatagewebe wirkt, wäre folglich ein ET_A - und/oder ET_B -Rezeptor-Antagonist oder auch ein inverser Agonist zur medikamentösen Therapie BPH-bedingter LUTS in Betracht zu ziehen. Solche existieren als „Sentane“, bzw. sowohl als Subtyp-selektive Antagonisten (z. B. Ambrisentan als Antagonisten mit hoher Spezifität für ET_A -Rezeptoren), als auch als Antagonisten ohne Subtypselektivität („duale Antagonisten“, z. B. Bosentan und Macitentan) [298, 299]. Einige dieser Pharmaka haben sogar Medikamentenstatus und würden sich daher für Anwendungen bei BPH-bedingten LUTS anbieten [299]. Endothelin-Antagonisten wurden vor allem im Zusammenhang mit Prostata-Karzinomen in klinischen Studien untersucht [300]. Präklinische oder gar klinische Studien, in denen gegen das Endothelin-System gerichtete Pharmaka im Zusammenhang

mit LUTS in vivo untersucht bzw. geprüft wurden liegen jedoch überraschenderweise kaum vor. Eine in vivo Studie, in der gegen Endothelin gerichtete Pharmaka im Zusammenhang mit LUTS untersucht wurden, stammt aus dem Jahr 2004 und beschränkte sich auf Untersuchungen mit einem endothelin converting enzyme Inhibitor (WO-03028719) zur Detrusorfunktion in Ratten mit experimentell-erzeugter Harnröhren-Obstruktion. Dabei führte WO-03028719 tatsächlich zu Verbesserungen von Miktionsparametern, welche aber auf Effekte in der Harnblase und vermutlich nicht auf Prostata-bedingte Mechanismen zurückzuführen sein dürften [301]. Eine weitere Studie untersuchte die Auswirkungen eines selektiven Endothelin-ET_A-Rezeptor-Antagonisten (YM598) auf die Harnblase, Harnröhre und Prostata [220]. In vitro hemmte YM598 die ET-1 induzierte Kontraktionen von Kaninchen-Gewebe ohne dabei den E_{max} zu beeinflussen [220]. In vivo induzierte ET-1 die Erhöhung des nicht-statischen Harnröhrendrucks sowie des prostatistischen Harnröhrendrucks auch in Gegenwart von Tamsulosin bei betäubten männlichen Hunden. YM598 hemmte dabei die ET-1 induzierten Kontraktionen dosisabhängig [220]. In einer weiteren in vivo Studie wurde die akute Wirkung des selektiven ET_A-Antagonisten LU 302146 auf neurostimulationsbedingte Blasenkontraktionen in Schweinen getestet. Die ET-1 induzierte Hemmung verringerte die durch die Stimulation induzierte Blasenkontraktion in vivo. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ET-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit neurogener Blasendysfunktion oder bei Patienten mit funktionellem oder anatomischem BOO von Vorteil sein könnten [302]. Seither lassen sich keine weiteren Studien finden, in denen die Effekte pharmakologischer Interventionen im Endothelin-System auf LUTS in vivo untersucht wurden [303, 304].

Die Gründe für die geringe Zahl solcher Studien (ET-Antagonisten in Zusammenhang mit LUTS) sind unklar. Möglicherweise spielen die zu erwartenden Nebenwirkungen eine Rolle [299, 305]. Tatsächlich kommt es durch Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zu Nebenwirkungen wie systemische Vasodilatation, periphere Ödeme, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Anämie, Nasenverstopfung, Infektionen der oberen Atemwege und nicht zuletzt zu Leberenzym erhöhungen bis zum akuten Leberversagen, was eine Anwendung limitieren oder gar ausschließen könnte [299].

Um ähnliche Probleme mit zu starken Nebenwirkungen bei der Anwendung von α_1 -Blockern bei der medikamentösen LUTS-Behandlung zu umgehen, wurden Antagonisten mit möglichst hoher Spezifität für den α_{1A} -Subtyp des Adrenozeptors entwickelt, da die kardiovaskuläre Homöostase des Menschen durch die anderen Subtypen erfolgt. Vor allem α_{1B} -Adrenozeptoren spielen eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung der Blutdruckreaktion auf adrenerge Stimulationen [306].

In möglichen, zukünftigen klinischen Studien, welche auf Effekte von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten auf LUTS abzielen, bedürfen solche Nebeneffekte also besondere Berücksichtigung und Beobachtung. Ein zweiter sehr wichtiger Faktor, der in solchen klinischen Studien besonderes Augenmerk erfordert, ist eine mögliche Restharnbildung, die durch den Einsatz von ET-Rezeptor-Antagonisten vorkommen könnte. ET-1 führt nicht nur in der Prostata, sondern auch im Detrusor der Harnblase zu Kontraktionen [290, 307, 308]. Prinzipiell eignen sich antikontraktile Pharmaka, die sich gegen den Detrusor richten, zur Behandlung von LUTS aufgrund einer überaktiven Blase, da Harndrang und Miktion durch Detrusor-Kontraktionen ausgelöst werden [6, 12, 135, 136]. Gleichzeitig bedeutet dies jedoch, dass eine Hemmung der Detrusor-Kontraktion bei Vorliegen einer vergrößerten Prostata die Blasenentleerung noch stärker beeinträchtigen kann, als sie ohnehin schon ist, was zu Restharnbildung und schlimmstenfalls zu Harnverhalten führen kann [12, 103, 143]. Dies wird beispielsweise im Zusammenhang mit Kombinationstherapien aus α_1 -Blockern und Anticholinergika diskutiert, die zur Behandlung von „mixed“ LUTS (welche Patienten mit BPH- und OAB-bedingten LUTS betreffen) geprüft werden [116, 148]. Daher sollte in in vivo-Studien (insbesondere in klinischen Studien) mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten die mögliche Restharnbildung unbedingt beobachtet werden.

Klinische Studien zu den Effekten von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten auf LUTS könnten dennoch vielversprechend sein. Wie oben bereits geschildert, sollten neben Effekten auf die Prostata auch Effekte in der Harnblase zu erwarten sein. Auch dies sollte Berücksichtigung in einem entsprechenden Studiendesign finden, wobei Patienten mit BPH-bedingten LUTS, OAB-bedingten LUTS und gemischten Symptomen dann separat voneinander betrachtet und ausgewertet werden müssten. Wichtigste Zielparameter (primary endpoints) zur Un-

tersuchung BPH-bedingter LUTS sind üblicherweise zunächst die Stärke des Harnstrahls (Q_{\max}) und die subjektiv empfundenen Symptome (international prostate symptom score, IPSS), welche durch international einheitliche und standardisierte Fragebögen ermittelt werden. Eine dieser sieben Fragen zielt auch auf mögliche OAB-bedingte Symptome ab (nächtliches Wasserlassen), so dass diese Fragen (wie auch in anderen klinischen LUTS-Studien) separat voneinander ausgewertet werden müssen, um Aufschluss über Effekte auf Prostata- und Blasen-bedingte Symptome zu bekommen.

Da Sentane zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) eingesetzt werden, wären auch Studien denkbar, in denen LUTS von Sentan-behandelten PAH-Patienten geprüft (bzw. mit LUTS von nicht-Sentan-behandelten PAH-Patienten verglichen) werden. Vorausgesetzt, dass solche Daten erhoben wurden, wären solche Studien auch retrospektiv möglich. Bislang wurden solche Studien nach bestem Wissen der Promovendin nicht publiziert.

5.4.2 Thromboxan A₂

Im Labor der Promovendin wurde vor kurzem erstmalig gezeigt, dass TXA₂ glattmuskuläre Kontraktionen in der humanen Prostata auslöst [212]. Hierzu wurde das TXA₂-Analogon U46619 verwendet, das bedeutend stabiler ist als endogenes TXA₂ und deshalb grundsätzlich zur Analyse der TXA₂-Rezeptor-Aktivierung herangezogen wird [212, 216, 309]. Vor dem Hintergrund dieser erst kürzlich erhobenen Ergebnisse wurde in der vorliegenden Dissertation auf eine Wiederholung von Konzentrations-Wirkungs-Kurven für U46619 verzichtet. Stattdessen wurde eine U46619-Konzentration verwendet (10 μ M), bei der eine maximale U46619-induzierte Kontraktion zu erwarten ist [212, 214]. Je nach Versuchsreihe wurden in früheren Studien maximale U46619-induzierte Kontraktionen bei Konzentrationen von 3-30 μ M beobachtet [212, 214]. Daher wurden hier 10 μ M verwendet.

Die Stärke der U46619-induzierten Kontraktion lag unter dem mit Noradrenalin oder ET-1 erzielten Effekt und betrug etwa 50-60% der KCl-induzierten Kontraktion. Damit lag die Wirksamkeit von U46619 hinter Noradrenalin und Endothelin bei den hier untersuchten Agonisten an dritter Stelle.

Tamsulosin hemmte die U46619-induzierte Kontraktion um etwa 30%; dieser Effekt war jedoch nicht signifikant. Hervorzuheben ist darüber hinaus der additive Effekt mit ET-1 (siehe unten).

5.4.3 Dopamin

Eine frühere Studie mit Patienten-Prostatae wies auf eine Dopamin-abhängige Kontraktion hin [226]. Dadurch wurde Dopamin in einschlägigen Übersichtsartikeln eine Rolle bei der Kontrolle des glattmuskulären Tonus zugesprochen [14]. Dabei wurden Proben aus retropubischen Prostatektomien und TUR-P Eingriffen verwendet. Die Stärke der Dopamin-induzierten Kontraktionen in dieser früheren Studie ist den hier erzielten Ergebnissen sehr ähnlich (20% der Noradrenalin-induzierten Kontraktion bzw. 22% der KCl-induzierten Kontraktion) [226].

Insgesamt deuten die Befunde darauf hin, dass Dopamin eine gewisse, wenn auch gegenüber adrenergen Mediatoren, Endothelin, und TXA_2 untergeordnete Rolle für die Regulation des glattmuskulären Tonus in der humanen Prostata spielt. Die individuell hohe Kontraktionsstärke nach Dopamin in der vorliegenden Arbeit lassen darüber hinaus den Schluss zu, dass die Dopamin-vermittelte Kontraktion nur bei einigen BPH-Patienten oder auch nur lokal in der Prostata von Bedeutung sein könnte (ca. 10% der Patienten), bei den meisten jedoch irrelevant ist.

In der hier präsentierten Arbeit wurden für Dopamin Maximalkonzentrationen von 300 μM eingesetzt. Eine Verwendung höherer Konzentrationen erscheint unphysiologisch. Zudem sind auch technisch Grenzen gesetzt, da eine Zugabe sehr hoher Volumina nötig gewesen wäre (höhere Verdünnungseffekte in der Organbadkammer), selbst bei Anfertigung von Stammlösungen mit sehr hohen Konzentrationen (maximal möglich: 100 mM). Folglich weisen die hier gezeigten Konzentrations-Wirkungs-Kurven keinen sigmoidalen Verlauf auf, so dass keine EC_{50} -Werte berechnet werden konnten. In der Literatur wurde ein EC_{50} von 400 μM für Dopamin-induzierte Kontraktionen humaner Prostatagewebe erwähnt [226]. Dies zeigt mit den Beobachtungen aus den hier präsentierten Experimenten insofern eine Übereinstimmung, als dass in beiden Studien für eine submaximale Dopamin-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe eine Konzentration im dreistelligen mikromolaren Bereich nötig waren, bzw. für eine maxima-

le Dopamin-induzierte Kontraktion vermutlich Konzentrationen mindestens im oberen dreistelligen mikromolaren Bereich nötig sind.

5.4.4 Serotonin

Auf der Basis früherer Befunde wurde eine Bedeutung von Serotonin für den glattmuskulären Tonus der Prostata postuliert [14]. In der oben angeführten Studie mit Proben unterschiedlichen Ursprungs betrug die Serotonin-induzierte Kontraktion lediglich 6,3% der Noradrenalin-induzierten Kontraktion [226]. Diese Befunde decken sich mit den hier erzielten Daten, bei denen die Serotonin-induzierte Kontraktion maximal 7,5% des KCl-induzierten Tonus betrug. Die Befunde deuten darauf hin, dass die Serotonin-induzierten Kontraktionen für den glattmuskulären Tonus der humanen Prostata eine untergeordnete Rolle spielen.

Ähnlich wie im Fall von Dopamin wurde auch in den Serotonin-Experimenten eine Maximal-Konzentration von 300 μM verwendet und auf die Verwendung höherer Konzentrationen verzichtet. Grund hierfür war - neben den für Dopamin genannten technischen Gründen - auch hier die Vermutung, dass höhere Konzentrationen vermutlich unphysiologisch sind. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurve ohne Tamsulosin zeigt einen geringen, nicht vollständigen sigmoidalen Charakter, während ein sigmoidaler Verlauf für die Kurve mit Tamsulosin völlig fehlt. Die Kalkulation eines EC_{50} -Wertes aus dieser Kurve der Kontroll-Gruppe hat also nur bedingte Aussagekraft, aber scheint annähernd möglich.

Aus der Literatur wurde ein EC_{50} -Wert von 20 μM für Serotonin-induzierte Kontraktionen humaner Prostata-Gewebe berichtet [226]. Die Berechnung eines Wertes aus den Daten der Kontrollgruppe (ohne Tamsulosin) in der hier präsentierten Arbeit (welcher den oben genannten Einschränkungen unterliegt und lediglich als Annäherung zu betrachten ist), ergibt einen EC_{50} -Wert von 134 μM . Dieser Wert ist durch starke Standardabweichungen gekennzeichnet, da für zwei der zehn Einzelexperimente jeweils ein Wert im dreistelligen Bereich extrapoliert wurde. Dennoch liegen dieser und der früher in einer anderen Studie berichtete Wert beide im unteren, zwei- bis dreistelligen mikromolaren Bereich. Erstaunlich ist dagegen die Abweichung dieser beiden Werte von einem früher publizierten EC_{50} -Wert für die Serotonin-induzierte Kontraktion der Prostata des Hundes, welcher mit 120 nM bedeutend niedriger lag [226, 237]. Ne-

ben dem EC_{50} blieb auch die maximale, Serotonin-induzierte Kontraktion der Hunde-Prostata sehr niedrig im Vergleich zur adrenergen Kontraktion, was auch für Kontraktionen von Meerschweinchen-Prostaten gilt (in beiden Fällen 10-15% der adrenergen Kontraktion) [226, 276]. Die Abweichungen der EC_{50} -Werte könnten auf artspezifische Unterschiede hinweisen. Dies wiederum weist auf die bedingte Aussagekraft von Experimenten mit Prostaten aus Tiermodellen hin und unterstreicht den hohen translationalen Wert der Verwendung humaner Gewebe.

5.4.5 Carbachol

In der Fachliteratur wurde wiederholt eine Relevanz von cholinergen Kontraktionen für die Kontrolle des glattmuskulären Tonus in der Prostata postuliert [226, 232]. Die Basis für die Thesen waren vereinzelte Studien an Prostatageweben von Patienten und Versuchstieren. In der vorliegenden Arbeit wurden ausgesprochen schwache, wenngleich konzentrationsabhängige Tonuserhöhungen durch Carbachol beobachtet. Die Stärke der Kontraktionen entsprach maximal 6,6% der KCl-induzierten Kontraktion. Diese Befunde legen nahe, dass eine mACh-Rezeptor-Aktivierung für die Kontrolle des glattmuskulären Tonus in der hyperplastischen humanen Prostata nahezu oder völlig bedeutungslos ist.

Trotz der oben genannten Berichte über cholinerge Kontraktionen von Prostatageweben decken sich die vorliegenden Befunde auch durchaus mit einigen früheren Berichten, in denen das Ausmaß cholinergischer Kontraktionen humaner Prostatagewebe lediglich 0–20% der Noradrenalin-induzierten Kontraktionen betrug [226, 232, 265, 266, 310, 311]. Ähnliches gilt für Prostatae von Versuchstieren, bei denen cholinerge Prostatakontraktionen maximal bei 10–30% lagen [237, 276, 286]. Eine Ausnahme bildet das Prostatagewebe der Ratte, bei dem eine cholinerge Kontraktion von rund 60% beobachtet wurde [276].

Auf Grund des sehr schwachen sigmoidalen Charakters der hier präsentierten Carbachol-Kurve zusammen mit der sehr schwachen maximalen Carbachol-induzierten Kontraktion hat ein hieraus berechneter EC_{50} -Wert nur sehr geringe Aussagekraft. In der Literatur wurde von einem EC_{50} -Wert von 45 μM für Bethanechol-induzierte Kontraktionen humaner Prostata-Gewebe berichtet [226]. Ein aus den hier erzielten Daten berechneter EC_{50} -Wert (ohne Tamsulosin) würde 25,6 μM betragen und damit in einem ähnlichen Bereich liegen. Dies

kann jedoch bestenfalls als Annäherung betrachtet werden, wobei die Vergleichbarkeit der verschiedenen Agonisten (Bethanechol, Carbachol) ebenfalls nur eingeschränkt möglich ist.

5.4.6 Histamin

Laut Berichten in der Fachliteratur kann auch Histamin eine Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur auslösen [14, 226]. In einer Studie mit humanem Prostatagewebe aus retropubischen Prostatektomien und TUR-P Eingriffen wurden Histamin-induzierte Kontraktionen beobachtet, die 8,5% der Noradrenalin-induzierten Kontraktion betragen (EC_{50} -Wert von 8 μ M) [226]. In der vorliegenden Arbeit zeigte das Prostatagewebe von vier Patienten keine Reaktion auf Histamin. Dies schloss die Anfertigung von Konzentrations-Wirkungskurven, sowie die Kalkulation von EC_{50} -Werten aus. Demnach scheint Histamin für die Regulation des glattemuskulären Tonus in der humanen Prostata eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Dagegen induzierte Histamin (≤ 1 mM) in Meerschweinchen-Prostatae Kontraktionen von 75-85% des KCl-induzierten Effektes [276, 312] und in Hunde-Prostatae Kontraktionen von 179% der KCl-induzierten Kontraktion [237]. In der Kaninchen-Prostata (20-25% der Noradrenalin-induzierten Kontraktion) und in Ratten-Prostatae (kein Effekt) war der Einfluss von Histamin gering oder nicht vorhanden [276, 286]. Dies weist abermals auf mögliche, artspezifische Unterschiede im Kontraktionsverhalten der glatten Prostata-Muskulatur hin und unterstreicht den hohen translationalen Wert der hier verwendeten Gewebe.

5.4.7 UP(4)A

Die ATP-vermittelte Aktivierung purinerge Rezeptoren induziert in verschiedenen Organen des unteren Harntraktes bzw. in reproduktiven Drüsen glattemuskuläre Kontraktionen [238, 239]. Für die Prostata existieren bislang aber ausschließlich Untersuchungen an Tiermodellen [288, 289, 291, 313]. Exogenes ATP (1 mM) löste in Prostatagewebe von Ratten Kontraktionen aus, deren Ausmaß mit der maximalen α_1 -adrenergen Kontraktion vergleichbar war [288, 289]. In der Prostata von Meerschweinchen wurden ebenfalls Kontraktionen durch ATP und ATP-Derivate beobachtet; ein Vergleich zur α_1 -adrenergen oder neurogenen Kontraktion fehlte aber [313]. In der Prostata von Mäusen induzierten ATP bzw. ATP-Derivate Kontraktionen von 60–80% der KCl-induzierten Kon-

traktion. Ein Vergleich mit der α_1 -adrenergen oder neurogenen Kontraktion fand nicht statt [291].

UP(4)A ist ein purinerges Agonist, der durch Aktivierung von P2X1-, P2Y1-, P2Y2- und P2Y4-Rezeptoren glattmuskuläre Kontraktionen im kardiovaskulären System, in den Atemwegen sowie im gastrointestinalen Trakt auslöst [240, 241, 314-320]. In der vorliegenden Arbeit führte die Aktivierung purinerges Rezeptoren durch UP(4)A zu keiner Kontraktion von humanem Prostatagewebe. Purinerge Rezeptoren lösen in der hyperplastischen, humanen Prostata offenbar keine Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur aus. Daraus ergibt sich aber nicht zwingend, dass das purinerge System für den glattmuskulären Tonus in diesem Organ völlig bedeutungslos ist. Denkbar wäre beispielsweise eine Regulation durch neuronale purinerge Rezeptoren innerhalb oder außerhalb der Prostata [238, 239]. Eine Kalkulation von EC_{50} -Werten war auf Grund der nahezu vollständig fehlenden Kontraktionen nicht möglich. An Prostata-Gewebe von verschiedenen Tiermodellen wurden für verschiedene purinerge Agonisten EC_{50} -Werte im einem breiten mikromolaren Bereich (ein- bis dreistellig) ermittelt bzw. Einzelkonzentrationen bis zu 1 mM angewendet [288, 289, 291, 313].

5.5 Kooperative Effekte

Die Schlussfolgerung, dass ET-1 bei der Behandlung von LUTS-Patienten mit α_1 -Blockern den glattmuskulären Tonus in der Prostata aufrechterhalten könnte (s. Kapitel 5.4.1), wirft die Frage auf, welche Anteile verschiedene Mediatoren am glattmuskulären Tonus der Prostata haben. Denkbar wäre, dass sich die Beiträge von adrenergen Mediatoren (α_1 -Adrenozeptoren) und ET-1 addieren. Zum anderen scheint es möglich, dass auch bei voller Aktivierung beider Systeme das Ausmaß der möglichen Kontraktion begrenzt ist (ca. 120% der KCl-induzierten Kontraktion im Organbad). Zur Klärung dieser Frage wurde in der vorliegenden Dissertation Prostatagewebe im Organbad gleichzeitig mit verschiedenen Agonisten konfrontiert. Auch unter in vivo Bedingungen ist davon auszugehen, dass mehrere Mediatoren gleichzeitig auf die glatten Muskelzellen einwirken. In experimentellen und klinischen Studien wurden bislang überwiegend isolierte Mediatoren eingesetzt.

Kombination aus Noradrenalin und Endothelin-1

Bei gleichzeitiger Applikation von Noradrenalin und ET-1 wurde ein Tonus erreicht, der der Noradrenalin- bzw. Endothelin-induzierten Kontraktion glich. Additive oder synergistische Effekte wurden nicht beobachtet. Auch die Kontraktionen bei alleiniger Applikation von Noradrenalin und ET-1 waren vergleichbar. Diese Befunde legen nahe, dass eine maximale Kontraktion auch dann möglich ist, wenn die durch Noradrenalin vermittelte Komponente des Tonus durch α_1 -Blocker geblockt ist. Diese Überlegungen können damit die limitierte Wirksamkeit von α_1 -Blocker bei Patienten mit obstruktiven Symptomen erklären.

Kombination aus Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, Carbachol und UP(4)A

In weiteren Experimenten wurden Kontraktionen nach einer kombinierten Applikation von Dopamin, Serotonin, Carbachol, UP(4)A und Noradrenalin bestimmt. Diese Mischung löste Kontraktionen aus, die etwa 30% der Noradrenalin-induzierten Kontraktion entsprachen. Nach der „Vorkontraktion“ mit dieser Mischung kam es nach Zugabe von Noradrenalin zwar zu einem weiteren Anstieg des Tonus, jedoch übertraf dieser nicht die maximale Noradrenalin-induzierte Kontraktion, die zuvor in denselben Proben bestimmt wurde (s. Kapitel 4.10). Diese Befunde belegen, dass Dopamin, Serotonin, Carbachol, UP(4)A und Noradrenalin keine additiven oder synergistischen Effekte ausüben. Eine Kooperation zwischen den Mediatoren war nicht erkennbar.

Einige Autoren halten eine Regulation der Neurotransmission bzw. Neurotransmitter-Ausschüttung durch Acetylcholin-Rezeptoren durch das purinerge System bzw. durch andere Faktoren in der Prostata für möglich [136, 238, 239, 321]. In diesen Studien wurden die Effekte verschiedener Agonisten bzw. Antagonisten auf die neuronale Kontraktion von Prostatageweben nach elektrischer Feldstimulation untersucht [136, 238, 239, 321]. Diese Vorgänge gehörten nicht zu den Fragestellungen der vorliegenden Arbeit, die sich auf die kontraktile Systeme glatter Muskelzellen konzentrierten.

Kombination aus U46619 und Endothelin-1

Diese Versuchsreihe ergab einen der wesentlichen Befunde der vorliegenden Arbeit. Nach der Ermittlung der Noradrenalin-induzierten Kontraktion wurden die Proben mit U46619 vorkontrahiert. Nach Erreichen des maximalen U46619-induzierten Tonus wurde Noradrenalin zugefügt, wodurch sich der Tonus weiter

erhöhte. Bemerkenswerterweise war der Tonus nach der kombinierten Applikation von U46619 und ET-1 signifikant höher als nach einer Applikation von Noradrenalin oder einer kombinierten Applikation von Noradrenalin und ET-1. Die gleichzeitige Konfrontation von humanem Prostatagewebe mit einem TXA₂-Agonisten und ET-1 löst Kontraktionen aus, die die α_1 -adrenergen Kontraktionen übersteigen.

Diese Befunde legen nahe, dass auch unter der Therapie mit α_1 -Blockern die additiven Effekte nicht-adrenerger Mediatoren (TXA₂ und ET-1) zu Kontraktionen führen können, die die α_1 -adrenerge Kontraktion übersteigen (Abb. 21). Damit lässt sich erklären, warum die Behandlung mit α_1 -Blockern nur eine begrenzte Effektivität zeigt, mit einer hohen Zahl von Non-Respondern verbunden ist und in der Wahrnehmung vieler Patienten unwirksam bleibt (Abb. 21).

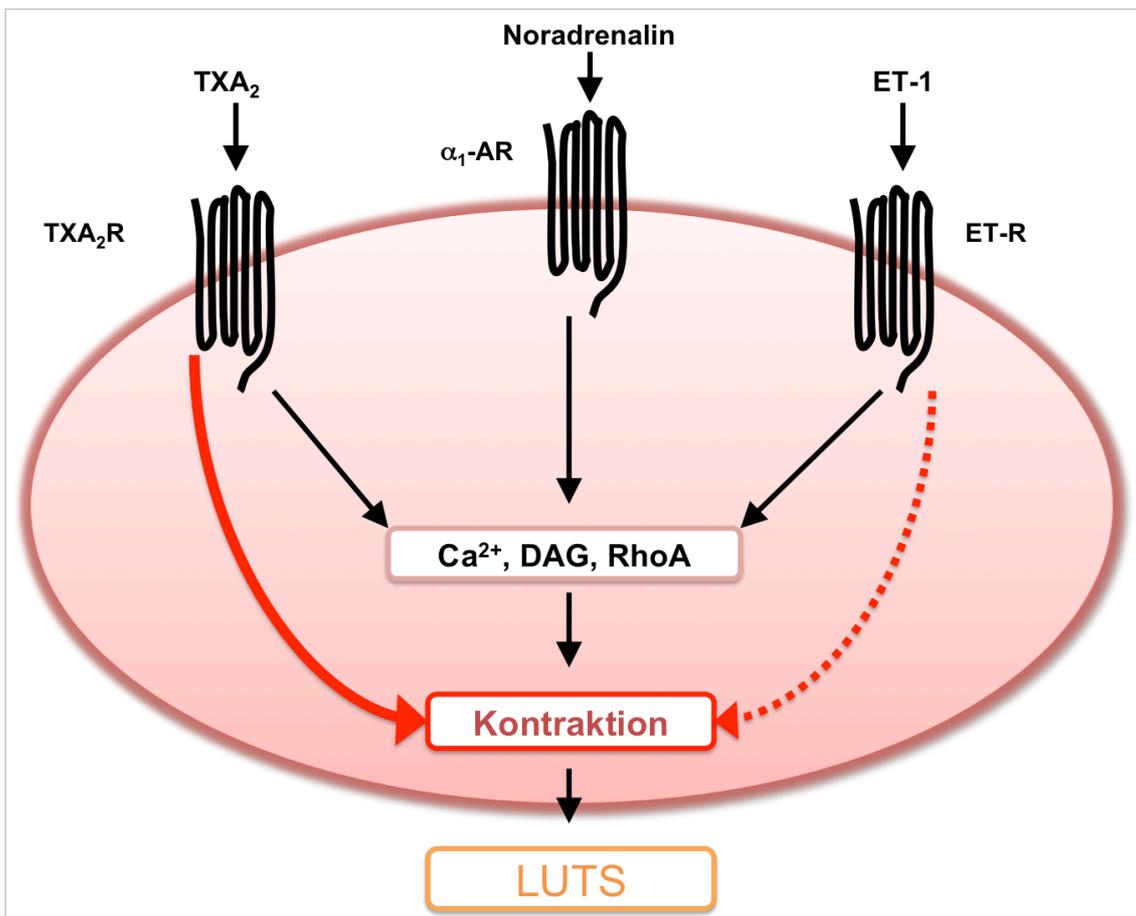


Abb. 21: Modell zur Bedeutung nicht-adrenerger Mediatoren der Prostatakontraktion bei BPH für die Entstehung von LUTS.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Endothelin und TXA₂ bei gemeinsamer Applikation zu einer stärkeren Kontraktion führen als Noradrenalin. Dies könnte bedeuten, dass nicht-adrenerge Mediatoren für die Kontraktion von höherer Relevanz sind als adrenerge Mediatoren. Es ist naheliegend, dass eine solche nicht-adrenerg-induzierte Kontraktion auch unter Blockade von α₁-Adrenozeptoren stattfindet und zu den LUTS beiträgt. Dies ist möglicherweise der Grund dafür, dass α₁-Blocker bei vielen Patienten nur eingeschränkt wirken. Die Effektivität der Behandlung obstruktiver Symptome kann nur gesteigert werden, wenn auch nicht-adrenerge Mediatoren blockiert werden. Die vereinfacht dargestellten und allgemein anerkannten, durch α₁-Adrenozeptoren und Endothelin-Rezeptoren eingeleiteten intrazellulären Signalwege, die zur Kontraktion führen, umfassen einen Ca²⁺-abhängigen-, einen DAG/PKC-, und einen RhoA/Rho-Kinase-vermittelten Mechanismus. Die Abbildung soll die Vielfalt adrenerger bzw. nicht-adrenerger Mediatoren und deren erwiesene und vermutete Kopplung an intrazelluläre Signalwege vereinfacht skizzieren. Es ist bekannt, dass sich α₁-Adrenozeptoren und Endothelin-Rezeptoren in der Prostata die IP₃/Ca²⁺-, DAG/PKC- und RhoA/Rho-Kinase-Signalwege teilen. So könnten α₁-adrenerge Agonisten und ET-1 diese Signalwege aktivieren, so dass einer dieser Agonisten ausreichen würde, um eine vollständige Aktivierung und Kontraktion herbeizuführen. Auch TXA₂ nutzt in der Prostata erwiesenermaßen Signalwege, welche sensitiv gegen Calmodulin- und Rho-Kinase-Inhibitoren sind. Die hier gemachten Beobachtungen lassen jedoch vermuten, dass TXA₂ auch andere Signalwege (roter Pfeil) nutzt, um zur Kontraktion zu führen. Dies würde den additiven Effekt von TXA₂ erklären. Auch ET-1 könnte neben den bereits „etablierten“ Signalwegen auch andere Signalwege (gestrichelter roter Pfeil) aktivieren, um zu Kontraktionen zu führen. Abgesehen davon scheinen grundsätzlich auch für α₁-Adrenozeptoren weitere Signalwege möglich, die sich aber nicht mit anderen kontraktile Rezeptoren überschneiden müssen und in dieser Abbildung nicht berücksichtigt wurden.

Als mögliche Erklärung bietet sich an, dass α_1 -adrenerge Liganden und ET-1 dieselben intrazellulären Signalwege aktivieren, da beide Mediatoren Kontraktionen derselben Stärke auslösen und sich nicht addieren. Tatsächlich teilen sich α_1 -Adrenozeptoren und Endothelin-Rezeptoren in der Prostata die IP_3/Ca^{2+} -, DAG/PKC- und RhoA/Rho-Kinase-Signalwege [133 264, 296, 297]. Da eine Addition der α_1 -adrenergen und ET-1-induzierten Kontraktionen offensichtlich ausbleibt, könnte angenommen werden, dass einer der Agonisten bzw. einer der Rezeptoren ausreicht, um diese Signalwege vollständig zu aktivieren. Sind diese Signalwege durch einen der Rezeptoren vollständig aktiviert, könnte ein zweiter Agonist bzw. Rezeptor keine weitere Aktivierung mehr bewirken. So könnte beispielsweise ein α_1 -adrenerger Agonist die genannten Signalwege komplett aktivieren und so zur Kontraktion führen. Ist dies der Fall, könnte auch Endothelin-1 keine zusätzliche Aktivierung dieser Signalwege und damit auch keine zusätzliche Kontraktion mehr bewirken. Diese Schlussfolgerungen haben spekulativen Charakter, aber könnten den hier gemachten Beobachtungen zur Grunde liegen und das Ausbleiben einer Addition der Kontraktionen durch α_1 -Adrenozeptoren und ET-1 erklären.

Die Nutzung von anderen Signalwegen könnte dagegen den additiven Effekt von TXA_2 erklären [133 264, 296, 297]. Es könnte möglich sein, dass TXA_2 -Rezeptoren andere intrazelluläre Signalwege als die oben genannten aktivieren. Zwar lässt sich die U46619-induzierte Kontraktion humaner Prostatagewebe durchaus durch einen Rho-Kinase- bzw. Calmodulin-Inhibitor hemmen, vermutlich spielen jedoch weitere intrazelluläre Signalwege eine Rolle in der Vermittlung der Rezeptor-induzierten Kontraktion [212]. Die drei genannten Signalwege, IP_3/Ca^{2+} -, DAG/PKC- und RhoA/Rho-Kinase-Signalwege sind anerkannte, „etablierte“ Signalwege der glattmuskulären Kontraktion verschiedener Organe. Für die Existenz solcher Signalwege existieren durchaus Anhaltspunkte, auch für die humane Prostata [5, 14, 201]. Die Beschreibung und Spekulationen über eine Kopplung der kontraktiven Rezeptoren an weitere kontraktile Signalwege als die „Etablierten“ scheint zwar möglich oder sogar wahrscheinlich, bleibt aber bislang vorläufig. In jedem Fall unterstützen die hier gemachten Beobachtungen die These, dass TXA_2 -Rezeptoren in der Prostata neben den etablierten Signalwegen auch andere Signalwege zur Kontraktion nutzen und

zwar solche, die offenbar weder durch α_1 -Adrenozeptoren, noch durch ET-1 aktiviert werden.

5.6 Klinische Relevanz

Die α_1 -Blocker-Therapie gilt als der Goldstandard der medikamentösen Behandlung obstruktiver Symptome bei einer BPH. Weltweit werden pro Jahr rund 2,5 Milliarden US-Dollar allein für Tamsulosin ausgegeben, um Miktionsbeschwerden bei Männern zu behandeln [105]. Hinzu kommen Bemühungen weitere α_1 -Blocker einzuführen. Erst vor wenigen Jahren wurde Silodosin zugelassen, obwohl dieses Medikament keine wesentlich höhere Effektivität aufweist [46, 116, 246, 322-328]. Silodosin unterscheidet sich aber von den bisherigen α_1 -Blockern im Nebenwirkungsprofil. Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil scheint es gegenüber den bisherigen α_1 -Blockern einen Vorteil aufzuweisen. So treten unter Silodosin Hypotonien, Schwindel und Kopfschmerzen weniger häufig auf, als bei anderen α_1 -Blockern [322, 329-332]. Somit können auch Patienten mit α_1 -Blockern behandelt werden, die diesen Medikamenten bisher aufgrund von unerwünschten kardiovaskulären Nebenwirkungen ablehnend gegenüberstanden [246, 326, 327, 329, 331, 333, 334]. Die Einführung von Silodosin zeigt aber auch, dass sich die Urologie bislang sehr stark auf α_1 -Blocker konzentriert hat.

Offenbar steht die eingeschränkte Effektivität der α_1 -Blocker ihrer Popularität kaum im Wege [5, 14]. Zweifellos verbessern α_1 -Blocker die Situation vieler Patienten, jedoch beträgt die Senkung des IPSS maximal 16–25% und die Verbesserung des Q_{\max} höchstens 30–40% [5, 13, 14, 115, 116]. Die Effekte von α_1 -Blockern und Placebos (IPSS-Senkung 10–34%, Q_{\max} -Verbesserung \leq 27%), sind in vielen klinischen Studien annähernd vergleichbar [5, 13, 14, 115, 116]. Schätzungen zufolge lassen sich bei 69% der Patienten die Beschwerden mit α_1 -Blockern nur unzureichend bessern. Auch mit Kombinationstherapien aus α_1 -Blockern und 5-ARIs sind 36–45% der Patienten nicht zufrieden [248, 250]. Die mangelnde Effektivität ist einer der Hauptgründe (52,7%) für einen Wechsel von einem α_1 -Blocker zu einem anderen Medikament [249]. 30–35% der Patienten reagieren auf α_1 -Blocker mit IPSS-Verbesserungen $<$ 25% [246, 251]. Diese mangelnde Effektivität schlägt sich auch in hohen Abbruchraten nieder: 12 Monate nach der Erstverschreibung von α_1 -Blockern setzen nur noch

35% der Patienten die Einnahme fort [247]. Letztlich führt diese unzureichende Medikation zu gehäuften bzw. verlängerten Krankenhausaufenthalten und zu einer hohen Anzahl von operativen und ablativen Eingriffen [247].

Diese Situation ist weder aus der Sicht der betroffenen Patienten noch aus der Perspektive der behandelnden Urologen zufriedenstellend. Ziel sollte es daher sein, die Gründe für die eingeschränkte Effektivität zu evaluieren und neue Medikamente mit höherer Effektivität zu entwickeln.

Die vorliegenden Daten belegen, dass α_1 -Adrenozeptor-vermittelte Signale nicht die einzigen sind, die den Tonus der glatten Prostatamuskulatur regulieren. Vielmehr scheinen nicht-adrenerge Mediatoren massiv zur glattmuskulären Kontraktion in der hyperplastischen Prostata beizutragen. Nicht-adrenerge Mediatoren können die α_1 -adrenerge Mediatoren in vollem Umfang ersetzen bzw. übertreffen, wenn die α_1 -adrenerge Kontraktion durch α_1 -Blocker ausgeschaltet wurde. In der vorliegenden Arbeit war das Ausmaß der ET-1-vermittelten Kontraktion mit dem unter α_1 -adrenerger Stimulation vergleichbar. Auch TXA_2 leistete einen wesentlichen Beitrag zur Erhöhung des glattmuskulären Tonus der humanen Prostata. Die Effekte von ET-1 und TXA_2 addierten sich und überstiegen die Antwort nach einer α_1 -adrenergen Stimulation. Die durch diese nicht-adrenergen Mediatoren ausgelösten Kontraktionen sind resistent gegenüber der Gabe von α_1 -Blockern. Unter in vivo Bedingungen treten diese verschiedenen kontraktilen Mediatoren gemeinsam auf und wirken auf die glatten Muskelzellen ein [212, 292, 335-337]. Wenn nicht-adrenerge Mediatoren den gleichen Effekt auslösen wie eine α_1 -adrenerge Stimulation, ist die fehlende Effektivität von α_1 -Blockern nicht weiter verwunderlich.

Für die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien heißt das: Zur Verbesserung der Effektivität müssen neue Therapiekonzepte neben der α_1 -adrenergen Stimulation auch nicht-adrenerge Mediatoren der Prostatakontraktion berücksichtigen. Im Labor der Promovendin wurde kürzlich gezeigt, dass der Rezeptor-Antagonist Picotamid sowohl die Thromboxan-induzierte als auch die neurogene und α_1 -adrenerge Kontraktion von hyperplastischem Prostatagewebe hemmt [214]. Da Picotamid auch bei jahrelanger Anwendung gut verträglich ist und gleichzeitig in die adrenerge und nicht-adrenerge Kontraktion eingreift, könnte dieses Medikament einen vielversprechenden Ansatz darstellen [214,

338-342]. Darüber hinaus wurde vor kurzem der PDE-5-Hemmer Tadalafil zur Behandlung obstruktiver Beschwerden zugelassen, mit durchaus positiven Ergebnissen [116, 155, 343-346]. Auch Tadalafil greift sowohl in die α_1 -adrenerge als auch in die nicht-adrenerge Kontraktion ein [280]. Besonders wirksam scheinen Kombinationstherapien aus α_1 -Blockern mit PDE-5-Inhibitoren zu sein; hier sind aber noch weitere Studien erforderlich [345]. Diese Befunde verdeutlichen abermals, dass eine effektive Behandlung obstruktiver Beschwerden nur unter Einbezug nicht-adrenerger Mediatoren erfolgen kann.

5.7 Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse legen folgende Schlussfolgerungen nahe:

- ET-1 ist vermutlich für die Regulation des Prostatatonus ähnlich bedeutsam wie α_1 -adrenerge Mediatoren; TXA_2 ist vermutlich dagegen von etwas geringerer Relevanz.
- Die Effekte von ET-1 und U46619 addieren sich. Kontraktionen durch das gleichzeitige Einwirken von ET-1 und U46619 auf glatte Muskelzellen übersteigen die α_1 -adrenerge Kontraktion.
- Die Kontraktion durch nicht-adrenerge Mediatoren ist resistent gegenüber α_1 -Blockern. Vermutlich lösen nicht-adrenerge Mediatoren in vivo auch unter der Behandlung mit α_1 -Blockern Kontraktionen in vollem Umfang, d.h. von der Stärke der α_1 -adrenergen Kontraktion, aus. Dies könnte die eingeschränkte Effektivität dieser Medikamente erklären.
- Dopamin leistet nur einen geringen Beitrag zur Regulation des glattmuskulären Tonus der humanen Prostata. Eventuell sind die Dopaminvermittelten Kontraktionen individuell (ca. 10% der BPH-Patienten) von Bedeutung.
- Serotonin-, Histamin-, Carbachol-, und UP(4)A sind für den Tonus der hyperplastischen Prostata bedeutungslos. Die vorliegenden Befunde mit humanem Prostatagewebe zur Bedeutung nicht-adrenerger Mediatoren weichen z.T. erheblich von den Ergebnissen mit Tiermodellen ab, was darauf hinweist, dass in Versuchstieren mitunter andere Verhältnisse herrschen und einen Vergleich der Tiermodelle mit der humanen Situation in Frage stellt.

-
- Die Effektivität zukünftiger Therapien kann nur dann gesteigert werden, wenn die Ansätze sowohl α_1 -adrenerge als auch nicht-adrenerge Signale berücksichtigen.

6 Zusammenfassung

Die Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur ist der wichtigste Angriffspunkt zur pharmakologischen Therapie von Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Durch eine medikamentös herbeigeführte Erschlaffung der glatten Prostatamuskulatur kommt es zu einer Erweiterung der Urethra und zu einer Verbesserung der Blasenentleerung, des Harnstrahls und der LUTS. Die derzeit als Goldstandard geltenden α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten (α_1 -Blocker) erzielen sowohl im Einzelfall als auch objektiv nur unzureichende Ergebnisse. Eine Evaluation der Gründe für diese eingeschränkte Effektivität wäre hinsichtlich der Entwicklung verbesserter medikamentöser Therapieoptionen wünschenswert.

In Organbadversuchen wurde humanes, periurethrales Gewebe aus Tumorbedingten radikalen Prostatektomien verwendet und der Effekt verschiedener nicht-adrenerger Agonisten (ET-1, TXA_2 , UP(4)A, Dopamin, Histamin, Serotonin, Carbachol) auf die Kontraktion des Prostatagewebes untersucht sowie mit dem Effekt unter Noradrenalin (NA) verglichen. Dabei wurden auf den Wert der KCl-induzierten Kontraktion alle Werte der Agonisten-induzierten Kontraktionen bezogen. Dies ermöglichte es eventuell vorhandene Unterschiede der Prostataprobe auszugleichen und die durch verschiedene Agonisten hervorgerufenen Kontraktionsstärken untereinander zu vergleichen.

Die Auswirkung von Endothelin-1 (ET-1) auf den glattmuskulären Tonus in der humanen, hyperplastischen Prostata war vergleichbar mit dem Effekt α_1 -adrenerger Signale. Auch Thromboxan A₂ (TXA_2) war in der Lage Kontraktionen auszulösen, wenn auch in geringerem Ausmaß. Die Effekte von ET-1 und TXA_2 (U46619) erreichten ein signifikant höheres Niveau als die α_1 -adrenergen Kontraktionen. Die Kontraktion durch nicht-adrenerge Mediatoren erwies sich als resistent gegenüber α_1 -Blockern. Es scheint naheliegend, dass die durch nicht-adrenerge Mediatoren ausgelösten Kontraktionen auch in vivo bei der Behandlung mit α_1 -Blockern auftreten. Diese Vermutung könnte die eingeschränkte Effektivität von α_1 -Blockern erklären. Laut den vorliegenden Befunden leistet Dopamin generell einen eher geringen Beitrag zur Regulation des glattmuskulären Tonus der humanen Prostata; es scheint aber Ausnahmen zu geben (ca. 10% der BPH-Patienten). Die Mediatoren Serotonin, Histamin, Carbachol und

purinerge Signale (UP(4)A) waren für den Tonus der hyperplastischen Prostata bedeutungslos. Die an humanem Prostatagewebe erhobenen Befunde zur Bedeutung nicht-adrenerger Mediatoren wichen zum Teil erheblich von früheren Ergebnissen an Tiermodellen ab. Möglicherweise sind daher Tiermodelle ungeeignet, die Regulation der glattmuskulären Kontraktion in der Prostata zu beschreiben. Zur Verbesserung der Effektivität von pharmakologischen LUTS-Therapien müssen neben α_1 -adrenergen Signalen auch nicht-adrenerge Mediatoren mit einbezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Medina, J.J., R.O. Parra, and R.G. Moore, *Benign prostatic hyperplasia (the aging prostate)*. Med Clin North Am, 1999. **83**(5): p. 1213-29.
2. Gabuev, A. and M. Oelke, *[Latest trends and recommendations on epidemiology, diagnosis, and treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)]*. Aktuelle Urol, 2011. **42**(3): p. 167-78.
3. Schwinn, D.A., *The role of alpha1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms*. BJU Int, 2001. **88 Suppl 2**: p. 27-34; discussion 49-50.
4. Abrams, P., et al., *The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society*. Urology, 2003. **61**(1): p. 37-49.
5. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Pharmacology of the lower urinary tract*. Indian J Urol, 2014. **30**(2): p. 181-8.
6. Oelke, M. and E. Martinelli, *[Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia]*. Urologe A, 2016. **55**(1): p. 81-94; quiz 95-6.
7. Berges, R., et al., *[Diagnostic and differential diagnosis of benign prostate syndrome (BPS): guidelines of the German Urologists]*. Urologe A, 2009. **48**(11): p. 1356-60, 1362-4.
8. Madersbacher, S., et al., *EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines)*. Eur Urol, 2004. **46**(5): p. 547-54.
9. Hieble, J.P., M. Caine, and E. Zalaznik, *In vitro characterization of the alpha-adrenoceptors in human prostate*. Eur J Pharmacol, 1985. **107**(2): p. 111-7.
10. Chapple, C.R., et al., *Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisation*. Br J Urol, 1989. **63**(5): p. 487-96.
11. Lepor, H., *The emerging role of alpha antagonists in the therapy of benign prostatic hyperplasia*. J Androl, 1991. **12**(6): p. 389-94.
12. Oelke, M., M.A. Kuczyk, and T.R. Herrmann, *[Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia]*. Urologe A, 2009. **48**(11): p. 1365-75; quiz 1376-7.
13. Madersbacher, S., et al., *The long-term outcome of medical therapy for BPH*. Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1522-33.
14. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Prostatic alpha1-adrenoceptors: new concepts of function, regulation, and intracellular signaling*. Neurourol Urodyn, 2014. **33**(7): p. 1074-85.
15. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenbuch Histologie*. Vol. 3. 2009, Stuttgart: Thieme.
16. Junqueira, L., J. Carneiro, and M. Gratzl, *Histologie Männliche Geschlechtsorgane*. Vol. 6. 2004, Heidelberg: Springer.
17. Rohen, J.W., *Topographische Anatomie*. Vol. 10. 2008, Stuttgart: Schattenaueer.
18. Drenckhahn, D. and J. Waschke, *Benninghoff Taschenbuch Anatomie*. Vol. 1. 2008, München: Elsevier.
19. Böcker, W., et al., *Pathologie*. Vol. 4. 2008, München: Elsevier.
20. Welsch, U., *Lehrbuch Histologie*. Vol. 3. 2010, München: Urban und Fischer.

21. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie*. Vol. 2. 2009, New York: Thieme.
22. Schmidt, R.F. and F. Lang, *Physiologie des Menschen*. Vol. 31. 2011, Heidelberg: Springer.
23. Behrends, J.C., et al., *Duale Reihe Physiologie*. Vol. 2. 2012, Stuttgart: Thieme.
24. Gottardo, F., S. Kliesch, and O. World Health, [Semen analysis: spermogram according to WHO 2010 criteria]. *Urologe A*, 2011. **50**(1): p. 101-8.
25. Kunit, T., et al., *Inhibition of smooth muscle force generation by focal adhesion kinase inhibitors in the hyperplastic human prostate*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014. **307**(7): p. F823-32.
26. Hautmann, R. and J.E. Gschwend, *Urologie*. Vol. 5. 2014, Berlin, Heidelberg: Springer.
27. Schrecengost, R. and K.E. Knudsen, *Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer*. *Semin Oncol*, 2013. **40**(3): p. 244-58.
28. Wilson, J.D., *Recent studies on the mechanism of action of testosterone*. *N Engl J Med*, 1972. **287**(25): p. 1284-91.
29. Roehrborn, C.G., *Pathology of benign prostatic hyperplasia*. *Int J Impot Res*, 2008. **20 Suppl 3**: p. S11-8.
30. Andriole, G., et al., *Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. *J Urol*, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1399-403.
31. Russell, D.W. and J.D. Wilson, *Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes*. *Annu Rev Biochem*, 1994. **63**: p. 25-61.
32. Cunha, G.R., et al., *Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004. **92**(4): p. 221-36.
33. Bartsch, G., R.S. Rittmaster, and H. Klocker, *Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia*. *World J Urol*, 2002. **19**(6): p. 413-25.
34. Parsons, J.K., *Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors*. *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2010. **5**(4): p. 212-218.
35. Parsons, J.K., et al., *Prospective study of serum dihydrotestosterone and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men: the Rancho Bernardo Study*. *J Urol*, 2010. **184**(3): p. 1040-4.
36. Prins, G.S., et al., *The role of estrogens in normal and abnormal development of the prostate gland*. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. **1089**: p. 1-13.
37. Hennenberg, M., et al., *Cooperative effects of EGF, FGF, and TGF-beta1 in prostate stromal cells are different from responses to single growth factors*. *Life Sci*, 2015. **123**: p. 18-24.
38. Byrne, R.L., H. Leung, and D.E. Neal, *Peptide growth factors in the prostate as mediators of stromal epithelial interaction*. *Br J Urol*, 1996. **77**(5): p. 627-33.
39. Huang, X. and C. Lee, *Regulation of stromal proliferation, growth arrest, differentiation and apoptosis in benign prostatic hyperplasia by TGF-beta*. *Front Biosci*, 2003. **8**: p. s740-9.
40. Lucia, M.S. and J.R. Lambert, *Growth factors in benign prostatic hyperplasia: basic science implications*. *Curr Urol Rep*, 2008. **9**(4): p. 272-8.

41. Schwertfeger, K.L., *Fibroblast growth factors in development and cancer: insights from the mammary and prostate glands*. Curr Drug Targets, 2009. **10**(7): p. 632-44.
42. Story, M.T., *Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors*. World J Urol, 1995. **13**(5): p. 297-305.
43. Untergasser, G., S. Madersbacher, and P. Berger, *Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling*. Exp Gerontol, 2005. **40**(3): p. 121-8.
44. Culig, Z., et al., *Regulation of prostatic growth and function by peptide growth factors*. Prostate, 1996. **28**(6): p. 392-405.
45. De Bellis, A., et al., *Epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor-alpha in human hyperplastic prostate tissue: expression and cellular localization*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(11): p. 4148-54.
46. Wu, Y.J., et al., *A meta-analysis of efficacy and safety of the new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist silodosin for treating lower urinary tract symptoms associated with BPH*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013. **16**(1): p. 79-84.
47. De Miguel, P., et al., *Immunohistochemical comparative analysis of transforming growth factor alpha, epidermal growth factor, and epidermal growth factor receptor in normal, hyperplastic and neoplastic human prostates*. Cytokine, 1999. **11**(9): p. 722-7.
48. Kassen, A., et al., *Stromal cells of the human prostate: initial isolation and characterization*. Prostate, 1996. **28**(2): p. 89-97.
49. Leav, I., et al., *The localization of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in stromal and epithelial compartments of developing human prostate and hyperplastic, dysplastic, and carcinomatous lesions*. Hum Pathol, 1998. **29**(7): p. 668-75.
50. Lubrano, C., et al., *Immunoreactive EGF in human benign prostatic hyperplasia: relationships with androgen and estrogen receptors*. J Steroid Biochem Mol Biol, 1992. **41**(3-8): p. 683-7.
51. Monti, S., et al., *Prevalent decrease of the EGF content in the periurethral zone of BPH tissue induced by treatment with finasteride or flutamide*. J Androl, 1997. **18**(5): p. 488-94.
52. Rick, F.G., et al., *LHRH antagonist Cetrorelix reduces prostate size and gene expression of proinflammatory cytokines and growth factors in a rat model of benign prostatic hyperplasia*. Prostate, 2011. **71**(7): p. 736-47.
53. Royuela, M., et al., *Transforming growth factor beta 1 and its receptor types I and II. Comparison in human normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and prostatic carcinoma*. Growth Factors, 1998. **16**(2): p. 101-10.
54. Sciarra, F., et al., *Regional distribution of epidermal growth factor, testosterone and dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia tissue*. Urol Res, 1995. **23**(6): p. 387-90.
55. Sinowatz, F., et al., *Cellular localization of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in benign prostatic hyperplasia*. Histol Histopathol, 2000. **15**(2): p. 475-81.
56. Story, M.T., et al., *Characteristics of FGF-receptors expressed by stromal and epithelial cells cultured from normal and hyperplastic prostates*. Growth Factors, 1994. **10**(4): p. 269-80.

57. Tarring, N., et al., *Chronic treatment with epidermal growth factor induces growth of the rat ventral prostate*. Scand J Urol Nephrol, 2001. **35**(5): p. 339-44.
58. Lemieux, S.M. and M.K. Hadden, *Targeting the fibroblast growth factor receptors for the treatment of cancer*. Anticancer Agents Med Chem, 2013. **13**(5): p. 748-61.
59. Lisle, J.E., et al., *Eph receptors and their ligands: promising molecular biomarkers and therapeutic targets in prostate cancer*. Biochim Biophys Acta, 2013. **1835**(2): p. 243-57.
60. Ojemuyiwa, M.A., R.A. Madan, and W.L. Dahut, *Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of prostate cancer: taking the next step in clinical development*. Expert Opin Emerg Drugs, 2014. **19**(4): p. 459-70.
61. George, D.J., *Receptor tyrosine kinases as rational targets for prostate cancer treatment: platelet-derived growth factor receptor and imatinib mesylate*. Urology, 2002. **60**(3 Suppl 1): p. 115-21; discussion 122.
62. Vignozzi, L., et al., *Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease?* J Endocrinol Invest, 2014. **37**(4): p. 313-22.
63. Abrams, P., *LUTS, BPH, BPE, BPO: A Plea for the Logical Use of Correct Terms*. Rev Urol, 1999. **1**(2): p. 65.
64. Jonas, U., et al., *[Benign prostate hyperplasia]*. Urologe A, 2006. **45 Suppl 4**: p. 134-44.
65. Berry, S.J., et al., *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*. J Urol, 1984. **132**(3): p. 474-9.
66. Garraway, W.M., G.N. Collins, and R.J. Lee, *High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community*. Lancet, 1991. **338**(8765): p. 469-71.
67. Patel, N.D. and J.K. Parsons, *Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction*. Indian J Urol, 2014. **30**(2): p. 170-6.
68. Berges, R. and M. Oelke, *Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older*. World J Urol, 2011. **29**(2): p. 171-8.
69. Wilson, J.D. and C. Roehrborn, *Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(12): p. 4324-31.
70. Corona, G., E. Baldi, and M. Maggi, *Androgen regulation of prostate cancer: where are we now?* J Endocrinol Invest, 2011. **34**(3): p. 232-43.
71. Wright, A.S., et al., *Relative potency of testosterone and dihydrotestosterone in preventing atrophy and apoptosis in the prostate of the castrated rat*. J Clin Invest, 1996. **98**(11): p. 2558-63.
72. Cabral, R.D., et al., *Performance of Massachusetts Male Aging Study (MMAS) and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaires in the prediction of free testosterone in patients aged 40 years or older treated in outpatient regimen*. Aging Male, 2014. **17**(3): p. 147-54.
73. Krause, W., et al., *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Vol. 4. 2011, Stuttgart: Thieme.
74. Wang, C., et al., *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations*. Eur J Endocrinol, 2008. **159**(5): p. 507-14.

75. Maggi, M., et al., *Pre-clinical evidence and clinical translation of benign prostatic hyperplasia treatment by the vitamin D receptor agonist BXL-628 (Elocalcitol)*. J Endocrinol Invest, 2006. **29**(7): p. 665-74.
76. Roberts, R.O., et al., *Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(9): p. 965-73.
77. Sanda, M.G., et al., *Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 1994. **152**(1): p. 115-9.
78. Pearson, J.D., et al., *Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms*. Urology, 2003. **61**(4): p. 781-5.
79. Yang, X., et al., *Differential expression of genes in co-cultured versus separately cultured fibroblasts and epithelial cells from human benign hyperplastic prostate tissues*. Int J Mol Med, 2010. **26**(1): p. 17-25.
80. Adorini, L., et al., *Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1193**: p. 146-52.
81. Behre, H.M., J. Bohmeyer, and E. Nieschlag, *Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **40**(3): p. 341-9.
82. Helpap, B., *Histopathologie. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis*, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 64-93.
83. McNeal, J.E., *The Prostate Gland, Morphology and Pathobiology Monographs in urology 4. Vol. 1*. 1983: Burroughs Wellcome Company.
84. Helpap, B., *Histopathologie. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis*, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 64-93.
85. Burnett, A.L. and A.J. Wein, *Benign prostatic hyperplasia in primary care: what you need to know*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 2): p. S19-24.
86. Roehrborn, C.G., *5-alpha-Reductase Inhibitors Prevent the Progression of Benign Prostatic Hyperplasia*. Rev Urol, 2003. **5 Suppl 5**: p. S12-21.
87. Jepsen, J.V. and R.C. Bruskewitz, *Office evaluation of men with lower urinary tract symptoms*. Urol Clin North Am, 1998. **25**(4): p. 545-54, vii.
88. Andersson, K.E., *Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects*. Urology, 2003. **62**(5 Suppl 2): p. 3-10.
89. Hald, T., *Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey*. Prostate Suppl, 1989. **2**: p. 69-77.
90. Hollingsworth, J.M. and T.J. Wilt, *Lower urinary tract symptoms in men*. BMJ, 2014. **349**: p. g4474.
91. Chapple, C., *Overview on the lower urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 1-14.
92. Grünewald, V. and U. Jonas, *Blasenentleerungsstörung. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis.*, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 110-136.
93. Chapple, C.R., et al., *Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective*. Eur Urol, 2008. **54**(3): p. 563-9.
94. Dunphy, C., et al., *Relationship Between Depression and Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia*. Rev Urol, 2015. **17**(2): p. 51-7.
95. Caine, M., *The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy*. J Urol, 1986. **136**(1): p. 1-4.

96. Roehrborn, C.G. and D.A. Schwinn, *Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 2004. **171**(3): p. 1029-35.
97. Semins, M.J. and M.B. Chancellor, *Diagnosis and management of patients with overactive bladder syndrome and abnormal detrusor activity*. Nat Clin Pract Urol, 2004. **1**(2): p. 78-84; quiz 109.
98. Wein, A.J. and R.R. Rackley, *Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 2): p. S5-10.
99. Grünewald, V. and U. Jonas, *Blasenentleerungsstörung. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis.*, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 110-136.
100. Zwergel, U. and J. Sökeland, *Benigne Prostatahyperplasie. Grundlagen und Therapie*. 1999, Berlin, Heidelberg: Springer.
101. Höfner, K., et al. *Leitlinie zur Therapie des benignen Prostatasyndroms der Qualität S2e*. 2014; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-035l_S2e_Therapie_benignes_Prostatatasyndrom_2014_11.pdf (abgerufen am 05.08.2017).
102. Hutchison, A., et al., *The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries*. Eur Urol, 2007. **51**(1): p. 207-15; discussion 215-6.
103. Berges, R., [Treatment of LUTS in BPS. When and when not to administer pills?]. Urologe A, 2009. **48**(3): p. 257-63.
104. Berges, R., et al., [Therapy of benign prostate syndrome (BPS): guidelines of the German Urologists (DGU)]. Urologe A, 2009. **48**(12): p. 1503-16.
105. Ventura, S., et al., *Novel drug targets for the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH)*. Br J Pharmacol, 2011. **163**(5): p. 891-907.
106. Ishizuka, O., et al., *Male lower urinary tract symptoms and alpha1D-adrenoceptors*. Int J Urol, 2013. **20**(1): p. 73-8.
107. Lowe, F., *Alpha-1-adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 1999. **2**(3): p. 110-119.
108. Andersson, K.E., H. Lepor, and M.G. Wyllie, *Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity*. Prostate, 1997. **30**(3): p. 202-15.
109. Andersson, K.E., *Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists*. World J Urol, 2002. **19**(6): p. 390-6.
110. Oelke, M., et al., [Drug therapy of benign prostatic hyperplasia syndrome with alpha 1-receptor blockers. Basic principles and clinical results]. Urologe A, 2002. **41**(5): p. 425-41.
111. Yamada, S., et al., *Alpha-1 adrenoceptors in human prostate: characterization and alteration in benign prostatic hypertrophy*. J Pharmacol Exp Ther, 1987. **242**(1): p. 326-30.
112. Beduschi, M.C., R. Beduschi, and J.E. Oesterling, *Alpha-blockade therapy for benign prostatic hyperplasia: from a nonselective to a more selective alpha1A-adrenergic antagonist*. Urology, 1998. **51**(6): p. 861-72.
113. Michel, M.C., et al., *Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 1998. **1**(6): p. 332-335.

114. Djavan, B. and M. Marberger, *A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction*. Eur Urol, 1999. **36**(1): p. 1-13.
115. Kortmann, B.B., et al., *Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials*. Urology, 2003. **62**(1): p. 1-9.
116. Oelke, M., et al., *EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction*. Eur Urol, 2013. **64**(1): p. 118-40.
117. McConnell, J.D., et al., *Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **74**(3): p. 505-8.
118. Hofner, K. and M. Oelke, *[Medical combination therapy in LUTS suggestive of BPH]*. Urologe A, 2009. **48**(3): p. 250-6.
119. Bramson, H.N., et al., *Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR*. J Pharmacol Exp Ther, 1997. **282**(3): p. 1496-502.
120. Roehrborn, C.G., et al., *Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2002. **60**(3): p. 434-41.
121. Roehrborn, C.G., et al., *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, 2010. **57**(1): p. 123-31.
122. McConnell, J.D., et al., *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med, 2003. **349**(25): p. 2387-98.
123. McNicholas, T. and R. Kirby, *Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms*. Am Fam Physician, 2012. **86**(4): p. 359-60.
124. Berges, R.R. and L. Pientka, *Management of the BPH syndrome in Germany: who is treated and how?* Eur Urol, 1999. **36 Suppl 3**: p. 21-7.
125. Wehrberger, C., et al., *[Phytotherapy of benign prostate syndrome and prostate cancer: better than placebo]*. Urologe A, 2012. **51**(12): p. 1674-82.
126. Dreikorn, K., et al., *[Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. Current evidence-based evaluation]*. Urologe A, 2002. **41**(5): p. 447-51.
127. Bach, D., *Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden*. Urologe, 2000. **40**: p. 437-443.
128. Bent, S., et al., *Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 557-66.
129. Berges, R.R., et al., *Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia*. Beta-sitosterol Study Group. Lancet, 1995. **345**(8964): p. 1529-32.
130. Buck, A.C., et al., *Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double-blind, placebo-controlled study*. Br J Urol, 1990. **66**(4): p. 398-404.
131. Klippel, K.F., D.M. Hiltl, and B. Schipp, *A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia*. German BPH-Phyto Study group. Br J Urol, 1997. **80**(3): p. 427-32.

132. Safarinejad, M.R., *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother*, 2005. **5**(4): p. 1-11.
133. Barry, M.J., et al., *Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial*. *JAMA*, 2011. **306**(12): p. 1344-51.
134. Tacklind, J., et al., *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **12**: p. CD001423.
135. Andersson, K.E., *Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update*. *Eur Urol*, 2011. **59**(3): p. 377-86.
136. Andersson, K.E., *Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract*. *Handb Exp Pharmacol*, 2011(202): p. 319-44.
137. Michel, M.C., M.M. Barendrecht, and M. Oelke, *[Anticholinergics for overactive bladder: does subtype selectivity play a role?]*. *Urologe A*, 2006. **45**(7): p. 826-9.
138. Chess-Williams, R., et al., *The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro*. *J Auton Pharmacol*, 2001. **21**(5-6): p. 243-8.
139. Caulfield, M.P. and N.J. Birdsall, *International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors*. *Pharmacol Rev*, 1998. **50**(2): p. 279-90.
140. Tyagi, S., et al., *Qualitative and quantitative expression profile of muscarinic receptors in human urothelium and detrusor*. *J Urol*, 2006. **176**(4 Pt 1): p. 1673-8.
141. Hegde, S.S., *Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics*. *Br J Pharmacol*, 2006. **147 Suppl 2**: p. S80-7.
142. Hegde, S.S., et al., *Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo*. *Br J Pharmacol*, 1997. **120**(8): p. 1409-18.
143. Andersson, K.E., *LUTS treatment: future treatment options*. *Neurourol Urodyn*, 2007. **26**(6 Suppl): p. 934-47.
144. Abrams, P., et al., *Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction*. *J Urol*, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 999-1004; discussion 1004.
145. McVary, K.T., *A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia*. *Clin Ther*, 2007. **29**(3): p. 387-98.
146. Roehrborn, C.G., et al., *The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study*. *J Urol*, 2008. **179**(2): p. 616-21; discussion 621.
147. Kaplan, S.A., et al., *Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2006. **296**(19): p. 2319-28.
148. Athanasopoulos, A., et al., *The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update*. *Eur Urol*, 2011. **60**(1): p. 94-105.
149. Park, H.J., et al., *Urinary Tract Symptoms (LUTS) Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and LUTS/BPH with Erectile Dysfunction in Asian Men: A Systematic Review Focusing on Tadalafil*. *World J Mens Health*, 2013. **31**(3): p. 193-207.

150. Kirby, M., et al., *Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis*. Int J Clin Pract, 2013. **67**(7): p. 606-18.
151. Kohler, T.S. and K.T. McVary, *The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors*. Eur Urol, 2009. **55**(1): p. 38-48.
152. Morant, S., et al., *Increased sexual dysfunction in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms*. J Sex Med, 2009. **6**(4): p. 1103-10.
153. Seftel, A.D., et al., *Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data*. Int J Clin Pract, 2013. **67**(1): p. 32-45.
154. McVary, K.T., et al., *Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial*. J Urol, 2007. **177**(3): p. 1071-7.
155. Fullhase, C., R. Soler, and C. Gratzke, *New strategies in treating male lower urinary tract symptoms*. Curr Opin Urol, 2014. **24**(1): p. 29-35.
156. Uckert, S. and M. Oelke, *Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction*. Br J Clin Pharmacol, 2011. **72**(2): p. 197-204.
157. Kedia, G.T., et al., *The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms*. World J Urol, 2008. **26**(6): p. 603-9.
158. Herlemann, A., et al., *[Medicinal therapy of benign prostate syndrome with phosphodiesterase-5 inhibitors]*. Urologe A, 2013. **52**(2): p. 204-11.
159. Cantrell, M.A., J. Baye, and S.M. Vouri, *Tadalafil: a phosphodiesterase-5 inhibitor for benign prostatic hyperplasia*. Pharmacotherapy, 2013. **33**(6): p. 639-49.
160. Oelke, M., et al., *Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 917-25.
161. Gratzke, C., et al., *[Surgical treatment of male lower urinary tract symptoms (LUTS)]*. Urologe A, 2012. **51**(9): p. 1297-306; quiz 1307.
162. Leyh, H. and R. Hartung, *Transurethrale Elektroresektion der Prostata (TURP)*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 476-493.
163. Madersbacher, S., et al., *Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases*. Eur Urol, 2005. **47**(4): p. 499-504.
164. Ahyai, S.A., et al., *Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement*. Eur Urol, 2010. **58**(3): p. 384-97.
165. Reich, O., et al., *Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients*. J Urol, 2008. **180**(1): p. 246-9.
166. Madersbacher, S. and M. Marberger, *Is transurethral resection of the prostate still justified?* BJU Int, 1999. **83**(3): p. 227-37.
167. Reich, O., et al., *[Benign prostatic hyperplasia (BPH) : Surgical therapy options]*. Urologe A, 2010. **49**(1): p. 113-26.

168. Yang, Q., et al., *Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Urol, 2001. **165**(5): p. 1526-32.
169. Reich, O., C. Gratzke, and C.G. Stief, *Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH*. Eur Urol, 2006. **49**(6): p. 970-8; discussion 978.
170. Benken, N., D. Wienhold, and J.W. Thüroff, *TUIP*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 469-475.
171. Ringert, R.-H., *Offene Enukleation*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 494-500.
172. Gratzke, C., et al., *Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study*. J Urol, 2007. **177**(4): p. 1419-22.
173. Ringert, R.-H., *Offene Enukleation*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 494-500.
174. Kuntz, R.M., K. Lehrich, and S.A. Ahyai, *Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial*. Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 160-6.
175. Varkarakis, I., et al., *Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients*. Urology, 2004. **64**(2): p. 306-10.
176. Bach, T., et al., *Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences*. Eur Urol, 2012. **61**(2): p. 317-25.
177. Kuntz, R.M., *Laser treatment of benign prostatic hyperplasia*. World J Urol, 2007. **25**(3): p. 241-7.
178. Laguna, M.P., G. Alivizatos, and J.J. De La Rosette, *Interstitial laser coagulation treatment of benign prostatic hyperplasia: is it to be recommended?* J Endourol, 2003. **17**(8): p. 595-600.
179. Muschter, R. and A. Hofstetter, *Interstitielle Lasertherapie*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 410-426.
180. Muschter, R. and O. Reich, *[Surgical and instrumental management of benign prostatic hyperplasia]*. Urologe A, 2008. **47**(2): p. 155-65.
181. Muschter, R. and A. Hofstetter, *Interstitielle Lasertherapie*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 410-426.
182. Kuntz, R.M., *Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)*. Eur Urol, 2006. **49**(6): p. 961-9.
183. Janetschek, G., W. Horninger, and G. Bartsch, *Kontaktlaser*, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 427-443.
184. Höfner, K. and U. Jonas, *Transurethrale Mikrowellenthermotherapie (TUMT)*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 323-353.

185. Höfner, K. and U. Jonas, *Transurethrale Mikrowellenthermotherapie (TUMT)*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 323-353.
186. Gottfried, H.W. and R.E. Hautmann, *Prostatische Stents in der Behandlung der BPH*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis., ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 453-467.
187. Gottfried, H.W. and R.E. Hautmann, *Prostatische Stents in der Behandlung der BPH*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis., ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 453-467.
188. Papatsoris, A.G., et al., *New developments in the use of prostatic stents*. Open Access J Urol, 2011. **3**: p. 63-8.
189. Aumüller, G., *Anatomie*. Benigne Prostatahyperplasie. Ein Leitfaden für die Praxis, ed. K. Höfner, C. Stief, and U. Jonas. 2000, Berlin, Heidelberg: Springer. 25-62.
190. Somlyo, A.P. and A.V. Somlyo, *Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II*. J Physiol, 2000. **522 Pt 2**: p. 177-85.
191. Somlyo, A.P. and A.V. Somlyo, *Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase*. Physiol Rev, 2003. **83**(4): p. 1325-58.
192. Somlyo, A.P., et al., *Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases*. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1999. **134**: p. 201-34.
193. Klinker, R., et al., *Physiologie*. Vol. 6. 2010, Stuttgart, New York: Thieme.
194. Bolz, S.S., et al., *Nitric oxide-induced decrease in calcium sensitivity of resistance arteries is attributable to activation of the myosin light chain phosphatase and antagonized by the RhoA/Rho kinase pathway*. Circulation, 2003. **107**(24): p. 3081-7.
195. Andersson, K.E. and C. Gratzke, *Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system*. Nat Clin Pract Urol, 2007. **4**(7): p. 368-78.
196. Schwinn, D.A. and C.G. Roehrborn, *Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms*. Int J Urol, 2008. **15**(3): p. 193-9.
197. Yamada, S. and Y. Ito, *alpha(1)-Adrenoceptors in the urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 283-306.
198. Hennenberg, M., et al., *beta-arrestin-2 is expressed in human prostate smooth muscle and a binding partner of alpha1A-adrenoceptors*. World J Urol, 2011. **29**(2): p. 157-63.
199. Michel, M.C. and W. Vrydag, *Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate*. Br J Pharmacol, 2006. **147 Suppl 2**: p. S88-119.
200. Walden, P.D., C. Gerardi, and H. Lepor, *Localization and expression of the alpha1A-1, alpha1B and alpha1D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate*. J Urol, 1999. **161**(2): p. 635-40.
201. Christ, G.J. and K.E. Andersson, *Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract*. Neurourol Urodyn, 2007. **26**(6 Suppl): p. 948-54.
202. Schmidt, R.F.a.F.L., *Physiologie des Menschen*. 31. Auflage ed. 2011, Heidelberg: Springer.

203. Webb, R.C., *Smooth muscle contraction and relaxation*. Adv Physiol Educ, 2003. **27**(1-4): p. 201-6.
204. Hofmann, F., A. Ammendola, and J. Schlossmann, *Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases*. J Cell Sci, 2000. **113** (Pt 10): p. 1671-6.
205. Somlyo, A.P. and A.V. Somlyo, *From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase*. Acta Physiol Scand, 1998. **164**(4): p. 437-48.
206. Russwurm, M., et al., *NO/cGMP: the past, the present, and the future*. Methods Mol Biol, 2013. **1020**: p. 1-16.
207. Mullershausen, F., D. Koesling, and A. Friebe, *NO-sensitive guanylyl cyclase and NO-induced feedback inhibition in cGMP signaling*. Front Biosci, 2005. **10**: p. 1269-78.
208. Lucas, K.A., et al., *Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP*. Pharmacol Rev, 2000. **52**(3): p. 375-414.
209. Pfeifer, A., et al., *Defective smooth muscle regulation in cGMP kinase I-deficient mice*. EMBO J, 1998. **17**(11): p. 3045-51.
210. Sausbier, M., et al., *Mechanisms of NO/cGMP-dependent vasorelaxation*. Circ Res, 2000. **87**(9): p. 825-30.
211. Carvajal, J.A., et al., *Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation*. J Cell Physiol, 2000. **184**(3): p. 409-20.
212. Strittmatter, F., et al., *Thromboxane A2 induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms*. Eur J Pharmacol, 2011. **650**(2-3): p. 650-5.
213. Saita, Y., et al., *Endothelin receptors and their cellular signal transduction mechanism in human cultured prostatic smooth muscle cells*. Br J Pharmacol, 1997. **121**(4): p. 687-94.
214. Hennenberg, M., et al., *The receptor antagonist picotamide inhibits adrenergic and thromboxane-induced contraction of hyperplastic human prostate smooth muscle*. Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **305**(10): p. F1383-90.
215. Nakahata, N., *Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology*. Pharmacol Ther, 2008. **118**(1): p. 18-35.
216. Shen, R.F. and H.H. Tai, *Thromboxanes: synthase and receptors*. J Biomed Sci, 1998. **5**(3): p. 153-72.
217. Inoue, A., et al., *The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(8): p. 2863-7.
218. Yanagisawa, M., et al., *Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(18): p. 6964-7.
219. Sokolovsky, M., *Endothelins and sarafotoxins: physiological regulation, receptor subtypes and transmembrane signaling*. Pharmacol Ther, 1992. **54**(2): p. 129-49.
220. Ukai, M., et al., *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, 2008. **580**(3): p. 394-400.
221. Takahashi, R., et al., *RhoA/Rho kinase-mediated Ca²⁺ sensitization in the contraction of human prostate*. NeuroUrol Urodyn, 2007. **26**(4): p. 547-551.

222. Marsault, R., P. Vigne, and C. Frelin, *The effect of extracellular calcium on the contractile action of endothelin*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990. **171**(1): p. 301-5.
223. Vallone, D., R. Picetti, and E. Borrelli, *Structure and function of dopamine receptors*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000. **24**(1): p. 125-32.
224. Beaulieu, J.M. and R.R. Gainetdinov, *The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors*. *Pharmacol Rev*, 2011. **63**(1): p. 182-217.
225. Andersen, P.H., et al., *Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/D2 classification*. *Trends Pharmacol Sci*, 1990. **11**(6): p. 231-6.
226. Kester, R.R., et al., *Pharmacological characterization of isolated human prostate*. *J Urol*, 2003. **170**(3): p. 1032-8.
227. Rassow, J., et al., *Duale Reihe Biochemie*. Vol. 2. 2008, Stuttgart: Thieme.
228. Peroutka, S.J., et al., *Serotonin receptor "families" in the central nervous system: an overview*. *Ann N Y Acad Sci*, 1990. **600**: p. 104-12; discussion 113.
229. Barnes, N.M. and T. Sharp, *A review of central 5-HT receptors and their function*. *Neuropharmacology*, 1999. **38**(8): p. 1083-152.
230. Abrahamsson, P.A., et al., *Peptide-hormone- and serotonin-immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands*. *Pathol Res Pract*, 1986. **181**(6): p. 675-83.
231. Kitazawa, T., et al., *Muscarinic receptor subtypes involved in carbachol-induced contraction of mouse uterine smooth muscle*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2008. **377**(4-6): p. 503-13.
232. Witte, L.P., et al., *Cholinergic innervation and muscarinic receptors in the human prostate*. *Eur Urol*, 2008. **54**(2): p. 326-34.
233. Jensen, A.A., et al., *Carbamoylcholine homologs: novel and potent agonists at neuronal nicotinic acetylcholine receptors*. *Mol Pharmacol*, 2003. **64**(4): p. 865-75.
234. Hofstra, C.L., et al., *Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003. **305**(3): p. 1212-21.
235. Bakker, R.A., et al., *Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling*. *Mol Pharmacol*, 2001. **60**(5): p. 1133-42.
236. Ellenbroek, B.A. and B. Ghiabi, *The other side of the histamine H3 receptor*. *Trends Neurosci*, 2014. **37**(4): p. 191-9.
237. Normandin, D.E. and N.J. Lodge, *Pharmacological characterization of the isolated canine prostate*. *J Urol*, 1996. **155**(5): p. 1758-61.
238. Ford, A.P. and D.A. Cockayne, *ATP and P2X purinoceptors in urinary tract disorders*. *Handb Exp Pharmacol*, 2011(202): p. 485-526.
239. Ford, A.P., et al., *Purinoceptors as therapeutic targets for lower urinary tract dysfunction*. *Br J Pharmacol*, 2006. **147 Suppl 2**: p. S132-43.
240. Durnin, L., et al., *Uridine adenosine tetraphosphate is a novel neurogenic P2Y1 receptor activator in the gut*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(44): p. 15821-6.
241. Jankowski, V., et al., *Uridine adenosine tetraphosphate: a novel endothelium-derived vasoconstrictive factor*. *Nat Med*, 2005. **11**(2): p. 223-7.

242. Pintor, J., et al., *Diadenosine polyphosphate receptors. from rat and guinea-pig brain to human nervous system*. Pharmacol Ther, 2000. **87**(2-3): p. 103-15.
243. Abbracchio, M.P., et al., *Purinergic signalling in the nervous system: an overview*. Trends Neurosci, 2009. **32**(1): p. 19-29.
244. Fredholm, B.B., et al., *Nomenclature and classification of purinoceptors*. Pharmacol Rev, 1994. **46**(2): p. 143-56.
245. Roehrborn, C. and D.A. Schwinn, *Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 2004. **171**(3): p. 1029-35.
246. Chapple Ch, R., et al., *[Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe]*. Urologia, 2012(5): p. 38-42, 44-5.
247. Cindolo, L., et al., *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, 2015. **68**(3): p. 418-25.
248. Fullhase, C., et al., *Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms*. Eur Urol, 2013. **64**(2): p. 228-43.
249. Kim, T.N., et al., *Reasons for prescription change of alpha1-blockers in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2014. **84**(2): p. 427-32.
250. Lee, H.N., et al., *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, 2015. **69**(4): p. 444-53.
251. Matsukawa, Y., et al., *Efficacy of silodosin for relieving benign prostatic obstruction: prospective pressure flow study*. J Urol, 2013. **189**(1 Suppl): p. S117-21.
252. Pradidarcheep, W., et al., *Anatomy and histology of the lower urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 117-48.
253. Shaikhibrahim, Z., et al., *The peripheral zone of the prostate is more prone to tumor development than the transitional zone: is the ETS family the key?* Mol Med Rep, 2012. **5**(2): p. 313-6.
254. Alcaraz, A., et al., *Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review*. Eur Urol, 2009. **55**(4): p. 864-73.
255. Orsted, D.D. and S.E. Bojesen, *The link between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Nat Rev Urol, 2013. **10**(1): p. 49-54.
256. Hennenberg, M., et al., *The cAMP effector EPAC activates Elk1 transcription factor in prostate smooth muscle, and is a minor regulator of alpha1-adrenergic contraction*. J Biomed Sci, 2013. **20**: p. 46.
257. Wang, Y., et al., *Inhibition of prostate smooth muscle contraction and prostate stromal cell growth by the inhibitors of Rac, NSC23766 and EHT1864*. Br J Pharmacol, 2015. **172**(11): p. 2905-17.
258. Levitt, J.M. and K.M. Slawin, *Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen derivatives as predictors of benign prostatic hyperplasia progression*. Curr Urol Rep, 2007. **8**(4): p. 269-74.
259. Moriyama, N., et al., *KMD-3213, a novel alpha1A-adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional alpha1-adrenoceptor in human prostate*. Eur J Pharmacol, 1997. **331**(1): p. 39-42.

260. Colabufo, N.A., et al., *Human epididymal and prostatic tracts of vas deferens: different contraction response to noradrenaline stimulation in isolated organ bath assay*. Eur J Pharmacol, 2007. **577**(1-3): p. 150-5.
261. Yu, S.M., et al., *Effects of dicentrine, a novel alpha 1-adrenoceptor antagonist, on human hyperplastic prostates*. Eur J Pharmacol, 1994. **252**(1): p. 29-34.
262. Amadesi, S., et al., *Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin: functional and binding studies in isolated prostatic and vascular human tissues*. Prostate, 2001. **47**(4): p. 231-8.
263. Chueh, S.C., et al., *Inhibition by tamsulosin of tension responses of human hyperplastic prostate to electrical field stimulation*. Eur J Pharmacol, 1996. **305**(1-3): p. 177-80.
264. Ford, A.P., et al., *RS-17053 (N-[2-(2-cyclopropylmethoxyphenoxy)ethyl]-5-chloro-alpha, alpha-dimethyl-1H-indole-3-ethanamine hydrochloride), a selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist, displays low affinity for functional alpha 1-adrenoceptors in human prostate: implications for adrenoceptor classification*. Mol Pharmacol, 1996. **49**(2): p. 209-15.
265. Hedlund, H., K.E. Andersson, and B. Larsson, *Alpha-adrenoceptors and muscarinic receptors in the isolated human prostate*. J Urol, 1985. **134**(6): p. 1291-8.
266. Lepor, H., et al., *Laboratory assessment of terazosin and alpha-1 blockade in prostatic hyperplasia*. Urology, 1988. **32**(6 Suppl): p. 21-6.
267. Lepor, H., et al., *A comparison of the binding and functional properties of alpha-1 adrenoceptors and area density of smooth muscle in the human, canine and rat prostates*. J Pharmacol Exp Ther, 1994. **270**(2): p. 722-7.
268. Takahashi, M., et al., *New alpha1-adrenoceptor antagonist, JTH-601, shows more than 10 times higher affinity for human prostates than arteries*. J Urol, 1999. **161**(4): p. 1350-4.
269. Testa, R., et al., *Functional antagonistic activity of Rec 15/2739, a novel alpha-1 antagonist selective for the lower urinary tract, on noradrenaline-induced contraction of human prostate and mesenteric artery*. J Pharmacol Exp Ther, 1996. **277**(3): p. 1237-46.
270. Palea, S., et al., *Effects of rho-Da1a a peptidic alpha(1) (A) -adrenoceptor antagonist in human isolated prostatic adenoma and anaesthetized rats*. Br J Pharmacol, 2013. **168**(3): p. 618-31.
271. Marshall, I., R.P. Burt, and C.R. Chapple, *Noradrenaline contractions of human prostate mediated by alpha 1A-(alpha 1c-) adrenoceptor subtype*. Br J Pharmacol, 1995. **115**(5): p. 781-6.
272. Herlemann, A., et al., *Inhibition of smooth muscle contraction and ARF6 activity by the inhibitor for cytohesin GEFs, secinH3, in the human prostate*. Am J Physiol Renal Physiol, 2018. **314**(1): p. F47-F57.
273. Wang, Y., et al., *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, 2016. **11**(4): p. e0153312.
274. Wang, Y., et al., *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, 2016. **173**(23): p. 3342-3358.
275. Yu, Q., et al., *Inhibition of human prostate smooth muscle contraction by the LIM kinase inhibitors, SR7826 and LIMKi3*. Br J Pharmacol, 2018. **175**(11): p. 2077-2096.

276. Cohen, M.L. and K. Drey, *Contractile responses in bladder body, bladder neck and prostate from rat, guinea pig and cat*. J Pharmacol Exp Ther, 1989. **248**(3): p. 1063-8.
277. Kitazawa, T., *Contractile signaling pathways in mouse prostate smooth muscle*. Prostate, 2013. **73**(9): p. 996-1006.
278. Ishigooka, M., et al., *Area density of smooth muscle cells and response to endothelin 1 in human hyperplastic prostate*. Eur Urol, 2000. **37**(4): p. 494-8.
279. Moriyama, N., et al., *Decreased contractile effect of endothelin-1 on hyperplastic prostate*. Gen Pharmacol, 1996. **27**(6): p. 1061-5.
280. Kedia, G.T., et al., *Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue*. Urology, 2009. **73**(6): p. 1397-401.
281. Mumtaz, F., et al., *Autoradiographic localisation and contractile properties of prostatic endothelin receptors in patients with bladder outlet obstruction*. Eur Urol, 2001. **39**(1): p. 48-56.
282. Raschack, M., et al., *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, 1998. **31 Suppl 1**: p. S241-4.
283. Takahashi, M., et al., *Pharmacological characterization of TA-0201, an endothelin receptor antagonist, with recombinant and human prostate endothelin receptors*. Eur J Pharmacol, 2003. **467**(1-3): p. 185-9.
284. Hennenberg, M., et al., *Inhibition of agonist-induced smooth muscle contraction by picotamide in the male human lower urinary tract outflow region*. Eur J Pharmacol, 2017. **803**: p. 39-47.
285. Tokanovic, S., et al., *Characterisation of the prostanoid receptor mediating inhibition of smooth muscle contractility in the rat prostate gland*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2010. **381**(4): p. 321-8.
286. Sudoh, K., O. Inagaki, and K. Honda, *Responsiveness of smooth muscle in the lower urinary tract of rabbits to various agonists*. Gen Pharmacol, 1997. **28**(4): p. 629-31.
287. Fernandez, J.L., et al., *Characterization of the muscarinic receptor mediating contraction of the dog prostate*. J Auton Pharmacol, 1998. **18**(4): p. 205-11.
288. Brandli, A., J.S. Simpson, and S. Ventura, *Isoflavones isolated from red clover (Trifolium pratense) inhibit smooth muscle contraction of the isolated rat prostate gland*. Phytomedicine, 2010. **17**(11): p. 895-901.
289. Xu, Y. and S. Ventura, *Extracts of bark from the traditional Chinese herb Phellodendron amurense inhibit contractility of the isolated rat prostate gland*. J Ethnopharmacol, 2010. **127**(1): p. 196-9.
290. Maggi, C.A., et al., *Potent contractile activity of endothelin on the human isolated urinary bladder*. Br J Pharmacol, 1989. **96**(4): p. 755-7.
291. White, C.W., et al., *Development of a P2X1-purinoceptor mediated contractile response in the aged mouse prostate gland through slowing down of ATP breakdown*. Neurourol Urodyn, 2015. **34**(3): p. 292-8.
292. Langenstroer, P., et al., *Endothelin-1 in the human prostate: tissue levels, source of production and isometric tension studies*. J Urol, 1993. **150**(2 Pt 1): p. 495-9.
293. Hiraoka, Y., et al., *Characterization of the endothelin receptor subtypes in human prostate*. J Cardiovasc Pharmacol, 2000. **36**(5 Suppl 1): p. S252-4.

294. Kobayashi, S., et al., *Binding and functional properties of endothelin receptor subtypes in the human prostate*. Mol Pharmacol, 1994. **45**(2): p. 306-11.
295. Lau, W.A., et al., *Pharmacological characterization of endothelin receptor subtypes in the guinea-pig prostate gland*. Br J Pharmacol, 1999. **127**(5): p. 1091-8.
296. Salamoussa, A., et al., *The contractile effects of endothelins on the smooth muscle of the rat prostate gland*. Eur J Pharmacol, 2000. **403**(1-2): p. 139-45.
297. Webb, M.L., et al., *Cloning and expression of an endothelin receptor subtype B from human prostate that mediates contraction*. Mol Pharmacol, 1995. **47**(4): p. 730-7.
298. Alexander, S.P., et al., *THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2017/18: G protein-coupled receptors*. Br J Pharmacol, 2017. **174** Suppl 1: p. S17-S129.
299. Correale, M., et al., *Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand?* Vasc Health Risk Manag, 2018. **14**: p. 253-264.
300. Qiao, L., et al., *Endothelin-A receptor antagonists in prostate cancer treatment-a meta-analysis*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(3): p. 3465-73.
301. Schroder, A., et al., *Protective effect of an oral endothelin converting enzyme inhibitor on rat detrusor function after outlet obstruction*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 1171-4.
302. Scheepe, J.R., et al., *Endothelin-A-receptor antagonist LU 302146 inhibits electrostimulation-induced bladder contractions in vivo*. NeuroUrol Urodyn, 2006. **25**(5): p. 468-72.
303. Soler, R., et al., *Future direction in pharmacotherapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms*. Eur Urol, 2013. **64**(4): p. 610-21.
304. Dimitropoulos, K. and S. Gravas, *New therapeutic strategies for the treatment of male lower urinary tract symptoms*. Res Rep Urol, 2016. **8**: p. 51-9.
305. Shao, N., et al., *Immunotherapy and endothelin receptor antagonists for treatment of castration-resistant prostate cancer*. Int J Cancer, 2013. **133**(7): p. 1743-50.
306. Kojima, Y., et al., *Expression of alpha1-adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective alpha1-adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 1040-6.
307. Saenz de Tejada, I., et al., *Endothelin in the urinary bladder. I. Synthesis of endothelin-1 by epithelia, muscle and fibroblasts suggests autocrine and paracrine cellular regulation*. J Urol, 1992. **148**(4): p. 1290-8.
308. Okamoto-Koizumi, T., et al., *Pharmacological and molecular biological evidence for ETA endothelin receptor subtype mediating mechanical responses in the detrusor smooth muscle of the human urinary bladder*. Clin Sci (Lond), 1999. **96**(4): p. 397-402.
309. Malmsten, C., *Some biological effects of prostaglandin endoperoxide analogs*. Life Sci, 1976. **18**(2): p. 169-76.
310. Caine, M., S. Raz, and M. Zeigler, *Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck*. Br J Urol, 1975. **47**(2): p. 193-202.

311. Gup, D.I., et al., *Contractile properties of human prostate adenomas and the development of infravesical obstruction*. Prostate, 1989. **15**(2): p. 105-14.
312. Lam, M., et al., *Extracellular Ca(2+) entry and mobilization of inositol trisphosphate-dependent Ca(2+) stores modulate histamine and electrical field stimulation induced contractions of the guinea-pig prostate*. Pharmacol Res, 2011. **64**(3): p. 235-41.
313. Buljubasich, R. and S. Ventura, *Adenosine 5'-triphosphate and noradrenaline are excitatory cotransmitters to the fibromuscular stroma of the guinea pig prostate gland*. Eur J Pharmacol, 2004. **499**(3): p. 335-44.
314. Gui, Y., et al., *Uridine adenosine tetraphosphate induces contraction of airway smooth muscle*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011. **301**(5): p. L789-94.
315. Linder, A.E., et al., *Uridine adenosine tetraphosphate induces contraction and relaxation in rat aorta*. Vascul Pharmacol, 2008. **48**(4-6): p. 202-7.
316. Matsumoto, T., et al., *Constrictor prostanoids and uridine adenosine tetraphosphate: vascular mediators and therapeutic targets in hypertension and diabetes*. Br J Pharmacol, 2015. **172**(16): p. 3980-4001.
317. Matsumoto, T., et al., *Enhanced uridine adenosine tetraphosphate-induced contraction in renal artery from type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats due to activated cyclooxygenase/thromboxane receptor axis*. Pflugers Arch, 2014. **466**(2): p. 331-42.
318. Yuan, W., et al., *Uridine adenosine tetraphosphate induces contraction of circular and longitudinal gastric smooth muscle by distinct signaling pathways*. IUBMB Life, 2013. **65**(7): p. 623-32.
319. Zhou, Z., et al., *Mechanisms underlying uridine adenosine tetraphosphate-induced vascular contraction in mouse aorta: Role of thromboxane and purinergic receptors*. Vascul Pharmacol, 2015. **73**: p. 78-85.
320. Gui, Y., et al., *Up4A stimulates endothelium-independent contraction of isolated rat pulmonary artery*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008. **294**(4): p. L733-8.
321. Arms, L. and M.A. Vizzard, *Neuropeptides in lower urinary tract function*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 395-423.
322. Ding, H., et al., *Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review*. Asian J Androl, 2013. **15**(1): p. 121-8.
323. Kawabe, K., et al., *Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men*. BJU Int, 2006. **98**(5): p. 1019-24.
324. Marks, L.S., et al., *Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2634-40.
325. Moon, K.H., et al., *Efficacy and Safety of the Selective alpha1A-Adrenoceptor Blocker Silodosin for Severe Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective, Single-Open-Label, Multicenter Study in Korea*. Korean J Urol, 2014. **55**(5): p. 335-40.
326. Novara, G., C.R. Chapple, and F. Montorsi, *A pooled analysis of individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH)*. BJU Int, 2014. **114**(3): p. 427-33.

327. Novara, G., C.R. Chapple, and F. Montorsi, *Individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH): subgroup analyses of efficacy and safety data*. BJU Int, 2015. **115**(5): p. 802-14.
328. Novara, G., et al., *Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement*. World J Urol, 2013. **31**(4): p. 997-1008.
329. Cho, H.J. and T.K. Yoo, *Silodosin for the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: safety, efficacy, and patient acceptability*. Res Rep Urol, 2014. **6**: p. 113-9.
330. Patil, S.B., et al., *Comparison of tamsulosin and silodosin in the management of acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia in patients planned for trial without catheter. A prospective randomized study*. Cent European J Urol, 2017. **70**(3): p. 259-263.
331. Pande, S., A. Hazra, and A.K. Kundu, *Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial*. Indian J Pharmacol, 2014. **46**(6): p. 601-7.
332. Cantrell, M.A., et al., *Silodosin for benign prostatic hyperplasia*. Ann Pharmacother, 2010. **44**(2): p. 302-10.
333. Gacci, M., et al., *Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis*. J Sex Med, 2014. **11**(6): p. 1554-66.
334. Russo, A., et al., *Latest pharmacotherapy options for benign prostatic hyperplasia*. Expert Opin Pharmacother, 2014. **15**(16): p. 2319-28.
335. Walden, P.D., et al., *Endothelin-1 production and agonist activities in cultured prostate-derived cells: implications for regulation of endothelin bioactivity and bioavailability in prostatic hyperplasia*. Prostate, 1998. **34**(4): p. 241-50.
336. Grant, E.S., et al., *In vitro expression of endothelin-1 (ET-1) and the ETA and ETB ET receptors by the prostatic epithelium and stroma*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(2): p. 508-13.
337. Stachon, A., et al., *The secretion of endothelin-1 by microvascular endothelial cells from human benign prostatic hyperplasia is inhibited by vascular endothelial growth factor*. Growth Factors, 2004. **22**(4): p. 281-9.
338. Castellani, S., et al., *Thromboxane inhibition improves renal perfusion and excretory function in severe congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(1): p. 133-9.
339. Celestini, A. and F. Violi, *A review of picotamide in the reduction of cardiovascular events in diabetic patients*. Vasc Health Risk Manag, 2007. **3**(1): p. 93-8.
340. Coccozza, M., et al., *Antiaggregatory effects of picotamide in long-term treatment: a 2-year, double-blind placebo-controlled trial*. Vasc Med, 1997. **2**(4): p. 292-5.
341. Hackam, D.G. and J.W. Eikelboom, *Antithrombotic treatment for peripheral arterial disease*. Heart, 2007. **93**(3): p. 303-8.
342. Neri Serneri, G.G., et al., *Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study*. Eur Heart J, 2004. **25**(20): p. 1845-52.

-
343. Dong, Y., et al., *Efficacy and safety of tadalafil monotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis*. Urol Int, 2013. **91**(1): p. 10-8.
 344. Hatzimouratidis, K., *A review of the use of tadalafil in the treatment of benign prostatic hyperplasia in men with and without erectile dysfunction*. Ther Adv Urol, 2014. **6**(4): p. 135-47.
 345. Wang, X., et al., *Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(9): p. e107593.
 346. Goldfischer, E., et al., *Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant alpha1-adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Urology, 2012. **79**(4): p. 875-82.

Veröffentlichungen

Hennenberg, M., Acevedo, A., Wiemer N., Kan, A., Tamalunas, A., Wang, Y., Yu, Q., Rutz, B., Ciotkowska, A., Herlemann, A., Strittmatter, F., Stief, C. G., Gratzke, C *Non-Adrenergic, Tamsulosin-Insensitive Smooth Muscle Contraction is Sufficient to Replace alpha1 -Adrenergic Tension in the Human Prostate.* Prostate, 2017. **77**(7): p. 697-707.

Danksagung

Allem voran gilt mein ganz besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. rer. nat. Martin Hennenberg, der mir in der Durchführung und Auswertung der Arbeit sachkundig und erfahren zur Seite stand und mir auch durch seine über alle Maßen hinaus reichende, stetige Bereitschaft und seine geduldige Art ermöglichte, erste Erfahrungen im Bereich der Forschung zu sammeln. Die Durchführung und das Gelingen der Arbeit wäre ohne ihn nicht möglich gewesen. Zudem danke ich ihm sehr für die Überlassung des Themas.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Christian G. Stief, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität München, LMU, für dessen Unterstützung und die großzügig zur Verfügung gestellten Mittel für Forschung und Wissenschaft im Forschungslabor der urologischen Klinik.

Ebenso möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Christian Gratzke, dem damaligen Leiter des urologischen Labors für Experimentelle Pharmakologie, für die Überlassung des Themas und für sein Entgegenkommen bedanken.

Auch danke ich Herrn Dr. Yiming Wang herzlichst, der mich nicht nur geduldig in die Labortätigkeiten einarbeitete und die ersten Versuche kompetent begleitete, sondern welcher mir in dieser kurzen Zeit ein besonderer Freund geworden ist.

Mein Dank gilt auch dem Pathologischen Institut unter der Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Kirchner, welches durch die exzellente Aufbereitung der Gewebspräparate zum Gelingen der Arbeit beitrug.

Frau Dipl. Chem. Beata Rutz, Frau Dipl. Chem. Anna Ciotkowska und Herrn PD Dr. Alexander Buchner danke ich für die stets freundliche Unterstützung im Labor und der EDV.

Mein aufrichtiger Dank gilt Frau PD Dr. Raphaela Waidelich, über deren herausragende Lehre mein Interesse am Fach Urologie geweckt wurde und welche freundlicherweise den Kontakt zum urologischen Forschungslabor der LMU vermittelte.

Zudem möchte ich meinen Dank auch an meinen Mentor Dr. med. Tobias Ninke richten, der mich während der letzten Semester meines Studiums und darüber hinaus in vielen Fragen und Anliegen glänzend beriet und unterstützte.

Zuletzt bedanke ich mich im Besonderen auch bei meiner Familie, welche mir in allen Phasen des Studiums und dieser Arbeit unermüdlich zur Seite stand, mich motivierte und ermutigte und mir in jeder Hinsicht eine unbeschwerte Zeit der Ausbildung ermöglichte.

Eidesstattliche Versicherung

Acevedo, Alice-Christin

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Bedeutung und additive Effekte nicht-adrenerger Mediatoren für die glattmuskuläre 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, 28.11.2019

Alice-Christin Acevedo