

GUTARTIGE PROSTATAVERGRÖßERUNG

ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIK UND THERAPIE, PRÄVENTIVE MAßNAHMEN

Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klippel
Urologische Klinik
Akademisches Krankenhaus Celle, Deutschland

Prof. Dr. Dr. med. Ben L. Pfeifer
Direktor für Klinische Forschung
Aeskulap Klinik, Schweiz

Korrespondenzautor:
Prof. Dr. Dr. med. Ben L. Pfeifer
Direktor für Klinische Forschung
Aeskulap Klinik
Gersauer Strasse 8
CH-6440 Brunnen, Schweiz

Schlüsselwörter:

Prostatahyperplasie, Chemoprävention, Phytotherapie, transurethrale Resektion, Laserchirurgie, Diät, Lebensweise

Zusammenfassung

Effektive Vorbeugung und Behandlung der gutartigen Prostatahyperplasie (BPH) ist ein vordringliches gesundheitspolitisches Problem der westlichen Welt, da etwa 70% aller Männer ab 70 Jahre diese Krankheit entwickeln und wegen der Überalterung unserer Bevölkerung jedes Jahr mehr Männer mit dieser Erkrankung symptomatisch und behandlungsbedürftig werden. Bis heute gibt es keine verlässliche Vorbeugung oder Heilmethode für die BPH. Die Erforschung vorbeugender Maßnahmen sowie besserer Therapiemethoden gegen diese Erkrankung muss daher eine vorrangige Bedeutung erlangen. Zur Entwicklung rationaler Strategien der Prävention und Behandlung sind Kenntnisse über Ätiologie und Pathogenese notwendig. Mit diesem Wissen lassen sich möglicherweise Substanzen und Methoden zur Hemmung der gutartigen Wucherung identifizieren und Männer mit hohem Risiko für diese Erkrankung frühzeitig behandeln.

EPIDEMIOLOGIE UND NATÜRLICHER VERLAUF

Das Organ des Mannes, welches am häufigsten jenseits des 60-sten Lebensjahres erkrankt, ist die Prostata. Neben dem Prostatakrebs ist die gutartige Prostatavergrößerung (Prostatahyperplasie = BPH) der weitaus häufigste pathologische Prozess. Die BPH, oft fälschlicherweise auch Prostata-Adenom genannt, zeichnet sich durch eine graduelle Zunahme nicht nur des Drüsengewebes, sondern auch des fibromuskulären Gewebes in der Periurethralen- und Übergangszone der Prostata aus. Etwa 70% aller Männer über 60 Jahre sind davon betroffen, etwa 40% werden symptomatisch mit Störungen der Blasenentleerung. Die BPH - Häufigkeit steigt deutlich mit dem Lebensalter und in Abhängigkeit von Veränderungen im Hormonstatus, und zwar bis auf 80% bei Männern über 80 Jahre (2). Rauchen, Alkoholkonsum, bestimmte Ernährungsgewohnheiten, Diabetes, Bluthochdruck und Leberzirrhose werden oft als mögliche Risikofaktoren angeführt, allerdings fehlen die Beweise.

Die Inzidenz der BPH ist jedoch deutlich rassenabhängig. Bei Afrikanern scheint BPH am häufigsten aufzutreten, während Asiaten die niedrigste Häufigkeitsrate aufweisen. Die Männer in den westlichen Industriestaaten liegen mit ihrer BPH -Häufigkeit etwa dazwischen. Asiaten, die in die westliche Welt immigrieren und den westlichen Lebensstil annehmen, zeigen einen Anstieg in der BPH - Häufigkeit auf das Niveau des Gastlandes.

Der natürliche Verlauf der BPH ist gekennzeichnet durch eine alters-abhängige Zunahme der histologischen Veränderungen und der Prostata-Größe bis zum Auftreten von Symptomen wie abgeschwächten Harnstrahl, Gefühl unvollständiger Entleerung der Blase, häufiges Wasserlassen (Pollakisurie), insbesondere auch in der Nacht (Nykturie). Zwar ist eine vergrößerte Prostata nicht lebensgefährlich, sie kann aber zu erheblichen Problemen bei der Blasenentleerung führen und unbehandelt können ernste Komplikationen entstehen. Wenn man den Hochrechnungen für die nächsten 20 Jahre glauben kann, wird die BPH wegen der deutlichen Überalterung der männlichen Bevölkerung zu einem enormen Gesundheitsproblem für unsere Gesellschaft heranwachsen. Bis heute gibt es weder verlässliche Heilmethoden noch effektive Maßnahmen zur Vorbeugung der BPH.

Stadieneinteilung

Je nach Symptomatik wird die BPH in verschiedene Stadien eingeteilt.

Stadium 0 (keine Beschwerden): Die urologische Untersuchung findet Zeichen der BPH, obwohl der Betroffene noch keine Beschwerden bei der Blasenentleerung hat. Bei der rektalen Untersuchung ist die Prostata vergrößert und der Sulcus oft verstrichen. Die UROFLOW - Untersuchung zeigt erhöhten Blasendruck bei der Entleerung bei gleichzeitig verminderter Fluss-Rate.

Stadium I (Reizstadium): In diesem Stadium wird die Abfluss-Störung durch die Blase kompensiert, so dass kein Restharn in der Blase verbleibt. Die Beschwerden beschränken sich lediglich auf Abschwächung des Harnstrahls, verzögerten beginnt der Blasenentleerung, Nykturie und Pollakisurie.

Stadium II (Restharnstadium): Die Blase kann die Abflussbehinderung nicht mehr kompensieren. Nach der Blasenentleerung bleibt immer noch eine Restharnmenge von bis zu 100 ml in der Blase. Alle Beschwerden des ersten Stadiums können auftreten. Zusätzlich kommen häufige Harnwegsinfekte, mögliche Blasensteinbildung und Drang-Inkontinenz hinzu.

Stadium III (Dekompensationsstadium): Hier treten Folgen der Harnstauung in den Vordergrund, wie z.B. die Überlaufblase, die Ausbildung von Harnstauungsnieren mit fortschreitendem Verlust des Nierengewebes und mit nachfolgender Niereninsuffizienz, bis hin zur Urämie.

URSACHEN UND RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG DER BPH

Bis heute sind die Ursachen der BPH nicht eindeutig geklärt. Die Prostata entwickelt sich in der Pubertät unter dem Einfluss von Testosteron. Nach der Pubertät stoppt das Wachstum und die Prostata behält ihre bis dahin entwickelte Form und Größe. Als mögliche Ursachen für das überschießende Zellwachstum bei Männern über 50 werden drei verschiedene Hypothesen diskutiert. So könnte z.B. ein erneuter Entwicklungsschub embryonaler Stammzellen, die sich auch noch beim Erwachsenen innerhalb der Prostata nachweisen lassen, verantwortlich sein. Der Anstoß dazu könnte der im Alter sinkende Testosteronspiegel sein. Weiterhin könnten Östrogene das überschießende Prostatawachstum auslösen. Normalerweise haben Östrogene im männlichen Körper kaum eine Wirkung, weil die Wirkung des Testosterons dies verhindert bzw. überlagert. Sinkt der Testosteron-Spiegel jedoch im Alter, kommt es zu einer Verschiebung des Testosteron-Östrogen-Verhältnisses mit Begünstigung der gutartigen Wucherung. Schließlich wird noch ein „Wiedererwachen“ des embryonalen Zusammenspiels zwischen den Stroma- und Drüsenzellen innerhalb der Prostata als Ursache für die BPH diskutiert.

Welche dieser Hypothesen sich bewahrheitet, bleibt abzuwarten. Insgesamt aber kann man sicher behaupten, dass die BPH nicht Folge einer einzelnen Veränderung im Organismus des alternden Mannes ist, sondern vielmehr

durch ein Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren innerhalb der Prostata begründet wird, das letztlich zu einem vermehrten Zellwachstum führt.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPH gelten das Alter, eine intakte Hodenfunktion (Testosteronproduktion) und 5- α -Reduktaseaktivität (Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron), sowie funktionale Androgenrezeptoren an den Prostatazellen. BPH wurde nämlich bisher noch nie bei präpuberal orchietomierten Patienten diagnostiziert. Ungesunder Lebensstil und westliche Ernährungsgewohnheiten können die BPH ebenfalls begünstigen (19). So ist die BPH - Prävalenz in den westlichen Industriestaaten wesentlich höher als in Japan und China, wo durch die tägliche Aufnahme von Soja-Produkten und dem damit verbundenen hohen Phytoöstrogen-Gehalt offensichtlich eine antiproliferative Wirkung in der Prostata erreicht wird. Wenn Japaner jedoch vermehrt Milch und Milchprodukte konsumieren und die regelmäßige Aufnahme von Soja und Gemüse einschränken, dann steigt auch deren BPH Häufigkeit deutlich an (17). Weitere Umweltfaktoren wie z.B. das Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, und dauerhafter psycho-sozialer Stress begünstigen möglicherweise ebenfalls die BPH-Häufigkeit, allerdings ist hier die Datenlage nicht eindeutig (12, 35, 39). Schließlich werden Diabetes mellitus Typ I, Leberzirrhose und Hypertonie als mögliche Risikofaktoren diskutiert, wobei auch in dieser Hinsicht Uneinigkeit in der wissenschaftlichen Literatur besteht (9, 22, 41, 47).

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Die digitale rektale Untersuchung ist eine unerlässliche diagnostische Maßnahme für die Evaluierung einer BPH. Weitere empfohlene Tests sind der „*International Prostate Symptom Score*“, Kreatinin Spiegel im Serum, Ultraschalluntersuchung der Nieren, und Uroflowmetrie mit Restharnbestimmung. Alle anderen Tests sind optional. Als Ziel der Behandlung sollte die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten im Vordergrund stehen. Die Behandlungsnotwendigkeit hängt vom Schweregrad der Erkrankung und den Symptomen des Patienten ab. Hat der Patient noch keine deutlichen Beschwerden bei der Blasenentleerung, sollte keine Behandlung erfolgen. Allerdings empfehlen sich Kontrolluntersuchungen in regelmäßigen Abständen. Im Reizstadium und dem Restharnstadium werden häufig pflanzliche Präparate (Phytotherapeutika) wie z.B. Sägepalmenextrakt, Kürbiskernextrakt, Beta-Sitosterole, *Pygeum africanum* – Extrakt und Isoflavone aus rotem Klee und der Sojapflanze therapeutisch eingesetzt. Einige dieser Medikamente erzielen eine nachweisbare Besserung der Beschwerden (10, 24, 40, 49), welche sich auch in der Uroflow- und Restharn-Messung widerspiegeln. Phytotherapeutika oder Pflanzenextrakte haben einen entzündungshemmenden und abschwellenden Effekt, woraus sich hauptsächlich die Verbesserungen der Reizsymptomatik des BPH - Syndroms erklären lässt.

Die Wirkmechanismen vieler pflanzlicher Präparate sind bislang nicht bekannt und manche dieser Substanzen sind einem Placebo in ihrer Wirkung nicht überlegen. Dennoch stellen sie in frühen Stadien der BPH eine therapeutische Möglichkeit dar, auf die man in der Praxis nicht verzichten sollte. Für Beta-Sitosterole konnte gezeigt werden, dass sie Verbesserungen von Harnflussrate und Restharnmenge sowie eine deutliche Linderung subjektiver Beschwerden herbeiführen können.

Die BPH wurde traditionell ausschließlich chirurgisch behandelt. Etwa 30% der symptomatischen Männer lassen sich auch heute noch mittels transurethraler Resektion oder Prostatektomie therapiert. In Deutschland werden jährlich etwa 50,000 transurethrale Resektionen der Prostata (TUR-P) durchgeführt. Neuerdings haben sich jedoch auch minimal invasive Methoden wie z.B. die transurethrale Hyperthermie (7, 13), die Äthanolinjektion (43) oder die Stent-Einlage (30) zur Behandlung der BPH vor allem bei Hoch-Risiko-Patienten durchgesetzt. Seit der Einführung effektiver pharmakologischer Therapiemöglichkeiten macht sich ein weiterer deutlicher Wandel in der Behandlung der BPH bemerkbar, der mit einer signifikanten Abnahme der chirurgischen Eingriffe verbunden ist (48). Die medikamentöse Therapie wird heute hauptsächlich mit zwei Medikamenten durchgeführt. α -1-Rezeptorenblocker (Wirkstoffe: Terazosin, Prazosin, Alfuzosin u.a.) sind Medikamente, die am sympathischen Nervensystem angreifen und durch Hemmung der Reizübertragung zu einer Entspannung der glatten Muskelzellen in der vergrößerten Prostata und im inneren Blasenschließmuskel führen und somit die Blasenentleerung erleichtern. α -1-Rezeptorenblocker sollten anfangs niedrig dosiert werden, da Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, Schwindel und Kopfschmerzen auftreten können. Die Libido kann ebenfalls beeinträchtigt werden und in seltenen Fällen kann sogar eine schmerzhaft dauerhafte Erektion (Priapismus) aufgetreten.

Neue α -1-Rezeptorenblocker wie z.B. das Tamsulosin, erheben den Anspruch, selektiv in der Prostata zu wirken und somit nur geringe systemische Nebenwirkungen zu verursachen. Kritisch muss jedoch für alle α -1-Rezeptorenblocker angemerkt werden, dass sie im Durchschnitt lediglich eine Verbesserung der Uroflow - Kriterien von etwa 30% erreichen, wobei die Flussraten oftmals noch im so genannten Obstruktionsbereich bleiben. 5- α -Reduktasehemmer (Wirkstoffe Finasterid; Dutasteride) vermindern die Aktivität der 5- α -Reduktase und damit die Umwandlung von im Blut zirkulierendem Testosteron in das biologisch aktive Dihydrotestosteron, wodurch das testosteron-abhängige Zellwachstum innerhalb der Prostata gehemmt wird. In Langzeitstudien mit Finasterid konnte eine deutliche Verkleinerung der Prostata sowie eine Reduktion von akutem Harnverhalt und der Notwendigkeit für transurethrale Resektion nachgewiesen werden (32,37). Die Wirkung kann jedoch bis zu einem halben Jahr auf sich warten lassen und verschwindet nach Absetzen der Medikation, weshalb eine dauerhafte Einnahme notwendig ist. Im Einvernehmen mit dem betreuenden Arzt sollte jedoch bei Langzeitbehandlung mit einem 5- α -Reduktase Hemmer große Sorgfalt bezüglich der möglichen Entwicklung eines aggressiven Prostatakarzinoms geübt werden (46). Als Nebenwirkungen der 5- α -Reduktase Hemmer sind Kopf- und Bauchschmerzen, Schwäche, abnehmende Libido- und Erektionsprobleme bekannt.

Die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten „*Medical Therapy of Prostatic Symptoms Trial*“ - Studie und der „*Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT)*“ - Studie haben überzeugend belegt, dass eine Kombinationstherapie mit α -1-Rezeptorenblocker und 5-alpha-Reduktasehemmer bessere Behandlungsergebnisse erzeugt als Monotherapie mit den beiden Mitteln (11, 15, 26, 34). Ob sich diese Substanzen im Sinne einer Chemoprävention zur Verhütung der BPH einsetzen lassen, ist bislang jedoch noch nicht zu beurteilen.

MÖGLICHKEITEN ZUR VORBEUGUNG

Aus der Kenntnis der Risikofaktoren für die Entstehung der BPH lassen sich Maßnahmen ableiten, die möglicherweise geeignet sind, einer BPH – Entwicklung wirksam vorzubeugen.

Lebensstil und Ernährung

Ein gesunder Lebensstil mit regelmäßiger körperlicher Aktivität, scheint einleuchtend mit der Gesunderhaltung unserer Körperfunktionen im Zusammenhang zu stehen. Epidemiologische Untersuchungen zeigen auch eine positive Einflussnahme von körperlicher Aktivität auf die Gesunderhaltung der Prostata. Die Mehrzahl solcher Untersuchungen belegt, dass sportliche Betätigung das BPH-Risiko senkt (38). Es ist weiterhin bekannt, dass regelmäßige sportliche Betätigung zu einer Herabsetzung des Testosteronspiegels (21) und zur Verbesserung der Immunabwehr auch beim älteren Menschen führen (52), woraus sich zumindest aus hormoneller und immunologischer Sicht das BPH-Risiko durch körperliches Training vermindern lassen sollte.

Vermeidung von Rauchen vermindert nicht nur das Lungenkrebsrisiko, sondern auch das Prostatakrebs-Risiko, einschließlich Metastasierung (27,33) und möglicherweise auch die BPH - Entstehung (39). Weiterhin ist die Einschränkung von übermäßigem Alkoholgenuß sicherlich vorteilhaft für die Prostata-Gesundheit, obwohl lediglich starker Alkoholkonsum mit erhöhtem Risiko für BPH in Verbindung gebracht wurde, während moderater Alkoholgenuß, insbesondere Rotwein, eher zu einer Verminderung des BPH - Risikos beiträgt (39). Bewältigung von dauerhaftem psychologischem Stress und Depressionen ist für die Gesunderhaltung der Körperfunktionen und die Funktionstüchtigkeit des Immunsystems unerlässlich.

Vermeidung von chronischem Stress und eine gezielte Stressbewältigung scheinen einen hemmenden Einfluss auf die BPH Entwicklung zu haben. Es konnte zumindest gezeigt werden, dass Stress-Reduktion in Kombination mit einer fettarmen Diät und vegetarischen Kost PSA - Anstiege bei Prostatakrebs-Patienten nach radikaler Prostatektomie deutlich verzögern kann (44). Diätetische Faktoren, insbesondere übermäßige Kalorienzufuhr und die oft

damit verbundene Fettleibigkeit erhöhen das Risiko für BPH und Prostatakrebs (14, 29). Eine Restriktion der Kalorien und insbesondere der Fettaufnahme soll die BPH - Häufigkeit dagegen vermindern können (45). Asiatische Männer haben eine deutlich geringere BPH - Häufigkeit als Männer, die im wesentlichen Kulturkreis leben (6).

Ebenso scheinen Vegetarier weniger häufig an BPH zu erkranken (16). Sowohl Asiaten als auch Vegetarier konsumieren weniger Fett und dafür einen höheren Anteil an pflanzlicher Nahrung, was sicher als Diät Empfehlung nicht nur im Hinblick auf Vorbeugung gegen BPH und Prostatakrebs angesehen werden kann. Insbesondere schwache Phytoöstrogene sollen hier eine schützende Wirkung entfalten. Bei diesen nicht-steroidalen, pflanzlichen Substanzen mit schwacher östrogenen Wirkung werden Isoflavonoide, Flavonoide und Lignane unterschieden, die eine Vielzahl biologischer Wirkungen entfalten. Insbesondere greifen sie in den Steroidmetabolismus ein und hemmen dort die Aktivitäten der Enzyme Aromatase, 5-alpha-Reduktase, 17-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase, Tyrosine-Kinase und Topoisomerase I und II, wodurch es zur Unterdrückung der Zellproliferation kommt (36).

Pflanzliche Nahrungsmittel enthalten unterschiedliche Phytoöstrogen - Mengen. Soja, die Basisernährung in vielen Teilen Asiens, ist die Hauptquelle der beiden Isoflavonoide Daidzein und Genistein. Flavonoide und Lignane finden sich in hoher Konzentration in vielen Früchten, Gemüse, Getreide, Zwiebeln und Teeblätter. Eine phytoöstrogenreiche Kost, vor allem auf Sojabasis, wird als wesentlicher Grund für die niedrige BPH- und Prostatakrebs-Inzidenz in den asiatischen Ländern angesehen (23). Es wurde ausgerechnet, dass der durchschnittliche Japaner etwa 20 mg Isoflavonoide pro Tag zu sich nimmt, wogegen in der westlichen Diät nur etwa 1 mg pro Tag enthalten ist. Dieser Unterschied in der Ernährung manifestiert sich in der Plasmakonzentration an Genistein: beim Durchschnitts-Japaner etwa 180 ng/ml, beim Westeuropäer <10 ng/ml (18).

Die Rolle übermäßiger Fettaufnahme in der BPH - Genese ist noch unklar, allerdings sollen insbesondere gesättigte Fette aus Fleisch, Milch und Käse das BPH - Risiko erhöhen können (45). Dabei spielen wahrscheinlich eine Erhöhung des Testosteronspiegels im Blut nach Fettverzehr (3) und eine direkte Beeinflussung nuklearer Rezeptoren in der Prostatazelle eine Rolle (42). Zu den vielfach ungesättigten Fetten, welche vor allem in Margarine und Salatölen anzutreffen sind, gehören Arachidonsäure, Linolensäure und Alpha-Linolensäure, die als mögliche Risikofaktoren für die BPH- und Prostatakrebs-Entstehung gelten. Insbesondere Arachidonsäure, eine Omega-6-Fettsäure, wird hier durch die mögliche Umwandlung zu 5-HETE und 12-HETE zu einer Gefahr, da diese biologisch aktiven Fette das Wachstum und Überleben von Prostatazellen stimulieren.

Durch Umstellung der Ernährung von Fleisch, Milch und Käse zu einer mehr vegetarischen Diät kann der Blutspiegel der Arachidonsäure innerhalb von zwei bis drei Monaten um 80-90% gesenkt werden. Für Linolen- und Alpha-Linolensäure sind die Aussagen bezüglich des BPH und Prostatakrebs-Risikos widersprüchlich. Olivenöl, eine Omega-9-Fettsäure, scheint in diesem Zusammenhang die sicherste Fettquelle zu sein. Neben einer angemessenen Reduktion übermäßiger Kalorienzufuhr und der Verminderung des Anteils tierischer Fette in der Ernährung spielt wahrscheinlich auch die reichliche Zufuhr von frischem Obst und Gemüse bei der Vorbeugung gegen BPH eine Rolle. Obwohl insgesamt die Beweislage für den vorbeugenden Einfluss von Früchten und Gemüse schwach ist, hat kürzlich eine multizentrische Studie an über 1600 Patienten gezeigt, dass besonders Erbsen, Bohnen, Linsen und Sojabohnen sowie gelbe und orangefarbene Gemüsesorten eine schützende Wirkung in Bezug auf BPH und Prostatakrebs entfalten (28).

Anti-oxidative Substanzen

Epidemiologische Forschungsergebnisse legen nahe, dass bestimmte Umweltfaktoren für die Entwicklung der BPH mitverantwortlich sind. Ein Mechanismus, der die BPH - Entstehung fördern könnte, ist die oxidative Schädigung von wichtigen biologischen Molekülen in der Prostatazelle durch Sauerstoffradikale. Ein hoher Gehalt an Zyklooxygenase in der Prostatazelle könnte dabei die Radikalbildung noch verstärken.

Substanzen mit anti-oxidativer Wirksamkeit sollten demnach die BPH - Entstehung unterdrücken können. Selen und Vitamin E sind hier zwei wichtige Vertreter. Selen aktiviert Glutathion Peroxidase in der Zelle und erhöht damit die Elimination freier Sauerstoff-Radikale (8). Epigallocatechin Gallat (EGCG), ein Polyphenol aus grünem Tee (*Camellia sinensis*), besitzt ebenfalls starke anti-oxidative Eigenschaften. Experimentelle Untersuchungen belegen, dass EGCG die Androgenwirkung modulieren kann (31) und an verschiedenen Stellen in den Zellzyklus der Prostata-Zelle eingreift (1,20) und damit die Entstehung von BPH und Prostatakrebs hemmt. Lykopen, ein Karotenoid

mit ebenfalls starker anti-oxidativer Wirkung, wurde in den letzten Jahren sehr populär in Bezug auf BPH und Prostatakrebs-Vorbeugung. Carotenoide sind Pigmente, welche Gemüse und Früchten ihre grüne, gelbe und rote Farbe geben. Lykopen gibt den Tomaten die rote Farbe.

Experimentelle Arbeiten konnten eine dosis-abhängige Wachstumshemmung in Prostata-Zellkulturen durch Lykopen nachweisen (25,51). Phytosterole, wie z.B. Campesterol und Beta-Sitosterol kommen in größeren Mengen in Gemüse und Früchten vor und besitzen ebenfalls starke anti-oxidative Wirkung. Ein direkter Effekt auf das Prostatazellwachstum wurde nachgewiesen, wobei Beta-Sitosterol die Apoptose - Rate sowohl von gutartigen wie auch bösartigen humanen Prostata-Zellen vierfach erhöhte (50). Sulforaphan ist ein stark anti-oxidativ wirksames Isothiocyanat. Es kommt in Kohlarten, Broccoli, Blumenkohl und Rosenkohl vor. Sulforaphan aktiviert das körpereigene anti-oxidative System der Phase-2-Enzyme, wie z.B. Glutathion-S-Transferase. Dieses Enzym wandelt in der Prostatazelle Karzinogene in ausscheidungsfähige wasserlösliche Substanzen um und trägt somit zur Entgiftung bei. Wenn die Glutathion-S-Transferase vermindert ist, steigt das Prostatakrebs-Risiko. Sulforaphan kann jedoch dosis-abhängig die Glutathion-S-Transferase reaktivieren und das Wachstum von Prostatazellen bei BPH und Krebs hemmen (4,5).

Eine brauchbare Wirkstoffmischung der hier diskutierten anti-oxidativen Mittel erhält man mit dem neuen Kombinationspräparat IMUPROS™, welches neben Vitaminen und Spurenelementen auch Genistein, Lykopen, Epigallocatechin Gallat und Sulforaphan enthält. Vom Hersteller wird angegeben, dass die einzelnen Bestandteile ausschließlich von natürlichen Quellen stammen. Das Mittel ist als Tablette zu je 1200 mg Wirkstoffkombination auf dem Markt und wird als US-Lizenz-Produkt in Europa hergestellt und von der Firma medpro Holland B.V. vertrieben.

Ein besonderes Herstellungsverfahren („time-release“ – Hüllen) ermöglicht, dass die einzelnen Wirkstoffe in der Tablette nicht miteinander reagieren. Im Magen-Darm-Trakt werden zu verschiedenen Zeiten die Wirkstoffe aus der Hülle abgegeben, was die ungestörte Aufnahme ins Blut begünstigt und die Bioverfügbarkeit verbessert. IMUPROS™ erlaubt eine drastische Reduktion der täglichen Tabletten- oder Kapsel-Einnahme wenn mit den oben genannten Wirkstoffen Vorbeugung oder begleitende Therapie der BPH betreiben möchte. Während bisher etwa 20-30 Tabletten oder Kapseln verschiedener Einzelpräparate täglich zugeführt werden mussten, erhält man mit IMUPROS™ eine vergleichbare Wirkstoffmenge bereits mit 3-6 Tabletten pro Tag. Erste Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit dieses neuen anti-oxidativen Kombinationspräparates bei 18 Männern mit pathologisch erhöhten PSA-Werten und Zeichen der BPH, jedoch ohne Prostatakrebs-Nachweis zeigen eine deutliche Wirksamkeit bereits nach drei Monaten der Einnahme (Abb. 1).

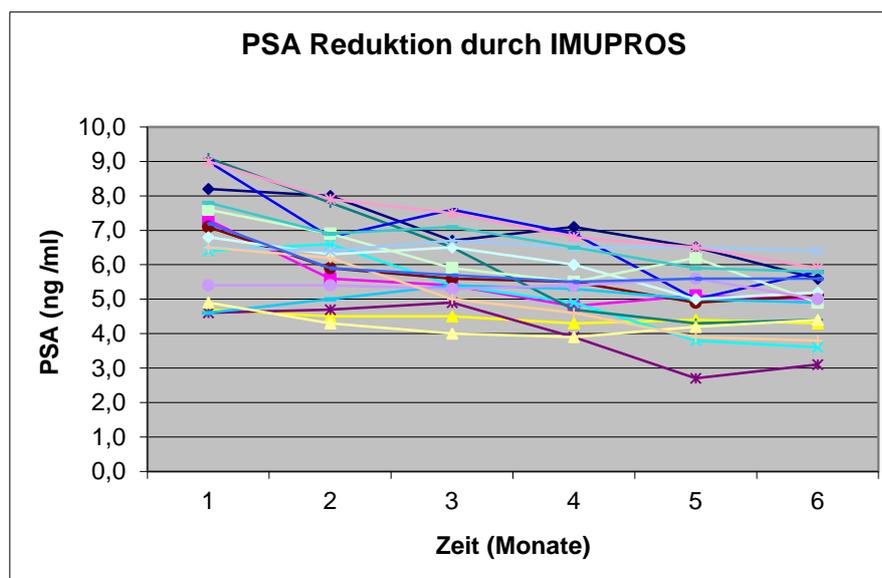


Abbildung 1: PSA Verläufe von 18 Männern unter Behandlung mit IMUPROS™. Mittelwert vor der Behandlung (Monat 1) war bei 6.8 +/- 1.5 ng/ml. Nach fünf Monaten Behandlung sank der PSA Wert signifikant ab und erreichte im Gruppennittel 4.9 +/- 0.9 ng/ml.

PRAXIS TIPP: REDUKTION DER GESAMT-KALORIENAUFNAHME SOWIE DES ANTEILS AN TIERISCHEM FETT IN DER NAHRUNG; MEHR FRISCHES OBST UND GEMÜSE; ZUFUHR VON PHYTOÖSTROGENREICHER NAHRUNG (SOJA-PRODUKTE); VERMINDERUNG OXIDATIVER SCHÄDEN DURCH REDUKTION VON FETTVERZEHR UND RAUCHEN, ÜBERMÄßIGEM ALKOHOLGENUSS UND UNGESUNDEM STRESS; EINNAHME VON ANTI-OXIDATIVEN SUBSTANZEN WIE VITAMINEN E (50 MG PRO TAG), SELEN (0.2-0.4 MG PRO TAG), LYKOPIN (20-30 MG PRO TAG), EPIGALLOKATECHIN GALLAT (250 MG PRO TAG); IMUPROS™ 3X1 TABLETTE PRO TAG..

Literatur

1. Agarwal R. Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietary agents. *Biochem Pharmacol* 2000; 60(8):1051-9.
2. Blom JH, Schroder FH. Epidemiology and natural course of benign prostatic hyperplasia. [Article in German] *Urologe A* 1992; 31(3):129-34.
3. Bosland MC, Oakley-Girvan I, Whittemore AS. Dietary fat, calories, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(6):489-91.
4. Brooks JD, Paton VG, Vidanes G. Potent induction of phase 2 enzymes in human prostate cells by sulforaphane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(9):949-54.
5. Chiao JW, Chung FL, Kancherla R, Ahmed T, Mittelman A, Conaway CC. Sulforaphane and its metabolite mediate growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2002; 20(3):631-6.
6. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35(5-6):377-87.
7. Djavan B, Seitz C, Marberger M. Heat versus drugs in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2003; 91(2):131-7.
8. Faucher K, Rabinovitch-Chable H, Barriere G, Cook-Moreau J, Rigaud M. Overexpression of cytosolic glutathione peroxidase (GPX1) delays endothelial cell growth and increases resistance to toxic challenges. *Biochimie* 2003; 85(6):611-7.
9. Frea B, Annoscia S, Stanta G, Lozzi C, Carmignani G. Correlation between liver cirrhosis and benign prostatic hyperplasia: a morphological study. *Urol Res* 1987; 15(5):311-4.
10. Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlosser G. Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients. [Article in German] *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000; 7(4):200-4
11. Foley CL, Kirby RS. 5 alpha-reductase inhibitors: what's new? *Curr Opin Urol* 2003; 13(1):31-7.
12. Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU Int* 2002; 90(7):649-54.
13. Gattegno B, Ciofu C, Flahaut A, Chartier-Kastler E, Desgrandchamps F, Martin X, Vallancien G, Teillac P, Richard F. Prospective, multicentric, open, and controlled evaluation of the effectiveness of prostatron 2.5 in the treatment of prostatic benign hypertrophy: 1-year results. [Article in French] *Prog Urol* 2000; 10(6):1184-9.
14. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1994; 140(11):989-1002.

15. Gonzalez CM, McVary KT. The role of combination therapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2003; 4(4):276-81.
16. Green J. Vegans, vegetarians and BPH. *BJU Int* 2000; 85(1):171.
17. Griffiths K, Denis L, Turkes A, Morton MS. Phytoestrogens and diseases of the prostate gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998; 12(4):625-47.
18. Griffiths K, Morton MS, Denis L. Certain aspects of molecular endocrinology that relate to the influence of dietary factors on the pathogenesis of prostate cancer. *Eur Urol* 1999; 35(5-):443-55.
19. Gu F. Changes in the prevalence of benign prostatic hyperplasia in China. *Chin Med J (Engl)* 1997; 110(3):163-6.
20. Gupta S, Hussain T, Mukhtar H. Molecular pathway for epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells. *Arch Biochem Biophys* 2003; 410(1):177-85. Hackney AC. The male reproductive system and endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28:180-89.
21. Hackney AC, Szczepanowska E, Viru AM. Basal testicular testosterone production in endurance-trained men is suppressed. *Eur J Appl Physiol* 2003; 89(2):198-201.
22. Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1(3):157-162.
23. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(21):1637-47.
24. Katz AE. Flavonoid and botanical approaches to prostate health. *J Altern Complement Med* 2002; 8(6):813-21.
25. Kim L, Rao AV, Rao LG. Effect of Lycopene on Prostate LNCaP Cancer Cells in Culture. *J Med Food* 2002; 5(4):181-7.
26. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61(1):119-26.
27. Kobrinsky NL, Klug MG, Hokanson PJ, Sjolander DE, Burd L. Impact of smoking on cancer stage at diagnosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(5):907-13.
28. Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, Wu AH, Gallagher RP, Wilkens LR, John EM, Howe GR, Dreon DM, West DW, Paffenbarger RS Jr. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(8):795-804.
29. Kristal AR, Cohen JH, Qu P, Stanford JL. Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(8):719-25.
30. Lam JS, Volpe MA, Kaplan SA. Use of prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia in high-risk patients. *Curr Urol Rep* 2001; 2(4):277-84.
31. Liao S. The medicinal action of androgens and green tea epigallocatechin gallate. *Hong Kong Med J* 2001; 7(4):369-74
32. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, Elhilali M, Geller J, Imperto-McGinley J, Andriole GL, Bruskewitz RC, Walsh PC, Bartsch G, Nacey JN, Shah S, Pappas F, Ko A, Cook T, Stoner E, Waldstreicher J; Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61(4):791-6.
33. Lund Nilsson TI, Johnsen R, Vatten LJ. Socio-economic and lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2000; 82(7):1358-63.
34. McVary KT. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia progression. *Curr Urol Rep* 2002; 3(4):269-75.
35. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(9):935-44.
36. Morrissey C, Watson RW. Phytoestrogens and prostate cancer. *Curr Drug Targets* 2003; 4(3):231-41.

37. O'Leary MP, Roehrborn C, Andriole G, Nickel C, Boyle P, Hofner K. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5alpha-reductase inhibitor. *BJU Int* 2003; 92(3):262-266.
38. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Physical activity and benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med* 1998; 158(21):2349-56.
39. Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1999; 149(2):106-15.
40. Preuss HG, Marcusen C, Regan J, Klimberg IW, Welebir TA, Jones WA. Randomized trial of a combination of natural products (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitamin E) on symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int Urol Nephrol* 2001; 33(2):217-25.
41. Prezioso D, Catuogno C, Galassi P, D'Andrea G, Castello G, Pirritano D. Life-style in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol*. 2001; 40 Suppl 1:9-12.
42. Saez E, Tontonoz P, Nelson MC, Alvarez JG, Ming UT, Baird SM, Thomazy VA, Evans RM. Activators of the nuclear receptor PPARgamma enhance colon polyp formation. *Nat Med* 1998; 4(9):1058-61
43. Savoca G, De Stefani S, Gattuccio I, Paolinelli D, Stacul F, Belgrano E. Percutaneous ethanol injection of the prostate as minimally invasive treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary report. *Eur Urol* 2001; 40(5):504-8.
44. Saxe GA, Hebert JR, Carmody JF, Kabat-Zinn J, Rosenzweig PH, Jarzobski D, Reed GW, Blute RD. Can diet in conjunction with stress reduction affect the rate of increase in prostate specific antigen after biochemical recurrence of prostate cancer? *J Urol* 2001; 166(6):2202-7.
45. Suzuki S, Platz EA, Kawachi I, Willett WC, Giovannucci E. Intakes of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(4):689-97.
46. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3):213-22
47. Toppler S, Bertschinger P, Koch J, Vetter W. Incidence of benign prostatic hyperplasia and hepatic cirrhosis [Article in German]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999; 88(37):1467-74.
48. Tubaro A, Carter S, Trucchi A, Punzo G, Petta S, Miano L. Early treatment of benign prostatic hyperplasia: implications for reducing the risk of permanent bladder damage. *Drugs Aging*. 2003; 20(3):185-95).
49. Vahlensieck W Jr. With alpha blockers, finasteride and nettle root against benign prostatic hyperplasia. Which patients are helped by conservative therapy? [Article in German] *MMW Fortschr Med* 2002; 144(16):33-6.
50. von Holtz RL, Fink CS, Awad AB. Beta-Sitosterol activates the sphingomyelin cycle and induces apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 1998; 32(1):8-12.
51. Weisburger JH. Lycopene and tomato products in health promotion. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227(10):924-7.
52. Yan H, Kuroiwa A, Tanaka H, Shindo M, Kiyonaga A, Nagayama A. Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86:105-11.