

Der Einfluss des Oxytocin-Antagonisten Atosiban auf die Benigne Prostatahyperplasie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Gronau, Ann-Catherine
aus Münster

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Gutachter: Univ. Prof. Dr. Ralf Middendorff

Gutachter: PD Dr. Thorsten Diemer

Tag der Disputation: 13.05.2025

1. Einleitung.....	1
1.1 Das männliche Reproduktionssystem.....	1
1.2 Die Prostata des Menschen.....	2
1.2.1 Makroskopische Anatomie der Prostata	2
1.2.2 Mikroskopische Anatomie der Prostata	3
1.3 Die Prostata der Ratte	4
1.3.1 Makroskopische Anatomie	4
1.3.2 Mikroskopische Anatomie	4
1.4 Die Hauptfunktion der Prostata	5
1.4.1 Kontraktionen der Prostata	6
1.5 Kontraktionen der glatten Muskulatur.....	7
1.6 Benigne Prostatahyperplasie.....	8
1.6.1 Einleitung	8
1.6.2 Ätiologie	9
1.6.3 Pathophysiologie.....	11
1.6.4 Symptome	12
1.6.5 Diagnosesicherung der BPH/LUTS	13
1.6.6 Therapie der BPH	16
1.7 Oxytocin	21
1.7.1 Oxytocin und Vasopressin	22
1.7.2 Signalwege von Oxytocin.....	23
1.7.3 Oxytocin im männlichen Reproduktionsorgan	25
1.7.4 Oxytocin und die Prostata.....	25
1.7.5 Oxytocin Antagonisten	27
1.7.6 Der Oxytocin-Antagonist Atosiban	27
2. Zielsetzung	30

3. Material und Methoden	31
3.1 Material.....	31
3.1.1 Herkunft des Gewebes	31
3.1.2 Das humane Untersuchungsmaterial.....	32
3.1.3 Das tierische Untersuchungsmaterial.....	33
3.1.4 Gebrauchsmaterialien.....	34
3.2 Methoden	37
3.2.1 Präparation der humanen Prostataprobe	37
3.2.2 Präparation der tierischen Prostataprobe	37
3.2.3. Herstellung von Rattenkollagen.....	38
3.2.4 Live-Imaging.....	39
3.2.5 Einbettung und Azanfärbung	44
3.2.6 Auszählung der Drüsen	46
3.2.7 Statistik	47
4. Ergebnis.....	48
4.1 Auswertung der Menschdaten	48
4.1.1. Live-Imaging bei Auswertung mittels „Reslices“	48
4.1.2 Zweite Methode („Adaptierter Wiggle-Index“).....	50
4.2 Korrelationsstudien mit klinischen Daten, Kontraktionen des Patientengewebes und dessen Drüsenanteil	58
4.2.1 Radikale Prostatektomie	59
4.2.2 TUR-P	60
4.2.3 Vergleich des Drüsenanteils im Prostatagewebe von TUR-P und Radikaler Prostatektomie sowie die Korrelation des Drüsenanteils mit klinischen Daten	62
4.3 Effekte von Oxytocin und Atosiban auf die Kontraktionen der Rattenprostata....	65
4.3.1 Erster Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Oxytocin-Atosiban).....	66
4.3.2 Zweiter Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Atosiban-Oxytocin) ...	66
5. Diskussion	68

5.1 TUR-P versus Radikale Prostatektomie	68
5.2 Nutzung von TUR-P-Gewebe	69
5.3 Korrelationen	71
5.4 Kontraktionen	73
5.5 Ratte versus Mensch	74
5.6 „Resclice-Methode“ versus „adaptierter Wiggle-Index“	75
5.7 Die Wirkung von Atosiban.....	77
5.7.1 Erster Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Oxytocin-Atosiban).....	77
5.7.2 Zweiter Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Atosiban-Oxytocin) ..	78
5.7.3 Paradoxe Atosiban-Effekt.....	79
5.8 Oxytocin-Antagonisten als BPH-Therapeutika	80
6. Zusammenfassung	82
7. Summary	84
8. Abkürzungsverzeichnis	86
9. Literaturverzeichnis.....	88
10. Erklärung zur Dissertation	107
11. Danksagung	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des männlichen Reproduktionssystems.....	1
Abbildung 2: Die verschiedenen Zonen der Prostata. Modifiziert nach: (Good et al. 2019)	3
Abbildung 3: Übersicht über die Fortpflanzungs- und Harnorgane der männlichen Ratte	5
Abbildung 4: Die BPH als Folge eines Ungleichgewichtes zwischen Zellproliferation und Zelltod.	10
Abbildung 5: Die duale Hypothese der Ätiologie der BPH.....	12
Abbildung 6: Der IPSS-Fragebogen	14
Abbildung 7: Die Strukturformeln von Oxytocin und Arginin-Vasopressin. In der Aminosäuresequenz unterscheiden sie sich nur in der 3. und 8. Position. Modifiziert nach (Stadler et al. 2020).	22
Abbildung 8: Signalwege des Oxytocin-Rezeptors modifiziert nach Lermann et al. 2018	24
Abbildung 9: Die Struktur von Oxytocin, Vasopressin und AT	29
Abbildung 10: Die gesammelten Proben von TUR-P und Prostatektomie. Gewebe wurde nur in die Auswertung einbezogen, wenn es auf die Vitalitätsprüfung am Ende des Experiments ansprach	33
Abbildung 11: Präparationsschritte der humanen Prostata	37
Abbildung 12: Präparation der Rattenprostataproben für das Live-Imaging.....	38
Abbildung 13: Versuchsaufbau	39
Abbildung 14: Dosis-Wirkungskurve von AT in der Rattenprostata.....	41
Abbildung 15: Eine ausgewählte Stelle (ROI) bei einer einzelnen Rattendrüse.....	42
Abbildung 16: Visualisierung von Kontraktionen des Prostatagewebes an einer einzelnen Stelle (ROI)	42
Abbildung 17: Azanfärbung eines Präparats einer Radikalen Prostatektomie.	45
Abbildung 18: Azanfärbung eines Präparats einer TUR-P.....	46
Abbildung 19: Azanfärbung eines TUR-P Präparat:.....	46
Abbildung 20: Effekte von Oxytocin und Atosiban in der menschlichen Prostata von TUR-P und Prostatektomie (erster Versuchsaufbau: Oxytocin vor Atosiban, Auswertung mittels Reslices)	49

Abbildung 21: Effekte von Atosiban und Oxytocin in der menschlichen Prostata von TUR-P und Prostatektomie (zweiter Versuchsaufbau: Atosiban vor Oxytocin, Auswertung mittels Reslices).....	50
Abbildung 22: Vergleich zwischen Radikaler Prostatektomie und TUR-P.....	51
Abbildung 23: Die Wirkung von AT nach Oxytocin-Behandlung im menschlichen Prostatagewebe, das von Prostatektomie und TUR-P stammte	52
Abbildung 24: Die Wirkung von AT im Vergleich zu unbehandelt im menschlichen Prostatagewebe, das von Prostatektomie oder TUR-P stammte.	54
Abbildung 25: Die Wirkung von Oxytocin nach vorheriger AT-Behandlung auf menschliches Prostatagewebe, das aus Prostatektomie und TUR-P stammte. Auszug aus (Bester et al. 2024)	56
Abbildung 26: Relative Wirkung von Oxytocin im Vergleich zu NT mit oder ohne Vorbehandlung mit AT.	57
Abbildung 27: Vergleich der Kontraktionen während der AT-Periode im Gewebe der radikalen Prostatektomie	58
Abbildung 28: Korrelationen Prostatektomie	60
AlleAbbildung 29: Korrelation TUR-P.....	62
Abbildung 30: Azanfärbung und Berechnung des Drüsenanteils in TUR-P-Gewebe	63
Abbildung 31: Azanfärbung und Berechnungs des Drüsenanteils in Prostatektomie-Gewebe.....	64
Abbildung 32: Ergebnisse der Auszählung des Drüsenanteils bei TUR-P- und Prostatektomie-Gewebe	65
Abbildung 33: Korrelationen bei TUR-P-Gewebe.....	65
Abbildung 34: Effekte von Oxytocin und Atosiban in der Rattenprostata (erster Versuchsaufbau: Oxytocin vor Atosiban, Auswertung mittels Reslices).....	66
Abbildung 35: Effekte von Atosiban und Oxytocin in der Rattenprostata (zweiter Versuchsaufbau: Atosiban vor Oxytocin, Auswertung mittels Reslices).....	67

1. Einleitung

1.1 Das männliche Reproduktionssystem

Das männliche Reproduktionssystem in Säugetieren umfasst verschiedene Organe, die alle eine spezifische Funktion bei der sexuellen Reproduktion erfüllen. Zusätzlich zu den äußeren Geschlechtsmerkmalen Penis und Hodensack (Scrotum) beinhaltet dies die Hoden (Testis) mit den herausführenden Kanälchen der Hoden (Ductus efferentes), die die Verbindung zu den sich anschließenden Nebenhoden (Epididymis) herstellen, an die sich die Samenleiter (Vas deferens) anschließen, die letztendlich über die Ejakulationskanäle (Ductus ejaculatorius) in die Harnröhre (Urethra) münden. Darüber hinaus gibt es noch akzessorische Geschlechtsdrüsen: die Vorsteherdrüse (Prostata), die Bläschendrüsen (Glandula vesiculosa), und die Cowperschen Drüsen (Glandula Bulbourethralis), die ihre Sekrete ebenfalls in die Harnröhre abgeben. Bei Hoden, Nebenhoden, Bläschendrüsen, Samenleiter und Cowpersche Drüsen handelt es sich um paarig angelegte Organe (Holstein 2008).

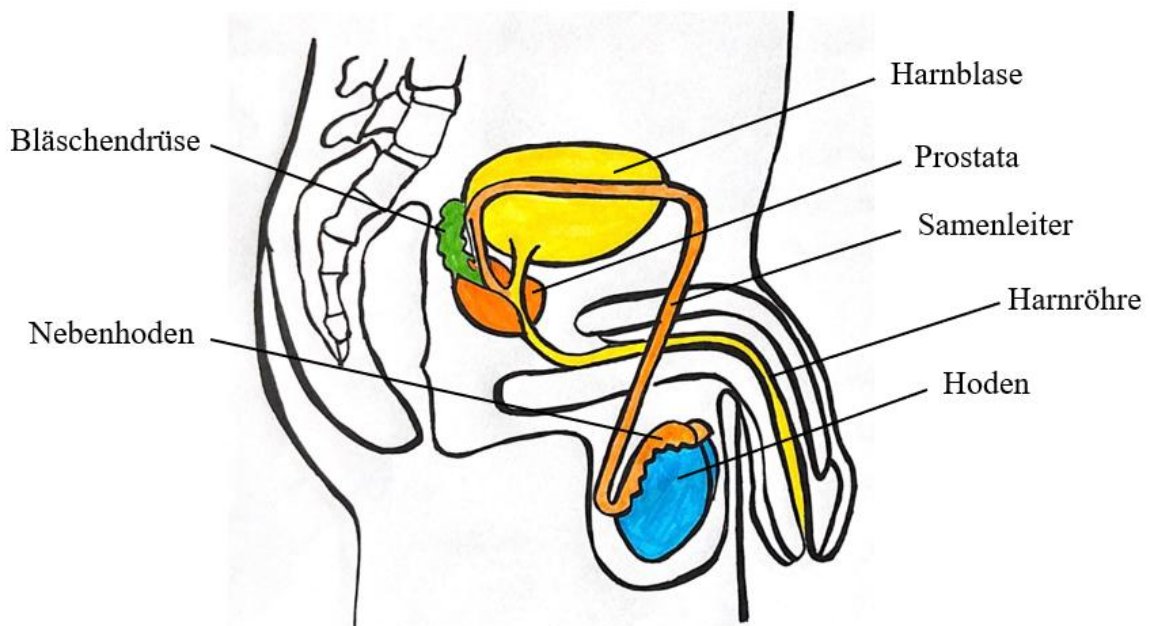


Abbildung 1: Anatomie des männlichen Reproduktionssystems

1.2 Die Prostata des Menschen

1.2.1 Makroskopische Anatomie der Prostata

Die Prostata ist die größte akzessorische Geschlechtsdrüse beim Menschen. Sie wird oft mit der Form einer Kastanie verglichen, wiegt bei jungen Männern circa 20 Gramm und ist ca. 3 cm lang, 4 cm breit und 2 cm dick.

Die Prostata verfügt über eine Verbindung zum Boden der Harnblase und hat dort ihren größten Durchmesser. Sie umfasst die Harnröhre und wird zum Beckenboden hin schmaler und erreicht mit ihrer Spitze das Diaphragma Urogenitale. Von hinten liegt der Prostata die Ampulle des Rektums an, die dem Untersucher eine digital-rektale Tastuntersuchung ermöglicht. Die Harnröhre zieht mit ihrem ersten Abschnitt, der Pars prostatica, durch die Prostata hindurch. Außerdem ziehen die paarig angelegten Ejakulationsgänge (Ductus ejaculatorii) vom hinteren oberen Rand der Prostata nach vorn und öffnen sich auf dem Samenhügel (Colliculus seminalis) in die Harnröhre.

30-50 tubuloalveoläre Drüsen sind in das fibromuskuläre Stroma eingebunden und münden mit 15-30 Öffnungen in die Harnröhre ein (Holstein 2008).

Es sind vier verschiedene Zonen der Prostata bekannt (McNeal 1981), die verschiedene Anteile an Drüsengewebe besitzen: Drüsenreich sind die periphere Zone (70 %) und die zentrale Zone (25 %), die Transitionszone (5 %) ist deutlich drüsenärmer und das anteriore, fibromuskuläre Stroma stellt die drüsenfreie Zone der Prostata dar (McNeal 1981). Aus der peripheren Zone entstehen fast alle Prostatakarzinome (McNeal 1981). Die zentrale Zone ist gekennzeichnet durch ihre Nähe zu den Ductuli ejaculatorii und der Tatsache, dass hier fast keine Karzinome oder Entzündungen stattfinden (McNeal 1981). Die Transitionszone der Prostata befindet sich in der Nähe der Harnröhre. Aufgrund dieser Nähe kann es bei Umfangsvermehrung in dieser Zone zu einer Einengung der Harnröhre kommen, was wiederum in einem erhöhten Blasenauflasswiderstand resultiert. Dies ist der Fall bei der benignen Prostatahyperplasie (McNeal 1981).

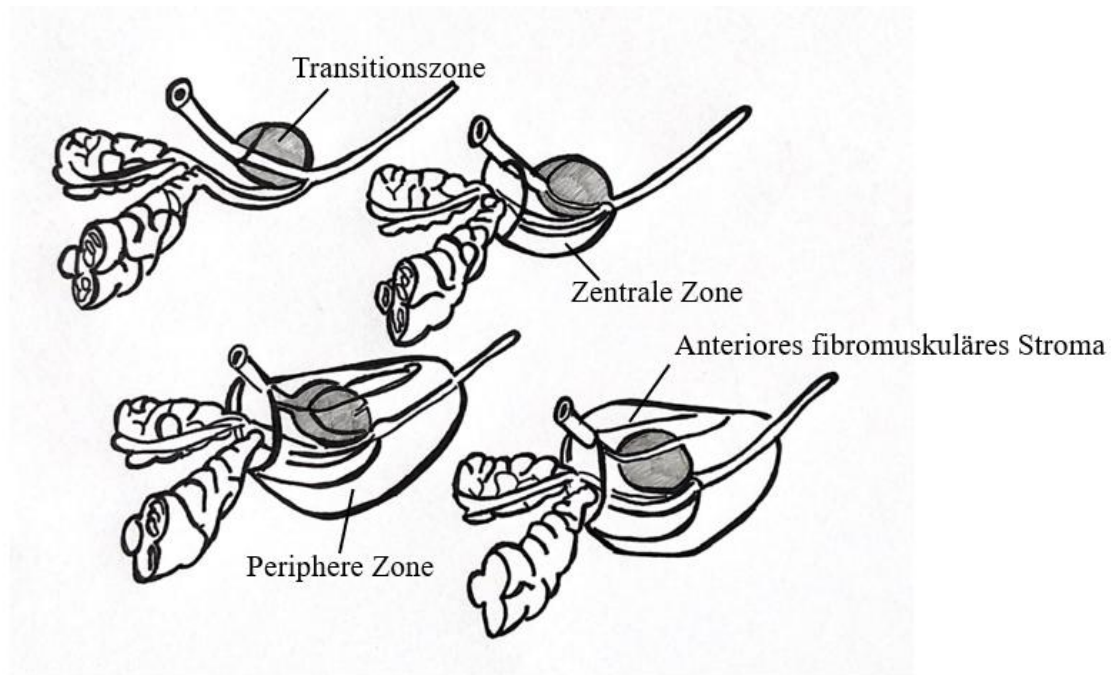


Abbildung 2: Die verschiedenen Zonen der Prostata. Modifiziert nach: (Good et al. 2019)

1.2.2 Mikroskopische Anatomie der Prostata

Der Hauptbestandteil der Drüsen ist ein sekretorisches Epithel. Die Höhe des Epithels ist abhängig von der sekretorischen Aktivität, der hormonellen Situation und des Alters (Steger 2016). Bei den Drüsen handelt es sich hauptsächlich um 30-50 Einzeldrüsen vom tubuloalveolären Typ, die in das fibromuskuläre Stroma der Prostata eingebunden sind und mit 15-30 Öffnungen in die Harnröhre einmünden (Sharma 2017; Holstein 2008). Das fibromuskuläre Stroma wird von einer derben Bindegewebskapsel umschlossen (Holstein 2008).

In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene Epithelzelltypen beschrieben. Die dabei am meisten vorkommenden Typen sind die sekretorischen Epithelzellen (Peehl 2005). Außerdem sind unter anderem Basalzellen und neuroendokrine Zellen beschrieben. Das sekretorische Epithel besteht aus hochzylindrischen Zellen und exprimiert immunhistochemisch das Prostataspezifische Antigen (PSA) und die Prostataspezifische saure Phosphatase (PAP).

Im Interstitium (Stroma) kommen neben Blutgefäßen und Nervenfasern verschiedene interstitielle Zellen vor, wie zum Beispiel Fibroblasten und glatte Muskelzellen. Sehr charakteristisch für die Prostata ist die Verteilung der vielen glatten Muskelzellen im

Stroma. Anders als bei der Bläschendrüse und anders als bei vielen Tieren liegt hier die Muskulatur nicht nur eng dem Drüsenepithel an, sondern verteilt sich im Stroma. Die glatte Muskulatur ist wesentlich an der Emission des Prostatasekrets in die Urethra beteiligt. (Lüllmann-Rauch & Asan 2019).

1.3 Die Prostata der Ratte

1.3.1 Makroskopische Anatomie

Die Ratte ist ein häufig genutztes Forschungsmodell zur Untersuchung der Physiologie der Prostata. Bei Männern und Hunden ist die Prostata eine kompakte Struktur, bei Ratten und Mäusen besteht sie jedoch aus mehreren Lappen, die nicht durch Bindegewebe miteinander verbunden sind (Ginja et al. 2019).

Die Prostata der Ratte ist eine große Drüse und besitzt drei unterschiedliche, paarige Lappen, die als ventraler, lateraler und dorsaler Lappen bezeichnet werden, basierend auf ihrer relativen Position in Bezug auf die Harnröhre (Ittmann 2018). Diese Lappen sind durch Faszien sowie eine Reihe von Gängen mit der Harnröhre verbunden (Jesik et al. 1982). Die Ratte besitzt auch eine Gerinnungsdrüse, die als anteriore Prostata bezeichnet wird. Sie befindet sich in der Krümmung der paarigen Bläschendrüsen (Ittmann 2018).

1.3.2 Mikroskopische Anatomie

Das Prostatagewebe der Ratte besteht aus von Epithel ausgekleideten Azini, welche von stromaler Matrix umgeben sind. Jeder Azinus ist von einer einzelnen Schicht aus Myoepithelzellen umgeben (Jesik et al. 1982). Die Lappen der Prostata sind durch fibröses und adipöses Gewebe voneinander getrennt und nicht durch Bindegewebe miteinander verbunden (Jesik et al. 1982; Ginja et al. 2019).

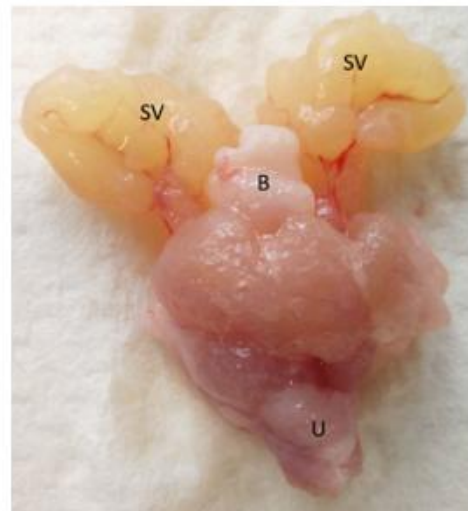
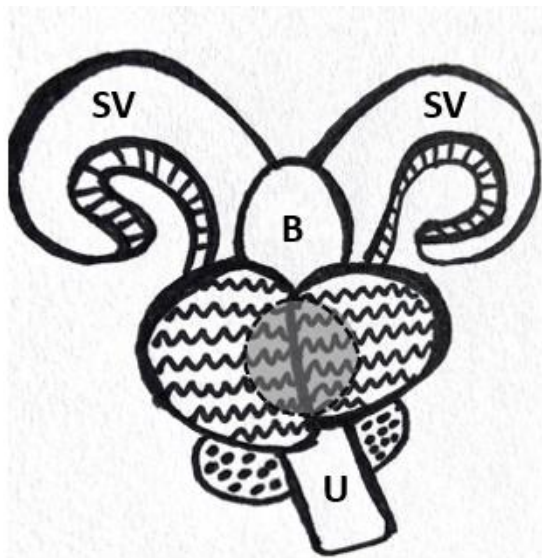


Abbildung 3: Übersicht über die Fortpflanzungs- und Harnorgane der männlichen Ratte
 Modifiziert nach: Stadler 2021

1.4 Die Hauptfunktion der Prostata

Beim Menschen sezerniert die Prostata ein saures, dünnflüssiges Sekret (pH 6,4), das schlussendlich 15-30 % des Ejakulats ausmacht. Dieses Sekret beinhaltet Zink, Citrat und Polyamine. Darüber hinaus enthält es das PSA und die PAP, welche die Funktion haben, die Samenflüssigkeit zu verflüssigen (Cox et al. 2019b).

PSA ist ein Enzym und gehört zu den Androgen-regulierten Serinproteasen der Familie der Kallikrein. PSA wird von den sekretorischen Epithelzellen produziert und daraufhin in das Lumen sezerniert (Sharma 2017). Um das Ejakulat zu verflüssigen, spaltet das PSA Semenoglein I und II, damit die Spermien möglichst motil sein können (Sharma 2017; Cox et al. 2019b). Das PSA wird normalerweise in hoher Konzentration von der Prostata ausgeschüttet. Im Blut ist es meist nur in sehr niedriger Konzentration vorhanden. Wenn das PSA im Blut erhöht ist, spricht dies für ein erhöhtes Übertreten von PSA in die Blutstrombahn in der Prostata. Das Leck in der Basalmembran kann verstärkt werden durch verschiedene Veränderungen im Prostataepithel. Wenn basale Zellen zerstört

werden (Entzündung oder Tumorformation), wird PSA in höherer Konzentration nachgewiesen (Brawer et al. 1989; Bostwick 1994). Im klinischen Alltag dient der PSA-Wert vor allem als ein Screening-Faktor für die Feststellung eines Prostatakarzinoms, kann aber auch beim Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder einer Prostatitis (Entzündung der Prostata) erhöht sein (Cox et al. 2019c). Im Serum würde PSA als eine Serinprotease normalerweise Proteine andauen, weshalb 70-90 % an Proteaseinhibitoren, wie α 1-Antichymotrypsin und α 2-Makroglobulin, gebunden sind und einen Komplex bilden (Stenman et al. 1991; Douville & Tiberi 1998; Christensson et al. 1993). Der restliche Teil liegt ungebunden als freies PSA vor (10-30 %) (Baumgart et al. 2001). Das Verhältnis von gebundenem PSA zu freiem PSA wird genutzt, um zwischen Patienten mit Prostatakarzinom und BPH zu unterscheiden (Lein et al. 1997). Studien zeigten, dass Prostatakarzinompatienten einen niedrigeren Anteil an freiem PSA aufwiesen verglichen mit BPH-Patienten (Catalona & Smith 1994; Catalona et al. 1995; Oesterling et al. 1995). Der PSA-Wert wird in ng/ml angegeben. Laut dem Deutschen Krebsinformationsdienst gibt es keinen klaren Normalwert für alle Altersgruppen, da der PSA-Wert mit dem Alter stetig ansteigt. Allerdings gilt ein Wert ab 4 ng/ml als erhöht und eine weitere Abklärung ist erforderlich (Deutsches Krebsforschungszentrum 2021).

1.4.1 Kontraktionen der Prostata

Über viele Jahre war bekannt, dass die Hauptfunktion der männlichen Prostatamuskulatur die Ausschüttung von Sekret bei der Emission ist (Steger 2016). Nur vereinzelt wurden jedoch auch spontan vorkommende Kontraktionen bei Menschen, Ratten und Meerschweinchen in der Prostatamuskulatur festgestellt (Bodanszky et al. 1992; Lee et al. 2017; Kügler et al. 2018; Chakrabarty et al. 2019).

Es wird diskutiert, dass spontane Kontraktionen im Prostatagewebe von Männern mit BPH vermehrt vorkommen (Lee et al. 2017; Chakrabarty et al. 2019). In der menschlichen Prostata fällt es schwer, die spontanen Kontraktionen direkt mit der Funktion der einzelnen Prostatadrüsen in Verbindung zu bringen, da die Muskulatur überall im Interstitium vorkommt (Kügler et al. 2018). Deshalb wurde von Kügler et al. (Kügler et al. 2018) das Rattenmodell zur Hilfe genommen. Der Vorteil ist, dass bei der Rattenprostata die Muskulatur eindeutig den Einzeldrüsen zugeordnet werden kann. Hierbei zeigte sich, dass die einzelnen Drüsen der Prostata der Ratte durch spontane

Kontraktionen gekennzeichnet sind, die durch die um das Epithel liegenden glatten Muskelzellen ausgelöst werden (Kügler et al. 2018).

Die Nervenversorgung der Prostata ist an der Drüsensekretion und Emission beteiligt. Die Prostata wird durch gemischte autonome postganglionäre Nervenfasern innerviert, die aus dem pelvinen (inferioren hypogastrischen) Plexus entspringen und Informationen sowohl von sympathischen als auch parasymphathischen Neuronen enthalten (White et al. 2013). Die parasymphathischen Nerven enden an den Drüsenepithelzellen und führen zu einer erhöhten Prostatasekretion bei sexueller Erregung. Die sympathischen Nerven enden an α -1-Rezeptoren der glatten Muskulatur (Cox et al. 2019a).

1.5 Kontraktionen der glatten Muskulatur

Die Kontraktionen der glatten Muskulatur beruhen auf der Interaktion von Myosin- mit Aktinfilamenten. Die glatte Muskelzelle verkürzt sich bei aktiver Kontraktion, indem sich die Aktin- und Myosinfilamente teleskopartig ineinander verschieben durch den sogenannten Querbrückenzyklus (Pfitzer 2019). Das primäre Signal für die Kontraktion der glatten Muskulatur ist ein Anstieg der intrazellulären freien Calcium-Konzentration (Allen & Walsh 1994). Das Protein Calmodulin funktioniert als Ca^{2+} -Sensor und bildet bei Ca^{2+} -Konzentrationen über 10^{-7} mol/l einen Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex (CaM) im Zytoplasma. Dieser Komplex aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK= myosin light chain kinase), welche dann die regulatorischen leichten Myosinketten phosphoryliert. Nach der Phosphorylierung kann Myosin durch ATP-Spaltung den Querbrückenzyklus durchlaufen. Dieser Zyklus besteht aus dem wiederholten Verbinden, Umschlagen und Lösen des Myosinkopfes an Aktin, wodurch die beiden Filamente aneinander vorbeigleiten und es zu einer Verkürzung der Muskulatur kommt. Wird Myosin durch die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase (MLCP = myosin light chain phosphatase) dephosphoryliert, erfolgt keine Anlagerung an Aktin und es resultiert eine Blockade des Querbrückenzyklus (Pfitzer 2019).

Als Zielproteine zahlreicher intrazellulärer Signalkaskaden beeinflussen die MLCP und MLCK den Grad der Kontraktion des glatten Muskels (Kraft & Brenner 2019). Der klassische Weg, der zu einem Anstieg der freien zytosolischen Calcium-Konzentration führt, ist hierbei die Aktivierung von β -Isoformen der Phospholipase C (PLC- β). PLC- β spaltet hierbei Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) in die zwei sekundären Botenstoffe Inositol-1,4,5-Trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG). IP₃ beeinflusst hierbei direkt die Calciumkonzentration, während DAG zu einer Aktivierung der

Proteinkinase C (PKC) führt. Eine Aktivierung der Rho-Kinase und der PKC führt zu einer Steigerung der Ca^{2+} -Sensitivität, während die Proteinkinasen A und G die Ca^{2+} -Sensitivität senken (Somlyo & Somlyo 1994; Pfitzer 2019).

1.6 Benigne Prostatahyperplasie

1.6.1 Einleitung

Das Krankheitsbild der BPH ist komplex und bis jetzt noch nicht vollständig verstanden. Während Männer zwischen 51 und 60 Jahren zu 50 % pathologische Zeichen einer benignen Prostatahyperplasie aufweisen, kann die Prävalenz bei 90 Jährigen Männern 90 % erreichen (Berry et al. 1984). BPH ist eine gutartige Vergrößerung der Prostata. Sie stellt ein sehr häufiges urologisches Problem bei alternden Männern dar und führt zu Beschwerden des unteren Harntraktes. Histopathologisch ist die BPH durch eine erhöhte Anzahl von Epithel- und Stromazellen in der periurethralen und zentralen Zone der Prostata gekennzeichnet (Roehrborn 2008b). BPH ist ein pathologischer Prozess, der zu den unteren Harnwegssymptomen (lower urinary tract symptoms= LUTS) bei älteren Männern beiträgt, aber nicht die alleinige Ursache dafür ist (Roehrborn 2008b). BPH kann man vielmehr als ein komplexes Zusammenspiel einer gutartigen Vergrößerung der Prostata (Benign Prostatic Enlargement = BPE) sehen, welche eine benigne prostatiche Obstruktion hervorrufen kann (Benign Prostatic Obstruction=BPO), die wiederum möglicherweise zu LUTS führt. Die Verwendung der richtigen Terminologie (BPH, BPE, BPO, LUTS) ist wichtig, da nur ein Viertel der Männer mit einer BPH eine BPO entwickeln (Abrams 2008). Eine BPH ohne Obstruktion wird höchstwahrscheinlich nicht zu LUTS führen (Abrams 2008). Es ist wichtig zu verstehen, dass auch andere Erkrankungen LUTS bei Männern verursachen können. Verschiedene Arten der Blasenfunktionsstörung sind an der Pathogenese von LUTS beteiligt. Sie können sich urodynamisch als Detrusor-Überaktivität (in der Speicherphase) oder Detrusor-Unteraktivität (in der Entleerungsphase) manifestieren (Gratzke et al. 2015).

1.6.2 Ätiologie

Es gibt fünf große Kategorien von Risikofaktoren für BPH und LUTS, unter anderem Alter, Genetik, Sexualsteroidhormone, modifizierbare Lebensstilfaktoren und Entzündungen (Parsons 2010).

Androgene, Östrogene, stromal-epitheliale Interaktionen, Wachstumsfaktoren und Neurotransmitter können einzeln oder in Kombination eine Rolle bei der Ätiologie des hyperplastischen Prozesses der Prostata spielen (Roehrborn 2008b). Die Entwicklung einer BPH steht in Verbindung mit dem Präsenz von testikulären Androgenen, da Männer, die vor der Pubertät kastriert werden oder einen Androgenmangel haben, keine BPH entwickeln (Carson & Rittmaster 2003). Das Enzym 5 α -Reduktase 2, welches an die Kernmembran gebunden ist, wandelt Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) um, welches 90 % des gesamten prostatistischen Androgens ausmacht (Chughtai et al. 2016). Sowohl Testosteron als auch DHT reichern sich im Stroma einer vergrößerten Prostata an und der Grad der Anreicherung korreliert mit dem Prostatavolumen (Pejčić et al. 2017). Bei alternden Männern bleibt der DHT-Spiegel in der Prostata erhöht, trotz der Tatsache, dass es zur Testosteronabnahme mit dem Alter kommt (Marks et al. 2008; Roehrborn 2008b; Carson & Rittmaster 2003; Roosen et al. 2013). Die wichtige Rolle von DHT bei der Pathogenese der BPH wird unterstrichen durch das Phänomen, dass Kastration oder Hypopituitarismus bei Männern vor der Pubertät die Entwicklung einer BPH verhindert. Außerdem können Personen mit angeborenem 5-Alpha-Reduktase-Mangel keine BPH entwickeln (Blandy 2019). Ein Androgenentzug führt darüber hinaus zu einer teilweisen Rückbildung der erworbenen BPH (Peters Craig A. & Walsh; Nicholson & Ricke 2011; Roehrborn 2008b).

Die Entwicklung von BPH geht mit einer Störung der DHT-unterstützten Homöostase zwischen Zellproliferation und Zelltod einher, so dass proliferative Prozesse überwiegen und apoptotische Prozesse gehemmt werden (Griffiths et al. 1997). Die durch DHT stimulierten Wachstumsfaktoren, einschließlich des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF), Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) und den insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGFs), modulieren die zelluläre Proliferation in der Prostata beim Menschen (Carson & Rittmaster 2003) und stehen dem Androgen-negativ regulierten, transformierenden Wachstumsfaktor- β (TGF β) gegenüber.

Es wird spekuliert, dass auch Östrogene eine Rolle in der Prostata spielen: Sie regulieren epitheliale und stromale Interaktionen und können wachstumsfördernd wirken (Lee & Kuo 2017) (Nicholson & Ricke 2011).

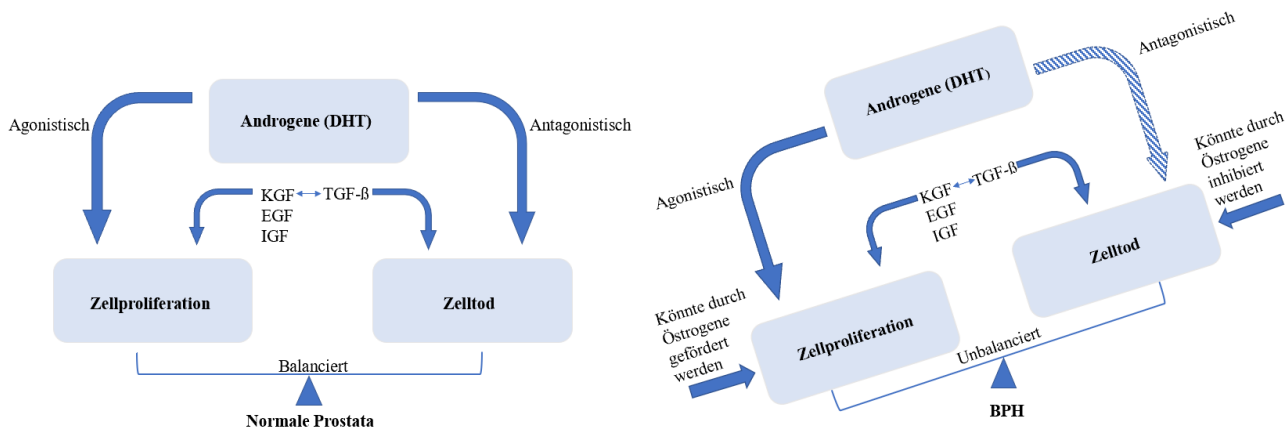


Abbildung 4: Die BPH als Folge eines Ungleichgewichtes zwischen Zellproliferation und Zelltod.

Beteiligt an der Regulation von Zellproliferation und Zelltod sind durch Dihydrotestosteron (DHT) stimulierte Wachstumsfaktoren wie z. B. epidermaler Wachstumsfaktor (EGF), Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) und die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGFs), sowie der Wachstumsfaktor-β (TGFβ). Beim Ungleichgewicht dieser Balance kann es zu mehr Zellproliferation und benigner Prostatahyperplasie führen. Modifiziert nach: (Chughtai et al. 2016)

Das Alter ist ein entscheidender Punkt bei der Entstehung einer BPH. Ein großes Prostatavolumen stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung von LUTS dar, obwohl der Schweregrad der Symptome nicht direkt mit dem Volumen der Prostata korreliert (Chughtai et al. 2016). Auch das metabolische Syndrom ist ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer BPH. Eine Studie kam zu dem Entschluss, dass ein nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus, behandelter Bluthochdruck, Fettleibigkeit, niedrige High-Density-Lipoprotein (HDL) -Cholesterinwerte und hohe Insulinwerte Risikofaktoren für die Entwicklung von BPH darstellen (Hammarsten et al. 1998). Fettleibigkeit erhöht das BPH-Risiko deutlich, jedoch kann dieses Risiko durch körperliche Aktivität verringert werden (Parsons et al. 2013). Außerdem weisen verschiedene Studien auch auf eine genetische Komponente der BPH hin (Sanda et al. 1994; Kaplan 2014; Jiao et al. 2013).

1.6.3 Pathophysiologie

Obwohl die Pathogenese der BPH noch nicht vollständig geklärt ist, zeigte Mc Neal erstmals, dass sie ihren Ursprung in der periurethralen Transitionszone der Prostata hat (McNeal 1978) und mit stromalen Veränderungen beginnt, die indirekt das Wachstum stimulieren und die Differenzierung der assoziierten Epithelzellen variabel modulieren (McNeal 1988). Prostata-Adenome von Männern mit symptomatischer BPH enthielten einen signifikant höheren Anteil an Stroma, einen signifikant geringeren Anteil an Epithel und einen gleich hohen Anteil an Drüsenlumina im Vergleich zu Prostata-Adenomen von Männern mit asymptomatischer BPH (Shapiro et al. 1992a). Das mittlere Verhältnis von Stroma zu Epithel war bei Männern mit symptomatischer BPH 1,7 mal größer als bei Männern mit asymptomatischer BPH (Shapiro et al. 1992a). Dies deutet darauf hin, dass bei BPH das Stroma einen wesentlichen Beitrag zur infravesikalen Obstruktion leistet. (Shapiro et al. 1992a). Die hyperplastische Prostata ist knotig und weist sowohl solides, als auch ein mikro- oder makrozystisches Muster auf (Foster 2000). Bei der BPH spricht man von einer dynamischen und statischen Komponente (Caine 1986). Die statische Komponente der Obstruktion hängt mit der anatomischen Obstruktion zusammen, die sich aus dem vergrößerten Adenom ergibt, welches den Blasenausgang umschließt. Die knotige Vergrößerung der Prostata behindert physikalisch den freien Flüssigkeitsstrom durch die männliche Harnröhre und führt zu einer mehr oder weniger starken Obstruktion der Blase (Tiwari et al. 2005). Die dynamische Komponente hängt mit dem Tonus der glatten Muskulatur der Prostata zusammen. (Shapiro et al. 1992a; Lepor 1989). Der Tonus der glatten Muskulatur der Prostata wird hauptsächlich durch das autonome Nervensystem über $\alpha 1$ -Adrenozeptoren vermittelt. (Lepor et al. 1988; Tiwari et al. 2005). Der Schweregrad der dynamischen Obstruktion steht in Zusammenhang mit der Dichte der glatten Prostatamuskulatur (Shapiro et al. 1992b). Es wurde gezeigt, dass die Dichte und Affinität der α -Adrenozeptoren bei Männern mit symptomatischer und asymptomatischer BPH ähnlich sind (Gup Daniel I. et al. 1990).

Auch die Prostatakapsel spielt eine Rolle, da diese einzigartig beim Menschen ist. Es wird vermutet, dass die Kapsel den Druck der Gewebsausdehnung auf die Harnröhre überträgt und dies zu einer Erhöhung des Harnröhrenwiderstandes führt (Roehrborn 2008b).

Interessanterweise leiden Hunde im Gegensatz zu Menschen nicht unter obstruktiven und irritativen Symptomen der unteren Harnwege bei einer BPH. Ein Grund dafür könnte sein, dass Hunden die dichte fibromuskuläre Außenschicht fehlt und es somit zu einer

Überwucherung der Prostata nach außen kommen kann, ohne die Harnröhre zu komprimieren und den Urinfluss einzuschränken (Stadler et al. 2020).

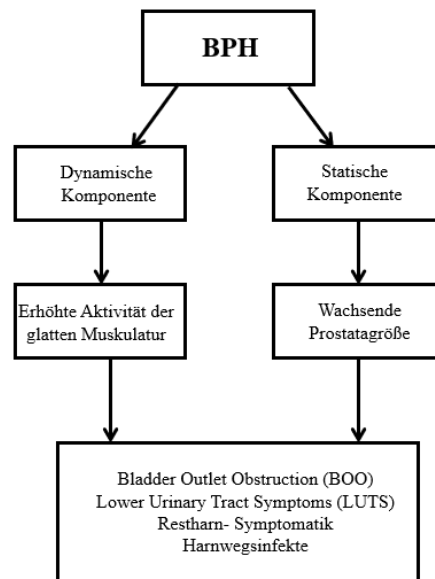


Abbildung 5: Die duale Hypothese der Ätiologie der BPH

Die dynamische Komponente führt zu einer Erhöhung der Aktivität der glatten Muskelzellen und somit zu einem erhöhten Tonus der Muskulatur der Prostata. Die statische Komponente führt zu einem erhöhten Wachstum der Prostata. Beide Komponenten führen zu Komplikationen im unteren Harntrakt.

1.6.4 Symptome

Durch die Kompression der Harnröhre aufgrund der vergrößerten Prostata kommt es zu einer Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen. Die typischen Symptome einer BPH, die zu LUTS führen können, werden normalerweise unterteilt in Speichersymptome, Miktionsymptome und Symptome, die nach der Miktation auftreten (Rosenberg et al. 2007). Es werden vor allem die obstruktiven von den irritativen Symptomen unterschieden. Obstruktive Symptome umfassen vor allem einen zögerlichen Beginn des Wasserlassens, einen schwachen Harnstrahl, Unfähigkeit, die Miktation abrupt zu beenden, Nachtröpfeln nach dem Urinieren, das Gefühl einer unvollständigen Blasenentleerung und gelegentlicher Harnverhalt. Irritative Symptome umfassen Dringlichkeit, Häufigkeit des Wasserlassens, Nykturie, Dranginkontinenz und Schmerzen beim Wasserlassen (Ziada et al. 1999; Blaivas 1996).

Patienten können auch keine LUTS aufweisen und sich stattdessen symptomlos oder mit plötzlicher akuter Retention von Urin, daraus resultierendem Nierenversagen oder mit schmerzloser Hämaturie oder einer Harnwegsinfektion präsentieren. Dies kann man auf

das langsame Fortschreiten der Krankheit zurückführen, das zu einer Gewöhnung an die Symptome führen kann (Foo 2019).

1.6.5 Diagnosesicherung der BPH/LUTS

1.6.5.1 Anamnese

Eine ausführliche Anamnese ist essenziell für die Diagnosesicherung einer BPH mit LUTS. (McVary et al. 2011). Es ist wichtig, dass sich der behandelnde Arzt einen Überblick über die Vor- und Begleiterkrankungen sowie über die Medikamentenanamnese des Patienten verschafft. So kann beispielsweise die Einnahme von Psychopharmaka einen möglichen Grund für die Beschwerden darstellen (Su et al. 1996).

1.6.5.2 Der International Prostate Symptom Score (IPSS)-Fragebogen

Mithilfe des IPSS-Fragebogens ist es möglich, die Beschwerden eines Patienten zu objektivieren. Der IPSS Fragebogen basiert auf dem 1992 entwickelten Symptom-Index der American Urological Association (Barry et al. 1992; Barry et al. 2017).

Die Fragen des Fragebogens beziehen sich auf folgende Symptome: Unvollständige Entleerung, Häufigkeit des Wasserlassens, mit Unterbrechung erfolgende Miktion, Dringlichkeit, die Qualität des Harnstrahls, Zögerlichkeit und Nykturie. Jeder Frage sind sechs Antwortmöglichkeiten zugeordnet, die den Schweregrad des jeweiligen Symptoms auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 5 (fast immer) angeben. Die Summe der Scores, die von 0 bis 35 reicht, ergibt den IPSS-Gesamtscore (Symptom-Score-Index). Der Gesamtscore wird in drei Schweregrade eingeteilt: leicht (0-7 Punkte), mittelschwer (8-19 Punkte) und schwer (20-35 Punkte).

Fragebogen zum Wasserlassen
(IPSS = engl.: International Prostate Symptom Score)

Fragebogen zum Wasserlassen	nie	seltener als in 1 von 5 Fällen	seltener als in der Hälfte aller Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer
1. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz geleert war?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
2. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als zwei Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
3. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und neu beginnen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
4. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
5. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
6. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
7. Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen	<input type="checkbox"/>	einmal 1 Punkt	zweimal 2 Punkte	dreimal 3 Punkte	viermal 4 Punkte	fünfmal 5 Punkte

Punktzahl	Auswertung
<input type="checkbox"/> 0-7 Punkte Die Beschwerden des unteren Harntraktes sind nach offizieller Einteilung der milden Symptomatik zugeordnet. Trotzdem sollte der Patient ein Gespräch mit seinem Arzt über dieses Thema führen und den Test nach vier Wochen wiederholen.	Zur Ermittlung des Gesamt-IPSS werden die entsprechenden Ziffern der zutreffenden Felder zusammengezählt. Das Testergebnis soll zur groben Einschätzung dienen und ersetzt nicht die Untersuchung und Diagnose eines Arztes. Der Test sollte in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei einer Verschlechterung des Ergebnisses ist es wichtig, bald einen Arzt aufzusuchen.
<input type="checkbox"/> 8-19 Punkte Die Beschwerden des unteren Harntraktes sind bereits stark beeinträchtigend. Sie werden nach offizieller Einteilung der mittleren Symptomatik zugeordnet. Es sollte bald ein Arzt aufgesucht werden.	
<input type="checkbox"/> 20-35 Punkte Die Beschwerden des unteren Harntraktes wirken sehr stark beeinträchtigend. Sie sind nach offizieller Einteilung der schweren Symptomatik zuzuordnen. Es sollte umgehend ein Arzt aufgesucht werden.	

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (kj)

Abbildung 6: Der IPSS-Fragebogen

Der IPSS (= engl.: International Prostate Symptom Score) Fragebogen zum Wasserlassen von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (o. D.). Abgerufen am 10. März 2024, von <https://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/Ipss.pdf>

1.6.5.3 Körperliche Untersuchung

Eine gründliche körperliche Untersuchung ist wichtig. Zu den wesentlichen Untersuchungen gehört vor allem die digital-rektale Untersuchung, die bei allen Patienten mit LUTS durchgeführt werden sollte (Chughtai et al. 2016). Hierbei kann man das Volumen, die Form sowie die Konsistenz der Prostata abschätzen. Der Tastbefund ist auch wichtig für die Unterscheidung zwischen einer BPH und eines Prostatakarzinoms. Zusätzlich sollte eine neurologische Untersuchung durchgeführt werden, um eine neurologische Erkrankung auszuschließen, die zu ähnlichen Symptomen führen kann (Chughtai et al. 2016).

1.6.5.4 Untersuchung mittels Ultraschalles

Die Sonografie der Prostata (TRUS= Transrektaler Ultraschall) dient zur Größen- und Volumenbestimmung. Zusätzlich kann auch eine Restharnbestimmung durchgeführt werden. Ein hohes Restharnvolumen lässt sich jedoch nicht immer auf eine Obstruktion der Prostata zurückführen, es kann auch auf eine schlechte Funktion des Detrusormuskels hinweisen (Rule et al. 2005; Sullivan & Yalla 1996). Zum Ausschluss einer nicht BPH-bedingten Stauung sollte der obere Harntrakt mitbeurteilt werden (Rule et al. 2005).

1.6.5.5 Urinanalyse

Es sollte eine Urinprobe zum Ausschluss von Harnwegsinfektionen, Stoffwechselstörungen, oder einer Nierenfunktionsstörung erfolgen (Chughtai et al. 2016).

1.6.5.6 Bestimmung des PSA-Wertes

Klinisch dient die Bestimmung des PSA-Wertes hauptsächlich zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms. Bei Männern ohne Anzeichen für ein Prostatakarzinom steht das Prostatavolumen in starkem Zusammenhang mit dem Serum-PSA-Wert und dient der Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung (Roehrborn et al. 1999b; Roehrborn et al. 1999a; Roehrborn et al. 2000).

1.6.6 Therapie der BPH

Für die Therapie der BPH besteht der Goldstandard in einer medikamentösen Therapie und bei Versagen dieser, in einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) (Kobe et al. 2020).

1.6.6.1. Watchful Waiting

Watchful Waiting ist eine Strategie, bei der in regelmäßigen Abständen der Krankheitsverlauf kontrolliert wird. Eine Therapie wird zunächst nicht eingeleitet. Bei Männern mit leichten oder keinen Symptomen (IPSS <8) oder jene, die von den Symptomen nicht beeinträchtigt werden, wird ein abwartendes Verhalten empfohlen (McVary et al. 2011).

1.6.6.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der BPH stellt meist die erste Behandlungsoption der BPH dar. Bei den dabei am häufigsten verwendeten Medikamenten handelt es sich um zwei Medikamente mit verschiedenen Hauptansätzen: Zum einen die α 1-Adrenozeptor-Antagonisten (kurz α -Blocker), welche den Tonus der glatten Muskulatur in der Prostata reduzieren und zum anderen die 5α -Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs), welche die Wirkung von Androgenen blockieren (Ziada et al. 1999).

1.6.6.2.1 α 1-Adrenozeptor-Antagonisten

Die ursprünglich für die antihypertensive Therapie entwickelten α -Blocker sind zu einer tragenden Säule der Behandlung von BPH mit LUTS geworden. Sie wirken entspannend auf die reichlich sympathisch innervierte glatte Muskulatur der Prostata, verringern den Harnröhrenwiderstand und lindern die aus LUTS resultierenden Symptome der Blase (Schwinn & Roehrborn 2008). Der α 1-A-Adrenorezeptor ist der vorherrschende Rezeptor in der stromalen, glatten Muskulatur der Prostata (Lepor 2016), weshalb medizinische Therapien auf diesen und andere adrenerge Rezeptor-Subtypen (α 1-B-Adrenozeptor und der α 1-D-Adrenozeptor) abzielen. (Lepor 2016; Chughtai et al. 2016).

Während die Wirkstoffe Alfuzosin, Doxazosin, und Terazosin nicht-selektive α 1-Adrenozeptor-Antagonisten darstellen, wirken Tamsulosin und Silodosin spezifisch auf den α 1A-Subtyp (Schwinn & Roehrborn 2008). Zu den Vorteilen der α -Blocker gehört die schnelle, innerhalb von wenigen Stunden oder Tagen einsetzende, Linderung von

LUTS um 35–40 % im Vergleich zu Placebo und um ca. 50–60 % in offenen Studien (Djavan & Marberger 1999; Lukacs et al. 2000; Michel et al. 1998).

α -Blocker haben nur einen geringen Einfluss auf die Blasenaustrittsobstruktion (BPO), obwohl eine Verringerung der urodynamischen Obstruktionsparameter um bis zu 50 % nachgewiesen wurde (Kortmann et al. 2003). Sie beeinflussen das Prostatavolumen nicht (Gabuev & Oelke 2011; Naslund & Miner 2007), jedoch verbesserten alle Medikamente signifikant Q_{max} in der Uroflowmetrie und den IPSS im Vergleich zur Placebogruppe (Nickel et al. 2008). Nebenwirkungen von α -Blockern können durch eine vermittelte Vasodilatation im Gefäßsystem zu orthostatischer Dysregulation und Hypotonie führen (Schwinn & Roehrborn 2008). Diese treten unter Tamsulosin oder Alfuzosintherapie seltener auf als unter Terazosin- oder Doxazosintherapie. Silodosin, ein neuer α_{1A} -spezifischer Adrenozeptor-Antagonist, hat ein geringes Risiko für solche Nebenwirkungen und wird deswegen bevorzugt bei Patienten mit Hypotonie eingesetzt (Gabuev & Oelke 2011). Trotz der Wirksamkeit von α -Blockern bei der BPH-Therapie, kommt es auch häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen darunter Ejakulationsstörungen (Narayan & Lepor 2001) sowie systemische Auswirkungen wie Hypotonie. Vor allem bei Silodosin und Tamsulosin ist eine abnorme, beziehungsweise retrograde Ejakulation von Sperma eine typische Nebenwirkung (Michel 2007; Kaplan 2009). In einer japanischen Studie berichteten 22,3 % der Silodosin-behandelten Patienten über aufgetretene retrograde Ejakulation (Kawabe et al. 2006). In einer weiteren Studie wurden die nachteiligen Nebeneffekte von Tamsulosin auf die Samenblasen, den Prostatagang und den spermafretenden Teil der Nebenhoden ex vivo nachgewiesen (Seidensticker et al. 2022). Die Compliance bei der Einnahme von Tamsulosin ist oft gering und sinkt von etwa von etwa 35 % im ersten Jahr auf 15 % im fünften (Cindolo et al. 2015). Eine weitere Studie zeigte ein erhöhtes Demenzrisiko bei Tamsulosin-Anwendern im Vergleich zu Patienten, die keine oder alternativ BPH-Medikamente wie Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin, Dutasterid oder Finasterid einnahmen (Duan et al. 2018). Vor einer Katarakt Operation sollten α -Blocker wegen der Gefahr eines „intraoperative floppy iris syndrome“ abgesetzt werden (Gabuev & Oelke 2011). Es kann außerdem eine nasale Verstopfung als Folge der Erweiterung der kleinen Blutgefäße in der Nasenschleimhaut auftreten (Lepor 1990). Nach Absetzen der α -Blocker sind die Nebenwirkungen vollständig reversibel (Gabuev & Oelke 2011).

1.6.6.2.2 5 α -Reduktase-Inhibitoren

Androgene spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und dem Wachstum des männlichen Genitaltraktes. Sie begünstigen die Proliferation und Differenzierung von Epithel- und Stromazellen der Prostata (La Vignera et al. 2016). Testosteron wird in mehreren Schritten aus Cholesterol von den Leydig-Zellen des Hodens synthetisiert (Carson & Rittmaster 2003). DHT wird durch das Enzym 5-Alpha-Reduktase (5AR) aus Testosteron gebildet. In der Prostata handelt es sich hierbei um die 5AR Typ II (Carson & Rittmaster 2003). Sowohl Testosteron als auch DHT binden an dasselbe Androgenrezeptor-Protein (Carson & Rittmaster 2003). Wegen seiner höheren Affinität für den Androgenrezeptor ist DHT ein wirksameres Androgen als Testosteron (Grino et al. 1990). 5-ARIs reduzieren die Umwandlung von Testosteron in DHT in prostatistischen Stromazellen durch Hemmung des Enzyms 5- α -Reduktase (Carson & Rittmaster 2003). Außerdem induzieren sie die Apoptose von Prostata-Epithelzellen, was zu einer Verkleinerung der Prostata führt (Naslund & Miner 2007; Rittmaster et al. 1996). Die zwei Medikamente, die in Europa für den klinischen Einsatz verfügbar sind, heißen Finasterid und Dutasterid. Finasterid hemmt die 5AR Typ II, während Dutasterid die 5AR Typ I und II mit ähnlicher Potenz hemmt (Oelke et al. 2013). In einer Metaanalyse zeigten 5-ARIs am meisten Wirkung bei einer Prostatagröße ab >40 ml, bei Männern mit kleinerer Prostata ist eine Therapie mit 5-ARIs nicht wirkungsvoll (Boyle et al. 2001). Eine spürbare Wirksamkeit des Medikaments zeigte sich erst nach bis zu 6 Monaten (Gabuev & Oelke 2011; Mobley et al. 2015). Nach 2-4 Jahren Behandlung reduzierten 5-ARIs das Prostatavolumen um 18-28 %, verringerten LUTS gemessen am IPSS um 15-30 %, und erhöhten Qmax um 1,5-2,0 ml/s (Oelke et al. 2013). 5-ARIs reduzierten im Gegensatz zu α -Blockern die Notwendigkeit einer Operation und das langfristige (>1 Jahr) Risiko für akuten Harnverhalt (McConnell et al. 2003; McConnell et al. 1998; Roehrborn 2008a). Eine Kombinationstherapie von α -Blockern und 5-ARIs führte zu einer größeren Verbesserung des IPSS und der maximalen Harnflussrate als bei einem der beiden Medikamente allein (McConnell et al. 2003).

Seltene Nebenwirkungen von 5-ARIs können Ejakulationsstörungen, erektile Dysfunktion und Abschwächung von Libido sein (Gabuev & Oelke 2011).

1.6.6.2.3 PDE-5-Inhibitoren

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) wie Tadalafil wurden zuerst für die Behandlung von Erektile Dysfunktion zugelassen. Studien zeigten, dass der Stickstoffmonoxid-Stoffwechselweg teilweise auch für die Symptome von LUTS im alternden Mann verantwortlich ist (Kedia et al. 2008).

PDE-Typ-5-Inhibitoren erhöhen die Konzentration von intrazellulärem, zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP), wodurch der Tonus der glatten Muskulatur des Detrusors, der Prostata und der Harnröhre reduziert wird (Oelke et al. 2013). Bei Männern <75 Jahren war die Wirksamkeit von Tadalafil signifikant höher als bei Männern >75 Jahren (Oelke et al. 2017).

1.6.6.2.4 Anticholinergika

Mit zunehmendem BOO kann es zu erhöhtem Harndrang und dadurch zu einer häufigeren Entleerung der Blase kommen. Für Männer mit LUTS und kleinem Prostatavolumen kann der Einsatz von Muskarinrezeptor-Antagonisten (Anticholinergika) zu einer Symptombesserung führen (Chughtai et al. 2016). Anticholinergika wie Oxybutynin, Tolterodine, Fesoterodine, Darifenacin, Solifenacin und Trospium sind geeignet für Patienten, die überwiegend unter sogenannten Speichersymptomen leiden wie Harndrang, häufiges Wasserlassen und Nykturie (Mobley et al. 2015). Anticholinergika hemmen die auf den Detrusor- und Nervenzellen lokalisierten m-Cholinozeptoren M2 und M3 und bewirken eine schnell einsetzende Reduktion von irritativen LUTS. Es dauerte etwa 8–12 Wochen, bis es zu einer Senkung des IPSS um ca. 35–50 % kam (Gabuev & Oelke 2011). Die häufigsten Nebenwirkungen beinhalten Obstipation (Verstopfung), Xerostomie (trockener Mund), verschwommenes Sehen und Harnverhalt (Mobley et al. 2015; Kaplan et al. 2011).

1.6.6.2.5 β 3-Agonisten

Für Patienten, die schlecht auf Anticholinergika ansprechen oder bei denen Nebenwirkungen auftraten, könnte ein β 3-Agonist eine Alternative darstellen (Chughtai et al. 2016). β 3-Agonisten wie Mirabegron werden vor allem bei irritativer Blasensymptomatik eingesetzt. β 3-Adrenozeptoren werden vorwiegend im Blasengewebe exprimiert (Nitti et al. 2013). Sympathische Nervenfasern setzen Noradrenalin (NA) frei, welches β 3-Adrenozeptoren aktiviert und die glatte

Blasenmuskulatur entspannt und so die Speicherung von Urin erleichtert (Palmer & Choi 2017). Mirabegron zeigte keinen negativen Effekt auf die Urodynamik bei männlichen Patienten mit BOO oder LUTS (Nitti et al. 2013). In Studien war Mirabegron genauso wirksam wie eine Therapie mit Anticholinergika und führte zu weniger Nebenwirkungen wie Verstopfung, Harnverhalt und Mundtrockenheit (Kelleher et al. 2018). Gemäß der European Medicines Agency gehören Tachykardie und Harnwegsinfektionen zu den häufigen Nebenwirkungen von Mirabegron, während Vorhofflimmern eine seltene Nebenwirkung darstellt (European Medicines Agency 2015).

1.6.6.3 Operative Therapie

Eine operative Indikation zur Behandlung der BPH mit LUTS besteht bei einer klinisch relevanten BPO, bei klinischer Progression der Krankheit und bei Versagen der konservativen Therapie mit Medikamenten.

Als Standard in Deutschland gelten die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) bei einem Prostatavolumen < 80 ml und die offene Adenomenukleation bei einem Prostatavolumen > 80 ml (Bach et al. 2020; Naspro et al. 2017).

Die TUR-P ist ein endoskopisches Verfahren, bei dem durch die Harnröhre mithilfe eines Resektoskops unter Verwendung einer stromleitenden Drahtschlinge Prostatagewebe abgetragen wird (Taylor & Jaffe 2015). Die Prostatakapsel bleibt bei diesem Verfahren erhalten (Taylor & Jaffe 2015). Unter kontinuierlicher Spülung elektrolytfreier Spüllösung zur Füllung der Blase und zur besseren Sicht für den Operateur besteht das Risiko für ein vermehrtes Einschwemmen der Spülung in den Blutkreislauf, das zu einem TUR-Syndrom führen kann (Demirel et al. 2012; Dettmeyer et al. 1999; Padevit 2019). Dies kann kardiovaskuläre, pulmonale und neurologische Störungen unterschiedlicher Intensität verursachen (Dettmeyer et al. 1999). Andere Nebenwirkungen einer TUR-P können unter anderem postoperative retrograde Ejakulation, erektile Dysfunktion, Blutungen, Inkontinenz, Infektionen und eine Harnröhren- oder Blasenhalstriktur sein. (Rassweiler et al. 2006; Goyal et al. 2013). Ein Jahr nach einer TUR-P beträgt die Harnstrahlverbesserung 200 –300 %, die mittlere Reduktion von Blasensymptomen (LUTS) 60 – 80 % und die Reoperationsrate ca. 5 % (Gabuev & Oelke 2011).

Die offene Adenomenukleation ist ein Verfahren, bei dem durch eine offene Operation im Unterbauch eine stumpfe Ausschälung der Prostata erfolgt mit dem Ergebnis einer vollständigen Entfernung des obstruktiven Prostataadenoms (Bach et al. 2013). Die Operation wird heutzutage aufgrund von hohen Komplikations- und Morbiditätsraten nur

noch selten durchgeführt und ist indiziert ab einem Prostatavolumen über 100 - 120 g (Müller et al. 2006; Padevit 2019).

Eine Alternative stellt die Resektion der Prostata mittels Laser dar, welche sich in den letzten Jahren als Alternative zur offenen Adenomenukleation und TUR-P etabliert hat (Netsch & Gross 2017). Je nach Art des Lasers wird das Gewebe enukleiert, reseziert, vaporisiert, verdampft, oder koaguliert (Muschter 2008). Eine Behandlung mittels Laser ist häufig nebenwirkungsärmer, da es zu weniger Blutungen führt (Bach et al. 2013).

Es existieren noch eine Vielzahl an modernen Alternativen wie zum Beispiel die transurethrale Mikrowellenthermotherapie (TUMT), transurethrale Nadel-Ablation der Prostata (TUNA) oder die transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) (Gabuev & Oelke 2011).

Im Gegensatz zu den oben genannten operativen Therapien der BPH mit LUTS handelt es sich bei der Radikalen Prostatektomie um die operative Behandlung des Prostatakarzinoms. Bei dieser Operation wird die gesamte Prostata inklusive Samenbläschen entfernt. Die Häufigkeit von Prostatakarzinomen bei asymptomatischen Männern nimmt mit jedem Jahrzehnt zu. Bis zu 80 % aller Männer im Alter von 90 Jahren weisen ein histologisches Prostatakarzinom auf (Sakr et al. 1993). Da die Prävalenz der BPH bei 90-jährigen Männern auch bis zu 90 % erreichen kann (Berry et al. 1984), ist es wahrscheinlich, dass Männer mit fortschreitendem Alter sowohl an einer BPH als auch an einem Prostatakarzinom erkranken.

1.7 Oxytocin

Seit fast 70 Jahren wird das Hormon Oxytocin (OT) in der Geburtshilfe verwendet, um Gebärmutterkontraktionen zu unterstützen. Als Hormon der Neurohypophyse wird es von den hypothalamischen magnozellularen Neuronen produziert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert, bevor es in den Blutkreislauf freigesetzt wird (Thackare et al. 2006).

OT ist ein Nonapeptid, das in ähnlicher Form bei fast allen Wirbeltierarten vorkommt. Es weist eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu Arginin-Vasopressin (AVP) auf. In den Aminosäuresequenzen unterscheiden sie sich lediglich an den Positionen 3 und 8 und sind vor allem in hohen Konzentrationen in der Lage, an beiden Rezeptoren zu binden (Song & Albers 2018). OT ist hauptsächlich mit kontraktilen Effekten und sozialer Bindung

assoziiert, während AVP für die Regulierung der Wasserhomöostase und des Blutdrucks bekannt ist (Stadler et al. 2020).

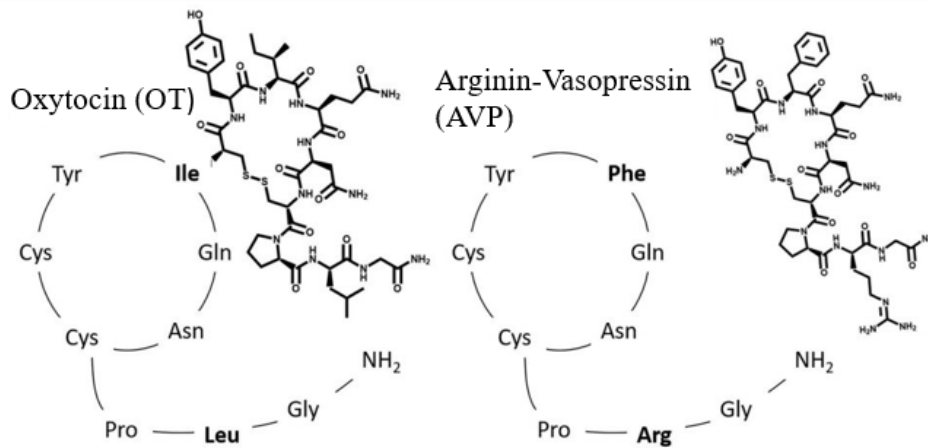


Abbildung 7: Die Strukturformeln von Oxytocin und Arginin-Vasopressin. In der Aminosäuresequenz unterscheiden sie sich nur in der 3. und 8. Position. Modifiziert nach (Stadler et al. 2020).

Die Verabreichung von OT kann auf verschiedene Weise erfolgen, darunter intravenös, intramuskulär oder transnasal. Unerwünschte Nebenwirkungen beinhalten vor allem kardiovaskuläre Effekte wie Tachykardie, Hypotonie und eine Abnahme der Herzleistung (Thomas et al. 2007).

1.7.1 Oxytocin und Vasopressin

Bis heute wurden vier G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) als Zielstrukturen von OT und AVP identifiziert. Aktivierung der AVP-Rezeptoren Typ 1a (V1aR), Typ 1b (V1bR) und des Oxytocin-Rezeptors (OTR) führt über das GTP-bindende Protein Gα_q zur Stimulation der PLC-β, während der AVP-Rezeptor Typ 2 (V2R) bevorzugt an G_s koppelt, um die zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP)-Akkumulation zu stimulieren (Zhong et al. 2010).

Die Selektivität der neurohypophysären Hormone wurde durch viele Studien untersucht. Diese Studien zeigten, dass es einen sogenannten Crosstalk zwischen dem Hormon OT und den AVP-Rezeptoren, sowie AVP und dem OTR gibt, der mit verschiedenen Techniken (z. B. Immunfluoreszenz, Immunhistochemie, Western Blot) in verschiedenen Spezies untersucht wurde (Akerlund et al. 1999; Barberis C. et al. 1998; Song & Albers

2018). OT und AVP können die Rezeptoren des jeweils anderen Peptids aktivieren, besonders wenn sie in hohen Konzentrationen vorhanden sind (Song & Albers 2018). Durch die Ähnlichkeiten der beiden Nonapeptide und ihrer Rezeptoren sowie ihr nachgewiesenes Potenzial zum Crosstalk ist das Interesse an der Suche nach selektiveren OT- und AVP-Agonisten und -Antagonisten groß.

1.7.2 Signalwege von Oxytocin

Die Signalübertragung von OT auf den OTR wurde mit verschiedenen biologischen Funktionen in Verbindung gebracht und spielt überall im Körper eine Rolle, wobei seine Bedeutung auf dem Gebiet der Geburtsmedizin, insbesondere bei der Gebärmutterkontraktion und der Einleitung von Wehen, bisher am besten untersucht wurde (Chatterjee et al. 2016).

Auf molekularer Basis gibt es eine OTR-Isoform (Jurek & Neumann 2018; Nicholson & Whittington 2007). Der OTR ist ein Polypeptid bestehend aus sieben Transmembrandomänen, das zur Familie der GPCR vom Rhodopsin-Typ Klasse 1 gehört (Kimura et al. 1992).

OT aktiviert eine Vielzahl an Signalmechanismen, um unterschiedliche zelluläre Reaktionen auszulösen, möglicherweise abhängig von der Dichte oder der genauen Lokalisierung des OTR auf der Plasmamembran (Lerman et al. 2018). Die Stimulation des OTR in Relation zu Kontraktionen wird hauptsächlich durch Gαq-Proteinaktivierung vermittelt (Chatterjee et al. 2016; Gimpl & Fahrenholz 2001). Unter bestimmten Bedingungen ist auch eine Kopplung mit Gαh/Gαi/Gαs Proteinen möglich (Zhong et al. 2010). Es existieren verschiedene andere Untereinheiten des GPCR, die verschiedene Signalwege besitzen (Abbildung 8). Hervorzuheben für diese Arbeit waren hier vor allem die Effekte auf die glatte Muskulatur und die proliferativen und antiproliferativen Eigenschaften des GPCR in der Prostata (Abbildung 8) (Lerman et al. 2018).

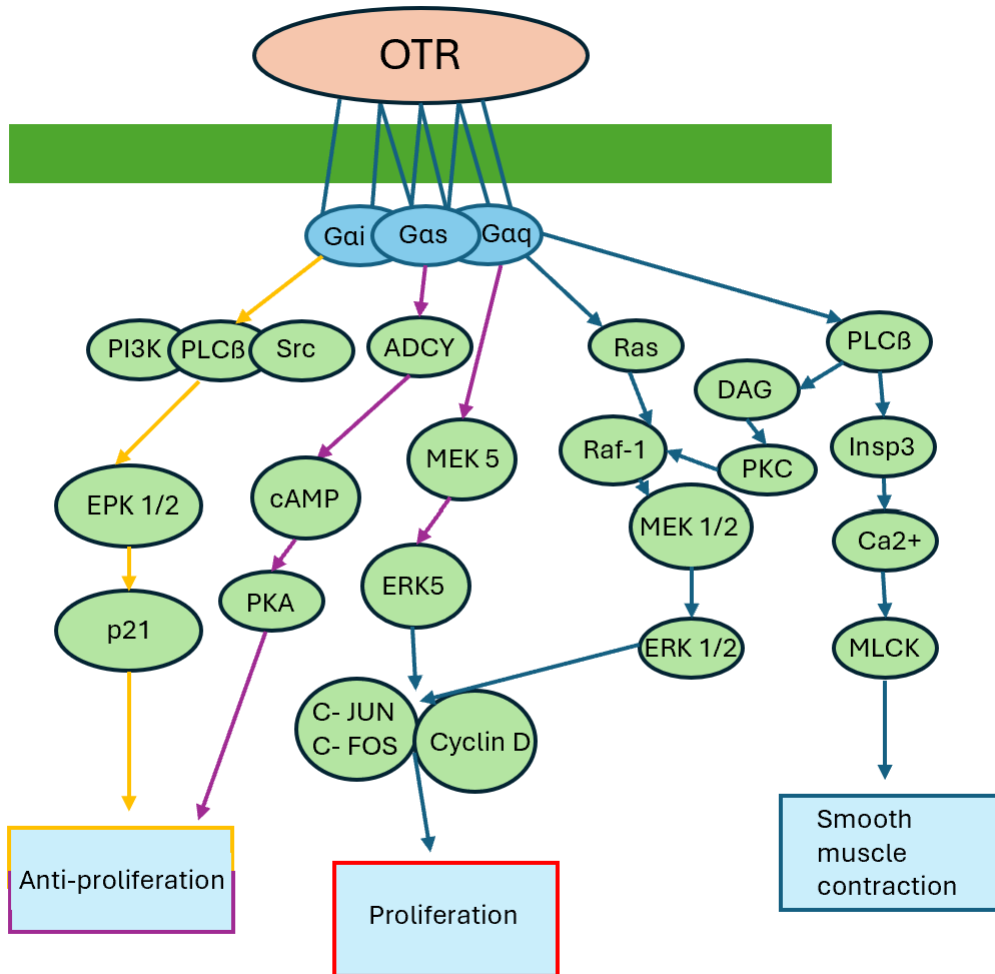


Abbildung 8: Signalwege des Oxytocin-Rezeptors modifiziert nach Lermann et al. 2018

Eine Veränderung des Signalwegs von OTR in der Prostata scheint abhängig von der Lage innerhalb oder außerhalb von Caveolae zu sein. OTRs, die sich innerhalb oder außerhalb von Caveolin-1-angereicherten Mikrodomänen befinden, aktivierten unterschiedliche Signalwege, die zu einer Hemmung oder Stimulierung des Zellwachstums führten (Rimoldi et al. 2003). Der Anteil von OTR, der sich innerhalb der Caveolae befand, schien eine entscheidende Rolle bei der Stimulierung der Zellproliferation zu spielen (Guzzi et al. 2002), während die Aktivierung von humanem OTR außerhalb von Caveolae die Proliferation hemmte (Rimoldi et al. 2003). Die Expression von Caveolin-1 als auch vom OTR nahm mit dem Alter sowohl in der glatten Muskulatur als auch im Epithel der Prostata zu. Daher könnte OT über die Caveolae-assoziierten Rezeptoren eine proliferative Wirkung auf das Prostatagewebe haben, welches zur Entstehung einer BPH beitragen könnte (Herbert et al. 2007; Sendemir et al.

2008). Cassoni et al. untersuchten in experimentellen Ratten- und Mausmodellen in vivo rezeptorvermittelte antiproliferative und tumorhemmende Eigenschaften von OT und OT-Analoga auf die Proliferation menschlicher Brustkarzinomzellen und fanden heraus, dass sowohl die Zellproliferation als auch das Tumorwachstum durch OT gehemmt werden konnte (Cassoni et al. 1994; Cassoni et al. 1996). Eine andere Studie zeigt, dass OT die Proliferation von Uterusmyomzellen stimulierte, was deutlich macht, dass das OT/OTR-System eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Uteruszellwachstums zu spielen scheint (Busnelli et al. 2010).

1.7.3 Oxytocin im männlichen Reproduktionsorgan

Die Expression und Lokalisation von OT und OTR wurde bei verschiedenen Spezies im männlichen Reproduktionssystem nachgewiesen (Stadler et al. 2020).

Beschäftigt man sich mit dem Vorkommen von OT im männlichen Reproduktionstrakt, kann zwischen der lokalen OT-Konzentration und der Plasmakonzentration von OT unterschieden werden. Beim Menschen wurde eine spezifische mRNA für OT und das Peptid selbst in den Hoden, Nebenhoden und in der Prostata gefunden (Frayne & Nicholson 1998). Es wird außerdem vermutet, dass die lokalen OT-Spiegel die OT-Spiegel im Plasma übersteigen (Nicholson et al. 1984).

1.7.4 Oxytocin und die Prostata

OT in der Prostata hat sowohl kontraktile als auch proliferative Effekte. Der Einfluss von OT auf die Kontraktionen und Proliferation der Prostata stellt eine interessante Tatsache für die Erforschung der BPH dar, da diese sowohl eine dynamische als auch eine statische Komponente aufweist.

1.7.4.1 Kontraktile Effekte

In Organbadstudien wurden bei Meerschweinchen, Ratten und Hunden OT-induzierte Kontraktionen in der Prostata nachgewiesen (Sharaf 1992). Darüber hinaus waren die durch OT induzierten Prostatakontraktionen länger anhaltend und langsamer als die, die durch Noradrenalin oder Methacholin induziert wurden (Sharaf 1992). Bei Menschen, Ratten und Meerschweinchen konnte im Organbad gezeigt werden, dass OT einen steigernden Effekt auf die spontanen Kontraktionen und auf den Tonus der Prostata hatte

(Bodanszky et al. 1992). Eine andere Studie wiederum fand in Organbadstudien bei Ratten und Meerschweinchen, dass OT keine Kontraktionen in der Prostata auslöste (Gupta et al. 2008). Gupta et. al. mutmaßt, dass die kontraktile Effekte von OT auf den männlichen Reproduktionstrakt nicht dem OTR, sondern dem V1aR zugeordnet werden (Gupta et al. 2008).

Lee et al. beschrieben spontane myogene Kontraktionen in der menschlichen Prostata und zeigten in Organbadstudien, dass diese bei Männern mit BPH erhöht waren (Lee et al. 2017; Chakrabarty et al. 2019). In einer Studie eines Kooperationspartners konnte mittels Organbad mit humanen Proben der Radikalen Prostatektomie gezeigt werden, dass die Verabreichung des OT-Antagonisten Atosiban (AT) die Basalspannung, Amplitude und Frequenz der spontanen Kontraktionen reduzierte. Dabei wurde AT auf nicht-stimulierte Abschnitte der Prostata appliziert (Lee et al. 2021). Des Weiteren wurde festgestellt, dass das Gewebe von Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren, eine signifikante Zunahme der Häufigkeit der spontanen Kontraktionen aufwies im Gegensatz zu Männern, die unter 60 Jahre alt waren (Lee et al. 2021).

1.7.4.2 Proliferative Effekte

Es wurde spekuliert, dass OT die Aktivität der 5-Alpha-Reduktase in der Prostata erhöhen könnte, welches die Umwandlung von Testosteron in DHT erleichtert und somit die Entstehung einer BPH fördern könnte (Assinder, S.J. and Nicholson, H.D.). In der menschlichen Prostata wurde eine durch OT erhöhte 5 α -Reduktase-Aktivität nur in den Epithelzellen, aber nicht in den Stromazellen gefunden (Assinder, S.J. and Nicholson, H.D. 2008). Es wurden erhöhte Serum- und prostatistische OT-Spiegel in Fällen von BPH (Xu et al. 2017b) und Prostatakrebs nachgewiesen (Xu et al. 2017a). Daher wurde OT als ein Marker für proliferative Veränderungen in der menschlichen Prostata vorgeschlagen. Außerdem wurde OT als parakriner Regulator der Prostata vorgeschlagen, da gezeigt wurde, dass es lokal in der Prostata produziert wird und einen kontraktile und proliferativen Effekt hat, während es durch andere prostatistische Effektoren reguliert wird (Nicholson 1996). In humanem BPH-Gewebe wurde festgestellt, dass Testosteron, DHT und ein synthetisches Östrogen die Sekretion von OT nach 3 Tagen erhöhten (Assinder, S.J. and Nicholson, H.D. & Nicholson 2004). In der Rattenprostata erhöhte eine Behandlung mit OT vorübergehend die 5 α -Reduktase-Aktivität (Nicholson & Jenkin 1995). Nach einer OT-Verabreichung von 3 Tagen sind sowohl die 5 α -Reduktase-

Aktivität als auch die prostatistischen DHT-Werte erhöht, kehrten aber nach 4 Tagen beide auf den Normalwert zurück (Assinder, S.J. and Nicholson, H.D. et al. 2004; Popović et al. 1990). Interessant ist, dass eine Verringerung der Androgene durch Kastration die prostatistischen OT-Konzentration erhöhte (Jenkin & Nicholson 1999). Außer bei Menschen entwickeln nur wenig andere Spezies das Krankheitsbild einer BPH: Hunde und Schimpansen. Bei der Betrachtung von BPH bei Hunden und Männern hat man herausgefunden, dass die prostatistischen OT-Konzentrationen im BPH-Gewebe signifikant höher sind (Nicholson 1996). Bei BPH-Gewebe ist die Expression des OTR in der Prostata erhöht (Li et al. 2018; Frayne & Nicholson 1998). OTR in der Prostata kommen sowohl in den Epithelzellen als auch im Stroma vor und koppeln meist mit Gαq-Proteinen, die Kontraktionen vermitteln (Xu et al. 2017b; Whittington et al. 2004; Gould & Nicholson 2019). Laut Herbert et al. nimmt die Expression des OTR mit dem Alter zu und ist im BPH-Gewebe erhöht (Herbert et al. 2007).

1.7.5 Oxytocin Antagonisten

OT-Antagonisten werden ebenfalls seit vielen Jahren in der Geburtshilfe eingesetzt. Erhöhte Uteruskontraktilität während einer Schwangerschaft kann auf mehrere Mechanismen zurückgeführt werden, wozu auch die Aktivierung und Stimulation des Myometriums durch eine erhöhte Konzentration von Prostaglandinen und OT gehört (Kamel 2010). Die wichtigsten Mittel, die weltweit für die Tokolyse verwendet werden sind AVP/OT-Rezeptor-Antagonisten, β -Agonisten und Ca²⁺-Kanal Blocker (Lyndrup & Lamont 2007).

1.7.6 Der Oxytocin-Antagonist Atosiban

Bei dem Peptid Atosiban (AT) handelt es sich um einen kompetitiven AVP/OTR-Antagonisten, der durch Hemmung der OT-induzierten IP₃-Freisetzung wirkt (Kam & Lamont 2008). Das OT-Analogon AT (1-Deamino-2-D-Tyr-(O-ethyl)-4-Thr-8-ornoxytocin) beruht auf der Modifikation einiger Aminosäuren in der Struktur von Oxytocin an den Positionen 1, 2, 4, und 8 (Vrachnis et al. 2011). AT hat die klinischen Studien in Europa bestanden und ist unter dem Handelsnamen Tractocile™ zur Behandlung von vorzeitigen Wehen zugelassen (Schwarz & Page 2003).

Im Vergleich zu β 2-Tokolytika hat AT eine ähnliche Wirksamkeit bei der Verzögerung von vorzeitigen Wehen und weist weniger Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Hyperglykämie) auf (Papatsonis et al. 2005; Tsatsaris et al. 2004). Nachteilig für das Medikament ist die begrenzte Bioverfügbarkeit und die geringe Halbwertszeit, da es sich bei AT um ein Peptid handelt. Es besteht die notwendige Gabe über die Vene (parenterale Verabreichung), was mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden ist. Eine empfohlene Dosis von AT ist eine initiale Bolusdosis von 6,75 mg über eine Minute, gefolgt von einer Infusion von 18 mg/h für drei Stunden, dann 6 mg/h für bis zu 45 h (bis zu einem Maximum von 330 mg) (Tractocile 2000).

Bei subkutaner Verabreichung konnte AT weder die Inzidenz von Frühgeburten verringern noch das neonatale Ergebnis verbessern (Papatsonis et al. 2005). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur Entbindung zwischen AT und Placebo gefunden (Romero et al. 2000). Dies könnte der Grund sein, warum AT in verschiedenen europäischen Ländern und auch in anderen Teilen der Welt verwendet wird, nicht jedoch in den USA (Gilbert 2006).

Eine Studie beschrieb eine paradoxe Wirkung von AT über Kopplung zu unterschiedlichen G-Proteinen am OTR. Es wurde spekuliert, dass AT Kontraktionen als kompetitiver Antagonist am OTR/ $G_{\alpha q}$ Signalweg hemmt (Ali et al. 2019) während es ebenfalls eine hemmende Wirkung auf das Zellwachstum von Prostatakrebszellen zeigte durch eine anhaltende ERK1/2-Aktivierung mit p21WAF1/CIP1-Induktion. Somit würde AT zusätzlich agonistisch über OTR/ $G_{\alpha i}$ Kopplung wirken können (Reversi et al. 2005). Eine andere Studie zeigte ebenfalls eine hemmende Wirkung von AT auf das Zellwachstum von Mammakarzinomzellen (Cassoni et al. 1996). AT zeigte eine höhere Affinität zum V1aR als zu dem OTR (Vrachnis et al. 2011).

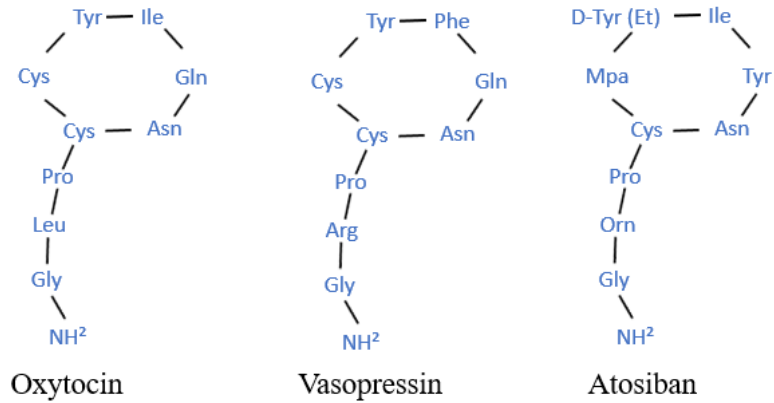


Abbildung 9: Die Struktur von Oxytocin, Vasopressin und AT

1.7.6.1 Andere Antagonisten

AT ist derzeit der einzige zugelassene OT-Antagonist. Seit der Zulassung wurden auch weitere Antagonisten entwickelt, sowohl Peptide als auch Non-Peptide. Dazu gehört auch Cligosiban, ein hochselektiver OTR-Antagonist (Wayman et al. 2018), der in einer parallelen Doktorarbeit innerhalb der gleichen Arbeitsgruppe untersucht wurde.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist die Analyse und Visualisierung der Auswirkungen des Oxytocin-Antagonisten Atosiban, ein bereits etabliertes Medikament in der Geburtshilfe, auf die spontane und Oxytocin-induzierte Kontraktilität der Prostata beim Menschen mittels Live-Imaging-Verfahren.

Hierbei soll Prostatagewebe aus zwei Patientenkohorten untersucht und vergleichend gegenübergestellt werden. Zum einen kommen die Proben von Patienten, die sich als operative Behandlung bei benigner Prostatahyperplasie einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) unterziehen, zum anderen auch noch gesundes Gewebe von Patienten, bei denen das Organ aufgrund eines Karzinoms entfernt wird (Radikale Prostatektomie).

Klinische Daten wie Alter, Prostatavolumen, PSA-Wert und IPSS sollen ebenfalls erhoben und mit den funktionellen sowie histologischen Ergebnissen verglichen werden, um eventuelle Korrelationen aufzuzeigen.

Ferner werden Atosiban-Effekte videomikroskopisch auch in der Rattenprostata untersucht.

Die Auswertung der Live-Imaging-Experimente des Gewebes erfolgt mit zwei verschiedenen Methoden, einerseits durch die Analyse mittels „Reslices“ und andererseits durch den „adaptierten Wiggle-Index“. Beide Methoden werden dabei unabhängig voneinander ausgewertet. Während die „Reslice-Methode“ an einer einzelnen Stelle (Region of interest, ROI) ein genaues Kontraktionsmuster sichtbar macht, erlaubt der „adaptierte Wiggle-Index“ pixelgenau die Kontraktionsanalyse des Gesamtgewebes.

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Herkunft des Gewebes

<u>Gewebe</u>	<u>Spezies</u>	<u>Antrag</u>	<u>Herkunft</u>
Prostata	Human	Transurethrale Resektion der Prostata bei benigner Prostatahyperplasie AZ 55/13 Ethik Komitee der Medizinischen Fakultät, JLU, Gießen	Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Abteilung für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Prostata	Human	Prostatektomie bei Prostatakrebs AZ 123/12 Ethik Komitee der Medizinischen Fakultät, JLU, Gießen	Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Abteilung für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Prostata	Crl:Wi (Wistar) Ratte (adult)	Tierschutzbeauftragte der Justus-Liebig-Universität Gießen JLU- Nr. 487_M JLU-Nr. 469_M	Institut für Veterinär-Physiologie und -Biochemie, Justus-Liebig- Universität Gießen, Institut für Physiologie, Justus- Liebig-Universität Gießen

3.1.2 Das humane Untersuchungsmaterial

Alle Proben wurden im Universitätsklinikum Gießen und Marburg in der Abteilung für Urologie, Kinderurologie und Andrologie gewonnen. Die Proben der humanen Prostata konnten über zwei Wege gewonnen werden und wurden als solche unterschieden: TUR-P und Radikale Prostatektomie. Da aus Vorversuchen damit zu rechnen war, dass circa 1/3 der TUR-P-Proben nach ihrer Entnahme nicht mehr vital und somit nicht für die Analyse nutzbar sein würden, wurden entsprechend mehr TUR-P-Proben gesammelt, d.h. 19 TUR-P-Proben neben 13 Prostatektomie-Proben. Es wurde nur Gewebe in das Experiment einbezogen, das auf die Vitalitätsprüfung (s. 3.2.4.1) ansprach. Die Tabellen mit allen gesammelten Proben und den sich daraus ergebenden n-Zahlen für die Analyse sind in Abb. 10 zusammengefasst.

Zu Beginn meiner Arbeit sammelte ich die Proben für die Auswertung der videomikroskopischen Daten mittels der Reslice-Methode (s.3.2.4.3). Im Verlauf wurde jedoch ein neues Verfahren („adaptierter Wiggle-Index“) etabliert, sodass meine Filme auch für diese Methode gemeinsam mit weiteren Filmen aus unserer Arbeitsgruppe analysiert wurden (s. 3.2.4.4).

Für die Abbildung 22 (Allgemeiner Vergleich Radikale Prostatektomie und TUR-P) sowie für die Auswertung und den Vergleich der klinischen Daten wurden darüber hinaus noch weitere Proben aus der Urologie genutzt.

Somit wurden insgesamt 17 Prostatektomie-Proben und 44-TUR-P-Proben sowie die anonymisierten klinischen Daten der entsprechenden Patienten aus der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie des UKGM für die vorliegende Arbeit analysiert. In die Auswertung gelang nur das Gewebe, welches auf die Vitalitätsprüfung ansprach: 18 TUR-P-Proben und 17 Proben der Radikalen Prostatektomie. Die Ergebnisse fanden Eingang in eine gemeinsame Publikation der Arbeitsgruppe, die mittlerweile erschienen ist (Bester et al. 2024).

Vor beiden Operationen unterschrieben die Patienten eine Einverständniserklärung. Das Gewebe wurde in bereits vorbereitete Röhrchen mit „Minimal essential Medium“ (MEM) gefüllt und auf Eis so schnell wie möglich von der Klinik in das Labor transportiert. Die

Proben wurden daraufhin in Petrischalen gegeben, wo sie bis zur weiteren Verarbeitung mit MEM bedeckt wurden.

TUR-P		Radikale Prostatektomie	
Patient	Reaktion des Gewebes	Patient	Reaktion des Gewebes
1	Nicht vital , nicht verwendet	1	Vital, verwendet
2	Nicht vital , nicht verwendet	2	Vital, verwendet
3	Nicht vital , nicht verwendet	3	Vital, verwendet
4	verwendet	4	Vital, verwendet
5	Nicht vital , nicht verwendet	5	Vital, verwendet
6	Nicht vital , nicht verwendet	6	Vital, verwendet
7	Nicht vital , nicht verwendet	7	Vital, verwendet
8	verwendet	8	Vital, verwendet
9	Nicht vital , nicht verwendet	9	Vital, verwendet
10	verwendet	10	Vital, verwendet
11	Nicht vital , nicht verwendet	11	Vital, verwendet
12	Nicht vital , nicht verwendet	12	Vital, technischer Fehler, nicht verwendet
13	Nicht vital , nicht verwendet	13	Vital, technischer Fehler, nicht verwendet
14	verwendet		
15	verwendet		
16	verwendet		
17	Nur eine Probe vital, nicht verwendet		
18	verwendet		
19	Nicht vital , nicht verwendet		

Abbildung 10: Die gesammelten Proben von TUR-P und Prostatektomie. Gewebe wurde nur in die Auswertung einbezogen, wenn es auf die Vitalitätsprüfung am Ende des Experiments ansprach

3.1.2.1 Erhebung klinischer Daten

Nach Einwilligung in die Studie wurden bei jedem Patienten vor der Operation verschiedene klinische Parameter erfasst. Mittels gezielter Anamnese konnten so Daten zu Alter, PSA-Wert, Prostatagröße und IPSS-Score erhoben werden.

3.1.3 Das tierische Untersuchungsmaterial

Das tierische Untersuchungsgewebe stammte von männlichen Wistar Ratten, welche in den Räumen der Gießener Tierhaltung (Justus-Liebig-Universität) gemäß dem deutschen Tierschutzgesetz gehalten wurden. Die Euthanasie der Tiere erfolgte im Alter von ca. 12

Wochen mit 5 % Isofluran und zervikaler Dislokation. Im Anschluss an die Tötung wurden schnellstmöglich Prostata, Harnblase und Samenbläschen der Ratte entfernt. Das Gewebe war hierbei die ganze Zeit gekühlt und von MEM bedeckt.

3.1.4 Gebrauchsmaterialien

3.1.4.1 Substanzen

2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-Ethansulfonsäure (HEPES)	Sigma-Aldrich jetzt Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Anilin	VWR International, Pennsylvania, USA
Anilin blau	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Azokarmin G	Chroma-Gesellschaft Schmid GmbH & Co, Stuttgart Deutschland
DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12)	(Gibco)Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Ethanol	Berkel AHK Alkoholhandel GmbH & CO. KG, Ludwigshafen, Deutschland
Eukitt®	Sigma-Aldrich jetzt Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Formaldehyd 37 %	Carl Roth GmbH & Co. Kg, Karlsruhe, Deutschland
Isopropanol	Th. Geyer GmbH & Co. KG, Renningen, Deutschland
Minimal essential medium (MEM)	(Gibco)Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Orange G	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Pikrinsäure	Fluka, jetzt Honeywell International Inc., Charlotte, USA
Wolframatophosphorsäure	Sigma-Aldrich, Hamburg
Xylol	Carl Roth GmbH & Co. Kg, Karlsruhe, Deutschland

3.1.4.2 Verbrauchsmaterialien

Deckgläser	Engelbrecht Medizin- und Labortechnik GmbH, Edermünde, Deutschland
Röhrchen (15 ml, 50 ml)	Greiner Bio-One International GmbH, Frickenhausen, Deutschland
Parafilm®	Bemis Company, Inc, Neenah, USA
Pipettenspitzen (10 µl, 20 µl, 100 µl, 1000 µl)	STARLAB International GmbH, Hamburg, Deutschland
Objektträger	R. Langenbrinck GmbH Labor- und Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland
Epi-Cups, Greiner-Röhrchen, Petrischalen, Delta T Dish	Bioptechs, Buttlar, USA

3.1.4.3 Wirkstoffe

Noradrenalin	Sigma-Aldrich jetzt Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Oxytocin-Acetat-Salz	Bachem, Bubendorf, Schweiz
Atosiban	Sigma-Aldrich jetzt Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

3.1.4.4 Geräte

Leica TP1020 Gewebeaufbereiter	Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland
Microtom, RM2255	Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland
Medax 12801, Heizplatte	Medax GmbH + Co. KG, Rendsburg, Deutschland
Hoch-Temperatur-Inkubator	Heraeus, Hanau, Deutschland

Motic® Dissektion Mikroskop	Motic Deutschland GmbH, Wetzlar, Deutschland
Olympus BX50WI Mikroskop	Olympus Corporation, Tokyo, Japan
Leica DM5000 B Mikroskop	Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland
Hamamatsu ORCA-Flash4.0 Digital Kamera (C11440)	Hamamatsu Phototonics Deutschland GmbH, Geldern, Deutschland
Moticam 3.0 Digital Kamera	Motic Deutschland GmbH, Wetzlar, Deutschland
Culture Dish Micro- Observation Temperature Control System Bioptechs ΔTC3	Bioptechs Inc., Butler, USA
Delta T5® μ-Environmental Culture Dish Controller	Bioptechs Inc., Butler, USA

3.1.4.5 Software

LAS X	Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland
Carl Zeiss® AxioVision Rel. 4.8.	Carl Zeiss AG, Munich, Deutschland
Motic® Images Plus 2.0ML	Motic Deutschland GmbH, Wetzlar, Deutschland
GraphPad Prism 8.4	GraphPad Software, San Diego, California, USA
ImageJ; Fiji	https://www.fiji.sc

3.2 Methoden

3.2.1 Präparation der humanen Prostataprobe

Aus den menschlichen Prostataprobe wurden mit feinen chirurgischen Werkzeugen vorsichtig kleine Streifen präpariert. Die maximale Größe der Streifen betrug 5 x 0,5 x 0,5 mm (Länge x Breite x Dicke).

Für die TUR-P-Proben musste zunächst verbranntes Gewebe entfernt werden. Eine solche Schädigung des Gewebes entstand aufgrund der Verwendung einer Elektrode bei der Resektion und war unvermeidbar.

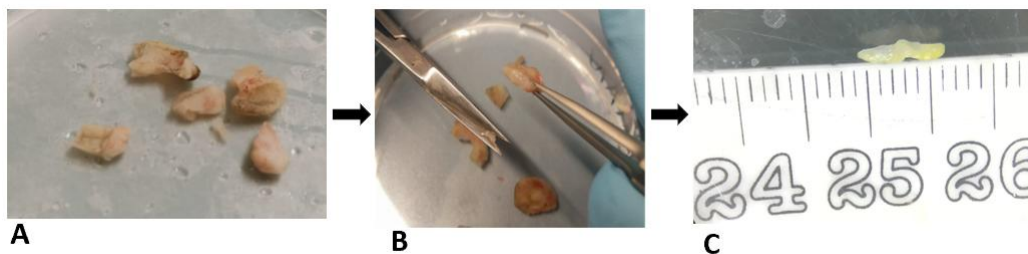


Abbildung 11: Präparationsschritte der humanen Prostata

A: Von TUR-P erhaltene Proben mit verbrannten Arealen

B: Vorsichtige Präparation der Proben mit feinem chirurgischem Werkzeug unter Umgehung der verbrannten Areale

C: Ein feiner Streifen wurde präpariert, welcher nun bereit ist für das Live-Imaging

3.2.2 Präparation der tierischen Prostataprobe

Die Rattenprostataprobe (n=13 für den 1. Versuchsaufbau, n=12 für den 2. Versuchsaufbau) wurden unter mikroskopischer Sicht mit feinen chirurgischen Werkzeugen vorsichtig aus den ventralen Lappen herauspräpariert, um einzelne Schichten von wenigen Drüsen (ca. 3-10) zu isolieren.

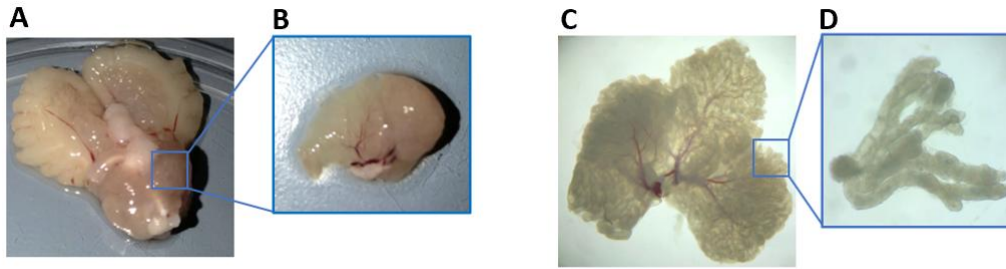


Abbildung 12: Präparation der Rattenprostataproben für das Live-Imaging

A: Präparat von Samenblasen, Blase und Prostata der Ratte

B: Entfernung eines ventralen Lappens der Prostata

C: Ventraler Lappen der Rattenprostata mit Darstellung der verschiedenen Schichten unter mikroskopischer Sicht.

D: Probe der Prostata Drüsen der ventralen Prostata der Ratte, wie sie beim Live-Imaging unter dem Mikroskop verwendet wurde

3.2.3. Herstellung von Rattenkollagen

Das Gewebe wurde in Kollagen eingebettet, um es an Position zu halten, ohne die feinen Kontraktionen zu behindern. Zur Herstellung dieser Rattenkollagen-Nutzlösung wurden zunächst die Kollagenfasern aus den Rattenschwänzen extrahiert. Diese wurden gewaschen und anschließend in 70 % Ethanol für 15-20 min eingelegt. Daraufhin wurde das Ethanol abgegossen und die Kollagenfasern über Nacht luftgetrocknet. Die so getrockneten Kollagenfasern wurden für 48 Stunden in 250 ml 0,1 %-iger Eisessiglösung unter ständigem Rühren bei 4°C aufgelöst. Nach Erreichen der Zielkonsistenz wurden die restlichen Kollagenfasern entfernt und die Lösung wurde für 30 min bei 24.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde daraufhin ausgewogen und es wurde circa 1 g auf jeweils ein Epicup verteilt.

In 1 g dieses Rattenkollagens wurde daraufhin 10xDMEM/F12 (1,28 g auf 10 ml aq dest), 0,5 M NaOH, 1 M HEPES und 0,1 %-ige Essigsäure zugegeben. Nach jeder Zugabe wurde die Lösung kurz gevortext und ein Farbumschlag war sichtbar. 300 µl dieses Gemischs wurde je in ein Delta-T-Dish verbracht und hierin je eine der präparierten Prostataproben gegeben. Die Lage der Proben wurde mikroskopisch geprüft. Daraufhin wurden die Proben bei 37 °C für 30 min in einen Wärmeschrank platziert, damit das Kollagen auspolymerisieren konnte. Nach den 30 min wurde jedem Dish 1 ml vorgewärmtes MEM zugefügt, um ein Austrocknen der Probe während des Versuchs zu verhindern.

3.2.4 Live-Imaging

Für die Untersuchung der Kontraktilität wurde die Methode des Live-Imaging genutzt. Für die Aufnahmen des Prostatagewebes der Ratte wurde das Olympus BX50WI Mikroskop mit der Motic Kamera 3.0 mit der Software Motic® Images Plus 2.0ML verwendet. Für die Aufnahmen der humanen Proben wurde das Leica DM5000 B Mikroskop mit der Hamamatsu Digital Camera C11440 Orca Flash 4.0 und der LAS X Software verwendet. Die Proben im Dish wurden unter dem Mikroskop positioniert und konstant bei 33°C gehalten. Die Bilder wurden mit einer 10-fachen Vergrößerung in einem Zeitintervall von 2 s aufgenommen.

3.2.4.1 Aufbau des Experiments

Das Gewebe derselben Versuchsperson oder desselben Versuchstieres wurde in zwei unterschiedlichen Versuchsaufbauten verwendet (siehe Abbildung Nr. 13).

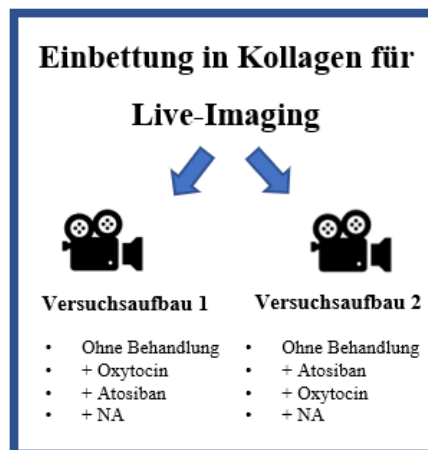


Abbildung 13: Versuchsaufbau

Bei beiden Versuchsaufbau-Varianten wurde zunächst 15 min lang ohne Behandlung gefilmt. Nacheinander erfolgte dann entweder die Zugabe von Oxytocin (15 min), gefolgt vom Oxytocin-Antagonisten AT (15 min) oder zuerst AT gefolgt von Oxytocin in den gleichen Zeiträumen. Zur Vitalitätskontrolle am Schluss wurde NA hinzugefügt.

Alle Versuche (TUR-P, Radikale Prostatektomie, Rattenprostata) begannen mit einer Phase ohne Behandlung (NT= no treatment) um die spontane Kontraktilität zu beobachten, und endeten mit einer Vitalitätsprüfung am Schluss jeden Versuches, um die Vitalität des Gewebes zu bestätigen. Die Vitalitätsprüfung wurde mit 10 µM NA durchgeführt.

Der erste Versuchsaufbau diente dem Nachweis des Effekts des OT-Antagonisten AT nach vorheriger Stimulation mit OT. Dazu folgte nach der Phase ohne Behandlung die Zugabe von OT (0,5 μ M), die ebenfalls für 15 min gefilmt wurde, woraufhin die Zugabe des OT-Antagonisten AT (2 mM) folgte mit nochmal 15 min Aufnahmezeit.

Der zweite Versuchsaufbau diente der Erfassung der Wirkung des OT-Antagonisten AT auf die spontanen Kontraktionen der Prostata sowie auf eine nachfolgende OT-Gabe. Das Gewebe wurde hierfür erneut ohne Behandlung untersucht (15 min), nun gefolgt zuerst von AT (2 mM) für 15 min und dann von OT (0,5 μ M) für 15 min.

Bei dem humanen Untersuchungsgewebe von TUR-P-Patienten konnte oft beobachtet werden, dass trotz einer Reaktion des Gewebes auf OT die Reaktion auf NA ausblieb, was die Beurteilung der Vitalität erschwerte und eventuell auf eine vorangegangene BPH-Therapie mit α -Blockern zurückzuführen ist.

Die Wahl der Konzentrationen aller Wirkstoffe, einschließlich OT und der OT-Antagonisten basiert auf den zuvor veröffentlichten Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe über Wirkungen in den Nebenhoden (Stadler et al. 2020; Stadler et al. 2021).

Für die gewählte Konzentration von AT führten wir zusätzlich eine Dosis-Wirkungskurve im Rattengewebe durch (Abbildung 14), indem wir vier aufeinanderfolgende Konzentrationen (2 μ M, 20 μ M, 200 μ M und 2 mM) verwendeten und die Kontraktionsstärken verglichen. Selbst unter Verwendung der höchsten Konzentration von 2 mM AT konnten die spontanen Kontraktionen in der Rattenprostata nicht vollständig gehemmt werden. Um die maximal erzielbare entspannende Wirkung sowohl im Ratten-Gewebe als auch im humanen Gewebe zu demonstrieren, entschieden wir uns daher, in dieser Studie ausschließlich die höchste Konzentration (2 mM) von AT zu verwenden.

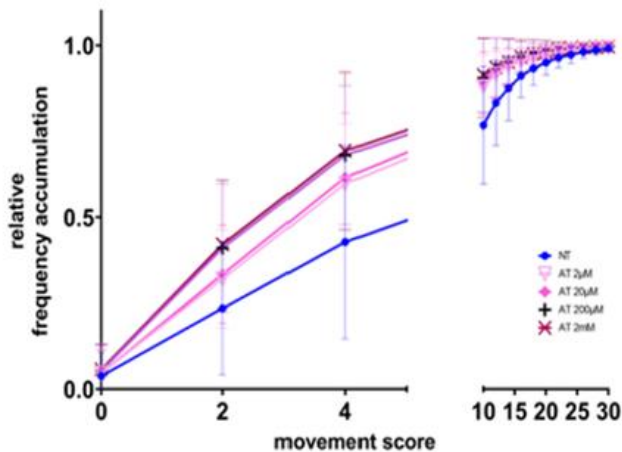


Abbildung 14: Dosis-Wirkungskurve von AT in der Rattenprostata.

4 ansteigende Konzentrationen (2 μM , 20 μM , 200 μM und 2 mM) von AT wurden mit den starken Kontraktionen verglichen, die spontan (NT) in der Rattenprostata auftraten (\pm SD). Obwohl die spontane Kontraktilität reduziert wurde, hemmte nicht einmal die höchste Konzentration von 2 mM AT die Kontraktionen vollständig.

Am Ende der Live-Imaging-Experimente wurde das Gewebe für die histologische Begutachtung in Paraffin eingebettet.

3.2.4.2 Bildbearbeitung und Analyse

Die Bildbearbeitung, Analyse und das Zusammenfügen der Bilder zu einem Kurzfilm erfolgte mit ImageJ/Fiji. In jeder Bilderfolge wurden spezielle Regionen von Interesse (Regions of interest, ROIs) über die gesamte Länge des Films verfolgt. Die Auswertung der Proben erfolgte mittels zwei Methoden, die im späteren gegenübergestellt werden.

3.2.4.3 Erste Methode, Live-Imaging bei Auswertung mittels „Reslices“

Bei der ersten Methode (Mietens et al. 2013) wurde das Gewebe über einen virtuellen Schnitt an einer bestimmten ROI über die ganze Zeit der Aufnahme verfolgt (Abbildung Nr.15). Mithilfe der Reslice-Funktion von ImageJ/Fiji wurden diese aneinandergereiht. Das Ergebnis dieser Aneinanderreihung war nun der sogenannte „Reslice“. Verschiebungen entlang dieser definierten ROI im Video bedingt durch Kontraktionen des Gewebes wurden somit im Reslice als vertikale Zacken sichtbar. Diese Zacken konnten dann gezählt und eine Kontraktionsfrequenz berechnet werden.

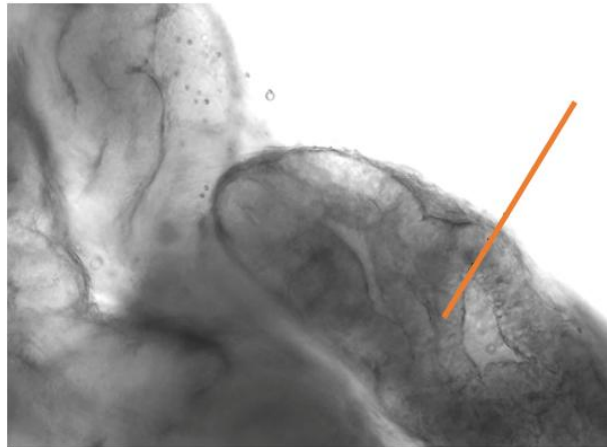


Abbildung 15: Eine ausgewählte Stelle (ROI) bei einer einzelnen Rattendrüse (orangene Linie).

Die Auszählung der Kontraktionen erfolgte immer nach dem gleichen Schema: Nach Beginn des Versuchs und nach jeder Substanzzugabe (hier sichtbar als schwarze Linie durch Abdunkeln des Mikroskops während der Zugabe) wurde zunächst eine Minute abgewartet, bis sich die Flüssigkeit gleichmäßig im Dish verteilte. Danach wurden die Kontraktionen für zehn Minuten anhand der vorhandenen Zacken ausgezählt (Abbildung 16).

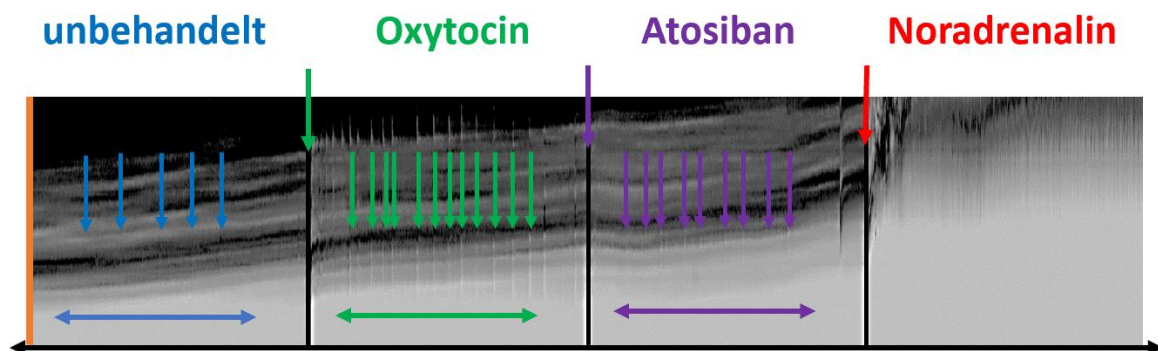


Abbildung 16: Visualisierung von Kontraktionen des Prostatagewebes an einer einzelnen Stelle (ROI)

Bild eines sogenannten „Reslice“ einer Rattenprostata. Die einzelnen Kontraktionen sind als Zacken sichtbar und hier zusätzlich durch Pfeile markiert. Es sind jeweils 15 Minuten Intervalle ohne Behandlung (blau) sowie nach Zugabe von unterschiedlichen Substanzen gezeigt. Nach Beginn des Versuchs und nach jeder Substanzzugabe (sichtbar als schwarze Linie durch Abdunkeln des Mikroskops während der Zugabe) wurde zunächst eine Minute bis zur Auswertung abgewartet. Danach wurden die einzelnen Kontraktionen für zehn Minuten (hier sichtbar gemacht als bunte Pfeile) ausgezählt.

3.2.4.4 Zweite Methode, „Adaptierter Wiggle-Index“

Bei der zweiten Methode kam eine Weiterentwicklung des Wiggle-Index zum Einsatz (Denecke et al. 2015; Preston et al. 2015; Preston et al. 2016; Stadler et al. 2021) Dieser erlaubt es, das gesamte Gewebe als Region of Interest (ROI) zu definieren und Bewegungen anhand von Veränderungen der Grauwerte in hunderten Pixeln zu analysieren. Die berechneten Standardabweichungen wurden für jeden Abschnitt einzeln und im Vergleich zueinander ausgegeben. Anschließend wurden die Daten als Populationsverteilung zusammengefasst, wodurch auch feine Veränderungen sichtbar gemacht werden konnten.

Das Skript generierte zudem sogenannte Heatmaps, die die Bewegung anhand der Werte für jeden analysierten Pixel visuell darstellen. Dadurch ließ sich erkennen, welche Bereiche des Gewebes sich stärker oder schwächer im Vergleich zum Rest des Gewebes bewegten.

Der Open-Source-Code, der unter <https://doi.org/10.26180/13653614> frei verfügbar ist, kann zusammen mit der Freeware Fiji von jedem genutzt werden. Die automatisch erstellten Heatmaps und deren filmische Darstellung, welche die Bewegungen farbkodiert über den gesamten Bereich abbilden, erleichtern die Lokalisierung von Bewegungen. In Kombination mit den Originalbildsequenzen ermöglicht dies eine einfache Überprüfung, wo und was sich bewegt hat, und bietet somit eine interne Kontrollmöglichkeit für die Genauigkeit der erfassten Bewegungen.

Darüber hinaus unterstützen die visuellen Darstellungen bei der Auswertung der Kontraktionsergebnisse. Der Algorithmus ermöglicht auch die Nachverfolgung hunderter einzelner Datenpunkte über die Zeit hinweg, einschließlich der Effekte verschiedener Substanzzugaben. Aus diesen Daten wird automatisch ein sogenannter Fold Change berechnet, der die Veränderung zwischen den Phasen eines Experiments darstellt. Dadurch können die relativen Veränderungen zwischen verschiedenen Versuchsbedingungen einfach verglichen werden.

3.2.5 Einbettung und Azanfärbung

3.2.5.1 Herstellung der Gebrauchslösung

Azokarmin Gebrauchslösung

100 ml destilliertes Wasser

+ 0,1 g Azokarmin G

Erhitzen, bis die Lösung kocht, dann filtrieren und 1 ml Eisessig pro 100 ml der filtrierten Lösung hinzufügen.

Anilin Blau – Orange G Gebrauchslösung

100 ml destilliertes Wasser

+ 0,5 g Anilin Blau

+ 2 g Orange G

Dem Gemisch werden 8 ml Eisessig zugesetzt. Man erhitzt bis zum Sieden und filtriert die abgekühlte Lösung.

Anilinalkohol

100 ml 90 % Ethanol

+ 0,1 ml Anilin

3.2.5.2 Einbettung der Proben

Sowohl die humanen Prostataprobe als auch die Gewebeprobe der Ratte wurden nach dem Live-Imaging für vierundzwanzig Stunden in Bouin'sche Lösung fixiert (gesättigte Pikrinsäure, Formaldehyd 37 %, Eisessig 100%). Danach wurde die Lösung durch 70 % Alkohol ersetzt. Dort konnte das Gewebe für lange Zeit gelagert werden. Für die Einbettung in Paraffin wurden die Proben dann für jeweils 2 - 4 Stunden in 80 %, 96 % und zweimal in 100 % Alkohol gelegt, um diese zu entwässern. Schließlich kamen die Proben noch für einen Tag in Xylol, bevor sie für einen Tag oder eine Nacht in Paraffin bei 62 °C eingebettet wurden. Danach folgte die Ausbettung. Nach vollständiger Erkaltung der Paraffinblöcke waren diese bereit, um geschnitten zu werden. Das Schneiden der Paraffinblöcke erfolgte mit dem Mikrotom RM2255. Die Dicke der Stücke wurde auf 5 µm bemessen. Die Schnitte wurden im Wasserbad gestreckt, anschließend

auf Glasobjektträger gezogen und daraufhin auf einer Wärmeplatte getrocknet. Danach verblieben die Schnitte noch 24 Stunden im Trockenschrank.

3.2.5.3 Azanfärbung

Die Schnitte wurden zunächst in Xylol entparaffiniert (drei Mal für jeweils 5 min). Danach wurden die Schnitte je 5 min in absteigender Alkoholreihe (100 %, 96 %, 70 %) rehydriert. Danach wurden die Schnitte in Aqua dest. gewaschen und in Anilinalkohol für 5 min vorbehandelt. Nach erneutem Waschen der Schnitte in Aqua dest. erfolgte das Färben in bei 56 °C vorgewärmter Azokarminlösung für 12 min. Danach erfolgte die mikroskopische Begutachtung der Schnitte und das eventuelle Differenzieren des Gewebes in Anilinalkohol. Nach erneutem Waschen in Aqua dest. erfolgte das Entfärben und Beizen des Bindegewebes für 2 Stunden in 5 %-iger Wolframatophosphorsäure. Nach kurzem Waschen in Aqua dest. führte man die Bindegewebs- und Zytoplasmafärbung in Anilin-Orange- Gemisch für 1 - 2 Stunden durch. Nach erneutem Abspülen der Schnitte in Aqua dest. erfolgte das Entwässern des Gewebes in 96 % Isopropanol und die darauffolgende Dehydrierung in der Xylolreihe (drei Mal für jeweils 5 min). Am Ende wurden die Schnitte mittels Eukitt© eingedeckelt. Mittels der Azanfärbung färben sich die zellulären Strukturen rot bzw. rosa und kollagenen Fasern blau (Abbildung 17,18).

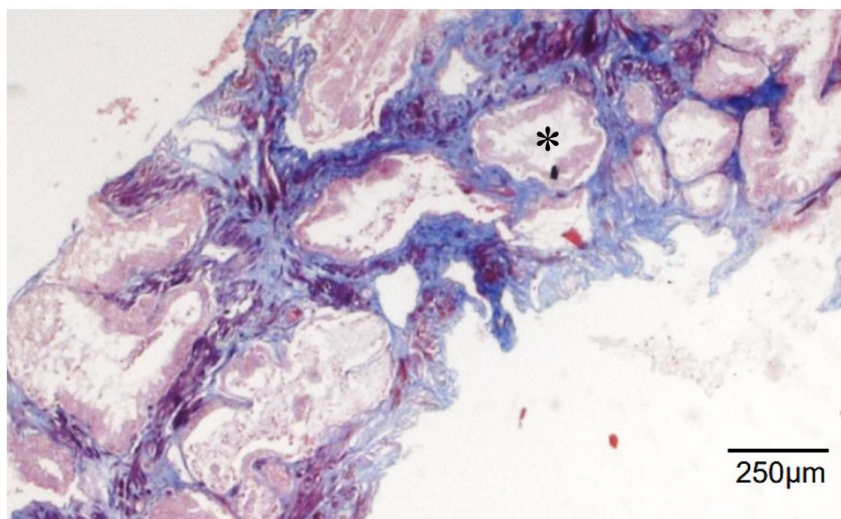


Abbildung 17: Azanfärbung eines Präparats einer Radikalen Prostatektomie. Der Stern markiert eine Drüse.

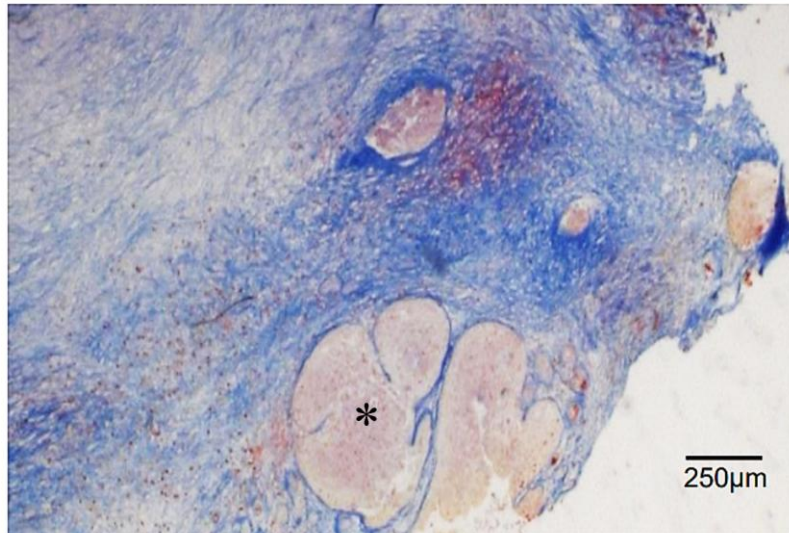


Abbildung 18: Azanfärbung eines Präparats einer TUR-P. Der Stern markiert eine Drüse.

3.2.6 Auszählung der Drüsen

Nach der Azanfärbung wurde bei jedem Präparat die Anzahl der Drüsen im Vergleich zur Gesamtfläche berechnet. Hierbei wurden die Außengrenzen aller sichtbaren Drüsenanschnitte markiert und nummeriert und von der Fläche des gesamten Schnittes abgezogen (Abbildung 19). Hierfür wurde ebenfalls das Programm ImageJ/Fiji benutzt.

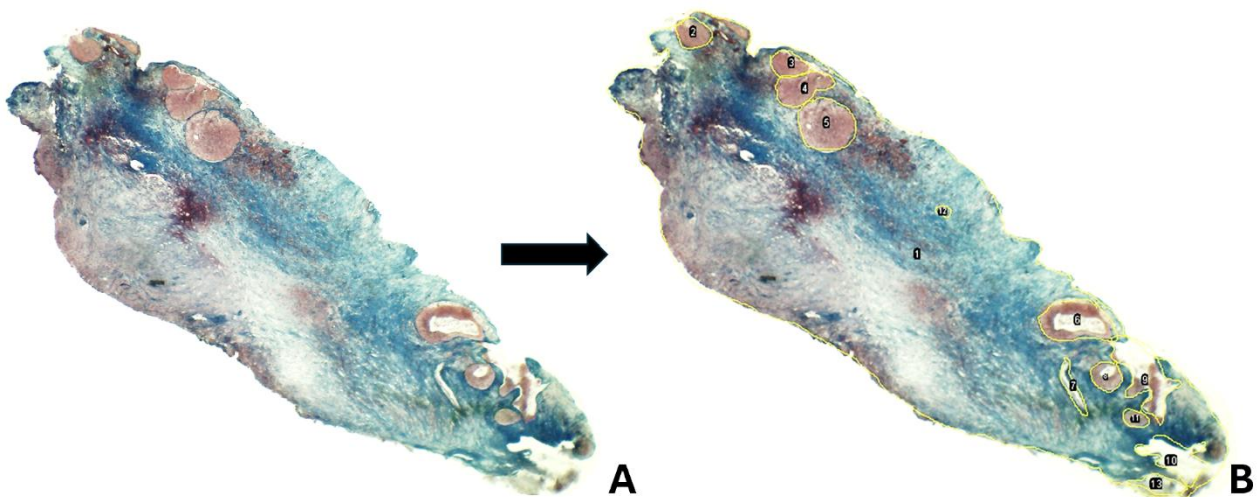


Abbildung 19: Azanfärbung eines TUR-P-Präparat:

A: Azanfärbung ohne Markierung

B: Derselbe Azanschnitt mit Markierung der Außengrenzen aller sichtbaren Drüsenanschnitte und deren Nummerierung (gelbe Linie) sowie die Markierung der Außengrenzen des gesamten Schnittes.

3.2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten und die Darstellung der Graphen erfolgte mit dem Programm GraphPad Prism 9. Signifikante Werte waren *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001 und nicht signifikant (ns), wenn $p \geq 0,05$.

Für die Auswertung mittels Reslice wurden die gezählten Kontraktionen pro Minute berechnet. Diese Daten wurden dann zuerst auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov Smirnof Tests geprüft. Die Signifikanz der Daten wurde dann anhand einer einfaktoriellen ANOVA mit gepaarten Messwerten gefolgt von einem Tukey Kramer Vergleichstest bestimmt.

Alle Daten, die mit der Anpassung des Wiggle-Index erzeugt wurden, wurden mittels Häufigkeitsverteilung und nichtlinearer Regression unter Verwendung von GraphPad Prism ausgewertet. Es wurden zwei Arten von Diagrammen zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung verwendet. Die eine verwendet die rohen Standardabweichungsdatenpunkte jedes Teil eines einzelnen Experiments und erstellt eine kumulative Häufigkeitsverteilung. Die andere Möglichkeit ist die relative Fold-Change (Änderung von einem Teil des Experiments zu einem anderen Teil desselben Experiments) zu benutzen, um Unterschiede in dem Verhältnis dieser Abschnitte zueinander in den verschiedenen Experimenten vergleichen zu können. Alle Daten der kumulativen Häufigkeitsverteilung (einschließlich der relativen Daten) werden +/- Standardabweichung der Mittelwerte (SD) angezeigt.

4. Ergebnis

4.1 Auswertung der Menschdaten

Die Auswertung der Live-Imaging-Experimente des humanen Gewebes erfolgte mit zwei Methoden, Auswertung mittels „Reslices“ und „adaptierter Wiggle-Index“. Während die „Reslice-Methode“ an einer einzelnen Stelle (ROI) ein genaues Kontraktionsmuster sichtbar macht, erlaubt der „adaptierte Wiggle-Index“ die gleichzeitige Analyse des Gesamtgewebes, wobei die Kontraktionsfrequenz weniger exakt abgebildet wird als bei der „Reslice-Methode“.

Um die Effekte von OT und AT auf die Kontraktionen der menschlichen Prostata zu untersuchen, wurden Gewebestücke nach TUR-P und nach radikaler Prostatektomie untersucht und miteinander verglichen. Um mögliche Unterschiede hervorzuheben, werteten wir beide Methoden getrennt voneinander aus.

4.1.1. Live-Imaging bei Auswertung mittels „Reslices“

Wie im Methodenteil beschrieben wurde hier die Kontraktionsänderungen des Gewebes mittels Reslices ausgewertet (Mietens et al. 2013).

4.1.1.1 Erster Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Oxytocin-Atosiban)

Beim ersten Versuchsaufbau (Abbildung 20) wurde bei den Proben der TUR-P (n=7) und der Radikalen Prostatektomie (n=11) nach der Periode ohne Behandlung (NT) zunächst OT und anschließend AT zugegeben. In dem Zeitraum ohne Behandlung konnten spontane Kontraktionen festgestellt werden. Nach Zugabe von OT erhöhte sich die Frequenz der Kontraktionen pro Zeit signifikant (Radikale Prostatektomie: unbehandelt 1,25 +/- 1,41 Kontraktionen/Minute, bei Zugabe von OT auf 1,9 +/- 1,07 Kontraktionen/Minute, TUR-P: unbehandelt 1,28 +/- 0,67 Kontraktionen/Minute, bei Zugabe von OT auf 1,62 +/- 0,79 Kontraktionen/Minute).

AT reduzierte signifikant in beiden Gewebeproben die OT-induzierte Kontraktionsfrequenz (Radikale Prostatektomie 0,91 +/- 0,64 Kontraktionen/Minute, TUR-P: 0,98 +/- 0,69 Kontraktionen/Minute) wieder etwa auf das Niveau vor den Behandlungen (AT zu NT ns).

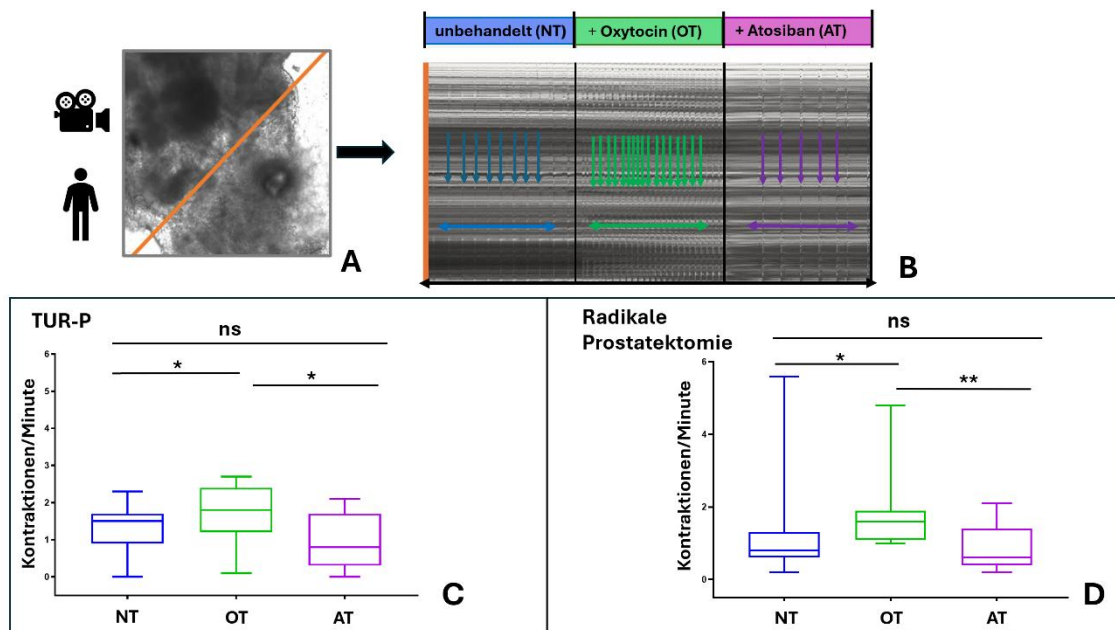


Abbildung 20: Effekte von Oxytocin und Atosiban in der menschlichen Prostata von TUR-P und Prostatektomie (erster Versuchsaufbau: Oxytocin vor Atosiban, Auswertung mittels Reslices)

A: Die ausgewählte ROI für die Kontraktionsbestimmung eines exemplarischen menschlichen Gewebestückes von TUR-P.

B: Bei der Beobachtung dieser ROI über die Zeit (Reslice) erkennt man spontane Kontraktionen der Prostata (NT, blaue Pfeile), die Veränderung durch OT (grüne Pfeile) und AT (lila Pfeile).

C: In TUR-P-Gewebe erhöhte OT-Gabe signifikant die Kontraktionsfrequenz im Vergleich zu NT ($p=0,0178$).

Nachfolgende AT-Gabe reduzierte signifikant die Kontraktionsfrequenz im Vergleich zu OT ($p=0,0360$) und war nicht signifikant unterschiedlich zu NT ($p \geq 0,05$) ($n=7$).

D: In Prostatektomie-Gewebe erhöhte OT-Gabe signifikant die Kontraktionsfrequenz im Vergleich zu NT ($p=0,0367$).

Nachfolgende AT-Gabe reduzierte signifikant die Kontraktionsfrequenz im Vergleich zu OT ($p=0,0019$) und war nicht signifikant unterschiedlich zu NT ($p \geq 0,05$) ($n=11$).

4.1.1.2 Zweiter Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Atosiban-Oxytocin)

Im zweiten Versuchsaufbau (Abbildung 21) wurde bei den Proben der TUR-P ($n=7$) und der radikalen Prostatektomie ($n=11$) nach der Periode ohne Behandlung zunächst AT zugegeben und danach OT. AT allein hatte beim Prostatagewebe egal welchen Ursprungs keine signifikante Auswirkung auf die spontane Frequenz der Kontraktionen (Radikale Prostatektomie: unbehandelt $1,23 \pm 0,99$ Kontraktionen/Minute, bei Zugabe von AT auf $1,15 \pm 1,14$ Kontraktionen/Minute, TUR-P: Unbehandelt $1,97 \pm 0,85$ Kontraktionen/Minute, bei Zugabe von AT $1,78 \pm 0,60$ Kontraktionen/Minute).

Eine vorherige Gabe von AT verhinderte bei beiden Operationen einen signifikanten Effekt von OT auf die Kontraktionsfrequenz.

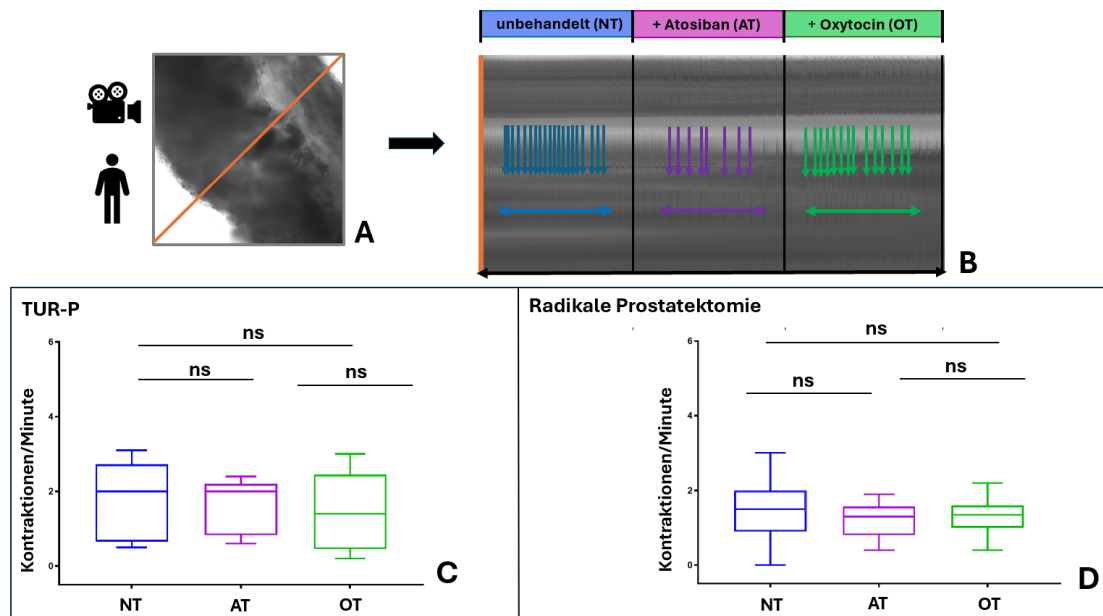


Abbildung 21: Effekte von Atosiban und Oxytocin in der menschlichen Prostata von TUR-P und Prostatektomie (zweiter Versuchsaufbau: Atosiban vor Oxytocin, Auswertung mittels Reslices)

A: Die ausgewählte ROI für die Kontraktionsbestimmung eines exemplarischen menschlichen Gewebestückes von radikaler Prostatektomie.

B: Bei der Beobachtung dieser ROI über die Zeit (Reslice) erkennt man spontane Kontraktionen der Prostata (NT, blaue Pfeile), die Veränderung durch AT (lila Pfeile) und OT (grüne Pfeile).

C: Auswertung der Kontraktionen im TUR-P-Gewebe von unbehandelt (NT), nach AT- ($p \geq 0,05$) und anschließender OT-Gabe ($p \geq 0,05$) ergab keine signifikanten Unterschiede ($n=7$).

D: Auswertung der Kontraktionen im Prostatektomie-Gewebe von unbehandelt (NT), nach AT- ($p \geq 0,05$) und anschließender OT-Gabe ($p \geq 0,05$) ergab keine signifikanten Unterschiede ($n=11$).

4.1.2 Zweite Methode („Adaptierter Wiggle-Index“)

Bei der zweiten Methode wurde eine Adaptierung des Wiggle-Index verwendet (Denecke et al. 2015; Preston et al. 2015; Preston et al. 2016; Stadler et al. 2021). Dieser ermöglichte es, das gesamte Gewebe als ROI zu definieren und wertete Bewegungen anhand der Änderung der Grauwerte aus.

4.1.2.1 Vergleich des Oxytocin-Einflusses zwischen TUR-P und Prostatektomie

Der Vergleich der zwei Patientenkohorten ergab, dass sowohl die Gesamtpontankontraktilität des Gewebes (Abbildung 22A) als auch die stimulierende Wirkung von Oxytocin (Abbildung 22B) in Prostatektomie-Proben signifikant stärker ausgeprägt waren im Vergleich zu Proben der TUR-P.

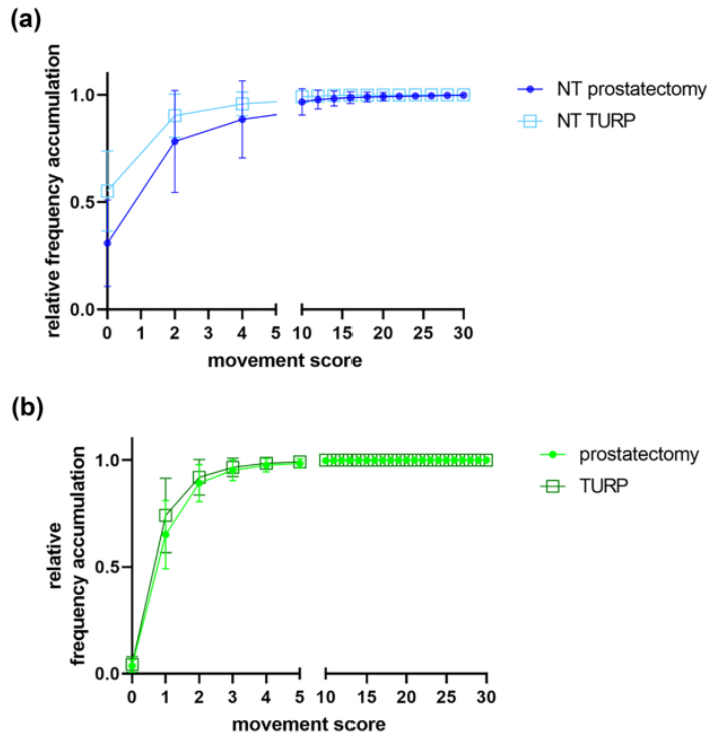


Abbildung 22: Vergleich zwischen Radikaler Prostatektomie und TUR-P (Übernommen aus unserer Veröffentlichung, Bester et. al 2024)

A: Die Proben der Prostatektomie (n=17) wiesen signifikant stärkere spontane Kontraktionen auf als die Proben der TUR-P (n=18) in der Zeit ohne Behandlung ($p < 0,0001$) (+/- SD).

B: Die Proben der Prostatektomie (n=17) zeigten signifikant stärkere Kontraktionen nach der Zugabe von OT als die Proben der TUR-P (n=18, $p < 0,0001$) (+/- SD)

4.1.2.2 Atosiban (AT)

4.1.2.2.1 Erster Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Oxytocin-Atosiban)

Im OT-behandelten Prostatagewebe (Abb. 23) hatte AT eine signifikant hemmende Wirkung auf die Kontraktilität der Prostatektomie-Proben (n=11) (Abb. 23C), nicht aber auf die TUR-P-Proben (n=7) (Abb. 24D). Insgesamt zeigte AT eine ambivalente Wirkung: Während 9 von 11 Prostatektomie-Proben und 5 von 7 TUR-P-Proben die erwartete Abnahme der Kontraktilität zeigten (was im Falle der Prostatektomie-Proben signifikant war (n=9)), beobachteten wir bei den anderen Proben nach Zugabe von AT eine Zunahme der Kontraktionen (für diese keine statistische Analyse, da n=2). Die Unterschiede in der Wirkung von AT sind auch in den entsprechenden Heatmaps und Tabellen zu erkennen (Abb. 23B, C, D).

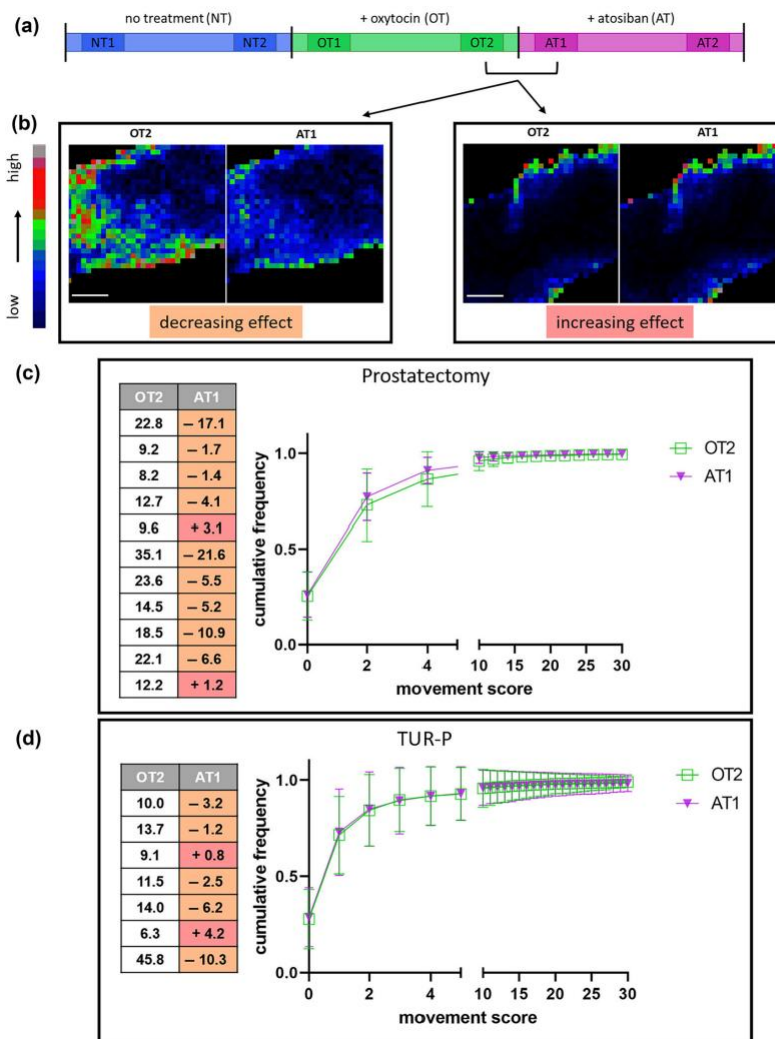


Abbildung 23: Die Wirkung von AT nach Oxytocin-Behandlung im menschlichen Prostatagewebe, das von Prostatektomie und TUR-P stammte. (Übernommen aus unserer Veröffentlichung, Bester et al. 2024)

A: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus: Vergleich zwischen OT2 und AT1.

B: Heatmap-Darstellung der Bewegungen in den beiden untersuchten Abschnitten (OT2 und AT1) (weißer Balken: 300 μ m). Die linken Heatmaps zeigen die abnehmende Wirkung und die rechten Heatmaps die zunehmende Wirkung von AT.

C: Links: Tabelle mit dem prozentualen Anteil aller Bewegungen von mehr als 2 Standardabweichungen (SD>2) im OT2-Abschnitt und der entsprechenden Veränderung von SD>2 nach anschließender AT-Behandlung (AT1) in Prostatektomie-Proben, farbkodiert in abnehmende und zunehmende Werte.

Rechts: Grafik der kumulativen Häufigkeitsverteilung (+/- SD) im Vergleich von OT2 und AT1. AT verringerte die Kontraktilität im Vergleich zur Oxytocin-Periode signifikant (n=11, p=0,0441). Es wurden sowohl steigernde (n=2, zu wenig für die Statistik) als auch reduzierende (n=9, p=0,0107) Effekte festgestellt.

D: Links: Tabelle mit dem prozentualen Anteil aller Bewegungen mit mehr als 2 Standardabweichungen (SD>2) innerhalb des OT2-Abschnitts und der entsprechenden Veränderung von SD>2 nach anschließender AT-Behandlung (AT1) in TUR-P-Proben, farbkodiert in abnehmende und zunehmende Werte.

Rechts: Grafik der kumulativen Häufigkeitsverteilung (+/- SD) im Vergleich zwischen OT2 und AT1. AT zeigte keine signifikante Wirkung ($n=7$, $p \geq 0,05$). Es wurden sowohl steigernde ($n=2$, zu wenig für die Statistik) als auch reduzierende ($n=5$, $p \geq 0,05$) Effekte festgestellt.

4.1.2.2.2 Zweiter Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Atosiban-Oxytocin)

Ohne vorherige OT-Behandlung wurden ebenfalls ambivalente Effekte von AT gefunden, d.h. sowohl abnehmende als auch zunehmende Effekte (Abb. 24). Interessanterweise sah man bei der graphischen Auswertung tendenziell eher einen zunehmenden Effekt von AT auf die spontane Kontraktilität, die allerdings nicht signifikant war. (Prostatektomie, $n=11$) (Abb. 25C, TUR-P, $n=7$) (Abb. 24D).

Bei Betrachtung der einzelnen Proben zeigten 7 von 11 Prostatektomie-Proben und 4 von 7 TUR-P-Proben eine Abnahme der Kontraktilität nach AT, die bei beiden Gruppen allerdings nicht signifikant war. Bei den anderen Proben zeigte sich nach Zugabe von AT eine Zunahme der Kontraktionen, die aber ebenfalls nicht signifikant war.

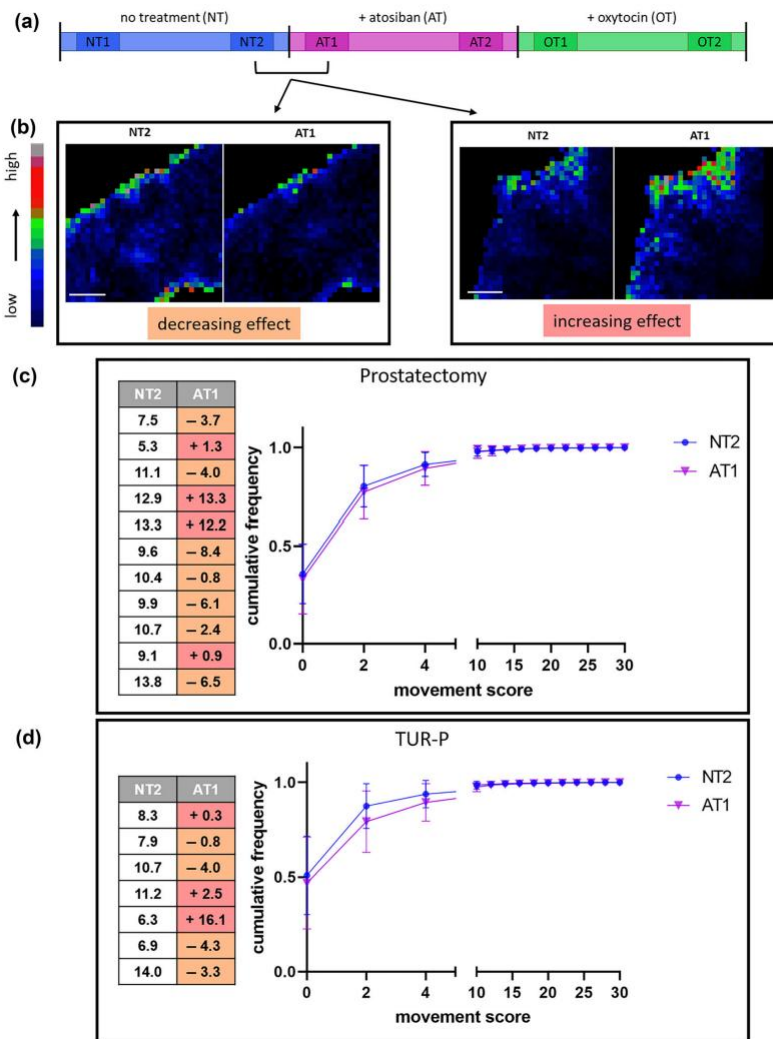


Abbildung 24: Die Wirkung von AT im Vergleich zu unbehandelt im menschlichen Prostatagewebe, das von Prostatektomie oder TUR-P stammte. (Übernommen aus unserer Veröffentlichung, Bester et. al 2024)

A: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus: Vergleich zwischen NT2 und AT1.

B: Heatmap-Darstellung der Bewegungen in den beiden untersuchten Abschnitten (NT2 und AT1) (weißer Balken: 300 μ m). Die linken Heatmaps zeigen eine abnehmende Wirkung und die rechten Heatmaps eine zunehmende Wirkung von AT.

C: Links: Tabelle mit dem prozentualen Anteil aller Bewegungen, die größer als 2 Standardabweichungen ($SD > 2$) innerhalb des NT2-Abschnitts sind, und der entsprechenden Veränderung von $SD > 2$ nach AT-Zugabe (AT1) in Prostatektomie-Proben, farbkodiert in abnehmende und zunehmende Werte.

Rechts: AT zeigte keine signifikante Wirkung ($n=11, p \geq 0.05$) (+/- SD). Es wurden sowohl steigende ($n=4, p \geq 0.05$) als auch reduzierende ($n=7, p \geq 0.05$) Effekte festgestellt.

D: Links: Tabelle mit dem prozentualen Anteil aller Bewegungen von mehr als 2 Standardabweichungen ($SD > 2$) innerhalb des NT2-Abschnitts und der entsprechenden Veränderung von $SD > 2$ nach AT-Zugabe (AT1) in TUR-P-Proben, farbkodiert in abnehmende und zunehmende Werte.

Rechts: AT zeigte keine signifikante Wirkung ($n=7, p \geq 0.05$) (+/- SD). Es wurden sowohl steigende ($n=3, p \geq 0.05$) als auch reduzierende ($n=4, p \geq 0.05$) Effekte festgestellt.

Um auch mit der zweiten Auswertmethode zu testen, ob AT die Wirkung von OT blockiert, wurde die Wirkung von OT in Prostatagewebe untersucht, welches mit AT vorbehandelt wurde (Abb. 25). OT hatte keine signifikante Wirkung in den TUR-P-Proben (n=7) (Abb. 25D). Bei den Prostatektomie-Proben hingegen wurde ein signifikanter OT-Effekt festgestellt (n=11) (Abb. 25C).

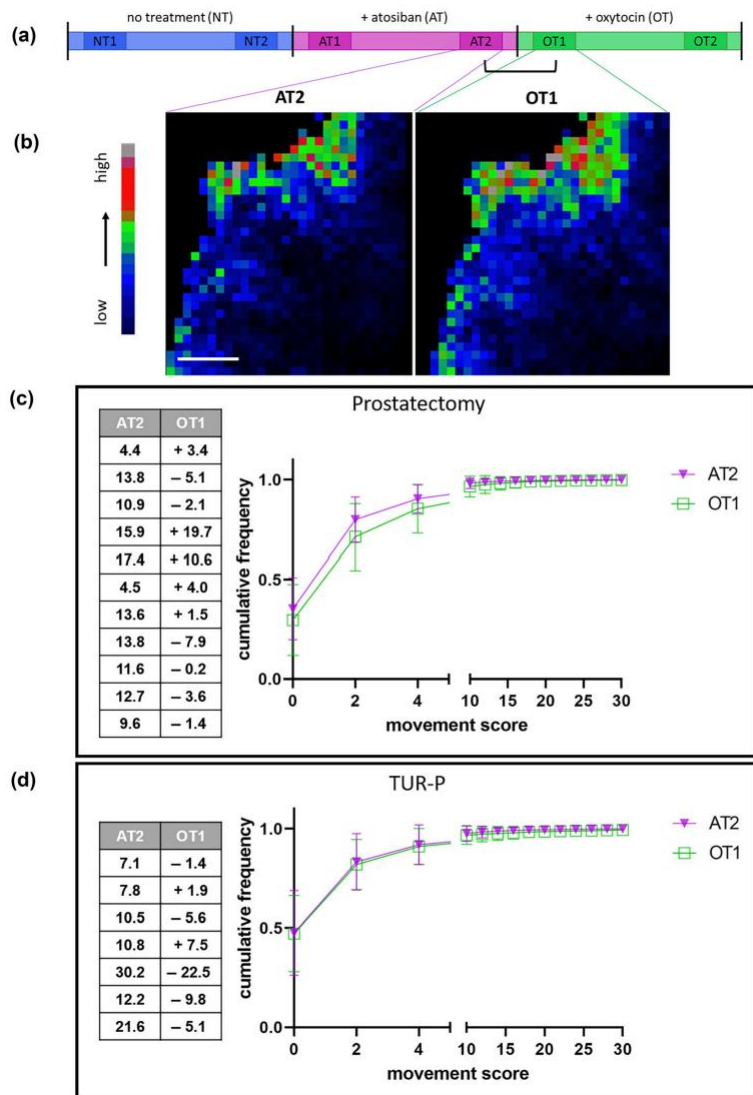


Abbildung 25: Die Wirkung von Oxytocin nach vorheriger AT-Behandlung auf menschliches Prostatagewebe, das aus Prostatektomie und TUR-P stammt. (Übernommen aus unserer Veröffentlichung, Bester et. al 2024)

A: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus: Vergleich zwischen AT2 und OT1.

B: Heatmap-Darstellung der Bewegungen in den beiden untersuchten Abschnitten (AT2 und OT1) (weißer Balken: 300 µm).

C: Links: Tabelle mit dem prozentualen Anteil aller Bewegungen mit mehr als 2 Standardabweichungen (SD>2) im AT2-Abschnitt und der entsprechenden Veränderung von SD>2 nach einer Oxytocin-Behandlung (OT1) in Prostatektomie-Proben.

Rechts: Grafik der kumulativen Häufigkeitsverteilung (+/- SD) im Vergleich von AT2 und OT1. Oxytocin zeigte eine signifikante Wirkung (n=11, p=0,0016).

D: Links: Tabelle mit dem prozentualen Anteil aller Bewegungen mit mehr als 2 Standardabweichungen (SD>2) innerhalb des AT2-Abschnitts und der entsprechenden Veränderung von SD>2 nach einer Oxytocin-Behandlung (OT1) in TUR-P-Proben.

Rechts: Grafik der kumulativen Häufigkeitsverteilung (+/- SD) im Vergleich von AT2 und OT1. Oxytocin zeigte keine signifikante Wirkung (n=7, p≥0,05).

4.1.3 Oxytocin-Wirkung aus beiden Versuchs-Varianten im Vergleich

Bei den Prostatektomie-Proben wurde die relative Veränderung der Kontraktilität zwischen keiner Behandlung (NT2) zu OT (OT1) mit oder ohne AT-Behandlung vor der OT-Zugabe verglichen. Es konnte ein signifikant geringerer OT-Effekt beobachtet werden, wenn das Gewebe mit AT vorbehandelt worden war (Abb. 26).

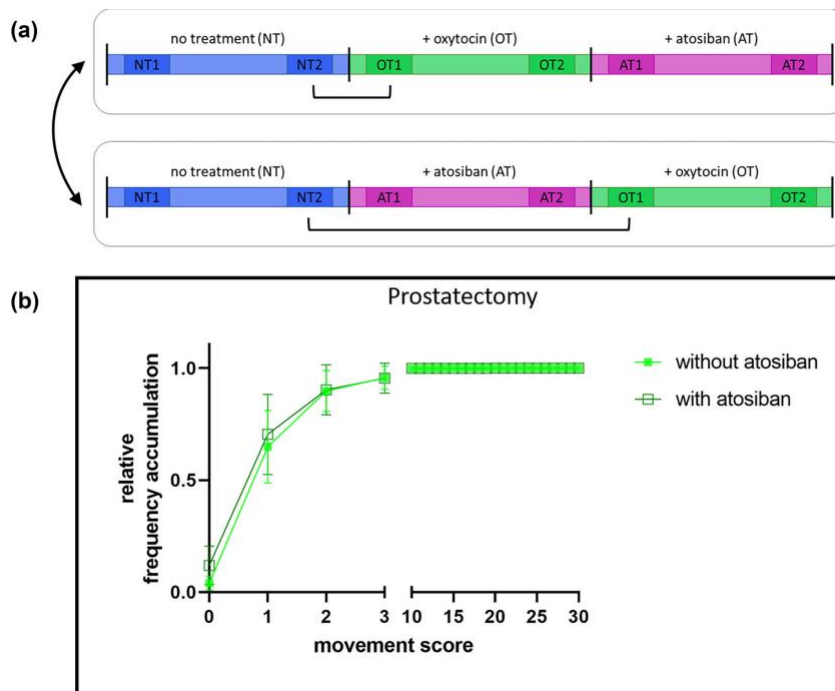


Abbildung 26: Relative Wirkung von Oxytocin im Vergleich zu NT mit oder ohne Vorbehandlung mit AT. (Übernommen aus unserer Veröffentlichung, Bester et. al 2024)

A: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus: Vergleich zwischen der relativen Veränderung von NT2 zu OT1 mit und ohne Vorbehandlung mit AT.

B: Diagramm der kumulativen relativen Häufigkeitsverteilung (+/- SD) der Fold Change nach Oxytocin-Zugabe zwischen den Versuchsanordnungen mit und ohne Vorbehandlung mit AT (n=11, p=0,0070).

4.1.4 Das Kontraktionsmuster von AT nach OT-Gabe

Im folgenden Versuchsaufbau wurde das Kontraktionsmuster von AT nach vorheriger OT-Gabe analysiert.

Unmittelbar nach der Zugabe von Atosiban (AT1) und vorheriger OT-Gabe war die Kontraktion gering (Abb.27). Demgegenüber zeigte sich eine stärkere Kontraktion am Ende des Atosiban-Zeitfensters (AT2). Der Unterschied zwischen AT1 und AT2 war signifikant.

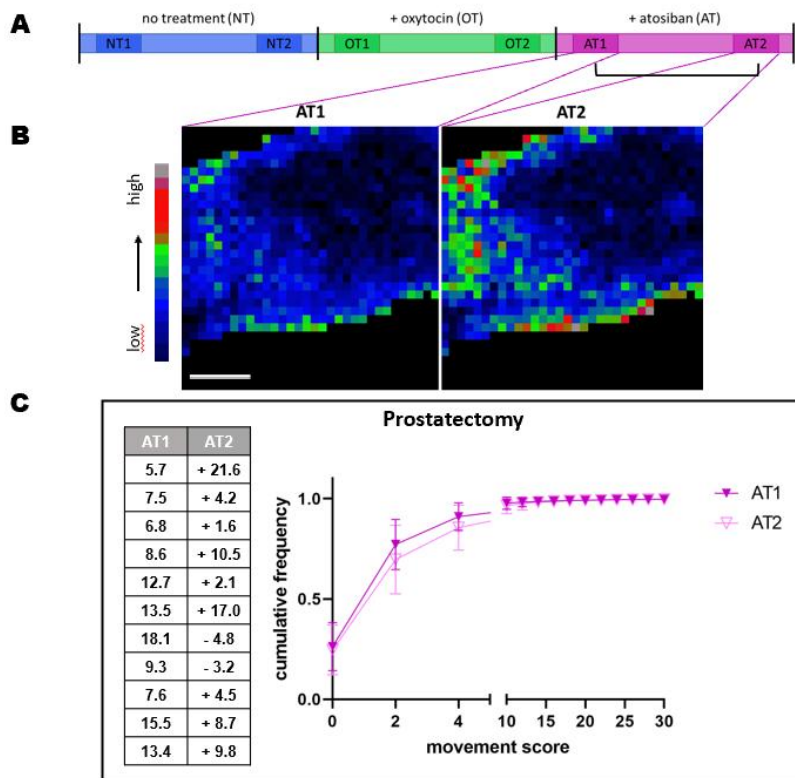


Abbildung 27: Vergleich der Kontraktionen während der AT-Periode im Gewebe der radikalen Prostatektomie. (Übernommen aus unserer Veröffentlichung, Bester et. al 2024)

A: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus: Vergleich zwischen AT1 und AT2.

B: Heatmap-Darstellung der Bewegungen in den beiden untersuchten Abschnitten (AT1 und AT2 (weißer Balken: 300 µm).

C: Links: Tabelle mit dem prozentualen Anteil aller Bewegungen mit mehr als 2 Standardabweichungen (SD>2) im AT1-Abschnitt und der entsprechenden Veränderung von SD>2 im AT2-Abschnitt in Prostatektomie-Proben.

Rechts: Graph der kumulativen Häufigkeitsverteilung (+/- SD) von AT1 im Vergleich zu AT2. Es gab einen signifikanten Anstieg der Kontraktilität (n=11, p<0,01) vom Beginn (AT1) zum Ende (AT2) der AT-Periode.

4.2 Korrelationsstudien mit klinischen Daten, Kontraktionen des Patientengewebes und dessen Drüsenanteil

Es erfolgten Korrelationsstudien zwischen den klinischen Daten (Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen und IPSS) der Patienten, zwischen den klinischen Daten der Patienten und den spontanen bzw. OT-induzierten Kontraktionen des Patientengewebes sowie zwischen spontanem und OT-induzierten Patientengewebe

Zusätzlich wurde nur in dieser Arbeit histologisch der Drüsenanteil des untersuchten humanen Gewebes untersucht und separat mit den anderen Daten verglichen.

4.2.1 Radikale Prostatektomie

In der vorliegenden Analyse wurden die Korrelationen zwischen Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen, IPSS-Score, spontane Kontraktilität (NT2) sowie der Veränderung der Kontraktilität bei OT1 untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass das Alter sowohl positiv mit dem PSA-Spiegel (Abbildung 28B) als auch mit dem Prostatavolumen (Abbildung 28C) korrelierte. Diese beiden Korrelationen waren die einzigen signifikanten, die in den Prostatektomie-Proben beobachtet wurden.

Für alle anderen Kombinationen der untersuchten Parameter konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen identifiziert werden. Es zeigte sich weder ein Zusammenhang zwischen Alter und IPSS, noch zwischen Alter und der Kontraktilität (NT2) oder der Veränderung der Kontraktilität bei OT1. Ebenso wenig korrelierten der PSA-Wert und das Prostatavolumen miteinander. Auch zwischen dem PSA-Wert und dem IPSS-Score, der Kontraktilität (NT2) sowie der Veränderung der Kontraktilität bei OT1 konnten keine Zusammenhänge festgestellt werden.

Darüber hinaus zeigte sich, dass weder das Prostatavolumen mit dem IPSS-Score, der Kontraktilität (NT2) oder deren Veränderung bei OT1 korrelierte. Auch zwischen dem IPSS-Score und der Kontraktilität (NT2) sowie zwischen dem IPSS-Score und der Veränderung der Kontraktilität bei OT1 bestanden keine signifikanten Zusammenhänge. Schließlich konnte auch kein Zusammenhang zwischen der Kontraktilität (NT2) und der Veränderung der Kontraktilität bei OT1 festgestellt werden.

Zusammenfassend ergab die Untersuchung, dass abgesehen von den positiven Korrelationen zwischen Alter und PSA-Spiegel sowie Alter und Prostatavolumen keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Parametern identifiziert wurden.

A Prostatectomy

Age (years)	PSA (ng/ml)	Prostate Volume (ml)	IPSS	Contractility NT2	Change of contractility by OT1
71	10.0	50	not available	6.7	+ 11.5
70	36.0	88	not available	7.4	+ 15.3
71	10.8	57	not available	11.0	+ 3.3
62	15.4	48	not available	6.1	+ 29.0
66	8.9	48	not available	9.8	+ 2.6
72	48.9	not available	not available	9.9	+ 17.1
74	9.1	67	14	8.8	+ 21.4
69	31.8	28	6	6.7	+ 3.0
55	9.9	25	5	8.7	+ 1.9
61	6.1	70	6	6.9	+ 5.1
57	3.0	30	13	5.3	+ 2.7
67	3.9	30	6	10.2	+ 10.1
68	7.7	40	2	9.7	+ 11.1
66	8.5	25	3	7.0	+ 12.1
69	9.2	64	4	10.9	+ 13.0
74	63.0	55	10	11.0	+ 2.2
68	16.0	40	19	3.9	+ 9.9

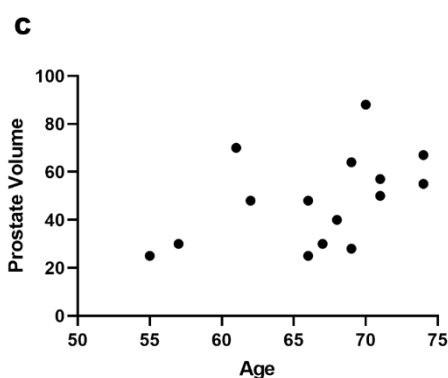
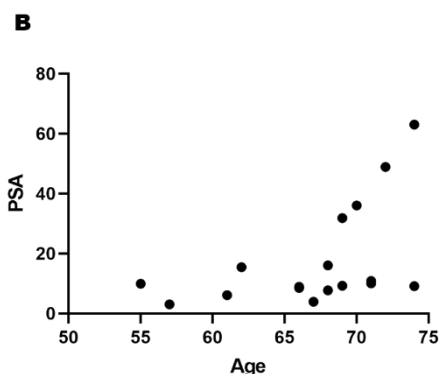


Abbildung 28: Korrelationen Prostatektomie. (Übernommen aus unserer Veröffentlichung, Bester et. al 2024)

A: Tabelle mit den Patientendaten, einschließlich Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen, IPSS und dem Prozentsatz aller Bewegungen im Gewebe mit mehr als 2 Standardabweichungen ($SD > 2$) innerhalb des NT2-Abschnitts und der entsprechenden Veränderung von $SD > 2$ nach der anschließenden Oxytocin-Behandlung (OT1).

B: Alter der Patienten und PSA-Wert korrelierten positiv ($n=17$, $p < 0,05$, $r=0,59$).

C: Alter der Patienten und Prostatavolumen korrelierten positiv ($n=16$, $p < 0,05$, $r=0,52$).

4.2.2 TUR-P

Bei den TUR-P-Proben wurden ebenfalls die Korrelationen zwischen Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen, IPSS-Score, Kontraktilität (NT2) und der Veränderung der Kontraktilität nach OT1-Zugabe untersucht. Hier zeigte sich, dass der PSA-Wert positiv mit dem Prostatavolumen korrelierte (Abbildung 29B). Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen der Kontraktilität im NT-Abschnitt und der Kontraktilität nach OT-Zugabe festgestellt werden (Abbildung 29C).

Für alle weiteren Kombinationen der untersuchten Parameter konnten jedoch keine signifikanten Korrelationen identifiziert werden. Es bestand weder ein Zusammenhang zwischen Alter und PSA-Wert, Prostatavolumen oder IPSS-Score, noch zwischen Alter und der Kontraktilität (NT2) oder der Veränderung der Kontraktilität bei OT1. Auch zwischen dem IPSS-Score und den übrigen Parametern – PSA-Wert, Prostatavolumen, Kontraktilität (NT2) sowie der Veränderung der Kontraktilität bei OT1 – konnten keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden.

Darüber hinaus korrelierten weder das Prostatavolumen noch die Kontraktilität (NT2) mit dem IPSS-Score. Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und der Kontraktilität im NT-Abschnitt oder deren Veränderung nach OT1-Zugabe. Schließlich konnte auch keine Korrelation zwischen der Veränderung der Kontraktilität bei OT1 und den übrigen Parametern nachgewiesen werden.

Zusammenfassend ergab die Untersuchung, dass neben den positiven Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und dem Prostatavolumen sowie der Kontraktilität im NT-Abschnitt und nach OT-Zugabe keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Parametern festgestellt wurden.

A TUR-P

Age (years)	PSA (ng/ml)	Prostate Volume (ml)	IPSS	Contractility NT2	Change of contractility by OT1
66	2.3	52	not available	7.0	+ 5.0
78	1.8	35	25	11.4	+ 3.6
54	0.6	30	8	7.0	+ 22.2
80	35.0	90	not available	8.9	+ 1.3
75	0.6	40	38	13.8	+ 3.2
87	13.3	120	not available	8.3	+ 4.2
68	9.8	154	15	11.6	+ 12.6
78	0.7	50	21	5.5	+ 5.1
64	3.4	48	not available	10.5	+ 2.5
63	16.4	156	not available	13.4	+ 2.6
70	3.7	77	24	10.0	+ 4.3
66	4.9	52	not available	10.2	+ 2.4
58	1.0	40	5	7.7	+ 1.8
65	12.2	85	not available	8.6	+ 6.3
73	2.7	40	not available	6.5	+ 7.7
80	1.5	50	not available	1.7	+ 1.2
60	not available	40	not available	4.8	+ 3.3
65	2.3	76	not available	7.7	+ 6.9

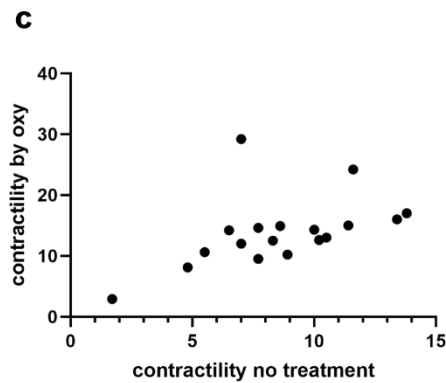
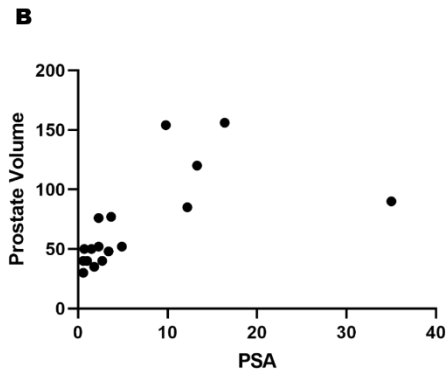


Abbildung 29: Korrelation TUR-P. (Übernommen aus unserer Veröffentlichung, Bester et. al 2024)

A: Tabelle mit den Patientendaten, einschließlich Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen, IPSS und dem Prozentsatz aller Bewegungen von mehr als 2 Standardabweichungen ($SD > 2$) innerhalb des NT2-Abschnitts und der entsprechenden Veränderung von $SD > 2$ nach der anschließenden Oxytocin-Behandlung (OT1).

B: Der PSA-Wert der Patienten und das Prostatavolumen korrelierten positiv ($n=17$, $p < 0,0001$, $r=0,84$).

C: Die Kontraktilität im NT2-Bereich und die Veränderung der Kontraktilität durch OT1 korrelierten positiv ($n=18$, $p < 0,01$, $r=0,63$).

4.2.3 Vergleich des Drüsenanteils im Prostatagewebe von TUR-P und Radikaler Prostatektomie sowie die Korrelation des Drüsenanteils mit klinischen Daten

Hierzu wurde das Gewebe nach dem Filmen histologisch aufbereitet. Mithilfe des Programms ImageJ / Fiji konnte der Drüsenanteil in Azan-Schnitten der Proben bestimmt werden (Abbildung 30, 31).

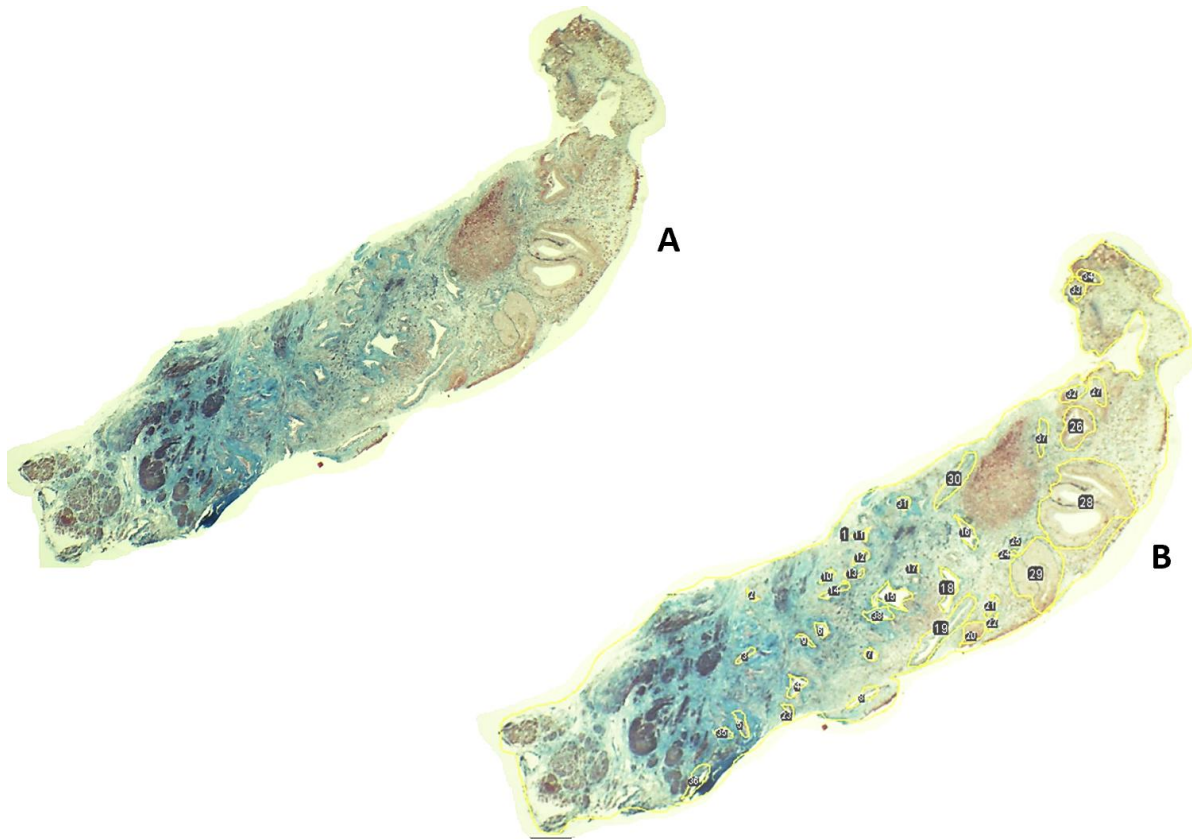


Abbildung 30: Azanfärbung und Berechnung des Drüsenanteils in TUR-P-Gewebe

A: Azanfärbung eines TUR-P-Präparats

B: Derselbe Azan-Schnitt mit Markierung der Außengrenzen (gelbe Linie) der sichtbaren Drüsenanschnitte und deren Nummerierung sowie die Markierung der Außengrenzen des gesamten Schnittes (äußere gelbe Linie).

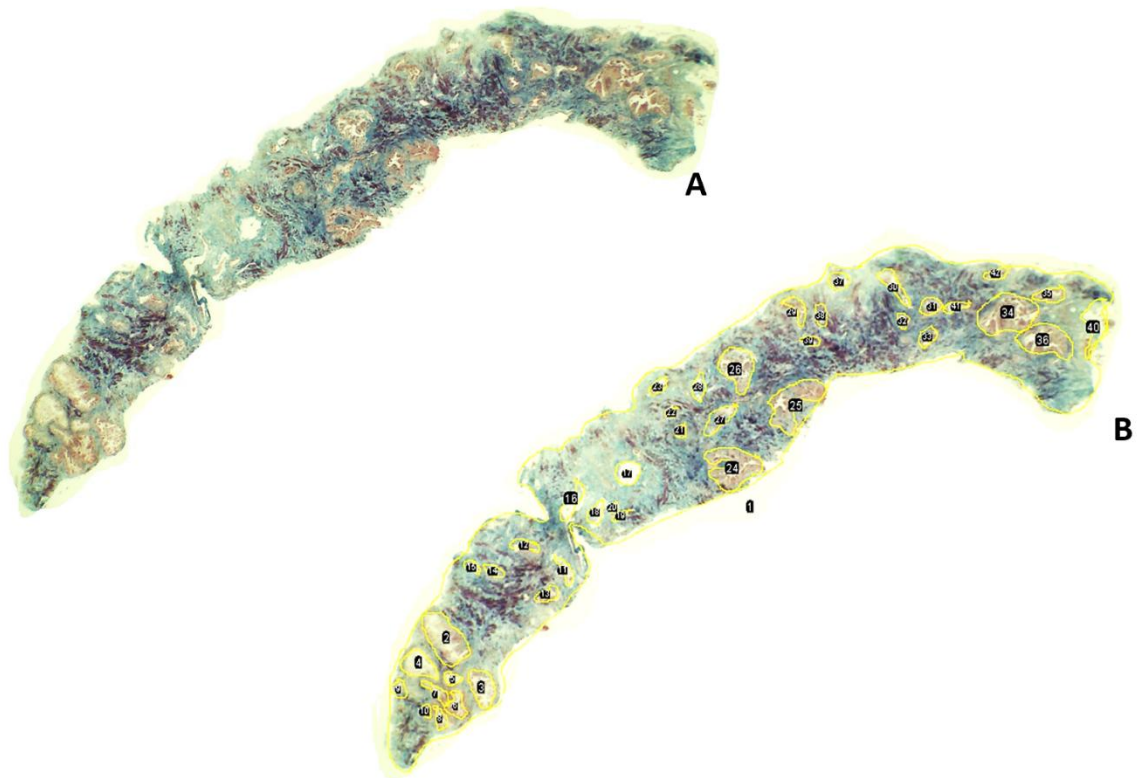


Abbildung 31: Azanfärbung und Berechnung des Drüsenanteils in Prostatektomie-Gewebe

A: Azanfärbung eines Präparats einer Radikalen Prostatektomie

B: Derselbe Azan-Schnitt mit Markierung der Außengrenzen (gelbe Linie) der sichtbaren Drüsenanschnitte und deren Nummerierung sowie die Markierung der Außengrenzen des gesamten Schnittes (äußere gelbe Linie).

Der Drüsenanteil unterschied sich signifikant zwischen TUR-P- und Prostatektomie-Gewebe. Der gemittelte Drüsenanteil bei der TUR-P Gruppe betrug 3,5 %, während der gemittelte Anteil der Drüsen bei der Prostatektomie bei 16 % lag (Abbildung 32).

Bei der TUR-P korrelierte der PSA-Wert positiv mit dem prozentualen Drüsenanteil im verwendeten Gewebe (Abbildung 33). Die Proben der Prostatektomie zeigten keine Korrelation mit dem prozentualen Drüsenanteil.

TUR-P	Prostatektomie
Drüsenanteil in Prozent	Drüsenanteil in Prozent
6	29
4	24
4	20
3	19
3	18
3	18
3	17
3	12
2	10
	5
	4

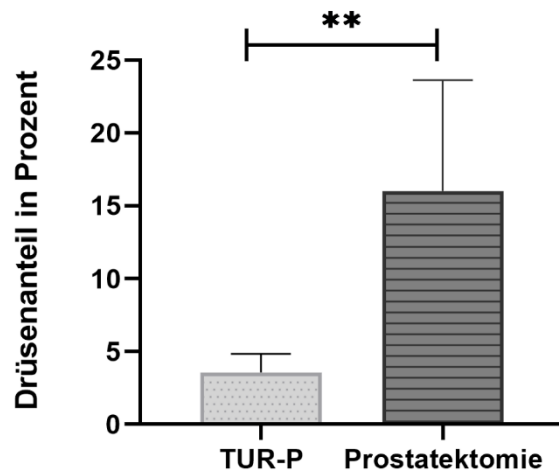


Abbildung 32: Ergebnisse der Auszählung des Drüsenanteils bei TUR-P- und Prostatektomie-Gewebe

Der prozentuale Drüsenanteil in dem untersuchten Prostatektomie-Gewebe war signifikant höher als in TUR-P-Gewebe ($p=0.0025$) (Prostatektomie: 16 % +/- 7,3 SD, TUR-P: 3,5 % +/- 1,25 SD).

TUR-P	
Drüsenanteil in %	PSA (mg/ml)
6	35
4	2,26
4	9,79
3	0,56
3	0,61
3	13,3
2	1,75

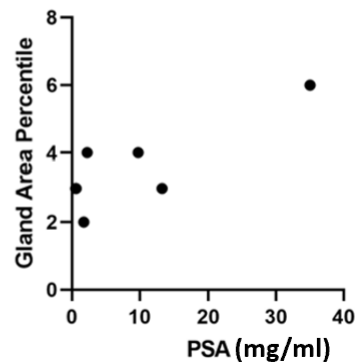


Abbildung 33: Korrelationen bei TUR-P-Gewebe

Bei der TUR-P korrelierte der PSA-Wert positiv mit dem prozentualen Drüsenanteil im verwendeten Gewebe ($n=7$, $p<0,05$, $r=0,8306$)

4.3 Effekte von Oxytocin und Atosiban auf die Kontraktionen der Rattenprostata

Bei der Auswertung der Rattendaten wurde die Methode von Mietens et. al. genutzt (Mietens et al. 2013), da die Muskulatur hierbei ringförmig um die Einzeldrüsen liegt und Kontraktionen gut abzubilden waren.

Es wurden die gleichen zwei Versuchsaufbauten genutzt wie beim humanen Gewebe.

4.3.1 Erster Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Oxytocin-Atosiban)

Beim ersten Ansatz (Abbildung 34, n=13) wurden nach unbehandelter Periode zunächst OT und anschließend AT zugegeben. Es konnte festgestellt werden, dass OT die Anzahl der Kontraktionen pro Zeit signifikant erhöhte (unbehandelt 0,98 +/- 0,45 Kontraktionen/Minute, bei Zugabe von OT 1,62 +/- 0,4 Kontraktionen/Minute). Anschließend reduzierte AT signifikant die Kontraktionsfrequenz (0,98 +/- 0,52 Kontraktionen/Minute) wieder etwa auf das Niveau vor den Behandlungen (AT zu NT ns).

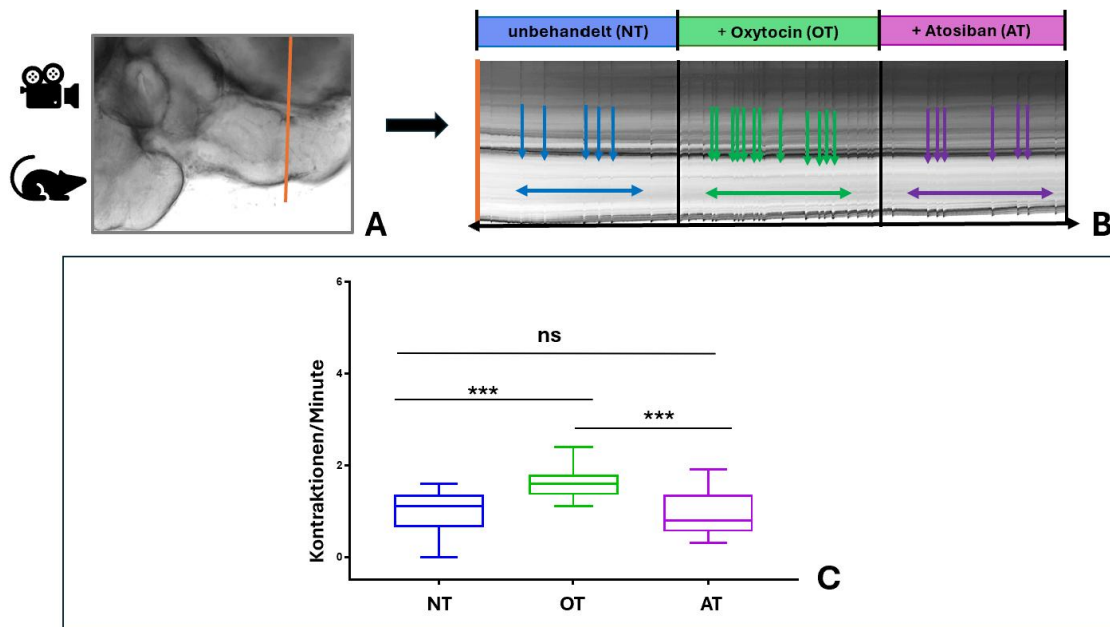


Abbildung 34: Effekte von Oxytocin und Atosiban in der Rattenprostata (erster Versuchsaufbau: Oxytocin vor Atosiban, Auswertung mittels Reslices)

A: Die ausgewählte ROI für die Kontraktionsbestimmung eines exemplarischen Gewebestückes einer Rattenprostata
B: Bei der Beobachtung dieser ROI über die Zeit (Reslice) erkennt man spontane Kontraktionen der Prostata (NT, blaue Pfeile), die Kontraktionen nach OT (grüne Pfeile) und nach AT (lila Pfeile).
C: OT-Gabe erhöhte signifikant die Kontraktionsfrequenz im Vergleich zu NT ($p=0,0001$). Nachfolgende AT-Gabe reduzierte signifikant die Kontraktionsfrequenz im Vergleich zu OT ($p<0,0001$) und war nicht signifikant unterschiedlich zu NT ($p\geq 0,05$) (n=13).

4.3.2 Zweiter Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Atosiban-Oxytocin)

Im zweiten Versuchsansatz (Abbildung 35, n=12) wurde nach der Periode ohne Behandlung (NT) zunächst AT zugegeben und danach OT. AT allein hatte keine Auswirkung auf die Kontraktionen pro Zeit (unbehandelt 1,48 +/- 0,81 Kontraktionen/Minute, bei Zugabe von AT 1,22 +/- 0,42 Kontraktionen/Minute). Eine

vorherige Gabe von AT verhinderte einen signifikanten Effekt von OT auf die Kontraktionsfrequenz (1,34 +/- 0,48 Kontraktionen/Minute).

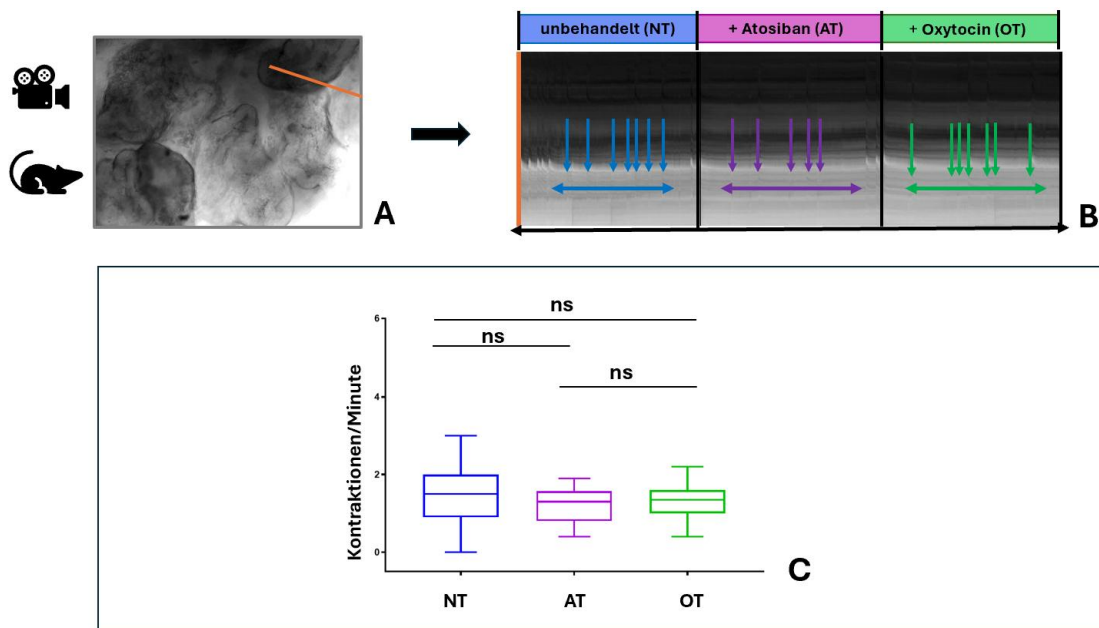


Abbildung 35: Effekte von Atosiban und Oxytocin in der Rattenprostata (zweiter Versuchsaufbau: Atosiban vor Oxytocin, Auswertung mittels Reslices)

A: Die ausgewählte ROI für die Kontraktionsbestimmung eines exemplarischen menschlichen Gewebestückes von radikaler Prostatektomie.

B: Bei der Beobachtung dieser ROI über die Zeit (Reslice) erkennt man spontane Kontraktionen der Prostata (NT, blaue Pfeile), die Kontraktionen nach AT (lila Pfeile) und nach OT (grüne Pfeile).

C: Auswertung der Kontraktionen von unbehandelt, nach AT- ($p \geq 0,05$) und anschließender OT-Gabe ($p \geq 0,05$) ergab keine signifikanten Unterschiede ($n=12$).

5. Diskussion

5.1 TUR-P versus Radikale Prostatektomie

Für unsere Live-Imaging-Versuche mit humanem Prostatagewebe erfolgte die Gewinnung der Proben durch zwei Operationen: Zum einen der TUR-P zum anderen der Radikalen Prostatektomie.

Zusammen mit den Ergebnissen zwei weiterer Doktorarbeiten aus der gleichen Arbeitsgruppe wurden insgesamt 44 TUR-P-Proben und 19 Prostatektomie-Proben gesammelt. Nach sorgfältiger Untersuchung und Prüfung der Vitalität wurden am Ende 18 der gesammelten TUR-P-Proben für die weitere Analyse verwendet. Von den gesammelten Proben der radikalen Prostatektomie wurden 17 verwendet.

Erstmals gelang ein direkter Vergleich der zwei Gewebekohorten der TUR-P und der Radikalen Prostatektomie. Im Vergleich zeigten sich Unterschiede in der Vitalität (nur 19 von 44 TUR-P Proben waren vital) sowie in der Reaktion des Gewebes auf die untersuchten Substanzen. Dabei war bei dem Prostatektomie-Gewebe sowohl die spontane Kontraktilität als auch der OT-Effekt signifikant stärker als beim TURP-Gewebe. Diese Unterschiede könnten durch mehrere Faktoren hervorgerufen sein:

Die Probenentnahmetechnik könnte eine wichtige Rolle für die Vitalität der Proben spielen. Bei der TUR-P wurde das Prostatagewebe während des Eingriffs unter Verwendung von Cauterisierung entnommen, was zu einer thermischen Schädigung des Gewebes führte. Im Gegensatz dazu erfolgte bei der Radikalen Prostatektomie die Probenentnahme durch Herausschneiden des Gewebes mit einem Skalpell, ohne dass eine thermische Schädigung durch Cauterisierung auftrat. Das Gewebe war daher weniger beschädigt.

Die Region der Probenentnahme könnte eine andere Erklärung für die Kontraktilitätsunterschiede sein. Bei der TUR-P erfolgte die Probenentnahme aus einer festgelegten Region, der Transitionszone (Lokeshwar et al. 2019). Im Gegensatz dazu gab es bei der Prostatektomie keine feste Zone, aus der die Proben entnommen wurden, allerdings lagen die Entnahmestellen hierbei generell peripherer. Dies lässt sich auch daran erkennen, dass der Drüsenanteil im Durchschnitt bei der TUR-P-Gruppe bei 3,5 %

lag, während er bei der Prostatektomie-Gruppe bei 16 % lag. Es zeigten sich allerdings in keiner der zwei Gruppen eine Korrelation zwischen der Kontraktilität und des Drüsenanteils der Proben.

Auch die Vorbehandlung der Patienten könnte hier ein Faktor der Kontraktilitätsbeeinflussung des Gewebes sein. Die Mehrheit der TUR-P-Patienten verwendeten Medikamente zur Behandlung der BPH, meist sogar bis zum Tag der Operation. In einer Studie wurde festgestellt, dass nach einer Langzeitbehandlung mit Tamsulosin die Konzentrationen von freiem und gebundenem Tamsulosin im Prostatagewebe noch 4, 8, 24 und sogar 48 Stunden nach der Einnahme der letzten Tablette nachgewiesen werden konnten (Korstanje & Krauwinkel 2011). Da wir unsere Experimente direkt nach Erhalt des Gewebes aus der Operation durchführten, ist es denkbar, dass noch gewebegebundenes Tamsulosin vorhanden gewesen sein könnte, welches seine entspannenden und blockierenden Eigenschaften noch ex vivo ausübte. Hierzu würde passen, dass das TUR-P-Gewebe auch schlecht auf die Vitalitätskontrolle durch NA ansprach. Die Vitalitätskontrolle wurde deswegen in darauffolgenden Versuchen (mit Cligosiban) mit Kaliumchlorid durchgeführt, wobei das Gewebe dann immer eine eindeutige Reaktion zeigte.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Kohorten war der zeitliche Ablauf, so dass es bei Prostatektomie-Proben durch den Weg über die Pathologie zur Begutachtung des Prostatakarzinoms zu längeren Wartezeiten bis zum Versuch kam als bei TUR-P-Proben. Da die Prostatektomie-Proben sich aber als deutlich vitaler gezeigt hatten, scheint dies kein ausschlaggebender Faktor gewesen zu sein. Die längere Zeitspanne bis zur Untersuchung der Probe könnte durch den sorgfältigen Umgang mit dem Gewebe und die Erhaltung seiner Vitalität (durch Lagerung gekühlt und in Medium) ausgeglichen worden sein.

5.2 Nutzung von TUR-P-Gewebe

Zusätzlich zu unserem hochgradigen BPH-Gewebe der Prostata wäre es hilfreich gewesen zum einen „gesundes“ Prostatagewebe und zum anderen Gewebe im Anfangsstadium der BPH (noch medikamentös behandelbar) zu untersuchen und zu vergleichen. Dieses Gewebe steht allerdings nicht für experimentelle Versuche mit noch lebendem Gewebe zur Verfügung. Bei unseren Versuchen hatte sich gezeigt, dass TUR-

P-Gewebe deutlich weniger vital war als Prostatektomie-Gewebe. Auch Lee et al. beschrieben die physische Beschädigung des TUR-P-Gewebes (Lee et al. 2017), weswegen sie sich einzig für die Verwendung von Gewebe der Radikalen Prostatektomie entschieden. Es gibt Argumente für und gegen die Nutzung von TUR-P-Gewebe:

TUR-P ist eine häufig praktizierte Routine-OP, die es ermöglicht, schnell eine große Anzahl an Proben zu bekommen. Allerdings gab es einen hohen Ausschuss an nicht-vitalen Proben (ca. die Hälfte). Hierbei konnten wir beobachten, dass je größer die OP-Stücke, desto besser die Chance auf vitales Gewebe war. Die TUR-P-OP-Technik, bei der eine Drahtschlinge zum Ausschälen größerer Gewebestücke verwendet wird, wird zunehmend durch modernere Methoden wie Laserbehandlungen ersetzt (Herden et al. 2021), da diese oft mit weniger Nebenwirkungen einhergehen. Dies könnte künftig dazu führen, dass weniger oder gar kein Probenmaterial mehr verfügbar ist.

Ein interessanter Aspekt bei TUR-P-Gewebeproben ist die Möglichkeit, dass das Zielgewebe oft vor der Resektion mit Medikamenten behandelt wurde, wie zum Beispiel α -Blockern. Diese Vorbehandlung könnte Auswirkungen auf die Kontraktilität des Gewebes haben und daher interessante Informationen im Vergleich zu unbehandeltem Gewebe liefern. Leider war unsere Patientenkohorte zu klein, um Aussagen über eine mögliche Korrelation zwischen Vorbehandlungen und Kontraktilität zu ziehen. Allerdings zeigte sich, dass oftmals die Vitalitätskontrolle auf NA in den TUR-P-Proben nicht eindeutig war, wohingegen sie in den Prostatektomie-Proben oder unter Verwendung von KCl in TUR-P-Proben gut funktionierte.

Die Proben der Radikalen Prostatektomie stammten aus verschiedenen Bereichen der Prostata, einschließlich umliegendem gesunden Gewebes und potenziell von BPH betroffenen Bereichen, die jedoch keinen Tumor aufwiesen. Die fehlende Klarheit bezüglich der Lokalisation der Proben sowie dem Grad der BPH stellt eine Limitation für die Verwendung von Gewebe der Radikalen Prostatektomie dar und könnte auch der Grund sein, warum die Daten generell bei unseren Prostatektomie-Versuchen eine größere Streuung aufwiesen.

TUR-P-Gewebe ist das Ähnlichste zum eigentlichen Zielgewebe einer BPH-Therapie und so ein wertvolles Werkzeug in der medizinischen Forschung. Zu bedenken bei der

Auswertung der Ergebnisse mit TUR-P-Gewebe ist hierbei, dass die knotige Vergrößerung des Prostatagewebes bei der vorangeschrittenen BPH die kontraktile Eigenschaften der Proben beeinflusst haben könnte. Es könnte also auch sein, dass die gesehenen antagonistischen Effekte bei unseren TUR-P Versuchen, in einem Gewebe mit geringerem Grad der BPH, das somit vielleicht besser reagiert, dann auch stärker ausfallen würden.

Die Ergebnisse in dieser Doktorarbeit deuten darauf hin, dass trotz der anfänglichen Herausforderungen und Limitationen bei der Probengewinnung aus TUR-P-Operationen eine effektive Nutzung dieses interessanten Gewebes möglich ist, wenn bestimmte Kriterien zur Auswahl der Proben angewendet werden und wenn eine ausreichende Anzahl an Gewebeproben vorhanden ist.

5.3 Korrelationen

Bei den Prostatektomie-Proben korrelierte das Alter sowohl mit dem PSA-Spiegel als auch mit dem Prostatavolumen positiv. Dies macht Sinn und deckte sich mit früheren Arbeiten, da mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit steigt, dass sowohl das Prostatavolumen als auch der PSA-Spiegel höher sind (Chung et al. 2006; Luboldt et al. 2007). Das liegt daran, dass die Prostata im Laufe des Lebens Veränderungen unterliegt. Zusätzlich können sich Zellen der Prostata mit dem Alter verändern und mehr PSA produzieren. Das Alter ist auch mit einem erhöhten Risiko für Prostataerkrankungen verbunden, die ebenfalls zu erhöhten PSA-Spiegeln beitragen können. Interessanterweise fanden wir bei der Untersuchung der Prostatektomie-Proben keine Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem Prostatavolumen, obwohl dies in der Literatur beschrieben ist (Babaian et al. 1992; Abotsi et al. 2022) und bei uns beide mit dem Alter korrelierten. Normalerweise sollte ein größeres Prostatavolumen mit höheren PSA-Spiegeln einhergehen, da mehr Zellen vorhanden sind, die PSA produzieren. Wir vermuten, dass diese fehlende Korrelation auf die geringe Anzahl von Proben in unserer Studie zurückzuführen ist. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Stichprobenanzahl könnten helfen, diese Beziehung genauer zu untersuchen.

In den TUR-P-Proben hingegen beobachteten wir eine positive Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem Prostatavolumen allerdings nicht zum Alter, obwohl Parallelen zu

den Prostatektomie-Proben erkennbar waren. (mehr Gewebe = höherer PSA-Wert, was Sinn ergibt).

Darüber hinaus stellten wir im TUR-P-Gewebe, allerdings nicht im Prostatektomie-Gewebe, eine positive Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem prozentualen Anteil der Drüsen im Versuchsgewebestück fest. Diese Erkenntnis ist schwierig zu bewerten, da das Versuchsgewebestück nur einen sehr geringen Teil des Prostatagesamtgewebes abbildet und je nach Entnahmestelle auch eine große Varianz aufweisen kann. Dennoch scheint es sinnvoll, dass ein höherer PSA-Wert auf einen höheren Drüsenanteil im Gewebe zurückzuführen ist.

Im Gegensatz zu den Prostatektomie-Proben zeigte sich in TUR-P-Proben eine positive Korrelation zwischen der Kontraktilität im NT-Abschnitt und der Kontraktilität nach OT-Zugabe. Diese Korrelation erscheint sehr sinnvoll und wäre eigentlich auch bei Prostatektomie-Gewebe zu erwarten gewesen. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnte sein, dass TUR-P-Gewebe immer aus derselben Prostatazone gewonnen wurde und daher eine ähnliche Kontraktilität aufwies, während Prostatektomie-Proben aus anderen Regionen (außerhalb des Tumors) gewonnen wurden und somit eine größere Varianz aufwiesen. Dies könnte generell der Grund sein, warum es bei den funktionellen- und histologischen Daten zu keinen Korrelationen bei Prostatektomie-Gewebe kam. Ein möglicher anderer Faktor der Kontraktilitätsbeeinflussung des Gewebes könnte die Vorbehandlung der Patienten sein, die bei uns als zu kleiner Untergruppe nicht ausgewertet wurde, aber bei größerer Fallzahl durchaus Korrelationen zur Kontraktilität aufzeigen könnte.

Daten unserer Arbeitsgruppe (Kügler et al. 2018) vermuteten bereits, dass im menschlichen Stomachgewebe (mit seinem hohen Anteil an glatten Muskelzellen um Drüsenstrukturen herum) die physiologische Rolle der spontanen Kontraktionen auch mit der Drüsenfunktion verbunden sein könnte. Bei uns zeigten sich allerdings in keiner der zwei Gruppen eine Korrelation zwischen der Kontraktilität und des Drüsenanteils der Proben.

Eventuell ist hierbei die Größe der untersuchten Kohorten nicht ausreichend groß gewesen, um Zusammenhänge zwischen Kontraktilität und Drüsenanteil zu erfassen. Ein erneuter Vergleich mit einer höheren Fallzahl wäre hier sinnvoll, um zu klären, ob es

wirklich keinen Zusammenhang zwischen Drüsenanteil bzw. im Umkehrschluss Stromaaanteil und Kontraktilität gibt.

Alle Proben unserer Patienten stammten von älteren Männern >54 Jahren. Es wurde beschrieben, dass die OTR-Expression mit dem Alter zunimmt (Herbert et al. 2007; Sendemir et al. 2008). Im Gegensatz zu Lee et al. (Lee et al. 2021) konnten wir allerdings in unserer Patientenkohorte weder in TUR-P noch in Prostatektomie-Proben eine Korrelation zwischen Kontraktilität und Alter sehen. Diese vermuten, dass die altersbedingten Unterschiede, die sie in ihren Studien gefunden haben, wahrscheinlich auf Veränderungen in der Expression des OTR in der Übergangszone der menschlichen Prostata zurückzuführen sind. Im Rattenmodell zeigte Badshah et al., dass ältere Ratten in Organbadstudien einen Trend zum Anstieg des Integralparameters zeigten, wenn die OT-Konzentration erhöht wurde, während keine Veränderungen bei Parametern wie Maximum und Frequenz beobachtet wurden. Im Gegensatz dazu zeigten junge Ratten in der Studie keine Veränderungen, wenn die OT-Konzentration erhöht wurde (Badshah et al. 2023). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Badshah et al. und einer früheren Studie von Gupta et al., die gar keinen OT-Effekt in der Rattenprostata sahen (Gupta et al. 2008; Badshah et al. 2023), beobachteten wir jedoch signifikante Änderungen in den Kontraktionen nach der Verabreichung von OT bei Ratten im Alter von 6 Wochen bis 3 Monate. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass diese Ergebnisse möglicherweise schwer zu vergleichen sind, da wir verschiedene Methoden zur Analyse verwendeten.

Obwohl der IPSS ein etabliertes Instrument zur Bewertung von Symptomen im Zusammenhang mit BPH ist und Hinweise auf das Ausmaß der Symptome liefert, konnten wir hier keine Korrelationen mit anderen Parametern feststellen. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer anderen Arbeit (Abotsi et al. 2022).

5.4 Kontraktionen

Sowohl bei TUR-P-Gewebe als auch bei Gewebe der Radikalen Prostatektomie konnten wir, mittels Live-Imaging, Spontankontraktionen und eine Änderung dieser bei Substanzzugabe feststellen.

In Organbadstudien wurde beschrieben, dass die spontanen, myogenen Kontraktionen im Prostatagewebe von Männern mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) hochreguliert seien (Lee et al. 2017; Chakrabarty et al. 2019).

In nur drei weiteren Studien wurde die Wirkung von Oxytocin (OT) auf die Kontraktilität der Prostata bei anderen Säugetieren untersucht. Zwei Organbadstudien zeigten eine zunehmende Wirkung von OT auf die Prostata von Hunden, Meerschweinchen und Ratten (Sharaf 1992; Bodanszky et al. 1992) während eine andere Organbadstudie keine Wirkung bei Kaninchen und Ratten feststellte (Gupta et al. 2008).

Unsere Arbeitsgruppe waren hierbei die ersten, die den Oxytocin-Signalweg in der Prostata mittels Live-imaging untersuchten und nun zusammenfassend basierend auf drei Doktorarbeiten publizierten (Bester et al. 2024).

In unserer Studie konnte die signifikant ansteigende OT-Wirkung sowohl bei den Proben der Prostatektomie als auch bei denen der TUR-P separat gezeigt werden.

Das von der Prostatektomie stammende Gewebe kontrahierte bereits während der "Nicht-Behandlung"-Phase stärker und die Reaktion auf OT fiel ebenfalls größer aus als bei von TUR-P stammenden Gewebe, was verschiedene Gründe haben könnte. Wir vermuten, dass es am wahrscheinlichsten eine Kombination aus Prostataregion der Entnahmestelle und die Probenentnahmemethode (Kauterisation bei TUR-P) liegt.

Leider stand für unsere Versuche kein gesundes Prostatagewebe oder Gewebe aus der Anfangsphase der BPH zur Verfügung, so dass keine Vergleiche zu der Kontraktilität oder den Substanzeffekten in diesen Geweben gezogen werden konnte. Das Fehlen eines gesunden Kontrollgewebes für den Vergleich mit den erkrankten Proben stellt eine Einschränkung dar, wobei wir gehofft hatten, hier Rückschlüsse vom Rattengewebe zu ziehen.

5.5 Ratte versus Mensch

In dieser vorliegenden Doktorarbeit wurden Experimente sowohl mit humanem Prostatagewebe als auch mit Rattenprostatagewebe durchgeführt in der Hoffnung Parallelen zu sehen und Rückschlüsse auf die Kontraktionen in gesundem Prostatagewebe ziehen zu können, das bei humanem Gewebe nicht zur Verfügung stand. Der Hund als Modell wäre aufgrund seiner größeren Ähnlichkeit zur humanen Prostata eigentlich die geeignetere Wahl gewesen. Allerdings wären die Kosten für die Tierhaltung erheblich

höher gewesen, und als höheres Wirbeltier wäre der Hund als Versuchstier nicht gut nutzbar gewesen.

Ein großer Unterschied der Prostata zwischen Mensch und Ratte, der bei dem Vergleich der Ergebnisse bedacht werden sollte, ist der Aufbau und die Lage der Prostata in Relation zur Urethra. Im Gegensatz zu Männern und Hunden, deren Prostata eine kompakte Struktur aufweist, besteht die Prostata von Ratten aus mehreren Lappen, die nicht durch Bindegewebe miteinander verbunden sind (Ginja et al. 2019). Somit fehlt hier das ausgeprägte Stroma der humanen Prostata, das maßgeblich an der Kontraktilität beteiligt ist. Außerdem liegt die Muskulatur Bandagen-artig um die einzelnen Drüsenendstücke der Rattenprostata (Kügler et al. 2018). Im Rattenmodell sind somit Kontraktionen der tubulären Strukturen der Prostatadrüse deutlich besser sichtbar und einfacher zu erfassen. Trotz dieser deutlichen Unterschiede zwischen Mensch- und Ratten-Prostata zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse in unseren Versuchen. Sowohl die Veränderungen von Oxytocin auf die spontanen Kontraktionen der Prostata als auch die Veränderungen nach Gabe von Atosiban zeigten die gleichen Ergebnisse. Ebenfalls hatte Atosiban in der Rattenprostata keinen signifikanten Effekt auf die spontanen Kontraktionen der Prostata und zeigte bei 3 von 12 Fällen auch einen agonistischen Effekt.

Die Ergebnisse legen nahe, dass das Rattenmodell trotz starker anatomischer Unterschiede eine effektive Möglichkeit bietet, physiologische Prozesse beim Menschen sowohl zu untersuchen als auch zu verstehen.

5.6 „Reslice-Methode“ versus „adaptierter Wiggle-Index“

Diese Dissertation verwendet vergleichend zwei Methoden zur Auswertung: Die "Reslice-Methode" und die "adaptierte Wiggle-Index-Methode".

Die Anwendung der „Reslice-Methode“ zur Bestimmung der Kontraktionsfrequenz funktioniert sehr gut, wenn die Muskulatur des Gewebes geordnet verläuft, wie z. B. ringförmig bei tubulösen Strukturen wie sie typischerweise in den meisten Nebenhodenabschnitten auftreten (Mietens et al. 2013) oder wie es auch hier bei den Drüsenschläuchen der Rattenprostata der Fall war. Es ist eine sehr schnelle Methode die Daten auszuwerten. Gerade bei peristaltischen oder sehr regelmäßigen Bewegungen

funktioniert der Reslice sehr gut. Verläuft die Muskulatur allerdings kreuz und quer wird es schwierig, objektiv einen Reslice zur Auswertung zu legen. Zudem ist es schwierig, im Reslice Aussagen über die Kontraktionsstärke (Amplitude) oder die Kontraktilität bei mehreren unkoordinierten, multidirektionalen Kontraktionen in einem Gewebe zu treffen, wie es beispielsweise beim menschlichen Prostatagewebe der Fall ist.

Der „adaptierte Wiggle-Index“ hingegen funktioniert über die Berechnung der Grauwerte und deren Veränderung im Gewebe, wodurch die größte Veränderung dunkles Gewebe zu hellem Hintergrund darstellt. Dadurch wird in der Auswertung der Kontraktilität vor allem die Amplitude, jedoch kaum die Frequenz berücksichtigt. Außerdem beansprucht die Auswertung mittels Wiggle-Index eine gute Rechenleistung des Computers da Hunderte Punkte ausgewertet werden, was auch deutlich länger dauert als die Reslice-Auswertung. Dafür werden aber Bewegungen des ganzen Gewebes erfasst ungeachtet von deren Ausrichtung. Außerdem erfolgt die Auswertung automatisiert und ermöglicht so eine völlig objektive Analyse der Daten. Der Wiggle-Index erfordert jedoch besondere Aufmerksamkeit bei der Aufnahme der Videos, da zwischen Gewebebewegungen und Flüssigkeits- oder Schwebeteilchenbewegungen oder aber auch Aufnahmefehler, wie Änderungen der Lichtintensität oder Tischrucklern nicht unterschieden werden kann. Dies zeigt, wie sensibel der Auswertungsalgorithmus ist. Der auf <https://doi.org/10.26180/13653614> frei verfügbare Open-Source-Code kann mit der Freeware Fiji zusammen von jedem benutzt werden. Die automatisch generierten Heatmaps sowie deren Filmversion, die die Bewegungen farbkodiert über den gesamten Bereich darstellen, helfen, Bewegungen zu lokalisieren. Zusammen mit den Originalbilderfolgen kann man so leicht kontrollieren, wo und was sich bewegt hat, und hat somit eine interne Kontrollmöglichkeit über die Richtigkeit der erfassten Bewegungen. Außerdem dienen sie als visuelle Stütze bei der Aufbereitung der Kontraktionsergebnisse. Ebenfalls beim Algorithmus eingebaut ist das Verfolgen jedes einzelnen der Hunderten von Datenpunkte über die Zeit in den verschiedenen Substanzzugaben. Daraus berechnet wird automatisch ein sogenannter Fold Change, der die Veränderung von einem zum anderen Abschnitt eines Experimentes wiedergibt und es einem so erlaubt die relativen Veränderungen eines Versuchsaufbaus mit einem anderen zu vergleichen.

Beide Methoden liefern allerdings keine Informationen über Muskelspannung, wobei es hierzu bereits einige Organbaduntersuchungen gab (Lee et al. 2021; Badshah et al. 2023).

5.7 Die Wirkung von Atosiban

Der Oxytocin Antagonist AT ist ein bereits etabliertes Medikament auf dem Gebiet der Geburtshilfe und wird dafür genutzt, Uteruskontraktionen zu reduzieren und so die Wehentätigkeit bei drohender Frühgeburt zu stoppen (Murphy Goodwin et al. 1995; Tsatsaris et al. 2004). AT hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil, es gibt keine bekannten fetalen und nur geringe maternale Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen (Schleußner 2017). Es ist jedoch nicht überall auf der Welt verfügbar und/oder zugelassen und es ist sehr kostenintensiv (van Vliet et al. 2016).

Da sich die Ergebnisse der Versuchsreihe mit Prostatagewebe von der Ratte mit den Ergebnissen im Menschen deckten und Unterschiede vorher bereits diskutiert wurden, wird im Folgenden nur Bezug auf die im Menschen durchgeführten Versuche genommen.

5.7.1 Erster Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Oxytocin-Atosiban)

Bei der ersten Methode (Auswertung mittels „Reslice“) reduzierte AT in beiden Gewebeproben signifikant die Kontraktionsfrequenz wieder auf das Niveau der Spontankontraktionen.

Bei der zweiten Methode („adaptierter Wiggle-Index“) zeigte sich im OT-behandelten Prostatagewebe eine signifikant abnehmende Wirkung von AT auf die Kontraktilität in den durch Prostatektomie gewonnenen, jedoch nicht in denen durch TUR-P gewonnenen Proben.

Warum bei TUR-P-Gewebe in der ersten Auswertmethode Signifikanzen erreicht wurden, die in der zweiten Auswertmethode nicht gesehen wurden, erklären wir uns größtenteils durch die unterschiedliche ROI im Gewebe (Linie versus gesamtes Gewebe) und die Eigenschaften des humanen Prostatagewebes, wo Kontraktionen multidirektional verlaufen. Für die Reslice-Auswertung wurde in der Regel eine stark kontrahierende Stelle ausgewählt, die die Kontraktilität des gesamten Gewebes wahrscheinlich etwas verzerrt (verbessert) darstellt. Detaillierte Unterschiede der beiden Methode sind im vorangegangenen Diskussionskapitel gegenübergestellt.

5.7.2 Zweiter Versuchsaufbau (Reihenfolge: No treatment-Atosiban-Oxytocin)

Bei der ersten Methode hatte AT allein keine Auswirkung auf die spontanen Kontraktionen von TUR-P, Radikaler Prostatektomie und in der Rattenprostata. Bei darauffolgender Gabe von OT zeigte sich kein signifikanter OT-Effekt mehr.

Bei der zweiten Methode hatte AT ebenfalls alleine keine Auswirkung auf die spontanen Kontraktionen von TUR-P und/oder Radikaler Prostatektomie. Bei darauffolgender Gabe von OT kam es bei TUR-P zu keinem signifikanten OT-Effekt. In Prostatektomie-Proben hingegen, kam es immer noch zu einem signifikanten OT-Effekt, der allerdings signifikant geringer war als ohne AT-Vorbehandlung. Dies deutet darauf hin, dass AT die OT-induzierten Kontraktionen reduzieren konnte, jedoch nicht genug, um eine vollständige Blockierung zu bewirken. Dass es keinen Effekt in den TUR-P-Proben gab, erklären wir uns durch die geringere Vitalität des Gewebes, also nicht als vollständigen Blockungs-Effekt von AT.

Darüber hinaus schienen die Kontraktionen während der AT-Periode nicht stabil zu sein. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Kontraktilität vom Beginn (AT1) zum Ende (AT2) der AT-Periode, was eine Erklärung für das Fehlen eines vollständigen Blockierungseffekts sein könnte.

Warum AT einen signifikanten Effekt von OT bei der ersten Methode verhinderte, bei der zweiten Methode jedoch bei den Prostatektomie-Proben nur einen signifikant geringeren OT-Effekt bewirkte, erklären wir uns durch die unterschiedliche Analyse der Proben. Bei der Reslice-Methode wählt man eine Stelle aus, die gut kontrahiert und projiziert diese auf das gesamte Gewebe. Durch die multidirektionalen Bewegungen ist es schwierig objektiv eine Auswahl zu treffen. Das Ergebnis der Reslice-Methode ist zum einen durch die Auswahl der gewählten Stelle, zum anderen durch Zufall bedingt. Trotz der besseren Ergebnisse in der ersten Methode kann man auch hier agonistische Effekte von Atosiban verzeichnen (s. Kapitel paradoxer Atosiban-Effekt).

Die Dosierung von AT zur Behandlung vorzeitiger Wehen beträgt maximal 600 ng/ml im Plasma, was 0,6 μ M AT entspricht (Murphy Goodwin et al. 1995). In Organbadexperimenten zeigten Lee et al., dass die Verabreichung einer Konzentration von 300 nM AT die Basalspannung, Amplitude und Häufigkeit spontaner Kontraktionen

von nicht stimuliertem humanem Prostatagewebe reduzierte. Die hier in dieser Studie verwendeten höheren Konzentrationen (basierend auf Vorversuchen) wurden gewählt, um eine maximale entspannende Wirkung zu demonstrieren, die mit Oxytocin-Antagonisten erreicht werden kann. Trotzdem hatte AT keinen Effekt auf die spontanen Kontraktionen der Prostata in unseren Experimenten und auch die OT-blockierende Wirkung war nicht überzeugend.

5.7.3 Paradoxe Atosiban-Effekt

Unabhängig vom Gewebetyp (Ratte, Mensch, TUR-P oder Prostatektomie) und unabhängig von der Auswertmethode („Reslice-Methode oder „adaptierter Wiggle-Index“) zeigte AT einen paradoxen Effekt.

AT zeigte bei der ersten Methode in 4/7 der TUR-P-Proben, 4/11 der Prostatektomie-Proben und auch in 1/4 der Rattenprostataprobe einen agonistischen Effekt auf die spontanen Kontraktionen der Prostata.

Bei der zweiten Methode („adaptierter Wiggle-Index“) zeigte sich ebenfalls in 3/7 der TUR-P-Proben sowie 4/11 der Prostatektomie-Proben ein agonistischer Effekt auf die spontanen Kontraktionen der Prostata. Außerdem zeigten 2/7 der TUR-P-Proben und 2/11 der Prostatektomie-Proben einen agonistischen Effekt von AT nach vorheriger Gabe von OT.

Anstatt also zuverlässig als Antagonist zu wirken, wofür es in Europa zur Verhinderung von vorzeitigen Wehen zugelassen ist, hatte es manchmal eine verstärkende kontraktile Wirkung. Dies könnte der Grund dafür sein, dass sich AT in manchen klinischen Studien als unwirksam erwiesen hat (Romero et al. 2000) und in den Vereinigten Staaten von Amerika nicht zur Behandlung von vorzeitigen Wehen zugelassen ist. Reversi und Kollegen, die die Oxytocin-Signalübertragung in menschlichen Myometriumzellen untersuchten, spekulierten aufgrund ihrer Experimente, dass AT zu einer einseitigen Aktivierung der Gi-Untereinheit des OTR führen könnte (Reversi et al. 2005). Diese Untereinheit, die normalerweise mit antiproliferativen Effekten in Verbindung gebracht wird (Lerman et al. 2018), aktiviert die PLC- β , die die Bildung der Botenstoffe IP3 und DAG katalysieren könnte, die zu Kontraktionen der glatten Muskulatur führen könnte. Aufgrund dieser Tatsache und unseren Ergebnissen, vermuten wir, dass AT eine abnehmende kontraktile Wirkung hat, wenn es kompetitiv an die Gq-Untereinheit bindet, während es eine zunehmende kontraktile Wirkung hat, wenn es an die Gi-Untereinheit

bindet (Bester et al. 2024). Zu bedenken ist aber auch, dass AT nur eine moderate Bindungsaffinität für den menschlichen Oxytocin Rezeptor, aber eine hohe Bindungsaffinitäten für den Arginin-Vasopressin V1A Rezeptor (Akerlund et al. 1999). So könnten vielleicht diese ambivalenten Effekte (gerade wegen der hohen Dosierung von AT) auch mit Wirkungen über den Arginin-Vasopressin V1A Rezeptor zusammenhängen.

Weiterhin gab es einen signifikanten Anstieg der Kontraktilität vom Beginn (AT1) zum Ende (AT2) der AT-Periode (Abb 28), was auf eine kurze Wirkung von AT hindeutet und auch eine Erklärung für das Fehlen eines vollständigen Blockierungseffekts von AT sein könnte. Als Peptid in der Geburtshilfe ist zwar bekannt, dass es eine kurze Halbwertszeit hat, allerdings sollte dies ex vivo keine Rolle spielen. Bei den Zugaben wurden die Substanzen jedoch sukzessive zugefügt, wodurch Oxytocin kompetitiv mit AT am Rezeptor agieren könnte. Außerdem könnten auch andere Interaktionen wie das Vorhandensein von Oxytocinasen erklären, warum AT nicht lange wirkt. Dabei ist aber hervorzuheben, dass OT eine recht stabile Wirkung über den Gesamtaufnahmezeitraum gezeigt hat. Da sich die zwei Peptide sehr ähnlich sind, wäre somit auch ein ähnlicheres Wirkungsprofil zu erwarten gewesen.

5.8 Oxytocin-Antagonisten als BPH-Therapeutika

Die Gesamtbetrachtung der Ergebnisse legt nahe, dass AT, trotz teils signifikant relaxierenden Wirkungen, aufgrund seiner ambivalenten Wirkung und seiner kurzen Halbwertszeit eine herausfordernde Therapieoption bei der Behandlung der BPH darstellen würde und somit eher ungeeignet scheint. Die unterschiedlichen Reaktionen des Prostatagewebes auf AT von einer Hemmung bis hin zu einer Verstärkung der Kontraktionen, sowie die kurze Wirkdauer des Medikaments, machen seine Anwendung komplex und möglicherweise unvorhersehbar. Der OT-Signalweg selber scheint jedoch eine wichtige Rolle in der Prostata zu spielen und andere OT-Antagonisten mit besserem Wirkprofil könnten hier auch einen guten Ansatz für eine neue Linie von BPH-Therapeutika liefern. Um unter anderem die Notwendigkeit der intravenösen Anwendung von AT zu umgehen, wurden die neuartigen kompetitiven OTR-Antagonisten Barusiban und Nolasiban entwickelt, die subkutan (Barusiban) oder oral (Nolasiban) verabreicht werden können (Reinheimer et al. 2005; Craciunas et al. 2021). Zudem haben beide

Wirkstoffe den Vorteil einer höheren Selektivität für Oxytocinrezeptoren als AT, einer deutlich längeren Halbwertszeit (Nolasiban 12 h) und einer guten Verträglichkeit (Griesinger et al. 2021). Auch Cligosiban (in paralleler Doktorarbeit untersucht) ist ein oral verfügbares Non-Peptid, das hochselektiv für den OTR ist. Gerade da Atosiban allerdings eine ambivalente Wirkung und anti-proliferative Effekte in Myometriumszellen gezeigt hat (Cassoni et al. 1996) und Proliferation bei BPH eine große Rolle spielt, wäre es interessant, in künftigen Studien den proliferativen Effekt von AT im Prostatagewebe zu untersuchen.

6. Zusammenfassung

Das Wissen über die Wirkung des Hormons Oxytocin in der Prostata ist gering und damit auch das von bereits bekannten Inhibitoren wie dem in der Geburtshilfe etablierten Medikament Atosiban. Dort wirkt es auf die glatten Muskelzellen des Uterus kontraktionshemmend. Übergeordnetes Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung, ob Atosiban auch von Nutzen bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) mit ihrem Mehr an glatten Muskelzellen und dem erhöhten Muskeltonus sein könnte. In dieser Arbeit wurde der Effekt des Oxytocin-Antagonisten Atosiban auf die spontane und Oxytocin-induzierte Kontraktilität der Prostata mittels Live-Imaging-Verfahren bei Mensch und Ratte analysiert. Humanes Prostatagewebe von TUR-P und Radikaler Prostatektomie wurde mit zwei verschiedenen Methoden untersucht. Die „Reslice-Methode“ visualisierte präzise Kontraktionsmuster an einzelnen Stellen (Regions of interest, ROIs) im Gewebe, während der „adaptierte Wiggle-Index“ eine Gesamtanalyse des Gewebes ermöglichte. Zusätzlich wurden wichtige klinische Daten wie Alter, Prostatavolumen, PSA-Wert und IPSS erhoben und mit den funktionellen sowie histologischen Ergebnissen verglichen, um mögliche Korrelationen aufzuzeigen. Bei allen Proben von Mensch und Ratte erhöhte Oxytocin die spontane Kontraktilität. Atosiban zeigte eine signifikante hemmende Wirkung im Oxytocin-behandelten Prostatagewebe von TUR-P, Radikaler Prostatektomie und Rattengewebe bei Untersuchung einzelner ROIs mit der „Reslice-Methode“. Bei Bewertung der gesamten humanen Probe durch den adaptierten Wiggle-Index war der Atosiban-Effekt im Oxytocin-behandelten Prostatektomie-Gewebe (karzinomfrei) zu finden, aber nicht in den durch TUR-P gewonnenen BPH-Proben. Im Atosiban-vorbehandelten Prostatagewebe von Mensch und Ratte fehlte die Oxytocin-Wirkung. Lediglich bei den Prostatektomieproben unter Nutzung des Wiggle-Index zeigte Oxytocin noch eine signifikante Steigerung im zuvor Atosiban-behandelten Prostatagewebe.

Insgesamt zeigten sich die Atosiban-Effekte schnell, waren aber nur von kurzer Dauer. Bei einigen Proben von Mensch und Ratte konnten wir auch entgegengesetzte Wirkungen nach Zugabe von Atosiban feststellen. Sowohl die spontane Kontraktilität des Gewebes als auch die stimulierende Wirkung von Oxytocin waren in Proben aus Radikaler Prostatektomie im Vergleich zu TUR-P-Proben signifikant stärker ausgeprägt.

Anhand der klinischen Daten konnten wir zeigen, dass bei den Prostatektomie-Proben das Alter sowohl mit dem PSA-Spiegel als auch mit dem Prostatavolumen positiv korrelierte. In den TUR-P-Proben beobachteten wir eine positive Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem Prostatavolumen allerdings nicht zum Alter. Darüber hinaus stellten wir im TUR-P-Gewebe, allerdings nicht im Prostatektomie-Gewebe, eine positive Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem prozentualen Anteil der Drüsen im Versuchsgewebestück fest.

Generell könnte der Oxytocin-Signalweg eine interessante Alternative zu bereits existenten, aber nebenwirkungsbehafteten BPH-Therapien darstellen. Die Gesamtbetrachtung der Ergebnisse legt allerdings nahe, dass Atosiban aufgrund seiner paradoxen Wirkung in Einzelfällen und seiner kurzen Halbwertszeit eine herausfordernde Therapieoption bei der Behandlung der BPH darstellen würde. Jedoch könnten andere, potentere Oxytocin-Antagonisten hier vielversprechend sein. Vor dem Hintergrund, dass Atosiban in Mammakarzinomzellen eine antiproliferative Wirkung hat, könnte es lohnenswert sein, den proliferativen Effekt von Atosiban auch im Prostatagewebe zu untersuchen.

7. Summary

There is little knowledge about the effect of the hormone oxytocin in the prostate and therefore also about known inhibitors such as the drug atosiban, which is well established in obstetrics. There it has a contraction-inhibiting effect on the smooth muscle cells of the uterus. Overarching goal of this study is to examine whether atosiban could also be of benefit in benign prostatic hyperplasia (BPH) showing an increased number and tone of smooth muscle cells. In this study, the effect of the oxytocin antagonist atosiban on spontaneous and oxytocin-induced prostate contractility was analyzed using live-imaging techniques in humans and rats. Human prostate tissue from TUR-P and radical prostatectomy was analyzed using two different methods, the “reslice-method” visualized precise contraction patterns at individual points (regions of interest, ROIs) in the tissue, while the “adapted-wiggle-index” enabled an overall analysis of the tissue. In addition, important clinical data such as age, prostate volume, PSA value and IPSS were collected and compared together with the functional and histological results in order to identify possible correlations.

Oxytocin increased spontaneous contractility in all human and rat samples. Atosiban showed a significant inhibitory effect in oxytocin-treated prostate tissue from TUR-P, radical prostatectomy and rat tissue when individual ROIs were examined using the “reslice method”. When the entire human sample was evaluated by the adapted Wiggle-index, an atosiban effect was found in the oxytocin-treated prostatectomy tissue (cancer-free), but not in the BPH samples obtained by TUR-P. The oxytocin effect was absent in atosiban-pretreated prostate tissue from humans and rats. Only in the prostatectomy samples using the wiggle index oxytocin still show a significant increase in atosiban pretreated prostate tissue. Overall, the atosiban effects appeared quickly, but were short-lived. In single human and rat samples, we also observed opposite effects after the addition of atosiban. Both the spontaneous contractility of the tissue and the stimulating effect of oxytocin were significantly more pronounced in prostatectomy compared to TUR-P samples. Regarding the clinical data, we were able to show that in prostatectomy samples, PSA levels correlated positively with both age and prostate volume. In TUR-P samples, we observed a positive correlation between PSA level and prostate volume, but not with age. Furthermore, in TUR-P tissue, but not in prostatectomy tissue, we observed

a positive correlation between the PSA level and the percentage of glands in the experimental tissue sample.

In general, the oxytocin pathway could develop to an interesting alternative to existing BPH therapies that are often associated with side effects. Atosiban itself would represent a challenging therapeutic option in the treatment of BPH due to its paradox effects in single cases and its short half-life. However, other, more potent oxytocin antagonists could be promising. Since atosiban was shown to have an antiproliferative effect in breast cancer cells, it might be worthwhile to investigate the proliferative effect of atosiban in prostate tissue as well.

8. Abkürzungsverzeichnis

5-ARIs	5 α -Reduktase-Inhibitoren
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Arginin-Vasopressin
AT	Atosiban
V2R	AVP-Rezeptor Typ 2
BPE	Benign Prostatic Enlargement
BPO	Benign Prostatic Obstruction
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BOO	Bladder outlet obstruction
IP3	Inositol-1,4,5-Trisphosphat
CaMP	Ca ²⁺ -Calmodulin-Komplex
DAG	Diacylglycerol
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
DHT	Dihydrotestosteron
5AR	5-Alpha-Reduktase
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
GPCRs	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
HDL	High Density Lipoprotein
IPSS- Score	International Prostate Symptom Score
KGF	Keratinozyten-Wachstumsfaktor
LUTS	Lower urinary tract symptoms
MEM	Minimal essential Medium“
MLCK	Myosin-leichte-Ketten-Kinase
MLCP	Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase
NT	No treatment
OT	Oxytocin
OTR	Oxytocin-Rezeptor
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PDE-5-Inhibitoren	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
PLC- β .	Phospholipase C

PAP	Prostata-spezifische saure Phosphatase
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
ROIs	Regionen von Interesse
SD	Standardabweichung der Mittelwerte
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TUMT	Transurethrale Mikrowellentherapie
TUNA	Transurethrale Nadel-Ablation der Prostata
TRUS	Transrektaler Ultraschall
IGFs	Insulinähnliche Wachstumsfaktoren
cAMP	Zyklische Adenosinmonophosphat
cGMP	Zyklischen Guanosinmonophosphat
α -Blocker	α 1-Adrenozeptor-Antagonisten

9. Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

Abotsi E, Adanu KK, Bansah EC (2022) Serum prostate specific antigen is a good indicator of prostatic volume in men with benign prostatic hyperplasia. *African journal of primary health care & family medicine* 14: e1-e6.

Abrams P (2008) Benign prostatic hyperplasia: The term BPH is misused. *BMJ* 336: 405.

Akerlund M, Bossmar T, Brouard R, Kostrzevska A, Laudanski T, Lemancewicz A, Gal CS-L, Steinwall M (1999) Receptor binding of oxytocin and vasopressin antagonists and inhibitory effects on isolated myometrium from preterm and term pregnant women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 106: 1047–1053.

Ali AA, Sayed AK, El Sherif L, Loutfi GO, Ahmed AMM, Mohamed HB, Anwar AT, Taha AS, Yahia RM, Elgebaly A, Abdel-Daim MM (2019) Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 145: 139–148.

Allen BG, Walsh MP (1994) The biochemical basis of the regulation of smooth-muscle contraction. *Trends in Biochemical Sciences* 19: 362–368.

Assinder, S.J. and Nicholson, H.D. Effects of steroids on oxytocin secretion by the human prostate in vitro. *International Journal of Andrology*, 27: 12-18.
doi:10.1111/j.1365-2605.2004.00439.x: 12-18.

Assinder, S.J. and Nicholson, H.D. (2008) Oxytocin increases 5 α -reductase activity of human prostate epithelial cells, but not stromal cells. *Prostate*: 115–121.

Assinder, S.J. and Nicholson, H.D., Johnson C, King K, Nicholson H (2004) Regulation of 5 α -Reductase Isoforms by Oxytocin in the Rat Ventral Prostate. *Endocrinology* 145: 5767–5773.

Assinder, S.J. and Nicholson, H.D., Nicholson H (2004) Effects of steroids on oxytocin secretion by the human prostate in vitro. *International journal of andrology* 27: 12–18.

Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Ramirez EI (1992) The Distribution of Prostate Specific Antigen in Men Without Clinical or Pathological Evidence of Prostate Cancer: Relationship to Gland Volume and Age. *Journal of Urology* 147: 837–840.

Bach T, Bschleipfer T, Muschter R (2013) Operative Therapie der benignen Prostatahyperplasie. *Der Urologe* 52: 345–349.

Bach T, Heitz M, Bruns T (2020) Benign prostatic hyperplasia : New and treatment-relevant aspects from the DGU guidelines. *Der Urologe. Aug. A* 59: 544–549.

Badshah M, Ibrahim J, Su N, Whiley P, Whittaker M, Exintaris B (2023) The Effects of Age on Prostatic Responses to Oxytocin and the Effects of Antagonists. *Biomedicines* 11.

Barberis C., Mouillac B., Durroux T. (1998) [14796805 - *Journal of Endocrinology*] Structural bases of vasopressin_oxytocin receptor function. *Journal of Endocrinology* 156: 223–229.

Barry MJ, Fowler FJ, JR, O'leary MP, Bruskewitz R, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT (1992) The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *Journal of Urology* 148: 1549-57; discussion 1564.

Barry MJ, Fowler FJ, JR, O'leary MP, Bruskewitz R, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett ATK (2017) The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Urology* 197: S189-S197.

Baumgart E, Deger S, Jung K, Lein M, Loening SA, Schnorr D (2001) Vergleichende Einschätzung der diagnostischen Aussagekraft der Kenngrößen freies PSA, Alpha1-Antichymotrypsin-PSA und komplexiertes PSA in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*: 7–14.

Berry SJ, Coffey DS, Walsh P, Ewing LL (1984) The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *Journal of Urology* 132: 474–479.

Bester B, Koslowa K, Gronau A-C, Mietens A, Nowell C, Whittaker MR, Pilatz A, Wagenlehner F, Exintaris B, Middendorff R (2024) The oxytocin antagonist cligosiban reduces human prostate contractility: Implications for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *British journal of pharmacology*.

- Blaivas JG (1996) Obstructive uropathy in the male. *The Urologic clinics of North America* 23: 373–384.
- Blandy JP (2019) *Blandy's urology*. Third edition John Wiley & Sons, Hoboken NJ.
- Bodanzsky M, Sharaf H, Roy JB, Said SI (1992) Contractile activity of vasotocin, oxytocin, and vasopressin on mammalian prostate. *European Journal of Pharmacology* 216: 311–313.
- Bostwick DG (1994) Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 102: S31-7.
- Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG (2001) Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 58: 717–722.
- Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Schifman R, Gaines JA (1989) Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol* 92: 760–764.
- Busnelli M, Rimoldi V, Viganò P, Persani L, Di Blasio AM, Chini B (2010) Oxytocin-induced cell growth proliferation in human myometrial cells and leiomyomas. *Fertility and Sterility* 94: 1869–1874.
- Caine M (1986) The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Journal of Urology* 136: 1–4.
- Carson C, Rittmaster R (2003) The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 61: 2–7.
- Cassoni P, Sapino A, Negro F, Bussolati G (1994) Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. *Virchows Archiv* 425: 467–472.
- Cassoni P, Sapino A, Papotti M, Bussolati G (1996) Oxytocin and oxytocin-analogue F314 inhibit cell proliferation and tumor growth of rat and mouse mammary carcinomas. *Int. J. Cancer* 66: 817–820.
- Catalona WJ, Smith DS (1994) Comparison of different serum prostate specific antigen measures for early prostate cancer detection. *Cancer* 74: 1516–1518.

Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB (1995) Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 274: 1214–1220.

Chakrabarty B, Lee S, Exintaris B (2019) Generation and Regulation of Spontaneous Contractions in the Prostate. *Advances in experimental medicine and biology* 1124: 195–215.

Chatterjee O, Patil K, Sahu A, Gopalakrishnan L, Mol P, Advani J, Mukherjee S, Christopher R, Prasad TSK (2016) An overview of the oxytocin-oxytocin receptor signaling network. *J Cell Commun Signal* 10: 355–360.

Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H (1993) Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *Journal of Urology* 150: 100–105.

Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, Laor L, Hossack T, Woo HH, Te AE, Kaplan SA (2016) Benign prostatic hyperplasia. *Nature Reviews Disease Primers* 2: 16031.

Chung BH, HONG SJ, Cho JS, Seong DH (2006) Relationship between serum prostate-specific antigen and prostate volume in Korean men with benign prostatic hyperplasia: a multicentre study. *BJU international* 97: 742–746.

Cindolo L, Pirozzi L, Sountoulides P, Fanizza C, Romero M, Castellan P, Antonelli A, Simeone C, Tubaro A, Nunzio C de, Schips L (2015) Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? *BMC Urology* 15: 96.

Cox A, Jefferies M, Persad R (2019a). In: Aboumarzouk O, Blandy JP (Hrsg.) *Blandy's urology* 516–517. Third edition John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.

Cox A, Jefferies M, Persad R (2019b) Prostate Structure and Function. In: Aboumarzouk O, Blandy JP (Hrsg.) *Blandy's urology* 511–520. Third edition John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.

Cox A, Jefferies M, Persad R (2019c) Prostate Structure and Function. In: Aboumarzouk O, Blandy JP (Hrsg.) *Blandy's urology* 518. Third edition John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.

Craciunas L, Tsampras N, Kollmann M, Raine-Fenning N, Choudhary M (2021) Oxytocin antagonists for assisted reproduction. The Cochrane database of systematic reviews 9: CD012375.

Demirel I, Ozer AB, Bayar MK, Erhan OL (2012) TURP syndrome and severe hyponatremia under general anaesthesia. *BMJ Case Reports* 2012: bcr-2012-006899.

Denecke S, Nowell C, Fournier-Level A, Perry T, Batterham P (2015) The Wiggle Index: An Open Source Bioassay to Assess Sub-Lethal Insecticide Response in *Drosophila melanogaster*. *PLOS ONE* 10: e0145051.

Dettmeyer R, Schmidt P, Grellner W, Madea B (1999) „Einschwemmungs-Syndrom“ (TUR-Syndrom) mit letalem Verlauf – morphologische und arztrechtliche Aspekte. *Rechtsmedizin* 10: 39–42.

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (2021) Prostatakrebs: Früherkennung und PSA-Test. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/psa-test-frueherkennung.php>.

Djavan B, Marberger M (1999) A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 36: 1–13.

Douville P, Tiberi M (1998) Effect of Terminal Renal Failure on the Ratio of Free to Total Prostate-Specific Antigen. *Tumor Biol* 19: 113–117.

Duan Y, Grady JJ, Albertsen P, Helen Wu Z (2018) Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 27: 340–348.

European Medicines Agency (2015) Betmiga. Mirabegron.

Foo KT (2019) What is a disease? What is the disease clinical benign prostatic hyperplasia (BPH)? *World journal of urology* 37: 1293–1296.

Foster CS (2000) Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 45: 4–14.

Frayne J, Nicholson H (1998) Localization of oxytocin receptors in the human and macaque monkey male reproductive tracts: evidence for a physiological role of oxytocin in the male. *Molecular human reproduction* 4: 527–532.

- Gabuev A, Oelke M (2011) Latest trends and recommendations on epidemiology, diagnosis, and treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Aktuelle Urologie* 42: 167–178.
- Gilbert WM (2006) The cost of preterm birth: the low cost versus high value of tocolysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 113: 4–9.
- Gimpl G, Fahrenholz F (2001) The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiological reviews* 81: 629–683.
- Ginja M, Pires MJ, Gonzalo-Orden JM, Seixas F, Correia-Cardoso M, Ferreira R, Fardilha M, Oliveira PA, Faustino-Rocha AI (2019) Anatomy and Imaging of Rat Prostate: Practical Monitoring in Experimental Cancer-Induced Protocols. *Diagnostics (Basel)* 9: 68.
- Good DW, Nahas B, Phipps S, Popert R, Stolzenburg J-U, McNeil SAS (2019) Prostate Benign Prostatic Hyperplasia. In: Aboumarzouk O, Blandy JP (Hrsg.) *Blandy's urology* 531–557. Third edition John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.
- Gould ML, Nicholson H (2019) Changes in receptor location affect the ability of oxytocin to stimulate proliferative growth in prostate epithelial cells. *Reproduction, Fertility and Development* 31: 1166–1179.
- Goyal NK, Goel A, Sankhwar S, Dalela D (2013) Transurethral resection of prostate abscess: is it different from conventional transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? *ISRN urology* 2013: 109505.
- Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S (2015) EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *European Urology* 67: 1099–1109.
- Griesinger G, Blockeel C, Pierzynski P, Tournaye H, Višňová H, Humberstone A, Terrill P, Pohl O, Garner E, Donnez J, Loumaye E (2021) Effect of the oxytocin receptor antagonist nolasiban on pregnancy rates in women undergoing embryo transfer following IVF: analysis of three randomised clinical trials. *Human reproduction (Oxford, England)* 36: 1007–1020.
- Griffiths K, Morton MS, Nicholson RI (1997) Androgens, Androgen Receptors, Antiandrogens and the Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 32(suppl 3): 24–40.

Grino PB, Griffin JE, Wilson JD (1990) Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 126: 1165–1172.

Gup Daniel I., Shapiro Ellen, Baumann Mary, Lepor H (1990) Autonomic Receptors in Human Prostate Adenomas. *Journal of Urology* 143: 179–185.

Gupta J, RJ Russell C, Wayman D, Hurley, Jackson V (2008) Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V1A receptors and not oxytocin receptors. *British Journal of Pharmacology* (2008) 155: 118–126.

Guzzi F, Zanchetta D, Cassoni P, Guzzi V, Francolini M, Parenti M, Chini B (2002) Localization of the human oxytocin receptor in caveolin-1 enriched domains turns the receptor-mediated inhibition of cell growth into a proliferative response. *Oncogene* 21: 1658–1667.

Hammarsten J, Högstedt B, Holthuis N, Mellström D (1998) Components of the metabolic syndrome—risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 1: 157–162.

Herbert Z, Bötticher G, Aschoff A, Sendemir E, Zermann D-H, Arnold R, Mall G, Jirikowski GF (2007) Changing caveolin-1 and oxytocin receptor distribution in the ageing human prostate. *Anatomia, histologia, embryologia* 36: 361–365.

Herden J, Ebert T, Schlager D, Pretzer J, Porres D, Schafhauser W, Kriegmair M, Schürmann MG, Distler F, Oberpenning F, Reimann M, Haupt G, Schmidt S, Laabs S, Planz B, Cohausz M, Gronau E, Platz G, Buse S, Jones J, Waldner M, Heidenreich A, Ruebben H, Zumbe J, Goell A, Khaljani E, Czempiel W, Schultze-Seemann W, Weib P (2021) Perioperative Outcomes of Transurethral Resection, Open Prostatectomy, and Laser Therapy in the Surgical Treatment of Benign Prostatic Obstruction: A "Real-World" Data Analysis from the URO-Cert Prostate Centers. *Urologia internationalis* 105: 869–874.

Holstein AF (2008) Männliche Geschlechtsorgane. In: Drenckhahn D (Hrsg.) *Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem* 799–837. 17., durchgesehene Auflage Elsevier, München.

- Ittmann M (2018) *Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 8.
- Jenkin L, Nicholson H (1999) Evidence for the Regulation of Prostatic Oxytocin by Gonadal Steroids in the Rat. *Journal of Andrology* 20: 80–87.
- Jesik CJ, Holland JM, Lee C (1982) An anatomic and histologic study of the rat prostate. *Prostate* 3: 81–97.
- Jiao Y, Wang L, Gu X, Tao S, Tian L, Na R, Chen Z, Kang J, Zheng SL, Xu J, Sun J, Qi J (2013) LILRA3 is associated with benign prostatic hyperplasia risk in a Chinese Population. *International journal of molecular sciences* 14: 8832–8840.
- Jurek B, Neumann ID (2018) The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiological reviews* 98: 1805–1908.
- Kam K, Lamont R (2008) Developments in the pharmacotherapeutic management of spontaneous preterm labor. *Expert opinion on pharmacotherapy* 9: 1153–1168.
- Kamel RM (2010) The onset of human parturition. *Archives of gynecology and obstetrics* 281: 975–982.
- Kaplan SA (2009) Side Effects of alpha-Blocker Use: Retrograde Ejaculation. *Reviews in urology* 11: S14-8.
- Kaplan SA (2014) Re: genetic variants in 2q31 and 5p15 are associated with aggressive benign prostatic hyperplasia in a Chinese population. *Journal of Urology* 191: 1825–1826.
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple C, Bavendam T, Guan Z (2011) Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 65: 487–507.
- Kawabe K, Yoshida M, Homma Y (2006) Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU international* 98: 1019–1024.
- Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M (2008) The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World journal of urology* 26: 603–609.

- Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, Nazir J, Chapple C (2018) Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 74: 324–333.
- Kimura T, Tanizawa O, Mori K, Brownstein MJ, Okayama H (1992) Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 356: 526–529.
- Kobe A, Donati O, Pfammatter T (2020) Diagnostik und interventionell-radiologische Therapie der benignen Prostatahyperplasie. *Ther Umsch* 77: 53–56.
- Korstanje C, Krauwinkel W (2011) Specific Pharmacokinetic Aspects of the Urinary Tract. In: Andersson K-E, Michel MC (Hrsg.) *Urinary Tract* 267–282. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Kortmann B, Floratos D, La Kiemenev, Wijkstra H, La Rosette JJ de (2003) Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 62: 1–9.
- Kraft T, Brenner B (2019) Glatte Muskulatur. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg.) *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage Georg Thieme Verlag KG.
- Kügler R, Mietens A, Seidensticker M, Tasch S, Wagenlehner FM, Kaschtanow A, Tjahjono Y, Tomczyk CU, Beyer D, Risbridger GP, Exintaris B, Ellem SJ, Middendorff R (2018) Novel imaging of the prostate reveals spontaneous gland contraction and excretory duct quiescence together with different drug effects. *The FASEB Journal* 32: 1130–1138.
- La Vignera S, Condorelli RA, Russo GI, Morgia G, Calogero AE (2016) Endocrine control of benign prostatic hyperplasia. *Andrology* 4: 404–411.
- Lee C-L, Kuo H-C (2017) Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts. *Ci ji yi xue za zhi = Tzu-chi medical journal* 29: 79–83.
- Lee S, Chakrabarty B, Wittmer B, Papargiris M, Ryan A, Frydenberg M, Lawrentschuk N, Middendorff R, Risbridger GP, Ellem SJ, Exintaris B (2017) Age Related Differences in Responsiveness to Sildenafil and Tamsulosin are due to Myogenic Smooth Muscle Tone in the Human Prostate. *Scientific reports* 7: 10150.

- Lee S, Kraska J, Papargiris M, Teng L, Niranjana B, Hammar J, Ryan A, Frydenberg M, Lawrentschuk N, Middendorff R, Ellem SJ, Whittaker M, Risbridger GP, Exintaris B (2021) Oxytocin receptor antagonists as a novel pharmacological agent for reducing smooth muscle tone in the human prostate. *Scientific reports* 11: 6352.
- Lein M, Stephan C, Jung K, Koenig F, Schnorr D, Loening SA (1997) Das Verhältnis freies PSA/Gesamt-PSA - eine Kenngröße zur Differenzierung zwischen Patienten mit Prostatakarzinom und benigner Prostatahyperplasie: Welcher Diskriminationspunkt sollte gewählt werden? *Aktuelle Urologie* 28: 323–328.
- Lepor H (1989) Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology* 141: 1283–1289.
- Lepor H (1990) Role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 17: 75–84.
- Lepor H (2016) Alpha-blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Urologic clinics of North America* 43: 311–323.
- Lepor H, Gup DI, Baumann M, Shapiro E (1988) Laboratory assessment of terazosin and alpha-1 blockade in prostatic hyperplasia. *Urology* 32: 21–26.
- Lerman B, Harricharran T, Ogunwobi OO (2018) Oxytocin and cancer: An emerging link. *World J Clin Oncol* 9: 74–82.
- Li Z, Xiao H, Wang K, Zheng Y, Chen P, Wang X, DiSanto ME, Zhang X (2018) Upregulation of Oxytocin Receptor in the Hyperplastic Prostate. *Frontiers in endocrinology* 9: 403.
- Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE, JR, Terris MK, Klaassen Z (2019) Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Translational andrology and urology* 8: 529–539.
- Luboldt H-J, Schindler JF, Ruebben H (2007) Age-Specific Reference Ranges for Prostate-Specific Antigen as a Marker for Prostate Cancer. *EAU-EBU Update Series* 5: 38–48.
- Lukacs B, Grange JC, Comet D, McCarthy C (2000) History of 7,093 patients with lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin in general practice up to 3 years. *Eur Urol* 37: 183–190.

Lüllmann-Rauch R, Asan E (2019) Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage Thieme, Stuttgart.

Lyndrup J, Lamont RF (2007) The choice of a tocolytic for the treatment of preterm labor: a critical evaluation of nifedipine versus atosiban. *Expert opinion on investigational drugs* 16: 843–853.

Marks LS, Mostaghel EA, Nelson PS (2008) Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. *Urology* 72: 247–254.

McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J (1998) The Effect of Finasteride on the Risk of Acute Urinary Retention and the Need for Surgical Treatment among Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 338: 557–563.

McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole G, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary K, Nyberg LM, JR, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber M, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA (2003) The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 349: 2387–2398.

McNeal JE (1978) Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Investigative urology* 15: 340–345.

McNeal JE (1981) The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 2: 35–49.

McNeal JE (1988) Normal Histology of the Prostate. *The American Journal of Surgical Pathology* 12.

McVary K, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz R, Donnell RF, Foster HE, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DF, Ulchaker JC, Wei JT (2011) Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology* 185: 1793–1803.

Michel MC (2007) α 1-Adrenoceptors and ejaculatory function. *British journal of pharmacology* 152: 289–290.

Michel MC, Bressel HU, Mehlburger L, Goepel M (1998) Tamsulosin: real life clinical experience in 19,365 patients. *Eur Urol* 34 Suppl 2: 37–45.

- Mietens A, Eichner G, Tasch S, Feuerstacke C, Schneider-Hüther I, Müller D, Middendorff R (2013) Video microscopy as a tool to visualize cGMP effects on contractility and sperm transport in seminiferous tubules and the epididymal duct. *BMC Pharmacology and Toxicology* 14: P44.
- Mobley D, Feibus A, Baum N (2015) Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. *Postgraduate Medicine* 127: 301–307.
- Müller RM, Thalmann GN, Studer UE (2006) [Old and new interventional therapies in the treatment of symptomatic benign prostate hyperplasia (BPH)]. *Ther Umsch* 63: 129–134.
- Murphy Goodwin T, Millar L, North L, Abrams LS, Weglein RC, Holland ML (1995) The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *American journal of obstetrics and gynecology* 173: 913–917.
- Muschter R (2008) Lasertherapie der benignen Prostatahyperplasie. *Aktuelle Urologie* 39: 359–366.
- Narayan P, Lepor H (2001) Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 57: 466–470.
- Naslund MJ, Miner M (2007) A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clinical therapeutics* 29: 17–25.
- Naspro R, Gomez Sancha F, Manica M, Meneghini A, Ahyai S, Aho T, Fiori C, Vavassori I, Da Pozzo LF, Pansadoro V, Montorsi F, Herrmann TR (2017) From "gold standard" resection to reproducible "future standard" endoscopic enucleation of the prostate: what we know about anatomical enucleation. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 69: 446–458.
- Netsch C, Gross AJ (2017) Lasertherapie des benignen Prostatasyndroms. *Uro-News* 21: 38–42.
- Nicholson H (1996) Oxytocin: a paracrine regulator of prostatic function. *Reviews of reproduction* 1: 69–72.
- Nicholson H, Jenkin L (1995) Oxytocin and prostatic function. *Advances in experimental medicine and biology* 395: 529–538.

- Nicholson H, Swann RW, Burford GD, Wathes D, Porter DG, Pickering BT (1984) Identification of oxytocin and vasopressin in the testis and in adrenal tissue. *Regulatory Peptides* 8: 141–146.
- Nicholson H, Whittington K (2007) Oxytocin and the Human Prostate in Health and Disease. In: 253–286. Elsevier.
- Nicholson TM, Rieke WA (2011) Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation; research in biological diversity* 82: 184–199.
- Nickel JC, Sander S, Moon TD (2008) A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 62: 1547–1559.
- Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE (2013) Urodynamics and safety of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Journal of Urology* 190: 1320–1327.
- Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette, Jean J (2013) EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 64: 118–140.
- Oelke M, Wagg A, Takita Y, Büttner H, Viktrup L (2017) Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged ≥ 75 years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU international* 119: 793–803.
- Oesterling JE, S. Jacobsen, G. Klee, K. Pettersson, T. Piironen, P. Abrahamsson, U. Stenman, B. Dowell, T. Lövgren, H. Lilja (1995) Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *The Journal of urology* 154 3: 1090–1095.
- Padevit C (2019) Operative Therapie: Ist die transurethrale Resektion der Prostata noch Goldstandard? *Urologie in der Praxis* 21: 17–19.

- Palmer CJ, Choi JM (2017) Pathophysiology of Overactive Bladder: Current Understanding. *Current bladder dysfunction reports* 12: 74–79.
- Papatsonis DN, Flenady V, Cole S, Liley H (2005) Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Parsons J (2010) Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Current bladder dysfunction reports* 5: 212–218.
- Parsons J, Sarma AV, McVary K, Wei JT (2013) Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *Journal of Urology* 189: S102-6.
- Peehl DM (2005) Primary cell cultures as models of prostate cancer development. *Endocrine-related cancer* 12: 19–47.
- Pejčić T, Tosti T, Tešić Ž, Milković B, Dragičević D, Kozomara M, Čekerevac M, Džamić Z (2017) Testosterone and dihydrotestosterone levels in the transition zone correlate with prostate volume. *Prostate* 77: 1082–1092.
- Peters Craig A., Walsh P The Effect of Nafarelin Acetate, a Luteinizing-Hormone–Releasing Hormone Agonist, on Benign Prostatic Hyperplasia.
- Pfitzer G (2019) Glatte Muskulatur. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF (Hrsg.) *Physiologie des Menschen* 149–161. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Popović A, Plečas B, Milićević Z, Hristić M, Jovović D (1990) Stereologic analysis of ventral prostate of oxytocin-treated rats. *Archives of andrology* 24: 247–253.
- Preston S, Jabbar A, Nowell C, Joachim A, Ruttkowski B, Baell J, Cardno T, Korhonen PK, Piedrafita D, Ansell BRE, Jex AR, Hofmann A, Gasser RB (2015) Low cost whole-organism screening of compounds for anthelmintic activity. *Int J Parasitol* 45: 333–343.
- Preston S, Jabbar A, Nowell C, Joachim A, Ruttkowski B, Cardno T, Hofmann A, Gasser RB (2016) Practical and low cost whole-organism motility assay: A step-by-step protocol. *Molecular and cellular probes* 30: 13–17.
- Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R (2006) Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 50: 969-79; discussion 980.

Reinheimer TM, Bee WH, Resendez JC, Meyer JK, Haluska GJ, Chellman GJ (2005) Barusiban, a new highly potent and long-acting oxytocin antagonist: pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison with atosiban in a cynomolgus monkey model of preterm labor. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2275–2281.

Reversi A, Rimoldi V, Marrocco T, Cassoni P, Bussolati G, Parenti M, Chini B (2005) The oxytocin receptor antagonist atosiban inhibits cell growth via a "biased agonist" mechanism. *The Journal of biological chemistry* 280: 16311–16318.

Rimoldi V, Reversi A, Taverna E, Rosa P, Francolini M, Cassoni P, Parenti M, Chini B (2003) Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains. *Oncogene* 22: 6054–6060.

Rittmaster R, Norman RW, Thomas LN, Rowden G (1996) Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 814–819.

Roehrborn CG (2008a) BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU international* 101 Suppl 3: 17–21.

Roehrborn CG (2008b) Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International journal of impotence research* 20 Suppl 3: S11-8.

Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J (1999a) Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 53: 581–589.

Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, Schellhammer PF, Bruskewitz R, Matsumoto AM, Harrison LH, Fuselier HA, Walsh P, Roy J, Andriole G, Resnick M, Waldstreicher J (2000) Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *Journal of Urology* 163: 13–20.

Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, Castellanos R, Coffield S, Saltzman B, Resnick M, Cook TJ, Waldstreicher J (1999b) Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 53: 473–480.

Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela G, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith JA, Shangold G, Creasy GW (2000) An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *American journal of obstetrics and gynecology* 182: 1173–1183.

Roosen A, Gratzke C, Herrlemann A, Magistro G, Strittmatter F, Weinhold P, Tritschler S, Stief CG (2013) Ätiologie und Pathophysiologie der benignen Prostatahyperplasie. *Der Urologe. Ausg. A* 52: 186–192.

Rosenberg MT, Staskin DR, Kaplan SA, MacDiarmid SA, Newman DK, Ohl DA (2007) A practical guide to the evaluation and treatment of male lower urinary tract symptoms in the primary care setting. *International Journal of Clinical Practice* 61: 1535–1546.

Rule AD, Jacobsen DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber M, Jacobsen SJ (2005) Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *Journal of Urology* 174: 1317–1322.

Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD (1993) The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *Journal of Urology* 150: 379–385.

Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh P (1994) Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology* 152: 115–119.

Schleußner E (2017) Medikamentöse Therapie bei drohender Frühgeburt. In: Toth B (Hrsg.) *Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten: Ursachen, Prävention und Therapie* 265–270. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

Schwarz MK, Page P (2003) Preterm labour: an overview of current and emerging therapeutics. *Current medicinal chemistry* 10: 1441–1468.

Schwinn DA, Roehrborn CG (2008) Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 15: 193–199.

Seidensticker M, Tasch S, Mietens A, Exintaris B, Middendorff R (2022) Treatment of benign prostatic hyperplasia and abnormal ejaculation: live imaging reveals tamsulosin

– but not tadalafil – induced dysfunction of prostate, seminal vesicles and epididymis. *Reproduction* (Cambridge, England) 164: 291–301.

Sendemir E, Herbert Z, Sivukhina E, Zermann D-H, Arnold R, Jirikowski GF (2008) Colocalization of Androgen Binding Protein, Oxytocin Receptor, Caveolin 1 and Proliferation Marker p21 in Benign Prostate Hyperplasia. *Anatomia, histologia, embryologia* 37: 325–331.

Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H (1992a) The Relative Proportion of Stromal and Epithelial Hyperplasia is Related to the Development of Symptomatic Benign Prostate Hyperplasia. *Journal of Urology* 147: 1293–1297.

Shapiro E, Hartanto V, Lepor H (1992b) The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate* 21: 297–307.

Sharaf H (1992) Oxytocin and Related Peptides Elicit Contractions of Prostate and Seminal Vesicle. *Annals of the New York Academy of Sciences* 652: 474–477.

Sharma M (2017) The Prostate Gland. In: Kumar A, Sharma M (Hrsg.) *Basics of Human Andrology. A Textbook* 17–33. Springer Singapore, Singapore, s.l.

Somlyo AP, Somlyo AV (1994) Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 372: 231–236.

Song Z, Albers HE (2018) Cross-talk among oxytocin and arginine-vasopressin receptors: Relevance for basic and clinical studies of the brain and periphery. *Frontiers in neuroendocrinology* 51: 14–24.

Stadler B, Nowell C, Whittaker M, Arnhold S, Pilatz A, Wagenlehner FM, Exintaris B, Middendorff R (2021) Physiological and pharmacological impact of oxytocin on epididymal propulsion during the ejaculatory process in rodents and men. *The FASEB Journal* 35: e21639.

Stadler B, Whittaker M, Exintaris B, Middendorff R (2020) Oxytocin in the Male Reproductive Tract; The Therapeutic Potential of Oxytocin-Agonists and-Antagonists. *Front. Endocrinol.* 11: 74.

Steger K (2016) Anatomische und physiologische Grundlagen der Fertilität und der sexuellen Funktion. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (Hrsg.) *Die Urologie* 1553–1560. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O (1991) A Complex between Prostate-specific Antigen and α -1-Antichymotrypsin Is the Major Form of Prostate-specific Antigen in Serum of Patients with Prostatic Cancer: Assay of the Complex Improves Clinical Sensitivity for Cancer. *Cancer Research* 51: 222.

Su L, Guess HA, Girman CJ, Jacobs SC, Oesterling JE, Panser LA, Lieber M (1996) Adverse effects of medications on urinary symptoms and flow rate: a community-based study. *Journal of clinical epidemiology* 49: 483–487.

Sullivan MP, Yalla SV (1996) Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. *Journal of Urology* 155: 1995–2000.

Taylor BL, Jaffe WI (2015) Electrosurgical transurethral resection of the prostate and transurethral incision of the prostate (monopolar techniques). *Can J Urol* 22 Suppl 1: 24–29.

Thackare H, Nicholson H, Whittington K (2006) Oxytocin--its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. *Human reproduction update* 12: 437–448.

Thomas JS, Koh SH, Cooper GM (2007) Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *British journal of anaesthesia* 98: 116–119.

Tiwari A, Krishna NS, Nanda K, Chugh A (2005) Benign prostatic hyperplasia: an insight into current investigational medical therapies. *Expert opinion on investigational drugs* 14: 1359–1372.

Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D (2004) Atosiban for preterm labour. *Drugs* 64: 375–382.

van Vliet E, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, Porath MM, Woiski M, Bax CJ, Bloemenkamp KWM, Scheepers HCJ, Jacquemyn Y, van Beek E, Duvekot JJ, Franssen MTM, Papatsonis DN, Kok JH, van der Post, Joris A M, Franx A, Mol BW, Oudijk MA (2016) Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 387: 2117–2124.

Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Deligeoroglou E, Iliodromiti Z, Marette A (2011) The Oxytocin-Oxytocin Receptor System and Its Antagonists as Tocolytic Agents. *International Journal of Endocrinology* 2011: 350546.

Wayman C, Russell R, Tang K, Weibly L, Gaboardi S, Fisher L, Allers K, Jackson M, Hawcock T, Robinson N, Wilson L, Gupta J, Casey J, Gibson KR (2018) Cligosiban, A Novel Brain-Penetrant, Selective Oxytocin Receptor Antagonist, Inhibits Ejaculatory Physiology in Rodents. *The journal of sexual medicine* 15: 1698–1706.

White CW, Xie JH, Ventura S (2013) Age-related changes in the innervation of the prostate gland. *Organogenesis* 9: 206–215.

Whittington K, Assinder, S.J. and Nicholson, H.D., Gould M, Nicholson H (2004) Oxytocin, oxytocin-associated neurophysin and the oxytocin receptor in the human prostate. *Cell and tissue research* 318: 375–382.

Xu H, Fu S, Chen Q, Gu M, Zhou J, Liu C, Chen Y, Wang Z (2017a) The function of oxytocin: a potential biomarker for prostate cancer diagnosis and promoter of prostate cancer. *Oncotarget* 8: 31215–31226.

Xu H, Fu S, Chen Y, Chen Q, Gu M, Liu C, Qiao Z, Zhou J, Wang Z (2017b) Oxytocin: its role in benign prostatic hyperplasia via the ERK pathway. *Clinical science (London, England : 1979)* 131: 595–607.

Zhong M, Boseman ML, Millena AC, Khan SA (2010) Oxytocin induces the migration of prostate cancer cells: involvement of the Gi-coupled signaling pathway. *Molecular cancer research : MCR*: 1164–1172.

Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED (1999) Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 53: 1–6.

10. Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

11. Danksagung

Mit dem Abschluss dieser Arbeit möchte ich all den Menschen danken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Ralf Middendorff, für seine fachliche Betreuung, die wertvollen Impulse und das Vertrauen, das er mir entgegengebracht hat. Seine Expertise und konstruktiven Rückmeldungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Florian Wagenlehner, der mir, besonders im klinischen Teil dieser Arbeit, mit großer Verlässlichkeit und fachlicher Expertise zur Seite stand. Seine Ratschläge spielten eine entscheidende Rolle für die Entwicklung und den Erfolg dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an Dr. Beatrix Bester, die mich seit dem ersten Tag begleitet hat. Sie hat mir die Laborarbeit und das experimentelle Denken vermittelt und war stets eine verlässliche Stütze. Ohne ihre Hilfe, ihr Vertrauen und ihre Motivation hätte ich diese Arbeit nicht zu Ende führen können.

Ein großer Dank gilt auch unserer „guten Seele des Labors“, Sabine Tasch, die mich mit viel Geduld und einer Menge Spaß an die Laborarbeit herangeführt hat. Ohne sie wäre der Laboralltag unvorstellbar gewesen. Ihre Unterstützung hat mir so manche Herausforderung erleichtert.

Vielen Dank auch an Tania Bloch und Kerstin Wilhelm, die als Schnittstelle zwischen Klinik und Labor fungiert haben und mich immer zuverlässig informiert haben, sobald Proben eingetroffen sind. Ihre Organisation und Unterstützung waren essenziell für den reibungslosen Ablauf der praktischen Arbeit.

Mein Dank gebührt ebenfalls allen Ärzt*innen und dem Pflegepersonal der Klinik für Urologie an der Uniklinik in Gießen. Besonders erwähnen möchte ich hier Dr. PD Dr. Thorsten Diemer, PD Dr. Bora Altinkilic, Dr. Arne Hauptmann, Dr. Gerson Lüdecke und

Dr. Adrian Pilatz. Ohne ihre Unterstützung bei der Probensammlung wäre der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus danke ich allen Kolleg*innen der AG Signaltransduktion, die mich durch den Austausch und ihre Hilfe begleitet haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester. Ihr habt mir nicht nur alles ermöglicht, sondern wart immer an meiner Seite. Eure Liebe und euer Vertrauen haben mir die Kraft gegeben, meinen Traum zu verfolgen, Ärztin zu werden. Diese Arbeit ist nicht nur mein Erfolg, sondern auch eurer. Ich werde euch für alles, was ihr für mich getan habt, für immer unendlich dankbar sein.

Mein tiefster Dank gilt meinem Partner Julian, der mich von Anfang an bestärkt hat, diesen Weg zu gehen. Du hast mir immer den Rücken freigehalten, mich durch jede schwierige Phase begleitet und mir bei jeder noch so kniffligen mathematischen Frage geduldig zur Seite gestanden. Danke, dass ich mich immer auf dich verlassen kann.

Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Schwiegermutter, die mich während der Doktorarbeit stets unterstützt hat und sich, trotz fehlenden medizinischen Hintergrunds, zu einer wahren Prostataexpertin entwickelt hat.

Abschließend möchte ich all jenen danken, die auf irgendeine Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben – sei es durch ihre Unterstützung, technische Hilfe oder ihren Glauben an mich. Diese Arbeit ist das Ergebnis vieler helfender Hände und motivierender Worte.