

Der kausale Zusammenhang von Prostata-Hyperplasie, chronischer Prostatitis und Prostatakrebs

The Causal Relationship between Prostatic Hyperplasia, Chronic Prostatitis and Prostate Cancer



Autor

Ludwig Manfred Jacob

Schlüsselwörter

Prostatakrebs, Hyperplasie, BPH, Prostatitis, intraprostatischer Reflux, pH, Harnsäure, Säure-Basen-Haushalt, Ernährung, 5-alpha-Reduktase, Haarverlust, DHT, Matrix-Metalloproteinasen

Key words

Prostate cancer, hyperplasia, BPH, prostatitis, reflux, pH, uric acid, acid-base balance, diet, nutrition, 5-alpha reductase, DHT, hair loss, MMP

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0865-8464>

Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2019; 51: 74–80

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1617-5891

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ludwig Manfred Jacob

Dr. Jacobs Institut

Egstedterstraße 46

55262 Heidesheim am Rhein

info@drjacobsinstitut.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die häufigsten Erkrankungen der Prostata sind Prostatitis, die benigne Prostata-Hyperplasie (BPH) und das Prostatakarzinom (PCa). Die westliche Ernährungs- und Lebensweise führt typischerweise zu einer Vermehrung von Bauchfett, erhöhten Spiegeln von Cholesterin, Östrogenen und Dihydrotestosteron (DHT) sowie Insulin und IGF-1, welche die Entwicklung von Prostata-Hyperplasie und -krebs fördern. Die vergrößerte Prostata begünstigt die Entwicklung einer chronischen Prostatitis, indem sie zu Urinrückfluss in die Prostata führt. Dies wirkt sich in der peripheren Zone der Prostata am schlimmsten aus, da sie ein schlechtes Ablaufsystem hat. Der proinflammatorischste Stoff im Urin ist kristalline Harnsäure, die sich bei pH 5,5 bildet. So sauer ist bei der heute typischen säurebildenden Ernährung

häufig der Morgenurin, der insbesondere nachts (Nykturie) in die Prostata gelangt. Auch die Aktivität der 5-alpha-Reduktase ist bei saurem pH stark erhöht und prokanzerogenes DHT wird verstärkt gebildet. Die chronische Prostatitis fördert insbesondere durch den dauerhaft erhöhten oxidativen und nitrosativen Stress die Entstehung eines Prostatakarzinoms in der Randzone. Klassische Kanzerogene im Urin und im Enddarm verstärken den Prozess. Epidemiologisch passt dazu, dass die typischen „Säureerkrankungen“ Gicht und Nierensteine mit einem stark erhöhten Prostatakrebsrisiko einhergehen, während pflanzliche, basenbildende Ernährungsweisen das Risiko deutlich reduzieren und in klinischen Studien sogar bestehende Karzinome hemmen.

ABSTRACT

The most common prostate diseases are prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa). Western diets and lifestyles typically lead to an increase in abdominal fat, elevated levels of cholesterol, estrogens and dihydrotestosterone (DHT), as well as insulin and IGF-1, which promote the development of prostatic hyperplasia and cancer. The enlarged prostate favors the development of chronic prostatitis by causing intraprostatic reflux. This has the worst effect in the peripheral area of the prostate, as it has a poor drainage system. The most proinflammatory substance in urine is crystalline uric acid, which forms at pH 5.5. Eating the typical acid-forming diet of today, mens' morning urine, which enters the prostate during the night (nycturia), is this acidic. The activity of 5-alpha reductase is also greatly increased at an acidic pH and more procarcinogenic DHT is formed. Chronic prostatitis promotes the development of prostate carcinoma in the peripheral zone, in particular due to the permanently increased oxidative and nitrosative stress. Classical carcinogens in the urine and rectum intensify this process. From an epidemiological point of view, the typical "acid diseases" gout and kidney stones are associated with a strongly increased risk of prostate cancer, while plant-based, alkaline diets significantly reduce the risk and even inhibit existing carcinomas in clinical studies.

BPH und PCa sind beides chronische Erkrankungen, die relativ früh im Leben beginnen und nur langsam fortschreiten, weshalb sie häufig lange Zeit unbemerkt bleiben [2]. Sie werden in der Regel erst ab dem 50. Lebensjahr relevant, dann sind Veränderungen der Prostata jedoch weit verbreitet, sodass die Diagnose Prostata-Hyperplasie häufig bereits als „normal“ gilt.

Merke

Erst wächst der Bauch, dann die Prostata, dann oft ein Karzinom.

Unsere Zivilisationsernährung im Zusammenspiel mit Bewegungsmangel führt zu einer Ansammlung von Fett in Bauch und Leber sowie zu Stoffwechselstörungen. Nach außen sichtbar ist vor allem das Übergewicht: Der Mensch wächst immer mehr in die Breite, was sich auch an den Drüsen widerspiegelt. Für jedermann sichtbar wird dies bei Übergewicht an der Brustdrüse von Mann und Frau, doch auch die Prostata ist eine Drüse, die bei Männern, welche sich nach dem westlichen Muster ernähren, stetig wächst. Im Blut finden sich zu viele Fette, Cholesterin, Zucker, Insulin, IGF-1 und Aminosäuren, die einen wachstumsfördernden Nährboden bilden und ideale Voraussetzungen für gut- und bösartiges Zellwachstum schaffen. Auch die Ausschüttung von Hormonen wird so stimuliert.

Aus Cholesterin werden alle Geschlechtshormone gebildet. Erhöhte Cholesterinwerte steigern die Produktion von Östrogenen, Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT). DHT ist das auf genetischer Ebene am stärksten wirksame Testosteron, fördert die Prostata-Hyperplasie und wirkt potenziell krebsfördernd. DHT wird durch das Enzym 5-alpha-Reduktase aus Testosteron gebildet, weshalb eine hohe Aktivität der 5-alpha-Reduktase das Prostatakrebsrisiko erhöht. Östrogene fördern ebenso die Hyperplasie und potenzieren die kanzerogene Wirkung von Testosteron.

In der Prostata führen die beschriebenen Faktoren zunächst zu einer Hyperplasie (BPH), einer gutartigen Vergrößerung durch Zellvermehrung. Die BPH resultiert in einer vermehrten Anfälligkeit der Prostata für Entzündungen oder verstärkt diese in Form eines Teufelskreises. Denn Entzündungsprozesse fördern wiederum das Wachstum der Prostata.

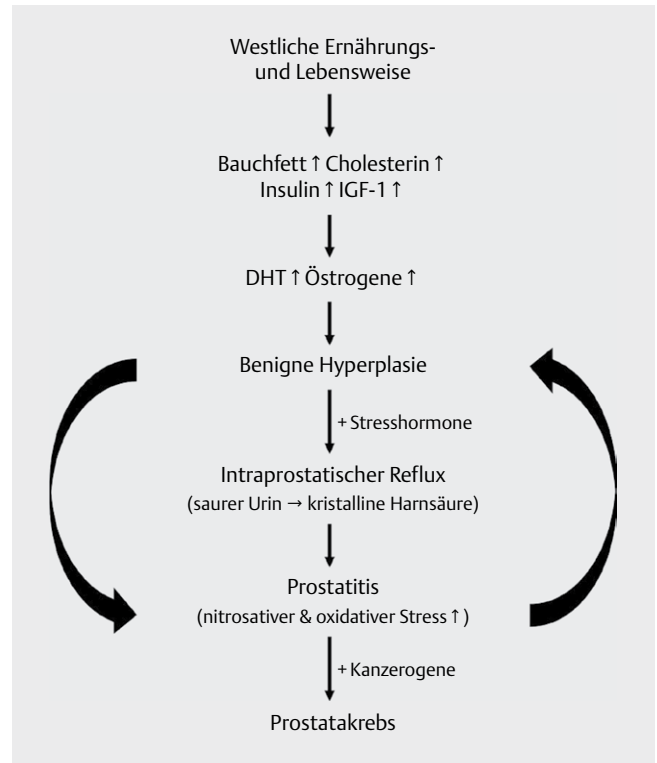
Merke

Chronische starke Entzündungen führen langfristig fast immer zu Krebs.

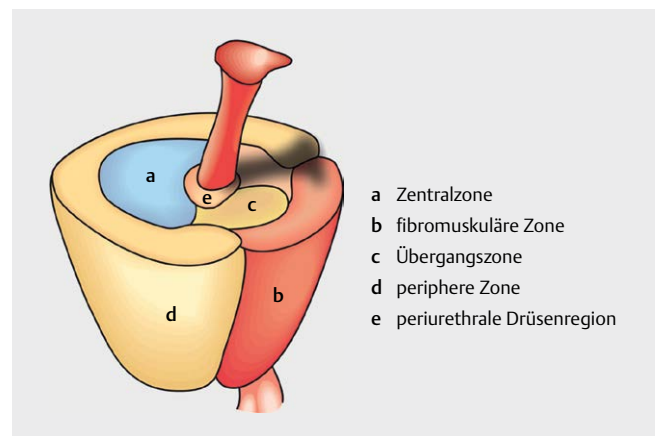
Die Inflammationsprozesse bei einer chronischen Prostatitis fördern schließlich insbesondere durch den dauerhaft erhöhten oxidativen und nitrosativen Stress die Entstehung eines Prostatakarzinoms. Dazu tragen auch Beschwerden beim Wasserlassen und Stuhlgang bei, die zum vermehrten Ausüben von Druck führen können, was das Eindringen von Keimen und Harnsäure in die Prostata begünstigt. Erreger kommen häufig über den Harnweg in die Prostata, jedoch lässt die anatomische Nähe zum Mastdarm auch an eine Einwanderung von Darmbakterien denken, insbesondere beim Vorliegen von Schleimhautschäden (► Abb. 1).

Prostata-Hyperplasie

Bei der Hyperplasie kann die Prostata bis auf die zehnfache Größe anwachsen und ein Volumen von weit mehr als 200 ml einnehmen. Sie entsteht in der Übergangszone der Prostata, wächst nach außen und drückt dabei auf die periphere Zone in Richtung Blase oder Darm (► Abb. 2). Je nach Ausdehnungsrichtung der Prostata sind die Symptome der BPH unterschiedlich. Durch das Wachstum wird auch die Harnröhre eingeengt, was zu Beschwerden beim Wasserlassen führt, z. B. häufiger Harndrang, Nykturie, schwacher Harnstrahl oder Nachtröpfeln.



► **Abb. 1 Entwicklung von Prostatakrebs.** Eine westliche Ernährungs- und Lebensweise fördert über mehrere Schritte die Entwicklung von Prostatakrebs.



► **Abb. 2 Zonen der Prostata.** Die Prostata wird in verschiedene Zonen aufgeteilt: die vordere/fibromuskuläre Zone, die Übergangszone, die Zentralzone und die periphere Zone. Grafik: Autor.

Die gutartige Vermehrung der Prostatazellen beginnt nach dem 30. Lebensjahr und nimmt dann immer mehr zu. Jeder zweite Mann zwischen 50 und 60 Jahren und 90 % der über 80-Jährigen sind von einer Prostata-Hyperplasie betroffen [24].

Prostatavergrößerung als Vorstufe von Prostatakrebs?

BPH und PCa weisen Ähnlichkeiten auf und existieren meist gleichzeitig. Bei der Entstehung beider Erkrankungen spielen Androgene und Östrogene sowie Entzündungsprozesse eine wichtige Rolle [4]. Vielen Prostatakarzinomen geht eine BPH voraus [2]. Die meisten Prostatumoren (83 %) entwickeln sich bei Männern, die eine BPH haben [5]. Insbesondere eine schnell wachsende BPH geht mit einem erhöhtem PCa-Risiko und mit erhöhtem Risiko für aggressiven und tödlich verlaufenden PCa einher [2]. Auch wenn eine BPH nicht die direkte Vorstufe von Prostatakrebs ist, ist sie doch über ihre prooxidativen und proentzündlichen Auswirkungen in der Prostata ein Risikofaktor für die schleichende, meist deutlich langsamere Entwicklung eines Tumors.

Merke

Hyperplasie verwandelt sich nicht in Krebs, aber ebnet den Weg dafür.

Prostatakrebs entsteht am häufigsten in der peripheren Zone der Prostata (68 %) und nur zu 24 % in der Übergangszone, wo sich auch die meisten BPHs entwickeln [15, 23]. Nicht selten existieren mehrere Krebsherde gleichzeitig. Eine Hyperplasie verwandelt sich demnach nicht in Krebs, sondern schafft die Bedingungen, unter denen der Krebs entsteht.

Entwicklung von BPH und PCa in Asien

In unseren Breitengraden haben wir uns daran gewöhnt, dass die Mehrheit der Männer eine Hyperplasie und auch ein Prostatakarzinom entwickeln. In einem Review von 29 Studien ergab sich, dass 59 % der über 79-jährigen Männer in Autopsien einen Prostatakrebs aufwiesen, wobei die Häufigkeit bei Männern afroamerikanischer Herkunft deutlich höher lag und bei Asiaten deutlich niedriger [3].

Interessant ist hier ein Blick nach Asien: In Japan und China verstarb früher so gut wie kein Mann an Prostatakrebs – dies änderte sich erst mit dem Einzug der westlichen Lebens- und Ernährungsweise [14, 18]. Die ursprünglich traditionelle Ernährungs- und Lebensweise der Asiaten bewahrte die Männer lange vor beiden Prostataleiden: der Vergrößerung und dem Krebs. Auffällig und auch dafür mitverantwortlich sind die niedrigen Werte von Cholesterin und Geschlechtshormonen im Blut von traditionell lebenden Asiaten.

Die Prostatakrebsrate in Asien ist im Vergleich zu westlichen Ländern zwar noch niedrig, doch auch diese wird sich verzögert westlichen Werten annähern. Denn die moderne Kombination von Reis mit viel Fleisch, Fett, Milchprodukten und Zucker führt zu einer ähnlichen anabolen Mast, wie sie auch die Prostata in den westlichen Ländern hat wachsen lassen.

Prostataleiden sind also offensichtlich keine Fehlfunktion der Natur, sondern Zivilisationserkrankungen.

Entzündungen in der Entstehung von Hyperplasie und Prostatakrebs

Entzündungsfaktoren und ihre Mediatoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von chronischen Prostataerkrankungen. Daher gehört eine chronische Prostatitis zu den wichtigen Faktoren, die zur Entwicklung von BPH und PCa beitragen, und stellt auch eine zentrale Verbindung zwischen beiden Diagnosen dar. Immer mehr Studien deuten darauf hin, dass zwischen Entzündungsprozessen und Prostatawachstum (gut- und bösartig) ein enger Zusammenhang besteht [2, 12]. So zeigen epidemiologische Studien Überschneidungen zwischen Prostatitis und BPH. Auch bei PCa wird regelmäßig eine chronische Inflammation im Biopsat festgestellt.

Was ist die Ursache der Prostataentzündung?

Eine Prostataentzündung kann verschiedene ursprüngliche Auslöser haben, z. B. direkte Infektionen, chemische und physische Traumata, Ernährungsfaktoren und Östrogene – meist eine Kombination mehrerer dieser Faktoren. Darüber hinaus können diese Faktoren auch zu einem Fehler der Immuntoleranz und zur Entwicklung einer Autoimmunreaktion auf die Prostata führen [9].

Die Entzündung wird chronisch, wenn die ursächlichen Faktoren fortbestehen und die Mechanismen zur Auflösung der Entzündung versagen. Die chronische Entzündung fördert die Zellteilung, die Ausschüttung von Immunzellen, Zytokinen und Chemokinen, die exzessive Bildung freier Radikale sowie aktive proteolytische Enzyme, die im Zusammenspiel zu ständigen Gewebsschäden, unkontrolliertem Zellwachstum und genomischer Instabilität führen. So kann aus der chronischen Entzündung eine Krebsgeschwulst entstehen [1, 8, 27, 30].

Vor allem der Reflux von Urin (s.u.) begünstigt maßgeblich die Entstehung einer Entzündung, da er zu einer chemischen Irritation führt. Die chemischen Bestandteile des Urins, z. B. kristalline Harnsäure, können toxisch wirken und das Prostataepithel schädigen [17, 21]. Daraufhin werden entzündungsfördernde Zytokine produziert, die wiederum den Einstrom entzündlicher Zellen steigern. Ebenso wie Krankheitserreger kann der Rückfluss von Harn auch die Intensität einer chronischen Inflammation in der Prostata steigern.

Merke

Prostata-Hyperplasie verursacht intraprostatischen Reflux und chronische Prostatitis.

Eine Prostata-Hyperplasie führt zu Urinrückfluss in die Prostata und dieser wiederum zu einer chronischen Entzündung. Dies wirkt sich in der peripheren Zone der Prostata am schlimmsten aus. Die periphere Zone der Prostata besteht aus einem System von Kanälchen mit schlechtem Ablaufsystem. Der Abfluss von Sekreten ist dadurch behindert, was diese Zone am anfälligsten für Reflux und eine chronische Prostatitis macht. Wenn die Prostata mit dem Alter wächst, können die Kanälchen vollständig verstopfen [32].

Prostata-Hyperplasie und -entzündung unterstützen sich gegenseitig und bilden einen Teufelskreis. Dabei spielt der intraprostatische Urinrückfluss eine wesentliche Rolle (► **Abb. 1**). Eine vergrößerte Prostata ist fast immer entzündet, da der Urin aus der Prostata nicht mehr abfließen kann und Urinbestandteile entzündungsfördernd wirken [28] (s.u.).

Die Entzündung trägt mit zur Entstehung von Prostatasteinen bei [36]. Diese bestehen häufig aus Kalziumphosphat, das typischerweise bei Entzündungen und lokaler Azidose entsteht, indem Kalzium und Phosphat als Salz ausfallen. Prostatasteine sind auch ein Beweis für intraprostatatischen Reflux, da sie insbesondere aus Substanzen bestehen, die nur im Urin und nicht in Sekreten aus der Prostata vorkommen.

Neben Urin gelangen auch Bakterien durch Reflux in die Prostata und führen zur Entzündung. In dem Biofilm der Prostatasteine können Bakterien trotz Immunabwehr und adäquater Antibiose überleben und eine chronische Infektion verursachen. Aber auch die hochaggressive kristalline Harnsäure alleine ist ausreichend, um eine chronische Prostatitis zu bewirken.

Urinzusammensetzung entscheidet über Gesundheit und Krankheit

Die Zusammensetzung des Urins ist ein wirklich entscheidender Faktor: Saurer, konzentrierter Urin ist besonders reizend und proinflammatorisch, vor allem die im Urin allgegenwärtige Harnsäure. Je saurer und konzentrierter der Urin, desto mehr reizt er Blase und Prostata. Die Reizung der Prostata erfolgt daher am stärksten nachts, wenn der Urin auch den niedrigsten pH-Wert erreicht. Deshalb wachen Männer häufig aus dem Schlaf auf und müssen die Toilette aufsuchen. Ursache ist aber nicht der Harndrang aufgrund einer vollen Blase, sondern die Reizung. Die Betroffenen scheiden oft wenig Urin aus, da sie fälschlicherweise das nächtliche Trinken vermeiden. Je konzentrierter und saurer der Urin, desto mehr fördert er auch Entzündungsprozesse in der Prostata nach Reflux. Die Spülung der Nieren und der Prostata durch einen hohen Flüssigkeitskonsum, am besten reich an basenbildenden Mineralstoffen (insbesondere Kalium- und Magnesiumcitrat), ist daher von großer Bedeutung.

Der Dreifach-Effekt von saurem Urin in der Prostata durch intraprostatatischen Reflux:

- Er erhöht die Aktivität der 5-alpha-Reduktase und damit die Bildung von DHT um ein Vielfaches (DHT ist die wichtigste hormonelle Ursache für Hyperplasie und Prostatakrebs),
- bildet hochentzündliche kristalline Harnsäure und
- macht die Degranulation und Entzündung der Mastzellen viel giftiger (s.u.).

Bei Männern in Industrieländern ist der Morgenurin immer sauer und oft stark sauer mit einem pH-Wert unter 5,5. Die Hauptquelle der Säuren sind tierisches Eiweiß und Salz sowie ein Mangel an kompensierenden basischen Mineralstoffen aus pflanzlichen Lebensmitteln.

Kristalline Harnsäure führt nicht nur zu Gicht

Im alkalischen Milieu ist Harnsäure weitgehend dissoziiert und damit löslich. Sie setzt sich nicht ab und wird weggespült. So erzeugt sie keine oder nur geringe Schäden. Bei einem pH-Wert unter 5,5 liegt sie dagegen zum großen Teil als undissoziierte (protonierte) Harnsäure vor. In dieser Form ist Harnsäure hydrophober und schlechter löslich. Im sauren Milieu bildet sich daher kristalline Harnsäure, die hoch entzündlich ist und die typischen Gichtentzündungen verursacht [22].

Die kristalline Harnsäure löst auch eine starke Degranulation der Mastzellen aus. Die Rolle der Mastzellen bei chronischer Prostatitis ist gut belegt. Auch bei der Degranulation von Mastzellen spielt der pH-Wert eine entscheidende Rolle. Nur im sauren Milieu entwickelt der inflammatorische Cocktail seine volle Kraft [31].

Als Reaktion auf proinflammatorische Auslöser wie kristalline Harnsäure oder Bakterien produziert der Körper eine größere Anzahl von Neutrophilen und Mastzellen, was die Entzündung verschlimmert. Mastzellen stimulierten in mehreren Tierstudien die Krebsbildung, wahrscheinlich aufgrund der Freisetzung des Tumornekrose-Faktors alpha (TNF- α) und verschiedener Proteasen, die eine wichtige Rolle in der Tumorgenese spielen könnten [9].

Merke

So ist es überhaupt nicht verwunderlich, dass Gichtkranke ein dreifach höheres Risiko für Prostatakrebs haben [6, 40].

Darüber hinaus zeigen Studien, dass Menschen mit Nierensteinen ein stark erhöhtes Risiko für urogenitale Krebserkrankungen haben [7]. Die häufigsten Nierensteine sind Oxalat- und Harnsäuresteine, die nur im chronisch sauren Urin bei einem pH-Wert von ca. 5,5 entstehen. Ihre Gegenwart ist der klare Beweis für chronisch sauren Urin, der bei Hyperplasie durch Reflux auch in die Prostata gelangt.

Harn- und Nierensteine sind ein typisches Ergebnis säurebildender Ernährungsweisen und können durch basische Citrate, insbesondere Kaliumcitrat, verhindert und behandelt werden.

Urinrückfluss und chemisches Trauma

Der Urin enthält viele chemische Verbindungen, die für das Prostataepithel bei Reflux toxisch sind – besonders schädlich kann die Harnsäure selbst wirken. Kristalline Harnsäure aktiviert das Inflammasom NALP3 (Cypropyrin), welches zur Produktion entzündlicher Zytokine führt, die wiederum den Zustrom anderer entzündlicher Zellen erhöhen können. Darüber hinaus kann der Urinrückfluss mit schädlichen Chemikalien in Verbindung mit Infektionserregern die Entzündung der Prostata verstärken [9].

Studien haben ergeben, dass eine häufigere Ejakulation das Risiko für Prostatakrebs reduziert. Dies könnte dadurch begründet sein, dass die Prostata so „gespült“ wird, was die Kontaktzeit zwischen chemischen Mitteln wie Harnsäure oder anderen Krebserregern im Urin mit dem Prostataepithel reduziert [9].

Die Behandlung mit dem Karzinogen PhIP, ein heterozyklisches aromatisches Amin, das über die Nahrung (aus gegrilltem Fleisch) aufgenommen wird, induzierte im Tierversuch Entzündung und Atrophie sowie später prostatistische intraepitheliale Neoplasie und intraductalen Krebs. PhIP kann die Prostata sowohl über das Blut als auch über Urinreflux erreichen und DNA-Schäden und Mutationen verursachen, die zu einem Zustrom von Entzündungszellen führen [9].

Der Zusammenhang zwischen Prostatakrebs und Haarausfall

Das männliche Hormon Testosteron wird von dem Enzym 5-alpha-Reduktase in DHT umgewandelt. DHT ist die biologisch aktivste Form des Testosterons und das wirksame Androgen zum Beispiel in der Prostata und Haut (männliche Behaarung).

Die 5-alpha-Reduktase ist stark pH-abhängig. Bei saurem pH-Wert ist die Umwandlung von Testosteron zu DHT stark erhöht. Das pH-Optimum der 5-alpha-Reduktase vom Typ II in der Prostata liegt bei pH 5,5. Das ist exakt der pH-Wert im Urin, der bei Männern häufig morgens anzutreffen ist und der die Nacht über in der Blase und Prostata (durch Reflux) verweilt hat.

5-alpha-Reduktase in der Prostata

DHT ist für die Prostata ein wichtiger Wachstumsfaktor und wirkt potenziell krebsfördernd. Ist der pH-Wert in der Prostata reduziert, z. B. aufgrund von saurem Reflux, wird von der 5-alpha-Reduktase vermehrt DHT gebildet. Die 5-alpha-Reduktase hat daher eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung der Prostata. Die Höhe der 5-alpha-Reduktase-Aktivität, die zur DHT-Bildung führt, beeinflusst das Entstehungsrisiko von Prostatakrebs [10, 35]. Umgekehrt reduziert die Hemmung dieses Enzyms die Konzentration an biologisch aktivem DHT. 5-alpha-Reduktase-Hemmstoffe werden therapeutisch in der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Viele natürliche Mittel gegen Prostata-Hyperplasie wie beta-Sitosterol, Weidenröschen, Sägepalmenextrakt oder Brennnesselwurzelextrakt hemmen die 5-alpha-Reduktase und verbessern das Wasserlassen. Die Reduktion des intraprostatitischen Refluxes ist dabei langfristig besonders wichtig.

5-alpha-Reduktase fördert männlichen Haarausfall und Prostatakrebs

Eine Übersäuerung nimmt über die Aktivierung des Enzyms 5-alpha-Reduktase und die vermehrte Bildung von DHT auch Einfluss auf den Haarwuchs. DHT lässt die Haarfollikel immer kleiner werden, verkürzt die Wachstumsphase der Haare und führt so zu Haarausfall. Die Kopfhaut des Mannes hat meist einen sauren pH-Wert von unter 5,5 und hohe Konzentrationen der 5-alpha-Reduktase. Beides zusammen ist ideal für eine starke DHT-Bildung und damit den typisch männlichen Haarausfall.

Merke

Verstärkter männlicher Haarausfall ist meist ein Zeichen für eine Übersäuerung.

Der Mechanismus wird nicht direkt, sondern über die vermehrte Aktivität der 5-alpha-Reduktase vermittelt. Dieser erhöht auch das Prostatakrebsrisiko. Dass männlicher Haarausfall mit einem deutlich erhöhten Risiko für aggressiven und tödlich verlaufenden Prostatakrebs einhergeht, bestätigen inzwischen viele große Studien [16, 43, 44].

Übersäuerung fördert das Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Bindegewebe besteht zum Großteil aus Kollagen und Elastin. Diese sind sehr beständig gegenüber Proteolyse, können jedoch von einigen wenigen Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) abgebaut werden [39]. MMPs sind stark pH-abhängig – wichtige MMPs haben ihr pH-Optimum im sauren Bereich [19].

Der Tumor produziert Milchsäure. Diese säuert insbesondere die unmittelbare Umgebung des Tumors an und senkt den pH-Wert im Körper. Der extrazelluläre pH-Wert des Tumorgewebes ist daher

saure [20]. Dadurch werden MMPs aktiviert, die auch von den Krebszellen selbst gebildet werden. Die im sauren Milieu besonders aktiven MMPs zersetzen das gesunde Bindegewebe [11]. Dieser proteolytische Abbau der extrazellulären Matrix ermöglicht die Tumormetastasierung und -angiogenese. MMP-9 spielt hierbei eine besonders wichtige Rolle [20].

MMPs fördern nachweislich das Fortschreiten einer Krebserkrankung. Eine hohe MMP-Aktivität geht mit einer schlechteren Prognose einher [11]. Für Krebspatienten sind Basenmittel auf Basis von Kaliumcitrat zum Ausgleich der erhöhten Säurebelastung daher besonders sinnvoll. Kaliumreiche Basenmittel sind natrium- und kalziumbasierten Basenmitteln aufgrund der besonderen Elektrolytverschiebungen in Krebszellen vorzuziehen. Intrazellulär sind in Krebszellen Natrium und Kalzium erhöht, während Kalium und Magnesium reduziert sind. Diese Verschiebung führt zu einer Abschwächung des Membranpotenzials, welche direkt die Proliferation begünstigt. Die genauen Zusammenhänge werden ausführlich in [18], Kapitel 6.4. thematisiert und belegt.

Wie Entzündung und Krebsentwicklung in Schach gehalten werden können

Basischer Urin könnte der wesentliche, bisher unbeachtete Punkt sein, um chronische Prostatitis zu mildern und das Fortschreiten zu Krebs bzw. zu aggressiveren Krebsarten zu verhindern. Leider gibt es hierzu bisher keine klinischen Studien, die aufgrund der sehr langen Zeithorizonte auch schwierig durchzuführen sind.

Doch zahlreiche Studien zeigen schon jetzt: Der beste Weg, um Prostatakrebs vorzubeugen und das Fortschreiten einer bestehenden Erkrankung zu hemmen, ist eine vollwertige, pflanzliche Ernährung. Damit sind nicht Cola und Pasta, sondern Gemüse und Co. gemeint.

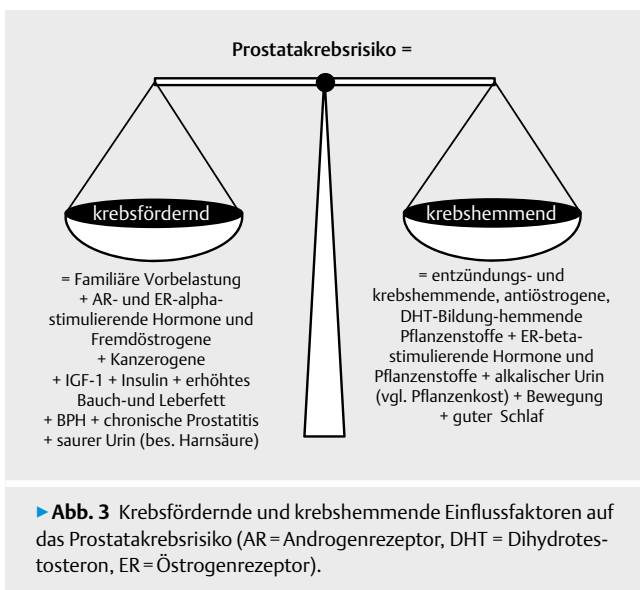
Die Bewohner der japanischen Insel Okinawa hatten bis zum Jahr 2000 die weltweit höchste Lebenserwartung und eine 80–90% geringere Sterblichkeit durch Prostatakrebs als Menschen in den USA oder Europa [37]. Sie sind großteils bis ins hohe Alter hinein gesund und vital: 82% der 92-Jährigen und 66% der 97-Jährigen leben und versorgen sich noch völlig selbstständig. Die Bewohner Okinawas ernähren sich traditionell sehr pflanzen- und kohlenhydratreich sowie energie-, fett- und proteinarm [41, 42]. Im Gegensatz zur säurelastigen, westlichen Ernährung hat die Okinawa-Ernährung eine hohe basische Wirkung auf Stoffwechsel und Nieren (► **Tab. 1**).

Nicht nur aus Asien wissen wir, dass die Ernährungsweise einen immensen Einfluss auf die Prostatakrebsentwicklung hat. Beispielsweise ergab die Adventist Health Study 2 mit über 26 000 männlichen Teilnehmern aus den USA, dass eine rein pflanzliche, also vegane Ernährung mit einem um 35% verringerten Risiko für Prostatakrebs einhergeht [38]. Interessanterweise war bei Pescovegetariern (vegetarische Ernährung mit Fisch) das Risiko erhöht.

Beispiele für klinische Studien lieferte unter anderem Dean Ornish, dessen Ernährungsprogramm wissenschaftlich so gut belegt ist, dass es von den amerikanischen Krankenkassen gefördert wird. Ornish zeigte bei Prostatakrebspatienten, dass eine fettarme, rein pflanzliche Ernährung (mit einigen Nahrungsergänzungsmitteln sowie Bewegungs- und Entspannungsmaßnahmen) krebsfördernde Gene ausschaltet und das Fortschreiten der Erkrankung für mindestens zwei Jahre aufhalten kann – so lange lief die Studie [13, 29].

► **Tab. 1** Vergleich der Mineralstoffaufnahme und der PRAL (potential renal acid load)-Werte in Okinawa, der veganen Adventisten und in Deutschland. (Ein positiver PRAL-Wert bedeutet eine Säurebelastung für die Niere.)

	Okinawa [41]	vegane Adventisten [34]	Deutschland [25, 26, 33]
Kalium (mg)	5200	4120	3376
Natrium (mg)	1130	3066	3100
Magnesium (mg)	396	591	397
Kalzium (mg)	500	933	1008
PRAL (mEq)	-75	-27	+22



Neben Mineralstoffen und sekundären Pflanzenstoffen ist eine vollwertige, pflanzliche Ernährung basenbildend, alkalisiert den Urin und verhindert so die Bildung stark proentzündlicher kristalliner Harnsäure. Dieser zentrale Aspekt ist bisher in der Diskussion übersehen worden.

Um das Fortschreiten der pathogenen Prozesse und die Krebsprogression aufzuhalten und zu verlangsamen, muss das Fortschreiten der Vergrößerung und vor allem die Entzündung gestoppt werden.

Merke

Pflanzliche Ernährungsformen funktionieren bei Prostatakrebs so gut, da sie von Natur aus basenbildend sind.

Pflanzliche Lebensmittel liefern auch die meisten entzündungshemmenden Pflanzenstoffe (wie Granatapfel-Polyphenole, Quercetin, Grüntee-Katechine, Curcumin, Kreuzblütler-Glucosinolate, Oliven-Polyphenole, Tomaten-Lycopin, Cranberry). Fleischwaren wie Burger und Wurst dagegen enthalten Kanzerogene und werden von der WHO (IARC) nicht ohne Grund als krebserregend eingestuft.

Um den Urin zu alkalisieren und die Bildung von Harnsäurekristallen zu verhindern, eignen sich basenbildende Mineralstoffe, insbesondere Kalium- und Magnesiumcitrat, am besten. Vor allem in der Nacht verweilt der saure, insbesondere harnsäurereiche und konzentrierte Urin in der Blase und gelangt durch intraprostatischen Reflux in die Prostata. Daher ist die Zufuhr von basenbildenden Mineralstoffen vor dem Schlaf besonders wichtig. Morgens sollte ein leicht alkalischer Urin-pH-Wert erreicht werden (ca. pH 7).

Auch andere Wirkstoffe, die renal ausgeschieden werden, reichern sich über Nacht im Urin an und können so verstärkt in die Prostata gelangen, was therapeutisch genutzt werden kann.

Zur Vorbeugung von Prostatakrebs sind neben einem alkalischen Urin auch alle anderen im Buch „Prostatakrebs-Kompass“ [18] ausführlich beschriebenen Faktoren relevant, wie in ► **Abb. 3** kurz zusammengefasst.

Interessenkonflikt

Der Autor ist Gesellschafter der Dr. Jacob's Medical GmbH.

Literatur

- [1] Albini A, Sporn MB. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 139–147
- [2] Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A et al. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol* 2009; 55: 864–873
- [3] Bell KJ, Del Mar C, Wright G et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015; 137: 1749–1757
- [4] Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101 (10 Suppl.): 2371–2490
- [5] Bostwick DG, Cooner WH, Denis L et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 1992; 70 (1 Suppl.): 291–301
- [6] Chen CJ, Yen JH, Chang SJ. Gout patients have an increased risk of developing most cancers, especially urological cancers. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 385–390
- [7] Chung SD, Liu SP, Lin HC. Association between prostate cancer and urinary calculi: a population-based study. *PLoS One* 2013; 8: e57743
- [8] De Marzo AM, Meeker AK, Zha S et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology* 2003; 62 (5 Suppl. 1): 55–62
- [9] De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 256–269
- [10] Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999; 80: 930–934
- [11] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 161–174
- [12] Elkahwaji JE. The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Res Rep Urol* 2012; 5: 1–10
- [13] Frattaroli J, Weidner G, Dnistrian AM et al. Clinical events in prostate cancer lifestyle trial: Results from two years of follow-up. *Urology* 2008; 72: 1319–1323
- [14] Gu F. Epidemiological survey of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 299–302

- [15] Guess HA. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 152–158
- [16] He H, Xie B, Xie L. Male pattern baldness and incidence of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (28): e11379
- [17] Isaacs JT. Prostatic structure and function in relation to the etiology of prostatic cancer. *Prostate* 1983; 4: 351–366
- [18] Jacob LM. *Der Prostatakrebs-Kompass – Prävention und komplementäre Therapie mit der richtigen Ernährungs- und Lebensweise*. Heidesheim am Rhein: Nutricamedia 2014
- [19] Johnson LL, Pavlovsky AG, Johnson AR et al. A rationalization of the acidic pH dependence for stromelysin-1 (Matrix metalloproteinase-3) catalysis and inhibition. *J Biol Chem* 2000; 275: 11026–11033
- [20] Kato Y, Lambert CA, Colige AC et al. Acidic extracellular pH induces matrix metalloproteinase-9 expression in mouse metastatic melanoma cells through the phospholipase D-mitogen-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 10938–10944
- [21] Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: An aetiological factor in bacterial prostatitis. *Br J Urol* 1982; 54: 729–731
- [22] Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 400
- [23] McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897–906
- [24] McVary KT. BPH: Epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; 12 (5 Suppl.): S122–128
- [25] Max Rubner-Institut. Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. 2008. https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS_ErgebnisberichtTeil2.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 21.02.2018)
- [26] Max Rubner-Institut. Kochsalzzufuhr der deutschen Bevölkerung. Max Rubner-Institut präsentiert aktuelle Zahlen. Pressemitteilung des Max Rubner-Instituts vom 26.03.2013
- [27] Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 2004; 172 (5 Pt 2): S6–11; discussion S11–12
- [28] Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 109–115; vii
- [29] Ornish D, Magbanua MJ, Weidner G et al. Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 8369–8374
- [30] Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, Platz EA et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1170–1181
- [31] Pejler G, Hu Frisk JM, Sjöström D et al. Acidic pH is essential for maintaining mast cell secretory granule homeostasis. *Cell Death Dis* 2017; 8 (5): e2785
- [32] Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? *World J Urol* 2013; 31: 725–732
- [33] Remer T, Manz F. Paleolithic diet, sweet potato eaters, and potential renal acid load. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 802–803 author reply 803–804
- [34] Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fraser GE. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 1610–1619
- [35] Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339 (8798): 887–889
- [36] Sfanos K, Wilson B, De Marzo A, Isaacs W. Acute inflammatory proteins constitute the organic matrix of prostatic corpora amylacea and calculi in men with prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 3443–3448
- [37] Suzuki M, Willcox B, Willcox C. The Okinawa Centenarian Study 2012. <http://www.okicent.org/study.html> (abgerufen am 25.05.2012)
- [38] Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, Knutsen R et al. Are strict vegetarians protected against prostate cancer? *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 153–160
- [39] van Doren SR. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. *Matrix Biol* 2015; 44–46: 224–231
- [40] Wang W, Xu D, Wang B et al. Increased risk of cancer in relation to gut: A review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 680853
- [41] Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: The diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1114: 434–455
- [42] Willcox DC, Willcox BJ, Wang NC et al. Life at the extreme limit: Phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 1201–1208
- [43] Zhou CK, Levine PH, Cleary SD et al. Male pattern baldness in relation to prostate cancer-specific mortality: A prospective analysis in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 210–217
- [44] Zhou CK, Pfeiffer RM, Cleary SD et al. Relationship between male pattern baldness and the risk of aggressive prostate cancer: An analysis of the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 419–425