

Aus dem Bereich Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Einfluss von Fahrradfahren auf das Prostata- spezifische Antigen (PSA) im Serum**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2009

vorgelegt von: Verena Lehmann

geb. am 02.08.1981 in Bad Reichenhall

---

Aus dem Institut für Sport- und Präventivmedizin  
der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

---

---

Tag der Promotion :

Dekan :

Berichterstatter :

---

# Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	5
2	Summary .....	7
3	Einleitung.....	8
3.1	Prostata-spezifisches Antigen.....	8
3.1.1	<i>Chemische Struktur</i> .....	8
3.1.2	<i>Bildung und Funktion</i> .....	8
3.1.3	<i>PSA im Serum und seine Fraktionen</i> .....	9
3.1.4	<i>Bedeutung der Fraktionen</i> .....	11
3.2	Entdeckung des Prostata-spezifischen Antigens und Einführung von PSA-Tests .....	12
3.3	Ursachen eines erhöhten PSA-Wertes .....	14
3.3.1	<i>Anatomie und Physiologie der Prostata</i> .....	14
3.3.2	<i>Prostatakarzinom</i> .....	14
3.3.3	<i>Benigne Prostatahyperplasie</i> .....	16
3.3.4	<i>Alter</i> .....	16
3.3.5	<i>Entzündung</i> .....	17
3.3.6	<i>Ejakulation</i> .....	18
3.3.7	<i>Harnretention</i> .....	18
3.3.8	<i>Manipulation der Prostata</i> .....	18
3.4	Studienziel .....	21
4	Untersuchungsgut und Methodik .....	22
4.1	Probanden .....	22
4.2	Belastungen.....	26
4.2.1	<i>Fahrradbelastung</i> .....	26
4.2.2	<i>Laufbandbelastung</i> .....	26
4.3	Analyse der PSA-Werte .....	28
4.4	Bestimmung des Prostatavolumens.....	31
4.5	Statistik .....	32
5	Ergebnisse .....	34
5.1	Ergometrie .....	34
5.2	Anstieg des PSA und Verlauf.....	35
5.3	Einfluss des Ausgangs-PSA auf PSA-Anstieg und -Verlauf .....	42
5.4	Einfluss des Prostatavolumens auf PSA-Anstieg und -Verlauf .....	44
5.5	Einfluss der Kreatininkonzentration im Serum auf PSA-Anstieg und -Verlauf.....	45
6	Diskussion .....	47
6.1	PSA-Anstieg .....	49
6.1.1	<i>Fahrrad</i> .....	49

6.1.2	Laufband.....	51
6.1.3	PSA-Fraktionen.....	53
6.2	Zusammenhänge.....	55
6.3	Methodenkritik .....	57
6.4	Schlussfolgerungen .....	58
7	Literaturverzeichnis.....	59
8	Anhang.....	72
8.1	Anhang I: Wichtige Abkürzungen.....	72
8.2	Anhang II: Tabellen.....	74
9	Danksagungen .....	79
10	Lebenslauf.....	80

# 1 Zusammenfassung

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) hat einen hohen Stellenwert in der Krebsvorsorge bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. PSA ist ein von der Prostata gebildetes Glykoprotein, das unter physiologischen Bedingungen nur in sehr geringen Mengen im Serum vorkommt. Ein erhöhter PSA-Wert ist Anlass, weitergehende Untersuchungen zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms durchzuführen. Allerdings ist die Aussagekraft der PSA-Bestimmung eingeschränkt, da intrinsische und extrinsische Faktoren den Wert beeinflussen können. Deshalb war es Ziel dieser Studie festzustellen, ob körperliche Belastungen, insbesondere Fahrradfahren, die PSA-Konzentration im Serum beeinflussen.

21 männliche Probanden (Alter  $61 \pm 5$  Jahre, tPSA  $7,7 \pm 3,0$  ng/ml, Prostatavolumen  $54 \pm 18$  ml) nahmen an der Studie teil und absolvierten eine einstündige Belastung auf dem Fahrradergometer. Eine Untergruppe von 15 Teilnehmern unterzog sich zusätzlich einer ebenfalls einstündigen Belastung auf dem Laufband. Die Blutentnahmen zur Bestimmung von totalem PSA (tPSA), komplexiertem PSA (cPSA) und freiem PSA (fPSA) wurden vor Belastung, nach 15, 60, 120 und 180 Minuten sowie nach 24, 48, 72 Stunden und am 7. Tag nach der Fahrradbelastung durchgeführt. In der Untergruppe galt die PSA-Konzentration am 7.Tag als Ausgangswert für die nachfolgende Laufbandbelastung, die PSA-Bestimmungen erfolgten nach 15, 60 und 120 Minuten.

tPSA stieg nach der Fahrradbelastung im Mittel um  $1,9 \pm 1,7$  ng/ml (25%) signifikant an. Nach der Laufbandbelastung war der Anstieg mit  $1,0 \pm 1,0$  ng/ml (12%) geringer, aber ebenfalls signifikant. 48 Stunden nach der Fahrradbelastung waren die Ausgangswerte wieder erreicht, in Einzelfällen aber erst später. Den deutlichsten Anstieg nach der Fahrradbelastung zeigte fPSA mit durchschnittlich 92%, der Anstieg von cPSA war mit 14% deutlich geringer, jedoch signifikant. Zwischen PSA-Anstieg und Prostatavolumen bestand kein Zusammenhang.

Die mechanische Irritation der Prostata durch den Sattel beim Fahrradfahren scheint den stärksten Reiz für einen belastungsbedingten PSA-Anstieg darzustellen. Aber auch andere körperliche Aktivitäten können, wenn auch geringer, zu einem Anstieg

von PSA im Serum führen. Als praktische Konsequenz sollte daher vor einer Bestimmung der PSA-Konzentration für mehrere Tage, mindestens aber für 24 Stunden, kein Sport betrieben und vor allem auf Fahrradfahren verzichtet werden. Dies gilt für Patienten mit erhöhten PSA-Werten ( $> 4$  ng/ml), bei denen eine PSA-Verlaufskontrolle durchgeführt wird.

## 2 Summary

Prostate-specific antigen (PSA) is important in cancer prevention in men over 50 years. PSA is a glycoprotein produced in the prostate and exists under physiologic circumstances only in very low concentration in serum. Elevated PSA levels lead to further diagnostics to eliminate the possibility of a prostate carcinoma. But the validity of PSA measurement is limited. Intrinsic and extrinsic factors may influence PSA concentration. This study aimed at finding out whether physical exercise, especially cycling, has an impact on PSA serum concentration.

21 male volunteers (age  $61 \pm 5$  years, tPSA  $7.7 \pm 3.0$  ng/ml, prostate volume  $54 \pm 18$  ml) performed a one hour cycling test on a cycling ergometer. A subgroup of 15 volunteers performed a one hour test on a treadmill as well. The blood samples to determine total PSA (tPSA), free PSA (fPSA) and complexed PSA (cPSA) were drawn before the test and 15, 60, 120 and 180 minutes as well as 24, 48 72 hours and on the 7<sup>th</sup> day after the stress test. For the subgroup PSA concentration on the 7<sup>th</sup> day was taken as baseline PSA level for the stress test on the treadmill. PSA was measured 15, 60 and 120 minutes after the stress test on the treadmill.

The average increase in tPSA of  $1.9 \pm 1.7$  ng/ml (25%) was significant. After the treadmill PSA increase was not as high, but with  $1.0 \pm 1.0$  ng/ml (12%) significant as well. 48 hours after cycling PSA was back on its basic level, but in individual cases it took longer. fPSA showed the most noticeable increase after cycling with 92% on average, cPSA increase was considerably lower (14%), but significant. There was no correlation between increase in PSA and prostate volume.

While cycling the mechanical irritation of the prostate caused by the saddle seems to be the strongest stimulus for a stress induced increase in PSA. Other physical activities can also elevate PSA even though at a smaller extent. As a practical consequence men should abstain from physical exercise, especially from cycling for several days, at least for 24 hours, before a PSA measurement. This applies to patients with elevated PSA ( $> 4$  ng/ml) in PSA follow up.

## 3 Einleitung

### 3.1 Prostata-spezifisches Antigen

#### 3.1.1 Chemische Struktur

PSA ist ein Glykoprotein mit einer Kohlenhydratkette und besteht aus 237 Aminosäuren. Es hat eine molekulare Masse von ca. 30 kDa und gehört zur Familie der Kallikreine (LUNDWALL et al. 1987). Kallikreine sind Serinproteasen, Enzyme mit der Aminosäure Serin im aktiven Zentrum. Zu ihr gehören neben PSA das Gewebekallikrein (KLK 1) und das humane Drüsenkallikrein 1 (hGK-1 oder KLK 2) (RIEGMAN et al. 1992). Im reifen PSA stellen Histidin<sub>41</sub>, Aspartat<sub>96</sub> und das aktive Zentrum Serin<sub>189</sub> eine katalytische Trias dar (LILJA 1993). Jedes PSA-Molekül verfügt über fünf immunoreaktive Antikörperbindungsstellen, über die auch die verschiedenen Fraktionen des PSA bei der Untersuchung des Blutes bestimmt werden (WANG et al. 1996).

#### 3.1.2 Bildung und Funktion

Die Serinprotease PSA wird von den epithelialen Zellen entlang der Ausführungsgänge und Azini der Prostata produziert und freigesetzt (STAMEY et al. 1987). Es wird zunächst eine inaktive Vorstufe (Zymogen) des PSA (proPSA) gebildet. Von ihr wird eine NH<sub>2</sub>-Gruppe abgespalten und das Zymogen zum reifen, aktiven PSA umgewandelt (LUNDWALL et al. 1987). In der Samenflüssigkeit ist PSA in hohen Konzentrationen (0,5 - 2 mg/ml) vorhanden (LILJA 1985). Der Großteil des dort gebildeten PSA ist enzymatisch aktiv, ein kleinerer Teil wird teilweise gespalten oder degradiert und ist enzymatisch inaktiv (CHRISTENSSON et al. 1990). Die Hauptaufgabe von PSA ist die Proteolyse der gelformenden Proteine Seminogelin I und II sowie Fibronectin aus den Samenblasen. Dies führt zur Verflüssigung des Ejakulats und zur Erhöhung der Spermienmotilität (LILJA 1985). Androgene regulieren die Produktion und Freisetzung (DIXON et al. 2001).

Lange Zeit ging man davon aus, dass PSA nur im Prostatagewebe zu finden sei. Geringe Mengen an PSA konnten inzwischen im Endometrium (CLEMENTS et al. 1994), im normalen Brustgewebe und im Serum von Frauen (YU et al. 1995), in



Mammakarzinomen (PAPOTTI et al. 1989 und YU et al. 1994), in der Muttermilch (YU et al. 1995) und in einigen apokrinen Schweißdrüsenkarzinomen (PAPOTTI et al. 1989) nachgewiesen werden. Allerdings sind die Mengen an PSA extraprostatatischen Ursprungs um Größenordnungen kleiner, so dass für praktische und klinische Zwecke PSA weiterhin als organspezifischer Marker gelten kann (POLASCIOK et al. 1999).

### **3.1.3 PSA im Serum und seine Fraktionen**

Geringe Mengen von PSA werden auch unter physiologischen Bedingungen im Serum gefunden (RESIM et al. 1999). Der allgemein akzeptierte Schwellenwert für PSA im Serum liegt bei 4 ng/ml (BARRY 2001). Bisher ist noch nicht endgültig geklärt, über welche Mechanismen PSA in die Blutbahn gelangt. Wahrscheinlich tritt PSA aus der Prostata in den extrazellulären Raum über. Von dort diffundiert es in das Blut (STENMAN et al. 1998). Die Zunahme der PSA-Konzentration im Serum distal der Prostata (AGHA et al. 1996) und der Abfall des PSA-Wertes auf nicht mehr nachweisbare Werte nach radikaler Prostatektomie (STAMEY et al. 1987) bestätigen, dass das im Serum vorhandene PSA aus der Prostata stammt.

Das mit üblichen Tests gemessene Gesamt-PSA (tPSA) im Serum besteht aus zwei Fraktionen. Ca. 85% liegen in gebundener, komplexierter Form vor (cPSA) (LILJA et al. 1992). Enzymatisch aktives PSA im Blut wird von den Protease-Inhibitoren Alpha<sub>1</sub>-Antichymotrypsin (ACT), Alpha<sub>2</sub>-Makroglobulin ( $\alpha_2$ M) und anderen Akute-Phase-Proteinen irreversibel gebunden (LILJA et al. 1991) (Abb.1). Durch die Komplexierung von PSA und ACT verliert PSA seine proteolytische Aktivität und wird inaktiv. Drei der fünf Epitope des PSA werden von ACT bedeckt.  $\alpha_2$ M verdeckt auf Grund seiner Größe alle fünf Epitope des PSA (CHRISTENSSON et al. 1990 und 1993, Abb. 1). An  $\alpha_2$ M gebundenes PSA kann daher nicht mehr von Antikörpern und somit auch nicht mit den herkömmlichen PSA-Tests erkannt werden (OTTO et al. 1998). Es ist noch unklar, wo cPSA gebildet wird. Wahrscheinlich bildet aus der Leber oder anderen Quellen freigesetztes ACT im Blut Komplexe mit freiem PSA, das aus der Prostata in das Blut diffundiert ist (KILIC et al. 1998). ACT und Interaktionen von PSA und ACT konnten auch im Prostatagewebe festgestellt werden (IGAWA et al. 1996). Björk et al. fanden im Gewebe von Prostatakarzinomen Zellen, die PSA und ACT produzieren (BJÖRK et al. 1994). Es

bleibt aber offen, ob ACT, das mit PSA komplexiert, vorwiegend aus der Leber oder aus dem Prostataepithel stammt (OTTO et al. 1998).

Den geringeren Anteil am PSA im Serum stellt ungebundenes, freies PSA (fPSA) dar (CHRISTENSSON et al. 1993). fPSA ähnelt in Form und Größe dem PSA in der Samenflüssigkeit (LILJA et al. 1991). Es zeigt fünf freie Epitope (BRAWER 1995, Abb. 1) und ist im Serum enzymatisch inaktiv (McCORMACK et al. 1995). Inaktive Vorläuferformen von PSA oder interne Spaltung von PSA, die zur Inaktivierung führt, sind häufig vorgeschlagene Erklärungen für das Vorhandensein von fPSA im Serum (MICHEL et al. 2005). Die Inaktivierung findet vermutlich vor der Freisetzung in das Blut statt, da andernfalls Protease-Inhibitoren im Blut sofort mit dem aktiven PSA in Bindung gehen würden (McCORMACK et al. 1995).

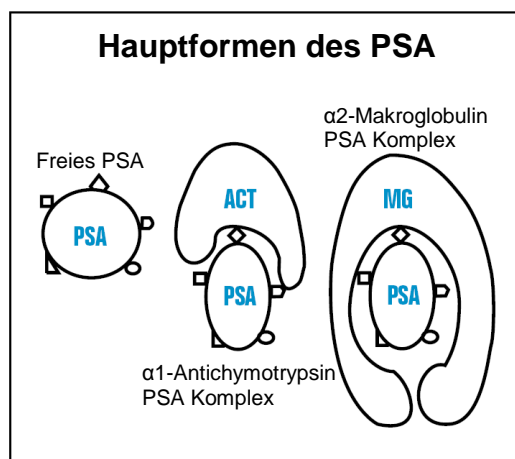


Abbildung 1: modifiziert nach BRAWER 1995

Aufgrund des Gradienten zwischen infra- und suprahepatischer Vena Cava inferior, und der Molekülgröße, die keine glomeruläre Filtration in der Niere zulässt, nimmt man an, dass cPSA in der Leber abgebaut wird. Rezeptoren an den Leberzellen, die für die Auflösung von Komplexen zwischen Serinproteasen und ihren Proteinaseinhibitoren verantwortlich sind, können möglicherweise cPSA aufnehmen (AGHA et al. 1996). Der Abbau von cPSA erfolgt nicht-exponentiell und langsam mit einer durchschnittlichen Rate von 0,8 ng/ml pro Tag (BJÖRK et al. 1998). fPSA wird auf Grund seiner geringen molekularen Masse glomerulär filtriert (BRUUN et al. 2004). Sowohl tPSA als auch fPSA zeigen nach Prostatektomie einen zweiphasigen Abbau. In einer kurzen initialen Phase wird das tPSA mit einer Halbwertszeit von ca.

einer Stunde exponentiell abgebaut, der weitere Abbau erfolgt dann nicht-exponentiell mit einer Halbwertszeit von ein bis drei Tagen. fPSA wird zunächst biexponentiell mit einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde, nach ca. 10 Stunden dann exponentiell mit einer Halbwertszeit von 19 - 32 Stunden abgebaut (PARTIN et al. 1996, BRÄNDLE et al. 1999 und GREGORAKIS et al. 2005). Partin und Brändle gehen jedoch davon aus, dass die initiale Phase des PSA-Abbaus auf den chirurgischen Eingriff der Prostatektomie selbst zurückzuführen ist und nur die Halbwertszeit in der zweiten Phase die biologische Clearance von PSA widerspiegelt.

### **3.1.4 Bedeutung der Fraktionen**

Mit Hilfe der verschiedenen Fraktionen wird versucht, Spezifität und Sensitivität der PSA-Tests zu erhöhen und das Prostatakarzinom von den anderen potenziellen Ursachen, die zu einem erhöhten PSA führen können, abzugrenzen. Ein erhöhter Anteil an cPSA im Serum ist möglicherweise spezifisch für maligne Veränderungen der Prostata. In kanzerösem Gewebe erreicht mehr aktives PSA das Blut. Aktives PSA geht dann mit ACT und anderen Protease-Inhibitoren in Bindung und bildet cPSA. Bei Prostatakarzinomen wird in der Prostata einerseits mehr proPSA in aktives PSA umgewandelt und andererseits wird PSA auch direkt in das Blut abgegeben, da die normalen sekretorischen Wege gestört sind. Die Degradierung und die damit verbundene Inaktivierung der Bindungsstellen, die unter physiologischen Bedingungen beim Übertritt von PSA in den Extrazellularraum und der weiteren Diffusion in das Blut stattfinden, entfallen (STENMAN et al. 1999).

Studien zeigen, dass die Messung von fPSA und die Berechnung des Verhältnisses von fPSA zu tPSA eine bessere Unterscheidung zwischen gutartigen histologischen Veränderungen der Prostata und einem Prostatakarzinom ermöglicht (LUDERER et al. 1995 und ORNSTEIN et al. 1997), wobei das Verhältnis von fPSA zu tPSA bei Männern mit Prostatakarzinom kleiner ist als bei Patienten mit erhöhtem tPSA aufgrund einer benignen Prostataerkrankung (STENMAN et al. 1998). Die Bestimmung des Verhältnisses von fPSA zu tPSA kann die Spezifität der Diagnostik des Prostatakarzinoms in der Grauzone (tPSA zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml) verbessern und falsch-positive Ergebnisse um 20 - 40% reduzieren (RECKER et al. 1998).

### **3.2 Entdeckung des Prostata-spezifischen Antigens und Einführung von PSA-Tests**

1970 wurde PSA erstmals im menschlichen Prostatagewebe entdeckt (ABLIN et al. 1970) und konnte 1979 von Wang et al. aus normalem, hyperplastischem und malignem Prostatagewebe isoliert und dargestellt werden (WANG et al. 1979). Ein Jahr später wurde es auch im menschlichen Serum nachgewiesen (PAPSIDERO et al. 1980). Ende der 80er Jahre wurde der PSA-Test zur Früherkennung von Prostatakarzinomen eingeführt (PARTIN et al. 1994, POLASCIOK et al. 1999).

PSA wurde mit Hilfe der Rocket Immunelektrophorese (RIEP) erkannt (WANG et al. 1979). Diese Methode verbindet die Serumelektrophorese und die Immundiffusion. In einem ersten Schritt wird das Serum auf ein Agarosegel (PAPSIDERO et al. 1980), aufgetragen und elektrophoretisch getrennt. Der pH und die Ladung werden so gewählt, dass vor allem die Antigene wandern. In einem zweiten Schritt werden Antikörper parallel zur Richtung der Elektrophorese auf das Agarosegel aufgebracht. Diese diffundieren radial und bilden mit den Antigenen Antigen-Antikörperkomplexe. Die dabei entstehenden Präzipitationszonen sind raketenförmig und ihre Höhe ist proportional zur im Serum vorhandenen Antigenkonzentration (LAURELL 1966 und 1975). Die verschiedenen Fraktionen des PSA können unterschieden werden, da je nach PSA-Form unterschiedlich viele Epitope verfügbar sind (BRAWER 1995). Heutige Verfahren zur Bestimmung des PSA beruhen ebenfalls auf dem Prinzip der Antigen-Antikörperreaktion. Beim Radioimmunoassay wird zum Serum eine bekannte Menge an radioaktiv markiertem Antigen gegeben. Dieses wird mit spezifischen Antikörpern zur Reaktion gebracht. Die Antikörper binden kompetitiv an das PSA und an die beigemischten radioaktiven Antigene. Nach einer gewissen Reaktionszeit wird die Strahlungsaktivität der Antigen-Antikörperkomplexe bestimmt. Das Ergebnis lässt auf die gesuchte PSA-Konzentration im Serum schließen. Als Marker können auch Enzyme zum Serum gegeben werden. Diese katalysieren eine chemische Reaktion, bei der durch Chemolumineszenz Licht abgegeben wird. Dieses Verfahren wird als Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) bezeichnet.

Vor der Entdeckung von PSA fanden Gutman et al. eine saure Phosphatase (PAP, prostatic acid phosphatase) im Serum von Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom. Sie schien ein nützlicher Marker im Zusammenhang mit

Prostatakarzinomen zu sein (GUTMAN et al. 1938). Mit der Entdeckung von PSA als organspezifischer Marker verlor PAP an Bedeutung, da für PSA eine höhere Spezifität bei der Erkennung von Prostatakarzinomen nachgewiesen wurde (STAMEY et al. 1987).

Seit Einführung der PSA-Tests im klinischen Alltag wird das Prostatakarzinom häufiger diagnostiziert, was vor allem auf verbesserte und weiter verbreitete Vorsorgeuntersuchungen zurückzuführen ist. Erhöhte PSA-Werte führen zu einer Vielzahl von Folgeuntersuchungen. Diese und die Angst, an Krebs erkrankt zu sein, bedeutet für die betroffenen Männer oft eine große psychische Belastung (BRAUER 1995). Die Aussagekraft des PSA-Wertes als Hinweis auf ein Prostatakarzinom ist jedoch eingeschränkt. PSA ist zwar gewebespezifisch, aber nicht tumorspezifisch für die Prostata. Es gibt extrinsische und intrinsische Faktoren, die den PSA-Wert beeinflussen können (POLASCIOK et al. 1999). Darüber hinaus sind nicht alle Prostatakarzinome zwangsläufig letal, weil das Tumorstadium unterschiedlich ist und die Diagnose häufig bei Älteren gestellt wird, die oft zuvor auf Grund anderer Erkrankungen sterben (BARRY 2001). Sensitivität und Spezifität des PSA-Tests zur Erkennung von Prostatakarzinomen liegen bei ca. 90% bzw. zwischen 32% und 55% (Tab. 1). Es gibt viele Ansätze insbesondere die Spezifität des PSA-Tests zu erhöhen, z.B. durch die Messung der PSA-Dichte, bei der der Quotient aus PSA und Prostatavolumen bzw. Volumen der Übergangszone gemessen wird oder der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, die den Verlauf des PSA-Wertes über einen längeren Zeitraum berücksichtigt (POLASCIOK et al. 1999). Mit der Messung des Verhältnisses von fPSA zu tPSA bzw. fPSA zu cPSA kann die Spezifität bei gleich bleibender Sensitivität der Tests erhöht werden (Tab. 1).

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Grenzwert</b>
CHRISTENSSON et al. 1993	90%	tPSA 55% tPSA+ f/tPSA 78%	5 ng/ml
LILJA et al. 1994	90%	f/t, f/cPSA 64-68% tPSA 32-43%	4 ng/ml
LUDERER et al. 1995	93%	tPSA 37%	4 ng/ml

**Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität des PSA-Tests in der Früherkennung des Prostatakarzinoms**

### **3.3 Ursachen eines erhöhten PSA-Wertes**

#### **3.3.1 Anatomie und Physiologie der Prostata**

Die Prostata, ein ca. 20 g schweres, kastaniengroßes Organ, ist mit ihrer Basis am Harnblasengrund fest verwachsen. Sie umschließt den Anfangsteil der Urethra bis zum Beckenboden. An ihre Rückseite grenzt das Rektum, ventral liegt die Schambeinfuge. Nach kaudal wird sie durch das Diaphragma urogenitale, den M. transversus perinei profundus und die Membrana perinei unterstützt. Die Prostata gliedert sich in einen linken und einen rechten Seitenlappen, die durch den Prostataisthmus verbunden sind, und einen Mittellappen. Diese sind von einer derben Bindegewebskapsel umgeben (REUTER 2007, HAUTMANN/HULAND 2001). Bei gesunden Männern hat die Prostata ein Volumen von etwa 20 bis 25 ml. Sie gehört zu den exokrinen Drüsen und besteht aus 30 bis 50 tubuloalveolären Drüsen, die mit 15 bis 25 Ausführungsgängen in die Urethra münden. Innerhalb der Prostata lassen sich drei verschiedene Zonen abgrenzen: die zentrale, die periphere und die Transitionalzone (Übergangszone), darüber hinaus ein anteriores fibromuskuläres Stroma. Die periphere Zone hat beim jungen Mann den größten Anteil am Gesamtvolumen der Prostata, gefolgt von der zentralen Zone (McNEAL 1968). Die Transitionalzone hat beim gesunden Mann ein Volumen von ca. fünf Millilitern (OELKE et al. 2007). Das von den tubuloalveolären Drüsen produzierte, saure und dünnflüssige Prostatasekret ist Teil der Samenflüssigkeit, die bei der Ejakulation ausgestoßen wird. Es enthält viele Enzyme, die die Beweglichkeit der Spermien stimulieren. Die Funktion der Prostata wird vom Hormon Testosteron, das zu den Steroidhormonen zählt, gesteuert. Testosteron wird beim Mann überwiegend in den Hoden und zu einem kleinen Teil in der Nebennierenrinde produziert.

#### **3.3.2 Prostatakarzinom**

Das Prostatakarzinom stellt in Deutschland den häufigsten bösartigen Tumor bei Männern dar und steht bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen mit 10% an dritter Stelle. Bei über 50.000 Männern wird jährlich ein Prostatakarzinom diagnostiziert und mehr als 10.000 sterben daran. 90% der Erkrankten und 96% der Verstorbenen sind über 60 Jahre alt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren (RKI 2007 und 2008). Die meisten Prostatakarzinome wachsen mit einer

Verdopplungszeit von zwei bis vier Jahren sehr langsam. Die meisten Tumoren gehen vom Drüsengewebe aus (Adenokarzinome), der Rest verteilt sich auf Übergangszellkarzinome, Plattenepithelkarzinome oder Sarkome. Fast alle Karzinome entstehen in der peripheren Zone und sitzen auf der Rückseite der Prostata. Sie können so bei der digitalen rektalen Untersuchung (DRE) getastet werden. Eine Metastasierung erfolgt zunächst in die Lymphknoten der Fossa obturatoria, dann in die präsakralen und inguinalen Lymphknoten und in die Lymphknoten entlang der Vasa iliaca communis. Später sind auch die mediastinalen und supraclaviculären Lymphknoten betroffen. Die hämatogene Metastasierung erfolgt vor allem in die Knochen, seltener in Leber, Lunge und Gehirn. Der klinische Verlauf des Prostatakarzinoms ist meist unauffällig. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu Miktionsstörungen und Knochenschmerzen kommen. Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht bekannt. Verschiedene Faktoren wie z.B. genetische oder hormonelle Faktoren, die Lebensumstände und -gewohnheiten oder Infektionskrankheiten werden als Ursache diskutiert (REUTER 2007 und HAUTMANN/HULAND 2001).

Beim Prostatakarzinom werden die normalen Sekretionswege in das Gangsystem der Prostata unbrauchbar. Deshalb wird PSA auch aktiv in die extrazelluläre Flüssigkeit und in das Blut abgegeben (STENMAN et al. 1999) und erhöht so die Konzentration von PSA im Serum. Kanzeröses Gewebe trägt etwa 30-mal mehr zur PSA-Konzentration im Serum bei als normales Prostataepithel. Der PSA-Spiegel steigt dabei proportional zum Volumen und zum Grading des Prostatakarzinoms (STAMEY et al. 1987, 1989 und KABALIN et al. 1995). Andere vermuten pathologisch bedingte Unterbrechungen der natürlichen Barrieren, die das Lumen der Prostataazini und -ausführungsgänge von der systemischen Blutzirkulation trennen. So wird ein vermehrtes Übertreten von PSA in das Blut ermöglicht (BRAWER 1995). Auch ein Diffundieren durch die beschädigten Barrieren, zunächst in die Lymphbahnen und von dort in die Blutgefäße, wird diskutiert (RESIM et al. 1999).

### **3.3.3 Benigne Prostatahyperplasie**

Bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der Prostata durch eine Vermehrung von Drüsengewebe (REUTER 2007). In der Transitionalzone bilden sich Knoten aus Stromagewebe (unreife mesenchymale, fibroblastische, leiomyomatöse, fibromuskuläre Hyperplasie) oder Drüsengewebe (glanduläre Hyperplasie). Meist liegt eine Veränderung beider Gewebetypen vor. Von der Vergrößerung ist der laterale oder dorsale Lappen der Transitionalzone betroffen. Infolge der Zellvermehrung nimmt das Volumen der Transitionalzone und somit das der gesamten Prostata zu. Die BPH führt zu einer Einengung der Harnröhre, wodurch es zu Miktionsbeschwerden kommen kann. Die genaue Ätiologie der BPH ist noch ungeklärt (OELKE et al. 2007). Die Hälfte aller Männer über 60 Jahre und fast alle über 80 Jahre sind von einer BPH betroffen (RKI 2007).

Das Prostatavolumen trägt maßgeblich zur Erhöhung des PSA-Wertes im Serum bei (NADLER et al. 1995). Stamey et al. beschreiben einen Anstieg des Serum-PSA-Spiegels auf Grund der vergrößerten Zellmasse um 0,3 ng/ml pro Gramm hyperplastischem Gewebe bei BPH (STAMEY et al. 1987). Ornstein et al. beobachteten einen erhöhten Anteil an ungebundenem PSA (fPSA) bei Männern ohne erkennbares Prostatakarzinom und mit PSA-Werten zwischen 2,6 und 9,9 ng/ml, konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und tPSA feststellen (ORNSTEIN et al. 1998). Andere Studien zeigen, dass die Messung von fPSA und die Berechnung des Verhältnisses von fPSA zu tPSA eine bessere Unterscheidung zwischen gutartigen histologischen Veränderungen der Prostata und einem Prostatakarzinom ermöglicht (LUDERER et al. 1995 und ORNSTEIN et al. 1997).

### **3.3.4 Alter**

Es wird diskutiert, ob das Alter ein unabhängiger Einflussfaktor für den PSA-Wert ist. Ein wichtiger Faktor scheint das mit den Jahren zunehmende Volumen der Prostata zu sein, aber auch die Tatsache, dass bei älteren Männern die physiologischen Barrieren, die das PSA im Gangsystem der Prostata halten, durchlässiger werden und so das Übertreten von PSA in das Blut erleichtert wird (OESTERLING et al.



1993). Einige Studien zeigen eine Korrelation zwischen tPSA und Alter (OESTERLING et al. 1993). Um die Sensitivität der PSA-Tests zu erhöhen, wurden altersspezifische PSA-Grenzwerte ermittelt. Da der PSA-Wert mit dem Alter steigt, schlagen Oesterling et al. vor, den Schwellenwert von 4 ng/ml bei jüngeren Patienten nach unten und bei älteren Patienten nach oben zu korrigieren. Dies soll die Sensitivität der PSA-Tests für Jüngere und die Spezifität für Ältere erhöhen (OESTERLING et al. 1993). Andere führen den Zusammenhang zwischen Alter und PSA-Wert vor allem auf die erhöhte Häufigkeit von Prostataerkrankungen bei älteren Männern zurück und nicht auf einen direkten Einfluss des Alters auf die Konzentration des PSA im Serum. Allerdings ist der Anteil des fPSA bei älteren Männern ohne erkennbares Prostatakarzinom und einem tPSA zwischen 2,6 und 9,9 ng/ml erhöht (ORNSTEIN et al. 1998).

### **3.3.5 Entzündung**

Eine akute oder chronische Entzündung der Prostata kann ebenfalls den PSA-Wert anheben (NADLER et al. 1995). Ursachen scheinen eine erhöhte Vaskularisierung im Entzündungsgebiet und die Zerstörung von Barrieren zwischen dem Prostatagewebe und der Blutbahn zu sein (CLEMENTS 1999, PRUTHI 2000). Es werden vier verschiedene Kategorien der Prostatitis unterschieden. Bei einer akuten Prostatitis (Kategorie I) handelt es sich um eine akute Infektion der Prostata. Die Erreger sind meist *Escherichia coli*-Bakterien, die sich im Urin nachweisen lassen. Neben PSA sind auch die Leukozyten erhöht. Die chronische Prostatitis (Kategorie II) ist eine zyklisch wiederkehrende Infektion der Prostata und wird meist ebenso durch *E. coli*-Bakterien ausgelöst, kann aber auch andere Bakterien als Ursache haben. Die chronische abakterielle Prostatitis (Kategorie IIIa) ist die häufigste Form der Prostatitis. Hier können keine als Erreger relevanten Bakterien nachgewiesen werden. Beim chronischen Schmerzsyndrom des Beckens (Kategorie IIIb) lassen sich eine entzündliche und eine nichtentzündliche Form unterscheiden. Bei ersterer ist die Leukozytenkonzentration im Ejakulat und dem Prostatasekret erhöht, bei letzterer nicht. Die Pathogenese beider Formen ist unklar. Des Weiteren gibt es die asymptomatische entzündliche Prostatitis (Kategorie IV), meist ein Zufallsbefund bei Männern ohne Prostatitisbeschwerden. Die Leukozytenkonzentration im Ejakulat oder im Prostatasekret ist hierbei ebenfalls erhöht (WEIDNER et al. 2008).

### **3.3.6 Ejakulation**

Die Auswirkung einer Ejakulation auf den Serum-Spiegel des PSA ist umstritten (GLENSKI et al. 1992, SIMAK et al. 1993, KIRKALI et al. 1995, NETTO et al. 1996, TCHETGEN et al. 1996, HERSCHMANN et al. 1997, HEIDENREICH et al. 1997, STENNER et al. 1998, CLEMENTS et al. 1999, PRICE et al. 2001). Einige Studien zeigen keinen Effekt auf die PSA-Konzentration, andere konnten Veränderungen des PSA-Wertes nach Ejakulation nachweisen. In der einzigen prospektiven Studie war PSA nach 24 Stunden noch signifikant erhöht (TCHETGEN et al. 1996).

### **3.3.7 Harnretention**

Akute Harnretention kann den Serum-PSA-Spiegel um etwa das Doppelte erhöhen. Der erhöhte Wert kann bis zu zwei Wochen nach Beseitigung des Harnstaus nachweisbar sein (CLEMENTS 1999, ALIASGARI et al. 2005).

### **3.3.8 Manipulation der Prostata**

Es ist bekannt, dass durch verschiedene Manipulationen der Prostata PSA im Serum ansteigt. Hierbei steigt vor allem das fPSA an, welches im Vergleich zum tPSA auch schneller wieder zu seinem Ausgangswert zurückkehrt (ORNSTEIN et al. 1997). Die Manipulation kann im Rahmen der Diagnostik erfolgen. Auch alltägliche Belastungen z.B. sportliche Aktivitäten können zu Irritationen der Prostata führen.

#### **3.3.8.1 Diagnostische Verfahren**

Zur Diagnose von Erkrankungen der Prostata werden digital rektale Untersuchung (DRE), transrektaler Ultraschall und Biopsie eingesetzt. Zur Abklärung erhöhter PSA-Werte wird meist eine Biopsie durchgeführt. Es handelt sich dabei fast immer um eine Stanzbiopsie, bei der sechs bzw. zwölf zylinderförmige Stücke mit einer Hohlnadel unter Beobachtung der Prostata mittels transrektalem Ultraschall aus dem Prostatagewebe entnommen werden. Dieser Eingriff führt für mehrere Wochen zu einem Anstieg von PSA im Serum (COLLINS et al. 1997, CLEMENTS 1999, LYNN et al. 2000, PRICE et al. 2001). Deshalb wird empfohlen, mindestens sechs Wochen nach Biopsie keine PSA-Bestimmung durchzuführen (ORNSTEIN et al. 1997,

OESTERLING et al. 1993, CLEMENTS 1999, PRICE et al. 2001). Auch nach Zystoskopie kann PSA im Serum ansteigen (COLLINS et al. 1997, PRICE et al. 2001). Nach DRE zeigte die Mehrzahl der Studien einen signifikanten, aber wahrscheinlich klinisch nicht relevanten Anstieg (CRAWFORD et al. 1992, CHYBOWSKI et al. 1992, YUAN et al. 1992, BOSSENS et al. 1995, CEVIK et al. 1996, ORNSTEIN et al. 1997, COLLINS et al. 1997, LECHEVALLIER et al. 1999, LYNN et al. 2000).

### **3.3.8.2 Körperliche Belastung**

Bestimmte Tätigkeiten im Alltag können möglicherweise ebenfalls einen Anstieg des PSA auslösen. Sport im Allgemeinen und vor allem Fahrradfahren stehen im Verdacht, den PSA-Spiegel im Serum zu beeinflussen. Die Ergebnisse bisheriger Studien sind widersprüchlich, wobei aber drei von vier Arbeiten, die über einen belastungsbedingten Anstieg des PSA berichten, Case Reports sind (Tab. 2). Probandencharakteristika und Belastungsprotokoll haben dabei keinen erkennbaren Einfluss auf das Studienergebnis. Allerdings scheint ein Anstieg bei Probanden mit bereits erhöhtem Ausgangs-PSA wahrscheinlicher zu sein. Als mögliche Ursachen für einen Anstieg des PSA im Serum werden sowohl eine direkte mechanische Reizung der Prostata durch den Fahrradsattel oder die Bewegung der Beckenbodenmuskulatur als auch ein vermehrtes Auswaschen des PSA durch die erhöhte Durchblutung diskutiert (OREMEK et al. 1996)

<b>Autoren</b>	<b>PSA-Anstieg</b>	<b>körperliche Aktivitäten</b>
LEVENTHAL et al. 1993	nein	Laufband
HUSSERL et al. 1993 (case report)	ja	Rudern
RANA et al. 1994 (case report)	ja	Radfahren
SAFFORD et al. 1996	nein ja	Radfahren Radfahren (Alter > 50 Jahre)
OREMEK et al. 1996	ja	Radfahren (Ergometer)
BANFI et al. 1997	nein	Ultraausdauer (Eisschnelllauf, Wasserski, Langlauf), Marathon in der Höhe, Stufentest Fahrradergometer
SWAIN et al. 1997	nein	Radfahren
KRATZ et al. 2003	nein	Marathonlauf
LUBOLDT et al. 2003	nein	Radfahren
HERRMANN et al. 2004	nein	Mountainbike-Marathon
ULMAN et al. 2004	nein	3000 - 10000-m-Läufer
LIPPI et al. 2005	nein	Radprofis, Skilangläufer
FRYMANN et al. 2006 (case report)	ja	Radfahren

**Tabelle 2: Anstieg des Serum-PSA durch körperliche Aktivität, insbesondere durch Fahrradfahren**

### 3.4 Studienziel

Ausgangspunkt dieser Studie war die unklare Datenlage im Hinblick auf die Beeinflussung von PSA durch Fahrradfahren. Für viele ältere Männer stellt Fahrradfahren eine gute Möglichkeit dar, Sport zu betreiben, zumal die Gelenkbelastung gering ist. Wenn bei diesen Personen erhöhte PSA-Werte festgestellt werden, stellt sich die Frage, inwieweit eine vorausgegangene körperliche Belastung, insbesondere Fahrradfahren, PSA beeinflusst und zu falsch hohen Werten geführt hat.

Diese Studie hat sich daher zur Aufgabe gestellt, den Einfluss einer länger dauernden Belastung auf das PSA bei älteren Männern zu untersuchen. Aufgrund der oben zusammengefassten Ergebnisse früherer Studien untersuchten wir Probanden mit bereits erhöhtem PSA, aber ohne bioptischen Nachweis eines Prostatakarzinoms, und wählten als Belastungsform die Fahrradergometrie, da hierbei mechanische Irritation der Prostata und Durchblutungssteigerung kombiniert sind.

Des Weiteren sollte untersucht werden, wie groß ein eventueller Anstieg ist und wie lange es dauert, bis der Ausgangswert wieder erreicht wird. Eine Untergruppe absolvierte zum Vergleich zusätzlich eine Belastung auf dem Laufband von identischer Dauer. Damit sollte untersucht werden, ob eine körperliche Belastung per se ohne direkte mechanische Irritation der Prostata zu einem Anstieg von PSA führt.

Die Hypothesen lauteten:

1. Fahrradfahren führt bei älteren Männern mit einem PSA > 4 ng/ml und einer benignen Prostatahyperplasie zu einem passageren weiteren Anstieg von PSA im Serum.
2. Ein belastungsbedingter Anstieg von PSA ist für mehrere Tage nachweisbar.
3. Laufbandbelastungen führen zu keinem PSA-Anstieg.
4. Das Prostatavolumen beeinflusst einen belastungsbedingten Anstieg von PSA.

## 4 Untersuchungsgut und Methodik

### 4.1 Probanden

Die vorliegende Studie umfasst insgesamt 21 männliche Probanden, die sich einer einstündigen Belastung auf dem Fahrradergometer unterzogen. Eine Untergruppe von  $n = 15$  absolvierte eine Woche nach der Fahrradbelastung zusätzlich eine einstündige Belastung auf dem Laufband. Alle Teilnehmer wurden über Ziel und Durchführung der Studie ausführlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Bei den Probanden wurden vor der Aufnahme in die Studie eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung, ein Ruhe- und Belastungs-EKG einschließlich Blutdruckmessung in Ruhe und während Belastung sowie eine Echokardiographie durchgeführt. Darüber hinaus wurden Routine-Blutparameter einschließlich Ausgangs-PSA bestimmt. Die anthropometrischen Daten, Blutparameter, Blutdruckwerte und Medikation der Probanden sind in den Tabellen 3 bis 6 zusammengefasst.

Die meisten Probanden gaben an, regelmäßig Sport zu betreiben. Die Hälfte der sportlich Aktiven betreiben ein bis drei, die andere Hälfte mehr als drei Stunden pro Woche Sport. Am häufigsten wurde Radfahren oder Training im Fitnessstudio als Sportart genannt (Tab. 7 und 8).

Eingeschlossen in die Studie wurden Probanden mit einem erhöhten PSA-Wert ( $> 4$  ng/ml) sowie einer benignen Prostatahyperplasie (Prostatavolumen  $> 25$  ml) (Tab. 9). Alle Teilnehmer hatten sich im Vorfeld teilweise mehrfach einer transrektalen Ultraschalluntersuchung, bei der auch das Prostatavolumen exakt bestimmt wurde, und einer Prostatabiopsie unterzogen. Im Mittel war die letzte Prostatabiopsie acht Monate vor Studienbeginn durchgeführt worden. Bei keinem der Probanden konnte ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Es bestand kein Zusammenhang zwischen PSA-Anstieg und Zeitintervall seit der letzten Biopsie.

Die Probanden wurden angewiesen, in der Woche ihrer Teilnahme an der Studie keinen Sport zu betreiben, sich keinen außergewöhnlichen Belastungen auszusetzen und auf Geschlechtsverkehr zu verzichten.

	<b>Gesamtgruppe</b> (n= 21)	<b>Untergruppe</b> (n= 15)
<b>Alter</b> (Jahre)	61 ± 5	61 ± 6
<b>Größe</b> (cm)	179 ± 6	179 ± 5
<b>Gewicht</b> (kg)	84 ± 9	84 ± 9
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 ± 2,8	26,1 ± 3,1

**Tabelle 3: Anthropometrische Daten (keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesamtgruppe und Untergruppe)**

	<b>Grenzwert</b>	<b>Anzahl der Probanden außerhalb des Normbereichs</b>
<b>CRP</b> (mg/l)	> 5	n = 1
<b>BSG</b> (mm/h)	> 8	n = 0
<b>Leukozyten</b> (/ $\mu$ l)	> 10 000	n = 0
<b>Hämoglobin</b> (g/dl)	< 14	n = 4
<b>GPT</b> (U/l)	> 50	n = 1
<b><math>\gamma</math>-GT</b> (U/l)	> 60	n = 1
<b>Kreatinin</b> (mg/dl)	> 1,2	n = 3 (1,38 - 1,41)
<b>Harnsäure</b> (mg/dl)	> 7	n = 2

**Tabelle 4: Blutparameter**

<b>Blutdruck</b>	<b>Anzahl der Probanden</b>
normal ( <140/90 mm/Hg)	n = 10
grenzwertig ( <160/90 mm/Hg)	n = 10
erhöht ( >160/100 mm/Hg)	n = 1

**Tabelle 5: arterieller Blutdruck**

<b>Medikamente</b>	<b>Anzahl der Probanden</b>
ASS	n = 5
β-Blocker	n = 4
Kalziumantagonisten	n = 3
ACE-Hemmer	n = 4
AT 1-Blocker	n = 3
Diuretika	n = 2
α-Blocker	n = 3
Lipidsenker	n = 2
Kortikoid + β <sub>2</sub> -Agonist (inhalativ)	n = 4
Sonstige Medikamente (Sulfasalazin, Buflomedil, Sägepalmenfrucht-Extrakt, Jodtabletten)	n = 4

**Tabelle 6: Medikation der Probanden**



<b>Umfang der sportlichen Aktivität</b>	<b>Anzahl der Probanden</b>
1-3 h Sport/Woche	n = 8
> 3 h Sport/Woche	n = 9
kein Sport	n = 3
keine Angaben	n = 1

**Tabelle 7: Sportanamnese 1**

<b>Art der sportlichen Aktivität</b>	<b>Anzahl der Probanden (*)</b>
Radfahren	n = 9
Laufen/Walken	n = 3
Schwimmen	n = 1
Tennis/Squash	n = 3
Fitnessstudio	n = 6

**Tabelle 8: Sportanamnese 2 (\*Mehrfachnennungen möglich)**

	<b>Gesamtgruppe (n=21)</b>	<b>Untergruppe (n=15)</b>
<b>Prostatavolumen (ml)</b>	54 ± 18	49 ± 16
<b>tPSA zu Studienbeginn (ng/ml)</b>	7,7 ± 3,0	8,4 ± 3,2
<b>PSA-Dichte (PSA/Prostatavolumen)</b>	0,16 ± 0,11	0,17 ± 0,12

**Tabelle 9: Prostataspezifische Daten (kein signifikanter Unterschied zwischen Gesamtgruppe und Untergruppe)**

## **4.2 Belastungen**

### **4.2.1 Fahrradbelastung**

Es wurde eine einstündige Belastung auf einem drehzahlunabhängigen wirbelstromgebremsten Fahrradergometer der Firma Lode (Excalibur Supersport, Groningen, Niederlande) durchgeführt. Dabei wurde ein extra harter Fahrradsattel benutzt. Zum Aufwärmen und zur Gewöhnung wurde mit einer niedrigen Belastungsstufe begonnen und nach jeweils drei Minuten gesteigert. Nach spätestens neun Minuten wurde die zu diesem Zeitpunkt erreichte Belastungsintensität bis zur 60. Minute gefahren. Einige Patienten mussten die Intensität während der Ergometrie nach unten oder auch nach oben regulieren, um die vorgegebene Zeit zu erreichen bzw. eine ausreichend hohe körperliche Belastung zu erzielen.

Mehrfach während und am Ende der Belastung wurden der Blutdruck gemessen und 20 µl Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen zur Bestimmung von Laktat entnommen. Die Bestimmung der Laktatkonzentration erfolgte enzymatisch-amperometrisch (SuperGL, R. Greiner BioChemica, Flacht). Alle fünf Minuten wurde ein EKG geschrieben und daraus die Herzfrequenz ermittelt. Am Ende wurde der subjektive Anstrengungsgrad mit Hilfe der Borg-Skala erfragt. Diese misst das subjektive Empfinden der Anstrengung mit einer Skalierung von 6 (überhaupt keine Anstrengung) bis 20 (maximale Anstrengung) (BORG 1962). Venöse Blutentnahmen zur Bestimmung von PSA erfolgten nach ca. 15 Minuten Ruhe in liegender Körperposition vor und zu folgenden Zeitpunkten nach Belastung: 15 min, 60 min, 120 min, 180 min, 24 h, 48 h, 72 h und am 7. Tag.

### **4.2.2 Laufbandbelastung**

Am 7. Tag wurde bei einer Untergruppe von 15 Probanden eine zusätzliche Belastung auf dem Laufband durchgeführt. Ein Proband absolvierte diesen Test mit Joggen, die übrigen mit zügigem Gehen. Analog zur Fahrradbelastung wurde mit einer niedrigen Belastungsintensität begonnen und nach jeweils drei Minuten gesteigert. Nach spätestens neun Minuten wurde die zu diesem Zeitpunkt erreichte

Belastungsintensität bis zur 60. Minute gehalten. Die Belastungsintensität wurde entweder durch Erhöhung der Geschwindigkeit oder bei Probanden mit Kniebeschwerden durch eine Steigerung des Neigungswinkels des Laufbandes reguliert. Mehrfach während und am Ende der Belastung wurden Herzfrequenz und Laktat bestimmt. Am Belastungsende wurde ebenfalls der subjektive Anstrengungsgrad mit Hilfe der Borg-Skala erfragt. Venöse Blutentnahmen zur Bestimmung von PSA erfolgten in Ruhe in liegender Körperposition vor und zu folgenden Zeitpunkten nach Belastung: 15 min, 60 min und 120 min.

### 4.3 Analyse der PSA-Werte

Nach der vollständigen Koagulation der venösen Blutproben wurde das Serum mittels Zentrifugation (15 Minuten, 4000 Umdrehungen pro Minute) abgeschieden, bei -80°C eingefroren und die Proben im Institut für Sport- und Präventivmedizin aufbewahrt. Die PSA-Bestimmung erfolgte in zwei Chargen im Zentrallabor der Universitätsklinik Homburg.

tPSA und cPSA wurden mit dem ADVIA Centaur und einem Chemilumineszenzimmuntest der Firma Bayer (Bayer Diagnostics, Tarrytown, New York, USA) gemessen. Beim ADVIA Centaur handelt es sich um ein vollautomatisches Immunoassay-Analysegerät, das mit einem direkten Chemilumineszenz-Verfahren arbeitet. Als Chemilumineszenz wird eine chemische Reaktion bezeichnet, bei der Energie in Form von Licht freigesetzt wird. Die durch die Reaktion erzeugte Lichtmenge kann vom Analysegerät gemessen werden und dient als Indikator für den Analyt-Gehalt der Probe. Der ADVIA Centaur arbeitet mit Acridiumester (AE) als Chemilumineszenz-Marker. AE wird in einem sauren Medium durch Wasserstoffperoxid oxidiert, die Zugabe einer Base initiiert dann die Chemilumineszenzreaktion. AE kann kovalent an einen Antikörper binden, ohne dessen Bindungskapazität zu beeinträchtigen. Zur Messung von tPSA und cPSA wird ein Sandwich-Immunoassay eingesetzt, bei dem eine konstante Menge zweier Antikörper verwendet wird. Der erste Antikörper ist ein mit AE markierter polyklonaler Anti-PSA-Antikörper der Ziege. Er bindet an das in der Probe vorhandene PSA. Beim zweiten Antikörper handelt es sich um einen monoklonalen Anti-PSA-Antikörper der Maus, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist. Paramagnetische Partikel (PMP) sind Eisenoxidkristalle mit magnetischen Eigenschaften. Bei der folgenden Inkubation bei 37°C binden die PMP an die Antigen-Antikörper-AE-Komplexe. Die Küvette wird nun einem Magnetfeld ausgesetzt, so dass die PMP an der Küvettenwand fixiert werden. Die nicht an die PMP gebundenen Bestandteile aus Probe und Reagenz werden abgewaschen. Durch Hinzufügen von Säure und Base wird dann die Chemilumineszenzreaktion ausgelöst. Die Lichtemission wird in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen. Zwischen der PSA-Menge in der Probe und den vom System gemessenen RLU besteht ein direkt proportionales Verhältnis. Zur Messung von cPSA muss die Probe vorbehandelt werden. Sie wird mit einem für

fPSA spezifischen monoklonalen Antikörper der Maus inkubiert, der das fPSA bindet und somit inaktiviert. Die Messung des cPSA erfolgt dann ebenfalls mit dem Sandwich-Immunoassay.

Die Nachweisgrenze des tPSA-Tests liegt bei 0,01 ng/ml. Die Präzision intraassay und interassay beträgt < 4,4% bzw. < 4,7%. Bei cPSA liegt die Nachweisgrenze bei 0,03 ng/ml und die Präzision beträgt < 1,7% intraassay und < 2,7% interassay. Für beide Tests sind Kreuzreaktionen mit ähnlichen Molekülen nicht bekannt.

Das fPSA wurde bei dieser Studie mit dem Elecsys 2010 und einem Test der Firma Roche (Roche Diagnostics, Mannheim) bestimmt. Das Elecsys 2010 arbeitet mit der ElektrochemiLumineszenz-Technologie (ECL). Hierbei werden aus stabilen Ausgangsstoffen, Ruthetium-Chelat und Triproylamin (TPA), durch Anlegen einer Spannung hochreaktive Stoffe erzeugt, die dann in einer Reaktion Licht erzeugen. Die ECL-Reaktion findet auf der Oberfläche einer Platinelektrode statt. Das Anlegen einer Spannung erzeugt ein elektrisches Feld, das alle innerhalb dieses Feldes befindlichen Komplexe anregt. Triproylamin wird an der Elektrode oxidiert. Durch die Abgabe eines Elektrons und der spontanen Abgabe eines Protons entsteht ein TPA-Radikal. Der Ruthetiumkomplex gibt an der Elektrodenoberfläche ebenfalls ein Elektron ab und reagiert dann mit dem TPA-Radikal. Hierbei wird der Ruthetiumkomplex in einen energiereichen, angeregten Zustand überführt. Er fällt unter Abgabe eines Lichtphotons der Wellenlänge 620 nm in seinen Grundzustand zurück. Die auf diese Weise erzeugte Lichtemission wird mit einem Fotomultiplier gemessen. Sie verhält sich direkt proportional zum Antigengehalt der Patientenprobe. Auch bei diesem Testverfahren kommt die Sandwich-Immunoassay-Technik zum Einsatz. Zunächst wird die Probe mit einem biotinylierten monoklonalen PSA-spezifischen Antikörper und einem mit Ruthetium-Komplex markierten monoklonalen PSA-spezifischen Antikörper inkubiert. Die Probe und die beiden Antikörper bilden dabei einen Sandwich-Komplex. Es werden streptavidinbeschichtete Mikropartikel zugegeben. In einer zweiten Inkubationsphase lagern sich die biotinylierten Antikörper an der streptavidinbeschichteten Oberfläche der Mikropartikel an. Die Mikropartikel werden durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche einer Elektrode fixiert und die ungebundenen Substanzen können ausgewaschen werden. Durch Anlegen einer Spannung wird die

Chemilumineszenzemission induziert und die produzierte Lichtstärke wird vom Fotomultiplier gemessen.

Die analytische Nachweisgrenze dieses Tests liegt bei  $< 0,01$  ng/ml. Die Präzision intraassay und interassay ist  $< 2,8\%$  bzw.  $< 3,8\%$ . Es sind keine Kreuzreaktionen mit PAP und ACT bekannt, jedoch zu  $0,7\%$  mit PSA-ACT.

#### **4.4 Bestimmung des Prostatavolumens**

Das Prostatavolumen wurde mittels transrektalem Ultraschall stets durch denselben Untersucher (PD Dr. Loch) ermittelt. Dabei kam ein computergestütztes Verfahren (C-TRUS) zum Einsatz. Hierbei werden transversale Bilder in Abständen von 5 mm, beginnend vom Apex der Prostata bis zu den Samenblasen, als Schnittebene auf dem Computer als digitale Bilder abgespeichert (LOCH 2004, LOCH et al. 2004). Durch ein im Sonographiegerät installiertes Rechenprogramm werden die einzelnen Prostataflächen im Transversalschnitt addiert und daraus das Gesamtvolumen berechnet (JOCHAM/MILLER 2003).

## 4.5 Statistik

Dateneingabe und statistische Auswertung erfolgten mit dem Programm „Statistica Version 6.1“. Die Angaben der Ergebnisse erfolgen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, zusätzlich wurden die 95% Konfidenzintervalle berechnet.

Die Prüfung der Unterschieds- und Zusammenhangshypothesen erfolgte mit parametrischen Verfahren, nachdem die Normalverteilung mittels „Kolmogoroff-Smirnov-Test“ nachgewiesen war.

Die einzelnen Fragestellungen wurden mit t-Tests für gepaarte Stichproben bzw. Zusammenhänge zwischen einzelnen Werten mit Produkt-Moment-Korrelationen (Pearson'scher Korrelationskoeffizient) berechnet. Der vor der jeweiligen Belastung gemessene PSA-Wert wird als Ausgangs- oder Ruhe-PSA bezeichnet. Der höchste PSA-Wert aus der Messreihe nach Belastung wurde als der maximale PSA-Wert bezeichnet. Als maximaler PSA-Anstieg wurde die Differenz aus maximalem PSA-Wert und Ruhe-PSA berechnet. Für den Vergleich zwischen maximalem tPSA von Fahrrad- und Laufbandbelastung wurden die maximalen tPSA-Werte der Untergruppe beider Belastungsformen herangezogen. Für die PSA-Fraktionen cPSA und fPSA wurde in gleicher Weise verfahren.

Die Berechnung des Zusammenhangs zwischen Ausgangs-tPSA und maximalem tPSA-Anstieg bzw. maximalem tPSA wurde mit Produkt-Moment-Korrelation durchgeführt, ebenso die Zusammenhänge zwischen dem Prostatavolumen und dem maximalen tPSA-Anstieg, dem maximalen tPSA und dem Ausgangs-tPSA. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen maximalem PSA-Anstieg bzw. PSA 24 und 48 Stunden nach Belastung und Kreatininkonzentration im Serum berechnet.

Für die meisten gemessenen Werte (siehe Methodenkritik) wurden belastungsbedingte Veränderungen des Plasmavolumens berücksichtigt und entsprechend korrigiert. Die Plasmavolumenkorrektur wurde mit Hilfe des Hämoglobin- und des Hämatokritwertes nach folgender Formel (DILL und COSTILL, 1974) berechnet:



$$PVK = (((Hb_{vor}/Hb_{nach}) \times (100-Hk_{nach})/(100-Hk_{vor}))-1) \times 100$$

Hb<sub>vor</sub> = Hämoglobin vor Belastung [mmol/l]

Hb<sub>nach</sub> = Hämoglobin nach Belastung [mmol/l]

Hk<sub>vor</sub> = Hämatokrit vor Belastung [Fraktion]

Hk<sub>nach</sub> = Hämatokrit nach Belastung [Fraktion]

PVK = Faktor der Plasmavolumenkorrektur [-]

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl für die nicht korrigierten als auch für die plasmavolumenkorrigierten Werte, die Darstellung im Ergebnisteil aber nur für die nicht korrigierten Werte. Wenn sich die plasmavolumenkorrigierten Werte nicht relevant von den nicht korrigierten Werten unterschieden, wurde das nicht explizit dargestellt. Die statistischen Daten für die plasmavolumenkorrigierten Werte sind in den Tabellen 19, 21, 23 und 25 im Anhang aufgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergometrie

Die Probanden erreichten bei der einstündigen Belastung auf dem Fahrradergometer eine mittlere Leistung von  $115 \pm 25$  W. Die maximale Herzfrequenz betrug dabei  $142 \pm 18$  Schläge pro Minute. Das maximal erzielte Laktat lag im Mittel bei  $3,8 \pm 1,8$  mmol/l. Die Probanden gaben einen subjektiven Anstrengungsgrad von  $15 \pm 2$  auf der Borg-Skala an. Das entspricht einer anstrengenden Belastung, bei der Weiterfahren aber noch möglich ist (BORG 1962). Die Untergruppe absolvierte die Laufbandbelastung mit einer mittleren Geschwindigkeit von  $6,1 \pm 1,7$  km/h und einer Steigung von durchschnittlich 1,8% bei einer maximalen Herzfrequenz von  $138 \pm 24$  Schlägen pro Minute und einem maximalen Laktat von  $2,8 \pm 1,6$  mmol/l. Der subjektive Anstrengungsgrad betrug  $12 \pm 2$  entsprechend einer leichten bis etwas anstrengenden Belastung (BORG 1962) (Tab. 10). Kein Proband musste die Belastungen wegen Beschwerden oder pathologischen Befunden vorzeitig abbrechen.

	<b>Fahrradbelastung</b> (Gesamtgruppe)	<b>Laufbandbelastung</b> (Untergruppe)	<b>p</b>
Mittlere Leistung	$115 \text{ W} \pm 25$	$6,1 \pm 1,7$ km/h 1,8% Steigung	-
max. HF (Schläge/min)	$142 \pm 18$	$138 \pm 24$	0,38
max. Laktat (mmol/l)	$3,8 \pm 1,8$	$2,8 \pm 1,6$	0,12
Subjektiver Anstrengungs- grad am Belastungsende	$15 \pm 2$	$12 \pm 2$	0,06

Tabelle 10: Belastungsdaten

## 5.2 Anstieg des PSA und Verlauf

tPSA stieg nach der Fahrradbelastung bei allen Probanden an (Abb. 1 - 3). Mit einer Ausnahme traf dies auch auf die Laufbandbelastung zu (Abb. 4). Bei einem Probanden blieb der PSA-Wert nach der Laufbandbelastung unverändert. Der Anstieg des tPSA war sowohl bei der Fahrradbelastung (Gesamtgruppe und Untergruppe) als auch bei der Laufbandbelastung hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Bei den plasmavolumenkorrigenen Werten stieg tPSA nach der Fahrradbelastung bei 19 Probanden an, bei einem blieb der tPSA-Wert unverändert und bei einem weiteren lag er um 0,1 ng/ml unterhalb des Ausgangswertes. Nach der Laufbandbelastung stieg das plasmavolumenkorrige tPSA bei allen Probanden an (Tab. 19).

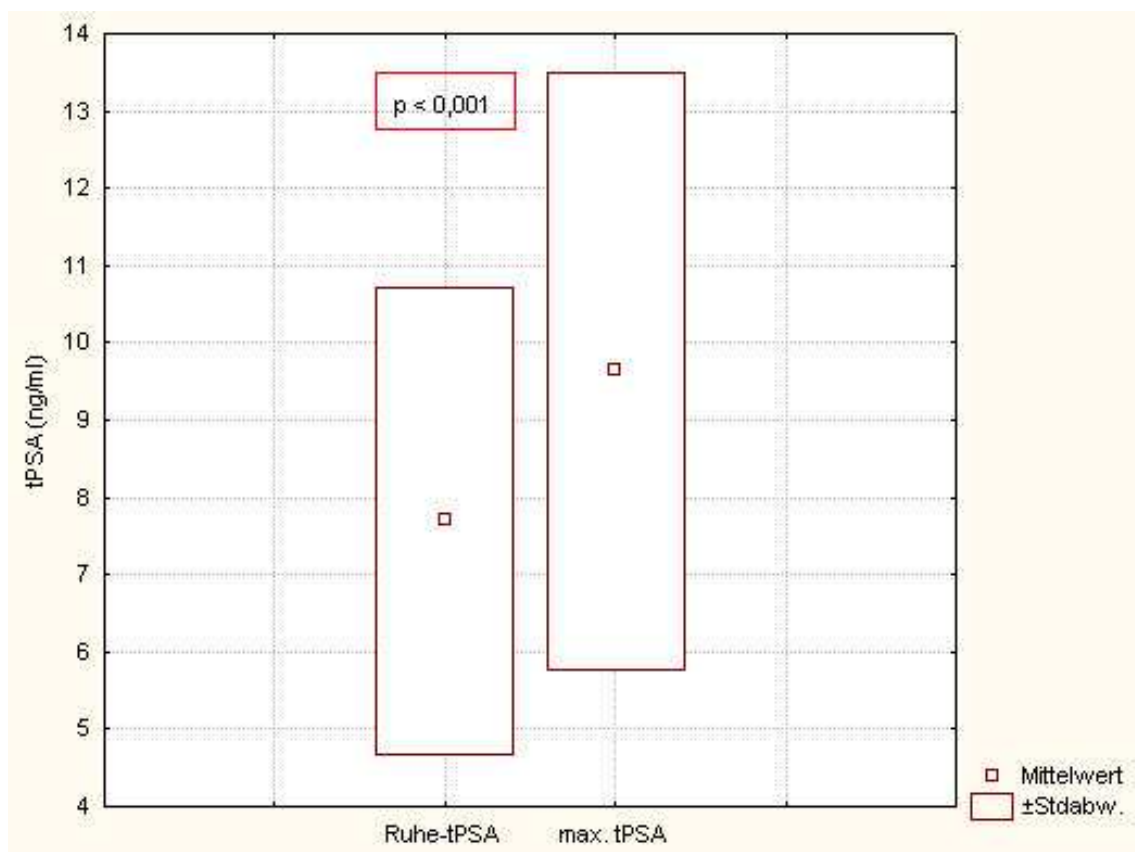
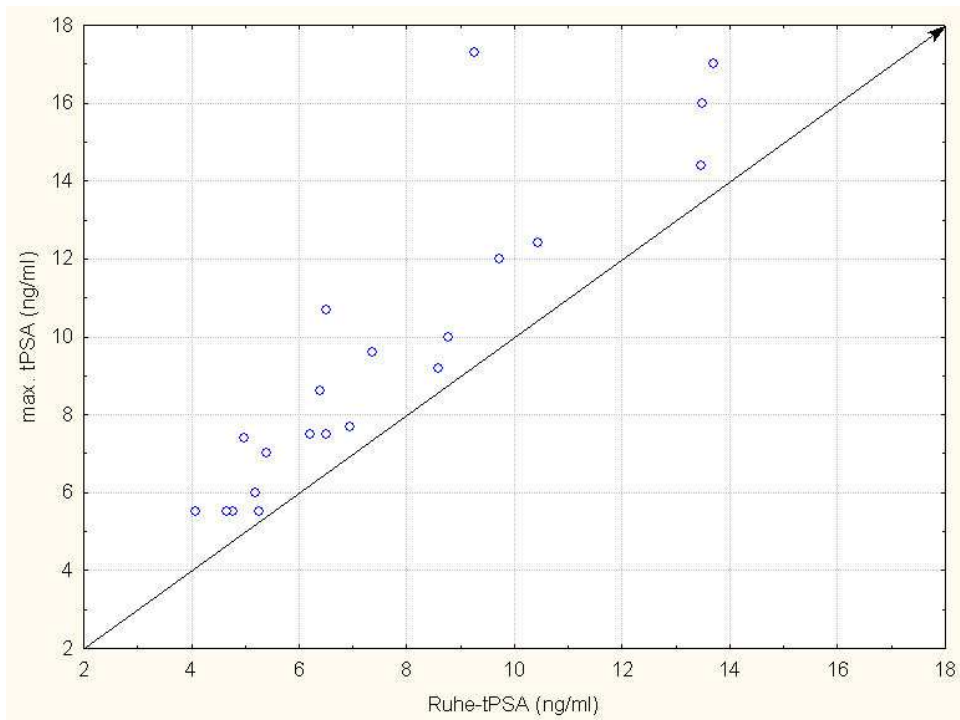
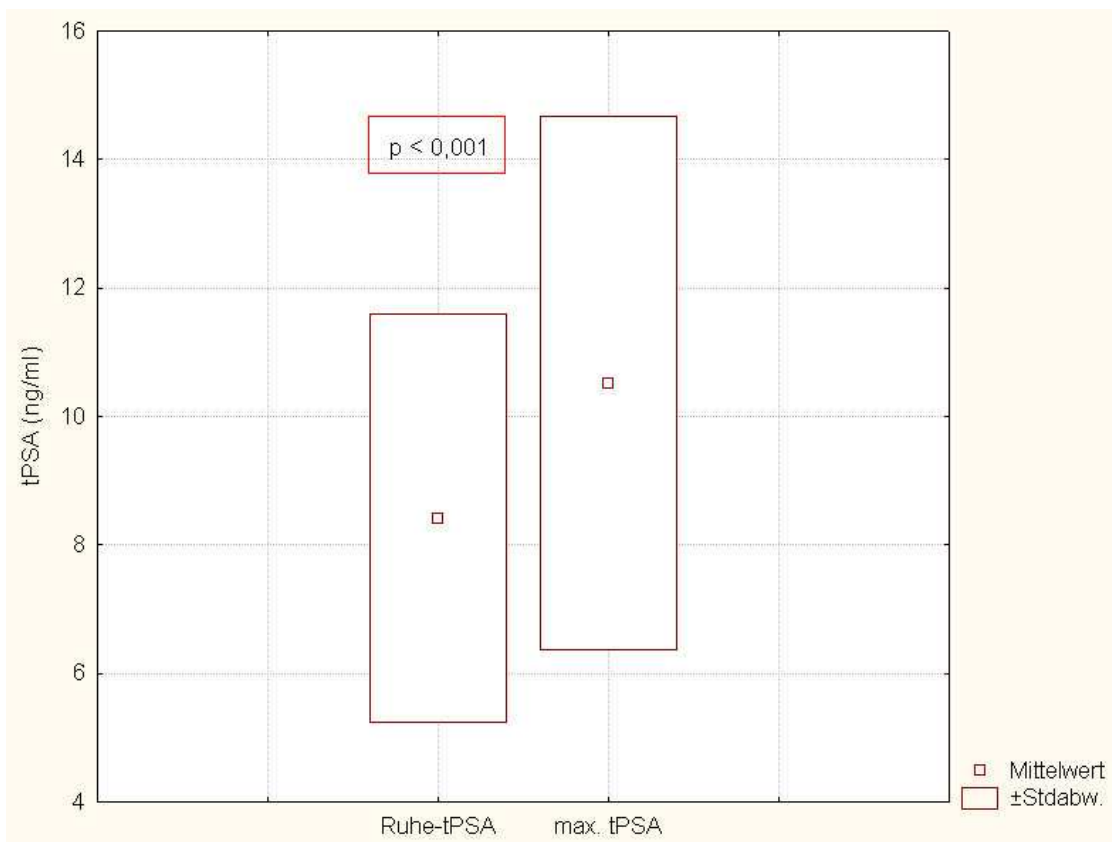


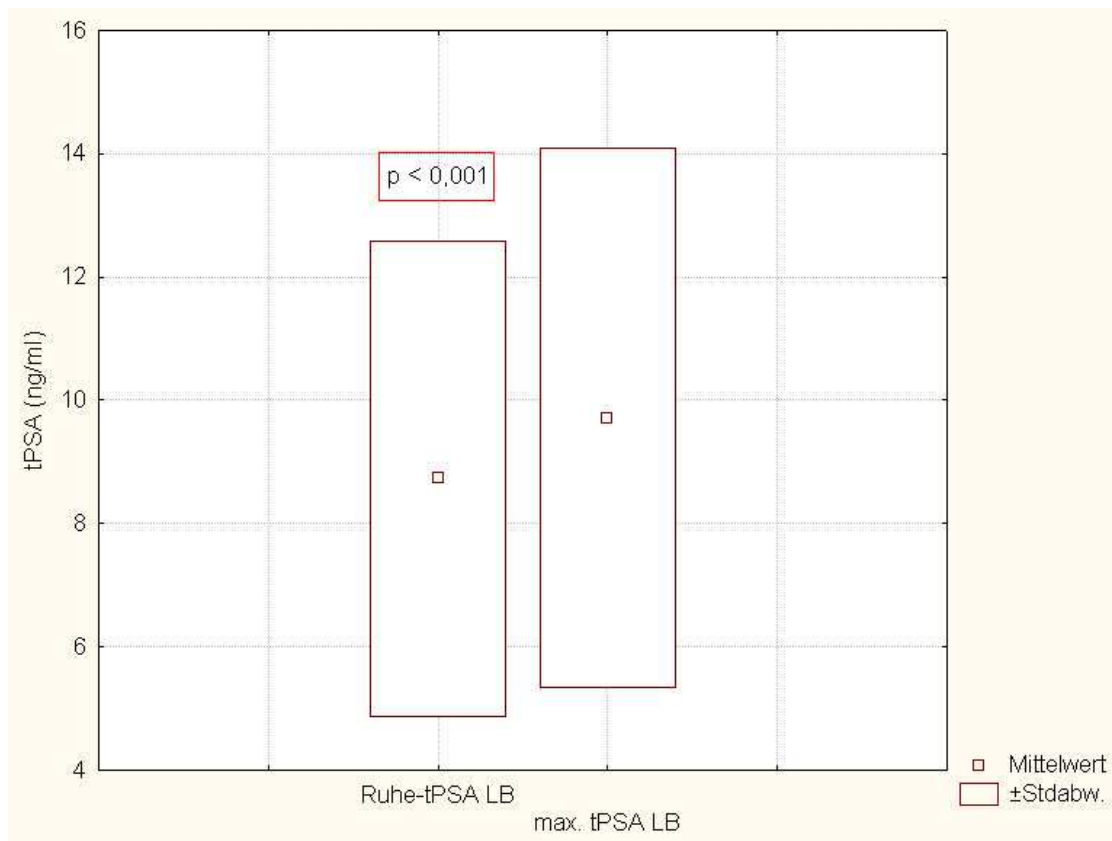
Abbildung 1: Anstieg des tPSA bei der Fahrradbelastung (Gesamtgruppe)



**Abbildung 2: Vergleich tPSA vor Belastung und maximales tPSA nach der Fahrradbelastung (Gesamtgruppe). Die Gerade ist die 45°-Linie.**



**Abbildung 3: Anstieg des tPSA bei der Fahrradbelastung (Untergruppe)**



**Abbildung 4: Anstieg des tPSA bei der Laufbandbelastung (Untergruppe)**

tPSA nahm bei der Fahrradbelastung der Gesamtgruppe durchschnittlich um  $1,9 \pm 1,7$  ng/ml zu. Dies entspricht einem Anstieg von 25%. Der geringste Anstieg des tPSA lag bei 0,2 ng/ml, der zweithöchste 4,2 ng/ml (Abb. 2). Bei einem Probanden stieg tPSA um 8,0 ng/ml an, wobei der Abfall nach 24 Stunden sehr deutlich war und nach der Laufbandbelastung der PSA-Anstieg nur 0,7 ng/ml betrug. Das maximale tPSA wurde bei den meisten Teilnehmern (62%) bereits 15 Minuten nach Belastungsende erreicht. Die Untergruppe erzielte bei der Laufbandbelastung einen maximalen tPSA-Anstieg von  $1,0 \pm 1,0$  ng/ml (12%, Spannweite 0 - 2,8 ng/ml), bei der Fahrradbelastung von  $2,1 \pm 2,0$  ng/ml (25%, Spannweite 0,2 - 8,0 ng/ml). Der Unterschied für den Anstieg von tPSA zwischen Fahrrad- und Laufbandbelastung ist signifikant ( $p < 0,043$ ), jedoch nicht für den plasmavolumenkorrigierten Anstieg (Tab. 19). Hingegen besteht kein signifikanter Unterschied für die erreichten maximalen tPSA-Werte bei beiden Belastungsformen. Tendenziell liegt das Maximum für tPSA nach Fahrradbelastung höher, auch 120 Minuten nach Belastungsende (Tab. 11). Die entsprechenden plasmavolumenkorrigierten Anstiege für tPSA sind aus Tabelle 19 ersichtlich.

	Ruhe-tPSA (ng/ml)	max. tPSA (ng/ml)	tPSA (ng/ml) 120 min nach Belastungsende
Fahrradbelastung (Gesamtgruppe)	7,7 ± 3,0	9,6 ± 3,9	9,0 ± 3,7
Fahrradbelastung (Untergruppe)	8,4 ± 3,2	10,5 ± 4,2	9,7 ± 3,9
Laufbandbelastung	8,7 ± 3,8	9,7 ± 4,4	9,4 ± 3,8

Tabelle 11: Vergleich der Maximalwerte für tPSA nach Fahrrad- und Laufbandbelastung

48 Stunden nach der Fahrradbelastung war tPSA sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Untergruppe im Vergleich zum Ausgangswert nicht mehr signifikant erhöht ( $p = 0,213$  und  $p = 0,179$ ) (Abb. 5 und 6, Tab. 20 im Anhang Mittelwerte und Standardabweichung). Bei der Laufbandbelastung ist bereits nach einer Stunde (60'p) kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (7.Tag) mehr nachweisbar ( $p = 0,069$ ) (Abb.6, Tab. 20 im Anhang). Hingegen besteht beim Vergleich der volumenkorrigierten Werte auch zwei Stunden nach Belastungsende immer noch ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zum Ausgangs-tPSA (Tab. 21 im Anhang).

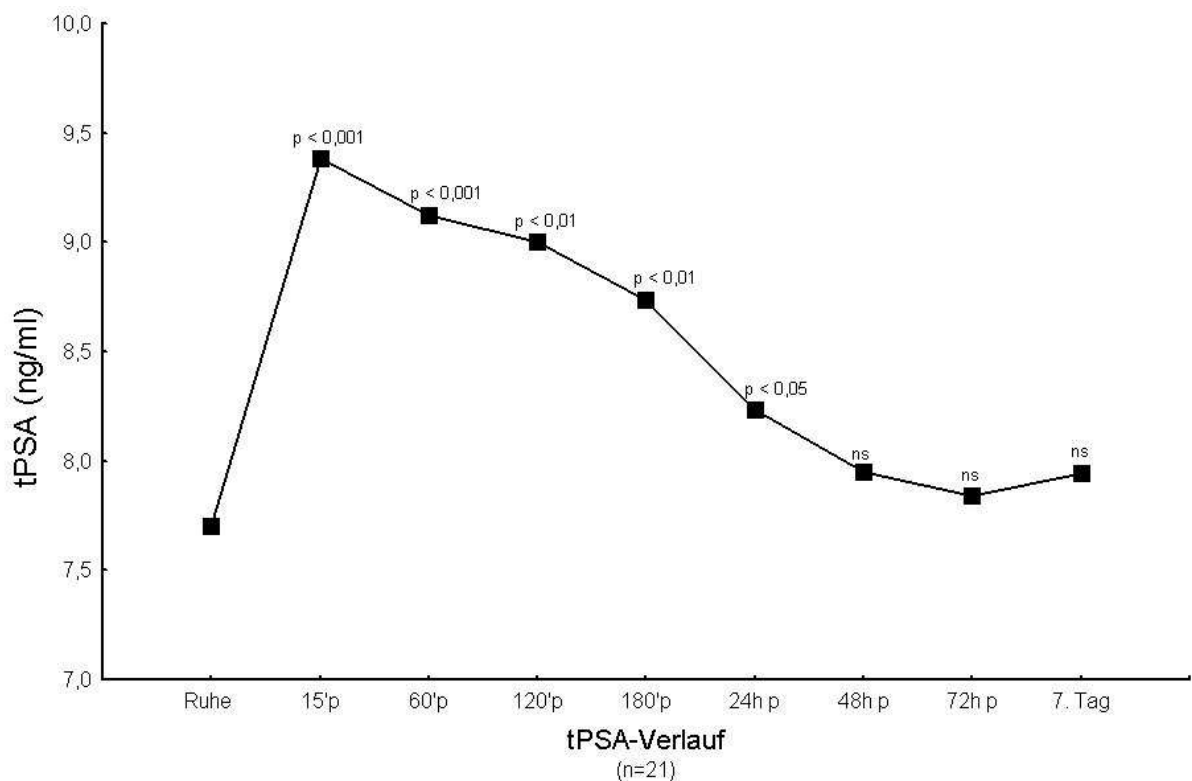
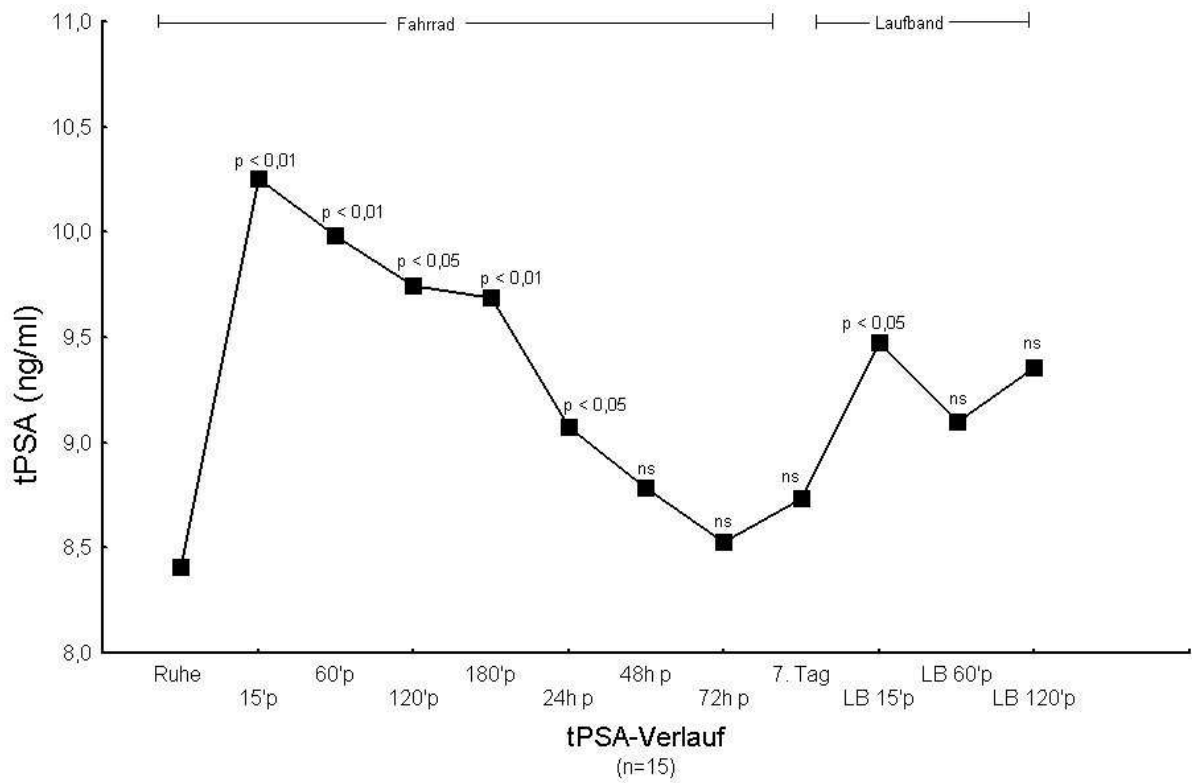
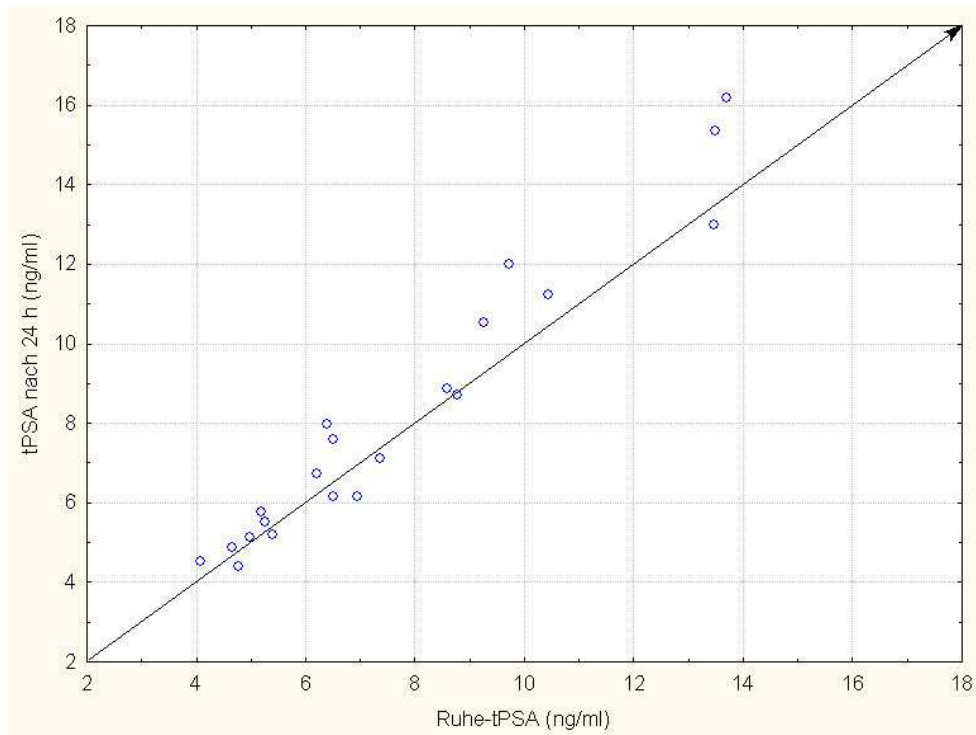


Abbildung 5: tPSA-Verlauf nach Fahrradbelastung (Gesamtgruppe)



**Abbildung 6: Verlauf von tPSA nach Fahrrad- und Laufbandbelastung (Untergruppe), Ausgangswert für Laufbandbelastung = 7.Tag**



**Abbildung 7: Vergleich tPSA vor Belastung und tPSA 24 Stunden nach der Fahrradbelastung (Gesamtgruppe). Die Gerade ist die 45°-Linie.**

Den absoluten und relativen Anstieg von tPSA im Vergleich zum Ausgangs-tPSA nach 24 und 48 Stunden nach Beendigung der Fahrradbelastung zeigt Tabelle 12. 24 Stunden nach Belastung hatten noch 13 Probanden höhere Werte im Vergleich zum Ausgangs-PSA (Abb. 7). Nach 48 Stunden zeigten zwar noch zehn Probanden höhere Werte im Vergleich zur Ruhe, die Unterschiede waren aber bei sieben Probanden gering und nicht praxisrelevant. Bei drei Probanden mit Ausgangs-PSA-Werten zwischen 9,7 und 13,7 ng/ml lag tPSA nach 48 Stunden noch um 1,2 bis 2,3 ng/ml höher als vor Belastung.

<b>Zeitpunkt nach Fahrradbelastung</b>	<b>Anstieg in ng/ml im Vergleich zum Ruhe-tPSA</b>	<b>prozentualer Anstieg im Vergleich zum Ruhe-tPSA</b>	<b>Anzahl der Probanden mit höherem tPSA im Vergleich zum Ruhe-tPSA</b>
nach 24 Stunden	0,5 ± 0,9	6,5%	n = 13
nach 48 Stunden	0,3 ± 0,9	3,9%	n = 10

**Tabelle 12: Vergleich des tPSA mit Ausgangs-PSA (Gesamtgruppe)**

Auch für fPSA konnte ein signifikanter Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt werden (Fahrrad Gesamtgruppe:  $p < 0,001$ , Fahrrad Untergruppe:  $p < 0,009$ , Laufband:  $p < 0,001$ ). Die fPSA-Konzentration stieg nach der Fahrradbelastung auf das nahezu Doppelte an, nach der Laufbandbelastung war der Anstieg mit knapp 50% geringer. cPSA zeigte einen deutlich geringeren, aber ebenfalls signifikanten Anstieg nach der Fahrradbelastung ( $p < 0,001$ ), nach der Laufbandbelastung fand sich kein signifikanter Anstieg ( $p = 0,061$ ). fPSA hatte sich 24 Stunden nach Belastung bereits wieder normalisiert. Die Werte sind in Tabelle 13 zusammengestellt, der Verlauf (Untergruppe) kann aus Abbildung 8 entnommen werden. Alle Werte für den Verlauf von fPSA und cPSA sind im Anhang in Tabelle 22 und 24 aufgeführt, der Verlauf der plasmavolumenkorrigierten fPSA- und cPSA-Werte kann den Tabellen 23 und 25 entnommen werden.



		fPSA (ng/ml)	cPSA (ng/ml)	tPSA (ng/ml)
<b>Fahrrad:</b>	<b>Ruhe-PSA</b>	1,2 ± 0,6	6,5 ± 2,8	7,7 ± 3,0
	<b>max. PSA</b>	2,3 ± 1,7	7,4 ± 3,2	9,6 ± 3,7
	<b>max. PSA-Anstieg</b>	1,1 ± 1,3 92%	0,9 ± 0,6 14%	1,9 ± 1,7 25%
<b>-Untergruppe</b>	<b>Ruhe-PSA</b>	1,3 ± 0,7	7,2 ± 2,9	8,4 ± 3,2
	<b>max. PSA</b>	2,4 ± 1,9	8,2 ± 3,3	10,5 ± 4,2
	<b>max. PSA-Anstieg</b>	1,1 ± 1,4 85%	1,0 ± 0,7 14%	2,1 ± 2,0 25%
<b>Laufband:</b>	<b>Ruhe-PSA</b>	1,3 ± 0,8	7,5 ± 3,4	8,7 ± 3,8
	<b>max. PSA</b>	1,9 ± 1,1	7,6 ± 3,4	9,7 ± 4,4
	<b>max. PSA-Anstieg</b>	0,6 ± 0,5 46%	0,1 ± 0,3 1%	1,0 ± 1,0 12%

Tabelle 13: fPSA- und cPSA-Werte im Vergleich zum tPSA

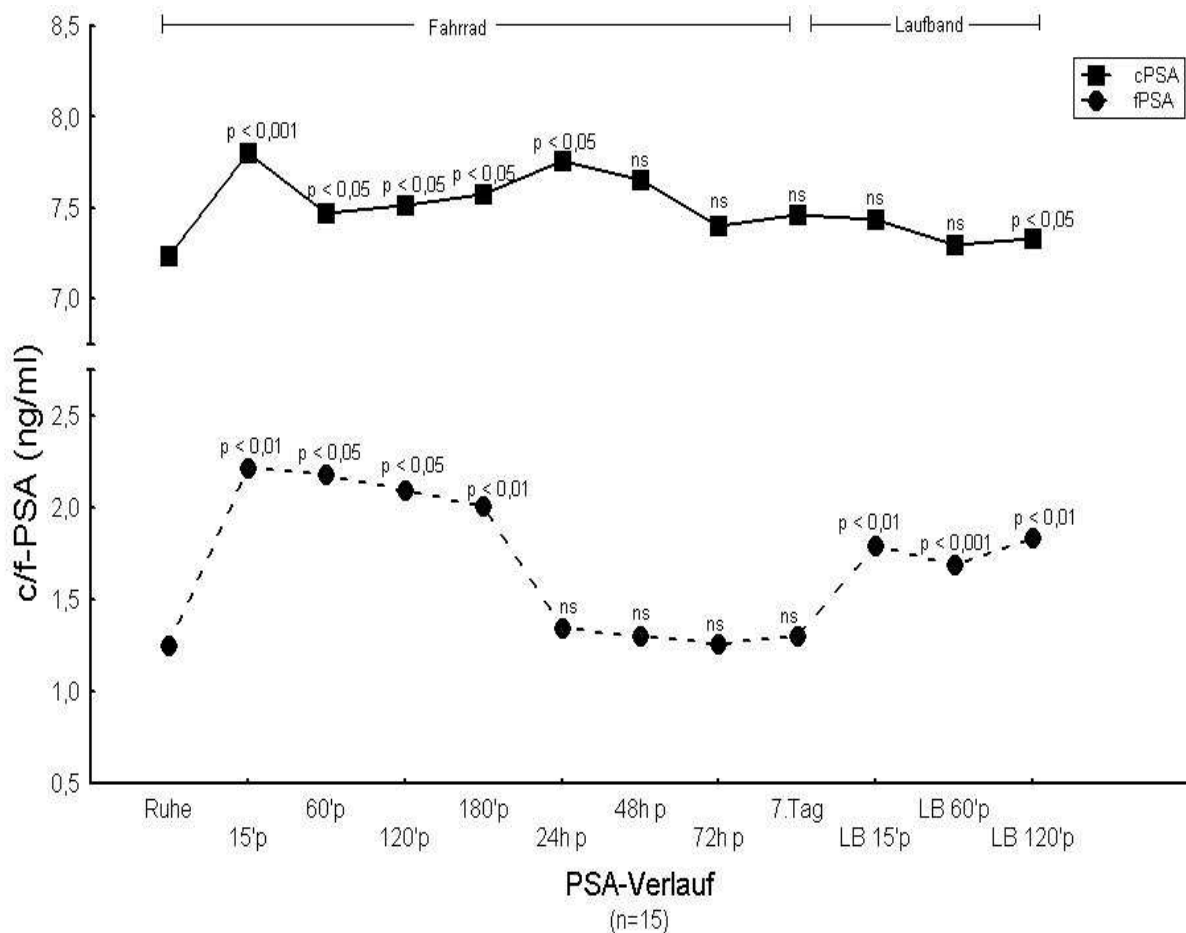


Abbildung 8: Verlauf von fPSA und cPSA nach Fahrrad- und Laufbandbelastung (Untergruppe), Ausgangswert für Laufbandbelastung = 7.Tag

### 5.3 Einfluss des Ausgangs-PSA auf PSA-Anstieg und -Verlauf

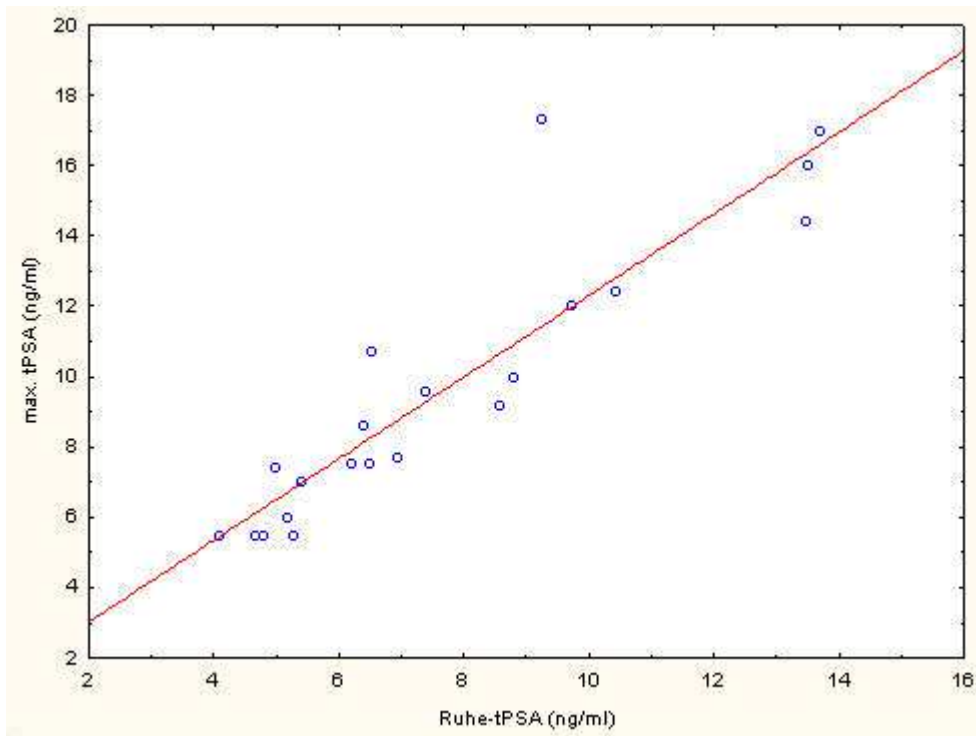
Es konnte kein Zusammenhang zwischen Ausgangs-tPSA und maximalem PSA-Anstieg nachgewiesen werden, weder für Fahrrad- noch für Laufbandbelastung (Tab. 14). Hingegen besteht erwartungsgemäß ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausgangs-tPSA und dem maximalen tPSA-Wert, sowohl für Fahrrad- als auch für Laufbandbelastung (Tab. 15, Abb. 9 und 10).

	<b>p</b>	<b>r</b>
Fahrrad	0,169	0,311
Laufband	0,085	0,451
Untergruppe Fahrrad	0,293	0,291

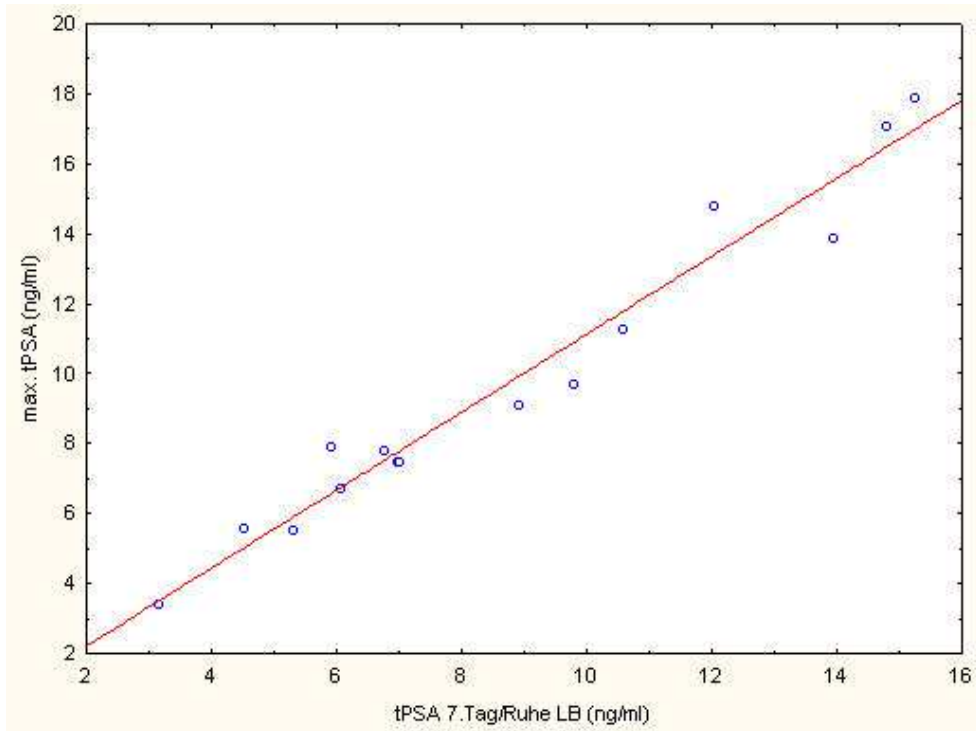
**Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Ausgangs-tPSA und maximalem tPSA-Anstieg**

	<b>p</b>	<b>r</b>
Fahrrad	< 0,001	0,906
Laufband	< 0,001	0,980
Untergruppe Fahrrad	< 0,001	0,890

**Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Ausgangs-tPSA und maximalem tPSA**



**Abbildung 9: Korrelation Ausgangs-tPSA und maximales tPSA für Fahrradbelastung (Gesamtgruppe)**



**Abbildung 10: Korrelation Ausgangs-tPSA und maximales tPSA für Laufbandbelastung (Untergruppe)**

## 5.4 Einfluss des Prostata volumens auf PSA-Anstieg und -Verlauf

Zwischen dem Prostata volumen der Probanden und dem maximalem tPSA-Anstieg konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden, für die Laufbandbelastung wird die Signifikanz aber nur knapp verfehlt (Tab. 16). Ebenso besteht kein Zusammenhang zwischen dem Prostata volumen und dem maximalen tPSA (Tab. 17). Auch das Ausgangs-tPSA korreliert nicht mit dem Prostata volumen (Tab. 18).

	<b>p</b>	<b>r</b>
Fahrrad	0,952	0,014
Laufband	0,053	0,526
Untergruppe Fahrrad	0,917	0,031

**Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Prostata volumen und maximalem tPSA-Anstieg**

	<b>p</b>	<b>r</b>
Fahrrad	0,537	- 0,147
Laufband	0,519	0,188
Untergruppe Fahrrad	0,974	0,010

**Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Prostata volumen und maximalem tPSA**

	<b>p</b>	<b>r</b>
Gesamtgruppe	0,373	- 0,211
Untergruppe	0,948	- 0,019

**Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Prostata volumen und Ausgangs-tPSA**

## 5.5 Einfluss der Kreatininkonzentration im Serum auf PSA-Anstieg und -Verlauf

Es besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen dem maximalen tPSA-Anstieg und der Kreatininkonzentration im Serum ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ; Abb. 11). Auch 24 (Abb. 12) und 48 Stunden nach Belastung war dieser Zusammenhang noch nachweisbar ( $r = 0,57$  bzw.  $0,65$ ;  $p < 0,05$ ). Für die plasmavolumenkorrigierten Werte konnte nur nach 48 Stunden ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ).

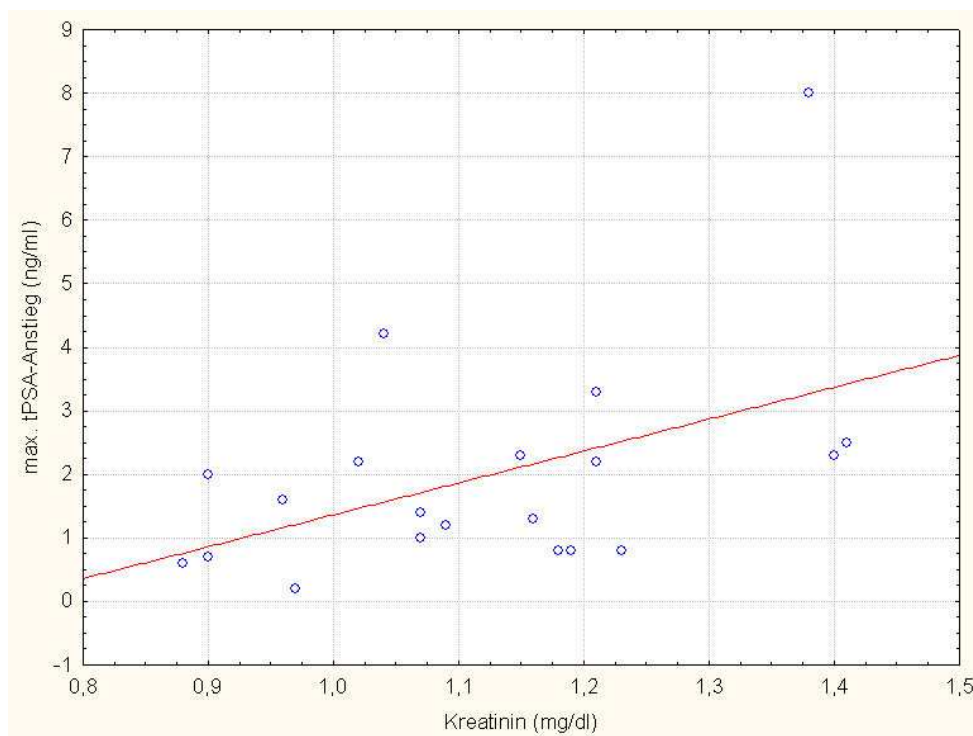
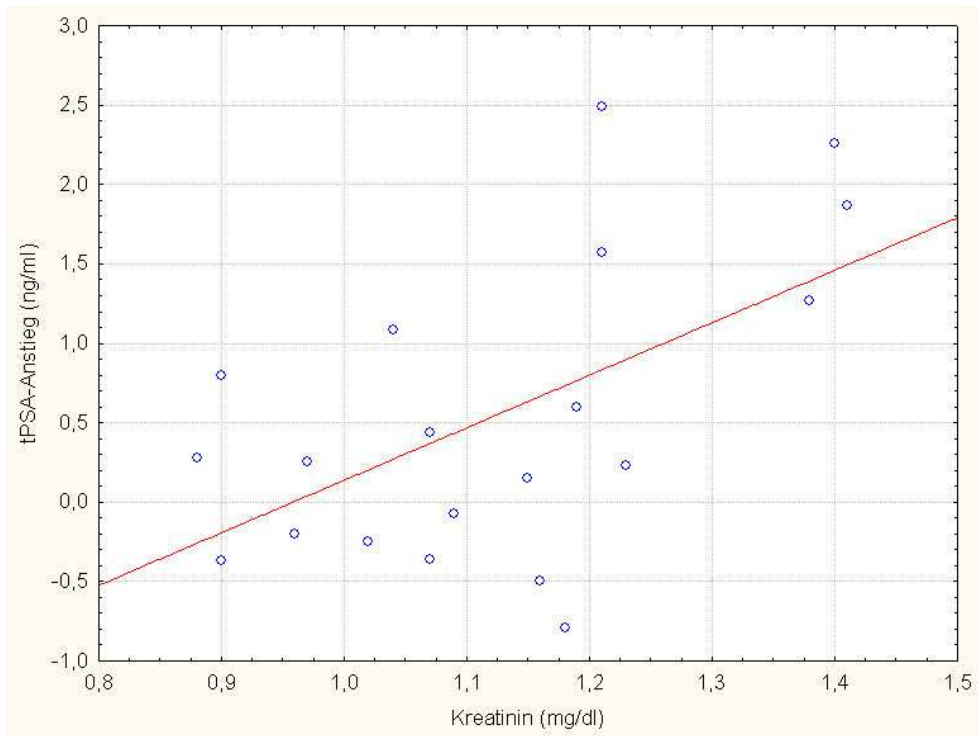


Abbildung 11: Korrelation Kreatininkonzentration im Serum und maximaler tPSA-Anstieg nach Fahrradbelastung (Gesamtgruppe)



**Abbildung 12: Korrelation Kreatininkonzentration im Serum und tPSA 24 Stunden nach Fahrradbelastung (Gesamtgruppe)**

## 6 Diskussion

Die Bestimmung des PSA-Wertes wird zur Früherkennung von Prostatakarzinomen bei Männern über 50 Jahren eingesetzt. Ob ein PSA-Screening die Mortalität von Prostatakarzinomen beeinflusst, ist aber noch nicht endgültig geklärt (ANDRIOLE et al. 2009, SCHRÖDER et al. 2009). Der PSA-Wert kann außerdem durch extrinsische und intrinsische Faktoren verfälscht werden. In früheren Studien wurde der Einfluss von Sport und insbesondere von Radfahren auf das PSA untersucht, die Ergebnisse waren kontrovers. Es wurden dabei vor allem Männer ohne erhöhte PSA-Werte getestet. Das Probandenkollektiv der vorliegenden Studie beinhaltet demgegenüber nur Männer mit einem PSA-Wert von über 4 ng/ml und einem Prostatavolumen über 25 ml auf Grund einer benignen Prostatahyperplasie. Bisher existierten keine Studien zum Einfluss von körperlicher Belastung auf die PSA-Konzentration im Serum an einer ähnlich definierten Probandengruppe.

In der Gesundheitsprävention wird das Fahrradfahren - auch als Ergometertraining - für ältere Patienten als geeignete körperliche Aktivität propagiert. Selbst Patienten mit Arthrosen können in den meisten Fällen Radfahren oder ein Ergometertraining durchführen (URHAUSEN/KINDERMANN 2007). Andererseits wird immer wieder diskutiert, ob durch den Druck des Fahrradsattels auf den Beckenboden vermehrt PSA aus der Prostata in das Blut gelangt, so dass falsch hohe PSA-Konzentrationen resultieren (OREMEK et al. 1996). Die in dieser Studie durchgeführte Fahrradergometerbelastung diente als Modell für alltägliche oder Trainingsbelastungen auf dem Fahrrad oder Heimtrainer, wobei Dauer und Intensität (maximale Herzfrequenz 142) eher im oberen Bereich liegen. Die maximale Laktatkonzentration von  $3,8 \pm 1,8$  mmol/l weist darauf hin, dass energetisch betrachtet die Belastung vorwiegend aerob bestritten und die anaerobe Schwelle nicht überschritten wurde (KINDERMANN 2004). Die aus Vergleichsgründen durchgeführte Laufbandbelastung, die zu keiner direkten Irritation der Prostata führt, war zwar hinsichtlich der Belastungsdauer identisch, aber Herzfrequenz, Laktat und subjektiver Anstrengungsgrad weisen auf eine niedrigere Beanspruchung als auf dem Fahrradergometer hin. Die erreichte mittlere Herzfrequenz von knapp 140 Schlägen pro Minute ist unter Berücksichtigung des Alters aber für gesundheitssportliche Aktivitäten adäquat (PRATLEY et al. 2000).

Wichtigster Befund der vorliegenden Studie ist der Anstieg von tPSA nach einer einstündigen Fahrradergometerbelastung um 25%, wobei das Maximum in der ersten Stunde nach Belastungsende liegt und nach 48 Stunden der Ausgangswert wieder annähernd erreicht wird, in Einzelfällen aber erst später. Auch nach einstündiger Laufbandbelastung steigt tPSA an, aber mit 12% deutlich weniger als nach der Fahrradergometerbelastung. Die belastungsbedingte Erhöhung von tPSA ist vorwiegend auf einen Anstieg von fPSA zurückzuführen. In dem untersuchten Probandenkollektiv sind der Ausgangswert von tPSA und das Prostatavolumen ohne Einfluss auf den belastungsbedingten Anstieg.



## 6.1 PSA-Anstieg

### 6.1.1 Fahrrad

Der Anstieg von PSA ist vermutlich auf eine direkte mechanische Reizung der Prostata beim Fahrradfahren zurückzuführen. Die einstündige Fahrradbelastung wurde auf einem extra harten Sattel absolviert, so dass Druck auf die Prostata ausgeübt wurde. Die meisten Probanden klagten auch über Beschwerden, insbesondere im Dammbereich. Die Bewegung der Beckenbodenmuskulatur kann ebenfalls zum Anstieg von PSA beigetragen haben. Die meisten Teilnehmer erreichten die höchsten PSA-Werte innerhalb der ersten Stunde nach Belastungsende. Im weiteren zeitlichen Verlauf nahm die gemessene PSA-Konzentration kontinuierlich ab, innerhalb der ersten drei Stunden stärker als in den folgenden Tagen und erreichte nach zwei Tagen wieder den Ausgangswert. Damit verläuft der Rückgang des belastungsinduzierten PSA-Anstiegs schneller als das nach dem in der Literatur beschriebenen Abbaumechanismus von PSA mit einer Halbwertszeit von ein bis drei Tagen (PARTIN et al. 1996) zu erwarten gewesen wäre. Allerdings entfällt ein beträchtlicher Anteil des angestiegenen PSA auf fPSA. Die Halbwertszeit von fPSA ist mit 19 - 32 Stunden deutlich kürzer als von tPSA (PARTIN et al. 1996) und erklärt somit den schnelleren Rückgang.

Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen der meisten bisherigen Studien (siehe auch Tab. 2). Lediglich in einer Studie an 301 gesunden Männern unterschiedlichen Alters und ohne Auffälligkeiten an der Prostata konnte bisher ein zwei- bis dreifacher Anstieg des Prostata-spezifischen Antigens nach einer Belastung von 15 Minuten und mindestens 100 Watt auf einem Fahrradergometer festgestellt werden. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass die Bewegung der Beckenbodenmuskulatur die Prostata „auspresst“ und die Durchblutung erhöht. PSA werde aus der Prostata ausgewaschen (OREMEK et al. 1996). Der belastungsinduzierte Anstieg von PSA ist aber deutlich höher als in der vorliegenden Studie, obwohl die Belastungsdauer nur 15 Minuten bei vergleichbarer Belastungsintensität betrug. In keinem einzigen Fall der vorliegenden Studie wurden ähnlich hohe Anstiege gefunden. Auch in der weiterführenden Literatur gibt es keinen Hinweis, dass PSA nach Belastung um das Mehrfache des Ausgangswerts ansteigt. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie erfolgte die einzige venöse Blutentnahme

unmittelbar nach Belastungsende, was bedeuten würde, dass es zu einem schnellen Konzentrationsabfall in den ersten 15 Minuten nach Belastungsende kommt. Praxisrelevant wäre das nicht, da diagnostische Blutentnahmen zur PSA-Bestimmung nicht unmittelbar nach einer Belastung erfolgen.

In zwei Case Reports (FRYMANN et al. 2006, RANA et al. 1994) wird über einen deutlichen Abfall des PSA berichtet, nachdem ein 54-jähriger ambitionierter Hobbyradfahrer und ein 70-jähriger Freizeitradfahrer mit deutlich erhöhtem PSA (28 ng/ml bzw. 3244 ng/ml) das Radfahren komplett einstellten. Die Autoren vermuten, dass die wiederholte mechanische Reizung der Prostata beim Fahrradfahren die Konzentration des Prostata-spezifischen Antigens erhöht hat. Ein Case Report über einen 66-jährigen Ruderer mit einer leicht vergrößerten Prostata und einem PSA-Wert von 2,9 ng/ml beschreibt einen deutlichen PSA-Anstieg nach einer 70 Meilen langen Fahrt in einem Skiff (HUSSERL et al. 1993).

Die meisten in der Literatur beschriebenen Studien fanden keinen PSA-Anstieg nach Fahrradfahren. Bei der Einordnung der Ergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass an diesen Studien überwiegend Probanden teilnahmen, die keine erhöhten PSA-Werte und keine Prostatahyperplasie aufwiesen. So konnten Safford et al. in einer Studie mit 260 Männern (PSA < 4ng/ml), die ein viertägiges 250 Meilen langes Radrennen absolvierten, keinen Anstieg des PSA feststellen. Allerdings stieg bei vier Teilnehmern, die vor dem Start schon einen erhöhten PSA-Wert (> 4 ng/ml) hatten, PSA an. Auch eine Untergruppe von 115 Teilnehmern, die 50 Jahre oder älter waren, zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg des Serum-PSA (SAFFORD et al. 1996).

Herrmann et al. kamen nach einer Untersuchung von 43 Männern, die eine 120 km-Mountainbike-Rennen absolviert hatten, zu dem Schluss, dass PSA bei gesunden Männern mit normalen PSA-Werten weder durch langes Mountainbikefahren noch durch Ausdauersport beeinflusst wird (HERRMANN et al. 2004). An dieser Studie nahmen Männer im Alter von  $36 \pm 5$  Jahren mit einem Ausgangs-PSA von 0,49 ng/ml teil.

In einer Studie mit ebenfalls jüngeren Radfahrern (Durchschnittsalter 40,7 Jahre) konnte nach einer im Mittel 4,5-stündigen Radtour kein Anstieg von PSA festgestellt werden. Die Teilnehmer hatten einen Ausgangs-PSA von 0,57 ng/ml. Die venösen Blutentnahmen erfolgten direkt und 48 - 72 Stunden nach Belastungsende (SWAIN et al. 1997).

Auch bei geringerer Belastung, einer 13 Meilen langen Radtour über 90 Minuten, konnte kein signifikanter Anstieg des PSA festgestellt werden (LUBOLDT et al. 2003). Die 33 Teilnehmer waren  $61 \pm 8$  Jahre alt und hatten mit durchschnittlich 0,62 ng/ml einen deutlich niedrigeren PSA-Wert und mit  $23 \pm 8$  ml auch ein deutlich niedrigeres Prostatavolumen als die Probanden der vorliegenden Studie. Allerdings erfolgte die erste venöse Blutentnahme erst eine Stunde nach Belastungsende, so dass geringfügig erhöhte PSA-Werte möglicherweise nicht mehr nachweisbar waren.

Eine weitere Studie befasste sich mit dem Verhalten von PSA nach Ultraausdauerbelastungen, zusätzlich wurden PSA-Messungen bei zwölf Elite-Radrennfahrern (Durchschnittsalter 22 Jahre) vor und nach einer ansteigenden Fahrradergometerbelastung von 24 Minuten vorgenommen. Die Belastung wurde mit 50 Watt begonnen und alle drei Minuten um 50 Watt gesteigert. Nach keiner der genannten Belastungen war ein PSA-Anstieg nachweisbar (BANFI et al. 1997).

Lippi et al. konnten bei professionellen Radrennfahrern und Skilangläufern mit einem täglichen Trainingsumfang von durchschnittlich drei Stunden keine erhöhten PSA-Werte (0,43 ng/ml bzw. 0,36 ng/ml) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (0,43 ng/ml) feststellen (LIPPI et al. 2005). Die einmalige Blutentnahme fand zwischen 12 - 24 Stunden nach dem letzten Training statt. Sowohl bei den Sportlern als auch bei der Kontrollgruppe handelte es sich um gesunde junge Männer.

### **6.1.2 Laufband**

Wenn angenommen wird, dass der über den Fahrradsattel ausgeübte perineale Druck zu einer mechanischen Reizung der Prostata mit konsekutiv vermehrter Freisetzung von PSA in das Blut führt, sind nach sportlichen Aktivitäten ohne diesen Mechanismus keine belastungsbedingten Veränderungen zu erwarten. Deshalb überrascht der in der vorliegenden Studie festgestellte PSA-Anstieg von

durchschnittlich 12% entsprechend 1,0 ng/ml nach der Laufbandbelastung, der zwar weniger deutlich als nach der Fahrradbelastung ausfällt, aber signifikant ist. Daher ist zu vermuten, dass weitere Faktoren an dem belastungsinduzierten PSA-Anstieg beteiligt sind. Von wesentlicher Bedeutung ist wahrscheinlich der erhöhte Blutfluss während Belastung, so dass vermehrt PSA aus der Prostata in den Kreislauf gelangt (OREMEK et al. 1996). Darüber hinaus wird auch beim Laufen die Beckenbodenmuskulatur beansprucht, die einen gewissen massierenden Effekt auf die Prostata hat und zu einer vermehrten Freisetzung von PSA führen kann. Die Werte scheinen sich nach der Laufbandbelastung schneller zu normalisieren als nach der Fahrradbelastung.

In keiner der bisherigen Studien, die Laufbelastungen beinhalten, konnte ein PSA-Anstieg nachgewiesen werden. Nur in einer Studie erfolgte eine Laufbandbelastung (stufenförmig ansteigend, Dauer knapp zehn Minuten). 90% der stationären Patienten hatten ein PSA < 4 ng/ml, nach Belastung fanden sich keine quantitativen Veränderungen. Allerdings erfolgten die Blutentnahmen erst vier bis sechs Stunden nach Belastungsende, so dass möglicherweise ein Anstieg von PSA infolge seiner exponentiellen Abbaugeschwindigkeit zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar war (LEVENTHAL et al. 1993).

Bei 19 Sportlern mit einem durchschnittlichen Alter von 44 Jahren und einem PSA < 4 ng/ml waren tPSA und fPSA 4 und 24 Stunden nach einem Marathonlauf nicht signifikant angestiegen. Bei zwei Sportlern betrug PSA nach dem Lauf 5,6 und 7,7 ng/ml, die Werte hatten sich nach 24 Stunden noch nicht normalisiert (KRATZ et al. 2003). In einer weiteren Studie wurde bei 30 Sportlern, die im Mittel 27 Jahre (18 - 45 Jahre) alt waren, die PSA-Konzentration (in Ruhe 1,1 ng/ml) nach Ultraausdauerbelastungen untersucht. Die direkt nach einem Marathonlauf in 4300 m Höhe, einem 100 km-Lauf, einem 24-stündigen Eisschnelllaufrennen und einem 450 km-Wasserskirennen gemessenen PSA-Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant von den Vorstartwerten (BANFI et al. 1997).

Langjähriges Lauftraining scheint ohne Einfluss auf die PSA-Konzentration im Blut zu sein. Zwölf Langstreckenläufer, die seit mehr als zehn Jahren mindestens sieben Stunden pro Woche trainierten und zwölf Freizeitsportler, die seit mehr als zehn

Jahren drei Stunden pro Woche trainierten, hatten normale PSA-Werte, die sich nicht von denen einer inaktiven Kontrollgruppe unterschieden. Das Alter lag zwischen 40 und 55 Jahren (ULMAN et al. 2004). Auch professionelle Skilangläufer mit einem täglichen Trainingsumfang von ca. drei Stunden hatten mit 0,36 ng/ml ähnliche PSA-Werte wie eine Kontrollgruppe mit 0,43 ng/ml (LIPPI et al. 2005).

Die Ergebnisse der Laufbandbelastung lassen vermuten, dass auch ohne direkte mechanische Reizung der Prostata, also auch ohne Druck durch einen Fahrradsattel, belastungsinduzierte Anstiege von PSA möglich sind. Das bedeutet, dass wahrscheinlich unterschiedliche körperliche Aktivitäten zu PSA-Anstiegen führen können. Diese quantitativen Veränderungen scheinen aber wesentlich geringer zu sein als nach Fahrradfahren, so dass die Praxisrelevanz fraglich ist.

### **6.1.3 PSA-Fraktionen**

fPSA und cPSA zeigen wie tPSA einen signifikanten Anstieg. Der Anstieg von fPSA ist mit 92% jedoch deutlich größer als der von tPSA mit 25% oder von cPSA mit 14%. Die vor allem durch den Sattel hervorgerufene mechanische Irritation der Prostata führt wahrscheinlich zu einem vermehrten Übertritt von freiem PSA in das Blut. Unter Ruhebedingungen werden davon ca. 85% von Protease-Inhibitoren irreversibel gebunden (LILJA et al. 1991). Man könnte vermuten, dass die Konzentration der verfügbaren Protease-Inhibitoren im Blut nicht ausreicht, um weiterhin den gleichen Anteil des aus der Prostata übergetretenen PSA zu binden und deshalb mehr fPSA im Serum vorhanden ist. Allerdings ist die Serumkonzentrationen von ACT und  $\alpha_2M$  um das  $10^5$ - bis  $10^6$ -fache größer als die von PSA (McCORMACK et al. 1994). Lechevallier et al. stellten 30 Minuten nach einer DRE ebenfalls einen vermehrten Anstieg von fPSA im Serum fest und führten dies darauf zurück, dass das in die Zirkulation übergetretene PSA nicht genug Zeit hatte, um von den Protease-Inhibitoren gebunden zu werden (LECHEVALLIER et al. 1999). Die verschiedenen Formen des PSA erreichen nach ca. 24 Stunden wieder ihr gewohntes Gleichgewicht (ORNSTEIN et al. 1997). Bei der Untersuchung zur Auswirkung von DRE und Biopsie auf fPSA konnten Ornstein et al. ebenfalls einen im Vergleich zu tPSA deutlicheren Anstieg von fPSA feststellen. Sie vermuteten, dass PSA in den epithelialen Zellen der Prostata auch in einer inaktiven Form, die kein ACT binden kann, vorliegt. fPSA normalisierte sich nach 24 Stunden wie in der

vorliegenden Studie (ORNSTEIN et al. 1997). In einer weiteren Studie lösten verschiedene Formen von Manipulationen der Prostata (DRE, flexible Zystoskopie und Biopsie) ebenfalls einen signifikanten und im Vergleich zu tPSA vermehrten Anstieg von fPSA aus (COLLINS et al. 1997). Welcher Mechanismus letztlich für den größeren belastungsbedingten Anstieg von fPSA gegenüber cPSA verantwortlich ist, bleibt offen.

## 6.2 Zusammenhänge

Nach Befunden der Literatur besteht ein Zusammenhang zwischen PSA unter normalen Ruhebedingungen und dem Prostatavolumen (OESTERLING 1995). Außerdem wird berichtet, dass das Ausmaß eines belastungsinduzierten PSA-Anstiegs abhängig ist vom Volumen der Prostata (OREMEK et al. 1996). Andererseits existieren auch Studien, in denen kein Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und PSA gefunden wurde (ORNSTEIN et al. 1998). In der vorliegenden Studie konnten zwischen Prostatavolumen einerseits und Ausgangswert oder belastungsinduziertem Anstieg von PSA andererseits kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Im Gegensatz zur Studie von Oremek et al. 1996 beschränkte sich die vorliegende Untersuchung auf Personen mit PSA-Werten von über 4 ng/ml und vergrößerter Prostata (> 25 ml), so dass die größere Homogenität des Probandenguts die statistische Power bei insgesamt 21 Probanden einschränkt. Darüber hinaus wurde in der Studie von Oremek et al. 1996 das Prostatavolumen nicht gemessen, sondern aus der Höhe der PSA-Werte in Ruhe abgeleitet.

Unseres Wissens wurde in der vorliegenden Studie erstmals das mittels transrektalem Ultraschall bestimmte Prostatavolumen mit belastungsbedingten Veränderungen von PSA in Beziehung gesetzt.

Unklar bleibt der nicht nachweisbare Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und Ruhe-PSA bzw. PSA-Anstieg unter Belastung. Man würde annehmen, dass aus größeren Prostatae auch mehr PSA freigesetzt wird. In der Laufband-Untergruppe wird die Signifikanz auch nur knapp verfehlt (Tab. 16), so dass es sich wahrscheinlich nur um ein statistisches Problem handelt (siehe oben). Der hochsignifikante Zusammenhang zwischen den Ausgangs- und belastungsinduzierten Maximalwerten von PSA (Tab. 15, Abb. 9 und 10) ist erwartungsgemäß, sagt aber wenig aus über das während der Belastung freigesetzte PSA.

Der in der vorliegenden Studie festgestellte lockere, aber signifikante Zusammenhang zwischen dem belastungsinduzierten tPSA-Anstieg und der Kreatininkonzentration im Serum war vor dem Hintergrund der bisherigen Befunde nicht zu erwarten. Der Niere wird nur ein geringer Einfluss auf die PSA-Konzentration im Serum zugeschrieben (PRICE et al 2001). fPSA wird auf Grund seiner geringen molekularen Masse glomerulär filtriert (BRUUN et al. 2004). Allerdings beträgt der Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA nur ca. 15% (CHRISTENSSON et al. 1993). Verschiedene Studien zeigen, dass renale Erkrankungen das PSA nicht beeinflussen (HARPER et al. 1995, MORTON et al 1995, ARIK et al. 1996, POLENAKOVIC et al. 1997). Lediglich in einer Studie konnten erhöhte fPSA-Werte bei normalen tPSA-Werten bei Hämodialyse-Patienten nachgewiesen werden (DOUVILLE et al. 1998). Aufgrund der Daten der vorliegenden Studie muss zumindest ein geringer Einfluss grenzwertiger oder leicht erhöhter Kreatininkonzentrationen auf das belastungsinduzierte PSA-Verhalten angenommen werden.



### 6.3 Methodenkritik

Einige Probanden mussten die Blutentnahmen nach 24, 48 und 72 Stunden beim Hausarzt durchführen lassen. Sie bekamen eine Zentrifuge vom Institut zur Verfügung gestellt und wurden in den Umgang mit den Blutproben eingewiesen (Zeitpunkt des Zentrifugierens und weitere Aufbewahrung). Allerdings sind Fehler bei der Behandlung der Blutproben seitens der Patienten nicht auszuschließen. Besonders im Hinblick auf die geringe Probandenzahl ist die strikte Einhaltung des der Studie zugrunde liegenden Untersuchungsablaufs wichtig. Nicht alle PSA-Werte konnten volumenkorrigiert werden, da von jenen Probanden, bei denen die Blutentnahmen beim Hausarzt durchgeführt wurden, keine Hämatokrit- und Hämoglobinwerte vorlagen.

Die Ermittlung der adäquaten Belastungsintensität erfolgte aus den anamnestischen Daten, so dass während der einstündigen Belastung geringere Veränderungen nach oben oder unten vorgenommen werden mussten. Im Mittel entsprach die Intensität gesundheitssportlichen Aktivitäten. Die Intensität der Laufbandbelastung war vergleichsweise leicht niedriger als jene der Fahrradbelastung. Es ist nicht bekannt, inwieweit die Belastungsintensität die Freisetzung von PSA aus der Prostata in die Blutbahn beeinflusst.

Die Anzahl von 21 Probanden ist möglicherweise zu gering, um generalisierende Aussagen treffen zu können. Die strengen Einschlusskriterien (u.a. komplette urologische Untersuchung einschließlich Prostatabiopsie ohne Hinweis auf Prostatakarzinom, PSA > 4 ng/ml, Prostatavolumen > 25 ml), sowie die aufwendigen Belastungsprotokolle und mehrfachen Fahrten zur Untersuchung erschwerten die Probandenrekrutierung und begrenzten die Probandenzahl.

## 6.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass körperliche Aktivität die PSA-Konzentration im Blut bei älteren Personen mit benigner Prostatahyperplasie und einem PSA-Ausgangswert von  $> 4$  ng/ml erhöhen kann, wobei insbesondere das freie PSA ansteigt. Fahrradbelastungen führen infolge der zusätzlichen mechanischen Irritation durch den Sattel zum größten Anstieg mit durchschnittlich 25%. Nach 48 Stunden ist der Ausgangswert wieder erreicht, in Einzelfällen aber erst später. Daraus leitet sich die praktische Konsequenz ab, PSA-Bestimmungen insbesondere zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten, unter standardisierten Bedingungen durchzuführen. Unter Berücksichtigung einer totalen Variabilität von bis zu 10% für die vorliegenden Studienbedingungen (PRICE et al. 2001, SÖLÉTORMOS et al. 2005) sollte für mehrere Tage, aber mindestens 24 Stunden, vor einer beabsichtigten PSA-Bestimmung Sportabstinenz erfolgen, insbesondere sollte Fahrradfahren vermieden werden.

Die in der Einleitung formulierten Hypothesen können wie folgt beantwortet werden:

1. Die Hypothese, dass Fahrradfahren bei älteren Männern mit einem PSA  $> 4$  ng/ml und einer benignen Prostatahyperplasie zu einem weiteren passageren Anstieg von PSA im Serum führt, kann bejaht werden.
2. Die Hypothese, der belastungsinduzierte PSA-Anstieg sei für mehrere Tage nachweisbar, trifft nur auf einzelne Fälle zu.
3. Die Hypothese, Laufbandbelastungen führten zu keinem Anstieg von PSA, ist abzulehnen.
4. Die Hypothese, das Prostatavolumen beeinflusse den belastungsbedingten Anstieg von PSA, ist abzulehnen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E** Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 22, 573-574, 1970
2. **Agha AH, Schechter E, Roy JB, Culkin DJ** Prostate specific antigen is metabolized in the liver. *J Urol* 155, 1332-1335, 1996
3. **Aliasgari M, Soleimani M, Hosseini Moghaddam SM** The effect of acute urinary retention on serum prostate-specific antigen level. *Urol J* 2, 89-92, 2005
4. **Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team** Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360, 1310-1319, 2009
5. **Arik N, Adam B, Akpolat T, Haşil K, Tabak S** Serum tumour markers in renal failure. *Int Urol Nephrol* 28, 601-604, 1996
6. **Banfi G, Pontillo M, Dolci A, Roi GS** Prostate-specific antigen is not increased in young men by ultraendurance sport performances. *Clin Chem* 43, 1465-1466, 1997
7. **Barry MJ** Prostate-Specific-Antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 344, 1373-1377, 2001
8. **Björk T, Bjartell A, Abrahamsson PA, Hulkko S, di Sant'Agnese A, Lilja H** Alpha 1-antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 43, 427-434, 1994

9. **Björk T, Ljungberg B, Piironen T, Abrahamsson PA, Pettersson K, Cockett AT, Lilja H** Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum. *Urology* 51, 57-62, 1998
10. **Borg G** Physical performance and perceived exertion. Gleerup, Lund: *Studia Psychologia et Paedagogica Invest XI* 1962
11. **Bossens MM, Van Straalen JP, De Reijke TM, Kurth KH, Sanders GT** Kinetics of prostate-specific antigen after manipulation of the prostate. *Eur J Cancer* 31A, 682-685, 1995
12. **Brändle E, Hautmann O, Bachem M, Kleinschmidt K, Gottfried HW, Grünert A, Hautmann RE** Serum half-life time determination of free and total prostate-specific antigen following radical prostatectomy - a critical assessment. *Urology* 53, 722-730, 1999
13. **Brawer MK** How to use prostate-specific antigen in the early detection or screening for prostatic carcinoma. *CA Cancer J Clin* 45, 148-164, 1995
14. **Bruun L, Ekberg H, Björk T, Lilja H, Håglund P, Christensson A** Rapid elimination by glomerular filtration of free prostate specific antigen and human kallikrein 2 after renal transplantation. *J Urol* 171, 1432-1435, 2004
15. **Cevik I, Türkeri LN, Ozveri H, Ilker Y, Akdaş A** Short-term effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen levels. A prospective study. *Eur Urol* 29, 403-406, 1996
16. **Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H** Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 150, 100-105, 1993

17. **Christensson A, Laurell CB, Lilja H** Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 194, 755-763, 1990
18. **Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE** The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 148, 83-86, 1992
19. **Clements R** Prostate specific antigen: an opinion on its value to the radiologist. *Eur Radiol* 9, 529-535, 1999
20. **Clements J, Mukhtar A** Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 78, 1536-1539, 1994
21. **Collins GN, Martin PJ, Wynn-Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH** The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol* 157, 1744-1747, 1997
22. **Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, Gomella LG, Austenfeld M, Stone NN, Miles BJ, et al.** The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 267, 2227-2228, 1992
23. **Dill DB, Costill DL** Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 37, 247-248, 1974
24. **Dixon SC, Knopf KB, Figg WD** The control of prostate-specific antigen expression and gene regulation by pharmacological agents. *Pharmacol Rev* 53, 73-91, 2001
25. **Douville P, Tiberi M** Effect of terminal renal failure on the ratio of free to total prostate-specific antigen. *Tumour Biol* 19, 113-117, 1998

26. **Frymann RJ, Nuttall MC, Carter PG** Case report: endurance cycle ride associated with a significant rise in PSA. *Int Urol Nephrol* 38, 161-162, 2006
27. **Glenski WJ, Klee GG, Bergstralh EJ, Oesterling JE** Prostate-specific antigen: establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *Prostate* 21, 99-110, 1992
28. **Gregorakis AK, Malovrouvas D, Stefanakis S, Petraki K, Scorilas A** Free/Total PSA (F/T ratio) kinetics in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Clin Chim Acta* 357, 196-201, 2005
29. **Gutman AB, Gutman EB** An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 17, 473-478, 1938
30. **Harper L, McIntyre CW, MacDougall IC, Meyer P, Raine AE, Baker LR** Prostate-specific antigen levels in patients receiving long-term dialysis. *Br J Urol* 76, 482-483, 1995
31. **Hautmann R, Huland H** *Urologie*, Springer Verlag ISBN 3-540-67407-1, 2001
32. **Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, Westphal J, Engelmann UH, Moul JW** The influence of ejaculation on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 157, 209-211, 1997
33. **Herrmann M, Scharhag J, Sand-Hill M, Kindermann W, Herrmann W** Long-distance mountain biking does not disturb the measurement of total, free or complexed prostate-specific antigen in healthy men. *Clin Chem Lab Med* 42, 347-349, 2004
34. **Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ** Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 50, 239-243, 1997

35. **Husserl FE** Marked elevation of prostate-specific antigen after prolonged prostatic trauma. *Ann Intern Med* 119, 956, 1993
36. **Igawa M, Urakami S, Shiina H, Ishibe T, Shirane T, Usui T, Chodak GW** Immunohistochemical evaluation of proliferating cell nuclear antigen, prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin in human prostate cancer. *Br J Urol* 77, 107-112, 1996
37. **Jocham D, Miller K** *Praxis der Urologie*, Thieme Verlag ISBN 3-13-111902-0
38. **Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Stamey TA** Serum prostate-specific antigen and the biologic progression of prostate cancer. *Urology* 46, 65-70, 1995
39. **Kilic S, Yalcinkaya S, Guntekin E, Kukul E, Deger N, Sevuk M** Determination of the site of metabolism of total, free, and complexed prostate-specific antigen. *Urology* 52, 470-473, 1998
40. **Kindermann W** Anaerobe Schwelle. *Dtsch Z Sportmed* 55, 161-162, 2004
41. **Kirkali Z, Kirkali G, Esen A** Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. *Eur Urol* 27, 292-294, 1995
42. **Kratz A, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Sluss PM, Chun KY, Flood JG, Lee-Lewandrowski E** Effect of marathon running on total and free serum prostate-specific antigen concentrations. *Arch Pathol Lab Med* 127, 345-348, 2003
43. **Laurell CB** Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal Biochem* 15, 45-52, 1966
44. **Laurell CB** The use of electroimmunoassay for determining specific proteins as a supplement to agarose gel electrophoresis. *J Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol)* 6, 22-26, 1975

45. **Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Roux F, Coulange C** Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. *Urology* 54, 857-861, 1999
46. **Lepor H, Wang B, Shapiro E** Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. *Urology* 44, 199-205, 1994
47. **Leventhal EK, Rozanski TA, Morey AF, Rhoil V** The effects of exercise and activity on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 150, 893-894, 1993
48. **Lilja H** A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 76, 1899-1903, 1985
49. **Lilja H** Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. *World J Urol* 11, 188-191, 1993
50. **Lilja H, Bjork T, Abramsson P, Stenman UH, Shaw N, Dowell B, Oesterling J, Petterson K, Piironen T, Lövgren T** Improved separation between normals, benign prostatic hyperplasia (BPH) and carcinoma of the prostate (CAP) by measuring free (f), complexed (c) and total concentrations (t) of prostate specific antigen (PSA). *J Urol*, 151 (Suppl), 400A, 1994
51. **Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lövgren T** Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 37, 1618-1625, 1991
52. **Lilja H, Cockett AT, Abrahamsson PA** Prostate specific antigen predominantly forms a complex with alpha 1-antichymotrypsin in blood. Implications for procedures to measure prostate specific antigen in serum. *Cancer* 70, 230-234, 1992
53. **Lippi G, Corgnati A, Salvagno G, Schena F, Franchini M, Guidi G** Total and free PSA serum concentrations are not influenced by extensive physical exercise and bicycle riding. *Int J Sports Med* 26, 79-81, 2005



54. **Loch T** Computergestützter transrektaler Ultraschall (C-TRUS) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 43, 1377-1384, 2004
55. **Loch T, Eppelmann U, Lehmann J, Wullich B, Loch A, Stöckle M** Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: random sextant versus biopsies of sonomorphologically suspicious lesions. *World J Urol* 22, 357-360, 2004
56. **Luboldt HJ, Peck KD, Oberpenning F, Schmid HP, Semjonow A** Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. *Urology* 61, 1177-1780, 2003
57. **Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, et al.** Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 46, 187-194, 1995
58. **Lundwall A, Lilja H** Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 214, 317-322, 1987
59. **Lynn NN, Collins GN, O'Reilly PH** Prostatic manipulation has a minimal effect on complexed prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 86, 65-67, 2000
60. **McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, Lilja H, Oesterling JE** Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology* 45, 729-744, 1995
61. **McNeal JE** Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 49, 347-357, 1968
62. **Michel S, Collomb-Clerc E, Geourjon C, Charrier JP, Passagot J, Courty Y, Deléage G, Jolivet-Reynaud C** Selective recognition of enzymatically active prostate-specific antigen (PSA) by anti-PSA monoclonal antibodies. *J Mol Recognit* 18, 225-235, 2005

63. **Morton JJ, Howe SF, Lowell JA, Stratta RJ, Taylor RJ** Influence of end-stage renal disease and renal transplantation on serum prostate-specific antigen. *Br J Urol* 75, 498-501, 1995
64. **Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL** Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 154, 407-413, 1995
65. **Netto NR Jr, Apuzzo F, de Andrade E, Srulzon GB, Cortado PL, Lima ML** The effects of ejaculation on serum prostate specific antigen. *J Urol* 155, 1329-1331, 1996
66. **Oelke M, Höfner K, Jonas U, Laval KU, Tunn U** Terminologie und Diagnostik des benignen Prostatasyndroms. *Dtsch Arztebl* 104, 2261-2267, 2007
67. **Oesterling JE** Prostate Specific Antigen: its role in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Cancer* 75, 1795-1804, 1995
68. **Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM** Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 20, 671-680, 1993
69. **Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM** Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270, 860-864, 1993
70. **Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ** Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 42, 276-282, 1993
71. **Oremek GM, Seiffert UB** Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from the prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem* 42, 691-695, 1996

72. **Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW, Catalona WJ** Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol* 157, 195-198, 1997
73. **Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ.** The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol* 159, 1234-1237, 1998
74. **Otto A, Bär J, Birkenmeier G** Prostate-specific antigen forms complexes with human alpha 2-macroglobulin and binds to the alpha 2-macroglobulin receptor/LDL receptor-related protein. *J Urol* 159, 297-303, 1998
75. **Papotti M, Paties C, Peveri V, Moscuza L, Bussolati G** Immunocytochemical detection of prostate-specific antigen (PSA) in skin adnexal and breast tissues and tumors. *Basic Appl Histochem* 33, 25-29, 1989
76. **Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM** A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 40, 2428-2432, 1980
77. **Partin AW, Piantadosi S, Subong EN, Kelly CA, Hortopan S, Chan DW, Wolfert RL, Rittenhouse HG, Carter HB** Clearance rate of serum-free and total PSA following radical retropubic prostatectomy. *Prostate* 29 (Suppl.7), 35-39, 1996
78. **Partin AW, Oesterling JE** The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 152, 1358-1368, 1994
79. **Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW** Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol* 162, 293-306, 1999

80. **Polenakovic M, Sikole A, Dzikova S, Polenakovic B, Gelev S** Acquired renal cystic disease and tumor markers in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 20, 96-100, 1997
81. **Pratley RE, Hagberg JM, Dengel DR, Rogus EM, Muller DC, Goldberg AP** Aerobic exercise training-induced reductions in abdominal fat and glucose-stimulated insulin responses in middle-aged and older men. *J Am Geriatr Soc* 48, 1055-1061, 2000
82. **Price CP, Allard J, Davies G, Dawnay A, Duffy MJ, France M, Mandarino G, Ward AM, Patel B, Sibley P, Sturgeon C** Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 38, 188-216, 2001
83. **Pruthi RS** The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 86, 652-658, 2000
84. **Rana A and Chrisholm GD** He sold his bike for a low prostate specific antigen. *J Urol* 151, 700, 1994
85. **Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, Pettersson K, Goepel M, Tscholl R** Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the specificity for detecting prostate cancer in patients with prostatism and intermediate PSA levels. *Br J Urol* 81, 532-538, 1998
86. **Resim S, Cek M, Gürbüz ZG, Fazlıođlu A, Cařkurlu T, Uras AR, Sevin G** Serum PSA and age-specific reference ranges in patients with prostatism symptoms. *Int Urol Nephrol* 31, 221-228, 1999
87. **Reuter P** Springer Klinisches Wörterbuch 2007/2008, ISBN 3-540-34601-5, 2007
88. **Richardson TD, Wojno KJ, Liang LW, Giacherio DA, England BG, Henricks WH, Schork A, Oesterling JE** Half-life determination of serum free prostate-

specific antigen following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 48 (6A Suppl), 40-44, 1996

89. **Riegman PH, Vlietstra RJ, Suurmeijer L, Cleutjens CB, Trapman J** Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics* 14, 6-11, 1992
90. **Robert Koch Institut** Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends, ISBN 978-3-89606-182-9, Februar 2008
91. **Robert Koch Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt** Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 36 Prostataerkrankungen, ISBN 978-3-89606-177-5, Januar 2007
92. **Safford HR, Crawford ED, Mackenzie SH, Capriola M** The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 156, 103-105, 1996
93. **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Mänttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators** Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360, 1320-1328, 2009
94. **Simak R, Madersbacher S, Zhang ZF, Maier U** The impact of ejaculation on serum prostate specific antigen. *J Urol* 150, 895-897, 1993
95. **Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van Poppel H** Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 51, 1342-1351, 2005
96. **Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N** Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of

adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol 141, 1076-1083, 1989

97. **Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 317, 909-916, 1987
98. **Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P** Prostate-specific antigen. Semin Cancer Biol 9, 83-93, 1999
99. **Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P, Wu P** The clinical importance of free prostate-specific antigen (PSA). Curr Opin Urol 8, 393-399, 1998
100. **Stenner J, Holthaus K, Mackenzie SH, Crawford ED** The effect of ejaculation on prostate-specific antigen in a prostate cancer-screening population. Urology 51, 455-459, 1998
101. **Swain RA, Montalto N, Ross D** The effect of long-distance cycling on the prostate-specific antigen level. Arch Fam Med 6, 500-502, 1997
102. **Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE** Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. Urology 47, 511-516, 1996
103. **Ulman C, Buyukyazi G, Taneli F, Uyanik BS** Recreational and master athletic activity does not affect free and total prostate-specific antigen levels but lowers the free-to-total prostate-specific antigen ratio. J Int Med Res 32, 583-589, 2004
104. **Urhausen A, Kindermann W** Trainingsempfehlungen im Gesundheitssport und Klassifikation der Sportarten. In: Kindermann W, Dickhuth HH, Niess A, Röcker K, Urhausen A (Hrsg). Sportkardiologie S.67-94, Steinkopff, Darmstadt 2007

105. **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM** Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 17, 159-163, 1979
106. **Wang TJ, Hill TM, Sokoloff RL, Frankenne F, Rittenhouse HG, Wolfert RL** Dual monoclonal antibody immunoassay for free prostate-specific antigen. Prostate 28, 10-16, 1996
107. **Weidner W, Anderson RU** Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. Int J Antimicrob Agents 31 (Suppl 1), 91-95, 2008
108. **Yu H, Diamandis EP** Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. J Urol 153, 1004-1008, 1995
109. **Yu H, Diamandis EP** Prostate-specific antigen in milk of lactating women. Clin Chem 41, 54-58, 1995
110. **Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ** Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. Clin Biochem 27, 75-79, 1994
111. **Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ** Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol 147, 810-814, 1992

## 8 Anhang

### 8.1 Anhang I: Wichtige Abkürzungen

$\alpha_2$ M	Alpha <sub>2</sub> -Makroglobulin
ACT	Alpha <sub>1</sub> -Antichymotrypsin
BMI	Body-Mass-Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
cm	Zentimeter
cPSA	komplexiertes PSA
dl	Deziliter
DRE	digital rectal examination
EKG	Elektrokardiogramm
fPSA	freies PSA
FS	einstündige Fahrradergometerbelastung im Sitzen
h	Stunde
hGK-1	human glandular kallikrein = KLK 2
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
km	Kilometer
KLK 1	Gewebekallikrein
KLK 2	Drüsenkallikrein
l	Liter
LB	einstündige Laufbandbelastung
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n	Anzahl
ng	Nanogramm
p	Signifikanzniveau
p	'p = Minuten Pause, h p = Stunden Pause nach Belastungsende
PAP	prostatic acid phosphatase
pH	pH-Wert
PMP	paramagnetische Partikel
PSA	Prostata-spezifisches Antigen



r	Korrelationskoeffizient
tPSA	totales PSA
RIEP	Rocket Immunoelectrophoresis
RLU	relative Lichteinheit
W	Watt

## 8.2 Anhang II: Tabellen

### Ergebnisse für plasmavolumenkorrigierte Werte

Anzahl der Probanden mit tPSA-Anstieg	FS: 19 (einmal 0,0 ng/ml, einmal -0,1 ng/ml) LB: 15
Anstieg des tPSA im Vergleich zum Ruhe-tPSA	FS: $p < 0,001$ LB: $p < 0,001$ Untergruppe FS: $p < 0,001$
Durchschnittlicher maximaler tPSA-Anstieg	FS: $1,6 \pm 1,6$ ng/ml (21%) LB: $1,2 \pm 0,7$ ng/ml (14%) Untergruppe FS: $1,7 \pm 1,8$ ng/ml (20%)
	Der Unterschied für den Anstieg von tPSA zwischen Fahrrad- und Laufbandbelastung ist nicht signifikant.
Spannweite des tPSA-Anstiegs	FS: -0,1 - 7,2 ng/ml LB: 0,1 - 2,4 ng/ml Untergruppe FS: -0,1 - 7,2 ng/ml
Ab wann ist kein signifikanter Unterschied zum Ausgangs-tPSA mehr nachweisbar?	FS: nach 48 h LB: $p < 0,001$ nach 120 min Untergruppe FS: nach 48 h
Anstieg des fPSA im Vergleich zum Ruhe-fPSA	FS: $p < 0,001$ LB: $p < 0,001$ Untergruppe FS: $p < 0,05$
Durchschnittlicher maximaler fPSA-Anstieg	FS: $1,0 \pm 1,2$ ng/ml (83%) LB: $0,6 \pm 0,5$ ng/ml (46%) Untergruppe FS: $1,0 \pm 1,3$ ng/ml (77%)
	Der Unterschied für den Anstieg von fPSA zwischen Fahrrad- und Laufbandbelastung ist nicht signifikant.
Anstieg des cPSA im Vergleich zum Ruhe-cPSA	FS: $p < 0,001$ LB: $p < 0,05$ Untergruppe FS: $p < 0,001$
Durchschnittlicher maximaler cPSA-Anstieg	FS: $0,6 \pm 0,5$ ng/ml (9%) LB: $0,3 \pm 0,3$ ng/ml (4%) Untergruppe FS: $0,6 \pm 0,5$ (8%)

	Unterschied Anstieg cPSA zwischen Fahrrad- (Gesamt- und Untergruppe) und Laufbandbelastung: $p < 0,05$
Zusammenhang zwischen Ausgangs-tPSA und maximalem tPSA-Anstieg	FS: $p = 0,359$ , $r = 0,211$ LB: $p = 0,164$ , $r = 0,379$ Untergruppe FS: $p = 0,358$ , $r = 0,255$
Zusammenhang zwischen Ausgangs-tPSA und maximalem tPSA	FS: $p < 0,001$ , $r = 0,909$ LB: $p < 0,001$ , $r = 0,989$ Untergruppe FS: $p < 0,001$ , $r = 0,903$
Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und maximalem tPSA-Anstieg	FS: $p = 0,699$ , $r = 0,092$ LB: $p < 0,05$ , $r = 0,576$ Untergruppe FS: $p = 0,948$ , $r = 0,019$
Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und maximalem t-PSA	FS: $p = 0,543$ , $r = -0,144$ LB: $p = 0,739$ , $r = 0,098$ Untergruppe FS: $p = 0,937$ , $r = -0,234$

**Tabelle 19: Ergebnisse bei der Berechnung mit plasmavolumenkorrigierten Werten**  
**FS = einstündige Fahrradergometerbelastung im Sitzen**  
**LB = einstündige Laufbandbelastung**

## tPSA-Verlauf

	<b>Gesamtgruppe (Fahrrad)</b>	<b>Untergruppe (Fahrrad und Laufband)</b>
Ruhe	7,7 ± 3,0	8,4 ± 3,2
15 min	9,4 ± 3,8	10,3 ± 4,1
60 min	9,1 ± 3,9	10,0 ± 4,2
120 min	9,0 ± 3,7	9,7 ± 3,9
180 min	8,7 ± 3,6	9,7 ± 3,7
24 h	8,2 ± 3,5	9,1 ± 3,7
48 h	8,0 ± 3,6	8,8 ± 3,8
72 h	7,8 ± 3,3	8,5 ± 3,6
7.Tag	7,9 ± 3,7	8,7 ± 3,8
Laufband 15 min		9,5 ± 4,5
Laufband 60 min		9,1 ± 4,0
Laufband 120 min		9,4 ± 3,8

**Tabelle 20: tPSA-Verlauf in ng/ml, Mittelwerte und Standardabweichung**

	<b>Gesamtgruppe (Fahrrad)</b>	<b>Untergruppe (Fahrrad und Laufband)</b>
Ruhe	7,7 ± 3,0	8,4 ± 3,2
15 min	8,9 ± 3,5	9,7 ± 3,8
60 min	9,0 ± 3,7	9,7 ± 4,0
120 min	9,1 ± 3,7	9,8 ± 4,0
180 min	8,9 ± 3,6	9,8 ± 3,8
24 h	8,3 ± 3,2	9,3 ± 3,7
48 h	8,4 ± 3,2	9,4 ± 3,8
72 h	8,2 ± 3,1	9,2 ± 3,7
7.Tag	8,2 ± 3,7	8,7 ± 4,1
Laufband 15 min		9,7 ± 4,4
Laufband 60 min		9,5 ± 4,1
Laufband 120 min		10,1 ± 4,1

**Tabelle 21: tPSA-Verlauf in ng/ml der plasmavolumenkorrigierten Werte, Mittelwerte und Standardabweichung**

## fPSA-Verlauf

	<b>Gesamtgruppe (Fahrrad)</b>	<b>Untergruppe (Fahrrad und Laufband)</b>
Ruhe	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,7
15 min	2,1 ± 1,5	2,2 ± 1,7
60 min	2,1 ± 1,6	2,2 ± 1,9
120 min	2,0 ± 1,5	2,1 ± 1,7
180 min	1,8 ± 1,3	2,0 ± 1,6
24 h	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,9
48 h	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,8
72 h	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,8
7.Tag	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,8
Laufband 15 min		1,8 ± 1,0
Laufband 60 min		1,7 ± 1,0
Laufband 120 min		1,9 ± 1,0

**Tabelle 22: fPSA-Verlauf in ng/ml, Mittelwerte und Standardabweichung**

	<b>Gesamtgruppe (Fahrrad)</b>	<b>Untergruppe (Fahrrad und Laufband)</b>
Ruhe	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,7
15 min	2,0 ± 1,3	2,1 ± 1,6
60 min	2,0 ± 1,5	2,1 ± 1,8
120 min	2,0 ± 1,5	2,1 ± 1,7
180 min	1,9 ± 1,3	2,0 ± 1,6
24 h	1,5 ± 0,9	1,6 ± 1,1
48 h	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,9
72 h	1,4 ± 0,8	1,6 ± 1,1
7.Tag	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,8
Laufband 15 min		1,8 ± 1,1
Laufband 60 min		1,7 ± 1,0
Laufband 120 min		2,0 ± 1,1

**Tabelle 23: fPSA-Verlauf in ng/ml für plasmavolumenkorrigierte Werte, Mittelwerte und Standardabweichung**

## cPSA-Verlauf

	<b>Gesamtgruppe (Fahrrad)</b>	<b>Untergruppe (Fahrrad und Laufband)</b>
Ruhe	6,5 ± 2,8	7,2 ± 2,9
15 min	7,0 ± 3,0	7,8 ± 3,1
60 min	6,7 ± 2,9	7,5 ± 3,0
120 min	6,9 ± 2,8	7,5 ± 2,8
180 min	6,8 ± 2,8	7,6 ± 2,8
24 h	7,0 ± 3,1	7,8 ± 3,2
48 h	6,9 ± 3,1	7,7 ± 3,3
72 h	6,7 ± 3,0	7,4 ± 3,2
7.Tag	6,8 ± 3,3	7,5 ± 3,4
Laufband 15 min		7,4 ± 3,4
Laufband 60 min		7,3 ± 3,3
Laufband 120 min		7,3 ± 3,0

**Tabelle 24: cPSA-Verlauf in ng/ml, Mittelwerte und Standardabweichung**

	<b>Gesamtgruppe (Fahrrad)</b>	<b>Untergruppe (Fahrrad und Laufband)</b>
Ruhe	6,5 ± 2,8	7,2 ± 2,9
15 min	6,7 ± 2,8	7,4 ± 2,9
60 min	6,7 ± 2,7	7,3 ± 2,9
120 min	6,9 ± 2,9	7,5 ± 3,0
180 min	6,9 ± 2,8	7,7 ± 3,0
24 h	7,0 ± 2,7	7,8 ± 3,1
48 h	7,0 ± 2,5	7,8 ± 2,9
72 h	6,9 ± 2,5	7,6 ± 3,0
7.Tag	7,0 ± 3,4	7,5 ± 3,7
Laufband 15 min		7,6 ± 3,4
Laufband 60 min		7,6 ± 3,3
Laufband 120 min		8,0 ± 3,3

**Tabelle 25: cPSA-Verlauf in ng/ml für plasmavolumenkorrigierte Werte, Mittelwerte und Standardabweichung**

## 9 Danksagungen

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Prof. Dr. Wilfried Kindermann für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit und der Durchführung der Studie. Ich danke ihm darüber hinaus für die Beratung bei der Erstellung dieser Arbeit und eine angenehme Zusammenarbeit.

Außerdem möchte ich PD Dr. Tillmann Loch, Oberarzt an der Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie in Homburg und Chefarzt der Klinik für Urologie am Diakonissenkrankenhaus in Flensburg, für die urologische Untersuchung und Vermittlung der Patienten danken. Ebenso bedanke ich mich bei Prof. Dr. Michael Stöckle, Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes und bei Prof. Dr. Wolfgang Herrmann und PD Dr. Markus Herrmann vom Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes für die Zusammenarbeit.

Besonders danke ich auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Sport- und Präventivmedizin für ihre Unterstützung bei Probandenrekrutierung und der Durchführung der Untersuchungen und Tests.

Danken möchte ich auch allen Patienten, ohne deren Teilnahme diese Studie gar nicht erst hätte durchgeführt werden können.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der ganzen Zeit geduldig unterstützt haben. Ein besonderes Dankeschön geht dabei an Anne Krieg, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

## 10 Lebenslauf

**Name:** Lehmann  
**Vorname:** Verena Susanne  
**Anschrift:** Sulzbachstr. 53  
66111 Saarbrücken  
**Geburtsdatum:** 2. August 1981  
**Geburtsort:** Bad Reichenhall  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch  
**Familienstand:** ledig

### **Bildungsweg:**

#### Schulbildung:

1987-1991 Grundschule Piding  
1991-1997 Karls gymnasium Bad Reichenhall  
1997-1998 Canford School, Wimborne, England  
1998-2000 Karls gymnasium Bad Reichenhall  
2000 Abitur

September 2000 – Juni 2001 Au-Pair-Aufenthalt in  
Frankreich

#### Studium:

WS 2001/02 - WS 2009/10 Zahnmedizin studium an  
der Universität des Saarlandes  
davon WS 2003/04 und SS 2004 beurlaubt  
2002 Naturwissenschaftliche Vorprüfung  
2006 Zahnärztliche Vorprüfung