

Die Prostata im Alter

Tedsen S, Doehn C

Drechsler T, Jocham D

Blickpunkt der Mann 2006; 4 (1)

11-16

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Die Prostata im Alter

S. Tedsen, Th. Drechsler, Ch. Doehn, D. Jocham

Mit zunehmendem Alter steigt für einen Mann die Wahrscheinlichkeit, entweder an einer benignen Prostatohyperplasie (BPH) oder an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Der Artikel beschäftigt sich vor dem Hintergrund, daß beide Krankheitsbilder als typische altersassoziierte Erkrankungen einzustufen sind, mit der Entwicklung und Physiologie der Prostata sowohl des gesunden als auch des kranken Mannes. Einen Schwerpunkt bildet die endokrine Regulation des Prostatawachstums. Die Prostata ist in erheblichem Maß am männlichen Hormonstoffwechsel beteiligt, indem sie Testosteron aufnimmt und in Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt. DHT bindet am Androgenrezeptor und initiiert so die androgene Funktion. Im Alter kommt es beim Mann parallel zu einem Absinken des Testosteronspiegels auch zu einem Anstieg des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG), wodurch im Ergebnis die periphere Androgenkonversion zu Östrogenen und somit der Östrogenspiegel stark ansteigt. Da sowohl die normale als auch die vergrößerte Prostata als Zielorgan für Androgene und Östrogene dient, ist hier ein Ansatz für die Entwicklung zu sehen, wobei der molekulare Mechanismus, durch den die Hormonrezeptoren das Voranschreiten der Erkrankung regulieren, zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend verstanden ist. Neben der Endokrinologie der BPH wird auch auf epidemiologische Aspekte eingegangen. Studien haben belegt, daß in der relevanten Bevölkerungsgruppe die Häufigkeit von Beschwerden des Harntraktes, Zunahme des Prostatavolumens und Harnstrahlabschwächung alterskorreliert zunimmt. Obwohl ein operativer Eingriff als Therapie der Wahl bei Patienten mit schweren obstruktiven Blasenentleerungsstörungen gilt, ist eine medikamentöse Therapie in Fällen leichterer irritativer Symptome meist ausreichend. Als primäres medikamentöses Therapiekonzept werden die 5 α -Reduktasehemmer sowie α 1-Rezeptorblocker vorgestellt. Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. Hier ist die Rolle der Androgene im Rahmen der Initiierung nicht vollständig verstanden, wahrscheinlich ist eine androgene Stimulation jedoch kofaktoriell notwendig.

The probability to develop benign prostatic hyperplasia (BPH) or prostate cancer increases with age. Considering that both diseases are age-correlated the article deals with the evolution and physiology of the prostate of both the healthy and the affected man. The main focus is laid on the endocrinological regulation of the prostate growth. The prostate has a distinct role in the male endocrine system absorbing testosterone and converting it into dihydrotestosterone (DHT). DHT connects to the androgen receptor and initiates the androgenic function. In the aging male the level of testosterone decreases while the sex hormone-binding globuline (SHBG) increases. Both factors induce in addition a decreasing conversion of estrogens. Since both the healthy as well as the pathological prostate is affected by androgens and estrogens, this interaction may be involved in the onset of benign prostatic hyperplasia. Nevertheless, the molecular mechanism, by which the hormone receptors regulate the progress of the disease, and the pathogenesis of BPH are still largely unresolved. Beside the endocrinological approach the article deals with epidemiological aspects. Studies have proven that frequency of lower urinary tract symptoms (LUTS), increase of the prostate volume and weakness of the urinary stream increase within the relevant part of the population. Although surgery is the most effective treatment for patients with severe symptoms of bladder outlet obstruction (BPO), many patients with less severe symptoms will benefit from pharmacological intervention. Traditional medical therapies have involved hormonal manipulation such as 5- α -reductase inhibitors and alpha1-blockers. Prostate cancer is the most frequent malignant tumor in men. The role of androgens within the initiating process has not yet been defined, it seems probable though, that an androgenous stimulation is necessary as a co-factor in the process. **Blickpunkt DER MANN 2006; 4 (1): 11–16.**

Die Prostata im Alter

Hintergrund

Die Entwicklung einer benignen Prostatohyperplasie (BPH), d. h. einer gutartigen Vergrößerung der Prostata, ist eine häufige Erscheinung des alternden Mannes. Selten zeigen Männer, die jünger als 30 Jahre sind, erste histologische Zeichen einer BPH. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz der BPH kontinuierlich an. Während bei den 40-jährigen Männern nur ca. 25 % betroffen sind, sind es bei den 70-jährigen Männern bereits 75 %. Vor dem Hintergrund dieser Daten ist die BPH somit als Volkskrankheit einzustufen [1].

Das Prostatakarzinom als bösartige Vergrößerung der Prostata ist der häufigste maligne Tumor des Mannes: Die Inzidenz in Deutschland lag im Jahr 2000 bei 40.000. Der Häufigkeitsspitze liegt hier in der 7.–8. Lebensdekade. Vor dem 40. Lebensjahr wird der Tumor praktisch nie beobachtet [2]. Somit sind die BPH und das Prostatakarzinom als typische altersassoziierte Krankheiten des Mannes zu bezeichnen.

Die Entstehungsmechanismen für eine Prostatavergrößerung und die Einflußfaktoren auf ihre Progredienz sind bislang nicht umfassend verstanden. Offensichtlich stellt das Alter jedoch den wichtigsten Risikofaktor dar [3].

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Doehn, Leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck, E-mail: doehn@medinf.mu-luebeck.de

Entwicklung und Physiologie der Prostata

Während die Prostata bei der Geburt nur knapp 2 g Gewicht aufweist, vergrößert sie sich mit zunehmendem Alter auf ca. 15 g während der Pubertät bis zu ca. 60 g in der 8. Lebensdekade des Mannes. Die Prostata umgreift ringförmig die Harnröhre vom Blasenausgang bis zum äußeren Schließmuskel und besteht aus zahlreichen Drüsen, gefäßreichem Bindegewebe und Muskelfasern, eingehüllt in eine feste, bindegewebige Kapsel. Die Drüsen werden nach ihrer Lage in Außen- und Innendrüsen eingeteilt, ihre Ausführungsgänge münden einzeln in die Harnröhre. Entsprechend unterteilt man das Organ in eine periphere und eine zentrale Zone.

Die Hauptaufgabe der Prostata ist die Sekretbildung. Sie beginnt erst mit der Pubertät, wenn die Prostata unter dem Einfluß von Testosteron zu einem funktions-tüchtigen Organ heranwächst. Das Sekret der Prostata-drüsen ist milchig-trübe, dünnflüssig und leicht sauer. Neben zahlreichen anderen Stoffen enthält es Enzyme, d. h. Eiweiße mit wichtigen Aufgaben, wie die saure Prostata-Phosphatase (PAP) und das Prostata-spezifische Antigen (PSA), welches das Sperma verflüssigt. Ein weiterer Inhaltsstoff ist Spermin; es schützt die DNA der Spermien. Das Prostatasekret macht 70 % der Spermienmenge aus. Wie oben beschrieben ist es wichtig für die Funktionstüchtigkeit der Spermien.

Endokrine Regulation des Prostatawachstums

Die Prostata ist in erheblichem Maß am männlichen Hormonstoffwechsel beteiligt, denn sie wandelt das männliche Geschlechtshormon Testosteron in seine biologisch aktivste Form, das Dihydrotestosteron (DHT), um.

Die anatomische und funktionelle Differenzierung der Prostata ist von der Testosteronkonzentration abhängig. Daher entwickelt sich beispielsweise bei Eunuchen aufgrund des fehlenden Sexualhormons keine BPH. Ebenso wird nach medikamentöser oder operativer Hormonablation eine Volumenreduktion der Prostata beobachtet. Das freie Testosteron wird *per diffusionem* in das Organ aufgenommen und dort nahezu vollständig und irreversibel durch die in das biochemisch aktive Dihydrotestosteron (DHT) verstoffwechselt [4]. Entweder bindet das DHT am Androgenrezeptor und initiiert so die androgene Funktion oder es wird durch Konjugation oder Bindung inaktiviert.

Im Alter kommt es beim Mann zu einem Absinken des Testosteronspiegels. Gleichzeitig ist ein Anstieg des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) mit zunehmendem Lebensalter zu verzeichnen. Hieraus resultiert eine weitere Reduktion des freien Testosterons. Es kommt zu einer altersabhängigen Steigerung der peripheren Androgenkonversion zu Östrogenen. Diese Veränderungen führen insgesamt zu einem Anstieg der Östrogenspiegel mit dem Alter. Auch intraprostatatisch sind diese Änderungen des Androgen-Östrogen-Quotienten nachvollziehbar. So kann eine signifikant negative Alterskorrelation des DHT-Gehaltes bei nahezu unverändertem Östrogengehalt im Epithel nachgewiesen werden. Im Stroma läßt sich hingegen eine positive Alterskorrelation sowohl für Östradiol als auch Östron bei relativ konstanten DHT-Konzentrationen feststellen [5].

Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, daß möglicherweise eine enge Verflechtung der androgenen und östrogenen Wirkungen im Prostatagewebe existiert und daß sowohl die normale als auch die hyperplastisch veränderte Prostata als Zielorgan für Androgene und Östrogene anzusehen ist. Der molekulare Mechanismus, durch den die Steroidhormonrezeptoren das Vorschreiten der BPH regulieren, ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht abschließend erforscht.

Der Androgenrezeptor

Hinsichtlich der Androgenrezeptoren können sowohl für die normale als auch für die pathologische Prostata keine signifikanten Unterschiede der Verteilung zwischen Epithel und Stroma nachgewiesen werden.

Die Wirkung von Androgenen auf die Zielzellen basiert auf der Bindung an spezifische intrazelluläre Rezeptoren, die sogenannten Androgenrezeptoren, die aktiviert werden. Das hormonelle Signal wird dann in den Zellkern zur Transkriptionsregulation weitergeleitet. Androgenrezeptoren sind Steroidrezeptoren, die wiederum zur Gruppe der nukleären Rezeptoren gehören [6]. Nach der Synthese verbindet sich der Androgenrezeptor mit Hitzeschockproteinen, bleibt aber inaktiv. Für die Aktivierung ist eine Reihe von Reaktionen erforderlich. Am Ende dieses Prozesses steuert der Androgenrezeptor die Transkription von Genen [7]. Die Aktivierung kann entweder durch die Bindung von Liganden an die androgenbindende Domäne ausgelöst werden oder auch unabhängig von Liganden durch die Interaktion von Wachstumshormonen und der Proteinkinase A.

Derzeit sind mehrere Gene bekannt, die durch Androgene reguliert werden, unter anderem für Wachstums-

faktoren und zur Steuerung des Zellzyklus. Die Gene, die durch Androgene stimuliert werden und die Proliferation von Prostatazellen regulieren, sind jedoch noch nicht erforscht. Der Androgenrezeptor scheint jedoch neben der Transkription noch einen zusätzlichen Effekt zu haben, der auf der raschen Aktivierung von mitogen aktivierten Kinasen beruht [8].

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Morphologie

Die Inzidenz der BPH steigt konstant ab der dritten Lebensdekade. Während bei den 40-jährigen Männern allerdings nur etwa ein Viertel betroffen ist, sind es bei den 70-jährigen Männern bereits 75 %. In jeder weiteren Lebensdekade steigt die Inzidenz anschließend um fast 10 %. Die gesunde Prostata hat im Durchschnitt ein Gewicht von 20 g. Das Prostatagewicht nimmt zwischen der 6. und 8. Lebensdekade durchschnittlich um 9 g (von 50 auf 59 g) zu. Von einer Vergrößerung spricht man ab einem Gewicht von 30 g; denkbar sind Zunahmen bis über 300 g [9].

Makroskopisch unterscheidet man zwischen den vergrößerten Prostataseitenlappen und einem gesonderten, gelegentlich zusätzlich vorkommenden Mittellappen, der von kaudal in die Blase hineinragt und in manchen Fällen durch die Einengung des urethralen Durchmessers zu Miktionsbeschwerden führt.

Die Entwicklung einer BPH findet im Übergangsbereich zwischen peripherer und zentraler Zone statt sowie in den um die Harnröhre gelegenen periurethralen Drüsen. Bei Größenzunahme der hyperplastischen Anteile wird die periphere Zone entsprechend nach außen verdrängt. Während der Anteil der Übergangszone beim Jugendlichen nur 5 % des glandulären Drüsenvolumens ausmacht, kommt es mit fortschreitendem Lebensalter teilweise zu einer massiven Volumenzunahme dieser Zone [10].

Bei der BPH unterscheidet man drüsige und fibromuskuläre, d. h. bindegewebsartige Anteile, das sogenannte Stroma. Die vergrößerte Prostata kann demnach aus eher fibroleiomyomatösen Knotenbildungen oder auch aus eher drüsigen Abschnitten bestehen; häufig kommt es auch zu Verflechtungen [11].

Unter Zuhilfenahme stereologischer Untersuchungen mit dem Lichtmikroskop konnte bei der BPH eine statistisch signifikante Zunahme des Stromaanteils nachgewiesen werden. Der Volumenanteil des Stromas betrug 60 % bei BPH gegenüber 45 % in der normalen Prostata [12]. Ermittelt man unter Einbeziehung der gesunden Durchschnittswerte ein entsprechendes absolutes Gewicht am Modell, zeigt sich, daß das Stroma – absolut gesehen – um das 4fache zunimmt, während sich der glanduläre Anteil nur verdoppelt. Trotz der variierenden Formen der Knotenbildung zeigt sich folglich eine erstaunlich konstante Zunahme des relativen wie auch des absoluten Stromaanteils [13].

Endokrinologie der BPH

Studien aus dem Jahr 1977 zeigten erstmals, daß die 5 α -Reduktase-Aktivität primär im stromalen Anteil der

Prostata nachgewiesen werden konnte, was wiederum erklärt, warum Stromavermehrung als wesentliches Merkmal der BPH anzusehen ist.

Tierversuche haben ferner gezeigt, daß auch die adrenalen Androgene, Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEA), das Wachstum und die Funktion der Prostata beeinflussen können. Insbesondere DHEA zeigt eine erhebliche Anreicherung im Prostatagewebe [14]. Außerdem wurde eine überwiegend im Epithel lokalisierte Dehydroepiandrosteronsulfat-Sulfatase nachgewiesen. Das im Fall der BPH betroffene Prostatagewebe ist jedoch nicht in der Lage, das freie intraprostatiche DHEA über Testosteron zum hochpotenten DHT zu metabolisieren. Für Androstendion wurde hingegen *in vivo* und *in vitro* eine Metabolisierung zu Testosteron gezeigt [15]. Allerdings liegt die Konversionsrate auf so niedrigem Niveau, daß hierdurch keine wesentliche Beeinflussung des intraprostatichen DHT-Pools zu erwarten ist. Hieraus resultiert, daß die adrenalen Androgene in der Prostata nur eine schwache androgene Aktivität entfalten können und als Vorläufer für Testosteron und auch DHT nur von geringer Bedeutung sind. Somit sind nahezu ausschließlich funktionsfähige Gonaden mit ausreichender Androgenproduktion in die Pathogenese der BPH involviert.

Tierversuche an Hunden haben gezeigt, daß eine Abhängigkeit der BPH vom Androgen-Östrogen-Verhältnis besteht. Ferner wurde eine synergistische Wirkung von Östrogenen und Androgenen hinsichtlich der BPH-Entstehung sowohl beim Hund als auch beim Kaninchen gezeigt [16, 17]. Auch eine signifikante Korrelation zwischen dem Plasma-Östrogen-Spiegel und dem Prostatavolumen läßt sich in diesen Versuchen nachweisen. Somit sind offenbar auch die Östrogene in die Pathogenese der BPH involviert. Dies hat zur Annahme einer Koexistenz hyperplastischer Gewebeveränderungen und Verschiebungen des Androgen-Östrogen-Verhältnisses zugunsten der Östrogene geführt, da auch bei Patienten mit BPH erhöhte Serum-Östradiol-Spiegel diagnostiziert werden konnten. Synchron zur Entwicklung der BPH mit fortschreitendem Alter vollzieht sich im Plasma eine Veränderung der Androgen-Östrogen-Relation mit einem Absinken des Androgen-Östrogen-Quotienten [18].

Bei den Untersuchungen der endogenen Östrogen-Spiegel in der BPH lassen sich jeweils höhere Werte im Stroma gegenüber dem Epithel nachweisen. Auffallend ist außerdem eine Östradiol-Akkumulation im nukleären stromalen Bereich. Auch auf der Ebene der Östrogenrezeptoren ist eine bevorzugte Detektion im stromalen Anteil des BPH-Gewebes nachweisbar [19]. Offensichtlich ist somit das stromale Gewebekompartiment der BPH der bevorzugte Angriffspunkt für östrogene Wirkungen [20]. Auf diesem Wege läßt sich eine signifikante Korrelation zwischen Plasma-Östrogenkonzentration und Stromagehalt der Prostata nachweisen. Zusätzlich ist durch antiöstrogene Therapie das stromale Wachstum antagonisierbar. Es wird vermutet, daß dies über eine Reduktion der Proteinbiosynthese bzw. einer Veränderung der Zelltodrate erreicht wird. Bemerkenswert ist schließlich, daß es unter einer antiöstrogenen Behandlung zu einer Senkung der Zahl an Androgenrezeptoren kommt, was für eine Östrogenabhängigkeit der Androgenrezeptoren spricht.

Epidemiologie der BPH

In Deutschland leben zur Zeit etwa 12 Millionen Männer mit einem Alter von über 50 Jahren. In der ersten altersstratifizierten repräsentativen Untersuchung beschäftigt sich im Jahre 1999 die sogenannte Herner LUTS-Studie [21] erstmals mit der Miktions-symptomatik in dieser Bevölkerungsgruppe, d. h. Beschwerden des unteren Harntraktes (LUTS = Lower Urinary Tract Symptoms). Die Studie kam zu dem Ergebnis, daß 40,5 % der betroffenen Männer an behandlungsbedürftigen Symptomen leiden (IPSS > 7). Die häufigsten Beschwerden waren: Nykturie (61 %), Harnstrahlabschwächung (47 %), Dranggefühl (41 %), Restharngefühl (38 %) und Harnstottern (36 %). 26,9 % der befragten Männer hatten eine vergrößerte Prostata (Prostatavolumen > 25 ml) und 17,3 % einen abgeschwächten Harnstrahl (Q_{max} < 10 ml/s). Sowohl die Häufigkeit von LUTS, die Zunahme des Prostatavolumens als auch die Harnstrahlabschwächung sind somit offensichtlich alterskorreliert.

Die Inzidenz der BPH nimmt ab der vierten Lebensdekade kontinuierlich zu. Zwischen dem 80. und 90. Lebensjahr ist sie am höchsten. Das Prostatagewicht nimmt zwischen der 6. und 8. Lebensdekade durchschnittlich um 9 g (von 50 auf 59 g) zu, hingegen der maximale Harnfluß um durchschnittlich 8 ml ab. Diese Zahlen lassen jedoch nicht erkennen, in welchem Maße die LUTS infolge einer BPH die Alltagsgestaltung der betroffenen Männer beeinträchtigen [22]. Ergebnis der oben aufgeführten Herner Studie war, daß sowohl 60 % der Männer mit mittelschweren Symptomen, als auch 90 % derer mit schweren Symptomenangaben, unter einem erheblichen Leidensdruck zu stehen. Gleichwohl konsultierten nur 25 % dieser Patienten einen Arzt.

Symptomatik der Prostatavergrößerung

Klinisch ist eine Prostatavergrößerung (z. B. als BPH) in zwei Fällen anzunehmen: zum einen beim Vorhandensein irritativer Symptome, d. h. einer gestörten Speicherfunktion der Blase, zum anderen beim Vorliegen obstruktiver Symptome, d. h. einer gestörten Entleerungsfunktion der Blase [23]. Zu den irritativen Symptomen gehören der imperative Harndrang, die Pollakisurie und die Nykturie. Obstruktive Symptome sind Harnstrahl, Pollakisurie, Nykturie, abgeschwächter Harnstrahl oder unvollständige Blasenentleerung [24]. Wichtige Aspekte sind die wechselnden Symptome und deren Progredienz. Regelmäßige Kontrollen sind daher obligat. Es besteht jedoch nur eine geringe Relation zwischen der Prostatagröße, dem Grad der Obstruktion und dem Ausmaß der Beschwerden [25]. Die Ausbildung einer Obstruktion wird auf eine dynamische Komponente (Muskeltonus in der Prostata) und eine statische Komponente (eigentliche Vergrößerung der Prostata) zurückgeführt. Eine Prostatavergrößerung verursacht jedoch nur selten Probleme vor dem 40. Lebensjahr. Mehr als die Hälfte der über 60jährigen und mehr als 90 % der über 80jährigen Männer haben dann jedoch Miktions-symptome, deren subjektive Bewertung stark variieren kann [26].

Hiermit befaßt sich auch die Olmsted County Studie (Olmsted/Minnesota, USA) [27], die 1990 initiiert wurde und zu den besten longitudinalen Studien gehört, die zu den Fragestellungen der Prostatavergröße-

rung verfügbar sind. Von insgesamt 2.115 Männern zwischen 40 und 79 Jahren wurde eine Gruppe von 537 Männern zufällig ausgesucht, bei denen die Zusammenhänge zwischen Prostatavergrößerung, Miktionssymptomatik und Gesundheitszustand untersucht wurden. Eine moderate oder schwere Miktionssymptomatik war in der Altersgruppe der 40–49jährigen bei 26 % der Patienten nachweisbar. Bei den 50–59jährigen Patienten lag der Prozentsatz bei 33 %, bei den 60–69jährigen bei 41 % und bei den Männern, die 70 Jahre und älter waren, sogar bei 46 %. In einer weiteren Analyse wurde bei 613 Männern über einen Zeitraum von mindestens 7 Jahren mittels transrektalem Ultraschall die jährliche Größenzunahme der Prostata ermittelt. Hierbei zeigte sich eine relativ konstante Größenzunahme um 1,6 % pro Lebensjahr. Ferner wurde nachgewiesen, daß der Harnstrahl eines Mannes, der älter als 40 Jahre ist, etwa um 2 % jährlich abnimmt. Dabei zeigen Männer zwischen 40 und 50 Jahren eine Abnahme des Uroflow um 1,3 %. Bei Männern ab dem 70. Lebensjahr liegt die Reduzierung bereits bei 6,5 % pro Jahr.

Zu den relevanten Komplikationen der Prostatavergrößerung zählen z. B. Restharnbildung, akuter Harnverhalt, Detrusorinstabilität, Inkontinenz, Makrohämaturie, rezidivierende Harnwegsinfekte, Harnstau bzw. Einschränkung der Nierenfunktion, Harnblasenkonkremente, große Harnblasendivertikel und erektile Dysfunktion. Letztlich sind vor allem diese Komplikationen medizinisch und hinsichtlich der Folgekosten relevant. Das Risiko für einen 60jährigen Mann mit moderaten bis schweren Miktionsbeschwerden, innerhalb der nächsten 10 Jahre einen Harnverhalt zu erleben, liegt mit 13,7 % fast doppelt so hoch wie das Risiko, einen Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, einen Schlaganfall bzw. eine transitorisch-ischämische Attacke oder eine Oberschenkelfraktur zu erleiden.

Ergebnis der Olmsted County Study war somit, daß sich mit zunehmendem Alter der untersuchten Männer der maximale Harnfluß verringerte und das Prostatavolumen zunahm. Parallel dazu stiegen jedoch die Harnretention und das Risiko schwerer Komplikationen. Der therapeutische Ansatz geht somit in die Richtung, die symptomatischen Beschwerden zu lindern, zugleich aber auch das Prostatavolumen langfristig zu reduzieren.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Prostata mit dem Alter und unter dem Einfluß von Dihydrotestosteron an Volumen zunimmt. Die Prävalenz der Prostatavergrößerung ist schon heute sehr hoch und wird weiter ansteigen. Typisch sind die Progredienz und Wechselhaftigkeit der Symptome bei dieser Erkrankung. Neben einer Miktionssymptomatik kann die Prostatavergrößerung auch mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und Sexualfunktion einhergehen.

Diagnostik und Therapie bei BPH

Obligate Untersuchung zur Evaluierung der prostatistischen Beschwerden ist zunächst die detaillierte Anamnese. Hierbei sind andere Ursachen einer Miktionsstörung aufzudecken; ebenso notwendig ist die Detektion von Komorbiditäten wie z. B. eine Herzinsuffizienz mit konsekutiver Nykturie. Neben einer rektal-digitalen Untersuchung ist eine Ultraschalluntersuchung von Nieren,

Blase und Prostata mit Restharnbestimmung angezeigt. Neben der Urinanalyse ist eine Serumkreatininbestimmung ebenso erforderlich wie eine Serum-PSA-Bestimmung. Zusätzlich ist eine Uroflowmetrie und optional eine urodynamische Untersuchung durchzuführen.

Dem natürlichen Verlauf der Erkrankung entsprechend ist über die Zeit von einem langsamen Fortschreiten der BPH auszugehen. Bei geringen Beschwerden ist eine Therapie im allgemeinen nicht erforderlich. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens der Erkrankung und ihr zeitlicher Verlauf im Einzelfall nicht vorhersehbar sind. Der Patient muß über die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen informiert werden. Kommt es unter dieser Strategie zu einer Zunahme der Beschwerden, ist ein Überdenken des Konzeptes angezeigt. Restharnwerte über 100 ml schließen die Option des kontrollierten Zuwartens aus.

Die primären medikamentösen Therapiekonzepte in der Behandlung der symptomatischen BPH beinhalten Phytotherapeutika, α 1-Rezeptorblocker sowie 5 α -Reduktasehemmer. Selektive α 1-Rezeptorblocker wie Alfuzosin, Terazosin, Doxazosin und Tamsulosin greifen an α 1-Rezeptoren der Prostata und des Blasenhalsses an und führen so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und des Blasenausganges mit nachfolgender verbesserter Miktionssymptomatik. Der Vorteil einer Therapie mit α 1-Rezeptorblockern liegt im raschen Wirkungseintritt, während die Prostatagröße unverändert bleibt. Der 5 α -Reduktasehemmer Finasterid hemmt selektiv die intraprostatiche Typ-II-5 α -Reduktase und blockiert somit die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron. Die Effektivität ebenso wie die Sicherheit von Finasterid konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden. Der zweite 5 α -Reduktasehemmer ist Dutasterid und hemmt die Typ-I- und Typ-II-5 α -Reduktase. Im Gegensatz zu den α 1-Rezeptorblockern zeigen die 5 α -Reduktasehemmer eine lange Latenzzeit bis zur maximalen Wirkung, es kommt jedoch zu einer 20 bis 25 %igen Verminderung des Prostatavolumens.

Dies wirft die Frage auf, ob nicht angesichts der unterschiedlichen therapeutischen Ansatzpunkte der Medikamente eine Kombinationstherapie sinnvoll wäre. Aus diesem Grunde wurde und wird im Rahmen von prospektiv randomisierten, teilweise placebokontrollierten Multicenterstudien, zuletzt durch die sogenannte MTOPS-Studie (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), diese Fragestellung im Hinblick auf Symptomscore und maximaler Harnflußrate eingehend evaluiert. Bislang konnte diese Frage jedoch nur eingeschränkt beantwortet werden. Sinnvoll scheint eine Kombination nur bei Patienten, die an LUTS aufgrund einer mittel- oder höhergradigen Prostatavergrößerung (< 60 ml) leiden; nicht sinnvoll scheint sie bei solchen Patienten mit LUTS ohne relevante Vergrößerung. In jedem Fall führte sowohl der Einsatz von Finasterid als auch die Kombinationstherapie zu einer signifikanten Reduzierung des Risikos, einem invasiven Eingriff unterzogen werden zu müssen; und zwar um 64 % bzw. sogar 67 % bei einer kombinierten Gabe.

Die Leitlinien der AUA differenzieren vor dem Hintergrund dieser Forschungsergebnisse folgendermaßen:

Patienten mit kleinerem Prostatavolumen (< 30 ml) und einer Beschwerdesymptomatik profitieren in der Regel von der Behandlung mit α 1-Rezeptorblockern wie Alfuzosin, Terazosin, Doxazosin und Tamsulosin.

Patienten mit mittlerem oder größerem Volumen (\geq 30 ml) und einer Beschwerdesymptomatik sollten ausschließlich mit einem 5 α -Reduktasehemmer behandelt werden, solange die Beschwerden für den Patienten erträglich sind. Nur wenn dies nicht mehr der Fall ist und ein weiteres Abwarten dem Patienten nicht zugemutet werden kann, sollte eine Kombinationstherapie gewählt werden.

Da eine aufgrund eines Harnverhaltes notwendig gewordene operative Intervention mit einem deutlich erhöhten Komorbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht, wie eine Studie aus dem Jahre 2000 belegt, ist die medikamentöse Therapie zur Vermeidung eines Harnverhaltes als primäres Behandlungsziel einzustufen.

Als operative Therapieverfahren stehen sowohl endoskopische als auch offenchirurgische Eingriffe zur Verfügung.

Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor bei Männern. Es wird bei symptomatischen Patienten und in der Früherkennung oder Vorsorge durch die digital-rektale Untersuchung, die Bestimmung des PSA-Wertes, den transrektalen Ultraschall und histologisch durch eine Prostatastanzbiopsie diagnostiziert. Im frühen Stadium existieren keine typischen Symptome.

Die Beeinflussbarkeit des Prostatakarzinoms durch eine Androgendeprivation gilt als anerkannt und zeigt, daß Prostatakarzinomzellen bei 85 % der Männer – vor allem zu Beginn – androgenabhängig sind. Patienten, die vor der Pubertät kastriert worden sind, entwickeln kein Prostatakarzinom. Die Rolle der Androgene im Rahmen der Initiierung des Prostatakarzinoms ist jedoch nicht vollständig verstanden. Es kann festgestellt werden, daß Sexualsteroiden nicht die Hauptrolle in der Ätiologie dieser Erkrankung spielen. Wahrscheinlich ist jedoch eine androgene Stimulation kofaktoriell notwendig [28].

Wachstumshormone unterstützen die Entwicklung eines Prostatakarzinoms in vivo bei Mäusen und Ratten. Die Wachstumshormone wirken direkt auf das prostatistische Gewebe durch Rezeptoren und indirekt durch die Stimulation u.a. der Insuline-like-growth factor I- (IGF-I-) Synthese in der Leber [29].

Verschiedene Studien weisen bezüglich der Testosteronspiegel keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Prostatakarzinom auf. In einer Übersichtsarbeit von Slater und Oliver zeigen vier Studien eine positive Assoziation zwischen hohen Testosteronspiegeln und einem Prostatakarzinomrisiko [30]. In fünfzehn Studien konnte keine direkte Abhängigkeit nachgewiesen werden. In sechs Studien waren hohe Testosteronspiegel mit einem reduzierten Risiko verbunden. Im Rahmen einer Metaanalyse konnte lediglich nachgewiesen werden, daß Patienten mit Testoste-

ronwerten im oberen Viertel ein 2,34fach höheres Risiko haben, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, gegenüber Patienten mit Testosteronwerten im unteren Viertel. Normale Testosteronwerte haben somit offenbar keinen Einfluß auf das Prostatakarzinomrisiko. Eine longitudinale Fallkontrollstudie in Finnland konnte außerdem keine signifikante Assoziation zwischen Serumtestosteronwerten und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms nachweisen [31].

Ein umstrittenes Thema ist die Korrelation von exogen zugeführten Androgenen und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms. Verschiedene Studien haben gezeigt, daß die Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern nicht das Risiko steigert, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [32]. Es könnte jedoch möglich sein, daß eine solche Erkrankung bei diesen Patienten nicht klinisch auffällig ist, unter Androgentherapie sich jedoch zu einem manifesten Karzinom entwickelt. Es gilt jedoch zu betonen, daß das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, eher an der intraprostatistischen Testosteronkonzentration als an der peripheren Blutkonzentration festzumachen sein wird, da exogen zugeführtes Testosteron die endogene Testosteronproduktion durch die Leydig-Zellen unterdrückt [33]. Langzeitbeobachtungen werden zu klären haben, inwieweit mögliche Effekte der Testosteronsubstitution auf die Prostata erfolgen [34]. Derzeitige Studien scheinen eher beruhigend als alarmierend zu sein. Die Daten der Massachusetts Male Aging Study (MMAS) zeigen keine Korrelation zwischen Hormongabe und Prostatakarzinomstehung in einem Zeitraum von acht Jahren [35].

Vor einer geplanten Testosteronsubstitution sollte eine entsprechende Diagnostik vorgenommen werden, ein Prostatakarzinom nachzuweisen oder auszuschließen. Ein nachgewiesenes oder vermutetes Karzinom stellt eine absolute Kontraindikation der Testosteronapplikation dar [36]. Hingegen kann bei Patienten, die eine radikale Behandlung eines Prostatakarzinoms erhalten haben und klinisch und biochemisch rezidivfrei sind, nach einer ausreichenden Latenzzeit eine Hormonsubstitution erfolgen. Bezüglich der empfohlenen Zeitspanne sind bisher noch keine Angaben möglich. Grundsätzlich sollten jedoch lediglich Präparate zur Anwendung kommen, die nicht zu hochnormalen oder supraphysiologischen Serumspiegeln führen [37]. Zusätzlich sind während einer Langzeitanwendung regelmäßige PSA-Kontrollen, digital-rektale Explorationen und transrektale Ultraschalluntersuchungen etwa alle 3 bis 6 Monate als indiziert anzusehen.

Literatur:

1. Ramsey EW. Benign prostatic hyperplasia: a review. *Can J Urol* 2000; 7: 1135–43.
2. Altwein JE, Mohandessi B. Prostata- und Samenblasentumoren. In: Jochem D, Miller K (Hrsg). *Praxis der Urologie*, 2. Aufl. Thieme Verlag, 2003; 174.
3. Madersbacher S. Diseases of the prostate in elderly patients. Benign prostate hyperplasia and prostate carcinoma. *Wien Med Wochenschr* 2001; 151: 430–8.
4. Sperling H, Rossi R, Lümme G, Rübber H. Testosteron und Prostata. *Urologe A* 2004; 43: 1092–6.
5. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging an endogenous level of 5 α -dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993; 77: 375–81.
6. Beato M, Truss M, Chavez S. Control of transcription by steroid hormones. *Ann NY Acad Sci* 1996; 784: 93–123.

7. Rennie PS, Bruchovsky N, Leco KJ et al. Characterization of two cis-acting DNA elements involved in the androgen regulation of the porbazine gene. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 23–36.
8. Peterziel H, Mink S, Schonert A, Becker M, Klocker H, Cato A. Rapid signalling by androgen receptor in prostate cells. *Oncogene* 1999; 18: 6322–9.
9. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, Roberts RO, Guess HA, Lieber MM. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol* 1999; 161: 1174–9.
10. Djavan B, Remzi M, Erne B, Marberger M. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today (Barc)* 2002; 38: 867–76.
11. Geller J. Pathogenesis and medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; 2: 95–104.
12. Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M, Rohr HP. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1979; 122: 487–91.
13. Cowan RA, Cowan SK, Grant JK, Elder HY. Biochemical investigations of separated epithelium and stroma from benign hyperplastic prostatic tissue. *J Endocrinol* 1977; 74: 111–20.
14. Horton R. Endocrinology of aging and benign prostatic hypertrophy. In: Rodgers CH, Coffey DS, Cunha G, Grayhack JT, Hinman F, Horton R (eds). *Benign prostatic hyperplasia*, Vol II. NIH Publication No. 87–2881, Bethesda, 1987; 167–73.
15. Harper ME, Pike A, Peeling WB, Griffiths K. Steroids of adrenal origin metabolized by human prostatic tissue both in vivo and in vitro. *J Endocrinol* 1974; 60: 117–25.
16. Habenicht UF, Etreby MF. Selective inhibition of androstenedione-induced prostate growth in intact beagle dogs by a combined treatment with the antiandrogen cyproterone acetate and the aromatase inhibitor 1-methyl-1,4-diene-3,17-dione (1-methyl-ADD). *Prostate* 1989; 14: 309–22.
17. DeKlerk DP, Coffey DS, Ewing LL, McDermott IR, Reiner WG, Robinson CH, Scott WW, Strandberg JD, Talaly D, Walsh PC, Wheaton LG, Zirkin BR. Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J Clin Invest* 1979; 64: 842–9.
18. Schweikert H, Tunn U. *Endokrinologie*. In: Höfner K, Stief C, Jonas U (Hrsg). *Benigne Prostatahyperplasie*. Springer-Verlag, 2000.
19. Barry MJ, Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia. *BMJ* 2001; 323: 1042–6.
20. Bartsch G, Keen F, Daxenbichler G, Marth CH, Margreiter R, Brüngger A, Sutter T, Rohr HP. Correlation of biochemical (receptors, endogenous tissue hormones) and quantitative morphologic (stereologic) findings in normal and hyperplastic human prostates. *J Urol* 1987; 137: 559–64.
21. Berges RR, Pientka L. Management of the BPH syndrome in Germany: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36 (Suppl 3): 21–7.
22. Grossfeld GD, Coakley FV. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 31–47.
23. Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58 (Suppl 1): 25–32.
24. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 1991; 38 (Suppl): 4–8.
25. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003; 361: 1359–67.
26. Bhargava S, Canda AE, Chapple CR. A rational approach to benign prostatic hyperplasia evaluation: recent advances. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 1–6.
27. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol* 1999; 162: 1301–6.
28. Kaufman JM. The effect of androgen supplementation therapy on the prostate. *Aging Male* 2003; 6: 166–74.
29. Kliesch. Hormontherapie des alternden Mannes. *Urologe A* 2004; 43: 1087–91.
30. Slater S, Oliver RTD. Testosterone – Its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs & Aging* 2000; 17: 431–9.
31. Andersson SO, Adami HO, Bergstrom R. Serum pituitary and sex steroid hormone levels in the etiology of prostatic cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 1993; 68: 97–102.
32. Curran MJ, Bihle W. Dramatic rise in prostatic specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1999; 53: 423.
33. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999; 80: 930–4.
34. Tenover JL. Testosterone and the aging male. *J Androl* 1997; 18: 103–6.
35. Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts male aging study. *Urology* 2001; 57: 930–5.
36. Morales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. *Eur Urol* 2002; 41: 113–20.
37. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48: 1–4.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)