

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

**Effekte des selektiven Phosphodiesterase 10A
Inhibitors TC-E 5005 auf die glattmuskuläre
Relaxation der humanen Prostata**

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

vorgelegt von
Ayse Nur Kan
aus
Velbert
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

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

Mitberichterstatter: PD Dr. Claudius Füllhase
Prof. Dr. Patrick Bastian
Prof. Dr. Alexander Karl

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

Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.2020

I. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	13
1.1	Allgemeines.....	13
1.2	Anatomie	14
1.2.1	Lage	14
1.2.2	Makroskopischer Aufbau	15
1.2.3	Mikroskopischer Aufbau.....	15
1.2.4	Gefäßversorgung und Innervation	17
1.3	Physiologie der Prostata.....	18
1.3.1	Sekretproduktion	18
1.3.2	Sekretemission.....	19
1.3.3	Ejakulation	20
1.4	Benigne Prostatahyperplasie	20
1.4.1	Definition	20
1.4.2	Epidemiologie.....	21
1.4.3	Ätiologie.....	22
1.5	LUTS.....	26
1.5.1	Allgemeines.....	26
1.5.2	Definition und Epidemiologie	26
1.5.3	Ätiologie.....	27
1.5.4	Stadieneinteilung und Komplikationen.....	29
1.5.5	Diagnostik	30
1.5.6	Natürlicher Verlauf	33
1.6	Therapie von LUTS und BPS.....	34
1.6.1	Kontrolliertes Zuwarten	35
1.6.2	Medikamentöse Therapie	36
1.6.2.1	Phytotherapie.....	37
1.6.2.2	α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten.....	37
1.6.2.3	5 α -Reduktase-Inhibitoren	40
1.6.2.4	Muskarinrezeptorantagonisten	41
1.6.2.5	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	43
1.6.2.6	Kombinationstherapie	44
1.6.3	Operative Therapie	46
1.6.3.1	Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P).....	46

1.6.3.2	Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)	48
1.6.3.3	Offene Adenomenukleation (oAE)	48
1.6.3.4	Laserverfahren	49
1.6.4	Präventionsmaßnahmen	49
1.7	Glatte Muskulatur der Prostata	51
1.7.1	Tonusregulation	52
1.7.2	Physiologische Aspekte der Tonusregulation	52
1.7.3	Molekulare Mechanismen der Tonusregulation	53
1.7.4	α 1-Adrenorezeptoren	55
1.7.5	G-Protein gekoppelte Rezeptoren	55
1.7.6	α ₁ -Adrenozeptor-vermittelte Kontraktionen	56
1.7.7	Relaxation der glatten Muskulatur	60
1.7.7.1	NO-vermittelte Relaxation	60
1.7.7.2	β -Adrenozeptor-vermittelte Relaxation	61
1.7.7.3	Prostazyklin-vermittelte Relaxation	62
1.8	Phosphodiesterasen	63
1.8.1	Isoformen und Substratspezifität	63
1.8.2	Phosphodiesterase-Inhibitoren in der Urologie	65
1.8.3	PDE10	66
2	Zielsetzung	68
3	Materialien und Methoden	69
3.1	Materialien	69
3.1.1	Geräte	69
3.1.2	Lösungen und Puffer	69
3.1.3	Verwendete Wirkstoffe	72
3.2	Methoden	74
3.2.1	Bereitstellung und Verarbeitung der humanen Prostata	74
3.2.2	Versuchsdurchführung	76
3.2.3	Verdünnungsreihen und Pipettierschemata	79
3.2.4	Versuchsprotokoll	81
3.2.5	KCl-induzierte Kontraktion	82
3.2.6	Auswertung	84
4	Ergebnisse	86
4.1	Treprostinil-induzierte Relaxationen	87

4.2	Epoprostenol-induzierte Relaxationen.....	88
4.3	Isoproterenol-induzierte Relaxationen.....	89
4.4	Salbutamol-induzierte Relaxationen.....	90
4.5	Formoterol-induzierte Relaxationen.....	91
4.6	GSNO-induzierte Relaxationen.....	92
4.7	DEA-NONOate-induzierte Relaxationen.....	93
4.8	Relaxationen durch Einzeldosis GSNO.....	94
4.9	Relaxationen durch Einzeldosis DEA-NONOate.....	95
5	Diskussion.....	96
5.1	Mögliche klinische Bedeutung.....	96
5.2	PDE10-Inhibitoren.....	99
5.3	Gewebe.....	100
5.4	Prostazyklin-induzierte Relaxationen.....	101
5.5	β_2 -adrenerge Relaxationen.....	102
5.6	NO-induzierte Relaxationen.....	104
6	Zusammenfassung.....	106
7	Literaturverzeichnis.....	108
8	Anhang.....	125
8.1	Veröffentlichungen.....	125
8.1.1	Artikel in begutachteten Fachzeitschriften.....	125
8.1.2	Kongressbeiträge.....	125
8.2	Danksagung.....	126
8.3	Lebenslauf.....	128
8.4	Eidesstattliche Erklärung.....	130

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung des α_1 -Adrenozeptors mit intrazellulären Signalkaskaden

Abb. 2: Strukturformel von TC-E 5005

Abb. 3: Darstellung eines Organbads

Abb. 4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus im Organbad

Abb. 5: Visualisierte Kraft mittels dem Programm Labchart

Abb. 6: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Treprostinil (kumulative Konzentrationen)

Abb. 7: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Epoprostenol (kumulative Konzentrationen)

Abb. 8: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Isoproterenol (kumulative Konzentrationen)

Abb. 9: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Salbumatol (kumulative Konzentrationen)

Abb. 10: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Formoterol (kumulative Konzentrationen)

Abb. 11: Relaxation humaner Prostatagewebe durch GSNO (kumulative Konzentrationen)

Abb. 12: Relaxation humaner Prostatagewebe durch DEA-NONOate (kumulative Konzentrationen)

Abb. 13: Relaxation humaner Prostatagewebe durch GSNO (Einzeldosis)

Abb. 14: Relaxation humaner Prostatagewebe durch DEA-NONOate (Einzeldosis)

Abb. 15: Mögliche Effekte des PDE5-Hemmers Tadalafil und des PDE10-Hemmers TC-E 5005 auf die humane Prostata

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Phosphodiesterasen

Tabelle 2: Verwendete Geräte

Tabelle 3: Zusammensetzung der Custodiol Lösung

Tabelle 4: Zusammensetzung der Stammlösung KH1

Tabelle 5: Zusammensetzung der Stammlösung KH2

Tabelle 6: Zusammensetzung der KCL Lösung

Tabelle 7: Verwendete Substanzen

Tabelle 8: Pipettierschema für Isoproterenol, DEA NONOate und GSNO

Tabelle 9: Pipettierschema für Salbutamol, Formoterol, Epoprostenol und Treprostinil

IV. Abkürzungsverzeichnis

à	je
α_1 -Blocker	α_1 - Adrenorezeptor-Antagonisten
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AD-Wandler	Analog-Digital-Wandler
ATP	Adenosintriphosphat
BOO	bladder outlet obstruction
BPE	benign prostatic enlargement
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPO	benign prostatic obstruction
BPS	Benignes Prostatasyndrom
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Ca ²⁺	Calcium
CaCl ₂ * 2H ₂ O	Calciumchlorid Dihydrat
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CombAT	Combination Therapy with Avodart and Tamsulosin
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPI-17	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 14A
DAG	Diacylglycerol
DEA-NONOate	2-(N,N-Diethylamino)-diazenolate-2-oxide

DHT	Dihydrotestosteron
DMSO	Formoterol
DMT	Danish Myotechnology
DNA	deoxyribonucleic acid
DO	detrusor overactivity
DP1	Prostaglandin-D2-Rezeptor
Dr.	Doctor
EC ₅₀ -Wert	mittlere effektive Konzentration
ED	erektiler Dysfunktion
EGF	epidermal growth factor
EP2	Prostaglandin E2 Rezeptor
EPICS	The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study
ER	Östrogenrezeptor
et al.	et alii
g	Gramm
GDP	Guanosindiphosphat
ggf.	gegebenenfalls
G-Protein	Guanosintriphosphat - bindendes Protein
GSNO	S-Nitrosoglutathione
GTP	Guanosintriphosphat
GTPase	guanosine triphosphatase
IC ₅₀ -Wert	mittlere inhibitorische Konzentration
IGF	insulin-like growth factor
IP3	Inositol- 1,4,5-trisphosphat
IP	Prostazyklin-Rezeptor
IPSS	Internationaler Prostata-Symptomen-Score

KCL	Kaliumchlorid
KH1	Krebs-Henseleit – Lösung 1
KH2	Krebs-Henseleit - Lösung 2
KH_2PO_4	Kaliumdihydrogenphosphat
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
L-NAME	L-NG-Nitroarginine methyl ester
LUTS	lower urinary tract symptoms
M	molare Masse
M.	Musculus
mg	Milligramm
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Magnesiumchlorid Hexahydrat
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	Magnesiumsulfat Heptahydrat
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MLC	myosin light chains
MLCK	myosin light chain Kinase
MLCP	myosin light chain Phosphatase
mm	Millimeter
mM	Millimol
mN	Millinewton
mol	Stoffmenge
mRNA	messenger ribonucleic acid
M-Subtyp	Muskarinrezeptor Subtyp
MTOPS	Medical Therapy of Prostatic Symptoms
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
Na^+/K^+ -ATPase	Natrium-Kalium-ATPase

ng	Nanogramm
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
OAB	overactive bladder
oAE	offene Adenomenukleation
OP	Operation
p	p-Wert
pBPH	pathologisch histologische Benigne Prostatahyperplasie
PDE	Phosphodiesterase
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PGI ₂	Prostazyklin
pH	Pondus Hydrogenii
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PUO	partielle urethrale Obstruktion
Q _{max}	maximaler Urinfluss
RhoA	Ras homolog gene family, member A
RhoGAPs	Rho GTPase-aktivationsproteine
RhoGDI	Rho GDP-dissociation inhibitor
RhoGEFs	Rho guanine nucleotide exchange factors
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
s.o.	siehe oben
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
s.u.	siehe unten

TC-E 5005	2-Methoxy-6,7-dimethyl-9-propylimidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
TGF-alpha	transforming growth factor - alpha
TRUS	Transrektale Ultraschallbestimmung
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TUR-Syndrom	Transurethrales Resektions-Syndrom
UK	United Kingdom
V.	Vena
Vv.	Venae
YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
z.B.	zum Beispiel
μl	Mikroliter
μM	Mikromol

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Prostata (von altgriechisch *prostates*, „Vorsteher, Vordermann“), auch Vorsteherdrüse genannt, gehört neben der paarig angelegten *Glandula vesiculosa* (Bläschendrüse) und der ebenfalls paarig angelegten *Glandula bulbourethralis* (Cowper – Drüse) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes [1-3]. Gemeinsam liefern diese akzessorischen Geschlechtsdrüsen mit ihren Sekreten den Hauptbestandteil des endgültigen Ejakulats [4].

Zu den häufigsten Erkrankungen des Mannes, die die Prostata betreffen, gehört die Benigne Prostatahyperplasie (BPH), die mit einer Vergrößerung der Prostata einhergehen kann [5-7]. Durch die unmittelbare topographische Nähe der Prostata zur Urethra kann es bei Vergrößerungen und einer damit folgenden glattmuskulären Tonuszunahme der Prostata zu einer mechanischen und dynamischen Einengung der Urethra kommen [8, 9]. Die Konsequenzen dieser Durchmesserabnahme der Harnröhre können Blasenentleerungsstörungen sein, welche unter anderem ein Restharngefühl und die Abschwächung bzw. die vollständige Unterbrechung des Harnstrahles während der Miktion umfassen. Es zeigt sich das Beschwerdebild, das unter der englischen Bezeichnung LUTS (lower urinary tract symptoms) zusammengefasst wird [9-11]. Die Betroffenen erfahren unter diesen Umständen zum Teil eine starke seelische Belastung und erhebliche Einschränkungen in ihrer Lebensqualität [12].

Durch das in den nächsten Jahrzehnten zu erwartende Wachstum der älteren Bevölkerungsschicht wird es zu einer Zunahme an Betroffenen, die an LUTS leiden, kommen. Resultat wird eine größere Fallzahl an Patienten sein, die einer erfolgreichen Behandlung ihrer Erkrankung bedürfen [13]. Aktuell stellt die Senkung des glattmuskulären Tonus über die Blockade der α_1 -Adrenozeptoren und die daraus resultierende Verminderung der Einengung der Urethra den Hauptangriffspunkt der pharmakologischen Therapie der obstruktiven Blasenentleerungsstörungen dar [7, 14]. Trotz der vielen unterschiedlichen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sind die langfristigen Erfolge limitiert, so dass in Folge eine chirurgische Intervention unumgänglich werden kann, die wie jeder operativer Eingriff gewisse Risiken birgt [15]. Demnach liegt hier zur Optimierung bezüglich einer möglichst risikoarmen und effektiven medikamentösen Therapie der LUTS ein großer Forschungsbedarf vor.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Effekten des selektiven Phosphodiesterase 10A-Inhibitors TC-E 5005 auf die glattmuskuläre Relaxation der humanen Prostata. Es werden bereits andere Phosphodiesterase-Inhibitoren erfolgreich in der medikamentösen Therapie der LUTS eingesetzt, so dass weitere Forschungsergebnisse zu Phosphodiesterasen zu einer möglichen Optimierung der Behandlung der LUTS führen könnten.

1.2 Anatomie

1.2.1 Lage

Die Prostata liegt vollständig im Extraperitonealraum ohne jeglichen Kontakt zum Peritoneum zu haben, genauer im Spatium extraperitoneale pelvis [16]. An der Prostata lässt sich eine Basis, die nach proximal gerichtet und mit dem Harnblasenboden verwachsen ist, von der kaudal gelegenen Apex unterscheiden [2, 17]. Durch die Verwachsung mit dem Harnblasenboden wird der proximale Anteil der Urethra von der Prostata ringförmig umschlossen [1, 2]. Die ringförmige Ummantelung der Urethra durch die Prostata ist von entscheidender Bedeutung sowohl für das Verständnis als auch die Entstehung des Benignen Prostatasyndroms [2].

Am Beckenboden grenzt der kaudale Abschnitt der Prostata lateral dem M. levator ani an, wobei ihre Apex zum Teil durch den Hiatus urogenitalis verläuft und somit Kontakt zum M. transversus perinei profundus hat [1, 2, 18]. Dorsal der Prostata befindet sich die Fascia rectoprostatica, welche die Prostata von dem Rectum trennt [1, 2]. Nur getrennt durch diese Faszie besteht eine enge topographische Beziehung zwischen Prostata und Rektum, so dass die Prostata mit Einführen des Fingers in das Rektum ertastet werden kann [1, 2]. Die sogenannte digital rektale Untersuchung stellt eine einfache und schnelle Untersuchungsmethode dar, die erste Hinweise auf eine Veränderung im Prostatagewebe liefern kann [2, 16, 19]. Getrennt durch einen kleinen Zwischenraum, liegt ventral der Prostata die Symphyse. Die Prostata wird mittels einer Bindegewebsverstärkung, die durch diesen Zwischenraum zieht, ventral an der Symphyse befestigt [1, 2].

1.2.2 Makroskopischer Aufbau

Die physiologische Größe der Prostata ist ungefähr mit der einer Esskastanie zu vergleichen. Die genauen Maße betragen in der Länge etwa 3 cm, in der Breite 4 cm und in der Dicke ebenfalls 4 cm. Ihre Masse beträgt ca. 20 g, wobei diese je nach Alter und Erkrankung stark variabel ist [1, 2]. Makroskopisch kann man zwei Seitenlappen sowie einen Hinter – und Vorderlappen voneinander unterscheiden. Die beiden Seitenlappen Lobus dexter und Lobus sinister werden dorsal über den Lobus medius und ventral über den Isthmus prostatae miteinander verbunden [1, 2]. Besondere klinische Relevanz kommt dem zonalen Aufbau der Prostata zu, dessen Einteilung histologisch erfolgt [4, 20].

Die gesamte Prostata wird von einer derben fibromuskulären Kapsel, der Capsula prostatica umgeben [1, 2, 16, 18]. Die Prostata selbst umgibt wiederum den proximalen Abschnitt der Urethra, wodurch dieser Abschnitt die Bezeichnung Pars prostatica urethrae bekommt [2]. Dorsal der Prostatabasis dringen die Ausführungsgänge der Bläschendrüsen und die Samenleiter in die Prostata und verbinden sich dort zu den Ductus ejaculatorii, die die Prostata durchziehen um dann in die Urethra zu münden [1, 2, 16, 18]. Die Mündungsstelle ist nicht eben, sondern hügelartig aufgeworfen, weshalb diese Colliculus seminalis genannt wird [1, 2]. An dieser Stelle ist die Urethra leicht abgknickt, so dass der Samenhügel ebenfalls als Orientierungsstruktur genutzt und anhand dessen die Prostata in einen proximalen und distalen Abschnitt gegliedert wird [4].

1.2.3 Mikroskopischer Aufbau

Neben den Ductus ejaculatorii, die am Colliculus seminalis in die Urethra münden, münden seitlich dessen etwa 15 - 20 Ausführungsgänge der Prostata, Ductus prostatici, die ihren Ursprung in 30 – 50 tubuloalveolären Einzeldrüsen finden, in die Pars prostatica der Urethra [1, 4, 20]. Die Mündungsstelle wird genauer Sinus prostaticus genannt, da die Urethra an dieser Stelle eine Erweiterung aufweist [20].

Die tubuloalveolären Einzeldrüsen sind von einem bindegewebigen Stroma umgeben, das typischerweise einen hohen Anteil an glatter Muskulatur enthält und mit der derben fibromuskulären Kapsel verbunden ist [4]. Mit Kontraktion der Muskulatur wird die Emission des Prostatasekrets in die Urethra unterstützt [4]. Je nach Aktivitätszustand können sich die Drüsenlumina und das Epithel sehr voneinander unterscheiden [4].

Grundsätzlich handelt es sich um ein zwei – bis mehrreihiges Epithel, dessen Zellen ihre Höhe an die sekretorische Aktivität anpassen und somit von flach bis prismatisch alle Formen annehmen können [4, 20]. Dies wirkt sich wiederum auf die Weite der Drüsenlumina aus, sodass Drüsengänge von unterschiedlichem Durchmesser, die teilweise unregelmäßige Falten aufweisen, in der Prostata zu sehen sind [4, 20]. Gerade in den sekretorisch hochaktiven Epithelzellen lassen sich mikroskopisch viele Granula die das Prostatasekret beinhalten, erkennen [20]. Das Epithel erfährt eine ständige Zellerneuerung ausgehend von an der Basalmembran liegenden Basalzellen [20]. Abgestorbene Zellen schilfern ab und können bei Mischung mit Sekretbestandteilen zu Konkrementen verhärten [4]. Es entstehen Prostatasteine, die sich im Lumen der Drüsenalveolen befinden und bis zu 2 mm groß werden und somit bereits makroskopisch ersichtlich werden können [1, 4, 20].

Wie bereits schon erwähnt, erfolgt die für die Klinik wichtigste Einteilung der Prostata nach histologischen Aspekten in unterschiedliche Zonen [4]. Die Zonen zeigen ein unterschiedliches Bild ihrer Gewebzusammensetzung und des Aussehens ihrer Drüsen [4]. Außerdem werden einige Erkrankungen primär mit einer der Zonen assoziiert, so dass die Vermutung aufkommt, dass die einzelnen Zonen unterschiedliche Anfälligkeiten für verschiedene Erkrankungen vorweisen [4].

Die bekannteste zonale Einteilung erfolgt nach den Kenntnissen von McNeal in folgende drei verschiedene Zonen [4, 21]:

- **Periurethrale Zone:** Die periurethrale Zone auch Mantelzone genannt, umgibt ringförmig die Pars prostatica der Urethra, proximal des Colliculus seminalis [1, 4, 20]. Hierbei handelt es sich um einen sehr schmalen Gewebeabschnitt, der somit die kleinste eingeteilte Zone darstellt [1, 4]. Die hier vorhandenen Drüsen stammen ursprünglich aus Urethra-eigenen Drüsen [1, 4]. Orientiert an einer anderen Einteilung befindet sich beidseits um die periurethrale Zone eine Übergangszone zwischen periurethraler und peripherer Zone, die Transitionszone genannt wird [1, 4].
- **Zentrale Zone (Innenzone):** Die zentrale Zone macht etwa 25 % des Gewebeanteils der Prostata aus [1, 4]. Sie gleicht in ihrer Form einem Keil, dessen schmale Spitze auf Höhe des Colliculus seminales endet [1]. Die Innenzone enthält die beiden Ductus ejaculatorii, die sie durchziehen und am

Colliculus seminalis in die Urethra münden [1, 4]. Das Drüsengewebe ist hier in ein Stroma mit glatter Muskulatur eingebettet [1].

- **Periphere Zone** (Außenzone): Die periphere Zone erfasst den größten Anteil des Prostatagewebes und macht somit weit mehr als die Hälfte der gesamten Organmasse aus [1, 4]. Sie umschließt im dorsalen, lateralen und kaudalen Bereich die anderen Zonen [4, 20]. Somit bleibt im ventralen Bereich der Prostata eine Zone übrig, die nach anderen Einteilungen auch als anteriore Zone bezeichnet wird [1, 4]. Hierbei handelt es sich um eine Zone, die kein Drüsengewebe enthält, sondern aus fibromuskulärem Stroma besteht [1, 4, 16].

1.2.4 Gefäßversorgung und Innervation

Die arterielle Versorgung der Prostata findet aus verschiedenen Abgängen der A. iliaca interna statt [16, 18]. Die A. iliaca interna selbst entspringt aus der Bifurkation der A. iliaca communis im Becken in die A. iliaca externa und interna, wobei die A. iliaca externa hauptsächlich für die Versorgung des Beins zuständig ist und die A. iliaca interna für die Versorgung der Becken- und äußeren Geschlechtsorgane [18, 22]. Nach der Bifurkation teilt sie sich in einen vorderen und hinteren Hauptstamm, von denen wiederum viele Äste abgehen, um zu ihren Zielorganen zu ziehen [18, 22]. In der Regel verläuft die arterielle Versorgung der Prostata über die A. vesicalis inferior und die A. rectalis media, die kleine Rami prostatici an die Prostata abgeben [1, 18]. Dabei ist die Reihenfolge und somit auch der Verlauf der einzelnen Abgänge variabel, so dass auch alternative Versorgungsmuster vorliegen können [17, 18]. Demnach können weitere arteriell versorgende Abgänge aus der A. vesicalis superior und der A. obturatoria stammen [17]. Auch die A. pudenda interna kann Äste zu der kaudal gelegenen Apex der Prostata abgeben [17].

Der venöse Abfluss der Prostata erfolgt durch sogenannte Venenplexi, die Geflechte aus vielen kleinen venösen Gefäßen darstellen [1, 18]. Hierbei handelt es sich vor allem um den Plexus venosus prostaticus, der sowohl für den Abfluss des Blutes der Prostata als auch der Penisschwellkörper zuständig ist [1, 18]. Dieser steht wiederum mit dem Plexus venosus vesicalis in Verbindung, der das Blut der Blase und aller akzessorischen Geschlechtsdrüsen aufnimmt [1, 18]. Von dem Plexus venosus vesicalis aus gelangt das Blut über die V. iliaca interna nach Zusammenführung mit der V. iliaca externa in die V.

iliaca communes und im Anschluss in die V. cava inferior, die das Blut letztlich in den rechten Vorhof führt [1, 18].

Der Plexus venosus prostaticus steht nicht nur mit dem Plexus venosus vesicalis, sondern auch mit dem venösen Abfluss der Wirbelsäule in Verbindung, so dass es nicht verwunderlich ist, dass häufig Wirbelsäulenmetastasen bei Patienten mit einem primären Prostatakarzinom entdeckt werden [18].

Grundsätzlich gilt, dass die Lymphe über Lymphgefäße und Lymphknotenstationen entlang der Gefäßstraßen drainiert wird. Die Lymphgefäße beginnen blind in der Peripherie und gelangen über die vielen Lymphknoten letztlich zu den beiden Venenwinkeln, die von den Vv. jugularis und den Vv. subclaviae gebildet werden. Dort wird die Lymphe wieder dem Blutkreislauf zugeführt [1]. Die Drainage der Lymphe der Prostata erfolgt hauptsächlich über die Nodi lymphoidei iliaci interni [1, 18]. Dies kann zum einen über eine direkte Drainage und zum anderen über zwischengeschaltete Lymphstationen wie den Nodi lymphoidei sacrales geschehen [1, 18].

Die akzessorischen Drüsen des Mannes und somit auch die Prostata werden über ein Geflecht aus vegetativen Nervenfasern, dem Plexus hypogastricus inferior versorgt [1, 18]. Dieses Geflecht enthält sowohl sympathische als auch parasympathische Fasern, die ihre Ursprünge in unterschiedlichen Rückenmarkssegmenten finden [1, 18]. Aus dem Plexus hypogastricus inferior entspringen weitere Nervengeflechte, die im Verlauf zu den einzelnen Organen ziehen [1, 18]. Somit wird die Prostata letztlich von dem Plexus prostaticus versorgt, der aus dem Plexus hypogastricus inferior stammt [1, 18].

1.3 Physiologie der Prostata

Die Funktionen der Prostata lassen sich grob in zwei Aufgabenfelder unterteilen. Zum einen die sekretorische Funktion, die unter anderem der Mobilisierung der Spermien und der vollständigen Zusammensetzung des Seminalplasmas dient und zum anderen die motorische Funktion, die die Entleerung der Prostata zu Beginn der Emission sichert [5].

1.3.1 Sekretproduktion

Das Sperma setzt sich aus dem korpuskulären Anteil (Spermatozoen) und diversen Sekreten zusammen, wobei der flüssige Anteil auch Seminalplasma genannt wird [4,

20]. Erst im Seminalplasma erlangen die Spermatozoen ihre Beweglichkeit [4, 20]. Die Prostata produziert ein dünnflüssiges, schwach saures Sekret (pH 6,4), das ca. 30 % zum Volumen des Ejakulats beisteuert [4]. Dieses Sekret enthält die Mehrheit der Spermatozoen und das in der urologischen Diagnostik wichtige Protein, das Prostata-spezifische Antigen (PSA) [4]. Physiologischerweise dient diese Protease der Verflüssigung des koagulierenden Ejakulats, indem es das Protein Semenogelin spaltet [4, 20]. Somit befreit sie die Spermien aus dem Koagulum und ermöglicht ihnen die freie Bewegung [4]. Zudem enthält es Zitronensäure, Prostaglandine, das Polyamin Spermin, Zink und Immunglobuline [20]. Weiterhin bleibt die genaue Rolle dieser Sekretbestandteile unklar, man kann sie lediglich in grobe Aufgabenfelder einteilen. Man geht zum Beispiel davon aus, dass zwischen dem Zink und dem Testosteronmetabolismus eine Verbindung besteht oder die Prostaglandine gewisse Auswirkungen auf den Uterus der Frau haben [20].

Das Sekret der Prostata geht bei der Ejakulation dem leicht alkalischen, viskösem Sekret der Bläschendrüsen voraus [4, 20]. Das Sekret der Samenbläschen macht ca. 60 - 80 % des Ejakulats aus [20]. Es enthält Nährstoffe wie Proteine und Fructose, um die Spermatozoen mit Energie zu versorgen und somit ihren Erhalt zu gewährleisten [20]. Das Gesamtejakulat hat ein Volumen von ca. 3 - 4 ml und enthält 200 - 300 Millionen Spermatozoen [4, 20]. Der endgültige pH-Wert beträgt 7,2 - 7,8 und ist Voraussetzung für eine adäquate Bewegung der Spermatozoen im primär sauren, Spermien-lähmenden Vaginalmilieu [4].

1.3.2 Sekretemission

Dem Vorgang der Sekretemission muss zwangsläufig eine Erektion hervorgehen. Diese wird durch efferente parasympathische Impulse über die Nn. erigentes aus den sakralen Rückenmarksegmenten und der daraus folgenden Dilatation der Arteriolen des Schwellkörpers ausgelöst [23]. Nach Erreichen einer bestimmten Erregungsschwelle gelangen die Erregungen vom Sakralmark aufsteigend in das Lendenmark zum Ejakulationszentrum, wo sie auf sympathische Fasern umgeschaltet werden [23]. Diese vermitteln eine Kontraktion der glatten Muskulatur von Nebenhoden, Ductus deferens, Prostata und Samenblasen und ermöglichen so die Beförderung deren Sekrete in die Pars prostatica der Urethra [23]. Die Emission gilt somit als abgeschlossen.

1.3.3 Ejakulation

Unmittelbar auf die Sekretion folgt die Ejakulation, bei der die Entleerung des Sekrets in die proximale Urethra eine Dehnung der Urethrawand hervorruft, die wiederum reflektorisch zur Erregung der perinealen Muskulatur führt [23]. Auf die Erregung folgt die Ejakulation in 3 - 10 rhythmischen Kontraktionen [23]. Zeitgleich kommt es zu einer Kontraktion der proximalen Urethra, was zum einen eine retrograde Ejakulation in die Harnblase und zum anderen eine Beimengung von Harn zum Ejakulat verhindert [1, 23].

1.4 Benigne Prostatahyperplasie

Die Erkrankungen der Prostata können in zwei große Gruppen eingeteilt werden. Zum einen die Gruppe der malignen Erkrankungen, wie das Prostatakarzinom und zum anderen die Gruppe der benignen Erkrankungen wie die Prostatitis und die Benigne Prostatahyperplasie. Die Prostatitis ist hierbei eher eine Erkrankung des jüngeren Mannes (18 – 40-jährigen), wohingegen sowohl die BPH als auch das Prostatakarzinom Erkrankungen des Mannes in der 2. Lebenshälfte (Alter > 40 Jahre) darstellen [24, 25]. Da sich diese Arbeit mit der glattmuskulären Kontraktion der humanen Prostata bei Patienten mit BPH beschäftigt, wird nachfolgend der Fokus auf das Krankheitsbild der Benigen Prostatahyperplasie (BPH) gesetzt und nicht weiter auf das Prostatakarzinom oder die Prostatitis eingegangen.

Die benigne Prostatahyperplasie ist der häufigste nicht bösartige Tumor und eine der häufigsten Erkrankungen des älter werdenden Mannes [5, 6]. Mit dem demographischen Wandel, den wir in Deutschland erleben, wird die Anzahl an betroffenen Männern und die daraus resultierende finanzielle Belastung des Gesundheitssystems voraussichtlich noch weiter steigen [13].

1.4.1 Definition

Bei der Erkrankung der Benigen Prostathyperplasie handelt es sich um eine rein histologische Diagnose, die erst postoperativ bzw. postmortal nach mikroskopischer Begutachtung des Gewebes gestellt werden kann [7]. Um eindeutigere Definitionsverhältnisse zu schaffen, wurde die neue Bezeichnung der „pBPH“, das heißt pathologisch histologische Benigne Prostatahyperplasie, orientiert am TNM-System, eingeführt [19].

Die pathologisch histologischen Veränderungen betreffen vor allem die Transitionalzone, zum Teil aber auch die Periurethralzone der Prostata und liegen dem gutartigem Wachstum, genauer der knotigen Hyperplasie, sowohl der Stroma- als auch der Drüsenzellen zugrunde [4, 7, 20]. Auf Grund der Hyperplasie in den einzelnen Zonen kann es zu einer Vergrößerung der gesamten Prostata kommen. Jedoch ist hier zu erwähnen, dass eine Hyperplasie nicht zwangsläufig mit einer Vergrößerung des gesamten Organs einhergehen muss. So wird berichtet, dass lediglich 50 % der an einer pBPH erkrankten Männer ebenso an einer Prostatavergrößerung („benign prostatic enlargement“, BPE) leiden [7]. Die Annahme, dass von der Ausprägung der Prostatavergrößerung kausal auf die schwere der Symptomatik des Patienten geschlossen werden kann, ist somit ein Trugschluss.

Die Blasenauflassobstruktion („bladder outlet obstruction“, BOO) definiert sich durch eine mechanisch bedingte Harnröhrenverengung, die auf dem Boden verschiedener Ursachen zustande kommen kann [7]. Wird diese durch eine vergrößerte Prostata bei BPH ausgelöst, so spricht man von einer benignen Prostatapobstruktion („benign prostatic obstruction“, BPO) [7]. Jede dieser Erkrankungen bietet ein breites Spektrum an Krankheitssymptomen, die den unteren Harntrakt betreffen, die unter dem Begriff der LUTS („lower urinary tract symptoms“) zusammengefasst werden. [7].

Der Begriff Benigne Prostatapyperplasie wird zudem im deutschsprachigen Raum immer mehr durch die Bezeichnung Benignes Prostatasyndrom (BPS) ersetzt, das einen Symptomkomplex bestehend aus LUTS, BPE und BPO beschreibt. [7, 19]. Dabei können die einzelnen Komponenten unterschiedlich stark ausgeprägt sein, und grundsätzlich dürfen untereinander keine kausalen Schlussfolgerungen gezogen werden [7].

Mit der Entstehung einer neuen Terminologie wurde somit die Definition der BPH überarbeitet. Wo man sie früher für die Beschreibung mehrerer Symptome eingesetzt hat, stellt sie jetzt eine rein histologische Diagnose dar [7]. Nachfolgend wird deshalb sowohl über die BPH selbst, als auch über den Symptomkomplex BPS berichtet.

1.4.2 Epidemiologie

In den achtziger Jahren publizierte Ergebnisse einer Autopsiestudie zeigten, dass die Prävalenz der Benigen Prostatapyperplasie mit zunehmendem Alter steigt, und dass etwa 90 % der über 90-jährigen autopsierten Männer von einer BPH betroffen waren

[26]. Durch den demographischen Wandel und der daraus resultierenden Zunahme der älteren Bevölkerungsschicht ergibt sich eine hohe Anzahl an Betroffenen, wodurch sich die BPH unter die Volkskrankheiten eingliedern lässt [27, 28].

Obwohl man versucht hat, durch die neuen Definitionen mehr Klarheit in der Terminologie zu schaffen, herrscht international trotz alledem keine einheitliche Begriffsnutzung. So existieren zwar mehrere internationale Studien zur Epidemiologie des BPS und seiner Teilkomponenten, jedoch unterscheiden sich die erhobenen Daten teilweise stark durch die abweichende Definition der Begriffe voneinander [28].

In Herne, einer Stadt in Nordrhein-Westfalen, wurden in einer groß angelegten Studie epidemiologische Daten zum Benignen Prostatasyndrom gesammelt [7]. Hierbei handelte es sich um eine repräsentative prospektive Longitudinalstudie, die Daten von Männern, die sich zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr befinden, erfasste. [7]. Dafür erhielt eine Gruppe aus männlichen Probanden, die den Studienkriterien entsprochen haben, einen ausführlichen Fragebogen zu Miktionsbeschwerden. Aus der Gruppe der Probanden, die den Fragebogen korrekt ausgefüllt haben, wurden wiederum zufällig eine Vielzahl an Männern ausgewählt, die zu einer klinischen Untersuchung eingeladen wurden. Auf dem Boden der Ergebnisse, die diese Studie hervorgebracht hat, haben sich folgende Hochrechnungen auf die gesamte deutsche Bevölkerung ergeben: demnach sind in Deutschland rund 5 Millionen Männer an einer behandlungsbedürftigen LUTS, 3,2 Millionen an einer BPE und 2,1 Millionen an einer BPO erkrankt [7].

1.4.3 Ätiologie

Neben dem Menschen besitzen alle männlichen Säugetiere ebenfalls eine Prostata, wobei nur der Mensch und wenige andere Tiere wie der Hund und der Hamster von einer BPH betroffen sein können [27]. Wieso nur diese aufgezählten Untergruppen eine BPH entwickeln können und wie es grundsätzlich zur Entstehung der BPH kommt, ist nach wie vor noch ungeklärt [27]. Jedoch gibt es einige Hypothesen, die Grundbausteine für das Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung legen. Unter anderem wird die Rolle des Stromas bei chronischer Entzündung, die Wirkung der Steroidhormone und der Einfluss genetischer Faktoren diskutiert [27]. Aufgrund der unbekanntes Ätiologie kann nur symptomorientiert therapiert und schwer Präventionsmaßnahmen empfohlen bzw. eingeführt werden [27].

Dass die Steroidhormone Testosteron, Dihydrotestosteron und Östrogen bei der Pathogenese der BPH eine wichtige Rolle spielen, ist weitgehend unumstritten [6, 27]. So ist es Männern, die vor dem Einsetzen der Pubertät kastriert worden sind oder an einer Erkrankung leiden, die mit einem 5α Reduktasemangel einhergeht, nicht möglich eine BPH zu entwickeln [27, 29, 30].

Bei dem Protein 5α Reduktase handelt es sich um ein Enzym, das die Reduktion des Testosterons in das zum Androgenrezeptor hochaffine Dihydrotestosteron katalysiert [6]. Bisher sind zwei Isoenzyme der 5α Reduktase bekannt, der Typ 1, der vornehmlich in Leber und Haut und der Typ 2, der hauptsächlich in den Androgenzielorganen vorkommt [30]. In den luminalen Epithel- und Stromazellen der Prostata werden beide Isoformen exprimiert, wobei die 5α Reduktase vom Typ 2 hauptsächlich für die Synthese des Dihydrotestosterons verantwortlich gemacht wird [30, 31].

Das Hormon Testosteron gelangt per Diffusion ins Zellinnere und wird dort entweder von dem bereits vorgestellten Enzym 5α Reduktase zu DHT reduziert oder über andere enzymatische Schritte zu biologisch inaktiven Produkten metabolisiert [29, 32]. Das Hormon DHT bindet nun an den sich im Zytosol befindenden Androgenrezeptor und aktiviert ihn durch diesen Vorgang [29]. Der Komplex bestehend aus DHT und dem Androgenrezeptor wandert in den Zellkern und kann dort wiederum an spezielle DNA Regionen binden und somit die Proteinbiosynthese beeinflussen, wodurch letztlich das Zellwachstum reguliert werden kann [29].

Der DHT-Androgen-Rezeptor-Komplex kann ebenso Wachstumsfaktoren aktivieren, die wiederum die Zellproliferation regulieren [5]. Unter ihnen befinden sich sowohl solche, die die Zellproliferation fördern als auch solche, die diese hemmen können [5]. Sie sind somit wichtig für das Gleichgewicht zwischen Zellwachstum und Zelluntergang [5]. In der Ursachenfindung der BPH werden vor allem die Wirkungen der Wachstumsfaktoren „epidermal growth factor“ (EGF), „transforming growth factor – alpha“ (TGF alpha) und „insulin-like growth factor“ (IGF) diskutiert [33, 34]. In einer von Pollan et al. veröffentlichten Studie wurde einer Gruppe von Mäusen über einen bestimmten Zeitraum kontinuierlich physiologische Dosen von Sexualsteroiden appliziert und im Nachhinein die Prostata histopathologisch ausgewertet [34]. Es zeigte sich, im Vergleich zur Kontrollgruppe, unter anderem ein signifikant erhöhter Nachweis von EGF, was die Vermutung unterstützt, dass die Wechselwirkungen zwischen Androgenen und Wachstumsfaktoren zur Entstehung der BPH beitragen [34].

Dies wird in der medikamentösen Therapie des BPS ausgenutzt, um mittels 5 α Reduktase Inhibitoren den DHT Spiegel in der Prostata zu senken, was wiederum zu einer Volumenminderung der Prostata führt [6, 35]. Durch diesen Effekt wird erneut die zentrale Rolle der Androgenwirkung bei Entstehung der BPH verdeutlicht. So ist aufgrund der Tatsachen, dass männliche Kastraten keine BPH entwickeln können und dass den Androgenspiegel senkende Medikamente eine Volumenabnahme der Prostata herbeiführen, die zentrale Rolle der Androgene bestätigt [6, 27, 29, 30, 35]. Nichtsdestotrotz steht der ganzen Androgenhypothese gegenüber, dass sowohl mit zunehmendem Alter der Testosteronspiegel als auch die Aktivität des für den Umwandel in das hochaktive Hormon DHT verantwortliche Enzym 5 α Reduktase im Epithel, abnimmt [27, 32].

Neben den Androgenen wird auch den Östrogenen eine Beteiligung an der Pathogenese der BPH zugeschrieben [27]. Im Gegensatz zu den Androgenen existieren Ergebnisse, die besagen, dass ein positiver Zusammenhang zwischen dem Östrogenspiegel und dem Prostatavolumen besteht [36]. So wie das Testosteron auch wird das Östrogen Östradiol intrazellulär an einen Steroidrezeptor gebunden, der wiederum in den Zellkern wandert und dort an bestimmte Regionen der DNA bindet und so die Proteinbiosynthese beeinflussen kann [27]. Hier wird besonders dem Östrogenrezeptor, genauer der Untereinheit ER- α , die besonders in Stromazellen exprimiert wird und der in den Epithelzellen exprimierten Untereinheit ER- β , eine entscheidende Funktion zugeteilt [27].

Demnach wird der Untereinheit ER- α zugeschrieben, die Entstehung von Inflammationen, Hyper- und Dysplasien zu fördern [37]. Die Untereinheit ER- β nimmt hingegen die gegenteilige Rolle ein und übernimmt apoptotische Funktionen [38]. Interessanterweise entwickeln Mäuse, denen das Gen für die Untereinheit ER- β ausgeschaltet worden ist, eine BPH, was die Vermutung entstehen lässt, dass zwischen dem Gleichgewicht der Rezeptoruntereinheiten und der Entstehung der BPH ein direkter Zusammenhag besteht [38].

Nicht nur der Effekt des gestörten Gleichgewichts der Östrogenrezeptoruntereinheiten wird diskutiert, sondern auch die mit voranschreitendem Alter entstehende Dysbalance zwischen fallendem Testosteron - und steigendem Östrogenspiegel wird als möglicher Erklärungsansatz betrachtet [32, 38].

Desweiteren wird die Wirkung von chronisch entzündeten Stromata auf die Hyperplasie der umliegenden Zellen diskutiert [27]. Hier ist die Rede von einem Prozess, der „embryonic re-awakening“ genannt wird [27]. Wie in der embryonalen Entwicklung der Prostata, sprießen hierbei aus bereits vorhandenen Drüsen weitere Gänge in das Stroma [27]. Das hyperplastische Stroma und die neu proliferierten Drüsengänge zeigen zusammen das Bild der hyperplastischen Knoten in der Prostata [27].

Als weiterer Erklärungsansatz dient die genetische Prädisposition und der geführte Lebensstil des Patienten [27]. So scheint ein direkter Zusammenhang zwischen den Bestandteilen des Metabolischen Syndroms, nämlich Diabetes, Adipositas und Hypercholesterinämie und der Entstehung einer BPH zu existieren [39, 40].

Sanda et al. konnten im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie die Beziehungen zwischen genetischer Vorbelastung und der Erkrankung an einer BPH darstellen [41]. Dafür wurden Patienten, die sich im John Hopkins Hospital in den Vereinigten Staaten einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) auf Grund einer BPH unterziehen mussten, miteinander verglichen [41]. Das Resultat war, dass junge Patienten mit einem hohen Resektionsgewicht wahrscheinlicher Verwandten ersten Grades besaßen, die ebenfalls von einer BPH betroffen waren, als die dazu passende Kontrollgruppe selben Alters [41]. Desweiteren wurde zwischen Patienten, die jünger bzw. älter als 60 Jahre waren unterschieden [41]. Demnach ist bei wahrscheinlich mehr als 50 % der unter 60-jährigen Betroffenen die BPH auf genetische Ursachen zurückzuführen [41]. Hingegen betrifft dies in der Gruppe der über 60-jährigen TUR-P Patienten lediglich 9 % der Teilnehmer [41].

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass keine der Hypothesen alleinig für die Entstehung der BPH verantwortlich gemacht werden können. Auf der anderen Seite scheint jede von ihnen für die Ätiologie essentiell zu sein. Somit ist die BPH auf keinen einzelnen Pathomechanismus zurückzuführen. Viel eher basiert sie auf multifaktoriellen Ursachen, die im gemeinsamen Wirken die Entstehung der BPH bedingen [27].

1.5 LUTS

1.5.1 Allgemeines

Die individuellen Beziehungen zwischen einer Prostatavergrößerung, Blasenauslassobstruktion und den Symptomen des unteren Harntrakts („lower urinary tract symptoms“, LUTS) ergeben den Symptomkomplex des Benigen Prostatasyndroms [7, 42]. Früher wurde für die Beschreibung dieses Symptomkomplexes der Begriff Prostatismus genutzt, der in Deutschland durch das BPS und im angloamerikanischen Raum mit „LUTS due BPH“ abgelöst wurde [28].

Mit der Distanzierung zum früher verwendeten Begriff Prostatismus hat man den Definitionsbereich erweitert, da mit LUTS nicht nur alle durch die Prostata oder durch ein anderes Organ bedingten Symptome, sondern auch krankheitsunspezifische Symptome eingenommen wurden [7]. Ebenso kann die Bezeichnung unabhängig von Erkrankungsalter oder Geschlecht des Patienten verwendet werden [7]. Im Gegensatz zur BPE und BOO, die primär eine Veränderung des Organvolumens bzw. ein einzelnes Symptom darstellen, handelt es sich bei den LUTS um eine Sammlung von vielzähligen unterschiedlichen Symptomen mit unterschiedlichen Ursachen, welche nicht nur durch die Prostata bedingt sein können [7].

1.5.2 Definition und Epidemiologie

Wie schon aus der Bezeichnung LUTS („lower urinary tract symptoms) selbst hervorgeht, fassen die LUTS jegliche Symptome des unteren Harntrakts zusammen [7]. Mit eingeschlossen sind hierbei sowohl die durch Blasenauslassstörungen hervorgerufenen obstruktiven, als auch die durch Speicherstörungen der Blase hervorgerufenen irritativen Symptome und die postmiktionellen Symptome [7, 12]. Unter den Speichersymptomen werden unter anderem folgende Krankheitsbilder zusammengefasst: eine erhöhte Miktionsfrequenz tagsüber und auch bei Nacht (Nykturie), plötzlich auftretender Harndrang und der unwillkürliche Urinverlust [17]. Die Blasenauslassstörung ist hingegen der Sammelbegriff für einen abgeschwächten oder komplett unterbrochenen Harnstrahl, das Nachträufeln von Urin nach vollendeter Miktion, das erschwerte Wasserlassen und das Restharngefühl [17].

Nach neuer Terminologie wird besonders Wert darauf gelegt, dass es sich hierbei nur um eine Reihe von Symptomen handelt, denen keine bestimmte Ursache zugrunde gelegt wird [43]. So können verschiedene Ursachen ein und das selbe Symptom

auslösen [44]. Als Beispiel kann ein obstruktives Symptom aufgeführt werden. Eine durch eine mechanische Einengung ausgelöste Blasenauflassstörung kann durch eine Prostatavergrößerung aber auch ebenso durch eine Urethrastriktor bedingt sein [44]. Dies verdeutlicht, dass die LUTS unabhängig von Ursachen lediglich die korrekte Bezeichnung für bestimmte Symptome darstellt.

Ein Großteil der Männer, die von einer BPS betroffen sind, suchen primär wegen den mit LUTS einhergehenden Beschwerden ihren Arzt auf [7, 45, 46]. Besonders die Speicherstörungen scheinen die Lebensqualität teilweise so stark zu beeinträchtigen, dass die Patienten unter dem hohen Leidensdruck psychische Probleme, von Depressionen bis zur völligen sozialen Isolation, entwickeln können [12]. Den Forschungsergebnissen von Eckhardt et al. zufolge sind die am häufigsten auftretenden Symptome folgende: ein schwacher Harnstrahl, hohe Miktionsfrequenz und plötzlich auftretender Harndrang [47]. Der plötzliche Harndrang zählt auch neben dem Harnverhalt und nächtlichem Wasserlassen zu den von Patienten am lästigsten empfundenen Symptomen [47].

Laut der bereits oben vorgestellten Herner Longitudinalstudie befinden sich unter den > 50-jährigen Männern 5 Millionen Betroffene, die an einer behandlungsbedürftigen LUTS leiden [7]. Eine weitere Studie, die mit Probanden aus Deutschland, Italien, Kanada, Schweden und England durchgeführt worden ist, liefert weitere Daten zur Epidemiologie der LUTS [48]. Hierfür wurden in den genannten Ländern 19165 Männer und Frauen > 18 Jahre telefonisch kontaktiert und ihnen gezielte Fragen zu ihrem Miktionsverhalten gestellt [48]. Die LUTS wurden in die Kategorien Speichersymptome, Blasenauflassstörungen und in postmiktionelle Symptome aufgeteilt [48]. Daraus resultieren folgende Ergebnisse: 59,2 % der Frauen und 51,3 % der Männer gaben an Speicherstörungen zu haben, von Blasenauflassstörungen waren 25,7 % der Männer und 19,5% der Frauen betroffen und über postmiktionelle Beschwerden klagten 16,9 % der Männer und 14,2 % der Frauen [48]. Die Prävalenz aller genannten Symptome stieg in der männlichen Population mit Zunahme des Alters, besonders betroffen ist die Population der > 60 - jährigen [48].

1.5.3 Ätiologie

Zwar soll im klinischen Alltag die Diagnosestellung LUTS unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache erfolgen, jedoch erweist es sich für die Therapie als vorteilhaft, wenn man die Ursache einer Erkrankung kennt. So kann man, wenn es die

entsprechenden Möglichkeiten gibt, nicht nur das Symptom selbst behandeln, sondern den Auslöser beheben.

Die Symptome des unteren Harntraktes sind selten auf eine einzelne Ursache zurückzuführen, sie sind eher multifaktorieller Genese [45]. Trotzdem werden hier im folgenden die häufigsten Ursachen aufgeführt, um ein Verständnis für die Pathogenese der LUTS zu erlangen [45]. Außerdem handelt es sich bei den ausgewählten Ursachen, um jene, die den Großteil der Patienten betreffen [45].

Jegliche Behinderung des Harnabflusses im unteren Harntrakt, sei es durch Verlegung oder durch eine Einengung, kann die Ursache für eine Blasenauslassstörung darstellen [49]. Eine der häufiger aufgeführten Ursachen ist die Benigne Prostataobstruktion („benign prostatic obstruction“, BPO) [7]. Hierbei ist darauf zu achten, dass nicht unbedingt ein kausaler Zusammenhang zwischen Prostatagröße, Grad der Obstruktion und Schwere der Symptomatik besteht [50]. Man würde meinen, dass ein großes Prostatavolumen eine starke Obstruktion und somit auch große Beschwerden auslösen würde, doch dies ist nicht zwangsläufig der Fall. Patienten mit einem großen Prostatavolumen können durchaus beschwerdefrei sein, im Gegensatz zu Patienten, die trotz kleiner Prostata unter den erheblichen Beschwerden ihrer starken Obstruktion leiden [8]. Trotzdem kann der Obstruktion der Urethra durch die Prostata, eine durch die benigne Prostatahyperplasie verursachte BPE zugrunde liegen [9, 10].

Es sind bezüglich der BPO zwei Pathomechanismen bekannt [9]. Zum einen ist die Rede von einer statischen Komponente, die durch die Volumenzunahme und der daraus folgenden Einengung der Urethra charakterisiert ist [9, 11]. Zum anderen spricht man von der dynamischen Komponente, die sich mit der glattmuskulären Tonuszunahme der Prostata auszeichnet [9, 11]. Folge ist eine Durchmessererminderung der Urethra und eine daraus resultierende Widerstandserhöhung, die mittels höherer Drücke der Blase und mit Einbusen der Urinflussrate zu überwinden versucht wird [9, 10].

Diese beiden bekannten Pathomechanismen spielen eine entscheidende Rolle bei der Therapie der BPO [9]. Auch für diese Arbeit, bei der es um die Senkung des glattmuskulären Tonus mit neuen experimentellen Strategien geht, ist die dynamische Komponente der BPO von enormer Bedeutung.

Die irritativen Symptome, die sich bei Speicherstörungen zeigen, können durch eine überaktive Blase („overactive bladder“, OAB) zustande kommen [9]. Die Symptome der OAB haben häufig eine verstärkte Blasenmuskelaktivierung („detrusor

overactivity“, DO) als Ursache, wobei es zu unwillkürlichen Kontraktionen in der Blase kommt [9, 10]. Den Grund für die verstärkte Detrusoraktivität scheint man wiederum von einer teilweise stattfindenden cholinergen Denervierung der Blasenmuskulatur, was zur Konsequenz hat, dass die einzelnen Muskelzellen sich untereinander funktionell neu organisieren und einer gleichzeitig einhergehenden Sensibilisierung der Muskarinrezeptoren auf ihren Transmitter Acetylcholin, herleiten zu können [51-53]. Es sind insgesamt 5 Muskarinrezeptor-Subtypen bekannt, wobei dem Subtypen 3 eine besondere Rolle in der Blasenkontraktion zugeschrieben wird, obwohl der M2 Subtyp allen anderen Rezeptor-Subtypen in der Anzahl überlegen zu sein scheint [54-56].

1.5.4 Stadieneinteilung und Komplikationen

Die LUTS werden entsprechend ihrem Schweregrad in folgende drei Stadien nach Alken eingeteilt:

– Stadium 1: Reizstadium

Dieses Stadium ist sowohl durch obstruktive Beschwerden wie ein abgeschwächter Harnstrahl als auch durch irritative Symptome wie vermehrten Harndrang und eine gesteigerte Miktionsfrequenz gekennzeichnet [5, 57]. Wie bereits weiter oben berichtet, führen bereits diese Symptome zu Beeinträchtigungen der Lebensqualität [12]. Die Beschwerden können eventuell medikamentös oder mittels Phytotherapie behandelt werden, jedoch herrscht in diesem Stadium keine unbedingte Behandlungsbedürftigkeit [49].

– Stadium 2: Restharnstadium

Die bereits im Reizstadium vorhandenen Symptome verstärken sich und es kommen weitere Beschwerden hinzu [5]. Die vorhandenen Kompensationsmechanismen, wie die trabekelartige Hypertrophie des Detrusors mit Bildung von Pseudodivertikeln, um die Harnblasenfunktionen aufrecht erhalten zu können, werden immer mehr ausgeschöpft [5]. Es kommt zu einer beginnenden Dekompensation, die zur Folge hat, dass die Blase nicht adäquat entleert werden kann und Restharmengen von etwa 100 – 150 ml in der Blase zurückbleiben [5, 57]. Die Betroffenen erreichen einen Zustand, in dem sie medikamentös behandelt werden sollten [49].

– Stadium 3: Dekompensationsstadium

Zusätzlich zu den in den anderen beiden Stadien vorhandenen Beschwerden kommt es nun zu einer chronischen Harnretention [49]. Es verbleiben mehr als 150 ml Restharn in der Blase [49]. Die Blase dekompensiert unter den großen Restvolumina, denen sie kontinuierlich ausgesetzt ist [49, 57]. Dies zeigt sich in einer Überdehnung der Blase, die mit einer Überlaufblase und unwillkürlichem Harnverlust oder mit einem totalen Harnverhalt einhergehen kann [5, 57]. Durch die sich rückstauende Flüssigkeit in die oberen Harnwege und in die Niere kommt es zu einer Dilatation [5]. Im schlimmsten Falle resultiert eine Nierenfunktionstörung, die bis zur Urämie und zur Dialysepflichtigkeit führen kann [57]. Es muss umgehend eine Volumenentlastung der Blase erfolgen, weitere therapeutische Maßnahmen können daraufhin folgen [49].

1.5.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung des BPS mit LUTS und die Beurteilung der Ausprägung der Beschwerden sollte nach vorgegebenen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie erfolgen [58]. Es stehen eine große Bandbreite an unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und Gerätschaften zur Verfügung [59]. Dabei unterscheidet man Untersuchungen, welche notwendigerweise bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine BPS durchgeführt werden sollten, von denen, die nur dann Gebrauch finden, wenn die Basisdiagnostik zur Erstellung einer Diagnose nicht ausreichend ist oder besondere Fragestellungen entstehen [59].

Den Beginn jeder guten Diagnostik stellt, soweit es die Rahmenbedingungen erlauben, ein ausführlich geführtes Anamnesegespräch dar. Denn die individuell beschriebenen Beschwerden eines Patienten können erste Hinweise für seine Erkrankung und sein Krankheitsverständnis liefern [60]. Hierbei informiert man sich über die Hauptsymptome des Patienten, Begleiterkrankungen, vor allem über solche, die den Urogenitaltrakt betreffen, bereits stattgefundenen Operationen und die aktuelle Dauermedikation. Auch eine Sozial- und Familienanamnese sollte man nicht außer Acht lassen, da auch genetische Prädispositionen existieren könnten [60].

Besondere Bedeutung sollte auf eine gründliche Miktionsanalyse gelegt werden [59]. Hierfür stehen Symptom- und Lebensqualitätsfragebögen zur Verfügung, die eine standardisierte Einschätzung des Schweregrads der Beschwerden ermöglichen [59].

Etabliert hat sich hier vor allem der „internationale Prostata-Symptomen-Score“ (IPSS), der aus acht Fragen, die einen Zeitraum von den vergangenen vier Wochen erfassen, besteht [59]. Von denen beziehen sich sieben auf das Miktionsverhalten und eine auf die Lebensqualität des Patienten [60]. Die Fragen zum Miktionsverhalten umfassen folgende Themenbereiche: unvollständiges Entleeren der Blase, Miktionsfrequenz, Nykturie, Schwierigkeiten bei Beginn und im Verlauf der Miktion und Kontinenz [59]. Die Fragen zur Miktion werden nach einem Punkteschema bewertet, wobei sich die Beschwerden von 0 bis 5 verstärken. Dabei entspricht eine Gesamtpunktzahl von 0 – 7 einer milden, 8 – 18 Punkte einer moderaten und 20 – 35 Punkte für eine schwere Symptomatik [59].

Als nächstes folgt eine körperliche Untersuchung, die auch die digital-rektale Untersuchung beinhaltet [59]. Grundsätzlich sollte erst eine grobe Untersuchung mit Inspektion, Palpation, Perkussion und Auskultation des Abdomens erfolgen [60]. Bei der digital-rektalen Untersuchung ist das Hauptaugenmerk nicht auf die Größe der Prostata gerichtet, sondern eher auf ihre Konsistenz und Form [19, 59]. Denn die schmerzhafteste Palpation oder eine der nicht der Norm entsprechende Form könnten Hinweise auf eine Entzündung oder einen bösartigen Tumor geben [59]. Jedoch ist zu beachten, dass ein negatives Untersuchungsergebnis keinen Ausschluss einer Erkrankung gewährleistet [19].

Auch die Auswertung gewählter Laborparameter wie der PSA-Wert und das Kreatinin und die Untersuchung des Urins gehören zur standardmäßig durchgeführten Diagnostik [59]. Der Anstieg des Kreatinins im Blut kann auf eine Funktionsstörung der Niere hinweisen [61]. Dem können prärenale, intrarenale oder postrenale Ursachen zugrunde liegen, die mit weiterführender Diagnostik ermittelt werden sollten [61]. Grundsätzlich gilt, dass Patienten > 60 Jahre mit einem PSA-Wert, der 4 ng/ml überschreitet eine Biopsie zur histologischen Beurteilung des Prostatagewebes bezüglich maligner Veränderungen zu empfehlen ist [19, 62]. Jedoch sollte bei der Beurteilung des PSA-Wertes immer bedacht werden, dass es neben dem Prostatakarzinom und der Benigen Prostatahyperplasie noch viele weitere Ursachen für einen veränderten PSA-Wert geben kann [62, 63]. Patienten, die über einen bestimmten Zeitraum mit 5 α Reduktase-Inhibitoren behandelt wurden, können zum Beispiel verfälscht niedrige PSA-Werte vorweisen [63]. Verfälscht hohe Werte können wiederum bei Patienten mit anderen prostaticen Erkrankungen wie einer Prostatitis, nach urologischen Manipulationen im

Rahmen von Untersuchungen oder sogar bei körperlichen Aktivitäten wie dem Fahrradfahren entstehen [62, 63].

So ist unter anderem zu empfehlen, die Blutabnahme bzw. die Bestimmung des PSA-Wertes vor der rektalen Untersuchung durchzuführen, um keine verfälschten Ergebnisse zu induzieren [59]. Außerdem kommt hinzu, dass der PSA-Wert mit zunehmendem Alter ebenfalls steigt [63]. Somit kann die standardmäßige Bestimmung des PSA-Werts einen ersten Hinweis für das Vorhandensein von LUTS bei BPH liefern, sollte aber mit Bedacht der genannten Faktoren beurteilt werden [62-64]. Bei der Urinuntersuchung hingegen ist vor allem auf Zeichen für eine Blutung, die einen Hinweis auf einen Stein oder ein malignes Geschehen in der Blase liefern könnte oder auf einen behandlungsbedürftigen Infekt zu achten [59].

Daraufhin folgt die sonographische Untersuchung der Nieren, der Blase und der Prostata [19, 59]. Bei der Beurteilung der Nieren wird vor allem auf Stauungszeichen geachtet, die möglicherweise durch eine BPO bei BPS verursacht werden könnten [59]. Um den Schweregrad der Obstruktion beurteilen zu können, können zwei weitere Messungen hilfreich sein [19, 59]. Zum einen die Bestimmung der Detrusordicke, da durch die Obstruktion kompensatorisch die Harnblasenmuskulatur hypertrophiert und somit versucht mit gesteigertem Druck den erhöhten Widerstand an der Urethraenge zu überwinden. Die Bestimmung der Blasenwanddicke zählt jedoch nicht zu den obligaten Untersuchungen [59]. Zum anderen die Bestimmung der Restharmenge, die durch Blasenentleerungsstörungen zustande kommt [19, 59]. Ebenfalls sollte währenddessen auch auf Steine und Tumore geachtet werden [59]. Daraufhin folgt die Messung des Prostatavolumens [59]. Standardmäßig wird für diese Schritte eine transabdominelle Sonographie durchgeführt, wobei für die Bestimmung des Prostatavolumens ein transrektaler Ultraschall genauere Ergebnisse liefern würde [19].

Ebenfalls ein Teil der Basisdiagnostik ist die Uroflowmetrie, die zur Beurteilung des Harnflusses dient [59]. Der bedeutendste Parameter ist dabei der maximale Urinfluss (Q_{max}), der unter Berücksichtigung der ausgeschiedenen Harnmenge betrachtet werden sollte [19, 59]. Eine Mindestharmenge von > 150 ml ist notwendig, um eine korrekte Untersuchung und eine adäquate Beurteilung durchführen zu können [19]. Außerdem erlaubt keiner der einzelnen Werte eine klare Diagnosestellung, da ein abgeschwächter Harnstrahl viele Ursachen haben könnte [19]. So kann ein abgeschwächter Harnstrahl sowohl durch eine Obstruktion als auch durch eine unzureichende Detrusoraktivität

bedingt sein [19]. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolges hingegen ist die Uroflowmetrie eines der geeigneten Mittel [19].

In besonderen Fällen kann es durch verschiedene Faktoren wie komplizierte Begleiterkrankungen oder Schwierigkeiten bei der Anamneseerhebung dazu kommen, dass die Fragestellung nach den LUTS nicht endgültig geklärt werden kann [19]. Tritt solch eine Situation ein, stehen weitere diagnostische Mittel zur Verfügung [19]. Hierzu gehört die tranrektale Ultraschallbestimmung (TRUS), ein Miktionsprotokoll, die Bestimmung der Blasenwanddicke, die Urodynamik, die Urethrozystoskopie und die Urethrozystographie [65].

Mit Hilfe der TRUS kann das Volumen der gesamten Prostata und ihrer einzelnen Zonen, vor allem der für die BPH wichtigen Transitionalzone, erfolgen [19]. Besonders wenn die Durchführung einer transurthralen Resektion der Prostata (TURP) in Erwägung gezogen wird, kann die TRUS als Entscheidungshilfe herangezogen werden [19].

Die Urodynamik gehört zu den minimal-invasiven Untersuchungsmethoden, die dazu verhelfen sollen eine durch eine Obstruktion bedingte Harnstrahlabschwächung von denen abzugrenzen, die durch eine nicht ausreichende Funktion des Detrusors zustande kommen [19, 59, 66]. Hierfür werden während der Untersuchung kontinuierliche Druckmessungen bei unterschiedlichen Füllungszuständen in der Blase, mittels eines transurethralen Katheters, und im Abdomen über einen Druckmesser im Rektum durchgeführt [66]. Weitere diagnostisch wichtige Parameter können dann aus den Messergebnissen ermittelt werden [66]. Der Detrusordruck lässt sich zum Beispiel aus der Differenz zwischen intraversikalem und abdominellen Druck berechnen [66].

Die Urethrozystoskopie, die Spiegelung von Urethra und Blase und die Urethrozystographie, die Röntgenkontrastdarstellung von Urethra und Blase werden vor allem eingesetzt, um Begleiterkrankungen wie Steine, Strikturen oder Tumore als Ursache für die Entstehung der LUTS auszuschließen [59].

1.5.6 Natürlicher Verlauf

Bei dem BPS und seinen Einzelkomponenten handelt es sich um progredient verlaufende Erkrankungen [28]. Die Progression kann sich auf verschiedene Art und Weise bemerkbar machen [7]. Hierbei unterscheidet man eine symptomatische von einer klinischen Progression [7]. Die symptomatische Progression äußert sich in der

Intensivierung bereits bestehender LUTS oder durch Addition von weiteren Beschwerden, die den unteren Harntrakt betreffen [67]. Die klinische Progression hingegen zeigt sich durch die Entstehung von Komorbiditäten wie Blasensteinen und rezidivierenden Harnwegsinfekten oder durch Komplikationen wie dem akuten Harnverhalt [28, 68].

Im Rahmen einer Medikamentenstudie (MTOPOS) wurden über 3000 Probanden, die an einem BPS erkrankt waren zufällig in eine Placebo- bzw. Medikamentengruppe aufgeteilt und über einen Zeitraum von 4 – 6 Jahren mit besonderer Berücksichtigung der Progression beobachtet [67, 69]. Dabei wurde die Progression anhand folgender Kriterien definiert: ein Anstieg um mehr als 4 Punkte im „American Urological Association symptom score“, eine Entwicklung von einem akuten Harnverhalt, einer renalen Insuffizienz oder einer Inkontinenz und das Auftreten von rezidivierenden Harnwegsinfekten bzw. einer Urosepsis [69]. Unter den Patienten, die an einer Progression litten, kam es am häufigsten zu einer symptomatischen Progression, gefolgt von einem akuten Harnverhalt und Inkontinenz [69]. Lediglich eine kleine Anzahl an Männern entwickelte rezidivierende Harnwegsinfekte oder eine Urosepsis und keiner eine renale Insuffizienz [69].

Nicht jeder Patient erlebt zum selben Zeitpunkt seiner Erkrankung eine Progression oder weist die selben Beschwerden auf [67]. Es existieren Risikofaktoren, die das Voranschreiten von BPS/LUTS begünstigen können [67, 68, 70]. Demnach sind einige Patienten früher bzw. später von einer Progression betroffen [67]. Zu den Risikofaktoren zählen ein fortgeschrittenes Lebensalter > 62 Jahre, erhöhtes Prostatavolumen, erhöhter PSA-Wert, hohe Ausgangswerte im IPSS und somit eine stärkere Symptomatik zu Beginn, niedriger Harnfluss und Restharnbildung [7, 28, 67]. Mit Hilfe dieses Wissens kann jedem Patienten nach Beurteilung der vorhandenen Risikofaktoren ein individuelles Progressionsrisiko zugeteilt, Hochrisikopatienten selektiert und dementsprechend Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden [67].

1.6 Therapie von LUTS und BPS

Für die Behandlung der LUTS bzw. des BPS stehen viele unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung. Ein klar definiertes Therapieziel und eine bereits stattgefundene genaue Diagnostik nach Leitlinien ist für die Auswahl der korrekten

Therapieoption unter den vielen Möglichkeiten zwingend notwendig. Dabei muss in erster Linie vor allem abgeklärt werden, ob die Beschwerden tatsächlich mit dem BPS in Zusammenhang gebracht werden können oder ob ihnen eine andere Ursache zu Grunde liegt [7, 71].

Ziel jeder Therapie, unabhängig von dem ausgewählten Verfahren, ist zum einen die Beseitigung oder zumindest die Verbesserung der Beschwerden des Patienten und somit die Steigerung der Lebensqualität und zum anderen das Verhindern der Krankheitsprogression und der daraus möglicherweise folgenden Komplikationen [7, 72].

Neben den konservativen Therapieoptionen wie dem kontrollierten Zuwarten („watchfull waiting“), der Phytotherapie und der medikamentösen Therapie gibt es auch einige operative Behandlungsverfahren [7]. In gesonderten Situationen, wie beim Bestehen von absoluten Operationsindikationen und bei einer höhergradigen BPO, können Patienten nicht in das konservative Behandlungsprogramm aufgenommen werden. Ein operativer Eingriff ist in solchen Situationen unumgänglich [7, 71]. Folgende Punkte zählen zu den absoluten Operationsindikationen bei einem BPS:

- Niereninsuffizienz bedingt durch BPO
- Dilatation der oberen Harnwege
- Harnblasensteine
- Harnverhalte, die immer wieder auftreten
- Harnwegsinfektionen, die immer wieder auftreten
- Makrohämaturien, die konservativ nicht beherrscht werden können

Nachfolgend werden die einzelnen Therapieverfahren vorgestellt.

1.6.1 Kontrolliertes Zuwarten

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei dem BPS bzw. bei den LUTS um langsam progredient verlaufende Erkrankungen, wobei jeder Patient einen individuellen Krankheitsverlauf vorweist [28]. Dies ermöglicht wiederum für jeden Patienten eine individuelle Therapie zu planen [71]. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die zwar von LUTS betroffen sind, aber nur über leichte Beschwerden klagen. Diese können zeitweise sogar komplett nachlassen und somit können beschwerdefreie Episoden für

den Patienten folgen [71, 72]. Diese Patienten fühlen sich in ihrer Lebensqualität gar nicht bis gering eingeschränkt und sind in der Lage ihren Lebensstil zu Gunsten ihrer Gesundheit zu ändern [15, 71]. In solchen Situationen kann das Verfahren des Kontrollierten Zuwartens („watchfull waiting“) angewandt werden, da in den meisten Fällen eine medikamentöse Therapie nicht notwendig ist [45, 71].

Davon ausgeschlossen sind allerdings die Patienten, die einem hohen Progressionsrisiko unterliegen [15]. Die nicht-medikamentöse bzw. nicht-invasive Therapie erlaubt nicht, dass die Beschwerden völlig außer Acht gelassen werden können. Nichtsdestotrotz sind die LUTS fortschreitend verlaufende Beschwerden, die sich hin zur Therapiebedürftigkeit entwickeln können. Deshalb sollten regelmäßige Verlaufskontrollen erfolgen und bei Bedarf zu anderen Therapiemöglichkeiten gewechselt werden.

Außerdem wird den Patienten empfohlen bestimmte Verhaltensänderungen im Alltag vorzunehmen. Dies beinhaltet unter anderem tagsüber auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten und am Abend die Trinkmenge, um eine Nykturie nicht zu provozieren, zu reduzieren [15]. Aus demselben Grund sollten diuresefördernde Medikamente möglichst nicht am Abend eingenommen werden [15]. Des Weiteren sollte auf den übermäßigen Konsum von Alkohol und Nikotin und den Verzehr von scharfen Gewürzen verzichtet werden, da ihnen irritative Wirkungen auf die Blase zugeschrieben werden [15]. Mit dem Ausstreichen der Harnröhre kann man das Nachträufeln nach vollendeter Miktio n vermindern [15]. Zusätzlich kann man mit gezielten Übungen die Speicherfunktion der Blase trainieren [15].

1.6.2 Medikamentöse Therapie

In der medikamentösen Therapie der LUTS bzw. des BPS stehen mehrere Medikamente zur Verfügung, die wegen der multifaktoriellen Ätiologie ihre Wirkungen an unterschiedlichen Angriffspunkten entfalten. Bei den Blasenauflasstörungen stellen vor allem der gesteigerte glattmuskuläre Tonus der Prostata und das hormongesteuerte Wachstum des Prostatagewebes die Hauptangriffspunkte für die Therapie dar [73]. Neben einer rein symptomorientierten Behandlung und einem späten Einsatz der Wirkung gibt es noch weitere Probleme, die die derzeitige konservative Therapie mit sich bringt [73]. Im Folgenden werden die aktuell gängigsten Medikamente, neue medikamentöse Behandlungsansätze und die Phytotherapie vorgestellt.

1.6.2.1 Phytotherapie

Für die Behandlung mittels Phytotherapie gelten ähnliche Rahmenbedingungen wie beim Kontrollierten Zuwarten. Die Zielgruppe setzt sich aus Patienten zusammen, die milde Symptome aufweisen und darunter über eine geringe Einschränkung ihrer Lebensqualität berichten, keinem hohen Progressionsrisiko unterliegen und keine Obstruktion vorweisen [74]. In Deutschland stehen folgende Pflanzen zur Gewinnung von Phytopräparaten zur Verfügung [7, 35, 74]:

- Früchte der Sägezahnpalme
- Brennnesselwurzeln
- Kürbissamen
- Roggenpollen
- Afrikanische Pflaumenbaumrinde

Dabei bestehen bei den einzelnen Herstellern erhebliche Unterschiede in der Produktion bezüglich der angewendeten Extrahierverfahren, der Dosierung und der Kombination unterschiedlicher Extrakte [35]. Dementsprechend gestaltet sich das adäquate Vergleichen einzelner Studien schwierig [35, 74, 75]. Auch wenn einige Studien [76, 77] berichten, dass bestimmte Phytopräparate im Vergleich zur Placebo Gruppe signifikante Ergebnisse in der Symptomverbesserung, gemessen anhand des IPSS, liefern, ist der genaue Wirkmechanismus der einzelnen Stoffe nicht geklärt [15, 75].

Darüber hinaus sind keine Daten zur positiven Beeinflussung der BPS-Progression vorhanden [15]. Dies sind unter anderem die Gründe, wieso in den deutschen Leitlinien für die Therapie des BPS keine endgültigen Empfehlungen bezüglich der Phytotherapie erteilt werden [42]. Hinzukommt, dass die Kosten seit 2004 nicht mehr von den gesetzlichen Krankenkassen getragen werden [74]. Trotzdem erfreut sich die Phytotherapie in Deutschland großer Beliebtheit [35]. Ursächlich sind hierfür unter anderem milde Nebenwirkungen, die nicht häufiger beschrieben werden als in den Placebo Gruppen [7].

1.6.2.2 α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten

Die sogenannten α_1 -Blocker sind Mittel der ersten Wahl bei der Therapie von LUTS männlicher Patienten und stellen somit den derzeitigen Goldstandard dar [7, 14]. Sie können als Monotherapie oder in Kombination mit Substanzen aus anderen

Wirkstoffklassen, wie den 5α -Reduktase-Inhibitoren, eingesetzt werden [45]. Ihr Wirkmechanismus geht zum Teil bereits aus ihrem Namen hervor. Bei den prostatabedingten Blausauslassstörungs spielt neben der Obstruktion, die durch eine reine Volumenzunahme bedingt ist, auch die dynamische Komponente, die die Zunahme des glattmuskulären Tonus beschreibt, eine zentrale Rolle [7, 14].

Der Anteil an glatter Muskulatur in der humanen Prostata macht mehr als einen Drittel des gesamten zellulären Volumens aus [7, 78]. Der glattmuskuläre Muskeltonus unterliegt der Steuerung des autonomen Nervensystems [78]. Bei Aktivierung der sympathischen Ganglien kommt es zur Freisetzung des Transmitters Noradrenalin, der wiederum an die α_1 -Adrenozeptoren auf der postsynaptischen Membran bindet und über weitere Prozesse die Kontraktion der Muskulatur bewirkt [7, 78]. Die α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten („ α_1 -Blocker“) finden hier ihren Einsatz, indem sie an die Zielstruktur des Noradrenalins, an die α_1 -Adrenozeptoren binden, diese blockieren, eine Kontraktion verhindern und somit zur Relaxation der glatten Muskulatur in Prostata, in der Prostatakapsel und im Blasenhal führen [7, 78].

Durch die Relaxation nimmt der Widerstand in der Urethra ab und der Harnfluss aus der Blase in die Urethra wird erleichtert, was dem Patienten zur Symptomlinderung verhilft [78]. Interessanterweise verhilfen α_1 -Blocker nicht nur zur Besserung von obstruktiven Symptomen, sondern auch von irritativen Symptomen [78]. Ursächlich hierfür soll die Expressierung der α_1 -Adrenozeptoren nicht nur in dem Prostatagewebe selbst, sondern auch im Detrusor und im Rückenmark sein [78].

Die in Deutschland zur LUTS Behandlung zugelassenen α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten sind folgende:

- Tamsulosin
- Alfuzosin
- Terazosin
- Doxazosin
- Silodosin

Grundsätzlich gibt es bezüglich der Wirksamkeit der einzelnen α_1 -Blocker, sofern sie korrekt dosiert werden, keine Abweichungen [7]. Jedoch besitzen sie verschiedene

Nebenwirkungsprofile und unterscheiden sich somit in ihrer Verträglichkeit. Außerdem unterscheiden sie sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften und in ihrer Selektivität für die einzelnen α_1 -Adrenorezeptor-Subtypen [7, 35]. Es sind drei Subtypen, α_{1A} , α_{1B} und α_{1D} , des humanen α_1 -Adrenorezeptors bekannt, wobei der α_{1A} -Typ in der Exprimierung im Prostatagewebe dominiert [79-81]. Bei Silodosin handelt es sich um einen spezifischen α_1 -Adrenorezeptor Antagonisten, der fast nur den α_{1A} -Typ blockiert [79]. Tamsulosin blockiert neben dem α_{1A} -Typ ebenfalls geringfügig den α_{1D} -Typ [15, 79]. Alle anderen sind unspezifische α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten [15].

Einer der maßgeblichen Gründe für den verbreiteten Einsatz von α_1 -Blockern ist der schnelle Wirkungseintritt, der innerhalb von wenigen Tagen erfolgt [78]. Wobei die Ausgangssituation des Patienten hinsichtlich seines Alters, des Prostatavolumens und der Symptomstärke, quantifiziert nach dem IPSS, die Effektivität der Therapie nicht beeinträchtigt, aber auch nicht begünstigt [14]. Betrachtet man jedoch die Effizienz der Therapie auf einen langen Zeitraum hin, dann scheint ein initial kleineres Prostatavolumen (< 40 ml) bessere Ergebnisse im Therapieerfolg zu erzielen [15, 45].

Die Wirkung zeigt sich vor allem in der Reduktion der Beschwerden und der Verhinderung bzw. der Verlangsamung der symptomatischen Progression, die sich anhand des IPSS oder an objektiven Parametern wie des maximalen Harnflusses bestimmen lässt [78, 82]. Die Besserung der Beschwerden kann unter einer kontinuierlichen Weitergabe der Medikamente über Jahre aufrecht erhalten werden [7]. Auf das Risiko einen akuten Harnverhalt zu entwickeln oder sich einem operativen Eingriff unterziehen zu müssen, das Prostatavolumen selbst und den PSA-Wert haben α_1 -Blocker jedoch keinen Einfluss [7, 14, 69]. Auch auf die BOO und Restharnbildung wird nur ein geringer Effekt ausgeübt [14].

Bei der Einnahme von α_1 -Blockern können unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, abnormale Ejakulationen und Hypotension auftreten, die nach Absetzen der Medikamente wieder reversibel sind [7]. Die bereits angesprochenen Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zeigen sich zum Beispiel in der Wahrscheinlichkeit eine orthostatische Hypotonie zu entwickeln [78]. Demnach tritt diese Nebenwirkung bei den auch für die Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassenen Medikamenten Doxazosin und Terazosin häufiger auf, als bei den anderen

α_1 -Blockern, die bei der LUTS Therapie eingesetzt werden [78]. Man kann dem vorbeugend entgegenreten, indem man die empfohlene Dosis einschleichend in 1 – 2 Wochen erreicht [7, 15]. Des Weiteren sollte auf eine gleichzeitige Einnahme von Doxazosin und Terazosin mit Diuretika, β -Adrenozeptor-Antagonisten und Anti-Hypertensiva verzichtet werden, da es darunter verstärkt zu kardiovaskulären Ereignissen kommen kann [15, 83].

1.6.2.3 5 α -Reduktase-Inhibitoren

Während bei den zuvor vorgestellten α_1 -Blockern primär die Besserung der Symptomatik und die Verhinderung der symptomatischen Progression im Vordergrund standen, werden die 5 α -Reduktase-Inhibitoren vor allem bei Patienten eingesetzt, bei denen langfristig eine klinische Progressionshemmung erzielt werden soll [7, 15, 78]. Diese Form der medikamentösen Therapie wird bevorzugt für Patienten empfohlen, die ein initial höheres Prostatavolumen (> 30 – 40 ml) besitzen, da ein Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und dem Zeitpunkt des Wirkeintritts bestehen soll [15, 45, 84]. Außerdem sollte es sich hierbei um eine Langzeittherapie handeln, die mindestens > 1 Jahr beziehungsweise bei Erfolg lebenslänglich fortgeführt werden sollte [7, 15, 84].

Die in Deutschland zur Behandlung des BPS zugelassenen 5 α -Reduktase-Inhibitoren sind folgende [7]:

- Finasterid
- Dutasterid

Hinsichtlich ihrer Effektivität unterscheiden sich die Medikamente nicht voneinander [45]. Dies wird ebenfalls von der EPICS-Studie bestätigt, die keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Prostatavolumens, der Symptomatik und des Harnstrahls binnen 12 Monaten Therapie zwischen Finasterid und Dutasterid feststellen konnte [85]. Unterschiede bestehen jedoch bezüglich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften und in ihrer Selektivität für die einzelnen 5 α -Reduktase-Typen [15]. Bei Finasterid handelt es sich um einen selektiven 5 α -Reduktase-Inhibitor, der den bevorzugt in der Prostata aktiven Typ 2 hemmt [15, 85]. Wohingegen es sich bei Dutasterid um einen dualen Reduktase-Inhibitor handelt, der unselektiv beide Isoenzyme inhibiert [7, 15, 85].

Bei den 5 α -Reduktase-Inhibitoren handelt es sich um Medikamente, die in die Umwandlung des Testosterons in das hochaktive Hormon Dihydrotestosteron eingreifen [15]. Für die Katalyse der Reduktion des Testosterons zu DHT ist das Enzym 5 α -Reduktase verantwortlich, von dem zwei Subtypen, die bevorzugt in unterschiedlichen Geweben aktiv sind, bekannt sind [7, 30]. Dihydrotestosteron bildet mit dem Androgenrezeptor, der sich intrazellulär befindet, einen Komplex [6]. Dieser Komplex kann durch Bindung an die DNA die Proteinbiosynthese, die unerlässlich für die Zellproliferation in der humanen Prostata ist, steuern [29]. Kommt es nun zu einem Synthesestopp des Dihydrotestosterons, indem das für die Katalyse verantwortliche Enzym inhibiert wird, so wird in den Zellen der programmierte Zelltod, die Apoptose, eingeleitet [15]. Dies führt nicht nur zu einer Volumenreduktion der Prostata, sondern auch zu einer Reduktion des PSA-Werts um etwa 50 % [7, 45, 85]. Hierfür ist jedoch eine Therapiedauer von mindestens 6 – 12 Monaten nötig [45, 85]. Damit der PSA-Wert weiterhin für die Diagnostik des Prostatakarzinoms genutzt werden kann, sollte er mit zwei multipliziert und dann interpretiert werden [7, 45, 85].

Aus den Ergebnissen der „MTOPS“ – Studie, die die Effekte von Doxazosin, Finasterid und ihrer Kombinationstherapie mit einer Placebo Gruppe über einen Zeitraum von 4,5 Jahren verglichen hat, geht unter anderem folgendes hervor: Doxazosin senkt das klinische Progressionsrisiko signifikant um 39 % [86]. Auch die Symptome werden signifikant gesenkt [86]. Das Risiko einen akuten Harnverhalt zu entwickeln oder sich einem operativen Eingriff unterziehen zu müssen, wird ebenfalls durch Finasterid signifikant gesenkt [86]. Dies gilt auch für den 5 α -Reduktase-Inhibitor Dutasterid, dessen Effekte im Rahmen der „CombAT“ – Studie mit denen von Tamsulosin und der Kombinationstherapie aus beiden Substanzen verglichen worden sind [69].

Grundsätzlich können bei der Therapie mit 5 α -Reduktase-Inhibitoren unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, die jedoch insgesamt selten sind [7, 78]. Hierzu zählt die erektile Dysfunktion, Abnahme der Ejakulatmenge, Gynäkomastie und der Libidoverlust [7, 15].

1.6.2.4 Muskarinrezeptorantagonisten

Im Gegensatz zu den α_1 -Blockern und 5 α -Reduktase-Inhibitoren, die vor allem für die Behandlung von obstruktiven Beschwerden unter den LUTS empfohlen werden, werden

die Muskarinrezeptorantagonisten gegen irritative Symptome eingesetzt [7, 15]. Sie können jedoch nur Patienten empfohlen werden, deren LUTS ohne eine BOO einhergehen [15]. Sie entfalten ihre Wirkung indem sie die sich auf der Harnblase, dem Urothel und auf den Afferenzen befindenden Muskarinrezeptoren inhibieren [15, 45].

Physiologischerweise kommt es unter der Steuerung des vegetativen Nervensystems, genauer des Parasympathikus, zu Ausschüttungen des Transmitters Achetylcholin, der als Ligand für den Muskarinrezeptor dient und bei Bindung an den Rezeptor eine Detrusorkontraktion auslöst [7]. Bindet nun aber einer der Muskarinrezeptorantagonisten an den Rezeptor, so wird die Kontraktion inhibiert [15]. Dies verhilft zur gewünschten Reaktion, dass unkontrollierte spontane Detrusorkontraktionen verhindert werden [7, 15]. Somit kann beispielsweise eine Dranginkontinenz signifikant gebessert werden, was von einer Studie, die über einen Zeitraum von 12 Wochen in den Vereinigten Staaten für das Medikament Tolterodin durchgeführt worden ist, bestätigt wird [87].

Des Weiteren zeigen sich signifikant positive Effekte auf die Miktionsfrequenz und den starken Harndrang [15]. Besonders privilegiert scheinen hier Patienten mit einem initial niedrigeren PSA-Wert ($<1,3\text{ng/mL}$) zu sein [15, 88]. Die anfängliche Befürchtung, dass es unter der Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten gehäuft zu akuten Harnverhalten kommen könnte, hat sich nicht bestätigt [87]. Auch bezüglich des IPSS und der Lebensqualität gibt es keine signifikanten Veränderungen [15, 87].

Für die Behandlung der überaktiven Blase mit Muskarinrezeptorantagonisten stehen in Deutschland folgende Medikamente zur Verfügung [7, 15]:

- Darifenacin
- Fesoterodin
- Oxybutynin
- Propiverin
- Solifenacin
- Tolterodin
- Trospium

Hinsichtlich der Effekte liegen keine ausreichenden Daten für die einzelnen Präparate vor, trotzdem scheinen sie alle bezüglich ihrer Wirksamkeit ähnlich zu sein [7, 45]. Es werden zwar einige Nebenwirkungen, wie Obstipationen, Schwindel, Kopfschmerzen, Ejakulationsversagen und Akkomodationsstörungen mit der Einnahme von Muskarinrezeptorantagonisten assoziiert, jedoch konnte man nur die Mundtrockenheit im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikant höher beobachten [7, 15].

1.6.2.5 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Grundsätzlich greifen Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren in intrazelluläre Abbaumechanismen relaxationslimitierender Proteine ein und fördern somit die glattmuskuläre Relaxation [45]. Wie in anderen Geweben findet dieser Mechanismus auch in der Muskulatur der Blase, Prostata und Urethra statt [15, 45]. Dabei lösen sog. zyklische Nukleotide eine Relaxation der glatten Muskulatur aus [89, 90]. Diese zyklischen Nukleotide können durch Phosphodiesterasen abgebaut werden, was der Relaxation entgegenwirkt [90]. Durch eine Hemmung der Phosphodiesterasen durch Phosphodiesterase-Inhibitoren kann man also die glattmuskuläre Relaxation pharmakologisch begünstigen bzw. einleiten [90].

Beginnend mit dem Neurotransmitter Stickstoffmonoxid (NO), das durch die NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin synthetisiert wird, wird eine Kaskade von Reaktionen angestoßen, die letztendlich zur Relaxation der glatten Muskulatur führen [15, 91]. Nach ausreichender Ausschüttung von NO aus Nervenenden oder dem Endothel gelangt es per Diffusion ins Zellinnere der Muskeln und bewirkt dort die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) mittels der Guanylatzyklase [91, 92]. Das cGMP fungiert als second messenger, der Proteinkinasen und Ionenkanäle aktivieren kann, was zu einer Relaxation glatter Muskulatur führen kann [15, 91]. Phosphodiesterasen haben die Funktion cGMP zu inaktiven Formen abzubauen und somit die Signalkaskade zu unterbrechen und eine Relaxation zu verhindern [15, 92]. Werden die PDE nun durch einen PDE-Inhibitor gehemmt, reichert sich cGMP in der Zelle an und die Signalkaskade bzw. die Relaxation kann ungehindert ablaufen [92].

Die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren sind in Europa primär für die Therapie der erektilen Dysfunktion (ED) zugelassen [93, 94]. Die zur Verfügung stehenden Medikamente sind folgende:

- Sildenafil
- Tadalafil
- Vardenafil
- Avanafil

Nach ihrer Einführung zur Behandlung der ED zeichnete sich bald ab, dass PDE5-Inhibitoren sich auch positiv auf LUTS von BPS-Patienten auswirken [95-97]. Daher wurden anschließend in klinischen Studien die Effekte von Tadalafil auf LUTS von BPS-Patienten untersucht, was dann vor wenigen Jahren zur Zulassung dieses Medikaments zur Behandlung von obstruktiven Symptomen bei BPH führte [15, 45, 95]. Demnach zeigten Patienten unter der Therapie mit Tadalafil in einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen nicht nur signifikante Verbesserungen ihrer Symptomatik (IPSS), sondern auch eine signifikante Erhöhung des objektiven Parameters Q_{\max} (Harnstrahl) [95].

Kopfschmerzen, Hitzewallungen und Dyspepsie gehören zu den signifikant öfter als bei der Placebogruppe auftretenden Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren [84]. Es gibt zwar noch weitere Nebenwirkungen, die beschrieben werden, jedoch sind diese nicht signifikant gehäuft vorgekommen [84].

Die PDE5 gehört zu einer großen Gruppe an verschiedenen Phosphodiesterase Isoenzymen [98]. Nicht nur die PDE5, sondern auch die Expression weiterer PDEs wurde bereits in der Prostata nachgewiesen [15, 98]. Diese Tatsache kann als Grundlage für weitere Forschungsarbeiten hinsichtlich neuer Therapieansätze genutzt werden.

1.6.2.6 Kombinationstherapie

Die für die Monotherapie verwendeten einzelnen Wirkstoffklassen können auch kombiniert für die Therapie des BPS eingesetzt werden [7, 15, 84]. Dafür wird jeweils ein Medikament aus der Gruppe der α_1 -Blocker mit einer der anderen vorgestellten Substanzen kombiniert [7, 15, 84]. Die Kombination aus α_1 -Blockern mit 5 α -Reduktase-Inhibitoren wird routinemäßig eingesetzt (s. u.) [45, 99]. Seitdem der PDE5-Inhibitor Tadalafil für die Therapie der LUTS zugelassen wurde, werden auch Kombinationstherapien bestehend aus PDE5-Inhibitor und anderen LUTS-Medikamenten in klinischen Studien geprüft, welche aber noch nicht in den Leitlinien

für die Therapie des Benigen Prostatasyndroms empfohlen werden [15, 45, 84, 99]. Daher werden diese hier noch nicht besprochen.

Es sollte nicht nur der Benefit, der aus den erwünschten Wirkungen resultiert, betrachtet werden, sondern auch die größere Bandbreite an unerwünschten Nebenwirkungen. Bei den hier aufgeführten Kombinationstherapien kommen zwar keine neuen Nebenwirkungen hinzu, allerdings addieren sich die für die einzelnen Medikamente bereits bekannten Nebenwirkungen zu einem neuen Nebenwirkungsprofil [7, 84, 99]. Auch die zusätzlich entstehenden Kosten sollten im Hinblick auf den Nutzen, den der Patient aus der Therapie zieht, abgewogen werden [7].

α_1 -Blocker und 5 α -Reduktase-Inhibitoren

Die Kombinationstherapie bestehend aus einem α_1 -Blocker und einem 5 α -Reduktase-Inhibitor ist für Patienten vorgesehen, die moderate bis schwere Symptome vorweisen, ein hohes Progressionsrisiko besitzen und für die eine langfristige medikamentöse Behandlung geplant ist [7, 15]. Ziel ist es, dass der Patient zum einen eine schnelle und effektive Wirkung durch die Behandlung mit den α_1 -Blockern erlangt und zum anderen mittels 5 α -Reduktase-Inhibitoren seine Krankheitsprogression verhindert wird [7, 15, 84]. Jedoch zeigten sich bei kurzem Therapieeinsatz (< 12 Monate) bei Männern mit geringem Prostatavolumen keine signifikanten Unterschiede zu der Monotherapie mit α_1 -Blockern [15, 69, 86]. Erst bei langfristiger Behandlung bietet die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie die erwünschten Vorteile [15, 86, 100].

α_1 -Blocker und Muskarinrezeptorantagonisten

Wie eingangs beschrieben, umfassen LUTS sowohl Blasenauflass- als auch Blasenspeicherstörungen [15]. Der Fokus bei der LUTS-Behandlung männlicher Patienten lag jahrzehntelang stark auf der Prostata [101]. Mittlerweile ist jedoch klar, dass viele männliche Patienten nicht nur an obstruktiven Symptomen, sondern an einer Mischung aus obstruktiven und irritativen Beschwerden, also BPS und OAB gleichzeitig leiden [45, 99, 101]. Um diese Symptome gleichzeitig behandeln zu können, scheinen Kombinationstherapien bestehend aus einem α_1 -Blocker, der vor allem die Blasenauflassstörungen behandelt und einem Muskarinrezeptorantagonisten, der die Blasenspeicherstörungen behandelt, naheliegend zu sein [7, 15]. Allerdings wird

befürchtet, dass der Einsatz von Anticholinergika, welche den Harndrang eindämmen sollen, bei einer bestehenden BPO zu einem gefährlichen Harnverhalt führen könnte [15]. Daher werden diese Kombinationstherapien noch nicht in den Leitlinien empfohlen, aber in zahlreichen klinischen Studien getestet [15]. Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Kombinationstherapie bezüglich der Symptomlinderung und der Lebensqualitätsteigerung der Monotherapie überlegen ist. Die vorliegenden Daten beschränken sich jedoch nur auf einen Zeitraum von 3 Monaten [15].

1.6.3 Operative Therapie

Liegt eine der bereits vorgestellten absoluten Operationsindikationen und/oder eine klinisch relevante BOO vor, wird eine operative Therapie unumgänglich [15]. Für die operative Behandlung der BPS stehen eine große Anzahl an verschiedenen Methoden zur Verfügung, die sich anhand ihrer Gewebeabtragsverfahren voneinander differenzieren lassen [15, 100].

Es handelt sich um folgende Methoden [100]:

- ablative Verfahren
 - resezierende Verfahren
 - enukleierende Verfahren
- destruierende Verfahren
 - vaporisierende Verfahren
 - thermische Verfahren

Dies ermöglicht, je nach individuellem Risikoprofil des Patienten unter den unterschiedlichen Verfahren, die für ihn optimalste Therapie auszuwählen [15, 100]. Besonders hat sich die Transurethrale Resektion der Prostata, die den Goldstandard in der operativen Therapie des BPS darstellt, etabliert. Die erzielten Ergebnisse mittels dieses Therapieverfahrens dienen deshalb auch als Referenzwerte für die Beurteilung der Qualität anderer operativer Verfahren [15]. Im Folgenden werden die gängigsten operativen Behandlungsverfahren vorgestellt.

1.6.3.1 Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P)

Die TUR-P ist vor allem für Patienten vorgesehen die ein Prostatavolumen zwischen 30 – 80 ml vorweisen [15, 100]. Bei dem Eingriff wird das Operationsinstrument in die

Urethra eingeführt und bis zur Blase vorgeschoben [102]. Nach Sichtung der Blase und Prostata wird mittels einer Resektionsschlinge das adenomatöse Gewebe Stück für Stück abgetragen [102]. Hierbei unterscheidet man zwischen einer monopolaren und einer bipolaren TUR-P, die sich hinsichtlich des Stromflusses während der Resektion unterscheiden [102]. Während bei der monopolaren TUR-P eine einzelne Elektrode eingeführt wird, von der der Strom durch das Patientengewebe zu einer Neutralelektrode, die sich an der Oberfläche des Patienten befindet, fließt, werden bei der bipolaren TUR-P zwei Elektroden eingeführt, die sich in unmittelbarer Nähe zueinander befinden und der Stromfluss so von einer Elektrode direkt zur anderen, ohne Durchdringung größerer Gewebemengen, stattfinden kann [102].

Bei diesen Vorgängen werden ebenfalls unterschiedliche Spülflüssigkeiten verwendet. Die bei der monopolaren TUR-P verwendeten hypoosmolaren Lösungen können bei vermehrtem Einschwemmen zu einer der möglichen Komplikationen, dem TUR-Syndrom führen [15]. Die Inzidenz des TUR-Syndroms liegt bei 1,4 % [15, 103]. Bei der bipolaren TUR-P kann es zwar nicht zu einem TUR-Syndrom kommen, da keine hypoosmolaren Lösungen eingesetzt werden, jedoch ist eine Hyperhydratation nicht ausgeschlossen [15].

Des Weiteren können Komplikationen wie Harnwegsinfekte (3,6 %), retrograde Ejakulationen (50-90 %), Harnröhrenstrikturen und Blutungen auftreten [15, 103]. Als Folge von zu großen Blutverlusten kann eine Bluttransfusion nötig werden 2,0 - 8,6 %, wobei das Risiko positiv mit dem steigenden Resektionsgewicht korreliert [15, 104]. Reinterventionsraten werden nach den postoperativen Jahren eingeteilt. Im ersten postoperativen Jahr liegt sie bei 2,3 - 4,3 % und erreicht nach acht Jahren bis zu 15,5 % [15, 105]. Im Gegensatz zu den teilweise mit der Therapie assoziierten hohen Komplikationsraten liegt die Mortalität lediglich bei 0,1 % [15, 103].

Den Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken stehen die guten Therapieerfolge gegenüber [15]. Die TUR-P führt sowohl zur Besserung der LUTS als auch der BOO, die durch die Gewebeabtragung unmittelbar postoperativ eintritt und langfristig anhält [15]. Dies macht sich in der Senkung des IPPS um bis zu 70 % und der Steigerung der Lebensqualität bemerkbar [106-108]. Auch die Miktionsparameter und die Restharnmenge werden effektiv verbessert [108, 109].

1.6.3.2 Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)

Während die TUR-P vor allem für Patienten mit einem Prostatavolumen von 30 - 80 ml vorgesehen ist, wird die transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) für Patienten mit Volumina bis zu 30 ml empfohlen [15]. Das schonende Verfahren wird besonders bei jungen, sexuell aktiven Männern durchgeführt [15]. Wie bei der TUR-P auch werden die Operationsinstrumente über die Urethra eingeführt und daraufhin bis zur Blase vorgeschoben. Im nächsten Schritt wird nun kein Gewebe abgetragen, sondern Schnitte in Prostata und Blasen Hals gesetzt [15, 102].

Es handelt sich bei der TUIP um ein minimal-invasives Verfahren, was sich besonders auf das Komplikationsprofil auswirkt [15]. Der Grund wieso die TUIP vor allem jungen Patienten empfohlen wird, ist, dass eine problemfreie Ejakulation auch postoperativ häufiger als bei der TUR-P erhalten werden kann [15, 103]. Die retrograde Ejakulation tritt demnach mit einer Häufigkeit von 5,2 - 34,8 % auf [110, 111]. Auch Blutverluste, die eine Transfusion nach sich ziehen, stellen eher die Ausnahme dar [15, 112].

Auf der anderen Seite sind die Re-Operationsraten bei der TUIP wesentlich höher als bei der TUR-P, da das Gewebe nicht entfernt, sondern lediglich eingeschnitten wird [15, 102, 112]. Was die Symptomreduktion und die Steigerung der Lebensqualität angeht, erzielt die TUIP vergleichbare Ergebnisse wie die TUR-P [112].

1.6.3.3 Offene Adenomenukleation (oAE)

Bei der offenen Adenomenukleation handelt es sich nicht nur um das älteste operative Verfahren bei der Behandlung des obstruktiven BPS, sondern auch um das invasivste [15, 100, 113]. Daher wird sie vor allem bei Patienten durchgeführt, die große Prostatavolumina oder Komorbiditäten, wie Blasendivertikel oder Steine, die im Rahmen des Eingriffs ebenfalls behandelt werden können, vorweisen [15]. Dabei wird zwischen einem retropubischen und transvesikalen Operationszugang gewählt und das adenomatöse Gewebe aus der Prostata geschält [15].

Die offene Adenomenukleation verhilft den Patienten effektiv zur Besserung der Miktionsparameter und ihrer Beschwerden und erhöht somit ihre Lebensqualität über einen langen Zeitraum [114, 115]. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei der oAE um einen hoch invasiven Eingriff, der im Vergleich zu den anderen chirurgischen

Therapien lange Krankenhausaufenthalte nach sich zieht [115, 116]. Re-Operationsfällen wegen des Adenoms selbst werden bei diesem Eingriff keine Bedeutung zugeschrieben, da dieses vollständig entfernt wird [114, 115]. Trotzdem kann es postoperativ unter anderem wegen Blasenhalssklerosen und Harnröhrenstrikturen zu erneuten Eingriffen kommen [114, 115].

1.6.3.4 Laserverfahren

Für die Therapie des BPS mittels eines Laserverfahrens steht eine große Gruppe an verschiedenen Lasern zur Verfügung, die sich bezüglich ihrer Eigenschaften wie der eingesetzten Wellenlänge und der Freisetzung der Energie voneinander unterscheiden [15]. Die zurzeit bedeutendsten Laser sind folgende:

- Holmium: YAG-Laser
- GreenLight-Laser
- Thulium: YAG-Laser
- Diodenlaser-Systeme

Mit den Lasern können wiederum verschiedene Verfahren, wie die Vaporisation, Enukleation und Koagulation angewandt werden. Zum Teil sind sie von der Effektivität und ihrem Komplikationsprofil her mit der TUR-P zu vergleichen [109, 117, 118]. Wie bei den anderen Therapieoptionen auch, muss bei jedem Patienten individuell entschieden werden welches der Verfahren für ihn am geeignetsten ist. Laserbehandlungen können unter anderem bei Patienten angewandt werden, die auf Grund von Begleiterkrankungen oder Begleitmedikationen, wie einer kontinuierlichen Antikoagulation nicht für invasivere Eingriffe geeignet wären [15].

1.6.4 Präventionsmaßnahmen

Grundsätzlich lassen sich die Präventionsmaßnahmen in drei Kategorien unterteilen [42]. Die Primärprävention, die noch vor Eintritt von klinischen Symptomen ihre Anwendung findet und das Ziel hat die Manifestation einer Erkrankungen zu verhindern [42]. Die Sekundärprävention findet hingegen erst ihren Einsatz, wenn sich Erkrankungen bereits klinisch manifestiert haben [42]. Hier besteht das Ziel darin, eine Progression und die Entstehung von Komplikationen zu verhindern [42]. Die Tertiärprävention ist an Patienten gerichtet, die nicht nur unter einer klinisch manifestierten Erkrankung leiden, sondern ebenfalls darunter eine Komplikation

entwickelt haben [42]. Das Ziel ist hier das Verhindern von Folgeschäden, die aus den Komplikationen resultieren könnten [42].

Die BPH und die daraus resultierende BPE können häufig Ursache von einer BPO und somit von LUTS sein [9, 10]. Da die Ätiologie der BPH weiterhin nicht vollständig geklärt ist, stellt es sich schwierig dar, Primärpräventionsmaßnahmen ausfindig zu machen [42]. Es wurde bereits erwähnt, dass bei der Entstehung der BPH ein Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom vermutet wird [39, 40]. So gilt es als Primärprävention die Komponenten des metabolischen Syndroms möglichst einzudämmen [42]. Dazu zählen folgende Maßnahmen: Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung und eine ausreichende körperliche Aktivität [42]. Diese Empfehlungen sind jedoch sehr oberflächlich gefasst und sollten deshalb bezüglich des tatsächlichen Präventionserfolgs, mit dem Hintergrund der ungeklärten Ätiologie, bei der BPH kritisch bewertet werden [42].

Aus dem vorherigen Kapitel wird deutlich, dass es im natürlichen Verlauf des BPS beziehungsweise seiner Teilkomponenten zu einer Krankheitsprogression kommen kann [27, 42]. Hinsichtlich der Sekundärprävention gilt es vor allem Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko von der Restgruppe zu selektieren und diesen bevorzugt präventive Maßnahmen zu empfehlen [42]. Nicht zu allen aktuell für die Behandlung der BPS zugelassenen Medikamenten gibt es veröffentlichte Langzeitbeobachtungen, so dass für die Prävention nur α_1 -Blocker und 5α -Reduktaseinhibitoren in Frage kommen [42]. Die α_1 -Blocker Tamsulosin und Doxazosin haben den entscheidenden Vorteil, dass sie über einen langen Zeitraum hin LUTS signifikant senken können. Jedoch haben sie keine positive Auswirkung auf die Entwicklung eines akuten Harnverhalts und das Hinauslaufen auf eine Operationsnotwendigkeit und somit nur begrenzt einen Einfluss auf mögliche Komplikationen [69, 86]. Dem stehen die 5α -Reduktaseinhibitoren Dutasterid und Finasterid gegenüber, die zwar im Gegensatz zu den α_1 -Blockern keine schnelle Symptomreduktion herbeiführen können, jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines akuten Harnverhalts und die Notwendigkeit einer Prostataoperationen vorweisen [69, 119].

Somit ergibt es sich anstelle einer reinen Monotherapie eher eine Kombinationstherapie aus einem α_1 -Blocker und einem 5α -Reduktaseinhibitor für sekundär präventive Maßnahmen einzusetzen [42]. Dadurch hat man sowohl den Effekt der schnellen Symptomreduktion und die Minderung der Komplikationen [69, 86]. Jedoch sollte

bedacht werden, dass sich bis heute keine dieser Maßnahmen als Präventionstherapie des BPS etabliert haben.

1.7 Glatte Muskulatur der Prostata

Bei der Pathogenese der Beschwerden des unteren Harntraktes, die mit dem BPS einhergehen, spielt der erhöhte Tonus der glatten Prostatamuskulatur eine entscheidende Rolle. Bei diesem Erklärungsansatz handelt es sich um die sogenannte dynamische Komponente, die durch vermehrte Muskelkontraktion zu einer Einengung der Urethra und somit zur Steigerung des urethralen Widerstandes führt. Der erhöhte Widerstand kann wiederum Ursache für Miktionsbeschwerden sein [9-11]. Der glatten Muskulatur, ihrem Aufbau und ihrer Kontraktionseigenschaften bis hin zu den einzelnen exprimierten Rezeptoren kommen bezüglich des Krankheitsverständnisses und der Therapie der LUTS bzw. des BPS immer mehr an Bedeutung zu.

Derzeit stützt sich die meist eingesetzte Medikamentengruppe für die Behandlung der LUTS auf die bisherigen Erkenntnisse über die Tonusregulation der Prostatamuskulatur. Dies verläuft genauer mittels Antagonisten, die α_1 -adrenerge Rezeptoren blockieren [7, 14]. Wie bereits aus den vorherigen Kapiteln hervorgeht, kommt es auf Grund von Ausschöpfung der konservativen Therapie bei vielen Betroffenen zum zwangsläufigen Wechsel des Behandlungskonzeptes hin zu einer chirurgischen Therapie, die mit gewissen Risiken einhergeht [15]. Gerade durch das Wachstum der älteren Bevölkerungsschicht das im Laufe der nächsten Jahrzehnte weiterhin zunehmen wird und somit immer mehr Männer unter den LUTS leiden werden, ist der Forschungsbedarf hier, um eine möglichst effektive und risikoarme Behandlung erzielen zu können, groß [13].

Dies kann beispielsweise anhand experimenteller Arbeiten, wie der hier vorliegenden, mit myographischen Messungen in Organbädern erforscht werden. Diese Organbäder ermöglichen gezielt herbeigeführte Kontraktionen oder im Falle dieser Arbeit auch Relaxationen der glatten Muskulatur in isolierten Prostatapräparaten zu bestimmen. So kann untersucht werden, ob eine Substanz in definierten Konzentrationen zu Veränderungen im glattmuskulären Tonus der Prostata führen kann. Ebenfalls können verschiedene Substanzen auch miteinander kombiniert eingesetzt werden. Mit Hilfe dieser Messergebnisse könnten die Kontraktions- und Relaxationsvorgänge in der

humanen Prostata besser verstanden werden. Auf dem Boden dieser Tatsachen könnten wiederum weitere Behandlungskonzepte entwickelt und somit die Therapie des BPS ergänzt bzw. optimiert werden.

1.7.1 Tonusregulation

Dem Verständnis der Tonusregulation der Prostatamuskulatur sowohl auf physiologischer als auch auf molekularer Ebene kommt für die vorliegende Arbeit eine große Bedeutung zu. Aus diesem Grund wird dieses Thema im Folgenden ausführlich behandelt.

1.7.2 Physiologische Aspekte der Tonusregulation

Die Muskulatur der Vertebraten lässt sich in eine quergestreifte und glatte Muskulatur unterscheiden. Die Differenzen betreffen nicht nur den anatomischen Aufbau, sondern auch die Tonusregulation. Während die quergestreifte Muskulatur unter anderem für willkürliche Kontraktionen der Muskulatur des Bewegungsapparates zuständig ist, unterliegt der Tonus der glatten Muskulatur dem vegetativen Nervensystem. Somit laufen Kontraktionen der glatten Muskulatur von willkürlichen Steuerungen unabhängig ab und sind von Bedeutung für innere Organe [1, 23].

Bei Sympathikusaktivität wird aus den zugehörigen Neuronen der Neurotransmitter Noradrenalin ausgeschüttet, welcher als Ligand unter anderem an die sich auf der postsynaptischen Membran befindenden α_1 -Adrenorezeptoren bindet [14, 78, 89]. Ligand und Rezeptor bilden einen Komplex, der fortführend intrazelluläre Signalkaskaden anstößt und somit die Kontraktion der Muskulatur herbeiführt [14, 89]. Auch wenn der größte Anteil der Kontraktionen auf Adrenorezeptor gesteuerte Kontraktionen zurückzuführen ist, scheint die Vorstellung der alleinigen Kontraktionsauslösung durch Bindung des Noradrenalins an den Adrenorezeptor längst überholt zu sein. Zahlreiche Arbeiten geben Hinweise darauf, dass auch durch andere Substanzen Kontraktionen in der Prostata ausgelöst werden können [14, 120-122].

Neben der sympathischen Innervation der Prostata konnte ebenso eine cholinerge Versorgung sowohl in Epithel – als auch in Stromazellen der Prostata, mittels immunhistologischer und elektronenmikroskopischer Verfahren nachgewiesen werden [119, 123]. Bei der cholinergen Innervation dient Acetylcholin als Neurotransmitter, der wiederum als Ligand an die G-Protein-gekoppelten Muskarinrezeptoren bindet. Auch die Muskarinrezeptoren konnten in der humanen Prostata nachgewiesen werden, sogar

in einer höheren Dichte als α_1 -Adrenozeptoren [124]. Entscheidend bezüglich der glatten Muskulatur sind jedoch die Auswirkungen der parasympathischen Innervation auf die Tonusregulation, die in der humanen Prostata bislang ungeklärt sind. Es wird vermutet, dass die cholinerge Innervation primär eher einen Einfluss auf das Zellwachstum und die sekretorische Funktion der Prostata hat [125].

Zusätzlich zur sympathischen Innervation der Prostata gibt es weitere Mechanismen, die die Tonusregulation der glatten Prostatamuskulatur steuern [89, 91, 126-128]. Gerade die zur Relaxation führenden Signalwege haben eine große Bedeutung für diese Arbeit, da sie im Wesentlichen auf diesen Erkenntnissen aufbaut. Dementsprechend wird die Muskelrelaxation nachfolgend separat behandelt.

1.7.3 Molekulare Mechanismen der Tonusregulation

Beim Querschnitt durch den Muskel werden Muskelfaserbündel ersichtlich, die sich weiter in einzelne Muskelfasern unterteilen lassen. Eine Muskelfaser entspricht hierbei einer einzelnen Muskelzelle, die in der glatten Muskulatur einen zentral angeordneten Kern besitzt und von Myofibrillen durchzogen wird [1, 23]. Die Myofibrillen enthalten wiederum die kleinsten funktionellen Einheiten des Muskels, die Sarkomere. Die Sarkomere setzen sich aus Aktin- und Myosinfilamenten zusammen, die im Wesentlichen für die Kontraktion verantwortlich sind [1, 23]. Das Myosinfilament setzt sich aus hunderten von Myosinmolekülen zusammen, die wiederum Myosinketten enthalten [1, 23]. Die Myosinketten unterscheiden sich bezüglich ihres molekularen Gewichts untereinander und werden deshalb in leichte bzw. schwere Myosinketten aufgeteilt [1, 23]. Die leichten Myosinketten („myosin light chains“, MLC) spielen bei der Kontraktionsregulation eine entscheidende Rolle, die später weiter ausgeführt wird.

Die einzelnen Sarkomere werden in der glatten Muskulatur von sogenannten dense bodies voneinander getrennt [1, 23]. Durch die unregelmäßige Anordnung dieser dense bodies in der glatten Muskulatur kommt es nicht zur charakteristischen Abfolge von hellen und dunklen Streifen wie bei der quergestreiften Muskulatur [1, 23]. Daher wird dieser Typ an Muskulatur als glatt und nicht quergestreift beschrieben [1, 23].

In der glatten Muskulatur werden zwei verschiedene funktionelle Typen voneinander unterschieden. Zum einen der Single-Unit-Typ und zum anderen der Multi-Unit Typ [1, 23]. Beim Single-Unit-Typ stehen die einzelnen Muskelzellen über Gap Junctions miteinander in Verbindung und fungieren so nicht als einzelne Zellen, sondern im

Gesamten als eine funktionelle Einheit [1, 23]. Beim multi Unit-Typ, wozu auch die Prostatamuskulatur gezählt wird, sind nur wenige Zellen über Gap Junctions in Gruppen organisiert und ergeben somit nicht eine große funktionelle Einheit [1, 23]. Stattdessen werden sie von vielen vegetativen Nervenfasern erreicht und werden neurogen stimuliert [1, 23].

Grundsätzlich gilt, dass bei einem Ca^{2+} Anstieg über einen Wert von 10^7 mol/l, der über verschiedene Mechanismen herbeigeführt werden kann, eine Muskelkontraktion ausgelöst wird [23]. Ebenfalls entscheidend sind an dieser Stelle Proteine, die durch ihre Ca^{2+} -Sensitivität in der Lage sind Veränderungen des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels wahrzunehmen und somit im richtigen Moment die Muskelkontraktion einzuleiten [23]. Genauer handelt es sich um folgende Proteine: das Caldesmon, das durch Anlagerung an Aktinfilamente die Interaktion zwischen den Aktin- und Myosinfilamenten verhindert; das Calmodulin, das sich im Zytosol befindet und das nach vollständiger Ca^{2+} -Sättigung an weitere Proteine bindet und das Calponin [23]. Die Kontraktion selbst läuft nach den Regeln der Gleitfilamenttheorie ab [23]. Demnach verkürzen sich Aktin- und Myosinfilamente nicht selbst, sondern gleiten unter Verbrauch von ATP lediglich aneinander entlang, was wiederum zu einer Verkürzung des Abstands zwischen den dense bodies und somit des gesamten Muskels führt [23].

Das bereits vorgestellte Ca^{2+} -sensitive Protein Calmodulin besitzt vier Ca^{2+} -Bindungsstellen, die nach adäquatem intrazellulärem Ca^{2+} -Anstieg mit Ca^{2+} -Ionen beladen werden [23]. Es entsteht ein Komplex aus Calmodulin und Ca^{2+} , der nun in der Lage ist durch Bindung an ein weiteres Protein dieses zu aktivieren [23]. Hierbei handelt es sich um das Enzym Myosin-leichte-Ketten-Kinase („myosin light chain kinase“, MLCK) [23]. Damit der Querbrückenzyklus zustande kommen kann, ist eine Phosphorylierung der regulatorischen leichten Ketten des Myosinfilaments unumgänglich [23]. Diese Phosphorylierung findet mittels der MLCK, die durch den Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex aktiviert worden ist, statt [23].

Gegenläufig wird bei einem unterhalb von 10^7 mol/l fallenden Ca^{2+} -Spiegel die MLCK inaktiviert und somit die weitere MLC-Phosphorylierung unterbrochen [23]. Des Weiteren wird die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase („myosin light chain“, MLCP), die für die Dephosphorylierung der leichten Myosinketten zuständig ist, aktiviert [23]. Liegen die leichten Myosinketten nun in einem dephosphorylierten Zustand vor, sind

die Voraussetzungen für den Ablauf des Querbrückenzykluses nicht erfüllt und eine Kontraktion kann somit nicht stattfinden [23].

1.7.4 α_1 -Adrenorezeptoren

Bei der Kontraktion der humanen Prostatamuskulatur nehmen die α_1 -Adrenorezeptoren eine zentrale Rolle ein [123]. Es sind drei unterschiedliche Subtypen an α_1 -Adrenorezeptoren in der humanen Prostata bekannt. Hierbei handelt es sich um folgende Subtypen: α_{1A} , α_{1B} und α_{1D} [89, 119, 128, 129]. Die einzelnen Subtypen werden sowohl auf unterschiedlichen Zielstrukturen als auch in unterschiedlicher Häufigkeit exprimiert und nehmen somit unterschiedliche Bedeutung für die BPH ein [127, 129].

Durch selektive Liganden und mittels selektiver Antikörper in immunhistochemischen Nachweisverfahren für Proteine konnte das Verteilungsmuster der einzelnen Subtypen in der humanen Prostata bestimmt werden. Demnach wird der α_{1A} -Subtyp im Stroma, der α_{1B} -Subtyp auf dem Drüsenepithel und der α_{1D} -Subtyp in den Gefäßen der Prostata exprimiert [89, 128]. So ist es selbsterklärend, dass vor allem der α_{1A} -Subtyp in der humanen Prostatamuskulatur für die adrenerg gesteuerte Kontraktion zuständig ist [119]. Unterstützt wird diese Aussage von Studienergebnissen, die mittels Organbadversuchen gewonnen werden, in denen für die einzelnen Rezeptor-Subtypen Subtyp-selektive Agonisten und Antagonisten eingesetzt wurden [89, 123, 127, 129].

Auch bezüglich der Expressionshäufigkeit ist der α_{1A} -Subtyp der Dominierende, gefolgt vom α_{1D} -Subtyp und α_{1B} -Subtyp [119, 123, 128, 130]. Dies wurde nicht nur in Studien, welche die mRNA-Transkriptionsmuster bestimmten, bestätigt, sondern auch in Studien, die mittels radioaktiv markierten Liganden gezielt an die einzelnen Rezeptor-Subtypen binden [129]. Demnach beträgt das Verhältnis zwischen $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}:\alpha_{1D}$ im normalen humanen Prostatagewebe 63:6:31 und verschiebt sich bei einer BPH zugunsten des α_{1A} -Adrenozeptors zu 85:1:14 [131, 132]. Während in der hyperplastischen Prostata sowohl der α_{1B} als auch der α_{1D} Rezeptor in ihrer Exprimierung runterreguliert werden, nimmt die Häufigkeit des α_{1A} -Rezeptors also interessanterweise zu [14, 89, 131, 132].

1.7.5 G-Protein gekoppelte Rezeptoren

Bei α_1 -Adrenozeptoren handelt es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren [23, 119]. Diese stellen eine große Familie an Rezeptoren dar, die in verschiedensten Geweben

exprimiert werden und in vielen unterschiedlichen Signalwegen eine zentrale Rolle einnehmen [23, 127]. Sie haben alle gemein, dass sie die Zellmembran mit sieben Domänen durchziehen und extrazellulär eine Bindungsstelle für den passenden Liganden bzw. intrazellulär eine Bindungsstelle für heterotrimere G-Proteine bieten [23, 119, 128]. Das G-Protein besteht aus drei Unterheiten, die mit den Buchstaben α , β und γ bezeichnet werden [23].

An α_1 -Adrenozeptoren können G-Proteine mit den folgende drei unterschiedliche α -Untereinheiten gekoppelt sein: $G_{\alpha_{q/11}}$, $G_{\alpha_{12}}$ und $G_{\alpha_{13}}$ [130]. Nach Aktivierung des Rezeptors durch Bindung eines Liganden kommt es zu einer Konformationsänderung des Rezeptors. Im inaktiven Zustand hat das G-Protein GDP (Guanosindiphosphat) gebunden, das im Zuge der Aktivierung des Rezeptors durch ein GTP (Guanosintriphosphat) ausgetauscht wird [23]. Mit der Konformationsänderung dissoziiert das heterotrimere G-Protein von seiner intrazellulären Rezeptor-Bindungsdomäne und die α -Untereinheit löst sich von der β/γ -Untereinheit ab. Grundsätzlich ist sowohl die α -Untereinheit alleine als auch der Komplex bestehend aus β - und γ -Untereinheit in der Lage weitere Singanalwege anzustoßen [23, 119, 128]. Für die glattmuskuläre Kontraktion spielen auf jeden Fall die durch die α -Untereinheit aktivierten Signalkaskaden eine Rolle [14].

1.7.6 α_1 -Adrenozeptor-vermittelte Kontraktionen

Durch Bindung des Neurotransmitters Noradrenalin an den α_1 -Adrenozeptor entsteht ein Rezeptor-Ligand-Komplex, der eine Rezeptoraktivierung auslöst und weitere intrazelluläre Signalkaskaden anstößt, was letztendlich zur Kontraktion des Muskels führt [14, 23]. Es sind mehrere unterschiedliche Signalwege bekannt die eine adrenerg bedingte Kontraktion herbeiführen [23, 122, 129]. Die meisten davon aktivieren bzw. deaktivieren letztendlich die bereits vorgestellten Enzyme MLCK und MLCP was den Ablauf des Querbrückenzyklus ermöglicht [123, 133-136].

Die Rede ist im Folgenden von zwei verschiedenen intrazellulären Signalkaskaden, die durch α_1 -Adrenozeptoren aktiviert werden und zur Kontraktion führen (Abb. 1). Diese beginnen mit der α -Untereinheit des heterotrimeren G-Proteins, welche dann sowohl den Signalweg mittels Phospholipase C als auch den mittels der monomeren GTPase RhoA startet, von wo aus sich die beiden Wege voneinander trennen und separat zur Kontraktion führen können [135-137]. Einer dieser Signalwege spaltet sich im weiteren

Verlauf in zwei weitere separate Wege auf, so dass eine Signalkaskade die Aktivierung der MLCK und zwei die Deaktivierung der MLCP zur Folge haben [14, 137-139]

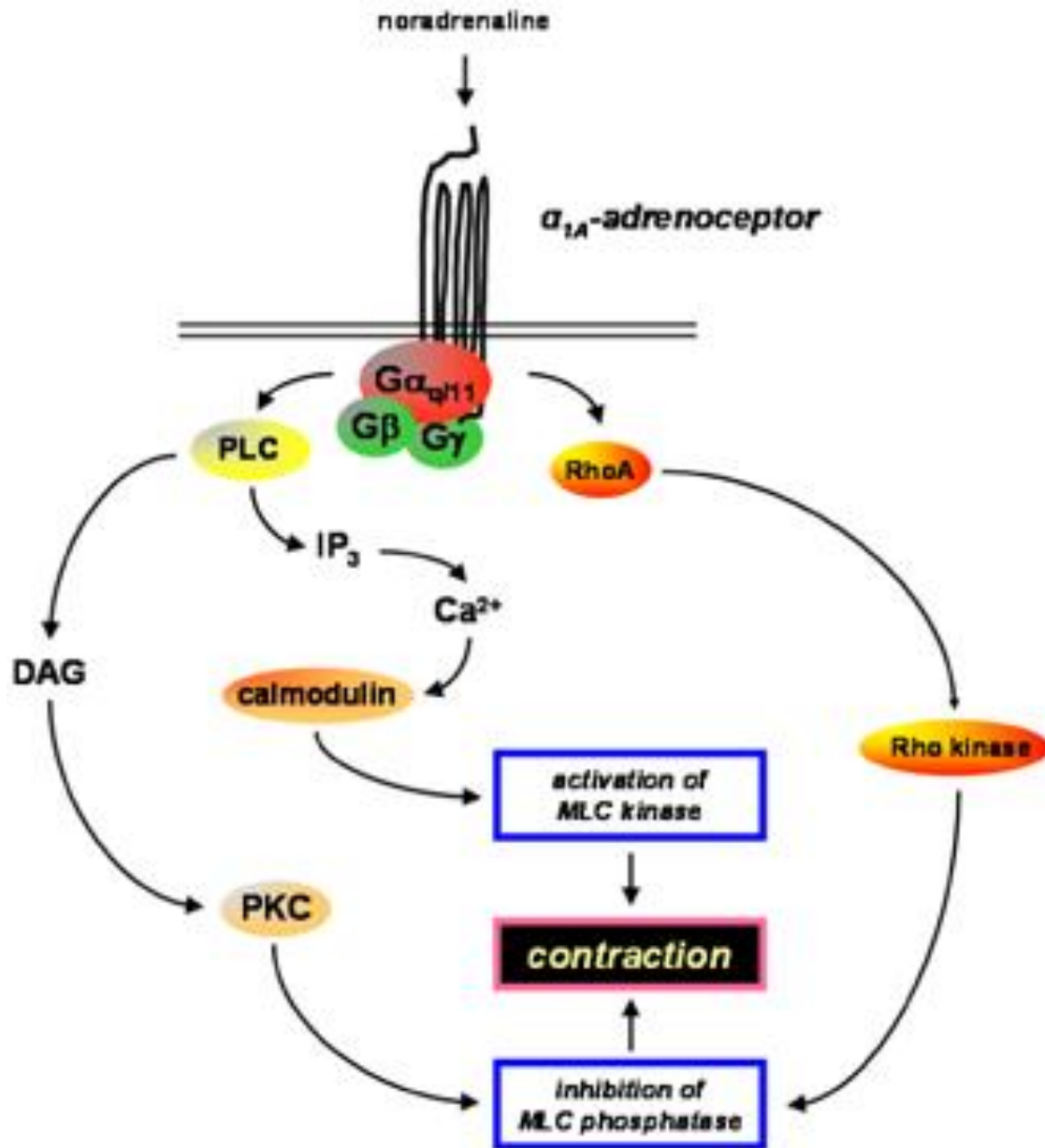


Abb. 1: Darstellung des α_1 -Adrenozeptors mit intrazellulären Signalkaskaden. Abgebildet ist der α_1 -Adrenozeptor, der mit sieben Domänen die Zellmembran durchzieht. Ebenfalls zu sehen ist die extrazelluläre Domäne für die Bindung der Liganden (wie Noradrenalin) und die intrazelluläre Bindungsstelle für das heterotrimere G-Protein. Ebenso sind die drei intrazellulären Signalwege, die von der Phospholipase C (bzw. DAG und IP_3) und RhoA ausgehen, aufgeführt. Im Mittelpunkt stehen die für die Kontraktion entscheidenden Enzyme MLCK und MLCP, die mittels dieser Signalkaskaden in ihrer Aktivität reguliert werden. Abbildung aus [127].

Bei den genannten Signalkaskaden handelt es sich um folgende:

Phospholipase C-Signalkaskade

Auf die Dissoziation der α -Untereinheit von den anderen Untereinheiten des G-Proteins folgt die Aktivierung der Phospholipase C (PLC) [14, 139, 140]. Die Phospholipase kann nun das membranständige Phospholipid Phosphatidylinositol (PIP₂) mittels Hydrolyse in die beiden sekundären Botenstoffe Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) spalten [141-143]. Jedes dieser beiden Spaltprodukte stößt im Verlauf einen anderen Signalweg an.

– Inositol-1,4,5-bisphosphat (IP₃):

Das IP₃ führt über eine Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration zur Aktivierung der MLCK und somit zur MLC-Phosphorylierung, die für die Kontraktion unbedingt vorausgesetzt wird [140, 144, 145]. Die Ca²⁺-Erhöhung in der glatten Muskulatur kommt über zwei verschiedene Ca²⁺-Kanäle zu Stande: zum einen über spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle in der Zellmembran der Myofilamente und zum anderen über IP₃ gesteuerte Ca²⁺-Kanäle in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) [127, 140, 145]. Im SR herrscht eine hohe Ca²⁺-Konzentration, womit es als intrazellulärer Ca²⁺-Speicher dient [4, 23, 89]. Über IP₃ kommt es zur Öffnung der Ca²⁺-Kanäle des SR, was zu einer Depolarisation der Zelle und folglich zur Öffnung der spannungsabhängigen Ca²⁺-Kanäle führt [140, 142]. Es kommt entlang des Konzentrationsgradienten (extrazellulär Ca²⁺ hoch / intrazellulär Ca²⁺ niedrig) zu einem intrazellulären Ca²⁺-Anstieg, der über die bereits vorgestellten Mechanismen zur Kontraktion der Muskulatur führt [23].

– Diacylglycerol (DAG):

Parallel zur Signalkaskade des IP₃ läuft die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) mittels des anderen Spaltprodukts DAG [134, 145]. Die PKC bewirkt über zwei Mechanismen die Deaktivierung der MLCP, was eine MLC-Dephosphorylierung verhindert und somit die Kontraktion begünstigt [122, 127]. Zum einen geschieht dies über eine direkte Phosphorylierung der MLCP, was diese inaktiviert und zum anderen über Aktivierung eines anderen Proteins (CPI-17) mittels Phosphorylierung, das wiederum die MLCP im nächsten Schritt inaktivieren kann [14, 120, 122].

RhoA - Signalkaskade

Neben den Signalkaskaden, die durch die Phospholipase C aus dem Membranphospholipid hydrolysierten Spaltprodukten angestoßen werden, läuft parallel dazu eine durch RhoA vermittelte Signalkaskade ab [14, 122]. Hierbei geht der erste Schritt ebenfalls von der α -Untereinheit des heterotrimeren G-Proteins aus.

Bei dem Protein RhoA handelt es sich um eine monomere GTPase, die in zwei Formen vorliegen kann. Zum einen im GDP gebundenen inaktiven Zustand und zum anderen im GTP gebundenen aktiven Zustand [14, 146]. Dabei spielen drei weitere Proteine in der Regulation der RhoA eine wichtige Rolle, die folgende Funktionen erfüllen [14, 90]:

- RhoGDI (GDP dissociation inhibitor), das an die inaktive Form der RhoA bindet und sie in diesem Zustand im Zytosol stabilisiert.
- RhoGEFs (guanine nucleotide exchange factors), welche den Austausch von GDP durch GTP katalysieren. Daraufhin löst sich das RhoA von dem RhoGDI ab und wandert vom Zytosol zur Zellmembran, womit RhoA in den aktiven Zustand versetzt wird.
- RhoGAPs (GTPase-activating proteins), welche wiederum die intrinsische GTPase-Aktivität von RhoA bestärken, und so die GTP-Hydrolyse des RhoA-gebundenen GTPs und somit wiederum die Inaktivierung von RhoA beschleunigen.

RhoA bindet im aktiven Zustand an eine spezielle Domäne der Rho-Kinase, was zu ihrer Aktivierung führt [146, 147]. Die Rho-Kinase kann im Folgenden sowohl die MLCP direkt phosphorylieren als auch ein weiteres Zwischenprotein (CPI-17) dazu befähigen die MLCP zu phosphorylieren und sie somit in den inaktiven Zustand versetzten [90, 148, 149]. Dies hat zur Konsequenz, dass die Balance zwischen phosphorylierten MLCs und desphosphorylierten MLCs zu Gunsten des phosphorylierten Zustands verschoben und somit die Entstehung einer Kontraktion begünstigt wird [14, 89, 147]. An dieser Stelle laufen die Signalkaskaden, die von DAG und RhoA angestoßen worden sind zusammen, da beide die Inaktivierung der MLCP bedingen. Dieser Wirkmechanismus führt zu keiner Änderung des absoluten Ca^{2+} -Spiegels, wodurch er auch als Ca^{2+} -Sensitivierung bezeichnet wird [14, 148].

Des Weiteren wird RhoA neben seiner Funktion in der glattmuskulären Kontraktion auch Beteiligungen an zellulären Vorgängen wie der Proliferation und Apoptose zugeschrieben [14].

1.7.7 Relaxation der glatten Muskulatur

So wie es mehrere Mechanismen zur Auslösung einer Kontraktion der humanen glatten Muskulatur gibt, sind ebenfalls mehrere zur Relaxation führende Mechanismen bekannt. Hierbei nehmen unterschiedliche Botenstoffe, Rezeptoren und intrazelluläre Signalkaskaden eine entscheidende Rolle ein. Vorgestellt werden hier Relaxationen durch β -Adrenozeptoren, Prostazyklinen und Stickstoffmonoxid (NO), da in dieser Arbeit Substanzen verwendet worden sind, die mittels dieser Signalwege ihre Wirkungen erzielen.

1.7.7.1 NO-vermittelte Relaxation

Bei Stickstoffmonoxid handelt es sich um einen parakrinen / autokrinen Neurotransmitter, der weder der adrenergen noch der cholinergen Wirkungsgruppe zugeteilt wird [91, 150]. Es wird mittels NO-Synthasen, von denen mehrere Subtypen bekannt sind, aus der Aminosäure L-Arginin synthetisiert [91, 149]. Nach Synthese des Stickstoffmonoxids, die durch verschiedene Stoffe getriggert werden kann, gelangt es aus den Nervenendigungen per Diffusion zu den Muskelzellen der Prostata [89, 91].

Nach Ankunft im Zellinneren stößt es eine intrazelluläre Signalkaskade an, die eine Relaxation der glatten Muskulatur zur Folge hat [148]. Über Aktivierung des Enzyms Guanylatzyklase wird die Reaktion von GTP zum zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert, welches als sekundärer Botenstoff fungiert [91, 149]. Es sind zwei verschiedene Typen an Guanylatzyklasen bekannt, von denen eine ein membrangebundenes Protein darstellt und die andere gelöst im Zytosol vorkommt [89]. Große Bedeutung bei der NO-vermittelten Relaxation in der Prostata kommt der sich im Zytosol befindenden Guanylatzyklase zu, die aus zwei Domänen zusammengesetzt ist. Zum einen eine Bindungsdomäne für NO, über die das Enzym aktiviert werden kann und zum anderen eine Domäne mit enzymatischer Funktion, die für die Umwandlung des GTP in cGMP zuständig ist [148].

Im Folgenden kann der second messenger cGMP mit weiteren Strukturen wie Phosphodiesterasen, Proteinkinasen und Ionenkanälen interagieren, welche deshalb auch als intrazelluläre cGMP Rezeptorproteine bezeichnet werden [89, 91]. Die zentrale

Rolle in der Relaxation der glatten Muskulatur nimmt jedoch die Proteinkinase G ein, da sie für die Regulation der Aktivität vieler weiterer Zielstrukturen via Phosphorylierung verantwortlich gemacht wird [148].

Diese Mechanismen haben unter anderem zur Folge, dass der intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel gesenkt wird und somit die Aktivierung der MLCK, die für den erfolgreichen Durchlauf des Querbrückenzykluses benötigt wird, nicht stattfinden kann [149]. Die Senkung der Ca^{2+} -Konzentration kann über verschiedene Mechanismen, wie durch eine aktive Inhibition der spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle und somit einer Minderaufnahme von Ca^{2+} oder durch eine Wiederaufnahme der Ca^{2+} -Ionen in das Sarkoplasmatische Retikulum erreicht werden [89, 148]. Verstärkt wird dieses Prinzip indem nicht nur über die beschriebenen Mechanismen die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration reduziert wird, sondern auch die Ca^{2+} -Sensitivität der kontraktionsregulierenden Proteine herabgesetzt wird [90, 148, 149, 151]. Dies wird beispielsweise über das Eingreifen in den IP₃-Kontraktionsweg erreicht. Außerdem greift es in den PKC-Signalweg ein und stimuliert die Aktivität der MLCP, die die MLC-Phosphorylierung aufhebt und so ebenfalls die Interaktion zwischen Myosin- und Aktinfilamenten und somit die Kontraktion verhindert [152, 153].

Wie bereits aus diesem Kapitel hervorgeht, steht im Mittelpunkt des NO-vermittelten Signalwegs der sekundäre Botenstoff cGMP, der im Verlauf über Interaktion mit weiteren Proteinen die Relaxation in der glatten Muskulatur herbeiführt [91, 154]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass über die Regulation des intrazellulären cGMP-Spiegels folglich auch die Regulation der Relaxation bzw. des glattmuskulären Tonus stattfinden kann [151, 152]. Für den Umbau des cGMP in ein inaktives Abbauprodukt sind Phosphodiesterasen (PDEs) zuständig [91, 155]. Somit steuern diese Enzyme über die intrazelluläre cGMP Konzentration indirekt die Aktivität der cGMP-aktivierten Proteine. Schlussendlich reguliert es über diese Zwischenschritte die Relaxation der glatten Muskulatur und fungiert dadurch als relaxationslimitierendes Enzym [154]. Über diesen Ansatz wirken die bereits oben besprochenen, in der Therapie des BPS eingesetzten Phosphodiesteraseinhibitoren und bestätigen über ihren Therapieerfolg die Bedeutung der PDEs in der Relaxation der glatten Muskulatur [15, 92].

1.7.7.2 β -Adrenozeptor-vermittelte Relaxation

Zu der Gruppe der Adrenozeptoren gehören neben den bereits vorgestellten α_1 -Adrenozeptoren auch die β -Adrenozeptoren. Als Ligand dient hier ebenfalls das aus den

sympathischen Nervenendigungen ausgeschüttete Noradrenalin [23]. Nach Bindung des Liganden wird intrazellulär über G-Proteine mit $G\alpha_s$ -Untereinheiten das Enzym Adenylatzyklase aktiviert, das die Reaktion von ATP zu cAMP katalysiert [152, 153]. Das cAMP ist wie das ähnliche cGMP ein zyklisches Nukleotid und dient als intrazellulärer sekundärer Botenstoff, der im nächsten Schritt die Proteinkinase A (PKA) aktiviert, die wiederum über Phosphorylierung weitere Zielstrukturen in ihrer Aktivität beeinflusst und somit die Relaxation der glatten Muskulatur herbeiführen kann [156].

Die Expression der β -Adrenozeptoren in der humanen Prostata wurde mittels verschiedener Verfahren nachgewiesen [157-159]. Interessanterweise nimmt die Expression in der hyperplastischen Prostata ab, was einen möglichen Erklärungsansatz für die herabgesetzte Relaxation hyperplastischer Prostatatae darstellt [160].

1.7.7.3 Prostazyklin-vermittelte Relaxation

Bei den Prostazyklinen handelt es sich um Mediatoren, die eine Untergruppe der Prostaglandine darstellen, die wiederum neben den Thromboxanen und den Leukotrienen zu den Eikosanoiden gezählt werden [89]. Sie werden alle aus der Arachidonsäure, die über Spaltung durch spezielle Lipasen aus den Membranphospholipiden freigesetzt wird, synthetisiert [147, 161]. Genauer folgt für die Bildung der Prostaglandine und Thromboxane zuerst die Synthese des Prostagladins H_2 (PGH_2) mit Hilfe der Enzyme Zyklooxygenase und Peroxidase [90]. Das PGH_2 fungiert an dieser Stelle als Ausgangsprodukt, das in den einzelnen Geweben über zelltypspezifische Enzyme zu den Endprodukten katalysiert wird [90]. Je nach Gewebe kommen den jeweiligen Endprodukten dann unterschiedliche Aufgaben, wie die Modulation des glattmuskulären Tonus und Funktion bei der Thrombozytenaggregation zu [158]. Ihre Wirkung entfalten sie indem sie spezifisch an verschiedene Subtypen G-Protein gekoppelter Prostanoid-Rezeptoren binden und so eine intrazelluläre Signalkaskade auslösen [161].

Die Prostazykline (PGI_2) binden an ihren Rezeptor (IP Rezeptor) und können somit über die Regulation des intrazellulären cAMP-Spiegels eine Relaxation des glatten Muskels herbeiführen [161]. Bislang ist nur wenig über die Auswirkungen von Prostagladinen vor allem der Prostazykline auf die Prostatamuskulatur bekannt [161]. In Organbadversuchen mit Prostatageweben der Ratte konnte eine Auswirkung eines Prostagladins, jedoch nicht der Prostazykline, auf die Relaxation der Prostatamuskulatur nach elektrischer Feldstimulation nachgewiesen werden [161].

1.8 Phosphodiesterasen

1.8.1 Isoformen und Substratspezifität

Wie bereits aus den vorherigen Kapiteln hervorgeht, kommt bei der Relaxation der glatten Muskulatur der humanen Prostata den zyklischen Nukleotiden cAMP und cGMP eine große Bedeutung zu [91, 162]. Sie nehmen bei den intrazellulären Signalkaskaden, ausgelöst durch adrenerge- oder NO-vermittelte Mechanismen, die zentrale Rolle ein [163]. Demnach bestimmt die Balance aus Synthese und Abbau von cAMP und cGMP und somit auch die Aktivität der diese Reaktionen katalysierenden Enzyme, die Tonusregulation der glatten Muskulatur [164-166]. Die zyklischen Nukleotide cAMP und cGMP werden mittels der Adenylat- und Guanylatzyklase aus ATP und GTP synthetisiert. Ihr Abbau zu biologisch inaktiven Substanzen erfolgt hingegen durch Hydrolyse, die von 3',5'-zyklischen-Nukleotid-Phosphodiesterasen (PDEs) katalysiert wird [167-170].

Es ist eine große Gruppe an PDEs bekannt, die in unterschiedlichen Zellen für viele verschiedene Zellvorgänge verantwortlich gemacht werden [170]. Insgesamt sind 21 Gene bekannt, die für die in 11 Familiengruppen eingeteilten PDEs kodieren [161, 168, 171]. Dabei können durch post-translationales Splicing aus einem Gen mehrere verschiedene PDEs synthetisiert werden [172]. Um die enzymatische Aktivität der PDEs durch endogene Aktivatoren bzw. Inhibitoren steuern zu können, befinden sich am N-Terminalen Ende des Enzyms regulatorische Domänen, die beispielsweise sensitiv gegenüber Ca^{2+} /Calmodulin oder aber auch den umzusetzenden Substanzen cAMP und cGMP selbst sind [171]. Auf dem C-Terminalen Ende des Enzyms befindet sich hingegen die Bindungsstelle für die zyklischen Nukleotide cAMP und cGMP, die im folgenden hydrolysiert werden [93].

Die einzelnen Familiengruppen für die Enzyme (Isoenzyme) unterscheiden sich bezüglich ihrer Substratspezifität für cAMP und cGMP, in ihren kinetischen Eigenschaften und ihrer Sensitivität für Aktivatoren bzw. Inhibitoren voneinander [173]. In der Nomenklatur folgt auf die Abkürzung PDE eine Zahl, die die zugehörige Familiengruppe des Enzyms angibt. Der Buchstabe am Ende des Namens hingegen steht für eine Subgruppe, die sich beispielsweise durch eine spezielle Splice-Variante ergibt. Somit können sich selbst innerhalb derselben Familiengruppe die Enzyme voneinander unterscheiden [173].

Die PDEs können weiterhin nach ihrer Substratspezifität in folgende drei Gruppen eingeteilt werden (Tabelle 1):

- cAMP hydrolysierend: PDE4, PDE7 und PDE8,
- cGMP hydrolysierend: PDE5, PDE6 und PDE9,
- cAMP und cGMP hydrolysierend: PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 und PDE11.

Wie aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich wird, werden die Phosphodiesterasen in vielen unterschiedlichen Geweben exprimiert, wobei bereits auch weitere PDE in der humanen Prostata nachgewiesen worden sind [171, 173]. Zum einen kann es sein, dass eine bestimmte Familiengruppe ausschließlich in einem bestimmten Gewebe vorkommt, zum anderen kann es ebenso so sein, dass in einem Gewebe viele der PDEs vertreten sind [173, 174]. Die Gewebe- und Substratspezifität macht den Einsatz von möglichst selektiven Inhibitoren für die Hemmung der PDEs möglich. So stellen die PDE für die medikamentöse Therapie vieler verschiedener Erkrankungen, wie Asthma, COPD, Akutes Koronarsyndrom und Erektile Dysfunktion eine attraktive Zielstruktur dar [175, 176].

Familien- gruppe	Subgruppe	Substrat- spezifität	Vorkommen
PDE 1	PDE 1A PDE 1B PDE 1C	cAMP cGMP	Herz, Hoden, Gehirn, Glatte Muskulatur
PDE 2	PDE 2A	cAMP cGMP	Herz, Gehirn, Nebennierenrinde
PDE 3	PDE 3A PDE 3B	cAMP cGMP	Herz, Glatte Muskulatur, Thrombozyten, Fettgewebe

PDE 4	PDE 4A PDE 4B PDE 4C PDE 4D	cAMP	Ubiquitär
PDE 5	PDE 5A	cGMP	Glatte Muskulatur, Thrombozyten, Zerebellum
PDE 6	PDE 6A PDE 6B PDE 6C	cGMP	Retina
PDE 7	PDE 7A PDE 7B	cAMP	Immunzellen, Gehirn, Skelettmuskulatur
PDE 8	PDE 8A PDE 8B	cAMP	Leber, Niere, Hoden, Schilddrüse, Immunzellen
PDE 9	PDE 9A	cGMP	Niere, Gehirn
PDE 10	PDE 10A	cAMP cGMP	Gehirn, Hoden
PDE 11	PDE 11A	cAMP cGMP	Prostata, Skelettmuskulatur, Prostata

Tabelle 1: Übersicht der Phosphodiesterasen, orientiert an [173].

1.8.2 Phosphodiesterase-Inhibitoren in der Urologie

PDE-Inhibitoren spielen eine bedeutende Rolle in der Therapie nicht-onkologischer, urologischer Krankheitsbilder. In den 90er Jahren verliefen klinische Studien, die zur Zulassung des PDE5-Inhibitors Sildenafil (Viagra[®]) zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen führen sollten zwar enttäuschend; jedoch fiel hierbei auf, dass diese Wirkstoffe die Erektionsfähigkeit verbessern könnten [177]. Präklinische Studien

bestätigten dann Mitte der 90er Jahre die bedeutende Rolle der PDE5 für die Funktion des Schwellkörpers [172, 173]. Dies führte bereits Ende der 90er Jahre zur Zulassung von Viagra zur medikamentösen Therapie der erektilen Dysfunktion, nachdem entsprechende klinische Studien erfolgreich verliefen [93, 161, 174].

Nach der Zulassung und dem breiten Einsatz zeichnete sich wiederum ab, dass sich PDE5-Inhibitoren nicht nur auf die ED, sondern auch auf LUTS positiv auswirken könnten [161]. Tatsächlich geht die ED häufig gemeinsam mit einem BPS einher [178-181]. Dies veranlasste die Durchführung klinischer Studien, um gezielt die Effekte von PDE5-Inhibitoren auf BPH-bedingte LUTS zu prüfen [95, 96, 159, 182-184]. Vor wenigen Jahren wurde schließlich der PDE5-Inhibitor Tadalafil zur Behandlung des BPS zugelassen und stellt seitdem eine Alternative zu den weitverbreiteten α_1 -Blockern dar [185]. Tadalafil zeigt eine ähnliche Effektivität wie α_1 -Blocker [95, 159, 182, 185, 186]. Tadalafil unterscheidet sich von anderen PDE5-Inhibitoren durch seine lange Halbwertszeit [185]. Während für die Behandlung der ED eine kurze Halbwertszeit angebracht erscheint, reicht aufgrund der langen Halbwertszeit von Tadalafil eine 1-2 mal tägliche Einnahme aus, was wiederum die Behandlung von LUTS vereinfacht bzw. ermöglicht [185].

Nachdem sich herausstellte, dass die PDE5 eine bedeutende Zielstruktur zur medikamentösen Behandlung verschiedener urologischer Erkrankungen ist und PDE5-Inhibitoren für die o. g. Indikationen zugelassen wurden, rückten auch andere PDEs in den Fokus präklinischer, urologischer Untersuchungen [90, 161, 187]. Insbesondere trifft dies die cAMP-hydrolysierende PDE4. Mittlerweile konnte eine Rolle der PDE4 für die Regulation des glattmuskulären Tonus in der Urethra, Prostata, den Samenblasen, sowie im Schwellkörper beschrieben werden, wobei PDE4-Inhibitoren glattmuskuläre Kontraktionen in diesen Geweben bzw. Organen hemmen [151, 152, 154, 160, 188-193].

1.8.3 PDE10

Im Gegensatz zu anderen Phosphodiesterasen ist zur PDE10 in den nicht-onkologischen Zusammenhängen der Urologie bislang wenig bekannt. In einer Pilotstudie, welche unmittelbar vor der vorliegenden Arbeit im Labor der Promovendin durchgeführt wurde, konnte erstmalig gezeigt werden, dass der PDE10-spezifische Inhibitor TC-E 5005 die Kontraktion von hyperplastischem Gewebe aus der humanen Prostata hemmt. Wie diese zustande kommt, ist jedoch noch offen. Denkbar wäre, dass TC-E 5005 in

den cAMP- und in den cGMP-Signalweg eingreift, da beide zyklische Nukleotide Substrate der PDE10 darstellen [92]. Dies würde ein Novum darstellen, da die bislang an Prostatageweben getesteten PDE-Inhibitoren sich lediglich auf eines der beiden zyklischen Nukleotide auswirkten [92]. Dies herauszufinden, wäre jedoch von beträchtlichem Interesse und daher Ziel der vorliegenden Arbeit.

2 Zielsetzung

Im Vorfeld der hier vorliegenden Arbeit wurde im Labor der Promovendin gezeigt, dass ein Inhibitor der PDE10A die Kontraktion von humanem Prostatagewebe hemmt. Bei diesem Inhibitor handelte es sich um TC-E 5005. Bislang ist jedoch unklar, wie diese Kontraktions-Hemmung durch TC-E 5005 funktioniert. Da PDE10A sowohl in den Abbau von cGMP, als auch von cAMP eingreifen kann, wären Mechanismen denkbar, die auf beiden zyklischen Nukleotiden beruhen [92]. PDE5-Inhibitoren werden eingesetzt, um Symptome des unteren Harntraktes zu behandeln, greifen dabei aber nur in den cGMP-Signalweg ein [92]. Von daher könnte ein PDE-Inhibitor, welcher in vorklinischen Studien über cGMP hinaus auch in cAMP eingreift, durchaus in den Fokus klinischer Interessen rücken. Daher sollten hier weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden, welche auf die Mechanismen der TC-E 5005-vermittelten Relaxation in der humanen Prostata eingehen. Ziel war dabei herauszufinden, ob TC-E 5005 in die cGMP-, und/oder cAMP-vermittelte Relaxation der humanen Prostata eingreift.

Im Einzelnen sollten dazu folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Ändert sich durch TC-E 5005 die Prostazyklin-induzierte Relaxation der vorkontrahierten humanen Prostata?
2. Ändert sich durch TC-E 5005 die β -adrenerge Relaxation der vorkontrahierten humanen Prostata?
3. Ändert sich durch TC-E 5005 die NO-induzierte Relaxation der vorkontrahierten humanen Prostata?

3 Materialien und Methoden

3.1 Materialien

3.1.1 Geräte

Gerät	Modell	Hersteller
Pipette	1-10 µl 10-100 µl 100-1000 µl 1-10 ml	Eppendorf
Organbad	Tissue Bath System – 620 M	Danish Myotechnology
Wärmebecken	Wasserbad	Memmert
Vortex-Schüttler	IKA Vortex 3	IKA
Laborpumpe	Laboport N86 KN.18	KNF-Neuberger
Präzisionswaage		Sartorius
Magnetrührer		Heidolph

Tabelle 2: Liste der verwendeten Geräte.

3.1.2 Lösungen und Puffer

Nach intraoperativer Entnahme der Prostaten wurden die kompletten Organe sofort durch das OP-Personal in Behälter überführt, die mit der organprotektiven Lösung Custodiol befüllt waren. Diese primär für die Transplantationsmedizin hergestellte Lösung, in der normalerweise Organe in der Zeit zwischen Entnahme und Implantation gelagert werden, setzt sich aus den folgenden Substanzen zusammen:

Substanz	Masse
NaCl	0,8766 g
KCl	0,6710 g
MgCl ₂ * 6H ₂ O	0,8132 g
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat	0,7733 g
L-Histidin	27,9289 g
Tryptophan	0,4085 g
Mannitol	5,4651 g
CaCl ₂ * 2H ₂ O	0,0022 g
2-Oxoglutarsäure	0,1460 g

Tabelle 3: Zusammensetzung von 100 ml Custodiol Lösung.

Die Lösung wurde fertig zubereitet vom Hersteller bezogen (Dr. Köhler Pharma, Österreich).

Im Organbad wurde dagegen die Krebs-Henseleit- (KH-) Lösung verwendet. Diese wurde vor jedem Versuch frisch aus zwei Stammlösungen (KH1, Krebs-Henseleit-1 und KH2, Krebs-Henseleit-2) sowie Glucose zubereitet. Die Stammlösungen KH1 und KH2 wurden alle zwei bis drei Wochen neu angesetzt und setzten sich wie folgt zusammen:

Substanz	Masse
NaCl	172,50 g
KCL	8,75 g
CaCl ₂ * 2H ₂ O	9,36 g
KH ₂ PO ₄	4,05 g
MgSO ₄ * 7H ₂ O	7,34 g

Tabelle 4: Zusammensetzung von 1000 ml Stammlösung KH1.

Substanz	Masse
NaHCO ₃	52,2 g

Tabelle 5: Zusammensetzung von 1000 ml Stammlösung KH2.

Für die finale Lösung wurden auf 920 ml destilliertes Wasser 40 ml der KH1-Lösung und 1,63 g Glucose hinzugegeben. Dieser Ansatz wurde mit Carbogen begast und in einem Wasserwärmebecken auf 37 °C erwärmt. Nach 20 Minuten wurde 40 ml der KH2-Lösung hinzugegeben. Die Begasung bei 37 °C wurde für den Rest des Versuchs fortgesetzt. Nach einer erneuten Wartezeit von 5 Minuten war die Lösung für den Gebrauch fertig.

Um eine rezeptorunabhängige Kontraktion auszulösen, wurden in die Organbadkammern 400 µl einer 2 M Kaliumchlorid-Lösung appliziert. Diese wurde ebenfalls selbst hergestellt und setzte sich wie folgt zusammen:

Stoffname	Masse
KCL	149,12 g

Tabelle 6: Zusammensetzung von 1000 ml KCl Lösung.

3.1.3 Verwendete Wirkstoffe

Die folgenden Substanzen wurden in den einzelnen Organbadversuchen nach festen Pipettierschemata (s. u.) in die Organbadkammern appliziert und bezüglich ihrer Auswirkungen auf den glattmuskulären Tonus der Prostata miteinander verglichen.

Substanzklasse	Stoffname
PDE10A Inhibitor	TC-E 5005
β -Agonist	Isoproterenol Salbutamol Formoterol
NO-Donor	DEA NONOATE GSNO
Prostazyklin	Epoprostenol Trepstinil

Tabelle 7: Liste der verwendeten Substanzen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Effekten des Phosphodiesterase 10A-Inhibitors TC-E 5005 auf die glattmuskuläre Relaxation der humanen Prostata. Bei dieser Wirksubstanz handelt es sich um eine Verbindung mit dem chemischen Namen 2-Methoxy-6,7-dimethyl-9-propyl-imidazo[1,5-*a*]pyrido[3,2-*e*]pyrazine (Abb. 2), welche von der Firma Tocris Bioscience erworben wurde.

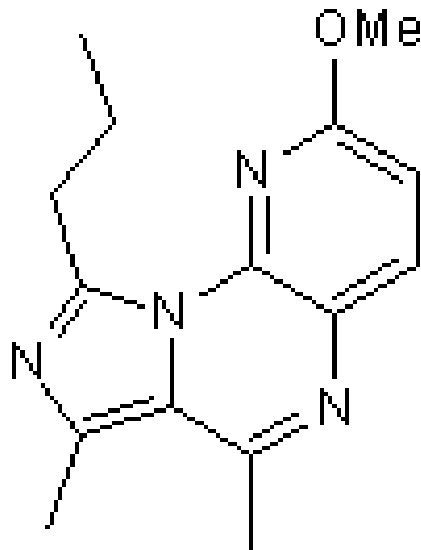


Abb. 2: Strukturformel von TC-E 5005.

TC-E 5005 wurde in fester Form in 10 mg Aliquots geliefert und sofort bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren. Wie oben bereits erwähnt, wurde dieser Inhibitor bereits in anderen Arbeiten im Labor der Promovendin verwendet, wobei eine Hemmung der adrenergen und der neurogenen Kontraktion der glatten Muskulatur der humanen Prostata beobachtet wurde. Dabei stellte sich heraus, dass sich wiederholte Zyklen von Auftauen und Einfrieren, und/oder Lagerungen der Stammlösungen von mehr als einem Monat die Stabilität des gelösten Inhibitors kritisch beeinflussen. Daher wurden die Stammlösungen sofort nach dem Ansetzen als kleine Aliquots eingefroren, wobei die Größe der Aliquots der für einen Versuch entsprechenden Menge entsprachen. Wiederholtes Auftauen der Stammlösungen erfolgte also nicht. Ebenso wurden alle Stammlösungen nach spätestens 4 Wochen verworfen und durch frische ersetzt.

In den einzelnen Versuchsreihen wurden Relaxationen der vorkontrahierten Prostatagewebe mit NO-Donoren, Prostaglandinen und β -Agonisten induziert, um den Einfluss von TC-E 5005 auf diese Relaxationen zu untersuchen. Um eine Prostazyklin-induzierte Relaxation auszulösen, wurden entweder Epoprostenol (5*Z*,13*E*,8*R*,9*S*,11*R*,12*R*,15*S*)-6,9-Epoxy-11,15-dihydroxyprosta-5,13-dien-1-oic acid sodium salt; =endogenes Prostaglandin I₂ bzw. Prostazyklin) oder das Prostazyklin-Analog Treprostinil (2-[[*(1R,2R,3aS,9aS)*-2,3,3a,4,9,9a-Hexahydro-2-hydroxy-1-[[*(3S)*-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetic acid) verwendet. Beide Substanzen

wurden von Tocris Bioscience (Bristol, UK) bezogen. Für Epoprostenol wurde eine 10 mM Stammlösung bzw. entsprechende Verdünnungsstufen mit destilliertem Wasser angesetzt, welche in Aliquots (mit den für jeweils einen Versuch benötigten Volumina) bei -80 °C gelagert wurden. Für Treprostinil wurde ebenso verfahren, jedoch wurde als Lösungsmittel DMSO verwendet. Um eine β -Adrenozeptor-induzierte Relaxation auszulösen, wurden die β -Agonisten Isoproterenol (4-[1-Hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl]-1,2-benzenediol hydrochloride), Salbutamol (α^1 -[[[(1,1-Dimethylethyl)amino]methyl]-4-hydroxy-1,3-benzenedimethanol hemisulfate), und Formoterol ((\pm)-(R,R)-N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenyl] formamide hemifumarate) verwendet, welche ebenfalls von Tocris Bioscience (Bristol UK) bezogen wurden. Für alle drei dieser Agonisten wurden 10 mM-Stammlösungen bzw. entsprechende Verdünnungsstufen angefertigt, welche als Aliquots bei -20 °C gelagert wurden. Als Lösungsmittel wurde destilliertes Wasser (Isoproterenol, Salbutamol) oder DMSO (Formoterol) verwendet. NO-induzierte Relaxationen wurden mit den NO-Donoren GSNO (S-Nitrosoglutathione) bzw. DEA-NONOate (2-(N,N-Diethylamino)-diazolate-2-oxide . diethylammonium salt) ausgelöst. GSNO wurde von Sigma-Aldrich (München, Deutschland), und DEA-NONOate von Enzo Lifescience (Lörrach, Deutschland) bezogen. Stammlösungen (10 mM) wurden unmittelbar vor Bedarf mit destilliertem Wasser angesetzt und nicht darüber hinaus gelagert; die festen Stoffe wurden bei -20 °C gelagert. L-NAME (L-NG-Nitroarginine methyl ester) ist ein Inhibitor für NO-Synthasen, welcher in den Experimenten mit NO-Donoren der Krebs-Henseleit-Lösung hinzugefügt wurde, um den Einfluss von endogenem NO zu minimieren. L-NAME wurde von Sigma-Aldrich (München, Deutschland) bezogen und in einer finalen Konzentration von 200 μ M verwendet. Ausführlichere Angaben zu den pharmakologischen Eigenschaften der Agonisten und Substanzen finden sich in der Diskussion.

3.2 Methoden

3.2.1 Bereitstellung und Verarbeitung der humanen Prostata

Alle in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Versuche wurden mit humanem Prostatagewebe durchgeführt. Dabei wurde nicht-malignes Gewebe verwendet, welches

aus der periurethralen Zone von Prostaten aus Tumor-bedingten, radikalen Prostatektomien entnommen wurde. Die zur Verfügung gestellten Präparate stammen ausschließlich aus Operationen an der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München (LMU), Campus Großhadern. Prostatakarzinome befinden sich überwiegend (zu mind. 80 %) in der peripheren Zone der Prostata, während die hier verwendeten Gewebe dagegen aus der periurthralen Zone entnommen wurden, welche in aller Regel keinen Tumorbefall zeigt [20, 194, 195]. Generell zeigen mind. 80 % der Patienten mit Prostatakrebs eine BPH [196, 197]. Insgesamt können die so gewonnenen Gewebe daher als nicht-malignes, jedoch hyperplastisches Prostatagewebe eingestuft werden, welches sich besonders für präklinische Studien zur glattmuskulären Kontraktilität im Zusammenhang mit Pathophysiologie und (experimenteller) Therapie von LUTS bei BPH eignet [120, 198-200].

Üblicherweise werden die Prostaten unmittelbar nach der operativen Entnahme im Operationssaal (OP-Saal) in Formaldehyd eingelegt und für weitere diagnostische Aufarbeitungen in die Pathologie geschickt. Dieser Fixationsvorgang führt jedoch dazu, dass die Muskulatur ihre Kontraktionseigenschaften verliert. Dies würde die Gewebeproben für die hier vorgestellten Forschungszwecke unbrauchbar machen. Aus diesem Grund wurden die hier verwendeten Prostaten nicht in Formaldehyd, sondern in Custodiol-Lösung (s. o.) eingelegt. Diese dient in der Transplantationsmedizin der Aufbewahrung und dem Transport von Organen. Unmittelbar nach der Einbettung in Custodiol wurden die Präparate sofort in das Pathologische Institut des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern gebracht.

Im Pathologischen Institut wurden die Prostaten seitens der Pathologinnen / Pathologen zunächst makroskopisch begutachtet, für die weiteren Verwendungen getuscht und von ventral für die Entnahme des Gewebestücks aus der periurethralen Zone eröffnet. Das dann für Forschungszwecke entnommene Gewebe wurde erneut in Custodiol-Lösung eingelegt und umgehend in das Urologische Forschungslabor, das sich ebenfalls auf dem Gelände des Campus Großhadern befindet, gebracht und sofort den beschriebenen Versuchen zugeführt. Der Rest der Prostata wurde dann in Formaldehyd fixiert und blieb für weitere diagnostische Untersuchungen in der Pathologie zurück.

Diese Vorgehensweise ist auch über die hier beschriebene Arbeit hinaus an verschiedenen Projekten im Labor der Promovendin etabliert. Bei der makroskopischen Begutachtung am Zuschnitt der Pathologie wird dabei nur in absoluten Ausnahmefällen

(< 2 % der Fälle) ein Tumorbefall der periurethralen Zone festgestellt, was eine Probenentnahme dann ausschließt. Darüber hinaus wurden für die vorliegende Arbeit keine Prostaten verwendet, bei denen zuvor eine TURP durchgeführt wurde. Der Grund hierfür ist, dass dabei bereits die periurethrale Zone zu weiten Teilen entfernt oder zerstört wird.

Alle nachfolgenden Daten aus den Versuchen wurden anonymisiert erfasst und ausgewertet. Alle Gewebeprobe wurden während der Entnahme in der Pathologie vollständig anonymisiert. Patienten(kenn)daten wurden nicht gespeichert, nicht kodiert oder dergleichen und nicht an Dritte weitergegeben. Die Vorgehensweisen wurden von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

3.2.2 Versuchsdurchführung

Im Urologischen Forschungslabor wurde das Gewebe sofort nach Ankunft aus der Pathologie in ca. 6 x 3 x 3 mm große Stücke geschnitten. Diese Gewebestücke wurden im Weiteren für die Durchführung der Versuche in das Organbad eingebracht. Für die vorliegende Arbeit wurde ein Organbad der Firma „Danish Myotechnology“ (DMT), genauer das Model DMT720M verwendet (Abb. 3).



Abb. 3: Organbad. Gezeigt ist das hier verwendete Organbad des Herstellers „Danish Myotechnology“ („Multi WireMyograph System, Modell DMT720M“). Man sieht vier voneinander getrennte Kammern, die jeweils ein Fassungsvermögen von ca. 10 ml haben. Jede

Kammer hat außerdem zwei Haken zur Befestigung der Gewebestreifen, eine Gaszufuhr zur Carbogenbegasung und eine Vorrichtung zum Absaugen der Lösung.

Das Organbad enthielt vier für die Gewebestreifen vorgesehene Kammern, die vor dem Einspannen der Streifen zweimal mit 10 ml der Krebs-Henseleit-Lösung (KHL) ausgewaschen und im Anschluss mit 10 ml KHL befüllt wurden. Mit Hilfe einer Pinzette wurden die Streifen nun auf die Drähte der Halterungen in den Kammern gespießt (Abb. 3,4). Die Drähte lagen sich in der Kammer gegenüber und dienten neben der Befestigung auch zur Kraftmessung mit Hilfe eines Sensors, der sich an einem der Fixationsarme befand (Abb. 3,4).

Die Kammern wurden durch ein eingebautes Heizsystem stets auf 37 °C gewärmt und konstant bei dieser Temperatur gehalten. Zusätzlich wurden die Kammern mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast (Abb. 4). Durch die Erwärmung und Begasung der Kammern wurden möglichst reale in vitro Bedingungen geschaffen. Dabei diente der Sauerstoff-Anteil der Gewebeatmung, und der Kohlenstoffdioxid-Anteil hielt einen konstanten pH-Wert von 7,4 aufrecht.

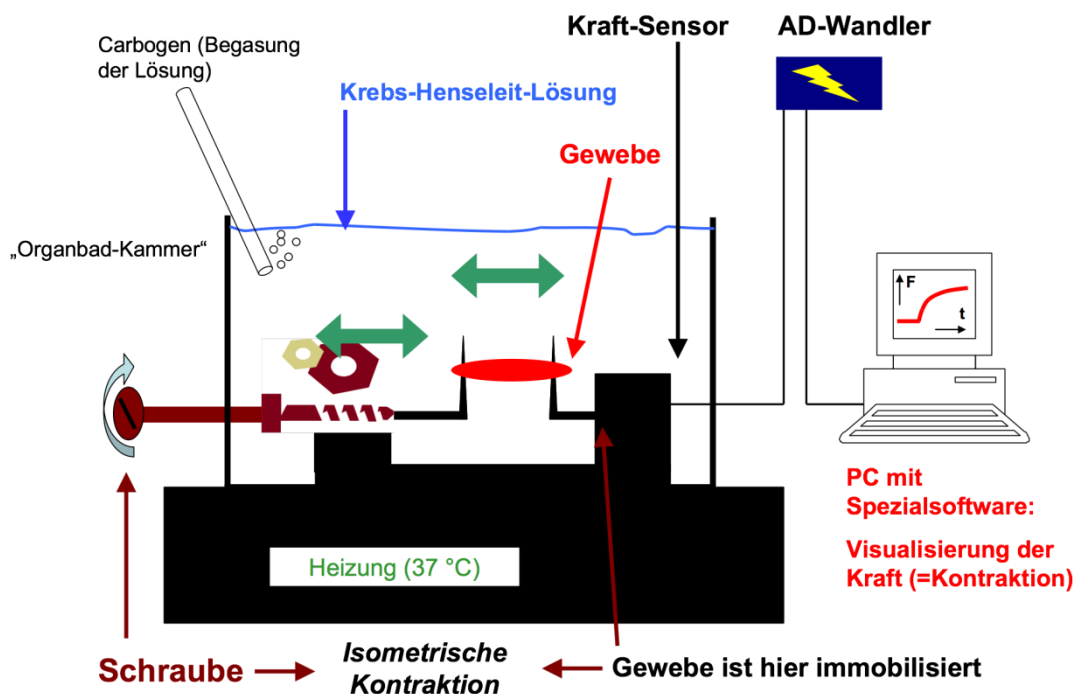


Abb. 4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus im Organbad. Gezeigt ist eine der vier Organbadkammern. Diese ist über die ganze Versuchszeit mit 10 ml der Krebs-Henseleit-Lösung befüllt, mit Carbogen begast und auf 37 °C erwärmt. Die mit Hilfe der Drähte fixierten Gewebestreifen (rot gezeichnet) werden über die Mikrometerstellschrauben (links) auf ihre

Grundspannung von 5 mN gebracht. Bei Zugabe von hochmolarem KCl kommt es zu einer isometrischen Kontraktion, also zu einer Kontraktion des Gewebestücks ohne Längenänderung, da das Gewebe zuvor immobilisiert wurde. Die durch die isometrische Kontraktion ausgelöste Kraft wird über den Kraftarm aufgenommen und mittels des AD-Wandlers auf den Computer übertragen und am Monitor visualisiert (rechts). Abbildung aus [201].

Bevor die Gewebestücke nun vorgespannt wurden, wurde die Kraftanzeige am Organbad mit Hilfe des Touch-Displays auf 0 mN gestellt. Es folgte eine ca. 60-minütige Äquilibrationsphase, in der das Gewebestück mehrmals auf 5 mN nachgespannt werden musste, da es anfangs zu spontanen Tonusabfällen kommen konnte. Es wurde so lange nachgespannt, bis sich das Gewebestück stabil bei einer Vorspannung von ca. 4,90 mN - 5,00 mN hielt. Nach Erreichen der konstanten Vorspannung wurde mit dem Versuch begonnen. Die Basislinie 1 wurde abgelesen und 400 µl einer zweimolaren KCl-Lösung hinzugegeben. Es kam zu einer isometrischen Kontraktion, bei der die Gewebestücke dann Zugkräfte auf die Halterungen ausübten, die mit Hilfe des Kraftsensors und dem daran angeschlossenen AD-Wandler aufgezeichnet werden konnten (Abb. 3). Die Software "Labchart" ermöglichte dann die Betrachtung der kontinuierlichen Kraftentwicklung am Computer.

Nach Zugabe der KCl-Lösung setzte eine isometrische Kontraktion ein, wobei die Kraft zunächst schnell und stetig zunahm, um nach einer bestimmten Zeit eine Plateauphase zu erreichen. Dies wurde als KCl-induzierte Kontraktion (KCl 1) bezeichnet und abgelesen. Im Anschluss wurden die Kammern des Organbads zweimal mit 10 ml KHL gespült, um die kontraktionsauslösende Lösung auszuwaschen und die Kontraktion somit zu beenden. Nach Erreichen der Baseline wurden jeweils zwei der Kammern mit 5 µl TC-E 5005-Stammlösung bzw. mit 5 µl des Lösungsmittels DMSO (Dimethylsulfoxid, entspricht der Kontrollgruppe) befüllt. Dabei war zu beachten, dass bei jedem neuen Versuch die Verteilung der Kammern für die Substanzgruppe bzw. die Kontrollgruppe zufällig gewählt wurden. Mit der Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO begann eine 30-minütige Inkubationsphase. Am Ende der Inkubationsphase wurde die Baseline 2 abgelesen. Anschließend wurde erneut mit 400 µl der zwei molaren KCl-Lösung eine KCl-induzierte Kontraktion ausgelöst. Es folgte wieder eine Plateauphase (KCl 2), die abgelesen wurde. Nun wurde, entsprechend den unten aufgeführten

Schemata, schrittweise kumulative Konzentrationen der relaxierenden Substanzen hinzu pipettiert.

3.2.3 Verdünnungsreihen und Pipettierschemata

Alle zu pipettierenden Substanzen wurden ungelöst in fester Form geliefert. Kurz vor ihrer Applikation in die jeweiligen Organbadkammern wurden Verdünnungsreihen erstellt. Dafür wurden ca. 2 mg der gewählten Verbindung mit einer Feinwaage abgewogen und mit dem vom Hersteller empfohlenen Lösungsmittel gelöst. Dabei handelte es sich um destilliertes Wasser oder DMSO. Das Volumen des Lösungsmittels in ml, um eine 10 mM Lösung herzustellen, wurde aus dem Quotienten zusammengesetzt aus der eingewogenen Masse und dem Hundertstel des Molekulargewichts der Substanz ermittelt. Die eingewogene Verbindung und das Lösungsmittel wurden in ein Eppendorf Gefäß gegeben und mit einem Vortex-Schüttler durchmischt.

Je nach Herstellerangaben wurden die finalen Lösungen der schnell zerfallenden Stoffe jeweils kurz vor der Applikation hergestellt, während die finalen Lösungen der stabileren Stoffe in kleinen Portionen bei -80 °C eingefroren wurden. Detaillierte Angaben hierzu wurden bereits oben gemacht.

Um eine 1 mM Lösung herzustellen, wurden zu 100 µl der 10 mM Lösung 900 µl des Lösungsmittels hinzugegeben. Für alle weiteren Konzentrationen (0,1 mM; 0,01 mM und 0,001 mM) wurde nach demselben Prinzip vorgegangen und im Verhältnis von 1:10 verdünnt.

Es folgen zwei Pipettier-Schemata (Tabelle 8, Tabelle 9), nach denen die relaxierenden Substanzen schrittweise appliziert wurden, um kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven zu erstellen.

Nicht in allen Versuchen wurden kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven erstellt. Es wurden auch „single-dose“-Versuche durchgeführt, in denen nur eine einzelne, bestimmte Konzentration der jeweiligen Wirksubstanz in die Organbadkammern appliziert wurde.

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der dazugegebenen Lösung	Volumen der dazugegebenen Lösung
0,1 μM	0,1 mM	10 μl
0,3 μM	0,1 mM	20 μl
1 μM	1 mM	7 μl
3 μM	1 mM	20 μl
10 μM	10,0 mM	7 μl
30 μM	10 mM	20 μl
100 μM	10 mM	70 μl

Tabelle 8: Pipettierschema für Isoproterenol, DEA NONOATE und GSNO.

Finale Konzentration im Organbad	Konzentration der dazugegebenen Lösung	Volumen der dazugegebenen Lösung
0,001 μM	0,001 mM	10 μl
0,003 μM	0,001 mM	20 μl
0,01 μM	0,01 mM	7 μl
0,03 μM	0,01 mM	20 μl
0,1 μM	0,1 mM	7 μl
0,3 μM	0,1 mM	20 μl
1 μM	1 mM	7 μl
3 μM	1 mM	20 μl
10 μM	10 mM	7 μl
30 μM	10 mM	20 μl
100 μM	10 mM	70 μl

Tabelle 9: Pipettierschema für Salbutamol, Formoterol, Epoprostenol und Treprostinil.

3.2.4 Versuchsprotokoll

In allen durchgeführten Versuchen mit den Organbädern wurden zunächst die Kammern zufällig der Inhibitor- bzw. der Kontrollgruppe zugeteilt. Nach KCl-induzierter,

rezeptorunabhängiger Kontraktion folgte die Applikation der verschiedenen tonusmindernden Substanzen, also NO-Donoren, Beta-Agonisten und Prostaglandinen. Ziel war es, durch Vergleichen der TC-E 5005-Gruppe mit der Kontrollgruppe die Effekte des Phosphodiesterase Inhibitors auf die glattnuskuläre Relaxation der Prostata zu ermitteln. Das nachfolgende Protokoll wurde bei allen Versuchsreihen angewandt:

- Organbadkammern zweimal mit KH-Lösung ausspülen und im Anschluss mit 10 ml KH-Lösung befüllen
- 4 Gewebestreifen derselben Prostata in die jeweiligen Kammern einspannen
- Anzeige des Organbads auf 0 stellen
- Äquilibrationsphase: Vorspannen der Gewebestreifen auf +4,90 mN bis 5,0 mN, ggf. alle 10 - 20 Minuten nachspannen
- Aufzeichnen der Baseline 1
- Zugabe von 400 µl einer 2 M KCl-Lösung
- Aufzeichnen der KCl-induzierten Kontraktion bis Erreichen des Plateaus (KCl 1)
- Organbadkammern zweimal mit KH-Lösung ausspülen und im Anschluss mit 10 ml KH-Lösung befüllen
- nach ca. 10 Minuten in zwei Kammern 5 µL TC-E 5005-Lösung (10 mM) und in die anderen beiden Kammern 5 µl DMSO hinzugeben
- Inkubationsphase von 30 Minuten
- Aufzeichnen der Baseline 2
- Zugabe von 400 µl einer 2 M KCl-Lösung
- Aufzeichnen der KCl- induzierten Kontraktion (KCL 2)
- nach Erreichen des Plateaus: Hinzufügen der relaxierenden Stoffe nach angegebenem Schema oder nach dem single-dose Prinzip
- Ablesen der Kraftantworten und Übertragung der Werte in Excel

3.2.5 KCl-induzierte Kontraktion

Zu Beginn jedes einzelnen Versuches wurde mit Hilfe einer hochmolaren KCl-Lösung eine rezeptorunabhängige Kontraktion ausgelöst. Diese Kontraktion erfolgt auf Grundlage des Ruhemembranpotenzials der Muskelzellen, das durch die ungleiche

Verteilung von Ionen zwischen Intra- und Extrazellulärraum aufgebaut wird [23]. Durch die konstitutiv aktive Na^+/K^+ -ATPase werden mit jedem Transportvorgang zwei Kaliumionen in den Intrazellulärraum und drei Natriumionen in den Extrazellulärraum befördert, was ein starkes Anreichern von Kaliumionen im Inneren der Zelle bewirkt [23]. Somit ist die Konzentration der Kaliumionen im Inneren der Zelle um ein Vielfaches höher als außerhalb der Zelle. Die physiologische Verteilung der Ionen wurde im Organbad mit Hilfe der Krebs-Henseleit-Lösung simuliert. Nach Zugabe der hochmolaren KCl-Lösung kam es nun zu einer Umkehrung des physiologischen Konzentrationsgradienten. Extrazellulär herrschte eine höhere Kaliumkonzentration als Intrazellulär. Dem chemischen Gradienten folgend, wanderten Kaliumionen in die Zelle und änderten somit das Membranpotenzial. Bei ausreichender Depolarisation der Zelle öffneten sich spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle. Dies hatte zur Folge, dass aus dem Ca^{2+} -reichen Extrazellulärraum Kalziumionen in den Ca^{2+} -armen Intrazellulärraum einströmten und somit über weitere Mechanismen die Kontraktion der glatten Muskelfasern herbeiführten (vgl. Einleitung).

Die visuell am Computer dargestellte Kraftentwicklung wurde abgelesen und die Werte in Excel übertragen. Aus diesen Werten wurde zunächst die Differenz zwischen Plateauphase 2 und Baseline 2 berechnet und diese als maximale Kontraktion festgelegt. Anschließend wurde die verbliebene Kontraktionskraft nach Zugabe der Relaxantien für jede Konzentrationsstufe als % der KCl-induzierten Kontraktion (= 100 %) ausgedrückt (s. u.). Die Relaxationen wurden also nicht als Abnahme der Kraft in Kraft- oder Gewichtseinheiten ausgedrückt, sondern als verbliebene Kontraktion von 100 % der vorherigen KCl-induzierten Kontraktion des zugehörigen Gewebestückes definiert.

Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um verschiedene Heterogenitäten der Gewebe und Prostaten auszugleichen. Erst dadurch wurde eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Proben, bzw. der Prostaten verschiedener Patienten ermöglicht. Unter den einzelnen Prostaten können in Bezug auf die Zusammensetzung ihrer Gewebe und der Größe der Proben beträchtliche Inhomogenitäten auftreten. So ist der Anteil an Muskulatur in der einen Prostata höher als in der anderen [198]. Abgesehen von diesen mitunter erheblichen Unterschieden im Stroma-Drüsen-Verhältnis schwankt auch trotz aller Präzision die Größe der zugeschnittenen Gewebestücke. Um die Kraftantwort aller Prostaten unabhängig von ihrer Gewebezusammensetzung und Größe darstellen zu können, wurden keine absoluten Werte (z. B. Kräfte) miteinander verglichen, sondern

der Tonus als relativer Wert in Prozent der KCl-induzierten Kontraktion dargestellt. Auf weitere mögliche Heterogenitäten wird in der Diskussion eingegangen.

3.2.6 Auswertung

Die mit Hilfe des Programms „Labchart“ aufgezeichneten Versuche wurden nach vollständiger Durchführung mit Datum und appliziertem Stoffnamen versehen und gespeichert. Dadurch war es möglich zu einem späteren Zeitpunkt den Versuch erneut aufzurufen und ihn auszuwerten. Dennoch erfolgte die Auswertung zeitnah nach der Durchführung des Experiments. Für die Auswertung wurden alle oben in der Versuchsdurchführung genannten Punkte (Baseline 1, KCl 1, Baseline 2, KCl 2, Kontraktionsentwicklung nach Gabe der Einzeldosen der Relaxantien) in mN abgelesen und in eine in Excel erstellte Tabelle eingetragen. Die berechnete Differenz zwischen Baseline 2 und KCl 2 wurde als maximale Kontraktionskraft, also 100 % definiert. Aufgrund dessen, dass die vier Organbadkammern zu Beginn des Versuches in zwei Gruppen à zwei Kammern aufgeteilt waren, fielen am Ende zu jeder Konzentrationsstufe zwei Messwerte an (= Doppelbestimmung für jede der Gruppen, bei Verwendung von 2 Gewebestücken aus derselben Prostata in jedem einzelnen Experiment).

Um eine Konzentrations-Wirkungskurve für die Relaxation erstellen zu können, wurde zunächst der Mittelwert aus den beiden Messwerten der jeweiligen Konzentrationsstufe der Inhibitor- bzw. der Kontrollgruppe der Versuche gebildet. Anschließend wurden aus den Werten der einzelnen Experimente Mittelwerte und zugehörige Standardfehler berechnet und ein Diagramm erstellt. Abschließend wurde ein Zweiprobent-Student'scher t-Test durchgeführt, um ermitteln zu können, ob sich die Stichproben der Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Versuchsergebnisse mit einem dazugehörigen p-Wert (p) von $< 0,05$ wurden dabei als signifikant gewertet.

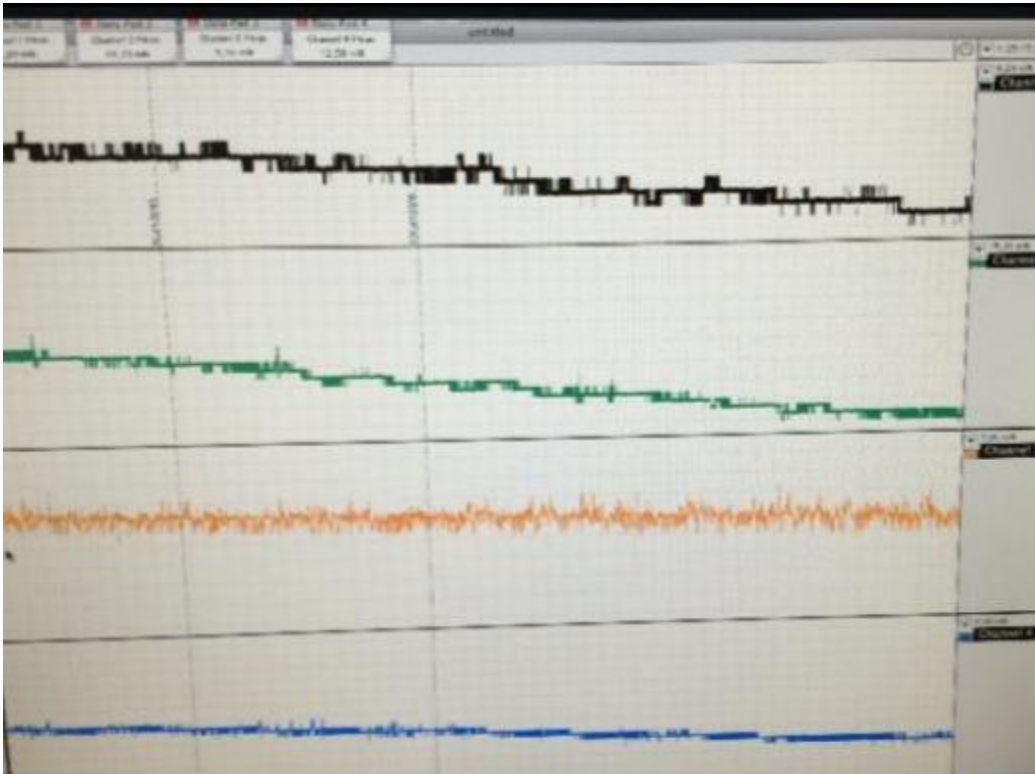


Abb. 5: Originalaufzeichnung der visualisierten Kraft eines Experiments mittels des Programms Labchart. Jede Zeile stellt einen Kanal dar, der wiederum einer Kammer des Organbads zugeteilt ist. Der Verlauf der Kraftantwort der jeweiligen Gewebestreifen ist mit unterschiedlichen Farben gekennzeichnet und wurde in jedem Moment des Versuches auf dem Monitor dargestellt. Wie bei allen anderen Versuchen auch wurden zwei Kammern zufällig der Inhibitor TC-E 5005 Gruppe zugeteilt. In diesem Fall waren es die Kanäle 1 (schwarze Kurve) und 2 (grüne Kurve). Zu sehen ist der Moment nach KCl-induzierter maximaler Kontraktion und die darauffolgende Applikation der relaxierenden Stoffe. Mit Hilfe der Zeitleiste am Unterrand der Aufzeichnung konnte man jederzeit (auch während der Kraftaufzeichnung) zurück- bzw. vorfahren. Bei der Auswertung wurde mit der Maus der gewünschte Bereich markiert und der Mittelwert, der in der Markierung befindlichen Kontraktionsantworten gebildet. Diese wurden im oberen linken Bereich der Aufzeichnung in mN abgelesen und konnten dann im nächsten Schritt in die Excel Tabelle übernommen werden.

4 Ergebnisse

Es erfolgten insgesamt neun Versuchsreihen mit drei unterschiedlichen cAMP- und cGMP-induzierenden Substanzen. Kumulativ wurden 59 einzelne Versuche durchgeführt, wobei jedes Präparat von einem Patienten lediglich für einen Versuch verwendet wurde. In diesen Einzelversuchen wurde das Gewebe aus derselben Prostata sodann auf die Kontroll- und auf die TC-E 5005-Gruppe aufgeteilt. Dementsprechend wurden insgesamt Prostaten von n=59 Patienten untersucht ($\Sigma = 59$), welche 59 Einzelexperimenten zugeführt wurden. In den Versuchsreihen mit Prostazyklinen wurden zwei Serien durchgeführt, nämlich jeweils fünf Versuche mit Treprostinil (n=5 Prostaten) und fünf Versuche mit Epoprostenol (n=5 Prostaten). In den Versuchsreihen mit β -Adrenozeptor-Agonisten wurden drei Serien durchgeführt, und zwar 16 Versuche mit Isoproterenol (n=16 Prostaten), fünf Versuche mit Salbutamol (n=5 Prostaten) und vier Versuche mit Formoterol (n=4 Prostaten). Mit NO-Donoren wurden vier Serien durchgeführt, nämlich zwei mit kumulativen Konzentrationen und zwei mit single-dose Konzentrationen. Mit GSNO erfolgten insgesamt elf Versuche (n=11 Prostaten), jeweils acht mit kumulativer Konzentration und drei im Rahmen von single-dose Versuchen. Mit DEA-NONOate erfolgten insgesamt 13 Versuche (n=13 Prostaten), jeweils acht mit kumulativer Konzentration und fünf im Rahmen von single-dose Versuchen.

4.1 Treprostinil-induzierte Relaxationen

Treprostinil (1 nM – 100 μ M) löste Konzentrations-abhängige Relaxationen der KCl-vorkontrahierten Prostatagewebe aus (n=5) (Abb. 6). Bei Zugabe von TC-E 5005 fiel die Relaxation signifikant stärker aus als nach Zugabe von DMSO (= Kontrolle) (Abb. 6). Bei Zugabe von DMSO betrug die maximale Relaxation (100 μ M Treprostinil) 40 ± 9 %, bei Zugabe von TC-E 5005 jedoch 76 ± 9 %. Signifikant ($p < 0,05$) waren die Unterschiede wiederum bei Treprostinil-Konzentrationen von 30 nM – 30 μ M (Abb. 6).

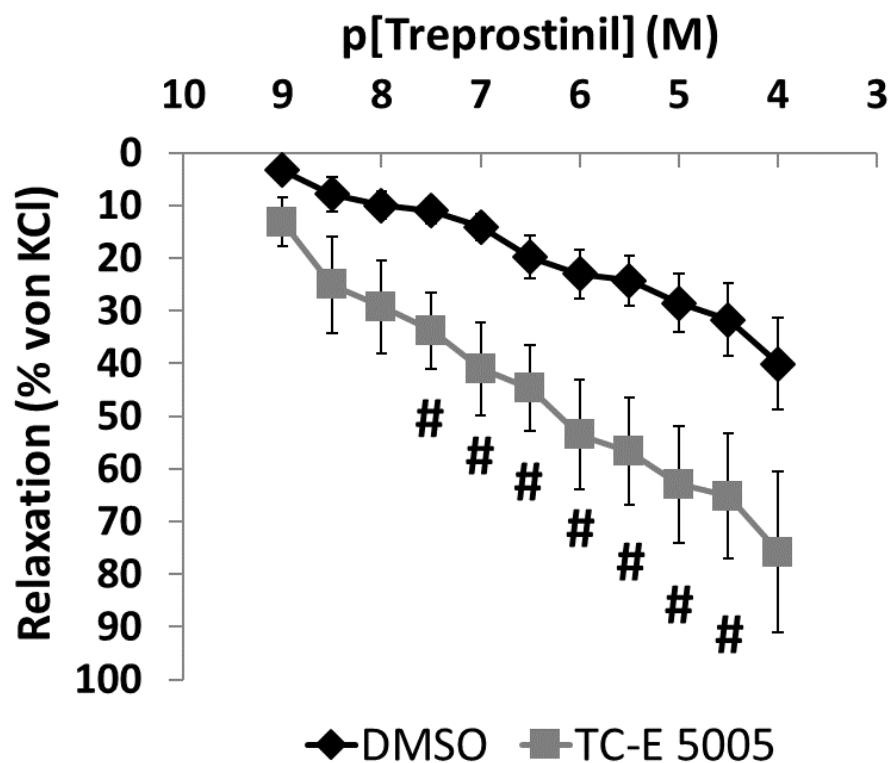


Abb. 6: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Treprostinil (kumulative Konzentrationen), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatageweben von n=5 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde (# $p < 0,05$ zwischen DMSO und TC-E 5005).

4.2 Epoprostenol-induzierte Relaxationen

Epoprostenol (100 nM – 100 μ M) löste Konzentrations-abhängige Relaxationen der KCl-vorkontrahierten Prostatagewebe aus (n=5) (Abb. 7). Bei Zugabe von TC-E 5005 fiel die Relaxation stärker aus als nach Zugabe von DMSO (= Kontrolle) (Abb. 7). Bei Zugabe von DMSO betrug die maximale Relaxation (100 μ M Epoprostenol) 22 ± 5 %, bei Zugabe von TC-E 5005 jedoch 31 ± 9 %. Signifikant ($p < 0,05$) waren diese Unterschiede jedoch nicht.

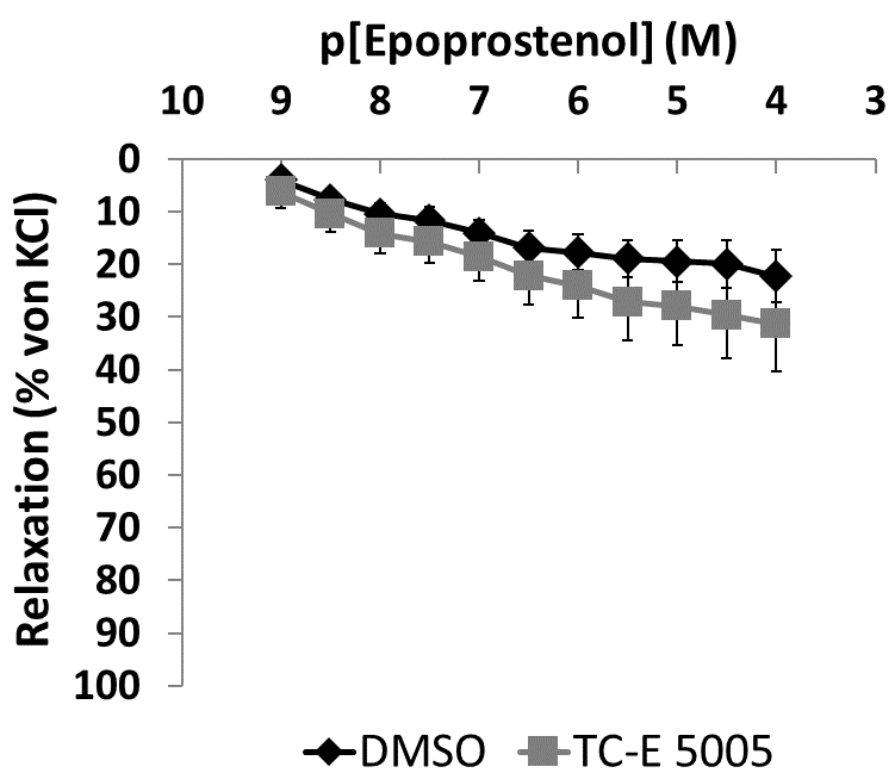


Abb. 7: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Epoprostenol (kumulative Konzentrationen), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatageweben von n=5 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde.

4.3 Isoproterenol-induzierte Relaxationen

Isoproterenol (100 nM – 100 μ M) löste Konzentrations-abhängige Relaxationen der KCl-vorkontrahierten Prostatagewebe aus (n=16) (Abb. 8). Bei Zugabe von TC-E 5005 fiel die Relaxation stärker aus als nach Zugabe von DMSO (= Kontrolle) (Abb. 8). Bei Zugabe von DMSO betrug die maximale Relaxation (100 μ M Isoproterenol) 27 ± 5 %, bei Zugabe von TC-E 5005 jedoch 39 ± 7 %. Signifikant ($p < 0,05$) waren diese Unterschiede jedoch nicht.

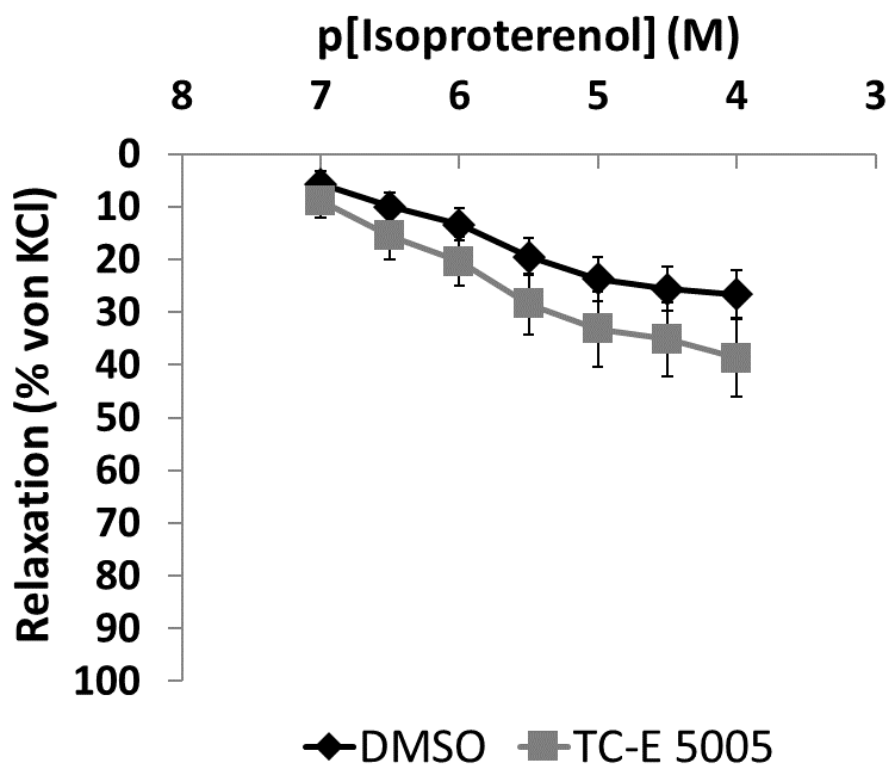


Abb. 8: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Isoproterenol (kumulative Konzentrationen), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatageweben von n=16 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde.

4.4 Salbutamol-induzierte Relaxationen

Salbutamol (1 nM – 100 μ M) löste Konzentrations-abhängige Relaxationen der KCl-vorkontrahierten Prostata-Gewebe aus (n=5) (Abb. 9). Im Mittel traten keine Unterschiede der Relaxationen zwischen der TC-E 5005- und der DMSO-Gruppe auf (Abb. 9). Bei Zugabe von DMSO betrug die maximale Relaxation (100 μ M Salbutamol) 23 ± 3 %, bei Zugabe von TC-E 5005 25 ± 6 %.

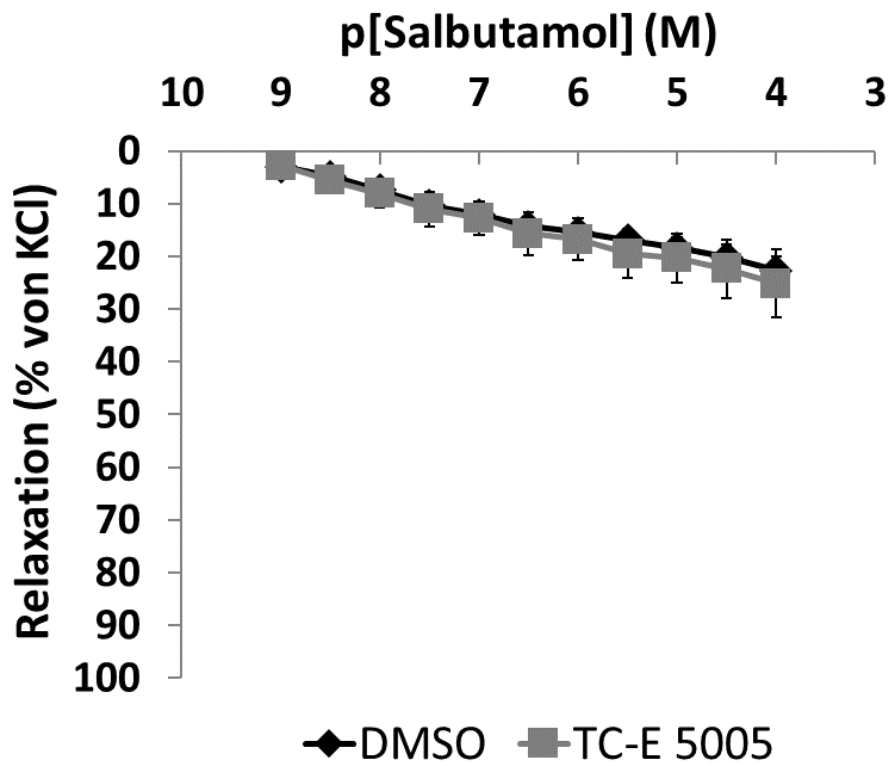


Abb. 9: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Salbutamol (kumulative Konzentrationen), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatagewebe von n=5 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde.

4.5 Formoterol-induzierte Relaxationen

Formoterol (1 nM – 100 μ M) löste Konzentrations-abhängige Relaxationen der KCl-vorkontrahierten Prostatagewebe aus (n=4) (Abb. 10). Im Mittel traten keine Unterschiede der Relaxationen zwischen der TC-E 5005- und der DMSO-Gruppe auf (Abb. 10). Bei Zugabe von DMSO betrug die maximale Relaxation (100 μ M Formoterol) 35 ± 12 %, bei Zugabe von TC-E 5005 31 ± 8 %.

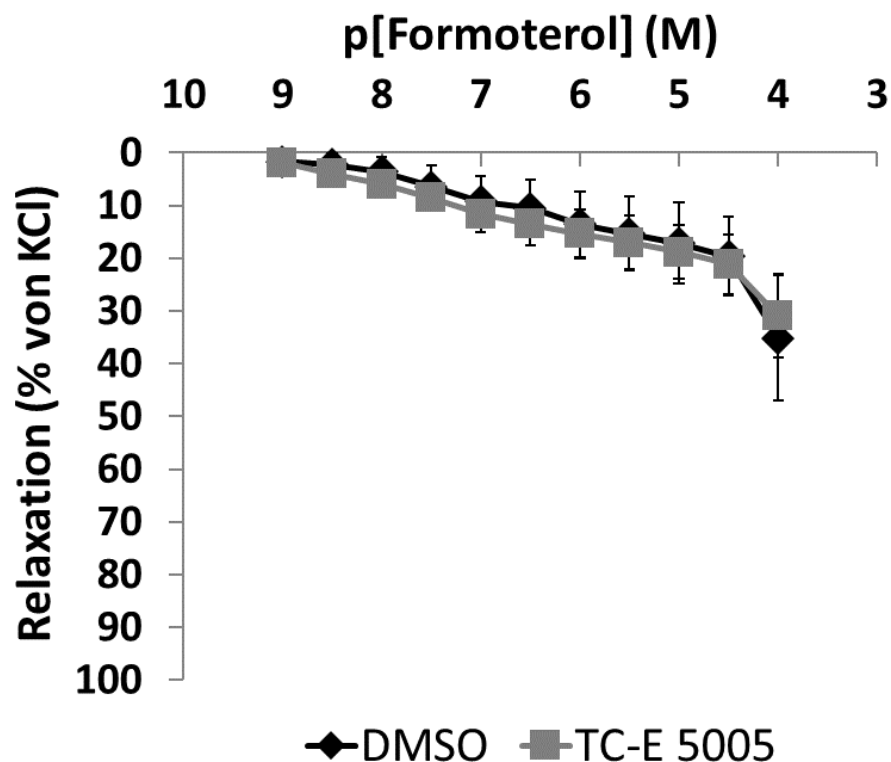


Abb. 10: Relaxation humaner Prostatagewebe durch Formoterol (kumulative Konzentrationen), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatageweben von n=4 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde.

4.6 GSNO-induzierte Relaxationen

GSNO (100 nM – 100 μ M) löste Konzentrations-abhängige Relaxationen der KCl-vorkontrahierten Prostatagewebe aus (n=8) (Abb. 11). Diese Relaxationen fielen bei Zugabe von TC-E 5005 geringfügig, jedoch bei allen GSNO-Konzentrationen stärker aus als nach Zugabe von DMSO (= Kontrolle) (Abb. 11). Bei Zugabe von DMSO betrug die maximale Relaxation (100 μ M GSNO) 20 ± 3 %, bei Zugabe von TC-E 5005 jedoch 25 ± 3 %. Signifikant ($p < 0,05$) waren diese Unterschiede jedoch nicht.

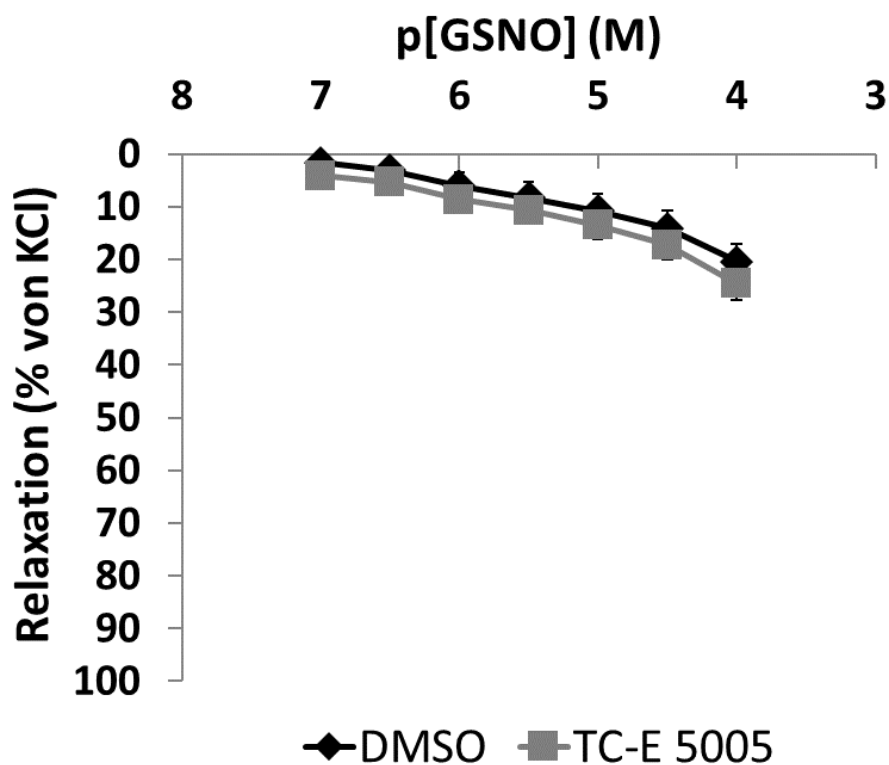


Abb. 11: Relaxation humaner Prostatagewebe durch GSNO (kumulative Konzentrationen), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatageweben von n=8 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde.

4.7 DEA-NONOate-induzierte Relaxationen

DEA-NONOate (100 nM – 100 μ M) löste Konzentrations-abhängige Relaxationen der KCl-vorkontrahierten Prostatagewebe aus (n=8) (Abb. 12). Diese Relaxationen fielen bei Zugabe von TC-E 5005 geringfügig, jedoch bei allen DEA-NONOate-Konzentrationen stärker aus als nach Zugabe von DMSO (= Kontrolle) (Abb. 12). Bei Zugabe von DMSO betrug die maximale Relaxation (100 μ M DEA-NONOate) 37 ± 5 %, bei Zugabe von TC-E 5005 jedoch 48 ± 7 %. Signifikant ($p < 0,05$) waren diese Unterschiede jedoch nicht.

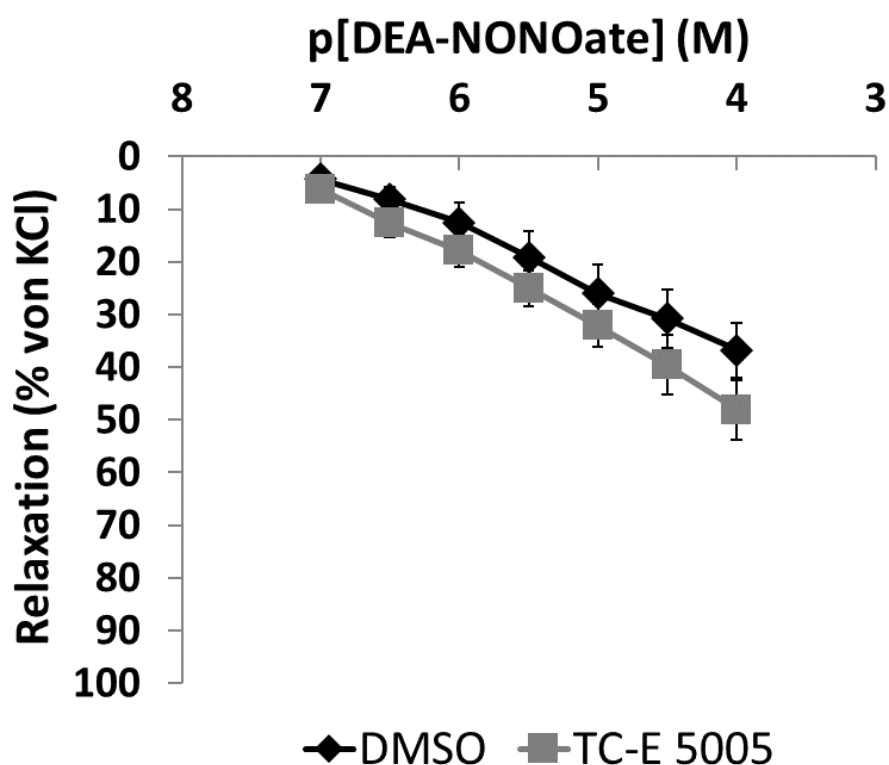


Abb. 12: Relaxation humaner Prostatagewebe durch DEA-NONOate (kumulative Konzentrationen), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatageweben von n=8 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde.

4.8 Relaxationen durch Einzeldosis GSNO

In einer separaten Versuchsreihe wurden Relaxationen durch eine Einzeldosis GSNO (50 μ M) untersucht (n=3). Dabei fiel die Relaxation in der TC-E 5005-Gruppe (17 \pm 3 %) leicht höher aus, als in der Kontroll-Gruppe (DMSO, 11 \pm 4 %) (Abb.13).

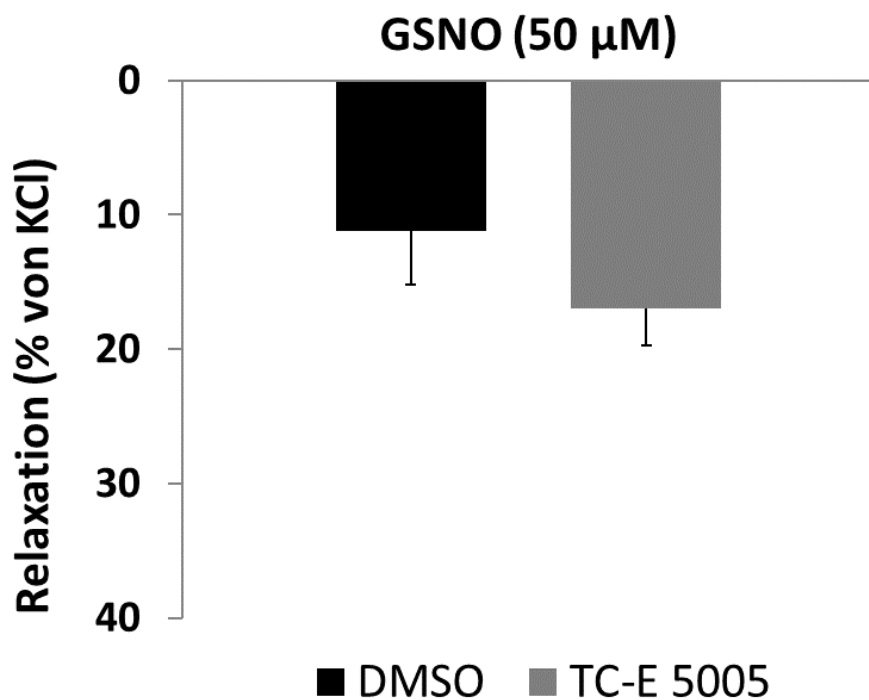


Abb. 13: Relaxation humaner Prostatagewebe durch GSNO (Einzeldosis), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatageweben von n=3 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde.

4.9 Relaxationen durch Einzeldosis DEA-NONOate

In einer separaten Versuchsreihe wurden Relaxationen durch eine Einzeldosis DEA-NONOate (50 μ M) untersucht (n=5). Dabei fiel die Relaxation in der TC-E 5005-Gruppe (30 \pm 4 %) signifikant höher aus, als in der Kontroll-Gruppe (DMSO, 16 \pm 2 %) (p=0,019) (Abb. 14).

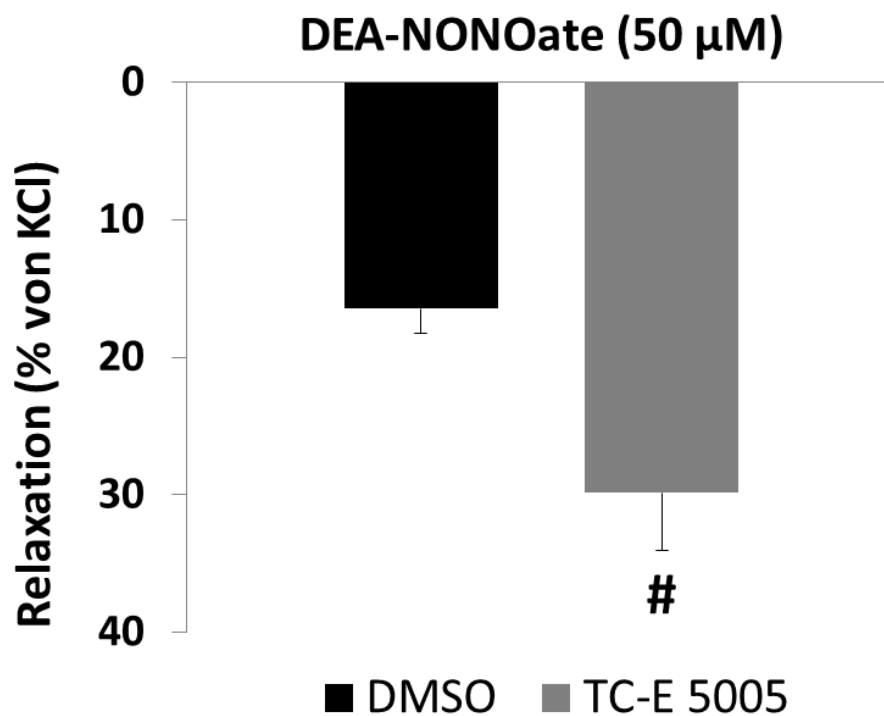


Abb. 14: Relaxation humaner Prostatagewebe durch DEA-NONOate (Einzeldosis), nach Zugabe von TC-E 5005 bzw. DMSO (=Kontrolle). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM aus Versuchen mit Prostatageweben von n=5 Patienten, wobei Gewebe jedes Patienten sowohl der Kontroll- als auch der Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurde (# p<0,05 zwischen DMSO und TC-E 5005).

5 Diskussion

Die hier erzielten Ergebnisse zeigen, dass der PDE10-Inhibitor TC-E 5005 in der humanen Prostata sowohl in den cAMP-, als auch in den cGMP-Stoffwechsel der glatten Muskulatur eingreift. Dieser Rückschluss ist möglich, da TC-E 5005 in Organbadversuchen an humanen Prostatageweben sowohl Relaxationen durch das Prostazyklin-Analog Treprostinil, als auch durch den NO-Donor DEA-NONate signifikant verstärkte. Die Relaxationen durch Epoprostenil und andere NO-Donoren wurden tendenziell ebenfalls verstärkt, wenn auch nicht signifikant.

5.1 Mögliche klinische Bedeutung

Spätestens seit der Einführung der PDE5-Inhibitoren für die Therapie der erektilen Dysfunktion spielen die Phosphodiesterasen eine bedeutende Rolle in der Urologie und in der Behandlung urologischer Krankheitsbilder [93, 185]. Kürzlich folgte die Zulassung des PDE5-Inhibitors Tadalafil für die Behandlung von LUTS bei Patienten mit BPH [185, 202]. Dabei wird angenommen, dass Tadalafil zu einer glattmuskulären Relaxation in der Prostata führt, was sich positiv auf die urethrale Obstruktion auswirkt und so über eine Verbesserung der Blasenentleerung zu einer Verbesserung der Symptome führt [90, 92, 185]. Die PDE5 baut den sekundären Botenstoff cGMP ab, was normalerweise der cGMP-vermittelten Relaxation glatter Muskulatur in der Prostata und anderen Organen entgegenwirkt [92, 173]. Eine Hemmung der PDE5 hat folglich eine Akkumulation von cGMP in den glatten Muskelzellen zur Folge, was zu einer verstärkten und anhaltenden cGMP-vermittelten Relaxation führt [92, 173].

In klinischen Studien verbesserte Tadalafil obstruktive Symptome bei BPH-Patienten mit ähnlicher Effektivität wie α_1 -Blocker, welche den Goldstandard der medikamentösen LUTS-Therapie darstellen [95, 159, 182, 184-186]. Schnell wurde klar, dass Tadalafil bzw. PDE-Hemmer eine wertvolle Alternative zu den weit verbreiteten α_1 -Blockern darstellen [185]. Solche wurden (und werden) dringend benötigt, da die Effektivität der bisherigen medikamentösen Optionen begrenzt ist [121, 127, 203]. So liegt die Zahl der Patienten, welche nicht ausreichend auf α_1 -Blocker reagieren („non-responder“) bei etwa 65-70 % [82, 204]. Für solche Patienten wären alternative Medikamente (wie Tadalafil) wünschenswert. Jedoch zeichnete sich auch ab,

dass auch Tadalafil zumindest als Monotherapie den α_1 -Blockern im Hinblick auf die Effektivität nicht überlegen ist [95, 159, 182, 185, 186]. Maximal kann eine Verbesserung der Symptome um ca. 50 % erwartet werden, was nicht weit von Placebos entfernt ist und von zahlreichen Patienten als enttäuschend oder unzureichend wahrgenommen wird [95, 159, 182, 185, 186, 203, 205, 206]. Folgen sind hohe Unzufriedenheit der Patienten und eine hohe Zahl an Therapieabbrüchen, was zu Krankenhausaufenthalten und ablativen Operationen führt [99, 207-209].

Die hier erzielten Ergebnisse legen nahe, dass TC-E 5005 im Gegensatz zu Tadalafil nicht nur in den cGMP-, sondern gleichzeitig in den cGMP- und cAMP-Stoffwechsel der humanen Prostata eingreifen könnte (Abb. 15). Tatsächlich spielt neben cGMP auch cAMP eine bedeutende Rolle für den Tonus der glatten Prostatamuskulatur [90, 92, 152]. In vorklinischen, experimentellen Studien wurden bereits Inhibitoren für cAMP-spezifische PDEs an urologischen Geweben getestet [90, 92, 152]. Dabei wurde festgestellt, dass die PDE4 in der humanen Prostata bzw. im unteren Harntrakt vorkommt und der Einsatz von PDE4-spezifischen Inhibitoren eine Kontraktion hemmt bzw. eine Relaxation begünstigt [98, 151, 152, 154, 155, 160, 188-190, 193, 210]. Aufgrund dessen wurde eine mögliche Anwendung von cAMP-PDE-Inhibitoren zur Behandlung von LUTS in Betracht gezogen [187].

Eine gleichzeitige Hemmung des cGMP- und cAMP-Abbaus fand jedoch bislang keine oder untergeordnete Berücksichtigung im unteren Harntrakt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass eine simultane Hemmung der cAMP- und cGMP-Degradation durch PDE10-Inhibitoren, bzw. TC-E 5005 erreicht werden könnte. Daher würden in vivo Studien Sinn machen, in denen die Effekte von TC-E 5005 auf die Miktions- und Urodynamik zunächst in Tiermodellen getestet würden. Da sich TC-E 5005 wie hier gezeigt auf die glattmuskuläre Kontraktion der humanen Prostata auswirkte, erscheint es möglich, dass in vivo urodynamische Effekte bzw. Verbesserungen von LUTS auftreten.

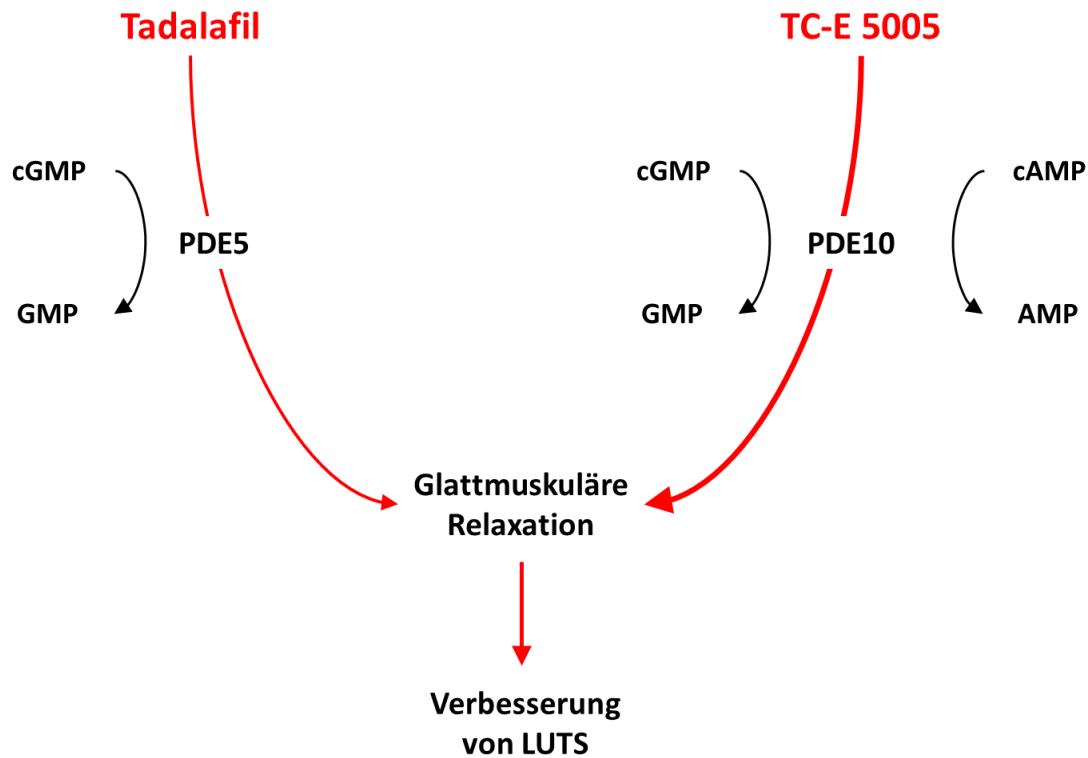


Abb. 15: Mögliche Effekte des PDE5-Hemmers Tadalafil und des PDE10-Hemmers TC-E 5005 in der hyperplastischen, humanen Prostata. Die hier erzielten Ergebnisse legen nahe, dass TC-E 5005 die Relaxation der glatten Prostatamuskulatur verstärkt, indem es sowohl den Abbau von cGMP, als auch den Abbau von cAMP hemmt. Tadalafil dagegen, welches zur Behandlung von BPH-bedingten LUTS bereits zugelassen ist, hemmt nur den cGMP-Abbau und verbessert so Miktionsbeschwerden. Es scheint also naheliegend, dass TC-E 5005 (oder andere PDE10-Hemmstoffe) in vivo ebenfalls zu urodynamischen Effekten bzw. zu Verbesserungen von LUTS führt. Dahingehende Untersuchungen (z. B. in Tiermodellen) könnten Gegenstand von Folgeuntersuchungen sein.

In Tiermodellen können LUTS experimentell erzeugt werden [211]. Am häufigsten wird auf Ratten mit einer partiellen urethralen Obstruktion (PUO) zurückgegriffen, bei denen durch eine partielle Ligatur der Harnröhre eine Blasenauslassobstruktion simuliert wird [211]. Hierbei ist zu bedenken, dass die Prostata bei Ratten nicht ringförmig um die Harnröhre geschlossen ist und die urodynamische Regulation stark durch die Blase und weniger durch die Prostata beeinflusst wird [194, 211-213]. Ungleich aufwendiger, jedoch sehr viel aussagekräftiger sind Untersuchungen mit Hunden oder Affen, da bei diesen die Prostata ringförmig um die Urethra geschlossen und von einer Kapsel umgeben ist, und/oder diese Tiere auch eine BPH entwickeln können [212-214].

Ob TC-E 5005 nun urodynamische Effekte oder Verbesserungen von LUTS induziert und ob diese den Effekten der etablierten Medikamente, also von α_1 -Blockern oder Tadalafil überlegen sind, kann sich nur in vivo zeigen. Da sich die cAMP- und cGMP-Signalwege gemeinsame Effektoren bzw. Endstrecken teilen, scheint es natürlich möglich, dass die Effekte von TC-E 5005 einem PDE5-Inhibitor ähneln, obwohl es in beide Wege eingreift. Aus den oben dargestellten Gründen sind jedoch neue Alternativen zu den etablierten Therapien sehr wünschenswert.

5.2 PDE10-Inhibitoren

Die hier erzielten Ergebnisse weisen darauf hin, dass der PDE10-Inhibitor die cAMP- und cGMP-vermittelte Relaxation der glatten Muskulatur in der humanen Prostata verstärkt. Diese und weitere Untersuchungen im Labor der Promovenden waren zum Zeitpunkt der Durchführung die bislang ersten, welche sich der Rolle der PDE10 bzw. den Effekten von PDE10-Inhibitoren bei der glattmuskulären Kontraktion widmeten. Auch für andere Organe wurden bislang keine Daten zu einer möglichen Rolle der PDE10 bei der Regulation des glattmuskulären Tonus publiziert. PDE10 wurde bisher stark mit neurologischen und neurodegenerativen Krankheiten wie Parkinson und Huntington, mit psychotischer und psychomotorischer Aktivität, kognitiven Dysfunktionen, Schizophrenie, sowie mit verschiedenen onkologischen Zusammenhängen in Verbindung gebracht [215-221]. Dabei handelt es sich um Themen, welchen aktuell offenbar große Bedeutung beigemessen wird. Tatsächlich wird die Entwicklung neuer PDE10-Inhibitoren derzeit stark vorangetrieben, was durch eine Vielzahl von jüngst erschienenen Publikationen belegt wird, welche neue Hemmstoffe mit PDE10-Spezifität beschreiben [215, 222-242]. Dementsprechend widmeten sich vorklinische Studien in vitro und vivo den Effekten von PDE10-Inhibitoren, ebenso wie mögliche Anwendungen als Tracer bei der Positronen Emissions Tomographie (PET) [215, 220, 224, 225, 227, 243-250].

Zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Arbeit war von diesen zahlreichen PDE10-Inhibitoren ausschließlich TC-E 5005 kommerziell (für Forschungszwecke) erhältlich [251]. Für TC-E 5005 wurden in biochemischen in vitro Assays IC_{50} -Werte von 7,28 nM für PDE10A sowie von 919 nM für PDE5 ermittelt, welche mit aufgereinigten oder rekombinanten PDEs, Substrat (cAMP, cGMP) und Puffer

durchgeführt werden [222]. Diese Bedingungen, welche einer chemischen Reaktion im Reagenzglas ohne Zellverbände ähneln, sind nur bedingt mit den Bedingungen der vorliegenden Arbeit (humane Gewebe im Organbad) vergleichbar. Tatsächlich dürften die effektiven Konzentrationen in solchen ex vivo Geweben höher liegen, als im biochemischen Assay, da Barrieren wie Zellmembranen, interstitielle Räume, Bindegewebe oder extrazelluläre Matrix-Komponenten überwunden werden müssen bis der Inhibitor an seine Zielstruktur gelangt [198]. Dies war der Grund, warum hier eine Konzentration eingesetzt wurde, welche deutlich über dem aus biochemischen Assays bekannten IC_{50} liegt. Gleichzeitig jedoch liegt die hier verwendete Konzentration mit 500 nM immer noch deutlich unter dem IC_{50} für die PDE5 (919 nM), so dass Beiträge aus PDE10-unspezifischer Hemmung gering bis vernachlässigbar gewesen sein dürften.

5.3 Gewebe

Die hier präsentierten Untersuchungen erfolgten an Prostatageweben, welche im Rahmen von Tumor-bedingten, radikalen Prostatektomien gewonnen wurden. Obwohl Prostatakarzinome der Grund für diese Operationen waren, werden die verwendeten Gewebe als nicht-maligne eingestuft [198-200]. Tatsächlich befindet sich die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome in der peripheren Zone, während die Proben für die vorliegende Arbeit aus der periurethralen Zone entnommen wurden, welche in aller Regel tumorfrei ist [194, 195]. Hingegen ist die Prävalenz der BPH bei Patienten mit Prostatakrebs mit mind. 80 % sehr hoch [196, 197]. Im Labor der Promovendin werden an solchen Proben im Zusammenhang mit anderen Projekten regelmäßig semiquantitative Untersuchungen zum PSA vorgenommen [198-200]. Dabei ist PSA grundsätzlich in (nahezu) allen Proben detektierbar, jedoch mit offenbar stark unterschiedlichem Gehalt [198-200]. Dies weist darauf hin, dass es sich tatsächlich um hyperplastische Gewebe handeln dürfte, wenngleich die starken Schwankungen des PSA-Gehaltes auf eine unterschiedliche Ausprägung der BPH hindeuten [198-200]. Vor diesem Hintergrund werden die so gewonnen Proben als „nicht-maligne, hyperplastisch“ eingestuft [198-200].

Unter Umständen wäre ein Vergleich mit nicht-hyperplastischem Prostatagewebe interessant gewesen. Solche Gewebe sind jedoch nicht erhältlich bzw. zugänglich, da an gesunden Prostataen üblicherweise keine Operationen vorgenommen werden, bzw. da

auf Grund unterschiedlicher Umstände (z. B. bei Entnahme aus Kadavern) keine sichere Vergleichbarkeit gewährleistet wäre.

Aus anderen Projekten im Labor der Promovendin ist bekannt, dass die hier verwendeten Prostatagewebe im Allgemeinen durch eine sehr ausgeprägte Heterogenität gekennzeichnet sind [198-200]. Unter anderem betrifft dies starke Schwankungen im Drüsen-Stroma-Verhältnis. Während manche Proben eine zu erwartende Architektur aus Stroma und Drüsen zeigen (wobei das Verhältnis ebenfalls Schwankungen unterworfen ist), bestehen manche der Gewebeproben ausschließlich aus Stroma bzw. zeigen stark reduzierte Drüsenanteile [198]. Zudem kann der Zustand des Stromas bzw. der glatten Muskulatur schwanken [198]. Dies zeigte sich, wenn im Rahmen anderer Projekte im Labor der Promovendin in solchen Prostataprobe die Marker für glatte Muskulatur bzw. für Drüsenepithel, Calponin bzw. pan-Zytokeratin untersucht wurden [198-200]. Der Gehalt beider Marker zeigt in Western-Blot-Analysen deutliche Schwankungen zwischen Prostataprobe verschiedener Patienten [198-200]. Dies kann dazu führen, dass die Kontraktilität der verschiedenen Gewebe unterschiedlich ausfällt [198-200]. Daher wurden sämtliche Kontraktionszustände der vorliegenden Arbeit relativ ausgedrückt, indem diese auf die Kaliumchlorid-induzierte Kontraktion normalisiert wurden. Kaliumchlorid löst Rezeptor-unabhängige Kontraktionen aus, welche oft nahe an der maximal möglichen Kontraktion liegen [89, 252]. Durch diese Vorgehensweise können die oben beschriebenen Heterogenitäten ausgeglichen werden [198-200].

5.4 Prostazyklin-induzierte Relaxationen

In der vorliegenden Arbeit wurden Prostaglandin-induzierte Relaxationen durch Treprostinil und Epoprostenol ausgelöst. Treprostinil ist ein potentes Prostazyklin-Analogon mit EC₅₀-Werten von 0,6, 1,9 bzw. 6,9 nM für die Prostaglandin D₂-Rezeptor- (DP₁-), Prostaglandin I₂-Rezeptor- (IP-) bzw. Prostaglandin E₂-Rezeptor (EP₂-)induzierte cAMP-Produktion [253]. Bei Epoprostenol wiederum handelt es sich um ein Prostazyklin mit derselben Struktur des endogenen Prostazyklins (PGI₂) [254]. Prostazykline bzw. Treprostinil führen zu einer intrazellulären cAMP-Produktion und so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur [255-260]. Durch Hemmung cAMP-degradierender PDEs kann nach Prostazyklin-Stimulation eine cAMP-Akkumulation erzielt werden [261]. Da cAMP auch in der Prostata zu einer glattmuskulären

Relaxation führt [90, 152, 154, 160, 262], kann angenommen werden, dass die hier beobachtete Verstärkung der Prostazyklin-induzierten Relaxation durch TC-E 5005 zumindest teilweise durch eine Hemmung der cAMP-Degradation und eine Verstärkung der cAMP-vermittelten Relaxation zu Stande kam.

Während die Bedeutung und Funktion von Prostazyklin für die glatte Muskulatur des kardiovaskulären Systems gut charakterisiert ist, gilt dies offenbar nicht für die Prostata. Obwohl allein auf Grund der Terminologie (Prostata, Prostaglandin, Prostazyklin) ein Bezug vermutet werden könnte, beschränkten sich bisherige Untersuchungen zur Prostazyklin-Funktion in der glatten Prostata-Muskulatur auf offenbar eine einzige Studie, die an Prostata von Ratten durchgeführt wurden [263]. Daher würde die vorliegende Arbeit abgesehen von der Beantwortung der eigentlichen, ausgegebenen Fragestellung auch den ersten Nachweis einer Prostazyklin-induzierten Relaxation in der humanen Prostata darstellen.

TC-E 5005 verstärkte sowohl die Treprostinil-, als auch die Epoprostenol-induzierten Prostata-Relaxationen. Dieser Effekt war für Treprostinil sehr stark und signifikant und für Epoprostenol zwar nicht mehr signifikant, aber doch deutlich erkennbar. Möglicherweise könnte dieser Unterschied an unterschiedlichen Profilen der Rezeptor-Affinitäten der beiden Agonisten liegen, so dass unterschiedliche Spezifitäten für die verschiedenen Rezeptoren (DP1, IP, EP2) einen deutlicheren Effekt bei Treprostinil begünstigen. Tatsächlich handelt es sich um unterschiedliche Derivate, welche dementsprechend unterschiedliche Bindungsprofile für die verschiedenen Prostaglandin-Rezeptoren zeigen könnten. Da diese verschiedenen Rezeptoren teilweise unterschiedliche Funktionen aufweisen, könnten sich die Effekte auf die glatte Muskulatur der Prostata (oder auch in anderen Organen) durchaus unterscheiden.

5.5 β_2 -adrenerge Relaxationen

In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene β_2 -Adrenozeptor-Agonisten verwendet, um mögliche Effekte von TC-E 5005 auf die β_2 -adrenerge Relaxation zu prüfen. Im Falle von Salbutamol und Formoterol wurden keinerlei Effekte von TC-E 5005 beobachtet; lediglich bei Verwendung von Isoproterenol fiel die Relaxation nach Zugabe von TC-E 5005 (nicht-signifikant) stärker aus. Da sich der bei Isoproterenol beobachtete Effekt jedoch nicht (wie im Falle der Prostazykline) durch Verwendung

verschiedener Agonisten bestätigen ließ (also bei Salbutamol und Formoterol ausblieb), wird hier davon ausgegangen, dass TC-E 5005 die β_2 -adrenerge Relaxation in der humanen Prostata nicht verstärkt.

Isoproterenol, Salbutamol und Formoterol unterscheiden sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere in ihren Profilen der Subtyp-Selektivität. Während Isoprenalin ein weitgehend unspezifischer β -Adrenozeptor-Agonist ist (also gleichermaßen β_1 -, β_2 - und β_3 -Adrenozeptoren aktiviert), zeigen Salbutamol und Formoterol eine sehr hohe Selektivität für β_2 -Adrenozeptoren [264, 265].

In der Prostata kommen β_2 - und β_3 -Adrenozeptoren vor [132]. Neben den β_2 -Adrenozeptoren und im Gegensatz zu β_1 -Adrenozeptoren können hier auch β_3 -Adrenozeptoren zu einer glattmuskulären Relaxation führen [132, 266]. Von Untersuchungen zu β_3 -Adrenozeptoren wurde hier jedoch abgesehen, da diese mutmaßlich cAMP-unabhängig arbeiten (können), und daher kein Effekt von TC-E 5005 zu erwarten ist [267-273]. Tatsächlich wird vermutet, dass β_3 -Adrenozeptoren eher über eine Aktivierung von sog. „large-conductance“ Ca^{2+} -activated K^{+} (BK) Kanälen und nachfolgende Hyperpolarisierung der glatten Muskelzellen, als über cAMP zu einer Relaxation führen [267-272].

Hingegen galt die cAMP-vermittelte Signaltransduktion lange Zeit als der „Prototyp“ der β_2 -adrenergen Signalgebung [132, 271, 272, 274-276]. Mittlerweile ist jedoch klar, dass auch β_2 -Adrenozeptoren cAMP-unabhängig arbeiten und zu einer glattmuskulären Relaxation führen können, wobei ebenfalls BK-Kanäle beteiligt zu sein scheinen [132, 271, 272, 276-279]. Die hier erzielten Ergebnisse legen nahe, dass dies auch in der humanen Prostata der Fall zu sein scheint. Da kein konsistenter Effekt von TC-E 5005 auf die Relaxationen durch drei verschiedene β_2 -Agonisten beobachtet werden konnte, legt dies nahe, dass für die β_2 -vermittelte Relaxation in der humanen Prostata tatsächlich cAMP-unabhängige Signalwege verantwortlich sind. Lediglich bei Verwendung von Isoproterenol wurde (anders als bei Formoterol und Salbutamol) ein leichter Effekt von TC-E 5005 beobachtet. Dieser könnte wiederum auf Stickstoffmonoxid (NO) zurückzuführen sein. Tatsächlich kann Isoproterenol neben anderen Mechanismen zumindest teilweise auch über eine NO-Freisetzung bzw. cGMP zu einer Relaxation führen [280-284]. Die hier mit NO-Donoren erzielten Ergebnisse wiederum legten nahe, dass TC-E 5005 sich auf die NO-induzierte Relaxation auswirkt

(vgl. nächster Abschnitt). Dies könnte erklären, warum sich Isoproterenol leicht von den anderen beiden β_2 -Agonisten unterscheidet und gleichzeitig kein konsistenter Effekt von TC-E 5005 auf Relaxationen durch β_2 -Agonisten beobachtet werden konnte.

5.6 NO-induzierte Relaxationen

In der vorliegenden Arbeit wurde mit verschiedenen NO-Donoren, welche wiederum unter verschiedenen Bedingungen eingesetzt wurden, Relaxationen ausgelöst, um Effekte von TC-E 5005 auf die NO/cGMP-induzierte Relaxation zu untersuchen. NO-Donoren sind instabile Substanzen, welche unter simulierten physiologischen Bedingungen wie hier im Organbad das gasförmige, kurzlebige NO freisetzen [285, 286]. Die Kinetik dieser Freisetzung unterscheidet sich je nach NO-Donor [285, 286]. Dieses NO diffundiert unmittelbar nach seiner Freisetzung in die glatten Muskelzellen, aktiviert dort die NO-sensitive Guanylylzyklase, was über cGMP-Bildung zu einer Relaxation führt [286]. Die Ergebnisse aus den hier geschilderten Experimenten legen nahe, dass TC-E 5005 diese NO/cGMP-induzierte Relaxation von humanem Prostatagewebe verstärken kann. Dies wiederum lässt den Schluss zu, dass TC-E 5005 neben der cAMP-vermittelten auch in die cGMP-vermittelten Relaxation eingreift. Damit unterscheidet sich TC-E 5005 von dem zur BPS-Behandlung zugelassenen PDE5-Inhibitor Tadalafil, welches ausschließlich die cGMP-induzierte Relaxation verstärkt [287, 288]. Tatsächlich ist von der PDE10, der Zielstruktur von TC-E 5005, bekannt, dass ihr beide zyklische Nukleotide als Substrat dienen [156, 165, 289-291].

Dieser Effekt war erkennbar und signifikant, wenn der NO-Donor DEA-NONOate als Einzeldosis in das Organbad eingebracht wurde. In den Konzentrations-Wirkungskurven war die Verstärkung durch TC-E 5005 schwächer und nicht signifikant. Verantwortlich dafür könnte eine Desensibilisierung der PDE5 sein. Dabei könnte es bereits früh bei der Erstellung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven, also nach den ersten Gaben von DEA-NONOate zu einer Freisetzung von NO und cGMP-Bildung gekommen sein, was sehr schnell eine PDE5-Desensibilisierung nach sich ziehen kann [286, 292]. Dies könnte den Effekt von TC-E 5005 überlagern. Daher wurde im Verlauf der Arbeit bzw. nach Erstellung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven entschieden, zusätzlich Experimente mit Einzelgaben höherer Konzentrationen des NO-Donors durchzuführen. Tatsächlich war sodann der beschriebene signifikante Effekt zu beobachten.

Ebenso kann endogenes NO, also NO, welches in den Geweben gewissermaßen als „Hintergrundrauschen“ durch NO-Synthasen freigesetzt wird zu starken Verzerrungen bei solchen Untersuchungen führen, etwa durch Desensitivierungs-Effekte oder durch konstitutive Aktivierung des NO-Systems. Daher wurde diese endogene NO-Produktion in den hier durchgeführten Experimenten mit einem NOS-Inhibitor (L-NAME) ausgeschaltet.

6 Zusammenfassung

Miktionsbeschwerden auf Grund einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) sind durch eine außerordentlich hohe Prävalenz geprägt, welche mit dem Alter zunimmt. Dabei führen ein erhöhter Tonus der glatten Prostatamuskulatur, sowie die Vergrößerung der Prostata zu einer urethralen Obstruktion und dadurch zu Beeinträchtigungen der Blasenentleerung und Symptomen. Zur medikamentösen Behandlung stehen derzeit α_1 -Adrenozeptor-Blocker, sowie der Phosphodiesterase (PDE) -5-Inhibitor Tadalafil zur Verfügung. Beide führen zwar über eine Relaxation der glatten Prostatamuskulatur zu einer Verbesserung von Harnstrahl bzw. Symptomen. Dies geschieht jedoch nur teilweise; maximal können Verbesserungen von ca. 50 % erwartet werden. Alternative Optionen mit höherer Effektivität wären daher wünschenswert. Kürzlich wurde gezeigt, dass der PDE10-Inhibitor TC-E 5005 die Kontraktion von humanem Prostatagewebe hemmt, was erstmals eine Rolle der PDE10 in der hyperplastischen Prostata belegte. Über die zu Grunde liegenden Mechanismen ist bislang jedoch nichts bekannt.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob TC-E 5005 im hyperplastischen, humanen Prostatagewebe in den Stoffwechsel der zyklischen Nukleotide cAMP und cGMP eingreift. Dabei handelt es sich um sekundäre Botenstoffe, welche eine Relaxation glatter Muskulatur einleiten. Hierzu wurden cAMP- und cGMP-vermittelte Relaxationen in Prostatageweben ausgelöst, welche in myographischen Messungen in Organbädern gemessen wurden. Dabei wurden Relaxationen nach Zugabe von TC-E 5005 mit Relaxationen nach Zugabe des Lösungsmittels (Kontrollgruppe) verglichen. Die humanen Prostatagewebe wurden im Rahmen von radikalen Prostatektomien gewonnen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse aus diesen Relaxations-Experimenten legen nahe, dass TC-E 5005 in der humanen Prostata sowohl in die cAMP- als auch in die cGMP-vermittelte Relaxation eingreift. Dabei lösten die Prostazykline Treprostinil und Epoprostenil, die β -Adrenozeptor-Agonisten Isoproterenol, Salbutamol, und Fenoterol, sowie die Stickstoffmonoxid- (NO-)Donoren DEA-NONOate und GSNO Konzentrations-abhängige Relaxationen von Prostatageweben aus, welche im Organbad zuvor mit hochmolarem Kaliumchlorid vorkontrahiert wurden. TC-E 5005 verstärkte die Treprostinil- bzw. Epoprostenol-induzierten Relaxationen. Dieser Effekt war bei Treprostinil für verschiedene Konzentrationen signifikant. Ebenso führte TC-E 5005 zu einer signifikanten Verstärkung von Relaxationen, welche durch eine Einzeldosis DEA-

NONOate ausgelöst wurden. Lediglich auf die Relaxationen durch β -Agonisten zeigte TC-E 5005 keinen konsistenten Effekt.

Diese Ergebnisse zeigen, dass TC-E 5005 in der humanen Prostata sowohl die cAMP- als auch die cGMP-induzierten Relaxationen verstärkt. Damit unterscheidet sich TC-E 5005 von dem zur Behandlung von Miktionsbeschwerden zugelassenen PDE5-Inhibitor Tadalafil, welches ausschließlich über Eingriffe in den cGMP-Stoffwechsel zur Relaxation führt. Die in der vorliegenden Arbeit gemachten Beobachtungen decken sich mit Berichten, wonach PDE10A, also die Zielstruktur von TC-E 5005 beide zyklischen Nucleotide zu hydrolysieren vermag. Die vorliegenden Ergebnisse könnten als Grundlage dienen, um in vivo zu testen, ob TC-E 5005 zu urodynamischen Effekten führt und sich diese im Hinblick auf die Effektivität von α_1 -Blockern bzw. Tadalafil unterscheiden.

7 Literaturverzeichnis

1. Aumüller, G., *Anatomie: 208 Tabellen ; [mit DVD zum Präp.-Kurs]*. 2010: Thieme.
2. Benninghoff, A. and D. Drenckhahn, *Taschenbuch Anatomie*. 2008: Elsevier, Urban & Fischer.
3. Drenckhahn, D., *Anatomie: Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem*. 2008: Elsevier, Urban & Fischer.
4. Lüllmann-Rauch, R. and F. Paulsen, *Taschenlehrbuch Histologie*. 2012: Thieme.
5. Höfner, K., C. Stief, and U. Jonas, *Benigne Prostatahyperplasie: Leitfaden für die Praxis*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
6. Sampson, N., S. Madersbacher, and P. Berger, *Pathophysiologie und Therapie der benignen Prostata-Hyperplasie*. Wiener klinische Wochenschrift, 2008. **120**(13-14): p. 390-401.
7. Oelke, M., M. Kuczyk, and T. Herrmann, *Medikamentöse Therapie der benignen Prostatahyperplasie*. Der Urologe, 2009. **48**(11): p. 1365-1377.
8. Hald, T., *Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey*. The prostate, 1989. **15**(S2): p. 69-77.
9. Chapple, C.R. and C.G. Roehrborn, *A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder*. European urology, 2006. **49**(4): p. 651-659.
10. Abrams, P., et al., *Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. Neurourol Urodyn, 2002. **21**(2): p. 167-178.
11. Ziada, A., M. Rosenblum, and E.D. Crawford, *Benign prostatic hyperplasia: an overview*. Urology, 1999. **53**(3): p. 1-6.
12. Schumacher, S., *Epidemiologie und Ätiologie der Harninkontinenz im Alter*. Der Urologe, 2007. **46**(4): p. 357-362.
13. Schulze, H., *Benigne Prostatahyperplasie (BPH)*. Der Urologe A, 1997. **36**(1): p. 1-2.
14. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Prostatic α 1-adrenoceptors: New concepts of function, regulation, and intracellular signaling*. Neurourology and urodynamics, 2014. **33**(7): p. 1074-1085.
15. Höfner, K., et al., *S2e Leitlinie Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS)*. Deutsche Gesellschaft für Urologie eV–Arbeitskreis Benignes Prostatasyndrom der Akademie der Deutschen Urologen, 2014.
16. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Innere Organe ; 118 Tabellen*. 2009: Thieme.
17. Hautmann, R. and J.E. Gschwend, *Urologie*. 2014: Springer Berlin Heidelberg.
18. Paulsen, F. and J. Waschke, *Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen Band 2: Innere Organe*. 2011: Elsevier Health Sciences Germany.
19. Jonas, U., et al., *Benigne Prostatahyperplasie*. Der Urologe, 2006. **45**(4): p. 134-144.
20. Welsch, U. and J. Sobotta, *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; mit 21 Tabellen ; [online Zugang + interaktive Extras]*. 2006: Elsevier, Urban & Fischer.

21. McNeal, J.E., *Normal histology of the prostate*. The American journal of surgical pathology, 1988. **12**(8): p. 619-633.
22. Paulsen, F. and J. Waschke, *Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen Band 1: Allgemeine Anatomie und Bewegungsapparat*. 2011: Elsevier Health Sciences Germany.
23. Klinke, R. and R. Baumann, *Physiologie*. 2010: Thieme.
24. Margreiter, M. and S.F. Shariat, *Benigne Prostatahyperplasie (BPH) und benignes Prostatasyndrom (BPS)*, in *Die Urologie*, M.S. Michel, et al., Editors. 2015, Springer Berlin Heidelberg. p. 1-15.
25. Tao, Z.Q., et al., *Epidemiology of prostate cancer: current status*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. **19**(5): p. 805-12.
26. Berry, S.J., et al., *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*. The Journal of urology, 1984. **132**(3): p. 474-479.
27. Roosen, P.D.A., et al., *Ätiologie und Pathophysiologie der benignen Prostatahyperplasie*. Der Urologe, 2013. **52**(2): p. 186-192.
28. Berges, R., *Epidemiologie des benignen Prostatasyndroms*. Der Urologe, 2008. **47**(2): p. 141-148.
29. Wirth, M. and O. Hakenberg, *Testosteron und Prostata*. Der Urologe A, 2000. **39**(5): p. 418-420.
30. Sperling, P.D.H., et al., *Testosteron und Prostata*. Der Urologe, Ausgabe A, 2004. **43**(9): p. 1092-1096.
31. Hautmann, R. and H. Huland, *Urologie*. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
32. Weisser, H. and M. Krieg, *Die benigne Prostatahyperplasie—das Ergebnis einer altersbedingten Entgleisung der Androgen-Estrogen-Balance?* Der Urologe A, 1997. **36**(1): p. 3-9.
33. 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*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(11): p. 4148-4154.
34. Pollan, M., H. Benghuzzi, and M. Tucci, *Growth factor expression in early stages of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens*. Biomedical sciences instrumentation, 2002. **39**: p. 329-334.
35. Strittmatter, F., et al., *Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms*. Der Urologe, 2012. **51**(8): p. 1125-1136.
36. Hammarsten, J., et al., *Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia*. Prostate cancer and prostatic diseases, 2009. **12**(2): p. 160-165.
37. Ellem, S.J. and G.P. Risbridger, *The dual, opposing roles of estrogen in the prostate*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2009. **1155**(1): p. 174-186.
38. Sugiyama, N., et al., *ER β : recent understanding of estrogen signaling*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2010. **21**(9): p. 545-552.
39. Ozden, C., et al., *The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia*. European urology, 2007. **51**(1): p. 199-206.
40. Parsons, J.K., J. Bergstrom, and E. Barrett-Connor, *Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men*. BJU international, 2008. **101**(3): p. 313-318.
41. Sanda, M.G., et al., *Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia*. The Journal of urology, 1997. **157**(3): p. 876-879.

42. Oelke, P.D.M. and S. Madersbacher, *Primär-und Sekundärprävention des benignen Prostatasyndroms*. Der Urologe, 2011. **50**(10): p. 1257-1264.
43. Abrams, P., *New words for old: lower urinary tract symptoms for" prostatism"*. BMJ: British Medical Journal, 1994. **308**(6934): p. 929.
44. Chapple, C.R., et al., *Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective*. European urology, 2008. **54**(3): p. 563-569.
45. Oelke, M., et al., *EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction*. European urology, 2013. **64**(1): p. 118-140.
46. Hutchison, A., et al., *Characteristics of patients presenting with LUTS/BPH in six European countries*. European urology, 2006. **50**(3): p. 555-562.
47. ECKHARDT, M.D., et al., *Prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and their impact on well-being*. The Journal of urology, 2001. **166**(2): p. 563-568.
48. Irwin, D.E., et al., *Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study*. European urology, 2006. **50**(6): p. 1306-1315.
49. Gasser, T., *Basiswissen Urologie*. 2011: Springer-Verlag.
50. Berges, R., et al., *Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS)*. Der Urologe, 2009. **48**(11): p. 1356-1364.
51. Wein, A.J., *Pharmacologic treatment of incontinence*. J Am Geriatr Soc, 1990. **38**(3): p. 317-25.
52. Andersson, K.E. and A. Schroder, *[Changes in muscarinic receptors of the aging bladder]*. Urologe A, 2004. **43**(5): p. 552-6.
53. Charlton, R.G., et al., *Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder*. BJU Int, 1999. **84**(9): p. 953-60.
54. Eglen, R.M., A. Choppin, and N. Watson, *Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research*. Trends in pharmacological sciences, 2001. **22**(8): p. 409-414.
55. Hegde, S.S. and R.M. Eglen, *Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder*. Life Sci, 1999. **64**(6-7): p. 419-28.
56. Yamanishi, T., C.R. Chapple, and R. Chess-Williams, *Which muscarinic receptor is important in the bladder?* World J Urol, 2001. **19**(5): p. 299-306.
57. Goepel, M., H. Schulze, and J. Sokeland, *Die benigne Prostatahyperplasie*. Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A, 2000. **97**(24): p. 1677-1681.
58. Frühjahrsforum, A., *Urologie Aktuell 2012*. Urologe, 2012. **51**: p. 737-745.
59. Magistro, G. and A. Herlemann, *Welche Diagnostik ist beim BPS zwingend notwendig?* MMW-Fortschritte der Medizin, 2013. **155**(14): p. 35-38.
60. Seiderer-Nack, J. and A. Sternfeld, *Anamnese und körperliche Untersuchung: 154 Tabellen*. 2012: Lehmanns Media.
61. Segerer, K. and C. Wanner, *Niere und ableitende Harnwege*. 2014: Springer-Verlag.
62. Börgermann, C., et al., *PSA-Quo vadis?* Der Urologe, 2009. **48**(9): p. 1008-1017.
63. Stachon, A., *Bedeutung des PSA-Wertes für die Diagnostik des Prostatakarzinoms*. Der Pathologe, 2005. **26**(6): p. 469-472.
64. Luboldt, H.-J. and H. Rübber, *PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms*. Der Urologe A, 2000. **39**(1): p. 22-26.
65. Oelke, M., M. Michel, and K. Höfner, *Deutsche Leitlinien zur Diagnostik des benignen Prostatasyndroms*. Der Urologe, 2008. **47**(2): p. 149-154.

66. Schultz-Lampel, D., M. Goepel, and A. Haferkamp, *Urodynamik*. 2012: Springer.
67. Jiménez-Cruz, F., *Identifying patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) at risk for progression*. European Urology Supplements, 2003. **2**(7): p. 6-12.
68. Berges, R., *The impact of treatment on lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) progression*. European Urology Supplements, 2004. **3**(4): p. 12-17.
69. McConnell, J.D., et al., *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(25): p. 2387-2398.
70. Berges, R., *Impact of therapy used in clinical practice on lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) disease progression*. European Urology Supplements, 2003. **2**(7): p. 19-24.
71. Berges, R., et al., *Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS)*. Der Urologe, 2009. **48**(12): p. 1503-1516.
72. Herlemann, A., *Wann welche Therapie beim BPS?* MMW-Fortschritte der Medizin, 2013. **155**(14): p. 39-44.
73. Strittmatter, F., et al., *Stellenwert der α 1-Adrenozeptorblocker und 5 α -Reduktaseinhibitoren*. Der Urologe, 2013. **52**(2): p. 197-203.
74. Wehrberger, C., et al., *Phytotherapie bei benignem Prostatasyndrom und Prostatakarzinom*. Der Urologe, 2012. **51**(12): p. 1674-1682.
75. Dreikorn, K., *Phytotherapie beim Benignen Prostata-Syndrom (BPS): Mehr als nur Placebo*. J Urol Urogynäkol, 2003. **6**: p. 11-15.
76. Lopatkin, N., et al., *Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms—a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial*. World journal of urology, 2005. **23**(2): p. 139-146.
77. Safarinejad, M.R., *Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study*. Journal of herbal pharmacotherapy, 2005. **5**(4): p. 1-11.
78. Oelke, M., et al., *Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms mit α 1-Rezeptorblockern Grundlagen und klinische Ergebnisse*. Der Urologe A, 2002. **41**(5): p. 425-441.
79. Docherty, J.R., *Subtypes of functional α 1-adrenoceptor*. Cellular and molecular life sciences, 2010. **67**(3): p. 405-417.
80. Oades, G.M., J.D. Eaton, and R.S. Kirby, *The clinical role of α -blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Current urology reports, 2000. **1**(2): p. 97-102.
81. Taniguchi, N., et al., *Identification of alpha1-adrenoceptor subtypes in the human prostatic urethra*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 1997. **355**(3): p. 412-416.
82. Chapple, C.R., et al., *Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled clinical trial performed in Europe*. European urology, 2011. **59**(3): p. 342-352.
83. de Mey, C., *Cardiovascular effects of alpha-blockers used for the treatment of symptomatic BPH: impact on safety and well-being*. European urology, 1998. **34**(Suppl. 2): p. 18-28.
84. Martinelli, E., *Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms*. Der Urologe, 2016. **55**(1): p. 81-96.

85. Naslund, M.J. and M. Miner, *A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate*. Clinical therapeutics, 2007. **29**(1): p. 17-25.
86. 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*. European urology, 2010. **57**(1): p. 123-131.
87. 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. 2319-2328.
88. Roehrborn, C.G., et al., *Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB*. Urology, 2008. **72**(5): p. 1061-1067.
89. Hennenberg, M., et al., *Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension*. Gut, 2008. **57**(9): p. 1300-14.
90. Uckert, S. and M.A. Kuczyk, *Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 527-42.
91. 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.
92. Uckert, S., et al., *Update on phosphodiesterase (PDE) isoenzymes as pharmacologic targets in urology: present and future*. Eur Urol, 2006. **50**(6): p. 1194-207; discussion 1207.
93. Hatzimouratidis, K., et al., *Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation*. Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 804-14.
94. EAU. *EAU non-oncology guidelines: male sexual dysfunction*. Abruf 7.7.2016; Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#1>.
95. 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*. European urology, 2012. **61**(5): p. 917-925.
96. Stief, C.G., et al., *A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. European urology, 2008. **53**(6): p. 1236-1244.
97. Güler, C., et al., *Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement?* Urologia internationalis, 2008. **80**(2): p. 181-185.
98. Ückert, S., et al., *Immunohistochemical distribution of cAMP-and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate*. European urology, 2006. **49**(4): p. 740-745.
99. 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.
100. Gratzke, C. and C. Stief, *Operative Therapie des benignen Prostatasyndroms*. Der Urologe. Ausg. A., 2013. **52**(3): p. 329.
101. Warren, K., H. Burden, and P. Abrams, *Lower urinary tract symptom: still too much focus on the prostate?* Curr Opin Urol, 2014. **24**(1): p. 3-9.
102. Hofmann, R., *Endoskopische Urologie: Atlas und Lehrbuch*. 2010: Springer Berlin Heidelberg.

103. 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.
104. Ou, R., et al., *A randomized trial of transvesical prostatectomy versus transurethral resection of the prostate for prostate greater than 80 mL*. Urology, 2010. **76**(4): p. 958-61.
105. Roos, N.P., et al., *Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med, 1989. **320**(17): p. 1120-4.
106. Varkarakis, J., G. Bartsch, and W. Horninger, *Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: A 10-year follow-up*. The Prostate, 2004. **58**(3): p. 248-251.
107. Montorsi, F., et al., *Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia*. The Journal of urology, 2004. **172**(5): p. 1926-1929.
108. Tkocz, M. and A. Prajsner, *Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy*. Neurourology and urodynamics, 2002. **21**(2): p. 112-116.
109. Puppo, P., et al., *Alternatives to TURP: outcome analysis and indication tuning*. European urology, 2002. **42**(5): p. I-X.
110. Dørflinger, T., et al., *Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands*. Scandinavian journal of urology and nephrology, 1992. **26**(4): p. 333-338.
111. Riehm, M., et al., *Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study*. Urology, 1995. **45**(5): p. 768-775.
112. Lourenco, T., et al., *The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials*. World J Urol, 2010. **28**(1): p. 23-32.
113. Reich, O., et al., *[Benign prostatic syndrome (BPS). Ablative treatments]*. Urologe A, 2006. **45**(6): p. 769-80; quiz 781-2.
114. 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*. European urology, 2008. **53**(1): p. 160-168.
115. Naspro, R., et al., *Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates > 70g: 24-month follow-up*. European urology, 2006. **50**(3): p. 563-568.
116. Gratzke, C., et al., *Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study*. The Journal of urology, 2007. **177**(4): p. 1419-1422.
117. Xia, S.-J., et al., *Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial*. European urology, 2008. **53**(2): p. 382-390.
118. Thangasamy, I.A., et al., *Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012*. European urology, 2012. **62**(2): p. 315-323.

119. SOMLYO, A.P. and A.V. SOMLYO, *Ca²⁺ Sensitivity of Smooth Muscle and Nonmuscle Myosin II: Modulated by G Proteins, Kinases, and Myosin Phosphatase*. Vol. 83. 2003. 1325-1358.
120. 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.
121. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Pharmacology of the lower urinary tract*. *Indian J Urol*, 2014. **30**(2): p. 181-8.
122. Strittmatter, F., et al., *Thromboxane A₂ induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms*. *European Journal of Pharmacology*, 2011. **650**(2-3): p. 650-655.
123. 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.
124. Jensen, P.E., et al., *Separate upstream and convergent downstream pathways of G-protein- and phorbol ester-mediated Ca²⁺ sensitization of myosin light chain phosphorylation in smooth muscle*. *Biochemical Journal*, 1996. **318**(Pt 2): p. 469-475.
125. Walker, L.A., et al., *The unimportance of being (protein kinase C) epsilon*. *The FASEB Journal*, 1998. **12**(10): p. 813-821.
126. Strassheim, D., et al., *M₃ Muscarinic Acetylcholine Receptors Regulate Cytoplasmic Myosin by a Process Involving RhoA and Requiring Conventional Protein Kinase C Isoforms*. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. **274**(26): p. 18675-18685.
127. Hennenberg, M., C.G. Stief, and C. Gratzke, *Prostatic α 1-adrenoceptors: New concepts of function, regulation, and intracellular signaling*. *Neurourology and Urodynamics*, 2014. **33**(7): p. 1074-1085.
128. 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*. *The Journal of Physiology*, 2000. **522**(Pt 2): p. 177-185.
129. Christ, G.J. and K.-E. Andersson, *Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract*. *Neurourology and Urodynamics*, 2007. **26**(S6): p. 948-954.
130. Hennenberg, M., et al., *Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(3): p. 838-54.
131. 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.
132. Michel, M.C. and W. Vrydag, *α (1)-, α (2)- and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate*. *British Journal of Pharmacology*, 2006. **147**(Suppl 2): p. S88-S119.
133. Rees, R.W., et al., *Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells*. *J Urol*, 2003. **170**(6 Pt 1): p. 2517-22.
134. Takahashi, R., et al., *RhoA/Rho kinase-mediated Ca²⁺ sensitization in the contraction of human prostate*. *Neurourology and Urodynamics*, 2007. **26**(4): p. 547-551.
135. Inoue, A., et al., *The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes*.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1989. **86**(8): p. 2863-2867.
136. Yanagisawa, M., et al., *Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1988. **85**(18): p. 6964-6967.
137. Yanagisawa, M., et al., *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. Nature, 1988. **332**(6163): p. 411-415.
138. Sokolovsky, M., *Endothelins and sarafotoxins: physiological regulation, receptor subtypes and transmembrane signaling*. Trends in Biochemical Sciences, 1991. **16**: p. 261-264.
139. Tao, W., et al., *Endothelin receptor A is expressed and mediates the [Ca²⁺]_i mobilization of cells in human ciliary smooth muscle, ciliary nonpigmented epithelium, and trabecular meshwork*. Curr Eye Res, 1998. **17**(1): p. 31-8.
140. 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.
141. Hiraoka, Y., et al., *Characterization of the endothelin receptor subtypes in human prostate*. J Cardiovasc Pharmacol, 2000. **36**(5 Suppl 1): p. S252-4.
142. 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*. The Prostate, 1998. **34**(4): p. 241-250.
143. 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.
144. Ishigooka, M., et al., *Area Density of Smooth Muscle Cells and Response to Endothelin 1 in Human Hyperplastic Prostate*. European Urology, 2000. **37**(4): p. 494-498.
145. 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.
146. Andersson, K.E., et al., *Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS*. Neurourol Urodyn, 2007. **26**(6 Suppl): p. 928-33.
147. Kedia, G., et al., *The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms*. World Journal of Urology, 2008. **26**(6): p. 603-609.
148. Hofmann, F., A. Ammendola, and J. Schlossmann, *Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases*. Journal of Cell Science, 2000. **113**(10): p. 1671-1676.
149. Lucas, K.A., et al., *Guanylyl Cyclases and Signaling by Cyclic GMP*. Pharmacological Reviews, 2000. **52**(3): p. 375-414.
150. Ignarro, L.J., et al., *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1987. **84**(24): p. 9265-9269.
151. 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. 1397-1401.
152. Kedia, G.T., et al., *Evaluating the Significance of Cyclic Adenosine Monophosphate-mediated Signaling in Human Prostate: A Functional and Biochemical Study*. Urology, 2012. **80**(4): p. 952.e9-952.e14.

153. Ribeiro, A.S.F., et al., *Powerful Relaxation of Phosphodiesterase Type 4 Inhibitor Rolipram in the Pig and Human Bladder Neck*. The Journal of Sexual Medicine, 2014. **11**(4): p. 930-941.
154. Ückert, S., et al., *Effects of Phosphodiesterase Inhibitors on Tension Induced by Norepinephrine and Accumulation of Cyclic Nucleotides in Isolated Human Prostatic Tissue*. Urology, 2008. **71**(3): p. 526-530.
155. Ückert, S., et al., *Effects of Phosphodiesterase Inhibitors on the Contractile Responses of Isolated Human Seminal Vesicle Tissue to Adrenergic Stimulation*. The Journal of Sexual Medicine, 2009. **6**(2): p. 408-414.
156. Nagasaki, S., et al., *Phosphodiesterase type 9 (PDE9) in the human lower urinary tract: an immunohistochemical study*. BJU International, 2012. **109**(6): p. 934-940.
157. Wheeler, M.A., et al., *Regulation of cyclic nucleotides in the urinary tract*. Journal of Smooth Muscle Research, 2005. **41**(1): p. 1-21.
158. Ückert, S. and M. Kuczyk, *Cyclic Nucleotide Metabolism Including Nitric Oxide and Phosphodiesterase-Related Targets in the Lower Urinary Tract*, in *Urinary Tract*, K.-E. Andersson and M.C. Michel, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 527-542.
159. Gacci, M., et al., *Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia*. Eur Urol, 2016.
160. Waldkirch, E., et al., *Expression of cAMP-dependent Protein Kinase Isoforms in the Human Prostate: Functional Significance and Relation to PDE4*. Urology, 2010. **76**(2): p. 515.e8-515.e14.
161. Ückert, S., et al., *Update on Phosphodiesterase (PDE) Isoenzymes as Pharmacologic Targets in Urology: Present and Future*. European Urology, 2006. **50**(6): p. 1194-1207.
162. Han, P., X. Zhu, and T. Michaeli, *Alternative Splicing of the High Affinity cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE7A) mRNA in Human Skeletal Muscle and Heart*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(26): p. 16152-16157.
163. Fisher, D.A., et al., *Isolation and Characterization of PDE8A, a Novel Human cAMP-Specific Phosphodiesterase*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998. **246**(3): p. 570-577.
164. Fisher, D.A., et al., *Isolation and Characterization of PDE9A, a Novel Human cGMP-specific Phosphodiesterase*. Journal of Biological Chemistry, 1998. **273**(25): p. 15559-15564.
165. Loughney, K., et al., *Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase*. Gene, 1999. **234**(1): p. 109-117.
166. Fawcett, L., et al., *Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000. **97**(7): p. 3702-3707.
167. Conti, M. and S.L. Jin, *The molecular biology of cyclic nucleotide phosphodiesterases*. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 1999. **63**: p. 1-38.
168. Essayan, D.M., *Cyclic nucleotide phosphodiesterases*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001. **108**(5): p. 671-680.
169. Rybalkin, S.D., et al., *Cyclic GMP Phosphodiesterases and Regulation of Smooth Muscle Function*. Circulation Research, 2003. **93**(4): p. 280-291.
170. Maurice, D.H., et al., *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Activity, Expression, and Targeting in Cells of the Cardiovascular System*. Molecular Pharmacology, 2003. **64**(3): p. 533-546.

171. Becker, A.J., S. Ückert, and C.G. Stief, *Grundlagen der Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Inhibitoren*. Der Urologe, 2008. **47**(12): p. 1582-1587.
172. Taher, A., et al., *Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human cavernous smooth muscle*. World Journal of Urology, 1997. **15**(1): p. 32-35.
173. Corbin, J.D. and S.H. Francis, *Molecular Biology and Pharmacology of PDE-5—Inhibitor Therapy for Erectile Dysfunction*. Journal of Andrology, 2003. **24**(S6): p. S38-S41.
174. Goldstein, I., et al., *Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group*. N Engl J Med, 1998. **338**(20): p. 1397-404.
175. Moreland, R.B., I. Goldstein, and A. Traish, *Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells*. Life Sciences, 1998. **62**(20): p. PL309-PL318.
176. Turko, I.V., et al., *Inhibition of Cyclic GMP-Binding Cyclic GMP-Specific Phosphodiesterase (Type 5) by Sildenafil and Related Compounds*. Molecular Pharmacology, 1999. **56**(1): p. 124-130.
177. Boolell, M., et al., *Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction*. Br J Urol, 1996. **78**(2): p. 257-61.
178. Elliott, S.P., et al., *Obstructive lower urinary tract symptoms correlate with erectile dysfunction*. Urology, 2004. **63**(6): p. 1148-52.
179. Ponholzer, A., et al., *Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction*. Urology, 2004. **64**(4): p. 772-6.
180. Shiri, R., et al., *Association between the bothersomeness of lower urinary tract symptoms and the prevalence of erectile dysfunction*. J Sex Med, 2005. **2**(3): p. 438-44.
181. Roehrborn, C.G., et al., *Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment*. BJU Int, 2016. **118**(1): p. 153-60.
182. Gacci, M., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis on the Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with α -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia*. European Urology, 2012. **61**(5): p. 994-1003.
183. 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*. The Journal of Urology, 2007. **177**(3): p. 1071-1077.
184. McVary, K.T., et al., *Tadalafil Relieves Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia*. The Journal of Urology, 2007. **177**(4): p. 1401-1407.
185. 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.
186. 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.
187. Rahnama'i, M.S., et al., *The role of phosphodiesterases in bladder pathophysiology*. Nat Rev Urol, 2013. **10**(7): p. 414-24.
188. Kedia, G.T., et al., *Phosphodiesterase isoenzymes in the human urethra: a molecular biology and functional study*. Eur J Pharmacol, 2014. **741**: p. 330-5.
189. Birowo, P., et al., *Exposure of human seminal vesicle tissue to phosphodiesterase (PDE) inhibitors antagonizes the contraction induced by*

- norepinephrine and increases production of cyclic nucleotides. Urology, 2010. 76(6): p. 1518 e1-6.*
190. Waldkirch, E.S., et al., *Expression of cyclic AMP-dependent protein kinase isoforms in human cavernous arteries: functional significance and relation to phosphodiesterase type 4. J Sex Med, 2010. 7(6): p. 2104-11.*
191. Uckert, S., et al., *Effects of phosphodiesterase inhibitors on the contractile responses of isolated human seminal vesicle tissue to adrenergic stimulation. J Sex Med, 2009. 6(2): p. 408-14.*
192. Uckert, S., et al., *Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. Urology, 2008. 71(3): p. 526-30.*
193. Waldkirch, E., et al., *Cyclic AMP-specific and cyclic GMP-specific phosphodiesterase isoenzymes in human cavernous arteries--immunohistochemical distribution and functional significance. World J Urol, 2005. 23(6): p. 405-10.*
194. Pradidarcheep, W., et al., *Anatomy and histology of the lower urinary tract. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 117-48.*
195. 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.*
196. 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.*
197. 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.*
198. 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.*
199. 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.*
200. 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.*
201. Hennenberg, M., *Investigation of smooth muscle contractility in the organ bath. 2014, Seminar "Physikalische und molekularbiologische Methoden in der medizinischen Forschung" (7C4002).*
202. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), B. and e.d.D.U. (BDU). *Leitlinie zur Therapie des benignen Prostatasyndroms der Qualität S2e. 2014.*
203. Madersbacher, S., et al., *The Long-Term Outcome of Medical Therapy for BPH. European Urology, 2007. 51(6): p. 1522-1533.*
204. 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.*
205. 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.*
206. Kortmann, B.B., et al., *Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. Urology, 2003. 62(1): p. 1-9.*

-
207. 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, 2014.
 208. 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.
 209. 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, 2014.
 210. Uckert, S., et al., *Functional responses of isolated human seminal vesicle tissue to selective phosphodiesterase inhibitors*. Urology, 2007. **70**(1): p. 185-9.
 211. Gratzke, C., et al., *Cannabinor, a selective cannabinoid-2 receptor agonist, improves bladder emptying in rats with partial urethral obstruction*. J Urol, 2011. **185**(2): p. 731-6.
 212. Hieble, J.P., *Animal models for benign prostatic hyperplasia*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 69-79.
 213. Parsons, B.A. and M.J. Drake, *Animal models in overactive bladder research*. Handb Exp Pharmacol, 2011(202): p. 15-43.
 214. Gratzke, C., et al., *Distribution and function of cannabinoid receptors 1 and 2 in the rat, monkey and human bladder*. J Urol, 2009. **181**(4): p. 1939-48.
 215. Bartolome-Nebreda, J.M., et al., *Discovery of a potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor for the potential treatment of schizophrenia*. J Med Chem, 2014. **57**(10): p. 4196-212.
 216. Jones, P.G., et al., *Pharmacological evaluation of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor in models of antipsychotic activity and cognition*. Pharmacol Biochem Behav, 2015. **135**: p. 46-52.
 217. Lee, K., et al., *beta-catenin nuclear translocation in colorectal cancer cells is suppressed by PDE10A inhibition, cGMP elevation, and activation of PKG*. Oncotarget, 2015.
 218. Li, N., et al., *Phosphodiesterase 10A: a novel target for selective inhibition of colon tumor cell growth and beta-catenin-dependent TCF transcriptional activity*. Oncogene, 2015. **34**(12): p. 1499-509.
 219. Niccolini, F., et al., *Altered PDE10A expression detectable early before symptomatic onset in Huntington's disease*. Brain, 2015. **138**(Pt 10): p. 3016-29.
 220. Shiraishi, E., et al., *The Phosphodiesterase 10A Selective Inhibitor TAK-063 Improves Cognitive Functions Associated with Schizophrenia in Rodent Models*. J Pharmacol Exp Ther, 2016. **356**(3): p. 587-95.
 221. Wood, H., *Neurodegenerative disease: Changes in brain phosphodiesterase 10A levels in neurodegenerative basal ganglia disorders*. Nat Rev Neurol, 2015. **11**(9): p. 483.
 222. Hofgen, N., et al., *Discovery of imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazines as a new class of phosphodiesterase 10A inhibitors*. J Med Chem, 2010. **53**(11): p. 4399-411.
 223. Raheem, I.T., et al., *Discovery of pyrazolopyrimidine phosphodiesterase 10A inhibitors for the treatment of schizophrenia*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016. **26**(1): p. 126-132.
 224. Harada, A., et al., *Characterization of binding and inhibitory properties of TAK-063, a novel phosphodiesterase 10A inhibitor*. PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0122197.

-
225. Chino, A., et al., *Novel benzimidazole derivatives as phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors with improved metabolic stability*. *Bioorg Med Chem*, 2014. **22**(13): p. 3515-26.
226. Hamaguchi, W., et al., *Design and synthesis of novel benzimidazole derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors with reduced CYP1A2 inhibition*. *Bioorg Med Chem*, 2013. **21**(24): p. 7612-23.
227. Hamaguchi, W., et al., *Synthesis, SAR study, and biological evaluation of novel quinoline derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors with reduced CYP3A4 inhibition*. *Bioorg Med Chem*, 2015. **23**(2): p. 297-313.
228. Hu, E., et al., *Discovery of clinical candidate 1-(4-(3-(4-(1H-benzo[d]imidazole-2-carbonyl)phenoxy)pyrazin-2-yl)piperidin-1-yl)ethanone (AMG 579), a potent, selective, and efficacious inhibitor of phosphodiesterase 10A (PDE10A)*. *J Med Chem*, 2014. **57**(15): p. 6632-41.
229. Kunitomo, J., et al., *Discovery of 1-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-methoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-one (TAK-063), a highly potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor*. *J Med Chem*, 2014. **57**(22): p. 9627-43.
230. Redrobe, J.P., et al., *Characterisation of Lu AF33241: A novel, brain-penetrant, dual inhibitor of phosphodiesterase (PDE) 2A and PDE10A*. *Eur J Pharmacol*, 2015. **761**: p. 79-85.
231. Wagner, S., et al., *Development of highly potent phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors: Synthesis and in vitro evaluation of 1,8-dipyridinyl- and 1-pyridinyl-substituted imidazo[1,5-a]quinoxalines*. *Eur J Med Chem*, 2016. **107**: p. 97-108.
232. Yoshikawa, M., et al., *Design and synthesis of a novel 2-oxindole scaffold as a highly potent and brain-penetrant phosphodiesterase 10A inhibitor*. *Bioorg Med Chem*, 2015. **23**(22): p. 7138-49.
233. Chappie, T.A., et al., *Discovery of a series of 6,7-dimethoxy-4-pyrrolidylquinazoline PDE10A inhibitors*. *J Med Chem*, 2007. **50**(2): p. 182-5.
234. Helal, C.J., et al., *Use of structure-based design to discover a potent, selective, in vivo active phosphodiesterase 10A inhibitor lead series for the treatment of schizophrenia*. *J Med Chem*, 2011. **54**(13): p. 4536-47.
235. Ho, G.D., et al., *The SAR development of dihydroimidazoisoquinoline derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors for the treatment of schizophrenia*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012. **22**(7): p. 2585-9.
236. Ho, G.D., et al., *The discovery of potent, selective, and orally active pyrazoloquinolines as PDE10A inhibitors for the treatment of Schizophrenia*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012. **22**(2): p. 1019-22.
237. Hu, E., et al., *Discovery of potent, selective, and metabolically stable 4-(pyridin-3-yl)cinnolines as novel phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012. **22**(6): p. 2262-5.
238. Kilburn, J.P., et al., *N-Methylanilide and N-methylbenzamide derivatives as phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors*. *Bioorg Med Chem*, 2013. **21**(19): p. 6053-62.
239. Lau, J.K. and Y.K. Cheng, *An update view on the substrate recognition mechanism of phosphodiesterases: a computational study of PDE10 and PDE4 bound with cyclic nucleotides*. *Biopolymers*, 2012. **97**(11): p. 910-22.
240. Schwan, G., et al., *Fluorine-containing 6,7-dialkoxybiaryl-based inhibitors for phosphodiesterase 10A: synthesis and in vitro evaluation of inhibitory potency, selectivity, and metabolism*. *ChemMedChem*, 2014. **9**(7): p. 1476-87.

241. Verhoest, P.R., et al., *Discovery of a novel class of phosphodiesterase 10A inhibitors and identification of clinical candidate 2-[4-(1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-phenoxy-methyl]-quinoline (PF-2545920) for the treatment of schizophrenia*. J Med Chem, 2009. **52**(16): p. 5188-96.
242. Zhang, Z., et al., *Synthesis and in vitro evaluation of new analogues as inhibitors for phosphodiesterase 10A*. Eur J Med Chem, 2011. **46**(9): p. 3986-95.
243. Chen, H., et al., *AMG 580: a novel small molecule phosphodiesterase 10A (PDE10A) positron emission tomography tracer*. J Pharmacol Exp Ther, 2015. **352**(2): p. 327-37.
244. Li, J., et al., *Synthesis of Fluorine-Containing Phosphodiesterase 10A (PDE10A) Inhibitors and the In Vivo Evaluation of F-18 Labeled PDE10A PET Tracers in Rodent and Nonhuman Primate*. J Med Chem, 2015. **58**(21): p. 8584-600.
245. Plisson, C., et al., *Phosphodiesterase 10A PET radioligand development program: from pig to human*. J Nucl Med, 2014. **55**(4): p. 595-601.
246. Suzuki, K., et al., *In vivo pharmacological characterization of TAK-063, a potent and selective phosphodiesterase 10A inhibitor with antipsychotic-like activity in rodents*. J Pharmacol Exp Ther, 2015. **352**(3): p. 471-9.
247. Suzuki, K., et al., *TAK-063, a PDE10A Inhibitor with Balanced Activation of Direct and Indirect Pathways, Provides Potent Antipsychotic-Like Effects in Multiple Paradigms*. Neuropsychopharmacology, 2016.
248. Takano, A., et al., *Brain PET measurement of PDE10A occupancy by TAK-063, a new PDE10A inhibitor, using [(11) C]T-773 in nonhuman primates*. Synapse, 2016. **70**(6): p. 253-63.
249. Vardigan, J.D., et al., *Behavioral and qEEG effects of the PDE10A inhibitor THPP-1 in a novel rhesus model of antipsychotic activity*. Psychopharmacology (Berl), 2016.
250. Varnes, J.G., et al., *Fragment-assisted hit investigation involving integrated HTS and fragment screening: Application to the identification of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors*. Bioorg Med Chem Lett, 2016. **26**(1): p. 197-202.
251. Tocris. *TC-E 5005*. Abruf 6.6.2016; Available from: <https://www.tocris.com/dispprod.php?ItemId=350666#.V1VNceRiOWU>.
252. Hennenberg, M., et al., *Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins*. Hepatology, 2007. **45**(2): p. 495-506.
253. Whittle, B.J., et al., *Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonists, treprostinil and iloprost, at human prostanoid receptors: treprostinil is a potent DP1 and EP2 agonist*. Biochem Pharmacol, 2012. **84**(1): p. 68-75.
254. Tocris. *Epoprostenol*. Abruf 01.08.2016; Available from: <https://www.tocris.com/dispprod.php?ItemId=78398#.V59K0qJiNrl>.
255. Benyahia, C., et al., *Ex vivo relaxations of pulmonary arteries induced by prostacyclin mimetics are highly dependent of the precontractile agents*. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2015. **121**(Pt A): p. 46-52.
256. Nikam, V.S., et al., *Treprostinil inhibits the adhesion and differentiation of fibrocytes via the cyclic adenosine monophosphate-dependent and Ras-proximate protein-dependent inactivation of extracellular regulated kinase*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011. **45**(4): p. 692-703.
257. Orie, N.N. and L.H. Clapp, *Role of prostanoid IP and EP receptors in mediating vasorelaxant responses to PGI2 analogues in rat tail artery: Evidence for Gi/o modulation via EP3 receptors*. Eur J Pharmacol, 2011. **654**(3): p. 258-65.

-
258. Sprague, R.S., et al., *Prostacyclin analogs stimulate receptor-mediated cAMP synthesis and ATP release from rabbit and human erythrocytes*. *Microcirculation*, 2008. **15**(5): p. 461-71.
259. Nicosia, S., et al., *Prostacyclin-sensitive adenylate cyclase and prostacyclin binding sites in platelets and smooth muscle cells*. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res*, 1984. **17**: p. 593-9.
260. Baxter, G.S., et al., *Characterization of the prostanoid receptors mediating constriction and relaxation of human isolated uterine artery*. *Br J Pharmacol*, 1995. **116**(1): p. 1692-6.
261. Knebel, S.M., et al., *Synergistic effects of prostacyclin analogs and phosphodiesterase inhibitors on cyclic adenosine 3',5' monophosphate accumulation and adenosine 3'5' triphosphate release from human erythrocytes*. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013. **238**(9): p. 1069-74.
262. Uckert, S., et al., *Distribution and functional significance of phosphodiesterase isoenzymes in the human lower urinary tract*. *World J Urol*, 2005. **23**(6): p. 368-73.
263. 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.
264. Sears, M.R. and J. Lotvall, *Past, present and future--beta2-adrenoceptor agonists in asthma management*. *Respir Med*, 2005. **99**(2): p. 152-70.
265. Alexander, S.P., et al., *The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: G protein-coupled receptors*. *Br J Pharmacol*, 2015. **172**(24): p. 5744-869.
266. Calmasini, F.B., et al., *The beta-3 adrenoceptor agonist, mirabegron relaxes isolated prostate from human and rabbit: new therapeutic indication?* *Prostate*, 2015. **75**(4): p. 440-7.
267. Afeli, S.A. and G.V. Petkov, *Functional BK channels facilitate the beta3-adrenoceptor agonist-mediated relaxation of nerve-evoked contractions in rat urinary bladder smooth muscle isolated strips*. *Eur J Pharmacol*, 2013. **711**(1-3): p. 50-6.
268. Afeli, S.A., E.S. Rovner, and G.V. Petkov, *BRL37344, a beta3-adrenergic receptor agonist, decreases nerve-evoked contractions in human detrusor smooth muscle isolated strips: role of BK channels*. *Urology*, 2013. **82**(3): p. 744 e1-7.
269. Cernecka, H., et al., *beta3-Adrenoceptor-mediated relaxation of rat and human urinary bladder: roles of BKCa channels and Rho kinase*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2015. **388**(7): p. 749-59.
270. Hristov, K.L., et al., *Stimulation of beta3-adrenoceptors relaxes rat urinary bladder smooth muscle via activation of the large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008. **295**(5): p. C1344-53.
271. Frazier, E.P., et al., *Signal transduction underlying the control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and beta-adrenoceptors*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2008. **377**(4-6): p. 449-62.
272. Michel, M.C. and S. Parra, *Similarities and differences in the autonomic control of airway and urinary bladder smooth muscle*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2008. **378**(2): p. 217-24.
273. Horinouchi, T., Y. Tanaka, and K. Koike, *Evidence for the primary role for 4-aminopyridine-sensitive K(v) channels in beta(3)-adrenoceptor-mediated, cyclic AMP-independent relaxations of guinea-pig gastrointestinal smooth muscles*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2003. **367**(2): p. 193-203.

-
274. Derweesh, I.H., M.A. Wheeler, and R.M. Weiss, *Alterations in G-proteins and beta-adrenergic responsive adenylyl cyclase in rat urinary bladder during aging*. J Pharmacol Exp Ther, 2000. **294**(3): p. 969-74.
275. Ma, F.H., H. Higashira-Hoshi, and Y. Itoh, *Functional muscarinic M2 and M3 receptors and beta-adrenoceptor in cultured rat bladder smooth muscle*. Life Sci, 2002. **70**(10): p. 1159-72.
276. Uchida, H., et al., *Involvement of cyclic AMP-dependent and -independent mechanisms in the relaxation of rat detrusor muscle via beta-adrenoceptors*. Eur J Pharmacol, 2005. **518**(2-3): p. 195-202.
277. Tanaka, Y., et al., *New insights into the intracellular mechanisms by which PGI2 analogues elicit vascular relaxation: cyclic AMP-independent, Gs-protein mediated-activation of MaxiK channel*. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents, 2004. **2**(3): p. 257-65.
278. Tanaka, Y., et al., *MaxiK channel mediates beta2-adrenoceptor-activated relaxation to isoprenaline through cAMP-dependent and -independent mechanisms in guinea-pig tracheal smooth muscle*. J Smooth Muscle Res, 2003. **39**(6): p. 205-19.
279. Tanaka, Y., et al., *Evidence for a significant role of a Gs-triggered mechanism unrelated to the activation of adenylyl cyclase in the cyclic AMP-independent relaxant response of guinea-pig tracheal smooth muscle*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2003. **368**(5): p. 437-41.
280. Frazier, E.P., et al., *Does cyclic AMP mediate rat urinary bladder relaxation by isoproterenol?* J Pharmacol Exp Ther, 2005. **313**(1): p. 260-7.
281. Flacco, N., et al., *Different beta-adrenoceptor subtypes coupling to cAMP or NO/cGMP pathways: implications in the relaxant response of rat conductance and resistance vessels*. Br J Pharmacol, 2013. **169**(2): p. 413-25.
282. Eckly, A.E., J.C. Stoclet, and C. Lugnier, *Isoprenaline induces endothelium-independent relaxation and accumulation of cyclic nucleotides in the rat aorta*. Eur J Pharmacol, 1994. **271**(1): p. 237-40.
283. Rascado, R.R. and L.M. Bendhack, *Activation of alpha2-adrenoceptors is necessary to induce nitric oxide release in isoprenaline-induced relaxation*. Vascul Pharmacol, 2005. **42**(2): p. 63-8.
284. Sofola, O., et al., *High salt diet modulates cAMP- and nitric oxide-mediated relaxation responses to isoproterenol in the rat aorta*. Eur J Pharmacol, 2003. **474**(2-3): p. 241-7.
285. Keefer, L.K., et al., *"NONOates" (1-substituted diazen-1-ium-1,2-diolates) as nitric oxide donors: convenient nitric oxide dosage forms*. Methods Enzymol, 1996. **268**: p. 281-93.
286. Mullershausen, F., et al., *Desensitization of NO/cGMP signaling in smooth muscle: blood vessels versus airways*. Mol Pharmacol, 2006. **69**(6): p. 1969-74.
287. Buono, R., et al., *Sildenafil and tadalafil have synergistic inhibitory effects on nerve-mediated contractions of human and rat isolated prostates*. Eur J Pharmacol, 2014. **744**: p. 42-51.
288. Giuliano, F., et al., *The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol, 2013. **63**(3): p. 506-16.
289. Fujishige, K., et al., *Cloning and Characterization of a Novel Human Phosphodiesterase That Hydrolyzes Both cAMP and cGMP (PDE10A)*. Journal of Biological Chemistry, 1999. **274**(26): p. 18438-18445.

-
290. Fujishige, K., J. Kotera, and K. Omori, *Striatum- and testis-specific phosphodiesterase PDE10A isolation and characterization of a rat PDE10A*. Eur J Biochem, 1999. **266**(3): p. 1118-27.
 291. Soderling, S.H., S.J. Bayuga, and J.A. Beavo, *Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(12): p. 7071-6.
 292. Mullershausen, F., et al., *Rapid nitric oxide-induced desensitization of the cGMP response is caused by increased activity of phosphodiesterase type 5 paralleled by phosphorylation of the enzyme*. J Cell Biol, 2001. **155**(2): p. 271-8.

8 Anhang

8.1 Veröffentlichungen

8.1.1 Artikel in begutachteten Fachzeitschriften

Hennenberg M, Schott M, **Kan A**, Keller P, Tamalunas A, Ciotkowska A, Rutz B, Wang Y, Strittmatter F, Herlemann A, Yu Q, Stief CG, Gratzke C.

Inhibition of adrenergic and non-adrenergic smooth muscle contraction in the hyperplastic human prostate by the phosphodiesterase 10-selective inhibitor TC-E 5005.

The Prostate, 2016; 76(15):1364-74.

Hennenberg M, Acevedo A, Wiemer N, **Kan A**, Tamalunas A, Wang Y, Yu Q, Rutz B, Ciotkowska A, Herlemann A, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C.

Non-Adrenergic, Tamsulosin-Insensitive Smooth Muscle Contraction is Sufficient to Replace α_1 -Adrenergic Tension in the Human Prostate.

The Prostate, 2017; 77(7):697-707.

8.1.2 Kongressbeiträge

Hennenberg M, Schott M, **Kan A**, Keller P, Tamalunas A, Ciotkowska A, Rutz B, Wang Y, Strittmatter F, Herlemann A, Yu Q, Stief CG, Gratzke G.

Inhibition of neurogenic, adrenergic, and non-adrenergic smooth muscle contraction in the hyperplastic human prostate by the phosphodiesterase 10-selective inhibitor TC-E 5005.

Jahrestagung DGU 2016 (Leipzig)

8.2 Danksagung

Bei der Niederschrift dieser Dissertation habe ich von zahlreichen Personen Mithilfe und aufrichtige Unterstützung erhalten, denen ich auf diesem Wege meinen besonderen Dank aussprechen möchte.

Allen voran gilt mein besonderer Dank an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. rer. nat. Martin Hennenberg ohne dessen überragende Hilfe diese Arbeit in dieser Form nicht hätte verwirklicht werden können. Er unterstützte mich über Jahre hinweg nicht nur bei den Tätigkeiten im Labor, sondern auch bei der Auswertung der Ergebnisse und der Verfassung der Dissertation. Er stand mir als freundlicher, sehr erfahrener, geduldiger und motivierender Betreuer stets zur Seite. Eine bessere Betreuung auf dem Wege der Promotion hätte ich mir nicht vorstellen können. Ihm gilt mein größter Dank.

Herrn Prof. Dr. med. Christian G. Stief, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität München, LMU, danke ich für Möglichkeit in seiner Klinik zu promovieren. Außerdem danke ich ihm für seine Großzügigkeit bei der zur Verfügungstellung der Materialien und Präparate.

Des Weiteren gilt mein Dank an Herrn Prof. Dr. med. Christian Gratzke unter dessen engagierter Betreuung des urologischen Forschungslabors viele Projekte verwirklicht worden sind, die auch den Weg für meine Dissertation geebnet haben.

Ebenso gilt mein Dank dem pathologischen Institut unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Thomas Kirchner. Besonders möchte ich hier die Assistenzärzte hervorheben, die neben ihren eigenen Tätigkeiten stets Zeit für mich gefunden haben, um mich bei der korrekten Aufbereitung der Gewebepräparate zu unterstützen.

Außerdem möchte ich Frau Dipl. Chem. Beate Rutz, Frau Dipl. Chem. Anna Ciotkowska und Herrn PD Dr. Alexander Buchner danken, die mir bei Fragen im Labor zur Seite standen.

Auch danke ich meinem Kommilitonen und Laborpartner Herrn Nicolas Wiemer mit dessen Begleitung die Arbeit im Labor reibungslos und mit viel Freude verlaufen ist. Außerdem möchte ich meinen Kommilitonen Frau Melanie Schott und Herrn Patrick Keller danken, die mir eine exzellente Einführung in die Labortätigkeiten gegeben haben.

Zuletzt möchte ich meinen Dank an meine Freunde, Mitbewohnerinnen und meine Familie richten, die mir in der gesamten Zeit viel Rücksicht und Geduld entgegengebracht haben. Besonderer Dank gebührt meinen Eltern, die immer an mich geglaubt, mich unterstützt, mir vertraut und all meine Entscheidungen respektiert haben.

8.3 Lebenslauf

Ayse Nur Kan

geb. am 21. Mai 1992 in Velbert

Ausbildung

- | | |
|---------------------|--|
| 10/ 2012 - 11/ 2018 | Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität

Abschluss des Studiums am 09.November 2018 mit der Gesamtnote 1,83 |
| 08/ 2002 - 07/ 2011 | Geschwister-Scholl-Gymnasium, Velbert
Abitur 2011 |
-

Berufserfahrung

- | | |
|------------------|---|
| Seit dem 07/2019 | Assistenzärztin in der Klinik für Hämatologie, Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen |
|------------------|---|
-

Forschung und Lehre

- | | |
|---------------------|---|
| 10/ 2015 - 12/ 2018 | Doktorandin im urologischen Forschungslabor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München, LMU

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Martin Hennenberg |
| 10/ 2014 - 06/ 2016 | Studentische Hilfskraft im Lehrstuhl für Physiologie der LMU, Tutor im Praktikum für Neurophysiologie und vegetative Physiologie |
-

Praktisches Jahr

11/2017 - 03/2018	1. Tertial: Innere Medizin Kardiologie, Hämatologie und Onkologie Klinikum Schwabing, München
03/ 2018 - 05/ 2018	2. Tertial, 1. Hälfte: Chirurgie Thoraxchirurgie Florence-Nightingale-Krankenhaus, Düsseldorf Kaiserswerth
05/ 2018 - 07/ 2018	2. Tertial, 2. Hälfte: Chirurgie Allgemein- und Viszeralchirurgie Universitätsklinik Cerrahpasa, Istanbul
07/ 2018 - 10/2018	3. Tertial: Gynäkologie (Wahlfach) Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt, München

Famulaturen und Praktika

08/ 2016	Famulatur in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Berlin
03/ 2016	Famulatur in der Kardiologie Evangelischen Krankenhaus Werden, Essen
08/ 2015	Famulatur in der chirurgischen Notaufnahme St. Josef Krankenhaus Kupferdreh, Essen
02/ 2015	Famulatur in der hausärztlichen Versorgung Internistische Hausarztpraxis Sehring, Heiligenhaus
01/ 2012 - 07/2012	Tätigkeit als Pflegehilfe Kliniken Essen Süd
10/ 2011 - 12/ 2011	Krankenpflegepraktikum in der Kardiologie Kliniken Essen Süd

8.4 Eidesstattliche Erklärung

Kan, Ayse Nur

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Effekte des selektiven Phosphodiesterase 10A Inhibitors TC-E 5005 auf die glattmuskuläre Relaxation 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.

Heiligenhaus, 02.05.2020

Ayse Nur Kan

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin