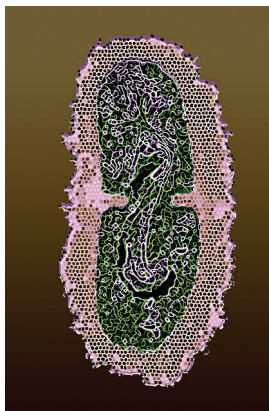


CP/CPPS

Woher kommen die Beschwerden?



Die Diagnose chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom (CP/CPPS; chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome) erfolgt aufgrund sich überschneidender Symptomatiken verschiedener urologischer Syndrome vielfach im Ausschlußverfahren. Ferner findet zunehmend ein Abwenden von der traditionellen Fixierung auf die Prostata statt, zumal konventionelle Untersuchungsmethoden unter Umständen keinerlei Indizien für ein Krankheitsgeschehen in der Prostata liefern. Überdies läßt eine Fülle wissenschaftlicher Erkenntnisse sogar daran zweifeln, daß die Prostata in einer Vielzahl von Fällen in die Pathophysiologie des Schmerzsyndroms überhaupt involviert ist. Mit der Klassifizierung als CP/CPPS setzt sich die Erkenntnis durch, daß bei dem Entzündungsgeschehen im Beckenraum organübergreifend ein Wechselspiel zwischen psychologischen Faktoren und Störungen des immunologischen, neurologischen sowie endokrinen Systems stattfindet [1].

Abschied von der „prostatozentrischen“ Perspektive?

Prostatitis ist eine der am häufigsten gestellten Diagnosen in urologischen Praxen. In der weit überwiegenden Mehrheit der Fälle läßt sich indes keine bakterielle Infektion nachweisen. Dies spiegelt sich deutlich im Ergebnis einer kürzlich veröffentlichten Studie wider, das für Patienten – die allerdings bereits über einen längeren Zeitraum intensiv vorbehandelt waren – keine Vorteile einer Antibiotika-Therapie gegenüber Placebo ausweist [2, 3]. Die vielfach auch in der Praxis gemachte Erfahrung einer begrenzten Wirksamkeit anti-mikrobieller Therapien bei CP/CPPS erfordert es, weiter nach alternativen – auch ex-

traprostatischen – Ätiologien zu fahnden.

Gemäß der heute international akzeptierten Klassifikation nach dem National Institutes of Health (NIH)-System werden die klassischen Diagnosen chronische abakterielle Prostatitis und Prostatadynie in die Kategorie III CP/CPPS integriert. Zudem wird der Erkenntnis Rechnung getragen, daß es zumeist nicht gelingt, die Ursache der Beschwerden einer Prostata-spezifischen Pathologie zuzuordnen und wahrscheinlich auch extraprostatistische Ätiologien involviert sein können.

Die Unterteilung der NIH-Kategorie III in die Untergruppen IIIA (entzündlich) und IIIB (nicht-entzündlich) beruht

im wesentlichen darauf, ob im Prostataexprimat, im Urin nach Prostatamassage und im Samen Leukozyten nachgewiesen werden oder nicht. Allerdings wird die klinische Bedeutung dieser Unterscheidung durch Befunde in Frage gestellt, wonach sich teilweise auch bei asymptomatischen Männern in den verschiedenen Fraktionen des 4-Glas-Tests Leukozyten auffinden lassen [4]. Dies ist zwar bei Patienten mit CP/CPPS insgesamt signifikant häufiger der Fall und die Zahl der Leukozyten ist meist auch höher, doch es gelang nicht, irgendein einzelnes oder kombiniertes Kriterium auszumachen, anhand dessen Patienten und Kontrollen hätten sicher unterschieden werden können.

Pathogenität von Bakterien in der Prostata ungeklärt

Wesentliche Schritte, um zur Diagnose CP/CPPS zu kommen, sind die Anamnese, das Registrieren einer entsprechenden Symptomatik und der Ausschluss einer Infektion mittels konventioneller Erregernachweise. Letzteres scheint jedoch kein zwingendes Kriterium zu sein, denn in einer Untersuchung wurden bei ca. acht Prozent der Patienten, die aufgrund einer entsprechenden Symptomatik und fehlender rezidivierender Harnwegsinfekte als CP/CPPS-Betroffene eingestuft wurden, uropathogene Bakterien in Prostata-spezifischen Proben des 4-Glas-Tests gefunden. Interessanterweise war dieser Prozentsatz bei den zugleich getesteten asymptomatischen Kontrollprobanden etwa gleich hoch [4]. Es ist daher eher zu bezweifeln, daß die Bakterien zumindest als alleinige Ursache der/des CP/CPPS in Frage kommen. Denn wenn Uropathogene die Prostata von asymptomatischen Männern kolonisieren können, ohne Symptome zu verursachen, warum dann nicht auch bei Patienten mit CP/CPPS, deren Symptome unter Umständen sogar extraprostatatisch bedingt sind? Die Eliminierung der Bakterien würde dann wohl auch keine Besserung der Beschwerden nach sich ziehen.

Bei nahezu drei Viertel aller asymptomatischen Männer und Patienten mit CP/CPPS lassen sich in der Prostata nicht-uropathogene Bakterien nachweisen [4]. Diese Kolonisation ist als normal anzusehen. Es wird allerdings gemutmaßt, daß die

se an sich harmlosen Bakterien bei einem Ungleichgewicht pro- und anti-inflammatorischer Zytokine dennoch Entzündungsreaktionen hervorrufen können.

Atypische Mikroorganismen wie *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, und *Ureaplasma urealyticum* entziehen sich den klassischen Kulturmethoden. Ihr Nachweis gelingt aber mit Hilfe von Gen-Techniken. Bislang konnte jedoch nicht geklärt werden, ob das Vorkommen solch atypischer Bakterien mit CP/CPPS im Zusammenhang steht [5].

Welche Rolle spielen Prostatasteine und Nanobakterien?

Verschiedentlich wurde die Konkrementbildung im Prostatasekret mit der Entwicklung von Prostatitis-Symptomen in Verbindung gebracht. Auf Widerspruch stieß diese Auffassung aber vor allem deshalb, weil die Prävalenz von Calculi in der Prostata asymptomatischer älterer Männer sehr hoch ist. Allerdings ließ sich unlängst nachweisen, daß bei jüngeren Männern eine eindeutige Korrelation zwischen einer Steinbildung in der Prostata und der Ausbildung von Prostatitis-Symptomen besteht [6].

Die Bildung von Prostatasteinen – wie auch von Kalzifizierungen in anderen Organen (Nieren, Blutgefäße) – kann durch Nanobakterien ausgelöst werden. Diese nur 0,2 bis 0,5 µm kleinen Mikroorganismen sind erst vor kurzem identifiziert worden. Sie vermögen selbst bei neutralem pH und physiologischen Kalzium- und

Abb. 1: Prostata (Histologie): Das Drüsenepithel wechselt je nach Aktivitätszustand von einer niedrigen kubischen in eine hochprismatische Form.

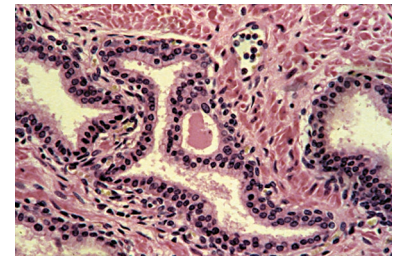
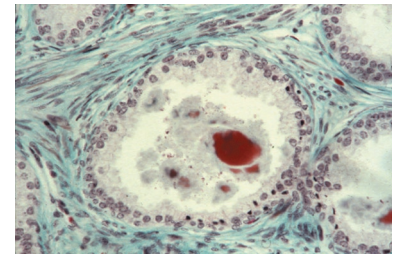


Abb. 2: Prostatasekret wird gespeichert und bildet amorphe Massen, die im Alter teilweise verkalken und Prostatakonkremente (Prostatasteine = Calculi) bilden.



Phosphatkonzentrationen durch Biomineralisation Apatit abzuscheiden, das dann als Nidus für eine fortschreitende Kalzifizierung dienen kann. Zur Eliminierung von Nanobakterien und Auflösung der Calculi haben sich Kombinationstherapien mit Äthylendiamintetraacetat (EDTA) und Tetracyclinen in Verbindung mit Nutraceuticals (comET) als effektiv erwiesen.

In einer Pilotstudie konnte bei Patienten mit CP/CPPS, denen über einen längeren Zeitraum keine der etablierten Behandlungsarten geholfen hatte, mit einer comET-Therapie mehrheitlich eine deutliche Besserung der Beschwerden erreicht werden [7].

Refluxphänomene bei Blasenentleerungsstörungen

Hinweise auf eine Ätiologie von CP/CPPS im Zusammenhang mit Blasenentleerungsstörungen lieferten endoskopische und urodynamische Untersu-

chungen an Männern mit CP/CPPS, deren Beschwerden sich auch nach intensiver Behandlung mit Antibiotika und Entzündungshemmern in keiner Weise gebessert hatten. Bei 60 % dieser Patienten wurden Veränderungen am Blasen Hals festgestellt. Durch die Hypertrophie des Gewebes am Blasen auslaß erhöhten sich der Öffnungsdruck und der Detrusordruck bei einer dann reduzierten maximalen Flußgeschwindigkeit erheblich. Zudem war das Residualvolumen erhöht. Die betroffenen Patienten hatten neben den typischen Beschwerden bei CP/CPPS vermehrt auch Symptome des unteren Harntrakts, die auf eine Blasenentleerungsstörung hindeuten [8].

Bei erhöhtem intravesikalen und intraurethralen Druck, einem verminderten Urinfluß, sowie insbesondere nicht-laminaren Strömungsverhältnissen – möglicherweise im Zusammenhang mit einer Sphinkter-Dyssynergie – kann es zu einem

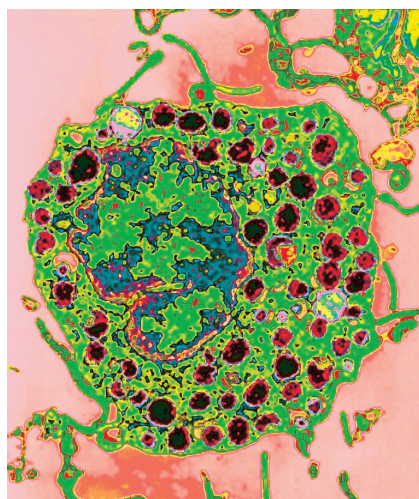


Abb. 3: Mastzelle (Falschfarbendarstellung): In der Pathophysiologie der/des CP/CPPS spielen entzündungsfördernde Zytokine eine Rolle. Der bei Entzündungsprozessen organübergreifend vermehrt produzierte Nervenwachstumsfaktor (NGF) veranlaßt Mastzellen zu degranulieren und einen Cocktail derartiger Zytokine freizusetzen.

intraprostatischen Reflux kommen. Hierbei gelangen Mikroorganismen, Spermien, Leukozyten, Urinbestandteile sowie Antigene in die tubulo-alveolären Drüsen und lösen unter Umständen Entzündungsreaktionen aus.

Organübergreifende neurogene Pathophysiologie

Der Nervenwachstumsfaktor (NGF; nerve growth factor) ist ein Neurotrophin dessen nozizeptive Rolle bei Patienten mit CP/CPPS untersucht worden ist: Hierbei zeigte sich, daß die Schmerzintensität eindeutig mit der im Seminalplasma gemessenen Konzentration an NGF korreliert [9].

Darüber hinaus ist NGF als Mediator und Verstärker von entzündlichen Reaktionen im Nervensystem bekannt. Hierbei spielen Mastzellen und sie innervierende sensorische C-Fasern eine Rolle. Denn wenn die NGF-Konzentration bei Entzündungen im Blasen-, Prostata- oder Kolongewebe auf ein Mehrfaches des Normal-

wertes ansteigt, veranlaßt dies Mastzellen zu degranulieren. Der dabei freigesetzte Cocktail entzündungsfördernder Zytokine bewirkt unter anderem morphologische Veränderungen in sensorischen Nerven. Diese Neuroplastizität kann zu einer dauerhaften Hypersensitivität führen, durch die Schmerzempfindungen ausgelöst werden, auch nachdem die ursprüngliche Entzündung längst abgeklungen ist.

Insbesondere scheint heute aber festzustehen, daß Schäden in unterschiedlichen Organen wie insbesondere der Harnblase, der Prostata und des Kolons eine einheitliche neuroinflammatorische Reaktion hervorrufen. Zudem sprechen tierexperimentelle Befunde dafür, daß bei einer Entzündung in einem Organ des kleinen Beckens auch in benachbarten Organen die Neurotrophin-Produktion hochreguliert sein kann.

Durch die einheitliche neurogene Pathophysiologie liegen Gemeinsamkeiten verschiedener funktioneller somatischer Syndrome wie CP/CPPS, interstiti-

elle Zystitis, Reizdarm und Fibromyalgien auf der Hand. Hätte sich ein Patient mit CP/CPPS statt an einen Urologen an einen Gastroenterologen gewandt, lautete die Diagnose unter Umständen auch Reizdarm.

Endokrine Komponente bei abakterieller Prostatitis?

Der Entwicklung einer Prostatitis können offenbar auch endokrine Faktoren zugrunde liegen. Eine Reihe von Befunden deutet darauf hin, daß sich insbesondere ein verminderter Testosteroneinfluß negativ auswirkt. Im Tierexperiment wurden in der Prostata infolge Östrogenzufuhr verstärkt Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrosefaktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β und IL-6 exprimiert. Dieser Effekt ließ sich bei gleichzeitiger Gabe von Testosteron unterbinden. Hierin erwies sich Testosteron dem Dihydrotestosteron (DHT) als deutlich überlegen. Dieser Unterschied bildet zugleich die Rationale für den therapeutischen Einsatz von 5 α -Reduktasehemmern bei CP/CPPS [10].

Für eine Schutzwirkung des Testosterons gegenüber Entzündungsprozessen in der Prostata sprechen auch genetische Befunde. Ein Polymorphismus nahe dem Phosphoglyceratkinase-Gen führt bei einem Teil der männlichen Bevölkerung zur Prädisposition gegenüber einer Reihe von Prostataerkrankungen. Unter anderem wird dies auf eine relative Androgen-Insensitivität zurückgeführt. Bestimmte Allele des Gen-Locus wurden signifikant vermehrt auch bei Patienten mit CP/CPPS nachgewiesen [11].

Interessanterweise befindet sich dieser Locus auf dem X-Chromosom in Nachbarschaft zum Androgenrezeptor-Gen.

Literatur:

- [1] Pontari MA, Ruggieri MR. 2004. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 172: 839-845.
- [2] Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, et al. 2004. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. A randomized, double-blind trial. *Ann Int Med* 141:581-589.
- [3] Weidner W. 2004. Editorial. Treating chronic prostatitis: antibiotics no, α -blockers maybe. *Ann Int Med* 141:639-640.
- [4] Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, et al. 2003. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 170:818-822.
- [5] Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, et al. 2005. Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 95:238-243.
- [6] Geramoutos I, Gyiopoulos K, Perimenis P, et al. 2004. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 45:333-337.
- [7] Shoskes DA, Thomas KD, Gomez E. 2005. Anti-nanobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience. *J Urol* 173:474-477.
- [8] Hruz P, Danuser H, Studer UE, Hochreiter WW. 2003. Non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome can be caused by bladder neck hypertrophy. *Eur Urol* 44:106-110.
- [9] Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, et al. 2002. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 59: 603-608.
- [10] Nickel JC, Downey J, Pontari MA, et al. 2004. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis) *BJU Int* 93:991-995.
- [11] Riley DE, Krieger JN. 2002. X chromosomal short tandem repeat polymorphism near the phosphoglycerate kinase gene in men with chronic prostatitis. *Biochim Biophys Acta* 1586:99-107.