

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Evaluation der klinischen Relevanz der Adipozytokine Leptin und
Adiponektin als Marker für die Aggressivität
des Prostatakarzinoms**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg

von Dániel Schwarz

geboren am 27. Januar 1986 in Eger (Heves, Ungarn)

05.11.2019

18.06.2020

Gutachter:

Prof. P. Fornara

Prof. H. Heynemann

Prof. C. Bolenz (Ulm)

Referat

Die primäre Zielstellung dieser Arbeit war es durch Serumkonzentrationsbestimmungen zweier ausgewählter Adipozytokine (Leptin, Adiponektin) Rückschlüsse auf die Aggressivität von Prostatakarzinomen zu ziehen. Die Aggressivität wurde durch den Grad der histologischen Differenzierung mittels Gleason-Score determiniert. Des Weiteren sollte der Einfluss beider Adipozytokine auf die pathologische Tumorausdehnung untersucht werden. Zudem wurden darüber hinaus die Adipozytokinkonzentrationen der Karzinomträger mit denen eines tumorfreien Kollektivs (hier benignes Prostatahyperplasie-Kollektiv) verglichen.

Es wurden insgesamt 106 Patienten inkludiert, die sich mit zuvor bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen, als auch Beschwerden einer benignen Prostatahyperplasie (bPH) vor operativer Intervention in der Urologie der Uniklinik Halle/S. der MLU prä-/stationär vorstellten. Von den 106 Patienten wurden 65 in das Prostatakarzinom-Kollektiv und 41 in das bPH-Kollektiv eingeteilt. Zur Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms erfolgte die Einteilung der Tumorpatienten in drei Gruppen (Gleason-Score < 7, Gleason-Score = 7 und Gleason-Score > 7). Zudem wurde auf Grund der prognostischen Relevanz die Gruppe mit Gl. 7 in 7a und 7b unterteilt und nochmals getrennt voneinander betrachtet. Aus dem überschüssigen Serum der Routineblutentnahmen wurden mittels hochsensitiver immunologischer Verfahren -ELISA- die Konzentrationen der Adipozytokine Leptin und Adiponektin in je zweifacher Ausführung bestimmt. Die statistische Auswertung und Erstellung der Diagramme erfolgte mittels GraphPad Prism 7. Für die Berechnung der logistischen Regression kam das IBM SPSS Statistics 25 Programm zum Einsatz.

Im Ergebnis konnte kein Zusammenhang von Leptin- und Adiponektinspiegeln mit dem Gleason-Score und damit der Aggressivität von Prostatakarzinomen gefunden werden. Gleiches galt für die pathologische Tumorausdehnung. Dagegen zeigte sich bekanntermaßen eine positive Korrelation der PSA-Werte mit der Aggressivität des PCas. Patienten mit einem BMI ≥ 25 kg/m² zeigten keine höhere Chance für das Auftreten schlechter differenzierter PCas, gemessen an höheren Gleason-Scores (Gl. ≥ 7). Im Vergleich der PCa- und bPH- Kollektive ergaben sich wesentliche Unterschiede nur hinsichtlich des BMI-Wertes und des Patientenalters. Die Adiponektin- und Leptinspiegel unterschieden sich zwischen beiden Kollektiven nicht.

Aus den erhobenen Daten des untersuchten PCa-Kollektivs kann geschlussfolgert werden, dass sich aus der Bestimmung von Leptin- und Adiponektinspiegeln keine Rückschlüsse auf den Differenzierungsgrad und damit auf die Aggressivität beim Prostatakarzinom ziehen lassen. Als Marker für diese Beurteilung der Aggressivität des PCas scheinen beide Adipozytokin-Parameter damit ungeeignet zu sein.

Schwarz, Dániel: Evaluation der klinischen Relevanz der Adipozytokine Leptin und Adiponektin als Marker für die Aggressivität des Prostatakarzinoms. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 44 Seiten, 2019

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abbildungssverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | IV |
| Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Wissenschaftlicher Stellenwert des Prostatakarzinoms | 1 |
| 1.2 Charakteristik des Prostatakarzinoms | 2 |
| 1.2.1 Epidemiologie | 2 |
| 1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren..... | 2 |
| 1.2.3 Prävention und Früherkennung..... | 3 |
| 1.2.4 Stadieneinteilung, Gleason-Score und Prognose..... | 3 |
| 1.3 Bedeutung und Funktionalität der Adipozytokine..... | 5 |
| 1.3.1 Leptin | 5 |
| 1.3.2 Adiponektin..... | 6 |
| 1.3.3 Rolle der Adipokine bei der Entstehung von Malignomen, insbesondere des PCas | 6 |
| 2 Zielstellung | 8 |
| 3 Material und Methoden | 10 |
| 3.1 Patientenkollektiv (Ein- und Ausschlusskriterien) | 10 |
| 3.2 Zeitlicher Ablauf der Studie..... | 10 |
| 3.3 Erhebung der Patientendaten und Aufbereitung des Probenmaterials | 10 |
| 3.4 Definition von Übergewicht und Adipositas anhand des BMI-Wertes | 11 |
| 3.5 Adipozytokinbestimmung..... | 11 |
| 3.5.1 Übersicht über die eingesetzten Verfahren zur Adipozytokinbestimmung..... | 11 |
| 3.5.2 ELISA – Verfahrensbeschreibung..... | 11 |
| 3.6 Datenanalyse und statistische Methoden..... | 12 |
| 4 Ergebnisse..... | 14 |
| 4.1 Vergleich klinischer und biochemischer Parameter des PCa-Kollektivs mit dem bPH-Kollektiv..... | 14 |
| 4.1.1 Vergleich der klinischen Parameter | 14 |
| 4.1.2 Alter | 14 |
| 4.1.3 BMI- Wert | 14 |
| 4.1.4 Vergleich der biochemischen Parameter | 15 |
| 4.1.5 PSA- Wert..... | 15 |
| 4.1.6 Leptinspiegel | 15 |
| 4.1.7 Adiponektinspiegel..... | 16 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.2 | Wechselbeziehung der klinischen und biochemischen Parameter | 17 |
| 4.2.1 | Tabellarische Übersicht aller Korrelationen..... | 17 |
| 4.2.2 | Beziehung zwischen Leptin- und Adiponektinspiegel | 17 |
| 4.2.3 | Beziehung zwischen Leptinspiegeln und PSA- Werten | 18 |
| 4.2.4 | Beziehung zwischen Leptinspiegeln und BMI- Werten..... | 18 |
| 4.2.5 | Beziehung zwischen Adiponektinspiegeln und PSA- Werten..... | 19 |
| 4.2.6 | Beziehung zwischen Adiponektinspiegeln und BMI- Werten | 19 |
| 4.3 | Verhältnis der klinischen und biochemischen Parameter zum Gleason-Score..... | 20 |
| 4.3.1 | Beziehung zwischen BMI- Wert und Gleason-Score..... | 22 |
| 4.3.2 | Beziehung zwischen PSA- Wert und Gleason-Score | 22 |
| 4.3.3 | Beziehung zwischen Leptinspiegel und Gleason-Score | 23 |
| 4.3.4 | Beziehung zwischen Adiponektinspiegel und Gleason-Score | 24 |
| 4.4 | Verhältnis der klinischen und biochemischen Parameter zum pathologischen Tumorstadium (pT)..... | 24 |
| 4.4.1 | Beziehung zwischen BMI- Wert und pT..... | 25 |
| 4.4.2 | Beziehung zwischen PSA- Wert und pT | 26 |
| 4.4.3 | Beziehung zwischen Leptin und pT..... | 26 |
| 4.4.4 | Beziehung zwischen Adiponektin und pT | 27 |
| 4.5 | Assoziation von BMI-Werten und Gleason-Score (logistische Regressionsanalyse) | 28 |
| 5 | Diskussion..... | 29 |
| 5.1 | Alter..... | 29 |
| 5.2 | BMI..... | 29 |
| 5.3 | PSA | 31 |
| 5.4 | Adipozytokine..... | 32 |
| 5.5 | Methodendiskussion und Ausblick..... | 35 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 37 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 39 |
| 8 | Thesen..... | 44 |

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Vergleich der BMI-Werte in kg/m^2 zwischen PCa und bPH-Kollektiv; dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung

Abb. 2 Vergleich der Leptinspiegel zwischen PCa und bPH-Kollektiv; dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung

Abb. 3 Vergleich der Adiponektinspiegel zwischen PCA und bPH-Kollektiv; dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung

Abb. 4 Korrelation von Leptin und Adiponektin

Abb. 5 Korrelation von Leptin und PSA

Abb. 6 Korrelation von Leptin und BMI

Abb. 7 Korrelation von Adiponektin und PSA

Abb. 8 Korrelation von Adiponektin und BMI

Abb. 9 Darstellung der BMI-Werte und des Gleason-Scores (Gl.); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

Abb. 10 Darstellung von PSA-Werte und des Gleason-Scores (Gl.); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

Abb. 11 Darstellung der Leptinwerte und des Gleason-Scores (Gl.); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

Abb. 12 Darstellung der Adiponektinwerte und des Gleason-Scores (Gl.); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

Abb. 13 Darstellung der BMI-Werte und Tumorstadien (pT); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

Abb. 14 Darstellung der PSA-Werte und Tumorstadien (pT); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

Abb. 15 Darstellung der Leptinwerte und Tumorstadien (pT); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

Abb. 16 Darstellung der Adiponektinwerte und Tumorstadien (pT); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Vergleich der Kollektive hinsichtlich klinischer Messgrößen

Tab. 2 Vergleich der Kollektive hinsichtlich biochemischer Messgrößen

Tab. 3 Korrelationen aller Messgrößen hinsichtlich klinischer und biochemischer Messgrößen

Tab. 4 Überblick über die Verteilung der Gruppen hinsichtlich des tumorspezifischen Differenzierungsgrades (Gleason- Score)

Tab. 5 Vergleich klinischer und biochemischer Messgrößen hinsichtlich des tumorspezifischen Differenzierungsgrades (Gleason- Score)

Tab. 6 Vergleich klinischer und biochemischer Messgrößen hinsichtlich des tumorspezifischen Differenzierungsgrades (Gleason- Score) mit Unterteilung des Gl. 7 in 7a und 7b, Zusammenfassung aller Patienten mit mäßig-schlecht differenziertem PCa ab Gl. 7b

Tab. 7 Vergleich klinischer und biochemischer Messgrößen hinsichtlich des pathologischen Tumorstadiums (pT)

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| a | Jahr (lat. annum) |
| Abb. | Abbildung |
| ACS | Amerikanische Krebsgesellschaft, American Cancer Society |
| a.e. | am ehesten |
| BMI | Body Mass Index |
| bPH | BPE, benigne Prostatahyperplasie |
| BRD | Bundesrepublik Deutschland |
| CI | Konfidenzintervall |
| DGU | Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. |
| DRU | digital rektale Untersuchung |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| ggfs. | gegebenenfalls |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| Gl. | Gleason- Score |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| IL-6 | Interleukin 6 |
| i.S. | im Sinne |
| i.R. | im Rahmen |
| IUSP | International Society of Urologic Pathology |
| kDa | Kilodalton (Einheit der Molekülmasse) |
| KHK | koronare Herzerkrankung |
| ml | Milliliter |
| ng | Nanogramm |
| OR | Odds Ratio |
| p | Signifikanzniveau |

| | |
|---------------|---|
| PCa | Prostatakarzinom |
| PSA | Prostata spezifisches Antigen |
| cPSA | komplexiertes PSA |
| fPSA | freies PSA |
| tPSA | Gesamt-PSA |
| pT | pathologisches Tumorstadium |
| r | Korrelationskoeffizient |
| RKI | Robert Koch Institut |
| RPVE | radikale Prostatovesikulektomie |
| SD | standard deviation, Standardabweichung |
| SHBG | Sexualhormon-bindendes-Globulin |
| sog. | sogenannt |
| syn. | synonym |
| Tab. | Tabelle |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor- α |
| TNM | Tumor-Nodus-Metastasen, Klassifikationssystem |
| TURP | transurethrale Resektion der Prostata |
| u.a. | unter anderem, und andere |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| v.a. | vor allem |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

1 Einleitung

1.1 Wissenschaftlicher Stellenwert des Prostatakarzinoms

Von allen bekannten malignen Tumorerkrankungen des Mannes stellt das Prostatakarzinom (PCa) in der BRD statistisch gesehen mit 23 % aller Malignome die häufigste Krebserkrankung und mit 11,3 % hinter dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache dar [1]. Das Risiko eines Mannes in westlichen Industrienationen im Laufe seines Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken beträgt 40 %. 10 % der Erkrankten werden symptomatisch und nur 3 % sterben an Folgen der Erkrankung [2]. Der Nachweis sog. klinisch insignifikanter und inzidenteller Karzinome, die zufällig im Rahmen von Autopsien respektive histologischer Aufarbeitungen gefunden werden, verdeutlicht eindrucksvoll wie wichtig eine frühzeitige Identifizierung von Karzinomträgern mit einer Lebenserwartung bei Erstdiagnose > 10 Jahre ist. Anhand dieser Fälle lassen sich retrospektiv für die Tumorentstehung begünstigende Faktoren herausarbeiten [3]. Von hohem Stellenwert ist demnach präventives Verhalten und Handeln durch genaue Kenntnis ätiologischer Zusammenhänge, die gegenwärtig mit Vehemenz erforscht werden, jedoch noch kein vollständiges, vor allem hinsichtlich des Lifestyle-Einflusses (Ernährung, Sozioökonomie, Übergewicht, Adipositas) einheitliches Bild ergeben haben, um sich als feste Größen in den Leitlinien der DGU („Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms“) zu etablieren. Hierzu positionierte sich die Leitliniengruppe der DGU sinngemäß mit folgender Erklärung: eine ernährungsbedingte Assoziation als Risikofaktor sei nicht überzeugend und klinisch relevant genug [2]. Zur Adipositas wurde darauf verwiesen, dass bisher vorliegende Studien methodisch problematisch seien [2]. Adipositas spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung verschiedener Malignome [4]. Studien in denen Adipositas positiv mit dem Risiko maligner Tumorerkrankungen korrelierten, veranschaulichen plastisch, dass der Mensch per se aktiv enormen Einfluss auf das Risiko an Krebs zu erkranken ausüben kann [4]. Des Weiteren wird in den westlichen Industrienationen gegenwärtig auf politischer Ebene kontrovers über Maßnahmen zur Verhütung einer immer mehr an Übergewicht leidenden Bevölkerung, beginnend bei Kindern im Schulalter diskutiert.

1.2 Charakteristik des Prostatakarzinoms

1.2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Neoplasie des Mannes, noch vor dem Bronchial-, Colonkarzinom und die zweithäufigste Krebstodesursache [1]. 2014 gab es laut Krebsregistereintrag des RKIs 57370 PCa-Neuerkrankungen, was prozentual 23 % aller Krebsneuerkrankungen des Mannes in der BRD entspricht, gefolgt vom Bronchialkarzinom mit 34560 und dem Colonkarzinom mit 33120 Neuerkrankungen. Die altersadjustierte Inzidenz in der BRD betrug 2014 somit 92,7/100000/a, die altersadjustierte Sterberate 19,7/100000/a. Die relative 5-Jahres Überlebensrate, als Abbild der krebsbedingten Sterblichkeit, wurde mit 91 %, die 10-Jahres Überlebensrate mit 90 % aufgeführt [1]. Verglichen mit der Gesamtüberlebensrate aller männlichen Krebskranken hinsichtlich 5 Jahren (59 %) und 10 Jahren (55 %), zeigen PCa-Träger einen im Vergleich zu anderen Krebsarten deutlich günstigeren Langzeitverlauf [1]. Laut RKI ist die standardisierte Erkrankungsrate seit 2003 nahezu konstant, während sie über zwei Jahrzehnte einen deutlichen Anstieg verbuchte. Seit 2008 zeigt sich sogar ein rückläufiger Trend. Als treibende Kraft für den sprunghaften Anstieg der Inzidenzzahlen in den 90er Jahren ist die unkonventionelle Nutzung der PSA-Bestimmung maßgeblich [5]. Ab dem 60. Lebensjahr zeichnet sich ein sprunghafter Anstieg der Inzidenz ab, diese steigt nochmals ab dem 65. Lebensjahr an und stabilisiert sich auf hohem Niveau ab dem 70. Lebensjahr [1]. Ein weiterer Häufigkeitsgipfel mit 20-30 % der PCa-Träger pendelt sich zwischen den 70. und 75. Lebensjahr ein [6].

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiopathogenese des Prostatakarzinoms im Hinblick auf dessen Initiierung und Progression steht derzeit im Fokus zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten. Von der Vielzahl möglicher Einflussgrößen gelten zum gegenwärtigen Zeitpunkt drei als gesichert: das Alter, eine positive Familienanamnese und die ethnische Zugehörigkeit [5, 7]. Die in der Literatur oft beschriebenen alimentären, hormonellen und inflammatorischen Prozesse gelten als potentielle Risikoparameter, bis dato aber als zu inkonstant, um als solide Größen in den Leitlinien aufgenommen zu werden und um daraus spezifische präventive Maßnahmen oder Empfehlungen ableiten zu können [2, 7]. Der mit Abstand gewichtigste Risikofaktor, basierend auf epidemiologischen Daten aus Krebsregistern für das Prostatakarzinomerkrankungsrisiko, ist das Alter. Während die Auftrittswahrscheinlichkeit in jungen Jahren eine Seltenheit darstellt, erkrankt jeder siebte Mann im Alter von 60-79 Jahren an einem PCa [2, 7]. Die Inzidenzraten des Prostatakarzinoms zeigen eine ethnische und teils topogeographische Disparität mit bis zu ca. 40-facher höherer Inzidenz in Gegenüberstellung der höchsten und der niedrigsten Neuerkrankungsrate [5]. Die höchste Inzidenzrate von 140/100000/a fand sich in den USA, während in China nur 3/100000/a registriert wurden. Zum Thema Risikofaktor Lifestyle weiß man, dass sich bei Niedrigrisikopopulationen mit asiatischer Abstammung, die nach Nordamerika migrierten, ein höheres Prostatakarzinomerkrankungsrisiko einstellte im Vergleich jenen Menschen,

die weiter in ihren Herkunftsländern leben, trotz unveränderten genetischen Hintergrunds [5, 7]. Neben veränderten Umgebungsfaktoren und veränderter Aktivität wurde vor allem eine Umstellung des Konsumverhaltens durch gesteigerten Verzehr von Fastfoodprodukten für den Anstieg der Inzidenzen der Migranten verantwortlich gemacht. Zahlreiche Studien zeigten jedoch kein einheitliches Bild, dass Überernährung und die damit verbundenen Folgen wie Übergewicht und Adipositas das PCa-Risiko maßgeblich und entscheidend beeinflusst [5, 8]. Die mit einer Überernährung einhergehenden Veränderungen der Regelmechanismen eines erniedrigten Testosteron-, erhöhten Östrogen-, verminderten SHBG-Spiegels, einer Insulinresistenz oder eines Hyperinsulinismus zeigen die Komplexität des Einflussfaktors Ernährung [7].

1.2.3 Prävention und Früherkennung

Die Bestimmung eines individuellen Risikos am Prostatakarzinom zu erkranken ist grundsätzlich nicht möglich. Auf Grundlage der gegenwärtigen divergenten Studienergebnisse können derzeit nur allgemeine, für die Entstehung von Malignomen anwendbare Empfehlungen gegeben werden [2]. Diese Empfehlungen orientieren sich an der Leitlinie der amerikanischen Krebsgesellschaft (ACS) „Nutrition and physical activity guidelines for cancer prevention“ [2]. Diese implementiert in ihrem Katalog eine verantwortungsbewusste, ausgewogene, gesunde Ernährung, sportliche Aktivität und Vermeidung von Übergewicht. Die Früherkennung des PCas soll der Erkennung eines möglichst frühen Tumorstadiums dienen, um den Betroffenen Wege zur kurativen Intervention zu ermöglichen und deren krebsspezifische Mortalität zu reduzieren [2]. In Deutschland beträgt die Wahrscheinlichkeit an den Folgen eines PCas zu versterben ca. 3 % [2]. Die DGU empfiehlt daher zur Detektion von PCa-Trägern ein von den gesetzlichen und privaten Krankenkassen finanziell gestütztes Früherkennungsprogramm, auf deren Grundlage Männern ab dem 45. Lebensjahr und einer Lebenserwartung > 10 Jahren jährlichen Zugang u.a. zur DRU ermöglicht werden soll [2, 9].

1.2.4 Stadieneinteilung, Gleason-Score und Prognose

Zur Stadieneinteilung hat sich in der Praxis die TNM-Klassifikation (UICC Klassifikation) etabliert und ist Grundlage aller klinischen Studien [2, 10, 11]. Lokal- respektive organbegrenzte Stadien werden mit pT1-2 (N0, M0), lokal fortgeschrittene maligne Tumoren mit pT3-4 (N0, M0) wiedergegeben. Unter pN1 und pM1 werden fortgeschrittene, metastasierte Karzinome subsumiert unabhängig ihres pT-Stadiums [2, 11]. Im Einzelnen bezieht sich pT1 auf einen klinisch nicht erkennbaren Tumor, der weder durch die DRU, noch in bildgebenden Verfahren nachzuweisen ist. PT1a bedeutet, dass sich histologisch max. 5 % Tumorgewebe und pT1b > 5 % Tumorgewebe nachweisen lassen. PT1c gibt an, dass Tumorgewebe im Rahmen von Nadelbiopsien nachgewiesen wurde. PT2 verdeutlicht, dass der Tumor auf die Prostata beschränkt ist. PT2a beinhaltet, dass der Tumor max. die Hälfte eines Prostatalappens, pT2b mehr als die Hälfte eines Prostatalappens und pT2c beide Prostatalappen infiltriert hat. PT3 hingegen zeigt an, dass der Tumor die Prostata kapsel bereits durchbrochen hat. PT3a beinhaltet die ein- oder beidseitige extrakapsuläre Ausdehnung mit

Infiltration des Blasenhalses. Bei pT3b kommt es zur Infiltration der Samenblase. Ab pT4 werden weitere organischen Nachbarstrukturen neben Blasenhal und Samenblase infiltriert [11].

Zur Bestimmung des Malignitätsgrades und der Prognoseabschätzung des gewöhnlichen azinären PCas bedient man sich verschiedener Gradingssysteme. Man unterscheidet das Grading nach Dhom/Helpap (pathologisch-urologischer Arbeitskreis), Mostofi und Gleason nach Vorgabe der WHO [7]. Das Grading nach Gleason gilt weltweit, basierend auf Beschlüssen im Rahmen von Konsensuskonferenzen der IUSP von 2005 und WHO 2002, als der Standard der histopathologischen Klassifikation des Adenokarzinoms der Prostata [2, 9, 12]. Als Grundlage der Beurteilung dient das Wachstumsmuster, das in ein primäres „vorherrschendes“ und ein sekundäres, zweithäufigstes unterteilt wird. Der Punktwert aus primärem und sekundärem Wachstumsmuster ergibt additiv den Gleason-Score, wobei das vorherrschende Muster den ersten Punktwert und das zweithäufigste den zweiten Punktwert festlegt [9, 13]. Je Wachstumsmuster können ein bis fünf Punkte vergeben werden. Ein Punkt spricht für ein gut und fünf Punkte hingegen für ein schlecht differenziertes Muster. So ergeben sich Scores zwischen mind. zwei und max. zehn Punkten. Bei homomorphem Wachstumsmuster werden beide Werte gedoppelt. Mit zunehmendem Score steigt der Grad der Dedifferenzierung, was zugleich Auswirkungen auf die Prognose hat.

Die Prognose maligner Tumorerkrankungen gibt Auskunft über Wahrscheinlichkeiten tumorspezifischer Sterblichkeit und eines möglichen Tumorrezidivs nach Intervention [2, 7]. Für den einzelnen Karzinomträger gestaltet sich eine individuelle Prognoseabschätzung äußerst schwierig, weil neben den tumorabhängigen, auch zahlreiche tumorunabhängige Parameter auf die Prognose entscheidenden Einfluss nehmen können. Die Prognose von Prostatakarzinomen leitet sich entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie der DGU von drei Faktoren ab, der TNM-Klassifikation, dem Gleason-Grading und dem R-Status [2]. Der R-Status bezeichnet den Nachweis oder Ausschluss eines Residualtumors. R0 bedeutet, dass ein tumorfreier Resektionsrand vorliegt. R1 zeigt einen mikroskopischen, R2 einen makroskopischen Residualtumor an [11]. Entscheidend für perspektivische therapeutische Interventionen ist das Tumorstadium, basierend auf exaktes Staging und bioptisches Grading. Die Risikostratifizierung hinsichtlich eines Tumorrezidivs bei organisch begrenzten Stadien richtet sich nach dem PSA-Wert, dem Gleason-Score und der klinischen T-Graduierung. Nach D'Amico ergeben sich abhängig der drei genannten Faktoren ein geringes (PSA \leq 10 ng/ml, Gleason-Score 6 und cT < 2a), intermediäres (PSA > 10 ng/ml \leq 20 ng/ml, Gleason-Score 7 und cT 2b) und ein hohes (PSA > 20 ng/ml, Gleason-Score \geq 8 und cT 2c) Rezidivrisiko [2]. Je höher das Risiko eingeschätzt wird, desto ungünstiger ist die Prognose, umso wahrscheinlicher sind ein Voranschreiten der Erkrankung, eine Metastasierung und fehlende Heilungschancen. Zu den statistisch unabhängigen Prädiktoren eines Tumorrezidivs und damit entscheidend für die Prognose sind Gleason-Score, präoperativer PSA-Wert, kapselüberschreitendes Wachstum (pT3), Samenblasenbefall, mikroskopischer Residualtumor und Nachweis von Lymphknotenmetastasen [7]. Der Nachweis von PSA-Werten > 0,2 ng/ml nach radikale Prostatavesikulektomie (RPVE) definiert ein biochemisches Rezidiv [2, 7].

Zur Risiko-/Prognoseabschätzung existieren verschiedene Nomogramme. Das Kattan-Nomogramm gibt Auskunft über das Risiko des Ausbleibens einer Tumorprogression abhängig vom Gleason-Score, PSA-Wert und klinischem Tumorstadium [7]. Tumorunabhängige Faktoren, die ebenfalls Einfluss auf die Prognose nehmen, sind Alter und Komorbiditäten.

Die Aggressivität eines Prostatakarzinoms wird in Studien übereinstimmend anhand des Gleason-Scores bestimmt. Die Bezeichnung wird in der Literatur als Einflussgröße zur Prognoseabschätzung gebraucht. Ein Gleason-Score bis 6 hat eine eher gute Prognose, auch bei Vorliegen eines extraprostatiches Wachstumsverhaltens und Vorhandensein eines mikroskopischen Residualtumors (R1), [5, 7]. Ein Gleason-Score von 7 hat eine ungünstige Prognose, wobei ein Gleason-Score von 7b (4+3) eine im Vergleich zu 7a (3+4) noch schlechtere Prognose aufweist [13]. Ein Gleason-Score ab 8 zeigt in 90 % der Fälle ein extraprostatiches Wachstumsverhalten und ist Ausdruck eines hochaggressiven Tumors [5, 7, 13]. Daraus folgt, dass ein Gleason-Score von 6 als gering, ein Score von 7 als mittel und ein Gleason-Score von > 7 als hochaggressiv einzustufen ist [5, 7, 13]. Je aggressiver ein Prostatakarzinom folglich ist, desto schneller ist sein Wachstumsverhalten, desto früher kommt es zur Metastasierung (abhängig vom Tumolvolumen) und desto höher ist die tumorspezifische Mortalität auch nach therapeutischer Intervention [2, 5, 7, 13].

1.3 Bedeutung und Funktionalität der Adipozytokine

Adipozytokine, terminologisch auch als Adipokine gleichbedeutend bezeichnet, sind vom Fettgewebe synthetisierte und von selbigem liberierte, endokrin wirksame Proteine, die verschiedene Regulationsmechanismen modulieren. Sie spielen eine außerordentliche Rolle bei der Nahrungsaufnahme, der Gewichtshomöostase, der Insulinempfindlichkeit, beim Glukosehaushalt, Energiestoffwechsel und bei inflammatorischen Prozessen [14]. Ihnen subsumiert werden Zytokine wie IL-6, TNF- α , Adiponektin, Resistin, Visfatin, Leptin und Hormone wie Apelin und Chemerin. Leptin- und Adiponektinspiegel korrelieren mit dem Anstieg des BMI-Wertes. Mit Anstieg des BMI-Wertes steigen die Leptin- und fallen die Adiponektinspiegel [14-16].

1.3.1 Leptin

Das 16 kDa schwere, aus 167 Aminosäuren bestehende, hauptsächlich von Adipozyten pulsatil exprimierte Adipozytokin wurde 1994 bei der ob/ob Maus entdeckt [15, 16]. Die Synthese erfolgt fast ausschließlich im subkutanen Fettgewebe mit Liberation vor allem während der aktiven Lipogenese. In geringen Mengen wird es auch vom viszeralen Fettgewebe, von der Plazenta und vom Magen gebildet. Es besitzt ein pleiotropes -an mehreren Zielorten ansetzendes- Wirkprofil. Zentral wirkt es über hypothalamische Neurone inhibitorisch auf die Synthese und Freisetzung von Neuropeptid Y, einem gegenregulierenden orexigenen Protein [16, 17]. Grundsätzlich wird Leptin beim Füllen der Fettspeicher exprimiert und bei manifestem Substratmangel in seiner Liberation

gehemmt. Ein Mangel an Leptin führt zur Hemmung der Produktion von Schilddrüsen- und Wachstumshormonen.

1.3.2 Adiponektin

Das 1995/1996 erstmals von vier verschiedenen Forschergruppen nahezu zeitgleich beschriebene, 30 kDa schwere, aus 244 Aminosäuren sich zusammensetzende Adipozytokin ist auf dem Chromosom 3 (3q27) lokalisiert, wird vom APMI-Gen kodiert und ist strukturell mit den Kollagenen verwandt [14, 18]. Synonym gebraucht werden Abkürzungen wie ADIPOQ, GBP-28, APM1 und ARCP30, entsprechend ihrer zeitlich nahestehenden Erstbeschreibungen [19]. Synthetisiert und exprimiert wird es ausschließlich von reifen Adipozyten, v.a. aus dem subkutanen Fettgewebe [20]. Die Serumspiegel sind mit 5-10 µg/ml im Vergleich zu anderen Zytokinspiegeln außerordentlich hoch [21, 22]. Es weist zudem im Gegensatz zu Leptin keine zirkadianen Besonderheiten auf. Niedrige Serumspiegel finden sich bei Lipoatrophie, erhöhte Werte hingegen bei Niereninsuffizienz, Diabetes Typ I und Anorexia nervosa. Adiponektin nimmt eine außerordentliche Stellung beim Lipid- und Glukosemetabolismus des Menschen ein. In der Regulation der Nahrungsaufnahme stimuliert es Bereiche im Hypothalamus, löst zusammen mit anderen Botenstoffen ein Hungergefühl aus, verstärkt die Insulinwirkung an den Adipozyten und initialisiert die Fettoxidation in den Muskelzellen [23]. Mit zunehmender Sättigung wird gegenregulatorisch die Adiponektinliberation wieder gehemmt [24]. Bei vielen Übergewichtigen sind die Adiponektinspiegel im Blut erniedrigt. Adipöse Menschen verfügen trotz abundanten Hungergefühls über sehr niedrige Adiponektinspiegel [25]. Es fungiert aber nicht nur als Insulinsensitizer mit antidiabetogenen und antiatherogenen Eigenschaften, sondern verfügt darüber hinaus auch über eine antiinflammatorische und antiproliferative Wirkkomponente [20].

1.3.3 Rolle der Adipokine bei der Entstehung von Malignomen, insbesondere des PCas

Aktuell geht man davon aus, dass dem viszeralen Fettgewebe eine größere Bedeutung bei der Entstehung von Malignomen beigemessen werden muss, da es vielzählige Zytokine und wachstumsfördernde Hormone liberiert [26]. Hinsichtlich des Prostatakarzinoms wird angenommen, dass Adipositas das Risiko für fortgeschrittene Prostatakarzinome erhöht [26, 27]. Studien konnten zeigen, dass Leptin die Umsatzrate von Androgen-abhängigen PCa-Zellverbänden erhöht, möglicherweise durch Unterdrückung der Apoptose [28]. Prostatakarzinomzellen verfügen über einen spezifischen Leptinrezeptor [28]. Über diesen werden Angiogenese und Wachstum von Karzinomzellen stimuliert. Eine erhöhte Leptinserumkonzentration scheint mit großvolumigen und aggressiven Prostatakarzinomformen zu korrelieren [29]. Adiponektin ist bei adipösen Personengruppen unterreguliert. Es konnte gezeigt werden, dass Adiponektin die Synthese von Leptin und IGF-1 unterdrückt und damit das Wachstum von Prostatakarzinomzellen entschleunigt [28].

In einer 2018 im World J Mens Health von der Arbeitsgruppe um Kang M. et al. publizierten Studie zur klinischen Bedeutung von Serumadipozytokinen im Hinblick auf den Body-Mass-Index bei Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen, die sich einer RPVE unterzogen hatten, konnte gezeigt werden, dass hohe Leptinspiegel an ein höheres Risiko für das Auftreten aggressiver Prostatakarzinome geknüpft sind [30]. Hierzu wurden Daten von 62 koreanischen Patienten im Zeitraum von 2015-2016 erhoben.

In einer 07/2018 von Serretta V. et al im Urology Annals veröffentlichten Studie zum Thema klinische und biochemische Marker des viszeralen Fettgewebes (BMI, Leptin, Adiponketin, Matrix Metalloproteinase-3) in Korrelation mit Gleason Muster 4 und 5 in Biopsien konnte keine Verknüpfung hergestellt werden. Von insgesamt 149 Patienten wurden Daten im Zeitraum von 2014 und 2015 konsekutiv erhoben [31].

In einer weiteren Anfang 2018 im Endokrynol Pol veröffentlichten Studie zum Thema Serumkonzentrationen von Adipozytokinen bei Männern mit Prostatakarzinom und benigner Prostatahyperplasie wurde bei 74 Patienten mit Prostatakarzinom eine Verknüpfung von Leptin-Spiegeln und dem Gleason-Score nachgewiesen. Zudem konnte aufgezeigt werden, dass Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) mit einem 3,1-fach höherem Risiko für höhere Gleason-Scores ($\text{Gl.} \geq 7$) verbunden ist [32]. Die Daten wurden 2014 erhoben.

2 Zielstellung

Gegenstand dieser Arbeit ist es die Rolle und Bedeutung der von Adipozyten exprimierten Zytokine Leptin und Adiponektin als Indikatoren des Lipidstoffwechsels hinsichtlich ihres Einflusses auf den Gleason-Score, als Maßgabe für die Aggressivität des Prostatakarzinoms zu beurteilen. Dazu soll basierend auf einer in vitro-Studie von 2010 des Uniklinikums Halle, die eine positive Korrelation des Adipozytokins Leptin dosisabhängig auf die Proliferation von Androgenrezeptor resistenten Prostatakarzinomzelllinien zeigte, die Frage nach der klinischen Relevanz als mögliche Biomarker beantwortet werden [33]. Sekundär sollen der Einfluss beider Adipozytokine auf die pathologische Tumorausdehnung untersucht, klinische und biochemische Daten des PCa- Kollektivs mit denen eines tumorfreien Kollektivs aus bPH- Patienten verglichen werden. Folgende Fragestellungen galt es zu beantworten:

Primäre Ziel-/Fragestellungen

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Serumleptin und dem Gleason-Score und damit der Aggressivität des Prostatakarzinoms?
2. Ist Leptin geeignet als Marker für die Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Serumadiponektin und dem Gleason-Score und damit der Aggressivität des Prostatakarzinoms?
4. Ist Adiponektin geeignet als Marker für die Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms?

Sekundäre Ziel-/Fragestellungen

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Serumleptin und dem pathologischen Tumorstadium?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Serumadiponektin und dem pathologischen Tumorstadium?
3. Zeigen sich Unterschiede zwischen Normgewichtigen ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) und Übergewichtigen ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) hinsichtlich der Chance für das Auftreten höherer Gleason-Scores ($\text{Gl.} \geq 7$)?
4. Korrelieren BMI- und PSA-Werte mit den Adipozytokinen, dem Gleason-Score und dem pathologischen Tumorstadium?
5. Wie verhalten sich die Adipozytokine Leptin und Adiponektin zueinander?

-
6. Wie verhalten sich die Adipozytokinspiegel von Leptin und Adiponektion von PCa-Trägern im Vergleich zu Patientenkollektiven mit benigner Prostatahyperplasie (Nicht-PCa-Kollektiv)?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv (Ein- und Ausschlusskriterien)

In diese Studie wurden 106 Patienten eingeschlossen, die sich in der Urologie der Universitätsklinik der MLU Halle/Saale einem operativen Eingriff (TURP/RPVE) unterzogen und die Einschlusskriterien erfüllten. 65 Patienten mit gesichertem PCa zählten zum PCa-Kollektiv, die restlichen Patienten ohne Karzinom-Nachweis stellten mit 41 Patienten das bPH-Kollektiv. Um mögliche Karzinomträger unter dem bPH-Kollektiv zu ermitteln, erfolgte a posteriori der Abgleich mit dem ärztlichen Befund der histopathologischen Aufarbeitung des TUR-P-Materials.

Die Ausschlusskriterien dieser Studie umfassten das Vorliegen eines chronischen Alkoholkonsums, einer schweren morbidem Adipositas BMI > 38 kg/m², Niereninsuffizienz ab Grad 3 (GFR < 60 ml/min), Kreatinin > 120 µmol/l, Diabetes mellitus Typ I, Lipoatrophie, Essstörung vom Ausmaß einer Anorexia nervosa, Bulimia nervosa oder Binge-Eating, Nüchternglucosekonzentration > 8 mmol/l, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Immunsuppression, Vorliegen von Hepatitiden (A,B,C), HIV, cT4- Stadium und Fernmetastasen bei PCa-Trägern (hier keine RPVE indiziert) und anderer malignen Tumoren.

Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens 30 Jahre alt, Prostatakarzinomträger bzw. Patient mit benigner Prostatahyperplasie waren und kein Ausschlusskriterium erfüllten.

Auf ein symptomfreies, altersentsprechendes Patientenkollektiv wurde bei fehlender Aussagekraft und Bias hinsichtlich inzidenteller Tumorbefunde ausdrücklich verzichtet.

3.2 Zeitlicher Ablauf der Studie

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren, von 2009 bis 2011, konsekutiv rekrutiert.

3.3 Erhebung der Patientendaten und Aufbereitung des Probenmaterials

Bei Eignung der Patienten wurden Alter, BMI-Werte, Glucosekonzentrationen, Kreatininwerte und die GFR aus den digitalen Einträgen und Befunden (Orbis) übernommen. Die Gesamt-PSA-Werte aller Patienten wurden standardmäßig bestimmt. Das histologische Grading und das pathologische Tumorstadium wurden nach histologischer Aufarbeitung in der Pathologie der MLU Halle/Saale aus den ärztlichen Befundberichten zur Komplementierung aller Daten in eine Exeltabelle überführt.

Überschüssiges Serum (Restserum) der Routineblutabnahme vor OP wurde bis zur weiteren Verwendung nach Überführung in Aliquots bei -70 °C kryokonserviert. Es wurde nur Restmaterial aus Proben genutzt, bei denen die Entnahmen standardisiert vormittags bis zur Mittagszeit erfolgten,

basierend auf Literaturempfehlungen des geeigneten Leptinbestimmungszeitpunktes [17]. Die Analysen der Studienparameter wurden mittels kommerziell erhältlicher, einheitlicher Analyse-KITs durchgeführt.

3.4 Definition von Übergewicht und Adipositas anhand des BMI-Wertes

Nach der WHO liegt Normalgewicht vor, wenn sich der BMI-Wert zwischen 18,5 und $< 25 \text{ kg/m}^2$ bewegt. Von Übergewicht wird bei BMI-Werten zwischen 25 und $< 30 \text{ kg/m}^2$, von Adipositas ab Werten von 30 kg/m^2 gesprochen. Die Quantifizierung der Adipositas erfolgt fernerhin in weiteren Abstufungen, Grad I ($30 \text{ bis } < 35 \text{ kg/m}^2$), Grad II ($35 \text{ bis } < 40 \text{ kg/m}^2$) und Grad III (ab 40 kg/m^2), [34].

3.5 Adipozytokinbestimmung

3.5.1 Übersicht über die eingesetzten Verfahren zur Adipozytokinbestimmung

Zur serochemischen Quantifizierung der Adipozytokine kam als immunochemisches Nachweisverfahren der sog. ELISA zur Anwendung. Zur Adiponektin-Bestimmung kam der SPI Bio Bertin Pharma: Human Adiponectin High Sensitivity Enzyme Immunoassay KIT A05186 – 96 Wells, Montigny le Bretonneux, Frankreich und zur Leptin-Bestimmung der IBL International GmbH: Leptin ELISA RE53151, Version 8.0, Hamburg, Deutschland zum Einsatz. Bei beiden Verfahren handelt es um Sandwich-Assays, bei denen zwei spezifische und zugleich hochaffine Antikörper zum Einsatz kommen [35].

3.5.2 ELISA – Verfahrensbeschreibung

Auf dem Boden der zur Anwendung gekommenen Mikrotiterplatten à 96 wells befinden sich hochaffine Antikörper gegen humanes Adiponektin oder Leptin [35-37]. Diese können polyklonal oder monoklonal konfiguriert sein. Befindet sich in der Probe das zu bestimmende Adipozytokin, bindet es mit einem seiner Epitope spezifisch an eine Bindungsstelle des Antikörpers und wird so fixiert. Im nächsten Schritt erfolgt das dreimalige Auswaschen der Mikrotiterplatte zur Entfernung nicht gebundener Antikörper. Im Anschluss daran erfolgt die Zugabe des zweiten spezifischen, in diesem Fall monoklonalen Antikörpers mit Meerrettich-Peroxidase (horseradish peroxidase) als Indikatorenzym, der an einem der übrigen Epitope des jeweiligen Adipozytokins bindet [36, 37]. Auf diese Weise entsteht ein Sandwichkomplex aus den Phasen Antikörper-Adipozytokin-Antikörper. Nach erneutem dreimaligen Waschprozess zur Entfernung überschüssiger Peroxidase gekoppelter Antikörper, erfolgt die Zugabe eines photosensiblen Substrates in Form einer farblosen „hydrogen peroxide/TMB Lösung“ [36, 37]. Die Reaktion wurde nach zehn minütiger Inkubationszeit durch eine 0,2 oder 0,5 molare Schwefelsäure je nach eingesetztem KIT gestoppt. In Abhängigkeit des

Reaktionsvermögens und der damit verbundenen Konzentration des humanen Adipozytokins färben sich die Wells unterschiedlich intensiv gelb. Mittels Spektrophotometer können die bei 450 nm gemessenen optischen Dichten in die jeweiligen Konzentrationen umgerechnet werden, ausgehend von bekannten Konzentrationen (Standardreihe), deren Werte im Herstellerprotokoll zu finden sind [36, 37].

Laut Herstellerangaben erfolgten Doppelbestimmungen der Konzentrationen aller Proben, um einen Mittelwert zweier möglichst gering sich unterscheidender Proben zu ermitteln.

Die analytische Sensitivität des Adiponektin- SPI-bio ELISA`s betrug 0,5 ng/ml bei einer Proben-Größe von 5 µl, die des Leptin-IBL ELISA`s lag bei 0,7 ng/ml [36, 37].

3.6 Einteilung der Patienten in die Subgruppen (Gleason-Score und pT-Stadium)

Zur Beurteilung des Einflusses der klinischen und biochemischen Parameter auf den Gleason-Score erfolgte die Einteilung entsprechend der klinisch-prognostischen Relevanz in drei Gruppen, bestehend aus Gl. 6, Gl. 7 und Gl. > 7. Auf Grund der prognostischen Unterscheidung von Gl. 7 a und b, erfolgte eine gesonderte Betrachtung durch eine erneute Einteilung in Gl. 6, Gl. 7a und Gl. \geq 7b. Für jede Gleason-Subgruppe wurde die Mindestpatientenzahl im Vorfeld auf 10 festgelegt. Die Einteilung der pathologischen Tumorstadien erfolgte nach dem Prinzip Vorliegen lokal begrenzter und lokal fortgeschrittener Stadien. Auf Grund der hohen Stichprobenzahlen der Patienten mit pT2c erfolgte eine Unterteilung in pT2a, pT2c, pT3a und pT3b.

3.7 Datenanalyse und statistische Methoden

Zum Nachweis normalverteilter Datensätze kam der Kolmogoroff-Smirnoff Test zum Einsatz, auf dessen Grundlage eine parametrische Statistik mittels Anova-Test und T-Test erhoben werden konnte. Nicht normalverteilte Daten wurden mittels nonparametrischen Verfahren durch Einsatz des Kruskal Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Tests analysiert.

Korrelationsanalysen zur Erfassung von Zusammenhängen zwischen einzelnen Messgrößen erfolgten unter Angabe des Korrelationskoeffizienten R mit der Pearson`s oder bei nonparametrischen Daten mit der Spearman Methode. Die statistischen Berechnungen einschließlich der graphischen Darstellungen erfolgten größtenteils durch Anwendung des GraphPad Prism 7 Programms.

Zur logistischen Regressionsanalyse kam das Programm IBM SPSS Statistics 25 zur Anwendung. Alle Signifikanzniveaus wurden standardmäßig mit $p < 0,05$ festgelegt. Zur Beantwortung der primären Zielstellung dieser Arbeit, das Verhalten von Serumleptin und -adiponektin hinsichtlich der

histologischen Differenzierung hin zu untersuchen, erfolgte jedoch bei der Untersuchung zweier Variablen der Einsatz der Bonferroni-Korrektur, so dass das Signifikanzniveau mit $p < 0,025$ festgelegt wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich klinischer und biochemischer Parameter des PCa-Kollektivs mit dem bPH-Kollektiv

4.1.1 Vergleich der klinischen Parameter

Tab. 1 Vergleich der Kollektive hinsichtlich klinischer Messgrößen

| | PCa-Kollektiv | bPH-Kollektiv | p-Wert |
|--------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Alter (Jahre) | 66 ± 7 [65] | 70 ± 7 [41] | 0,0018 |
| BMI (kg/m ²) | 28,665 ± 3,633 [65] | 26,882 ± 3,799 [41] | 0,014 |

Angaben in Mittelwerten, Standardabweichung und Anzahl ([n])

4.1.2 Alter

Im Vergleich beider Kollektive konnte bei den Karzinomträgern eine im Mittel um vier Jahre jüngere Patientengruppe nachgewiesen werden ($p = 0,0018$).

4.1.3 BMI- Wert

Die erhobenen BMI-Werte des PCa-Kollektivs waren mit durchschnittlich 29 kg/m² um ca. 4 kg/m² höher als der von der WHO definierte Grenzwert von < 25 kg/m² und 2 kg/m² höher als beim bPH-Kollektiv ($p = 0,014$; Abb. 1). Von den 65 PCa-Probanden erfüllten 32 die Kriterien eines Übergewichts und 22 die einer Adipositas Grad I oder II. Nur 11 Probanden wiesen ein Normgewicht auf. Von den 41 bPH-Probanden erfüllten 21 die Kriterien eines Übergewichts und 6 die einer Adipositas Grad I oder II. 14 Probanden waren normgewichtig. Die Prävalenz für einen BMI ≥ 25 kg/m² lag bei allen 106 eingeschlossenen Patienten bei 77 %.

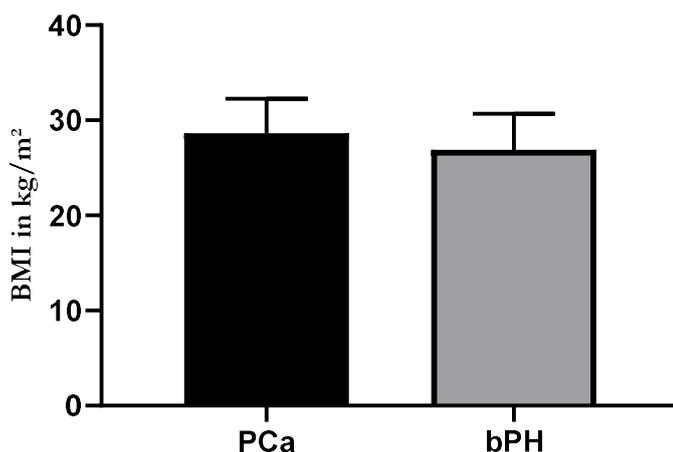


Abb. 1 Vergleich der BMI-Werte in kg/m² zwischen PCa- und bPH-Kollektiv; dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung

4.1.4 Vergleich der biochemischen Parameter

Tab. 2 Vergleich der Kollektive hinsichtlich biochemischer Messgrößen

| | PCa-Kollektiv | bPH-Kollektiv | p-Wert |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------|
| PSA (ng/ml) | 10,77 ± 11,022 [65] | 10,323 ± 8,931 [41] | 0,8209 |
| Leptin (ng/ml) | 9,001 ± 6,67 [65] | 7,336 ± 4,45 [41] | 0,7068 |
| Adiponektin (µg/ml) | 9,618 ± 4,098 [65] | 10,864 ± 5,803 [41] | 0,2350 |

Angaben in Mittelwerten, Standardabweichung und Anzahl ([n])

4.1.5 PSA- Wert

Die ermittelten PSA-Werte unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht, lagen beim PCa-Kollektiv mit $10,77 \pm 11,022$ ng/ml nahezu auf dem Niveau des bPH-Kollektivs, mit Werten von $10,3 \pm 8,9$ ng/ml ($p=0,8209$; Tab. 2).

4.1.6 Leptinspiegel

Die Mittelwerte beider Gruppen unterschieden sich nur minimal ($p= 0,7068$; Abb. 2). Hinsichtlich des PCa-Kollektivs lag dieser bei $9,001 \pm 6,7$ ng/ml, beim bPH-Kollektiv bei $7,3 \pm 4,5$ ng/ml. Nicht zu vernachlässigen gilt auf Grund der niedrigen Fallzahlen die relativ hohe Standardabweichung.

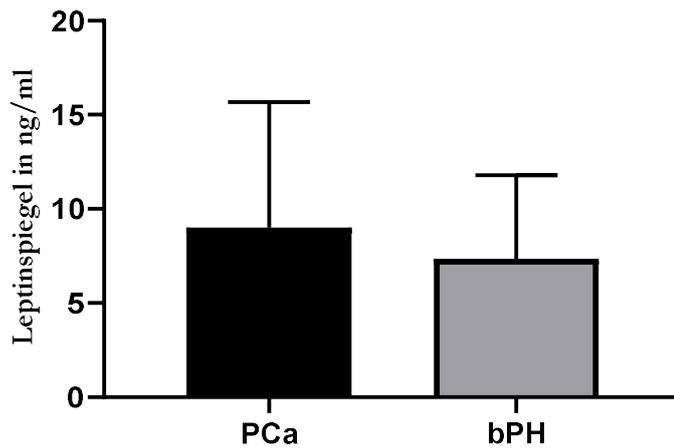


Abb. 2 Vergleich der Leptinspiegel zwischen PCa und bPH-Kollektiv; dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung

4.1.7 Adiponektinspiegel

Im Vergleich beider Gruppen konnte ebenfalls kein Unterschied gefunden werden ($p=0,2350$; Abb. 3). Die Mittelwerte des PCa-Kollektivs lagen mit $9,6 \pm 4,1 \mu\text{g/ml}$ im Schnitt $1,2 \mu\text{g/ml}$ unter dem des bPH-Vergleichskollektivs ($10,8 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$).

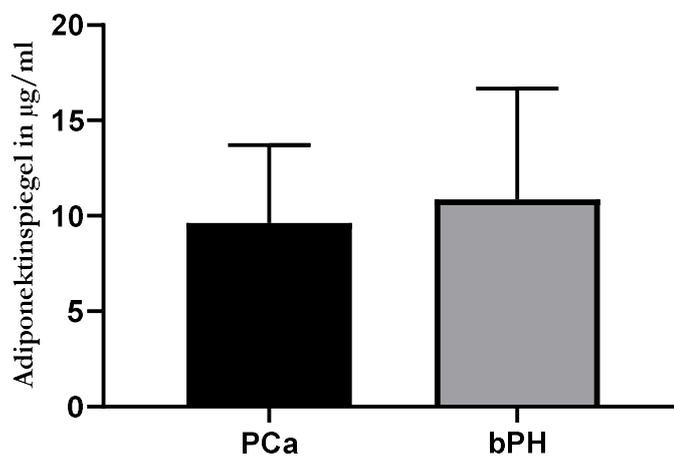


Abb. 3 Vergleich der Adiponektinspiegel zwischen PCa- und bPH-Kollektiv; dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung

4.2 Wechselbeziehung der klinischen und biochemischen Parameter

4.2.1 Tabellarische Übersicht aller Korrelationen

Tab. 3 Korrelationen aller Messgrößen hinsichtlich klinischer und biochemischer Messgrößen

| | bPH-Kollektiv | PCa-Kollektiv | alle Patienten |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Leptin - Adiponektin | R= - 0,1648 p= 0,303 | R= - 0,062 p= 0,062 | R= - 0,1172 p= 0,231 |
| Leptin - PSA | R= 0,036 p= 0,8222 | R= - 0,004 p= 0,974 | R= 0,036 p= 0,7465 |
| Leptin - BMI | R= 0,4679 p= < 0,0001 | R= 0,4452 P= 0,0035 | R= 0,4617 p< 0,0001 |
| Adiponektin – PSA | R= - 0,069 p= 0,5848 | R= - 0,042 p= 0,7935 | R= - 0,0579 p= 0,555 |
| Adiponektin – BMI | R= - 0,1330 p= 0,2910 | R= -0,038 P= 0,0136 | R= - 0,2507 p= 0,0095 |

Angabe von Korrelationskoeffizienten R und p-Werten

4.2.2 Beziehung zwischen Leptin- und Adiponektinspiegel

Zwischen den beiden Adipozytokinen Leptin und Adiponektin konnte weder in der bPH- und PCa-Gruppe, noch in der Gesamtbetrachtung aller Patienten eine Korrelation nachgewiesen werden (R= - 01172, p= 0,231; Abb. 4).

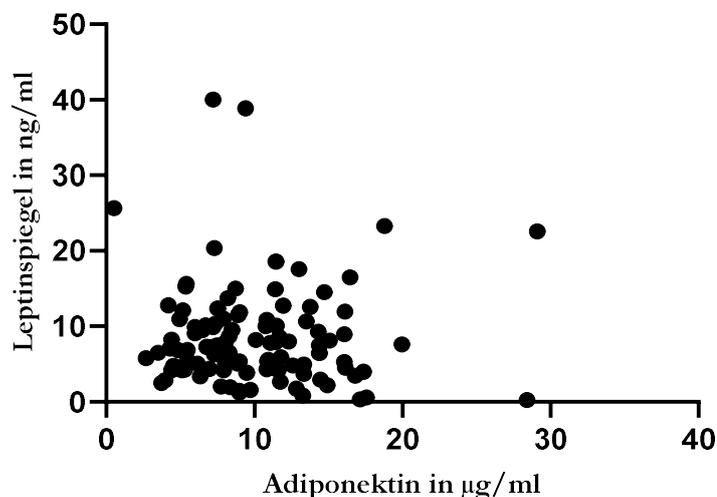


Abb. 4 Korrelation von Leptin und Adiponektin aller Patienten

4.2.3 Beziehung zwischen Leptinspiegeln und PSA- Werten

Zwischen den Leptin- und PSA-Werten konnte weder in der bPH- und PCa-Gruppe, noch in der Gesamtbetrachtung aller Patienten eine direkte Verknüpfung gefunden werden ($R= 0,036$, $p= 0,7465$; Abb. 5).

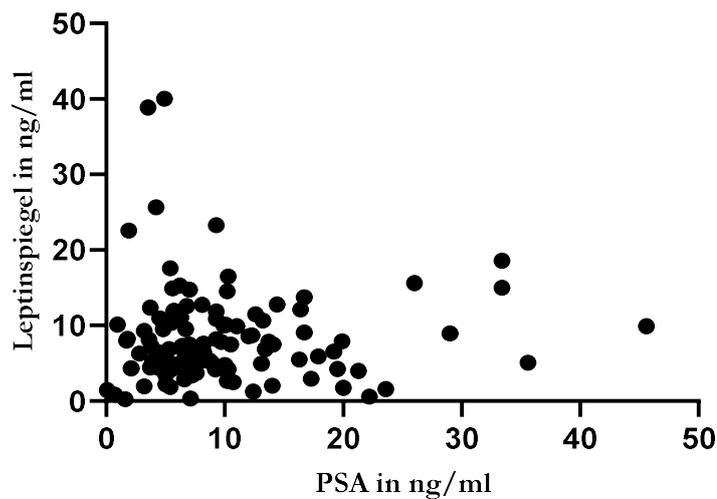


Abb. 5 Korrelation von Leptin und PSA aller Patienten

4.2.4 Beziehung zwischen Leptinspiegeln und BMI- Werten

Es konnte gezeigt werden, dass die Leptinwerte positiv mit steigendem BMI korrelieren ($R= 0,4617$, $p<0,0001$; $Y = 0,6645 x - 10,16$; Abb. 6). Die Korrelation fand sich nicht nur bei der Gesamtbetrachtung aller Patienten, sondern auch bei Betrachtung der einzelnen Kollektive (Tab. 3).

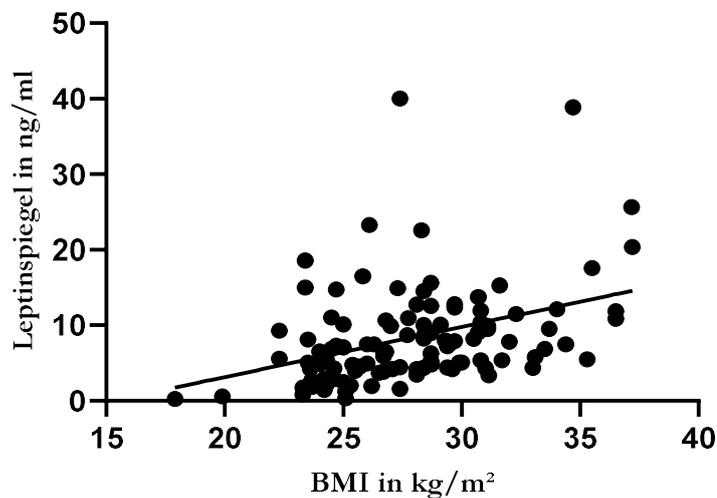
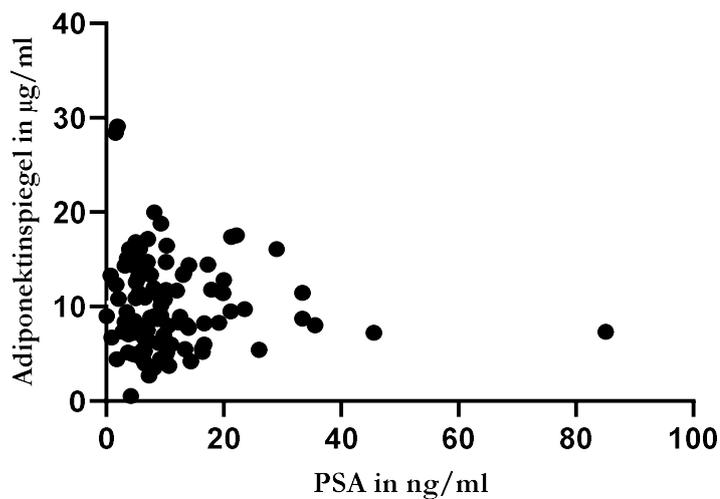


Abb. 6 Korrelation von Leptin und BMI aller Patienten

4.2.5 Beziehung zwischen Adiponektinspiegeln und PSA- Werten

Zwischen den Adiponektin- und PSA-Werten konnte weder in der bPH- und PCa-Gruppe, noch in der Gesamtbetrachtung aller Patienten eine Korrelation festgestellt werden ($R= 0,0579$, $p= 0,55$; Abb. 7).

**Abb. 7 Korrelation von Adiponektin und PSA aller Patienten**

4.2.6 Beziehung zwischen Adiponektinspiegeln und BMI- Werten

Es konnte gezeigt werden, dass die Adiponektinwerte unter Einbezug aller Patienten negativ mit steigenden BMI-Werten korrelieren ($R= - 0,2507$, $p= 0,0095$, $Y = - 0,3915 x + 21,04$; Abb. 8). In der Einzelbetrachtung konnte beim bPH-Kollektiv keine Verknüpfung beider Größen hergestellt werden, wohingegen sich eine Korrelation im PCa-Kollektiv abzeichnete (Tab. 3).

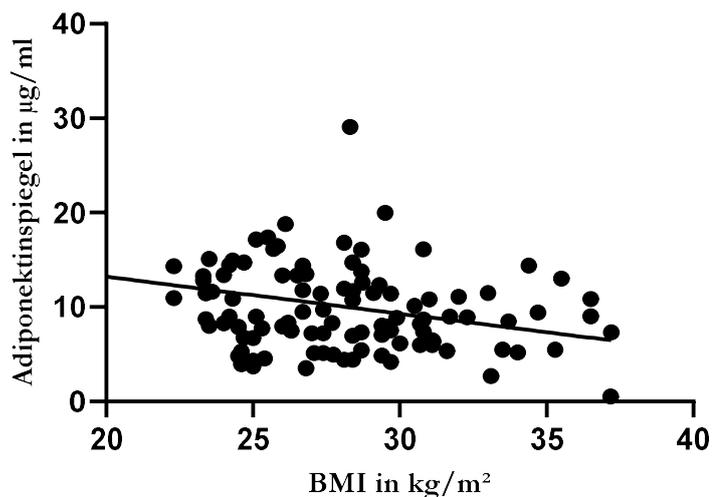


Abb. 8 Korrelation von Adiponektin und BMI aller Pat.

4.3 Verhältnis der klinischen und biochemischen Parameter zum Gleason-Score

Das PCa-Kollektiv wurde in drei Gruppen: Gl. < 7 (gut differenziert), Gl. 7 (mäßig differenziert) und Gl. > 7 (schlecht differenziert) eingeteilt. In der Gruppe mit Gl. < 7 (3+3) fanden sich insgesamt 12, mit Gl. 7 (7a= 3+4, 7b= 4+3) 43 und mit Gl. > 7 (8= 4+4, 9= 4+5) 10 Patienten. In einer weiteren Betrachtung erfolgte auf Grund der prognostischen Relevanz die Unterteilung der mäßig differenzierten Gruppe mit Gl. 7 in 7a und 7b. In der Gruppe mit Gl. 7a fanden sich 36, in der Gruppe mit Gl. 7b 7 Patienten.

Tab. 4 Überblick über die Verteilung der Gruppen hinsichtlich des tumorspezifischen Differenzierungsgrades (Gleason-Score)

| Gleason-Score | Gl. < 7 (3+3) | Gl. 7a (3+4) | Gl. 7b (4+3) | Gl. 8 (4+4) | Gl. 9 (4+5) |
|-----------------|---------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| Anzahl der Pat. | 12 | 36 | 7 | 7 | 3 |

Tab. 5 Vergleich klinischer und biochemischer Messgrößen hinsichtlich des tumorspezifischen Differenzierungsgrades (Gleason-Score)

| Differenzierungsgrad | <7, gut | 7, mäßig | >7, schlecht | p-Wert |
|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| BMI (kg/m ²) | 28,623 ± 3,99 [12] | 28,794 ± 3,228 [43] | 28,675 ± 5,312 [10] | 0,8562 |
| PSA (ng/ml) | 5,667 ± 1,666 [12] | 10,093 ± 5,084 [43] | 22,2 ± 27,33 [10] | 0,0024 |
| Leptin (ng/ml) | 11,107 ± 11,36 [12] | 7,514 ± 4,814 [43] | 14,23 ± 11,994 [10] | 0,3275 |
| Adiponektin (µg/ml) | 8,79 ± 4,283 [12] | 9,722 ± 4,257 [43] | 10,264 ± 3,021 [10] | 0,7276 |

Angaben in Mittelwerten, Standardabweichung und Anzahl ([n])

Tab. 6 Vergleich klinischer und biochemischer Messgrößen hinsichtlich des tumorspezifischen Differenzierungsgrades (Gleason-Score) mit Unterteilung des Gl. 7 in 7a und 7b, Zusammenfassung aller Patienten mit mäßig-schlecht differenziertem PCa ab Gl. 7b

| Differenzierungsgrad | <7, gut | 7a, mäßig | ≥ 7b, mäßig-schlecht | p-Wert |
|--------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| BMI (kg/m ²) | 28,623 ± 3,99 [12] | 28,54 ± 3,156 [36] | 29,375 ± 4,473 [17] | 0,9165 |
| PSA (ng/ml) | 5,667 ± 1,666 [12] | 9,673 ± 4,582 [36] | 17,61 ± 20,54 [17] | 0,003 |
| Leptin (ng/ml) | 11,107 ± 11,36 [12] | 7,464 ± 4,874 [36] | 11,22 ± 9,644 [17] | 0,5516 |
| Adiponektin (µg/ml) | 8,79 ± 4,283 [12] | 9,318 ± 3,915 [36] | 10,75 ± 4,419 [17] | 0,4667 |

Angaben in Mittelwerten, Standardabweichung und Anzahl ([n])

4.3.1 Beziehung zwischen BMI- Wert und Gleason-Score

Hinsichtlich der BMI-Werte und des Gleason-Scores konnte zwischen gut, mäßig und schlecht differenzierten Prostatakarzinomen kein Unterschied gefunden werden ($p=0,8562$; Abb. 9, Tab. 5). Ebenso wenig fand sich eine Korrelation zwischen BMI-Werten und Gleason-Score ($R=0,0003$, $p=0,89$). In der Betrachtung der Gruppierung Gl. <7 , Gl. 7a und Gl. $\geq 7b$ fand sich zwischen den BMI-Werten ebenfalls kein Unterschied ($p=0,9165$, Tab. 6).

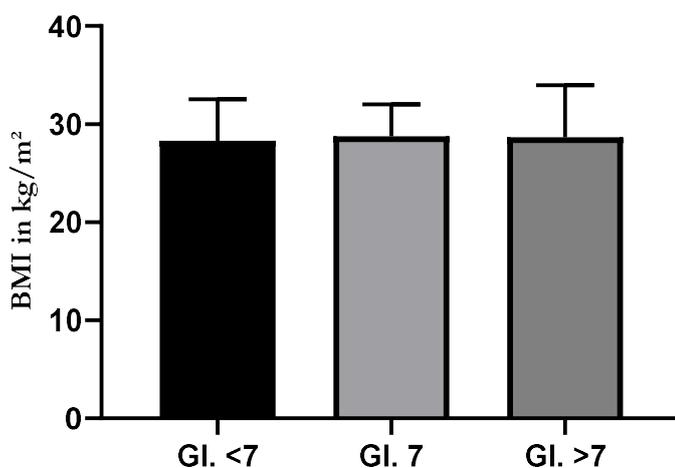


Abb. 9 Darstellung der BMI-Werte und des Gleason-Scores (Gl.); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

4.3.2 Beziehung zwischen PSA- Wert und Gleason-Score

Es konnte mit Zunahme des Gleason-Scores und der damit verbundenen schlechteren Differenzierung des Tumorgewebes ein Zusammenhang mit höheren PSA-Werten hergestellt werden ($p=0,0024$; Abb. 10, Tab. 5). Beide Messgrößen korrelierten positiv miteinander ($R=0,3896$, $p=0,0013$, $Y=7,728x-4,21$). In der Betrachtung der Gruppierung Gl. <7 , Gl. 7a und Gl. $\geq 7b$ fand sich zwischen den PSA-Werten ebenfalls ein deutlicher Unterschied ($p=0,003$, Tab. 6).

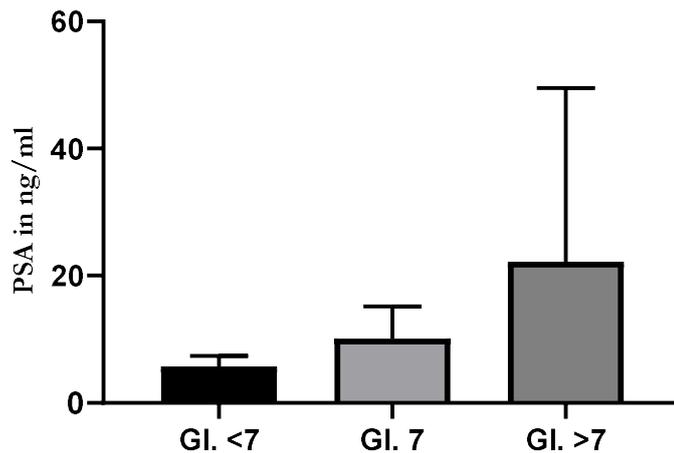


Abb. 10 Darstellung der PSA-Werte und des Gleason-Scores (Gl.); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

4.3.3 Beziehung zwischen Leptinspiegel und Gleason-Score

Zwar kann wie in Abb. 11 zu sehen mit steigendem Gleason-Score ein Anstieg der Leptin-Mittelwerte verzeichnet werden, jedoch unterschieden sich die Werte nicht signifikant voneinander ($p=0,3275$, gefordertes Signifikanzniveau $p < 0,025$; Abb. 11, Tab.5). Zudem lagen große Wertestreuungen vor. Eine direkte Korrelation zwischen Leptinwerten und des Gleason-Scores konnte nicht nachgewiesen werden ($R=0,024$, $p=0,22$). In der gesonderten Betrachtung der Gruppierung Gl. < 7, Gl. 7a und Gl. $\geq 7b$ fand sich zwischen den Leptin-Werten ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,5516$, Tab. 6).

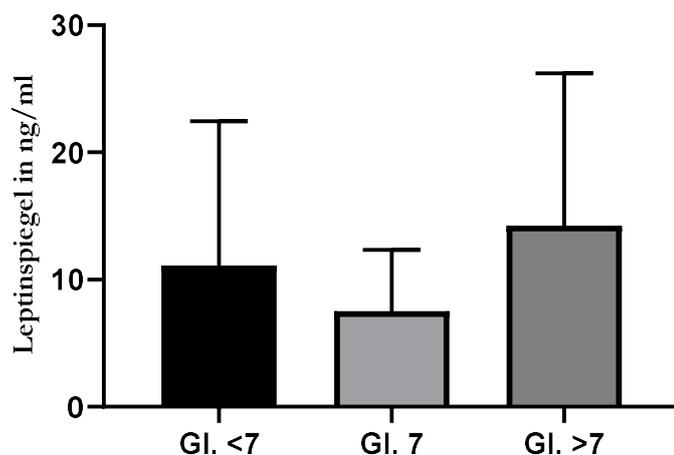


Abb. 11 Darstellung der Leptinwerte und des Gleason-Scores (Gl.); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

4.3.4 Beziehung zwischen Adiponektinspiegel und Gleason-Score

Zwischen den Adiponektinspiegeln der drei Gruppen (Gl. <7, 7 und >7) konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p=0,7276$, gefordertes Signifikanzniveau $p < 0,025$; Abb. 12, Tab. 4). Zudem fand sich keine Korrelation zwischen Adiponektinspiegeln und dem Gleason-Score. werden ($R=0,016$, $p=0,33$). In der Betrachtung der Gruppierung Gl. < 7, Gl. 7a und Gl. $\geq 7b$ fand sich zwischen den Adiponektin-Werten ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,4667$, Tab. 6).

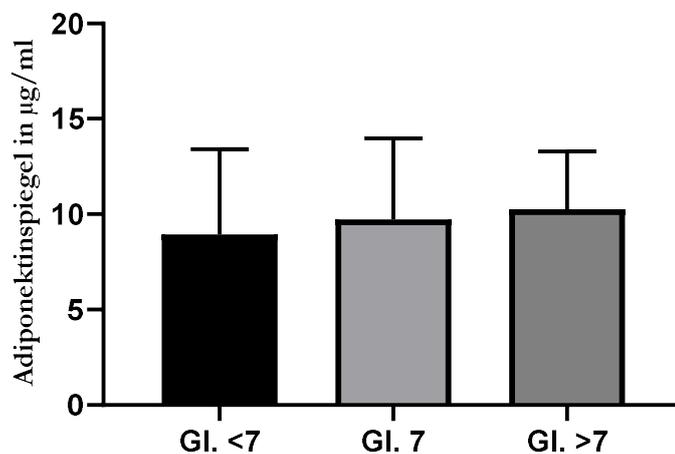


Abb. 12 Darstellung der Adiponektinwerte und des Gleason-Scores (Gl.); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

4.4 Verhältnis der klinischen und biochemischen Parameter zum pathologischen Tumorstadium (pT)

Das im PCa-Kollektiv am häufigsten anzutreffende pathologische Tumorstadium mit 42 Probanden war das Stadium pT2c. Die übrigen pT2a, pT3a und pT3b folgten mit jeweils 7-9 Patienten.

Tab. 7 Vergleich klinischer und biochemischer Messgrößen hinsichtlich des pathologischen Tumorstadiums (pT)

| Tumorstadium | pT2a | pT2c | pT3a | pT3b | p-Wert |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|--------|
| BMI (kg/m ²) | 29,19 ± 2,845 [7] | 28,17 ± 3,307 [42] | 28,37 ± 4,49 [7] | 31,39 ± 4,09 [9] | 0,1778 |
| PSA (ng/ml) | 5,94 ± 2,41 [7] | 9,34 ± 5,23 [42] | 14,14 ± 8,99 [7] | 18,56 ± 25,63 [9] | 0,0454 |
| Leptin (ng/ml) | 6,68 ± 3,81 [7] | 8,43 ± 7,13 [42] | 11,34 ± 7,35 [7] | 11,69 ± 12,08 [9] | 0,6803 |
| Adiponektin (µg/ml) | 10,51 ± 3,677 [7] | 9,25 ± 3,78 [42] | 8,488 ± 5,28 [7] | 11,50 ± 4,864 [9] | 0,1824 |

Angaben in Mittelwerten, Standardabweichung und Anzahl ([n])

4.4.1 Beziehung zwischen BMI- Wert und pT

BMI-Werte der jeweiligen Tumorstadien unterschieden sich nicht voneinander ($p = 0,1778$; Abb. 13, Tab. 7). Eine Korrelation zwischen BMI-Werten und Tumorstadium konnte ebenfalls nicht gefunden werden ($R = 0,001$, $p = 0,81$). Die ermittelten BMI- Werte lagen im Durchschnitt zwischen 28 und 31 kg/m².

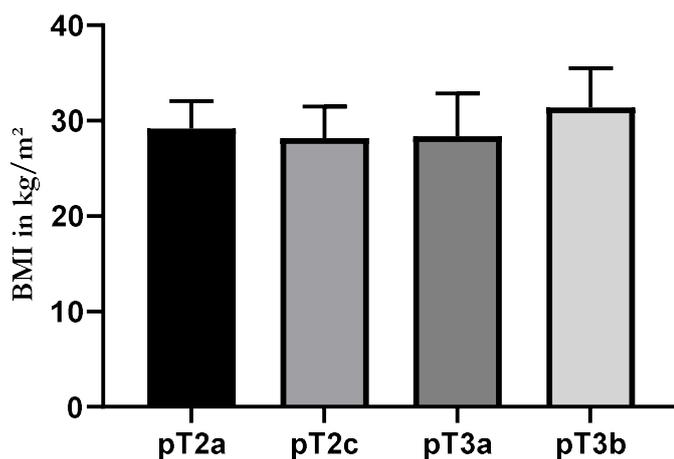


Abb. 13 Darstellung der BMI-Werte und Tumorstadien (pT); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

4.4.2 Beziehung zwischen PSA- Wert und pT

Die PSA-Werte der einzelnen Tumorstadien unterschieden sich nur leicht voneinander ($p=0,04554$; Abb. 14, Tab. 7). Dieser Zusammenhang zeigt sich in einer positiven Korrelation ($R=0,334$, $p=0,0065$, $Y=4,39x+0,7709$).

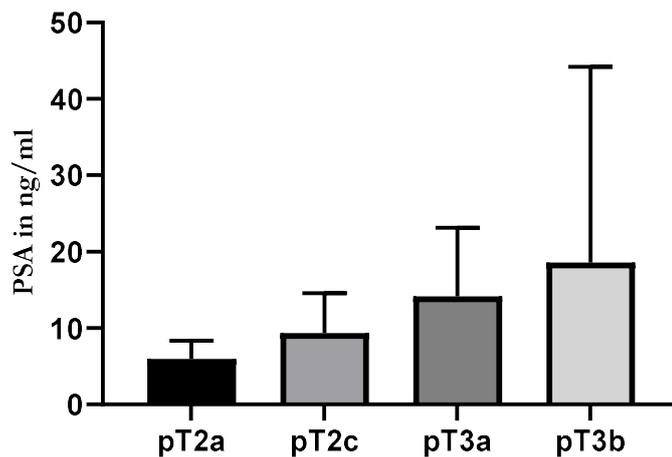


Abb. 14 Darstellung der PSA-Werte und Tumorstadien (pT); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

4.4.3 Beziehung zwischen Leptin und pT

Ein Zusammenhang zwischen Leptin und dem Tumorstadium konnte nicht nachgewiesen werden. Leptinwerte der jeweiligen Tumorstadien unterschieden sich nicht voneinander ($p=0,6803$; Abb. 15, Tab. 7). Eine Korrelation zwischen Leptinwerten und Tumorstadium ließ sich nicht ableiten ($R=0,06$, $p=0,053$).

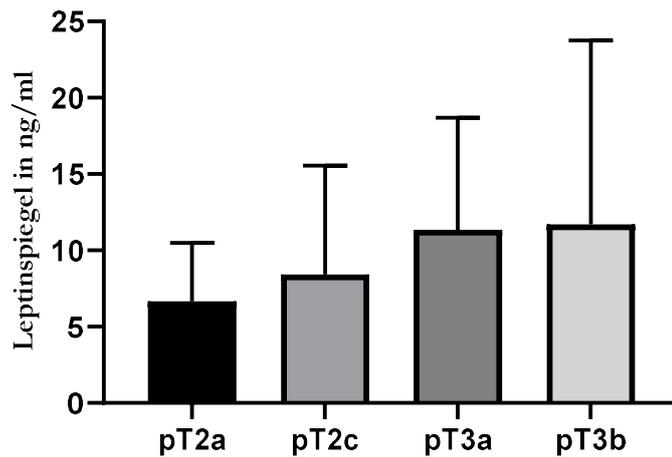


Abb. 15 Darstellung der Leptinwerte und Tumorstadien (pT); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

4.4.4 Beziehung zwischen Adiponektin und pT

Ein Zusammenhang zwischen Adiponektin-Werten und dem Tumorstadium konnte ebenfalls nicht gefunden werden. Die Adiponektinwerte der jeweiligen Tumorstadien unterschieden sich nicht voneinander ($p=0,1824$; Abb. 16, Tab. 7). Eine Korrelation ließ sich gleichermaßen nicht finden ($R=0,002$, $p=0,71$).

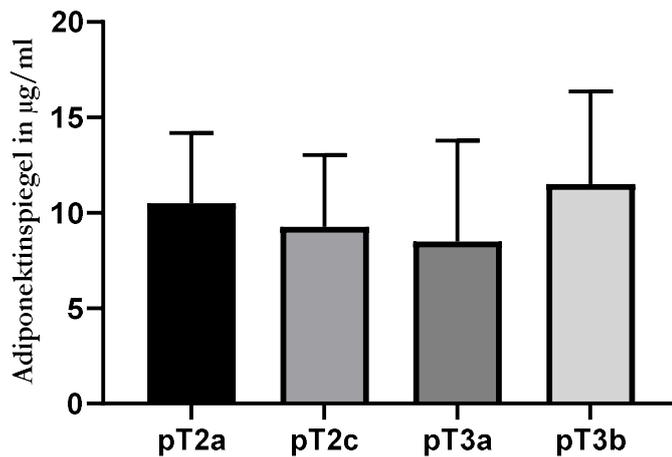


Abb. 16 Darstellung der Leptinwerte und Tumorstadien (pT); dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung

4.5 Assoziation von BMI-Werten und Gleason-Score (logistische Regressionsanalyse)

Es wurde zunächst zwischen $\text{BMI} < 25$ und $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ sowie zwischen $\text{Gl.} \leq 6$ und ≥ 7 dichotomisiert. Die ermittelte OR für die Chance mit höheren BMI-Werten höhere Gleason-Score nachzuweisen lag bei 2,19 (95% CI 0,475-10,112). Jedoch erreichte dieses Ergebnis nicht das geforderte Signifikanzniveau von $< 0,05$ ($p = 0,315$). Unter 4.3.1 ließ sich schon im Vorfeld dieser Betrachtung kein Zusammenhang zwischen BMI-Werten und Gleason-Score ableiten.

5 Diskussion

5.1 Alter

Das Alter gilt für das Auftreten des Prostatakarzinoms nebst der ethnischen Zugehörigkeit und der genetischen Prädisposition als eines der drei gesicherten Risikofaktoren. Prostatakarzinompatienten sind bei Erstdiagnose im Schnitt zwischen 60-79 Jahren alt [1]. Das in dieser Studie ermittelte Durchschnittsalter lag mit 66 Jahren genau in diesem Bereich. Patienten mit urologischen Beschwerden verursacht durch eine hyperplastische Prostata wiesen hingegen mit im Schnitt 70 Jahren ein 4 Jahre älteres Kollektiv auf. Diese Werte decken sich mit epidemiologischen Angaben, die das Alter der Erstmanifestation bPH relevanter Beschwerden zwischen 60-70 Jahren angeben [38]. Das Prostatakarzinom entwickelt sich bereits über Vorläuferläsionen über eine Zeitspanne von bis zu zwei Dekaden, bevor es diagnostiziert wird [3, 7]. Das wirft die Frage nach geeigneten Vorsorgeprogrammen und Screeningverfahren auf, um genau eben jene Vorläuferläsionen zeitnah zu erkennen. Damit Patienten von einer kurativen Intervention profitieren, bedarf es einer Lebenserwartung der Betroffenen länger als 10 Jahre [2].

5.2 BMI

Seit einigen Jahrzehnten zeichnet sich in den westlichen Industrienationen ein zunehmender Trend ab, dass Menschen durch ein Überangebot an zucker- und fetthaltigen Nahrungsmitteln sowie durch Reduktion körperlicher Aktivitäten im Sinne einer positiven Energiebilanzierung zunehmend unter Übergewicht und Adipositas leiden [26, 39, 40]. Durch diesen Prozess gab es in den letzten drei Jahrzehnten einen sprunghaften Anstieg von mit Übergewicht und Adipositas vergesellschafteten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, koronarer Herzerkrankung oder arterieller Hypertonie. Adipositas gilt mittlerweile als anerkannte Volkskrankheit [39]. Von Übergewicht wird nach der WHO bei einem BMI-Wert von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ und $< 30 \text{ kg/m}^2$ gesprochen. Von Adipositas ab einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Die Prävalenz der Adipositas bei Männern in Deutschland beträgt ca. 20 % [40]. Von 1975 bis 2014 stieg weltweit die Prävalenz der Adipositas beim Mann von 3,2 auf 10,8 % an [26]. Der BMI-Wert, als grobes Maß für die Beurteilung der Ernährungssituation eines Menschen, gibt jedoch keine Auskunft über den tatsächlichen Fettanteil am Gesamtkörpergewicht, sondern betrachtet unspezifisch ein über oder unter der Norm gelegenes Gewicht zum Quadrat der Körpergröße [27]. So bleibt unbeachtet, ob ein Mensch mit enormer Muskelhypertrophie oder generalisierten Ödemen ebenfalls als übergewichtig oder adipös gewertet werden kann. Aus diesem Grund sollten geeignetere Messmethoden mit höherer Aussagekraft verwendet werden wie dem Körperfettanteil in Prozent, der Hautfaldendicke und der „Waist-to-Hip-Ratio“ [27].

Der „BMI“ wurde in dieser Arbeit als praktikables Surrogat eingesetzt, um eine Vergleichbarkeit zu anderen Studienergebnissen zu dieser Thematik zu gewährleisten. In den letzten Jahren wurden zahlreiche retrospektive und prospektive Kohortenstudien zur Klärung des Zusammenhangs von Adipositas und dem allgemeinen Krebsrisiko durchgeführt. Mittlerweile gilt als gesichert, dass starkes Übergewicht, hier Adipositas, positiv mit dem Krebsrisiko und einer ungünstigen Prognose bei Karzinomträgern korreliert [26]. Das Fettgewebe gilt als eigenständiges endokrines Organ, dessen freigesetzte Zytokine eine systemische Wirkung entfalten können [28, 41]. In zahlreichen Studien konnte so der Zusammenhang von Übergewicht/Adipositas auch auf das Auftreten und Risiko maligner Tumoren gezeigt werden, darunter Mamma-, Nieren-, Colon-, und Endometriumkarzinome [42]. Einer besonderen Bedeutung kommt hierbei dem viszeralen Fettgewebe zu, welches mit einem höheren Risiko für einen Tumorprogress und -rezidiv verbunden zu sein scheint, da es mehr Zytokine und Hormone liberiert [26, 43]. Hinsichtlich des Prostatakarzinoms wird in der Fachwelt angenommen, dass Adipositas das Risiko für fortgeschrittene Prostatakarzinome erhöht [26, 27].

Die Mechanismen sind sehr komplex und basieren unter anderem auf einer Beeinflussung des Insulinhaushalts. In einigen Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Gong Z. et al und Rodriguez C. et al wurde nachgewiesen, dass Adipositas negativ mit low-grade Prostatakarzinomen korreliert [27]. Dadurch entgehen adipöse Personen einer möglichen Biopsie, die erst zum späteren Zeitpunkt erfolgt, wenn das Malignom bereits fortgeschritten ist.

In dieser Arbeit lag der BMI in der PCa-Gruppe mit durchschnittlich 29 kg/m² deutlich über der nach WHO definierten Grenze für Normalgewicht (< 25 kg/m²). Die BMI-Werte lagen in der bPH-Gruppe mit 27 kg/m² ebenfalls über dem WHO-Richtwert. Beide Gruppen unterschieden sich hierbei deutlich voneinander. Von den 65 PCa-Patienten lagen 54 Patienten (83 %) über der Grenze des Normgewichts. 32 erfüllten die Kriterien eines Übergewichts und 22 die einer Adipositas Grad I oder II. Nur 11 Patienten wiesen ein Normgewicht auf. Von den 41 bPH-Patienten lagen insgesamt 27 Probanden (66 %) über der Grenze des Normgewichtes. Dabei erfüllten 21 die Kriterien eines Übergewichts und 6 die einer Adipositas Grad I oder II. 14 Patienten waren normgewichtig. Die Gesamtprävalenz aller Patienten mit einem BMI \geq 25 kg/m² lag bei 77 %. Siemińska et al. konnten in ihrer Arbeit zwischen beiden Kollektiven keinen Unterschied der BMI-Werte finden. Die erhobenen BMI-Werte lagen in beiden Gruppen mit 29,7 kg/m² beim PCa- und 27,25 kg/m² beim bPH-Kollektiv im Mittel gleichermaßen im übergewichtigen Bereich [32].

In der Literatur findet sich der Hinweis, dass die Studienlage zum Einflussfaktor Überernährung, -gewicht und Adipositas für die Entstehung des Prostatakarzinoms sehr inkonsistent ist [2, 7]. Es wird sogar angenommen, dass Übergewicht keinen Einfluss auf die PCa-Inzidenz hat, sondern eher das Risiko einer Progression und Mortalität erhöht [7].

In einigen Studien konnte hingegen der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen dem Grad des Übergewichts und einer aggressiven Erscheinungsform des PCAs erbracht werden [43, 44]. In der vorliegenden Arbeit konnte ein solcher Zusammenhang zwischen BMI-Werten und dem Gleason

Grading ($R=0,0003$, $p=0,89$) und damit aggressiven Tumorformen nicht nachgewiesen werden. Auf Grund der unterrepräsentierten schlecht differenzierten Prostatakarzinomgruppe (Gl. > 7) mit 10 Patienten, erfolgte eine nochmalige Unterteilung der Gleason-Gruppe 7 in 7a und 7b. Im Vergleich der Gruppen aus Gl. < 7 und 7a mit jener mit Gl. $\geq 7b$ und damit einer Fallzahl von 17 Patienten konnte ebenfalls kein deutlicher Unterschied zu den BMI-Werten ermittelt werden.

In der logistischen Regressionsanalyse konnte dargelegt werden, dass Patienten mit höherem BMI-Werten ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) keine höhere Chance aufzeigen schlechter differenzierte Prostatakarzinom zu haben (Gl. ≥ 7 ; trotz OR von 2,19). Siemińska et al. konnten hingegen in ihrer Studie ein tendenziell höheres Risiko von Patienten mit $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ und dem Grad schlechter differenzierter Prostatakarzinome nachweisen (OR= 3,11, CI 1,01-9,52), [32]. Demzufolge traten bei übergewichtigen und adipösen Männern mit Prostatakarzinom 3 Mal häufiger mittel bis schlecht differenzierte Wachstumsmuster auf als bei Normgewichtigen. Als ein möglicher Einflussfaktor für dieses differente Ergebnis können die größeren und homogener verteilten Subgruppen der Vergleichsstudie angenommen werden.

5.3 PSA

Zur Beurteilung der Korrelation zwischen PSA-Werten und dem Gleason-Score liegen zahlreiche Studien vor. S. Saidi et al. konnte mit Veröffentlichung seiner Studie 2009 zum Thema „Korreliert die PSA-Dichte mit der Aggressivität des Prostatakarzinoms“ bei 72 Patienten zeigen, dass die PSA-Dichte, definiert als Gesamt-PSA bezogen auf das Prostatavolumen, mit dem Gleason-Score (Gleason-Summe) positiv korreliert ($R=0,246$, $p<0,05$), [45]. In der vorliegenden Arbeit wurde nicht explizit die PSA-Dichte, sondern lediglich der Gesamt-PSA-Wert zur Beurteilung herangezogen, was die Aussagekraft erheblich einschränkt. Unter der Annahme es läge ein Gleason-Score von 7 und ein lokal begrenztes Tumorstadium vor, kann in einem Fall das Volumen und der PSA-Wert hoch, jedoch in einem anderen Fall das Volumen und der PSA-Wert niedrig ausfallen, so dass bei ein und demselben Gleason-Score zwei verschiedene PSA-Werte abgeleitet werden können. Der Anstieg des Gleason-Scores ist mit deutlich höheren Gesamt-PSA-Werten verknüpft. Zu gleichem Ergebnis kommen Siemińska et al. ($p < 0,001$). Dass der PSA-Wert mit Zunahme an Prostatakarzinom-Gewebe (in Bezug auf die Zunahme der pathologischen Tumorausdehnung) ansteigt, ist bekannt und hier nur zur Vervollständigung erwähnt ($R=0,334$, $p=0,0065$).

Im Vergleich der PSA-Werte zwischen dem PCa- und dem bPH-Kollektiv konnte kein Unterschied gefunden werden. Die PSA-Werte lagen beim bPH-Kollektiv im Durchschnitt mit $10,3 \text{ ng/ml}$ sehr hoch, wobei die histologische Aufarbeitung keine Tumornachweise erbrachte und hohe Wertestreuungen vorlagen. Angaben zum Prostatavolumen lagen jedoch wie bereits oben angegeben nicht vor, was als Ursache der hohen Wertefluktuationen beider Gruppen in Betracht gezogen werden muss. In einer Vergleichsstudie zeigten sich hierzu deutlichere Unterschiede mit hohen PSA-

Werten beim PCa- und deutlich niedrigeren PSA-Werten beim bPH-Kollektiv [32]. Die rekrutierten Patienten beider Gruppen waren annähernd gleich alt, stammten aus Polen und unterschieden sich hinsichtlich ihrer Prostata volumina nur minimal [32].

Zur Beurteilung einer Beziehung zwischen den PSA-Werten und den Adipozytokinen erbrachten die vorliegenden Ergebnisse keinen Aufschluss über einen direkten Zusammenhang. In der oben zitierten Vergleichsstudie fand sich dagegen eine positive Korrelation zwischen PSA- und Adiponektinwerten bei allen Patienten und in der PCa-Gruppe. Es wurde von Siemińska et al. darauf verwiesen, dass das Forscherteam um Ikeda et al. bei 3000 japanischen Männern zu gleichem Ergebnis kam. Andere Vergleiche finden sich in der Literatur nicht. Der in beiden Studien (Siemińska et al. und Ikeda et al.) nachgewiesene Zusammenhang zeigt auf, dass höhere PSA-Werte mit höheren Adiponektinwerten verknüpft sind, was bezogen auf das PCa-Kollektiv wenig nachvollziehbar scheint, zumal Adiponektin tumorprotektive Eigenschaften vermittelt, während höhere PSA-Werte mit aggressiveren Prostatakarzinomen und fortgeschrittenen Tumorstadien verknüpft sind. Man würde demzufolge a.e. eine negative Korrelation erwarten. Einflussfaktoren für die Verschiedenartigkeit dieser Ergebnisse können nur gemutmaßt werden. Die Fallzahlen unterscheiden sich mitunter nur geringfügig. In der Studie von Siemińska et al. wurden insgesamt 140 Patienten, davon 74 PCa-Patienten untersucht. Zur Bestimmung der Adipokine wurden im Vergleich zu dieser Arbeit andere herkömmliche ELISA-Kits genutzt, was eine Vergleichbarkeit der absoluten Werte einschränkt. Die Herkunft der Patienten ist ebenfalls ein nicht zu vernachlässigender Aspekt im Hinblick auf Niedrig-Risiko-Populationen aus dem asiatischen Raum: Jedoch trifft dies nicht unmittelbar für die rekrutierten Patienten von Siemińska et al. zu, deren Risiko dem mitteleuropäischen Risiko entspricht und damit mit dem des Patientenkollektivs dieser Studie vergleichbar ist [2].

5.4 Adipozytokine

Das Fettgewebe übernimmt nicht nur Funktionen zur Wärmeerzeugung, thermischen Isolierung, Energiespeicherung, Wasserbindung, Konturgabe, Polsterung, Führung zahlreicher Blutgefäße und Lymphknoten, sondern ist auch als endokrines Organ von herausragender Bedeutung [46-48]. Es synthetisiert und liberiert Sexualhormone wie Östrogen (Östradiol, Östriol), Adipozytokine, trägt dazu bei, dass chronische Entzündungsprozesse initiiert und Hyperinsulinämie mit Insulinresistenz in ihrer Entstehung begünstigt werden [48]. Man schätzt basierend auf Zwillings- und Migrantenstudien, dass 60 % des PCa-Risikos auf Umweltfaktoren und ein nicht unerheblicher Teil auf die Ernährung zurückzuführen sind [27]. In der aktuellen S3-Leitlinie der DGU und in der Fachliteratur wird über den Einfluss der Ernährung und Lebensgewohnheiten diskutiert, aber auch darauf hingewiesen, dass bisherige Studienergebnisse sehr inkonstant sind und daher keine evidenzbasierten Empfehlungen gegeben werden können [2, 7].

Das Sekretom der Adipozytokine ist als solches sehr komplex und Gegenstand ausgiebiger Forschung. Schlüsselpositionen nehmen hierbei vor allem Leptin als auch Adiponektin ein. Das erste Adipozytokin, das entdeckt wurde, Leptin, zeigt ein pleiotropes Wirkmuster und gilt als funktionell proinflammatorisches sowie wachstumsförderndes Hormon, während Adiponektin gegensätzliche Wirkungen triggert [16, 17, 28]. Man weiß, dass Adiponektin seinen antiinflammatorischen Effekt durch Suppression eines anderen Adipozytokins, dem TNF- α entfaltet [49]. Man nimmt an, dass durch die Veränderlichkeit der Adipozytokine zueinander, ein zu viel an Leptin und ein zu wenig an Adiponektin, bei übergewichtigen, adipösen Patienten Tumorwachstum stimulierende Prozesse in Gang gesetzt und Überwachungssysteme blockiert werden [50]. In-vitro Versuche haben gezeigt, dass Leptin das Wachstum von Tumorzellen (Colon-, Mama-, Prostata- und Ovarialkarzinom) triggert [51].

Studien konnten fernerhin belegen, dass Leptin die Umsatzrate von Androgen-abhängigen PCa-Zellverbänden erhöht, möglicherweise durch Unterdrückung der Apoptose [28]. Prostatakarzinomzellen verfügen über einen spezifischen Leptinrezeptor [28, 52]. Über diesen werden Angiogenese und Wachstum von Karzinomzellen stimuliert. Eine erhöhte Leptinserumkonzentration scheint darüber hinaus mit dem Auftreten großvolumiger und aggressiver Prostatakarzinome in Verbindung zu stehen [30]. Um den Einfluss von Leptin auf das Tumorrisiko genauer zu bestimmen, bedarf es größere Kollektive so Platz et al. [28]. In einer in-vitro Studie unter Leitung von Dr.med. Rachid Hoda der MLU Halle/S. konnte dosisabhängig gezeigt werden, dass Leptin mitogene Effekte vor allem auf Androgen-resistente PCa-Zelllinien triggert [33].

Dass mit Zunahme der Fettgewebsmasse die Leptinkonzentration zu- und die Adiponektinkonzentration abnimmt, ist lange bekannt, so dass der hier erbrachte Nachweis einer Korrelation zum BMI- Wert keine neue Erkenntnis darstellt [53]. Lediglich in der bPH- Gruppe korrelierten die Adiponektinwerte nicht mit den BMI- Werten. Eine dem zu Grunde liegende Ursache konnte nicht gefunden werden. Eine wechselseitige Beziehung der Adipozytokine untereinander konnte nicht nachgewiesen werden. Zu gleichem Ergebnis kommen Siemińska et al. [32].

Im Vergleich des PCa-Kollektivs mit dem des bPH-Kollektivs zeigten sich zwischen den Adiponektin- und Leptinspiegeln keine Unterschiede. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Siemińska et al., die im Vergleich beider Kollektive ebenfalls keinen Unterschied herausarbeiten konnten, obgleich die erhobenen Messwerte der Adiponektine im Schnitt um das Zweifache der in dieser Arbeit ermittelten Werte erhöht waren, was auf den Einsatz anderer Bestimmungs-/Nachweisverfahren (ELISA) zurückzuführen ist [32].

In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Adiponektin- und Leptinwerten und der Aggressivität des Prostatakarzinoms, gemessen am Gleason-Score, nachgewiesen werden. Auch die getrennte Betrachtung des Gleason-Scores 7b zur Gruppe der schlecht differenzierten Prostatakarzinome ($\geq 7b$) mit Anhebung der Fallzahl von 10 auf 17 Patienten änderte am Ergebnis nichts. In den einzelnen Gleason-Score-Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Leptinwerte zeigten im Vergleich der Subgruppen (Gl. < 7, 7, > 7) in der Gruppe mit Gl. 7 einen Werteeinbruch im Mittel von 11,1 ng/ml (Gl. 6) auf 7,5 ng/ml und in der Folge einen erneuten Anstieg auf 14,2 ng/ml mit teils erheblichen Wertestreuungen. Vergleichbares war in der gesonderten Betrachtung der Subgruppe Gl. 7 mit Einteilung Gl. < 7, 7a, ≥ 7b erkennbar. Die Ursache hierfür ist unklar. Die Adiponektinwerte zeigten paradoxer Weise eine steigende Tendenz ohne Erreichen des geforderten Signifikanzniveaus von $p < 0,025$, was in Anbetracht der Erkenntnisse um Adiponektin auf biochemischer Ebene bei möglichem Nachweis eines signifikanten Unterschiedes einen Widerspruch dargestellt hätte auf Grund dessen tumorprotektiven Wirkprofils.

Siemińska et al. fanden im Vergleich mit Zunahme der Leptinspiegel höhere Gleason-Scores [32]. In dieser Vergleichsstudie betrug der Stichprobenumfang mit schlecht differenzierten Prostatakarzinomen 22 Patienten bei einer Gesamtfallzahl von 75 PCa-Patienten. Des Weiteren wurde dieses Kollektiv mit 28 mittel und 26 gut differenzierten PCa-Trägern verglichen. Die Gleason-Score-Subgruppen waren zum einen größer und zum anderen nahezu gleich verteilt. Lai GY et al. konnten in ihrer groß angelegten prospektiven Studie keinen Zusammenhang und kein erhöhtes Risiko von Leptinspiegeln und dem Auftreten aggressiver Prostatakarzinome nachweisen [54].

Die Forschungsgruppe um Burton A. et al. kamen zu dem Schluss, dass Leptinspiegel weder mit der Tumorausdehnung, noch dem Gleason-Score korrelieren, wohingegen eine inverse Verknüpfung zwischen Adiponektinspiegeln und der Tumorausdehnung abhängig vom Grad der Adipositas gefunden wurde [55]. Stevens et al. konnten in ihrer Arbeit keinen Zusammenhang von Adiponektinspiegeln und dem Vorliegen aggressiver Prostatakarzinome (Gleason mind. 7 oder pT3-pT4) nachweisen [56]. Unter Einbezug der bereits in der Einleitung zitierten Studien von Kang M. et al. mit dem Nachweis, dass hohe Leptinspiegel an ein höheres Risiko für das Auftreten aggressiver Prostatakarzinome geknüpft seien und von Serretta V. et al mit Feststellung, dass zwischen klinischen und biochemischen Markern des viszeralen Fettgewebes (BMI, Leptin, Adiponektin, Matrix Metalloproteinase-3) um den Gleason-Mustern 4 und 5 in Biopsien kein Zusammenhang gefunden werden konnte, verdeutlicht das sehr inkonstante Bild zum Einfluss der Adipozytokine zur Aggressivität von Prostatakarzinomen [30,31, 54-56].

In dieser vorliegenden Arbeit konnte ferner kein Zusammenhang zwischen Adiponektin- und Leptinspiegeln auf die pathologische Tumorausdehnung gefunden werden. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit denen von Lai GY et al., Stevens et al. und bezogen auf die Ergebnisse zum Einfluss von Leptin auch mit denen von Burton A. et al. [54-56].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Serumleptin und -adiponektin als Marker zur Beurteilung der Aggressivität des PCas wenig nützlich scheinen, ungeachtet ihres biochemischen Einflusses auf eine mögliche Tumorinitialisierung und den Tumorprogress. Der im österreichischem Ärzteblatt vom 10.04.2015 zitierte Prof. Dr. Maage verweist im Artikel über „Adipozytokine: Die neuen Biomarker“ darauf, dass die Mehrheit der Adipozytokine keine etablierten Biomarker seien [35]. Zudem habe die Messung der Adipozytokine auf Grund der „Komplexität des Systems“ geringe

Aussagekraft. Eine Bestimmung sei aus seiner Sicht zum jetzigen Zeitpunkt „ökonomisch bedenklich“ [41].

5.5 Methodendiskussion und Ausblick

Betrachtet man die Methodik/das Studiendesign dieser Arbeit mit der dreier ausgewählter Vergleichsstudien wird der qualitative Unterschied deutlich. Bei Lai GY et al. erfolgte zunächst ein Matching von Alter, PSA-Werten, Ethnienzugehörigkeit, Zigaretten-/Alkoholkonsum, Fleisch-/Fischkonsum, der täglich konsumierten Menge von Alpha-Linolensäure u.a. [54]. Des Weiteren erfolgte eine Einteilung in klinisch lokalisierten (pT1b-pT2c, N0M0) und fortgeschrittenen Stadien (pT3b, N1 oder M1) sowie in die Gruppen mit „low-grade“ (Gleason-Score < 7) und „high-grade“ (Gleason-Score \geq 7) Tumoren. Tumore mit pT3a blieben unberücksichtigt. Die untersuchten Subgruppen bestanden aus jeweils 1314 Probanden. Die Analyse erfolgte mittels t-test, McNemar's test und zur Risikobeurteilung mittels logischer Regressionsanalysen.

Stevens et al. definierten aggressive Prostatakarzinome mit Gleason-Score \geq 7 und einer Tumorausdehnung von cT3 und cT4. Jeder Fall wurde mit einer Kontrolle verglichen und nach Alter, Ethnienzugehörigkeit und weiteren Größen in Analogie zur Studie von Lai GY et al. „gematched“. Der Stichprobenumfang umfasste 272 Patienten mit aggressiven Prostatakarzinomen und ebenso vielen Kontrollen. Neben den aggressiven Prostatakarzinomen wurden nochmals eine Gruppe mit Gl. \geq 8 (high-risk) unterteilt. Die Adiponektinspiegel wurden in vier Konzentrationsabstufungen unterteilt, um mögliche spätere Vorhersagen zu treffen, ab welchen Konzentrationen mit welchem Risiko zu rechnen ist.

Siemińska L. et al. wies einen zu dieser Arbeit annähernd vergleichbaren Stichprobenumfang der Gleason-Score-Subgruppen auf. Die Einteilung erfolgte in Gl. \leq 6, 7 und \geq 8 mit jeweils 24, 28 und 22 Prostatakarzinomträgern. Die Fallzahlen waren größer und gleichmäßiger verteilt. Ein „Matching“ erfolgte hier nicht.

Methodisch Streitbar ist in dieser Arbeit der Umstand, dass die Patienten nicht nach Alter, Entzündungsparametern, Blutfettkonzentrationen, Umfang körperlicher Aktivität, Insulinkonzentrationen und Lebensgewohnheiten (wöchentlicher Zigaretten- und Alkoholkonsum, Ernährungsweise) aufeinander abgestimmt („gematched“) wurden, was die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich erhöht hätte, jedoch bei den geringen Fallzahlen mit unermesslich hohem Aufwand hätte betrieben werden müssen. Die Fallzahlen fielen im Vergleich zu anderen Arbeiten verhältnismäßig gering aus. Zudem waren diese in den einzelnen Gruppen mit Gleason-Score und Tumorausdehnung zu unausgewogen verteilt. Weitere diskutierbare Gründe für die verschiedenen Ergebnisse zu den oben genannten Vergleichsstudien (Zusammenhang zwischen Adipozytokinen und der Aggressivität) könnten aber auch durch Einflussfaktoren wie der unterschiedlichen

genetischen Prädisposition (z.B. Anzahl der Leptinrezeptoren der Prostata entsprechend dem Volumen, Leptinrezeptorsensitivität der Prostata, Fettstoffwechselaktivität), Ethnienzugehörigkeit und Kontextfaktoren (Lebensweise, Suchtmittel, Stressfaktoren) bedingt sein, wobei diese in einigen der oben aufgeführten Studien zum Teil in gewisser Weise Berücksichtigung fanden.

Bisherige Studien lieferten kein einheitliches Bild zum Einfluss von Adipozytokinen auf die Aggressivität des Prostatakarzinoms. Möglicherweise werden in naher Zukunft neue Adipozytokine nachgewiesen und deren Einfluss auf das Prostatakarzinomrisiko sowie die Tumoraggressivität hin untersucht. Denkbar wäre, dass bei der Komplexität des Fettstoffwechselsystems, nicht ein einzelnes Adipozytokin, sondern die Gesamtheit aller Adipozytokine entscheidenden Einfluss auf die Aggressivität und die Prognose des Prostatakarzinoms ausübt, was in einigen Studien bereits mit einem höheren Risiko von Prostatakarzinomen bei Adipositas nachgewiesen werden konnte [26, 27]. Interessant wäre auch zu wissen, ob die Adipozytokine nach einer operativen Intervention wie der RPVE Veränderungen unterliegen. Daneben könnte eine Antwort darauf gegeben werden, ob im weiteren Verlauf unter beispielweise dreimonatigen Messabständen über ein Jahr verteilt unter einer gewissen Adiponektin-Leptin-Konstellation häufiger Rezidive auftreten. Die Erkenntnisse daraus wären wichtig, um zu prüfen, ob sich medikamentöse Interventionen mittels Leptinrezeptorantagonisten und Adipozytokinrezeptoragonisten lohnen, um bei Patienten mit schlechter Prognose (Gl. > 7) Leben zu verlängern und damit die Prognose zu verbessern. Andererseits könnte unter Einbeziehung solcher Parameter weitere Nomogramme für die prostatakarzinombedingte Sterblichkeit und Prognose erstellt werden.

6 Zusammenfassung

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Beurteilung, in wie weit Konzentrationenbestimmungen der Adipozytokine Leptin und Adiponektin Rückschlüsse auf den Gleason-Score als Maß für die Aggressivität des Prostatakarzinoms zulassen. Aus den Ergebnissen sollte geschlussfolgert werden, ob beide Adipozytokine als Marker für die Aggressivität des Prostatakarzinoms sinnvoll erscheinen. Des Weiteren sollte sekundär geprüft werden, ob es einerseits einen Zusammenhang zwischen den Adipozytokinspiegeln von Leptin und Adiponektin und der pathologischen Tumorausdehnung gibt und andererseits in wie weit sich Adipozytokinkonzentrationen des Prostatakarzinomkollektivs von einem Vergleichskollektiv aus Patienten mit benigner Prostatahyperplasie unterscheiden. Daten von 106 Patienten wurden eingeschlossen, darunter 65 PCa-Patienten und 41 bPH-Patienten. Die 65 PCa-Patienten wurden in drei Gleason-Score-Subgruppen unterteilt (Gl. < 7 , 7 und > 7). In einer gesonderten Betrachtung unter Berücksichtigung der prognostischen Relevanz erfolgte eine weitere Unterteilung in Gl. < 7 , $7a$ und $\geq 7b$.

Mittels ELISA gestützter Nachweisverfahren konnten die Konzentrationen der Adipozytokine vor geplanter operativer Intervention bestimmt werden. Hierzu wurde das Serum von Probenrestmaterial der Standardblutentnahmen genutzt.

Zwischen PCa- und bPH- Kollektiven fanden sich hinsichtlich der Adipozytokinspiegel und PSA-Werte keine relevanten Unterschiede. Beide Gruppen unterschieden sich dagegen zwischen den BMI-Werten und dem Alter voneinander. In beiden Kollektiven wiesen die Patienten im Durchschnitt 2 kg/m^2 in der bPH- Gruppe und 4 kg/m^2 in der PCa- Gruppe zur Norm höhere BMI- Werte ($< 25 \text{ kg/m}^2$) auf.

Die Leptinwerte korrelierten positiv, die Adipozytokinwerte negativ mit der Zunahme der BMI-Werte. Ein Zusammenhang der beiden Adipozytokinen zueinander und dieser in Bezug auf den Gesamt-PSA-Wert konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen BMI- Werten und Gleason-Score sowie der Tumorausdehnung konnte ebenfalls nicht gefunden werden. Ein Risiko, dass mit höheren BMI- Werten ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) höhere Gleason-Scores (Gl. ≥ 7) assoziiert sind, konnte mittels logistischen Regressionsanalyse nicht nachgewiesen werden.

Die Adipozytokinkonzentrationen von Leptin und Adiponektin zeigten zwischen den unterschiedlichen pathologischen Tumorausdehnungen des Prostatakarzinoms (pT2, pT2c, pT3a, pT3b) keine relevanten Unterschiede. Der Gesamt-PSA-Wert korrelierte hingegen sowohl mit dem Gleason-Score als auch dem Tumorstadium.

Mit Hilfe der beiden Adipozytokinen Leptin und Adiponektin konnte nicht auf den Gleason-Score geschlossen werden. Es konnte somit kein Zusammenhang zwischen den beiden Adipozytokinen Leptin und Adipozytokin und der Aggressivität des Prostatakarzinoms, gemessen am Gleason-Grading, gefunden werden.

Anhand dieser Ergebnisse kann geschlossen werden, dass Serumleptin und -adiponektin als Marker für die Beurteilung und Einschätzung der Aggressivität von Prostatakarzinomen wenig geeignet zu sein scheinen.

Eine ausgewogenere Zusammensetzung des PCa-Patientenkollektivs mit höheren Fallzahlen wäre für die Planung weiterer Studien wichtig. Zudem sollten Einflussfaktoren wie Insulinspiegel, Lebensgewohnheiten u.a. durch „Matching“ der Patienten Berücksichtigung finden, um die Aussagekraft zwischen den Gruppen mit unterschiedlich aggressiven Prostatakarzinomen zu steigern.

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg.); Krebs in Deutschland; Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016, S.92-95;
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html ,Abrufdatum: 02.05.2018.
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinom, Langversion, 2017,
http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_0_5_0.pdf . , Abrufdatum: 20.09.2017.
3. W. Remmele: S. Pathologie Band 5 Männliche Genitale Niere ableitende Harnwege und Urethra Sklettsystem Gelenke Sehnen und Sehngleitgewebe Bursen Faszien Haut, 2. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1997, S. 68-92.
4. Pérez-Hernández AI, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, et al.: Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion, *Front Endocrinol (Lausanne)*, 01.05.2014; S.56,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24829560>.
5. Dieter Jocham ; Kurt Miller: Praxis der Urologie, Band 2, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, 2007, S. 128-242.
6. Kerstin Amann, Renate Kain, Günter Klöppel: Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett, 3. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016, S. 151.
7. Herbert Rübben: Uroonkologie, 6. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, S. 514-578.
8. David Schottenfeld, Joseph F. Fraumeni Jr.: *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford University Press, 2006, pp. 1134-1138.
9. Maurice Stephan Michel, Joachim W. Thüroff, Günther Janetschek, Manfred Wirth: *Die Urologie*, 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016, S. 1281-1350.
10. Peter Hallscheidt, Axel Haferkamp: *Urogenitale Bildgebung*, 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011, S. 180-199.
11. C. Wittekind: *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Aufl., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA Weinheim, 2010, S 229-233.
12. Epstein, Allsbrook, Amin, Egevad: 2005 ISUP Grading Committee The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of

- Prostatic Carcinoma. *Am J Surg. Pathol.* 29:1228-1242,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>.
13. Ulrike Attenberger, Manuel Ritter, Frederik Wenz: MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung, 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017, S. 60-65.
 14. Axel M. Gressner, Torsten Arndt: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013, S. 20.
 15. Robert F. Schmidt, Florian Lang, Gerhard Thews: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, 29. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005, S. 634.
 16. Georg Löffler, Petro E. Petrides: Biochemie und Pathobiochemie, 7. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003, S. 563-564.
 17. Freimut A. Leidenberger, Thomas Strowitzki, Olaf Ortmann: Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 5. Auflage, 2014, S. 351-353.
 18. Detlev Ganten, Klaus Ruckpaul: Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autokrinen Regulationsstörungen, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, S. 431-433.
 19. UniProtKB - Q15848 (ADIPO_HUMAN), Adiponectin, letzte Modifikation, September 27, 2017, Abrufdatum: 12.11.2017, <http://www.uniprot.org/uniprot/Q15848> ,
Abrufdatum: 04.03.2018.
 20. Wieland Kiess: Das metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter: Diagnose - Therapie – Prävention, 1. Auflage, Elsevier Urban & Fischer München, 2009, S. 26-27.
 21. Detlev Ganten, Klaus Ruckpaul: Molekularmedizinische Grundlagen von altersspezifischen Erkrankungen, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004, S. 269.
 22. Patricia A. Donohoue: Energy Metabolism and Obesity: Research and Clinical Applications, Humana Press New York, 2008, pp. 89-100.
 23. Nicole Schaenzler, Eugen Faist: Versteckte Entzündungen: Wie Sie die gefährlichen Krankmacher aufspüren und entschärfen, 1. Auflage, Gräfe und Unzer Verlag GmbH München, 2011, S. 61-64.
 24. Giamila Fantuzzi, Carol Braunschweig: Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease, Humana Press Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, pp. 319.
 25. Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K, Dziura J, Taksali SE, et al.: Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2003 May;88(5):2014-8, <https://academic.oup.com/jcem/article/88/5/2014/2845196>.

26. Tobias Pischon, Katharina Nimptsch: *Obesity and Cancer*, Springer International Publishing Switzerland, 2016, pp. 1-15.
27. Eric A. Klein, J. Stephen Jones: *Management of Prostate Cancer*, Springer Science+Business Media, LLC 2013, pp. 127-134.
28. Elizabeth A. Platz, Nathan A. Berger: *Energy Balance and Prostate Cancer*, Springer International Publishing AG, 2017, pp. 71-75.
29. Ann W. Hsing Streamson Chua, Jr Yu-Tang Gao Elisabeth Gentzschein Lilly Chang Jie Deng Frank Z. Stanczyk: Prostate Cancer Risk and Serum Levels of Insulin and Leptin: a Population-Based Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 93, Issue 10, 16 Mai 2001, S. 783–789, <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/93.10.783>.
30. Kang M, Byun SS, Lee SE, Hong SK: Clinical Significance of Serum Adipokines according to Body Mass Index in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy, *World J Mens Health* 2018 Jan, 36 (1): 57-65, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29299904>.
31. Serretta V, Abrate A, Siracusano S, Gesolfo CS, Vella M., Di Maida: Clinical and biochemical markers of visceral adipose tissue activity: Body mass index, visceral adiposity index, leptin, adiponectin, and matrix metalloproteinase-3. Correlation with Gleason patterns 4 and 5 at prostate biopsy, *Urol Ann* 2018 Jul-Sep; 10 (3): 280-286, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089986>.
32. Siemińska L., Borowski A., Marek B., Nowak M. et al.: 8 Serum concentrations of adipokines in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia, *Endokrynol Pol.* 2018 Feb 21. doi: 10.5603/EP.a2018.0006, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29465157>.
33. M.R. Hoda, A. Hamza Übergewicht als Risikofaktor für das Prostatakarzinom: Rolle der Adipozytokine und Beteiligung der Tyrosinkinasen. *Aktuelle Urologie*, 2010, 41: 178-183.
34. Johannes G. Wechsler (Hrsg.): *Adipositas: Ursachen und Therapie*, 2. Auflage, Blackwell Verlag GmbH Berlin, 2003, S. 65.
35. Manfred H. Gey: *Instrumentelle Analytik und Bioanalytik*, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. S.399-404.
36. IBL International GmbH: *Leptin ELISA RE53151*, Version 8.0, 04-2011, S. 1-6.
37. SPI Bio Bertin Pharma: *Human Adiponectin High Sensitivity Enzyme Immunoassay KIT A05186 – 96 Wells*, 2006, S. 2-25.

38. Hans-Ulrich Schmelz, Christoph Sparwasser, Wolfgang Weidner: Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie, 3. Aufl., Springer-Verlag Heidelberg Berlin, 2014, S. 224-413.
39. Journal of Health Monitoring 2017, Online Zeitschrift des RKIs, S. 4-16, Abrufdatum: 08.03.2018:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_2017_02_Gesundheitsverhalten.pdf?__blob=publicationFile ,
Abrufdatum: 08.03.2018.
40. Deutsche Adipositas Gesellschaft, <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=41> , Abrufdatum: 08.03.2018.
41. Munkhambwa E.: Adipokine: Die neuen Biomarker, österreichische Ärztezeitung Nr. 7 10.04.2015, <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2015/oeaez-7-10042015/adipokine-biomarker-viszerales-fettgewebe-univ-prof-harald-mangge-univ-prof-thomas-stulnig.html> ,
Abrufdatum: 17.06.2018.
42. Louie SM, Roberts LS, Nomura DK: Mechanisms linking obesity and cancer, *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct;1831(10):1499-508,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470257>.
43. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ.: Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013; 63(5): 800–809, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23219374>.
44. Eggers H., Kuczyk MA., Schrader AJ, Steffens S.: Influence of obesity on urological malignancies, *Urologe A.* 2013 Sep;52(9):1270-5,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975219>.
45. Saidi S., Georgiev V, Stavridis S., Petrovski D.: Does prostate specific antigen density correlates with aggressiveness of the prostate cancer?, *Hippokratia*, 2009 Oct-Dec; 13(4): 232-236, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2776337/>.
46. Herbert Lippert: Lehrbuch Anatomie, 6. Auflage, Urban und Fischer Verlag, 2003, S. 27-28.
47. Reante Lüllmann-Rauch: Histologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, S.112-115.
48. Nicole Schaenzler, Eugen Faist: Versteckte Entzündungen: Wie Sie die gefährlichen Krankmacher aufspüren und entschärfen, 1. Auflage, Gräfe und Unzer Verlag GmbH München, 2011, S. 61-64.
49. Wolfgang Gerok: Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, 2007, S. 653.
50. Marcus Mau: Fakten zur Krebsprävention: Adipositas und Krebs, deutsches Krebsforschungszentrum, 2014, Heidelberg,

- https://www.dkfz.de/de/krebspraevention/download/FzK_Adipositas_und_Krebs.pdf?m=1421890817 ; Abrufdatum: 17.06.2018.
51. Deep Dutta, Sujoy Ghosh, Kaushik Pandit, Pradip Mukhopadhyay: Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation, *Indian J Endocrinol Metab.*, 2012 Dec, 16(3): 596-600, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602989/>.
 52. Ofer Reizes, Nathan A. Berger: *Adipocytocines, Energy Balance, and Cancer*, Springer International Publishing Schweiz, 2017, pp. 68-76.
 53. M. J. Miller: *Ernährungsmedizinische Praxis: Diagnostik, Prävention und Behandlung*, 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007, S. 104.
 54. Lai GY, Giovannucci EL, Pollak MN, Poeskoe SB, Stampfer MJ: Association of C-peptide and leptin with prostate cancer incidence in the Health Professionals Follow-up Study, *Cancer Causes Control*, 2014 May, 25(5): 625-32, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24664287>.
 55. Burton A, Martin RM, Holly J, Lane JA, Donovan JL: Associations of adiponectin and leptin with stage and grade of PSA-detected prostate cancer: the ProtecT study, *Cancer Causes Control*, 2013 Feb, 24(2): 323-334, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224325>.
 56. Stevens VL, Jacobs EJ, Sun J, Gapstur SM: No association of plasma levels of adiponectin and c-peptide with risk of aggressive prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 may, 23(5): 890-892, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585409>.

8 Thesen

1. Aus den Leptinspiegeln lassen sich keine Rückschlüsse auf die Aggressivität des Prostatakarzinoms, gemessen am Gleason-Score, gezogen werden
2. Serumleptin scheint als Marker für die Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms ungeeignet
3. Aus den Adiponektinspiegeln lassen sich keine Rückschlüsse auf die Aggressivität des Prostatakarzinoms, gemessen am Gleason-Score, gezogen werden
4. Serumadiponektin scheint als Marker für die Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms ungeeignet
5. Es besteht kein Zusammenhang zwischen den Serumleptinwerten und der pathologischen Tumorausdehnung
6. Es besteht kein Zusammenhang zwischen den Serumadiponektinwerten und der pathologischen Tumorausdehnung
7. BMI- Werte korrelieren nicht mit dem Gleason-Score oder der pathologischen Tumorausdehnung
8. Patienten mit BMI-Werten $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ zeigen keine höhere Chance für das Auftreten schlechter differenzierte Prostatakarzinome (Gl. ≥ 7) als jene mit BMI-Werten $< 25 \text{ kg/m}^2$

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung zu früheren Promotionsversuchen

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Forschungsarbeit selbstständig verfasst, keine anderen als die oben geführten Quellen und Hilfsmittel benutzt und alle wörtlich und sinngemäß übernommen Textstellen als solche kenntlich gemacht habe. Es wurde meinerseits nur dieser eine Antrag zur Eröffnung des Promotionsverfahren eingereicht und bisher kein Promotionsversuch in der Vergangenheit durchgeführt.

Leipzig, den 01.09.2019

Dániel Schwarz

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Paolo Fornara, Direktor der Universitätsklinik für Urologie, gebührt mein Dank für die Ermöglichung der Durchführung meiner Arbeit in allen zur Verfügung gestellten Räumlichkeiten. Meinem ehemaligen Betreuer und aktuellen Oberarzt der urologischen Fachklinik in Golzheim bei Düsseldorf, Herrn PD Dr. med. Rachid Hoda, der bereits die Leitung der in-vitro Studie 2010 leitete, danke ich ausdrücklich für sein mir ausgesprochenes Vertrauen. Des Weiteren möchte ich Frau Dr. rer. Nat. Kersten Fischer und ihrem Laborteam für ihre permanente Dialogbereitschaft, die Bereitstellung aller Arbeitsutensilien und Räumlichkeiten meinen Dank aussprechen. Ohne die oben genannten Personen wäre diese Forschungsarbeit nicht zustande gekommen.