

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des Zentrums für Operative Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Hofmann

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

**Die Verbesserung der Prostatakarzinomfrüherkennung durch
Transrektale Ultraschallgesteuerte Mehrfachbiopsie mit neuer
Sondengeometrie**

sowie

**Schmerzreduktion bzw. Elimination bei Transrektaler
Ultraschallgesteuerter Mehrfachbiopsie durch Bilaterale
Lokalanästhetische Nervenblockade**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Jost Heinrich Wilhelm Weber
aus Marburg

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

am: 28.05.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Rolf von Knobloch

Korreferent: Prof. Dr. Rainer Hofmann

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
1 Einleitung	4
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	4
1.2 Morphologie des Prostatakarzinoms	6
1.2.1 Zonale Gliederung der Prostata	7
1.2.1.1 Zentrale Zone	7
1.2.1.2 Transitionalzone	8
1.2.1.3 Periphere Zone	8
1.2.2 Aufbau des Prostataepithels	8
1.2.3 Die Atypische Adenomatöse Hyperplasie	10
1.2.4 Phänotypen des Prostatakarzinoms	10
1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms	11
1.3.1 Digital-rektale Untersuchung	11
1.3.2 Das Prostataspezifische Antigen	12
1.3.2.1 Historischer Überblick	12
1.3.2.2 PSA-Wert Erhöhung	13
1.3.2.3 PSA-Wert Erniedrigung	14
1.3.2.4 Gesamt PSA-Wert	14
1.3.2.5 PSA-Dichte (PSAD)	15
1.3.2.6 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit	16
1.3.2.7 Ratio freies/Gesamt-PSA	16
1.3.2.8 Komplextiertes PSA (c-PSA)	17

1.3.2.9 Altersadjustiertes PSA	19
1.3.2.10 PSA Schwellenwert	19
1.3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)	20
1.3.4 Die Prostatabiopsie	21
2 Verbesserung der Prostatakarzinomfrüherkennung durch Transrektale Ultraschallgesteuerte Mehrfachbiopsie mit neuer Sondengeometrie (Teil 1)	23
2.1 Fragestellung und Zielsetzung	23
2.2 Material und Methoden (Teil 1)	24
2.2.1 Prostatastanzbiopsie unter Verwendung einer Vaginalsonde mit Side-Firing-Führungshilfe	28
2.4 Ergebnisse (Teil 1)	36
2.5 Diskussion (Teil 1)	41
2.5.1 Anzahl der Stanzproben	46
2.5.2 Stanzproben aus der peripheren Zone	47
2.5.3 Übergangszonenbiopsie	47

3 Schmerzreduktion bei TRUS-gesteuerter Mehrfachbiopsie durch Bilaterale Lokalanästhetische Nervenblockade (Teil 2)	51
3.1 Fragestellung und Zielsetzung	51
3.2 Material und Methoden (Teil 2)	52
3.3 Ergebnisse (Teil 2)	51
3.4 Diskussion (Teil 2)	54
4 Zusammenfassung	60
4.1 Deutsche Zusammenfassung	60
4.2 Englische Zusammenfassung	61
5 Anhang	63
5.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	62
5.2 Literaturverzeichnis	64
5.3 Abkürzungsverzeichnis	74
5.4 Verzeichnis der akademische Lehrer	75
5.5 Ehrenwörtliche Erklärung	76
5.6 Lebenslauf	77
5.7 Danksagung	79

1 Einleitung

Diese Arbeit beinhaltet zwei Teile und beschäftigt sich im Teil 1 mit der Verbesserung der Prostatakarzinomdiagnostik durch die Mehrfachbiopsie der Prostata unter Verwendung einer Vaginalsonde mit entsprechender Sondengeometrie. Teil 2 untersucht die bilaterale lokalanästhetische Nervenblockade im Rahmen der sonografisch gesteuerten transrektalen Prostatabiopsie.

Kapitel 1 der Arbeit liefert einen allgemeinen Überblick über das Prostatakarzinom, wobei Kapitel 2 und Kapitel 3 die Fragestellung der Arbeit präzisieren.

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit ca. 31.500 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste maligne Tumorerkrankung beim Mann. Es rückt in den westlichen Industriestaaten nach dem Bronchialkarzinom an Rang zwei der zum Tode führenden Karzinomerkrankungen. Unter Berücksichtigung der statistischen Erhebung der American Cancer Society, wurden in den USA für das Jahr 2002 189.000 Prostatakarzinomneuerkrankungen erwartet, wobei die erwartete Zahl für das Bronchialkarzinom bei 90.000 lag. Den Berechnungen zufolge lag die Sterbezahl am Prostatakarzinom bei 30.200, verglichen mit 89.200 für das Bronchialkarzinom.

Ende der achtziger Jahre wurde eine deutliche Steigerung der Inzidenz des Prostatakarzinoms beobachtet. Lag zwischen 1975 und 1985 in den USA eine Inzidenz des Prostatakarzinoms von 2,3 % vor, so stieg diese in dem Zeitraum von 1985 bis 1989 auf eine Zahl von durchschnittlich 6 % jährlich. Ein drastischer Inzidenzanstieg wurde in dem Zeitraum von 1989 bis 1992 beschrieben, wo ein Wert von 18,9 % jährlich vorlag. Als Erklärung für diese Zahlen wurde die Entwicklung des PSA-Screenings, Verbesserungen im transrektalen Ultraschall

und Fortschritte in der Biopsietechnik angeführt [19, 92]. Ob eine positive Korrelation zwischen der Durchführung des PSA-Screenings und einem Rückgang der Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms seit Mitte der 90er Jahre besteht, ist nach Aussagen und Untersuchungen von Perron et al. eher unwahrscheinlich und konnte in deren Studie nicht nachgewiesen werden [71]. Im Gegensatz zu Perron et al. zeigten Horninger et al. eine positive Korrelation bezüglich des intensiven Prostata-Screening und einem Rückgang der Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms. In Tirol/Österreich wurde ab 1993 jedem Mann im Alter von 40 bis 79 Jahren eine kostenlose PSA-Wert-Bestimmung angeboten. Beginnend mit der Bestimmung des Gesamt-PSA-Wertes, wurde 1995 die Bestimmung des freien PSA (f-PSA) und 2001 die des komplexierten PSA (c-PSA) hinzugefügt. Eine digito-rektale Untersuchung fand nicht statt. Von 1993 bis 2000 zeigte sich in Tirol ein signifikant größerer Rückgang der Mortalitätsrate als im restlichen Österreich. Der Unterschied zwischen den erwarteten und beobachteten Todesfällen durch Prostatakarzinom in Tirol betrug 1998 22 Fälle (42 % Rückgang), 1999 18 (33 % Rückgang) und 25 Fälle in 2000 (44 % Rückgang) [43].

Bezüglich der Inzidenzrate des Prostatakarzinoms finden sich erhebliche geografische Unterschiede, wobei die Inzidenzrate in westlichen Industriestaaten höher als in Entwicklungsländern ist. Innerhalb Europas lässt sich ein Nord-Süd Gefälle beschreiben. Skandinavien weist hier die höchsten Inzidenz- und Mortalitätsraten auf. Ferner ist auffällig, dass asiatische Länder wie z.B. China oder Japan weltweit die niedrigste Inzidenz von Prostatakarzinomen aufweisen [44]. Innerhalb der ethnischen Gruppen in den USA variiert die Inzidenz des Prostatakarzinoms ebenfalls deutlich. Afro-Amerikaner haben die höchsten Inzidenzraten, Amerikaner asiatischer Abstammung die niedrigsten Inzidenzraten [44, 81].

Ca. 75% der Männer die an einem Prostatakarzinom erkranken, sind über 65 Jahre alt. Seit Beginn der 70er Jahre ist es zu einem Anstieg der Neuerkrankungsrate in der Gruppe der 50 bis 59jährigen Männer gekommen. Die

Inzidenzrate hat sich in den Jahren von 1973 bis 1989 für dieses Patientenkollektiv verdoppelt (35/100.000 auf 70/100.000). Auch ein Rückgang der Inzidenzrate, wie sie allgemein seit 1992 beschrieben wird, trifft auf diese Altersgruppe nicht zu. Vielmehr lässt sich ein leichter Anstieg nachweisen, wobei die Inzidenzrate bei 1,9% liegt [59].

In Deutschland verstirbt derzeit jeder dritte Patient an seinem Prostatakarzinom [54,55] bezogen auf Rate der Neuerkrankungen pro Jahr, verglichen mit den USA, wo jährlich jeder sechste Mann seinem Karzinomleiden erliegt [55].

Für das Prostatakarzinom gilt, dass ein kurativer Therapieansatz bei Früherkennung des Tumors grundsätzlich möglich ist. Demnach soll einer suffizienten Diagnostik größte Bedeutung beigemessen werden.

1.2 Morphologie des Prostatakarzinoms

In kaum einem anderen Organ entstehen im Laufe eines Menschenlebens so viele Karzinome wie in der Prostata.

Letztendlich ist die Pathogenese des Prostatakarzinoms bis heute immer noch nicht in allen Einzelheiten geklärt, was mitunter an dem komplexen Aufbau der Prostata liegt. Die Prostata drüse besteht aus mehreren anatomischen Zonen und funktionell unterschiedlichen Kompartimenten, in denen durch hormonelle Einflüsse unterschiedliche Formen eines gestörten Wachstums in Gang gesetzt werden [3]. Zur Veranschaulichung soll zuerst ein Überblick über die normale Anatomie und Histologie der Prostata gegeben werden.

1.2.1 Zonale Gliederung der Prostata

Drei unterschiedliche anatomische Regionen der Prostata wurden zuerst von McNeal 1989 beschrieben [57]. Dabei stehen die verschiedenen Regionen in unmittelbarer Beziehung zur prostatichen Harnröhre.

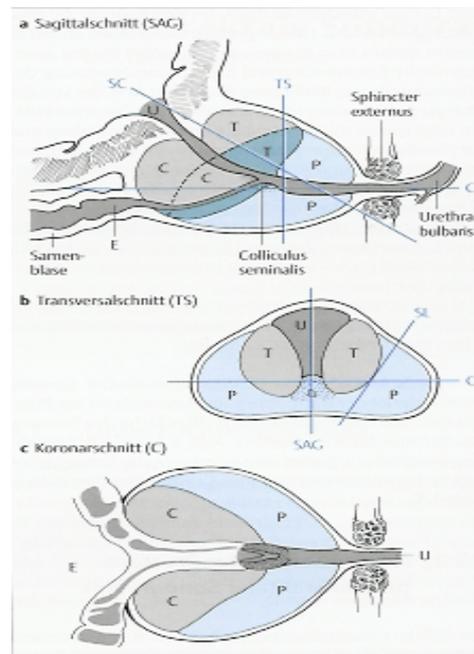


Abbildung 1: Zonale Gliederung der Prostata nach McNeal 1991 aus Jocham D, Miller K. Praxis der Urologie, 2. Auflage 2003: 100

1.2.1.1 Zentrale Zone

Anteilmäßig macht die zentrale Zone ca. 25 % des glandulären Prostataparenchyms aus, wobei nur ungefähr 5 % der Prostatakarzinome sowie

10 % der prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN) in diesem Bereich entstehen. Die zentrale Zone ist konusförmig zwischen Blasenaustritt, Ductus ejaculatoricus und proximalem Urethrasegment gelegen. Klinisch ist sie stumm.

1.2.1.2 Transitionalzone

Die Transitionalzone (T-Zone) ist größtenteils anterozentral der Urethra gelegen. Sie ist überwiegend Entstehungsort der benignen Prostatahyperplasie (BPH). 20 % aller Prostatakarzinome nehmen hier ihren Ursprung und entsprechen überwiegend inzidentellen Prostatakarzinomen.

1.2.1.3 Periphere Zone

Mit ca. 70 % bildet die periphere Zone den Hauptanteil der Prostata-drüse des jungen Mannes. Sie umfasst die Hinter- und Seitenlappen, den Apex und legt sich hufeisenförmig um die T-Zone.

Sie ist Hauptentstehungsort der Prostatakarzinome und PIN (70 – 80 %), weshalb stanziobiopsische Proben hauptsächlich Gewebe aus der peripheren Zone enthalten sollten.

1.2.2 Aufbau des Prostataepithels

Das Prostataepithel besteht aus 3 unterschiedlichen Zelltypen:

- das androgenabhängige, stark Androgenrezeptor (AR) exprimierende Sekretorische Epithel
- die androgenunabhängige **Basalzelle**
- der disseminiert im Prostataepithel vorkommende neuroendokrine Zelltyp.

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) findet man ausschließlich im sekretorischen Zelltyp, welches nach allgemeiner Auffassung den Entstehungsort des Prostatakarzinoms darstellt [97]. Die Basalzelle besitzt das größte Differenzierungspotential. Sämtliche Zelltypen des Prostataepithels entstehen über intermediäre Differenzierungsformen aus den Basalzellen [5].

Das Wachstum der Prostatakarzinomzelle wird durch Androgene stimuliert. Das biologisch wirksamste ist das Testosteron, welches zu 95 % in den Hoden und zu 5 % in der Nebennierenrinde (NNR) gebildet wird. Dabei synthetisiert die NNR zum größten Teil das biologisch inaktivere Dehydroepiandrosteron.

Die Basalzellschicht exprimiert das für den Androgenstoffwechsel wichtige Enzym 5- α -Reduktase, welches 25-Hydro-Testosteron in der Prostatazelle in das biologisch hochaktive 1,25-Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt. DHT bindet schließlich an den Androgenrezeptor.

Der androgene Einfluss als wichtiger Kofaktor bei der Entstehung des Prostatakarzinoms ist unumstritten, auch wenn ein direkter kausaler Zusammenhang kontrovers diskutiert wird. So entwickeln vor Eintritt der Pubertät kastrierte Männer kein Prostatakarzinom [37].

Bonkhoff und Remberger entwickelten das sogenannte Stammzellmodell [3], welches das Prostataepithel in zwei funktionelle Kompartimente unterteilt. So wird das androgenabhängige Differenzierungskompartiment beschrieben, welches dem sekretorischen Epithel entspricht. Das zweite Kompartiment wird von der androgenunabhängigen Basalzellschicht gebildet, welche Androgenrezeptoren ausbildet. Das Stammzellmodell spricht hierbei von dem Proliferationskompartiment. Unter Berücksichtigung des Stammzellmodells von Bonkhoff et al. entsteht das Prostatakarzinom nicht aus dem sekretorischen Epithel, sondern aus transformierten Stammzellen in der Basalzellschicht, welche exokrine Eigenschaften entwickeln und eine Basalmembran ähnliche Matrix

bilden, die einen Weg durch die Grundsubstanz ebnen [7,10,11]. Die Ausbildung einer Basalmembran ist demnach Voraussetzung für eine Stromainvasion und begünstigt die Invasions- und Metastasierungspotenz eines Prostatakarzinoms [9].

1.2.3 Die Atypische Adenomatöse Hyperplasie (AAH)

Die Atypische Adenomatöse Hyperplasie (AAH) entspricht einer mikroglandulären Hyperplasie der Prostata Drüsen. Sie lässt sich nur schwer von einem hochdifferenzierten Prostatakarzinom unterscheiden und entsteht stets innerhalb oder in Assoziation mit einer benignen glandulären Hyperplasie. Dabei ist die Transitionalzone Hauptlokalisation der AAH, weshalb sie in 20 % der Fälle im TUR-Material und nur selten in der Prostatastanzbiopsie zu finden ist (<1 %).

1.2.4 Phänotypen des Prostatakarzinoms

Beim Prostatakarzinom werden zwei Phänotypen unterschieden, wobei der eine Phänotyp aus exokrin differenzierten Tumorzellen besteht, welche Ähnlichkeiten mit dem sekretorischen Zelltyp aufweisen. Der andere Phänotyp zeigt eine neuroendokrine Differenzierung (NE). Quantitativ bedeutsam ist der NE-Phänotyp nur in ca. 10 % aller PCA [8]. Der NE-Differenzierung wird jedoch eine große Bedeutung als prognostischer Faktor nach Radikaler Prostatektomie und nach Strahlentherapie unterstellt, was große Studien beweisen konnten [96,38]. So befindet sich die endokrine Tumorzelle in der G₀-Phase des Zellzyklus und dürfte somit resistenter gegenüber Radio- bzw. Chemotherapie sein [8].

Die wichtigste Bedeutung der NE-Differenzierung im Prostatakarzinom liegt in der Androgenresistenz des NE-Phänotyps. Den endokrin differenzierten Tumorzellen fehlt der Androgenrezeptor, was diese somit androgen-insensitiv macht [6]. Exokrine Tumorzellen exprimieren, selbst im klinisch androgen-insensitiven Tumorstadium, den Androgenrezeptor. Somit ergibt sich die

paradoxe Situation, dass androgen-insensitive Prostatakarzinome sowohl den Androgenrezeptor aufweisen, als auch Enzyme bilden, um das biologisch aktive DHT intrazellulär akkumulieren zu können, was durch eine Überexpression der 5- α -Reduktase Isoenzyme 1 und 2 gezeigt werden konnte [4].

1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Nicht selten verursacht das Prostatakarzinom erst sehr spät Symptome, wobei es im lokal weit fortgeschrittenen Stadium zu Miktionsbeschwerden ähnlich denen der Benigen Prostatahyperplasie kommen kann. Dabei basiert die Diagnostik des Prostatakarzinoms auf der Digito-rektalen Untersuchung (DRU), auf der Bestimmung des Prostata Spezifischen Antigens (PSA) sowie auf der Transrektalen Ultraschalluntersuchung der Prostata (TRUS).

1.3.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU ist eine einfache, schonende und kostengünstige Untersuchung, die im Rahmen einer körperlichen Untersuchung bei Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom, ebenso aber bei Patienten mit bestehenden Miktionsproblemen die Grundlage zur Früherkennung des Prostatakarzinoms darstellt und auf welche nicht verzichtet werden sollte. Abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, kann durch diese Methode bei suspektem Tastbefund ein Prostatakarzinom in bis zu 50 % der Fälle diagnostiziert werden. Untersucht wird die Prostata dabei auf Größe, Konsistenz, Form und Oberflächenbeschaffenheit. Die Rektumschleimhaut kann auf Ihre Verschieblichkeit überprüft werden. In der Regel tastet sich das Prostatakarzinom als derbe bis holzarte Induration bei mitunter höckeriger Oberflächenbeschaffenheit. Die Sensitivität der DRU wurde in prospektiven Studien mit 60-92 %, die Spezifität mit 48-89 % angegeben.

Wie bereits erwähnt, ist die Detektion eines Prostatakarzinoms durch die DRU zum einen untersucherabhängig, zum anderen entziehen sich vor allem kleinvolumige Tumoren und solche der Transitionalzone im Frühstadium der DRU, da diese nur den dorsalen, kapselnahen Anteil der Prostata erreicht.

1.3.2 Das Prostataspezifische Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen (PSA) hat wie kein anderer Tumormarker die Diagnose, Behandlung und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms revolutioniert [13,29]. Das PSA wird im Rahmen der Prostatakarzinomdiagnostik bereits seit mehr als 25 Jahren eingesetzt, wobei ca. 75 % der asymptomatischen Prostatakarzinome PSA-basiert diagnostiziert werden [46].

Das Prostata spezifische Antigen (PSA) ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 34.000 Dalton, welche zur Kallikrein-Genfamilie gehört.

Gebildet wird dieses Enzym in den Epithelzellen der Prostata sowie in den periurethralen Drüsen. Es kommt in hoher Konzentration in der Seminalflüssigkeit vor.

Zu den physiologischen Aufgaben des PSA gehört die Verflüssigung des koagulierten Seminalplasmas nach Ejakulation durch Proteolyse der gelformenden Proteine Seminogelin I und II.

1.3.2.1 Historischer Überblick zum PSA

1960 gelangen Ablin und Flocks die Isolierung des Antigens aus Gewebsextrakten der Prostata. Ca. 18 Jahre später beschrieben Li und Beling die elektrophoretischen Eigenschaften der Substanz als p30-Protein und entwickelten ein Verfahren zur Isolierung des Enzyms, welches als spätere Standardmethode eingesetzt wurde.

Wang et al. konnten 1979 die Immunpräzipitation eines Antigens aus einem Pool aus normalem, hypertrophem und malignem Prostatagewebe beschreiben. Der Begriff des PSA entstand.

Ein Jahr später gelangen Papsidero et al. der PSA-Nachweis bei Männern mit Prostatakarzinom. 1980 entwickelten Kuriyama et al. ein Enzymimmunoassay aus Kaninchen Anti-IgG-Antikörpern zur PSA-Bestimmung. Außerdem gelang dieser Arbeitsgruppe der Nachweis der PSA-Sezernierung durch Prostatakarzinomzellen.

1986 erhielt die Firma Hybritech die Zulassung für ein PSA-Assay als quantitatives Bestimmungsverfahren zur Verlaufsbeobachtung von Prostatakarzinomen nach Therapie.

Schließlich erhielt das PSA im Jahre 2000 die offizielle Anerkennung als Tumormarker in der Krebsfrüherkennung.

1.3.2.2 PSA-Wert Erhöhung

Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die eine Erhöhung des PSA-Wertes hervorrufen können. Deshalb kommt der Interpretation des erhöhten PSA-Wertes eine besondere Bedeutung zu.

Radfahren führt zu einer Erhöhung des Wertes um das 1,5-fache, ein Transrektaler Ultraschall erhöht den PSA-Wert um das 2-fache. Eine Transurethrale Prostataadenomresektion führt hingegen zu einer 55-fachen Erhöhung des PSA-Wertes. Die digitorektale Untersuchung der Prostata hat jedoch lediglich einen marginalen Anstieg des PSA-Wertes zur Folge.

1.3.2.3 PSA-Wert Erniedrigung

Nur wenige Faktoren sind in der Lage, den PSA-Wert zu erniedrigen. Hierzu gehören vor allem Substanzen wie Finasterid (5 α -Reduktase Hemmer) oder LH-RH-Analoga, demzufolge natürlich auch die Entfernung des hormonproduzierenden Gewebes bei der Kastration.

Auch eine falsche Lagerung der Blutproben kann durch Adsorptionsprozesse zu einem Sinken des PSA-Wertes führen.

1.3.2.4 Gesamt PSA-Wert

Der prozentuale Anteil der männlichen Bevölkerung mit einem PSA-Wert unter 4 ng/ml liegt bei 80 – 85 %. Bei 10 – 15 % der Männer wird man einen PSA-Wert von 4 – 10 ng/ml ermitteln. Bei ca. 2 – 5 % liegt der PSA-Wert jenseits einer Serumkonzentration von 10 ng/ml.

Nach neueren Erkenntnissen liegt die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom bei einer PSA-Serumkonzentration < 4 ng/ml zu entdecken bei 15 %, wobei den Untersuchungen ein unauffälliger digitorektaler Tastbefund vorausgegangen ist [18]. Hierzu untersuchten Thompson et al. 9459 Patienten. In diesem Kollektiv fanden sich 2950 Patienten, bei denen bisher keine PSA-Wert Erhöhung > 4,0 ng/ml gemessen wurde. Ferner fielen diese Patienten durch einen unauffälligen digitorektalen Tastbefund auf. Bei 449 Patienten konnten Thompson et al. nach Stanzbiopsie der Prostata ein Karzinomwachstum diagnostizieren (15,2 %) [39, 95]. Bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml liegt die Detektionsrate für Prostatakarzinom bereits bei 25 %, bei Werten über 10 ng /ml bei 33 – 50 %. Nach erfolgter Prostatektomie bei Patienten mit einer PSA Serumkonzentration von < 4 ng/ml waren die Karzinome in etwa 80 % der Fälle organbegrenzt [18], d. h. pT2 Karzinome. Bei einer Serumkonzentration zwischen 4 – 10 ng/ml fand sich in 70 % der Fälle organbegrenzt Tumorwachstum, bei Werten über 10 ng/ml nur noch 50 % [13]. Neuere Überlegungen zielen auf eine Absenkung des

Referenzbereiches auf einen Schwellenwert zwischen 2 – 3 ng/ml hin, da somit eine höhere Rate an pT2 Tumoren mit einer höheren Heilungschance diagnostiziert werden könnten. Statistisch gesehen bedeutet dies, dass etwa jeder 4. Mann der Risikogruppe Prostatakarzinom zugeordnet werden und ggfs. einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden muss. Vor allem bei jungen Patienten sowie Männern mit positiver Familienanamnese erscheint eine Absenkung des Schwellenwertes sinnvoll.

1.3.2.5 PSA-Dichte (PSAD)

PSA-Dichte (PSAD) [ng/ml Prostatagewebe] = PSA gesamt [ng/ml]/Prostatavolumen [ml]

Die Rationale der PSA-Dichte ist die positive Relation von Serum-PSA und Prostatavolumen einerseits und der deutlichere Anstieg des PSA pro Gramm Karzinomgewebe im Vergleich zum gleichen Volumen benignen Gewebes andererseits [39]. Die Benigne Prostathyperplasie der Transitionalzone ist vorwiegend die Ursache der prostatistischen Vergrößerung. Die PSA-Dichte errechnet sich aus der Division der Serum-PSA-Konzentration durch das Prostatavolumen. Benson et al. beschrieben einen Schwellenwert von 0,15 ng/ml PSA/g Prostatagewebe [2], wodurch eine erhöhte Detektionsrate für Prostatakarzinom innerhalb des PSA-Gesamtbereiches < 10 ng/ml dokumentiert werden konnte. Jedoch ist bei der Bestimmung der PSA-Dichte zu beachten, dass die Ermittlung des Prostatavolumens von der Erfahrung des Untersuchers im transrektalen Ultraschall (TRUS) abhängt. Desweiteren bestehen Unterschiede im Verhältnis des PSA-produzierenden Prostataepithels zum nicht PSA-produzierenden Stroma, welches in der TRUS nicht erfasst wird [68].

1.3.2.6 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit erfasst den PSA-Verlauf pro Zeiteinheit. Carter et al. gelangen es aufzuzeigen, dass bereits ein PSA-Anstieg von 0,75 ng/ml pro Jahr eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 90 % für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms hatte [16]. Trotz Relativierung dieser Ergebnisse durch andere Autoren [73, 87] gilt als plausibel, dass bei einem Anstiegswert von 0,75 ng/ml in 60 % der Fälle trotz asuspekten digitorektalen Untersuchungsbefundes ein Karzinom nachgewiesen werden kann. Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wird durch 3 Messungen des Serumspiegels über einen Zeitraum von 2 Jahren ermittelt. Vor allem sollte die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit als Verlaufparameter fungieren. D'Amico et al. untersuchten bei 8669 Patienten mit Prostatakarzinom sowie Z.n. Radikaler Prostatektomie (5918), bzw. Radiatio (2751) den Zusammenhang zwischen der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und der Prostatakarzinom spezifischen Mortalität, wobei er herausarbeiten konnte, dass eine Anstiegsgeschwindigkeit von $> 2\text{ng/ml/Jahr}$ mit einer schlechten Prognose des Karzinoms einhergeht [25].

1.3.2.7 Ratio freies/Gesamt-PSA

PSA-Ratio = freies PSA / gesamt-PSA

Die Bestimmung der Ratio freies/gesamt PSA stellt eine Alternative dar, um die Spezifität des prostataspezifischen Antigen zu erhöhen. Es ist erwiesen, dass Patienten mit einem Prostatakarzinom eine niedrigere Ratio freies/gesamt PSA aufweisen [49,91].

10 – 30 % des Serum-PSA liegen in der Blutbahn als nicht gebundener Anteil vor. Der gebundene Anteil ist mit 70 – 90 % weitaus häufiger. Der gebundene PSA-Anteil ist mit dem Protein – 1 Antichymotrypsin (ACT) komplexiert, wobei klinisch irrelevante Mengen an Serinproteaseinhibitoren (-1 Antitrypsin und

Protein C Inhibitor) gebunden sind [82]. Eine weitere Fraktion ist an einem ACT ähnlichen Proteaseinhibitor (-2 Makroglobulin, A2M) gebunden und besitzt kein immunologisch erkennbares Epitop.

Zur Berechnung der Ratio freies/gesamt-PSA dividiert man das freie PSA (ng/ml) durch das gesamt-PSA (ng/ml) und multipliziert mit 100 %. Die Bestimmung beider Fraktionen mit identischen Assays ist für eine korrekte Durchführung dieser Methode obligat.

In einer prospektiv durchgeführten Studie konnten Catalona et al. bei einer f/t-PSA-Ratio von < 25 % eine Detektionsrate von 95 % bei negativer digitorektaler Untersuchung und einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml aufweisen [17]. Hierbei verringerte sich die Zahl der biopsierten Männer um 20 %. Bei einer Ratio von 22 % f/tPSA reduziert sich jedoch die Sensitivität auf 90 % bei einer Erhöhung der Spezifität auf 29 % [13]. Der optimale cut-off Wert, bei dem eine Erhöhung der Spezifität erreicht werden kann, wird in der Literatur diskutiert, wobei Angaben zwischen 10 und 33 % bei einem PSA-Fenster zwischen 2,6 und 30 ng/ml gemacht werden [22, 76]. Ab einem cut-off von 15 % können bis zu 30 % der Biopsien vermieden werden, dabei werden 15 bis 20 % der Prostatakarzinome mit einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml ohne Tastbefund übersehen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von fPSA (2,5 Std.) könnten sich aus präanalytischer Sicht jedoch Probleme bezüglich der Logistik bei breiter Anwendung ergeben.

1.3.2.8 Komplextiertes PSA (cPSA)

Unter dem Oberbegriff „Gesamt-PSA“ verbirgt sich eine komplexe, in der Zusammensetzung heterogene Mischung aus gebundenen und freien molekularen PSA-Formen. Hierbei stellt komplexiertes PSA (cPSA) den Hauptanteil des Gesamt-PSA. Der größte Anteil des cPSA besteht wiederum zu ca. 98 % aus in 1/1 molarem Verhältnis kovalent an α 1-Antichymotripsin gebundenem PSA (ACT-PSA).

Die alleinige Messung des cPSA stellt eine Weiterentwicklung der PSA-Diagnostik dar, wobei Rittenhouse et al. einen Test entwickelten, der eine genaue Messung des cPSA erlaubt [83].

Die Spezifität und Sensitivität von cPSA, sowie t-PSA, f-PSA und f/t-PSA wurde in vielen Studien miteinander verglichen, wobei die AUC („area under curve“) der ROC-Kurven („receiver operator curve“) berücksichtigt wurde [14].

Sokol et al konnten zeigen, dass die Spezifität der Karzinomerkenung bei Männern mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml bei cPSA verglichen mit Gesamt-PSA verbessert war, wobei bei einer Sensitivität von 95 % die Spezifität von 25 % vergleichbar war mit der Spezifität der Messung von Prozent-f-PSA. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Brawer et al. [88].

Die von einigen Autoren beschriebene Verbesserung der Serumdiagnostik durch die alleinige Bestimmung von cPSA wurde durch die Arbeit von Okihara et al. widerlegt, die in einer Untersuchung an 354 Männern keine signifikante Verbesserung gegenüber dem Gesamt-PSA feststellen konnte. Hierbei betrug die AUC 0,65 für cPSA verglichen zu 0,63 für Gesamt-PSA [65]. Einige Autoren sehen in der Möglichkeit der Bestimmung des cPSA dessen Überlegenheit gegenüber anderen PSA-Formen, was sich jedoch vor allem in einem Gesamt-PSA-Bereich größer 4 ng/ml nicht bestätigt hat. Die Quotienten cPSA zu Gesamt-PSA und

α_1 -Antichymotrypsin-PSA zu Gesamt-PSA sehen Lein et al. als mögliche Alternative zum Quotienten Freies PSA zu Gesamt-PSA, was jedoch immer die gleichzeitige Messung von zwei Analyten erfordern würde [50]. Auch eine alleinige Bestimmung des cPSA bei Gesamt-PSA-Werten < 4ng/ml kann bisher nicht ausgesprochen werden.

1.3.2.9 Altersadjustiertes PSA

Mit zunehmendem Alter und zunehmendem Prostatavolumen steigt die PSA-Serumkonzentration. So beträgt der PSA-Anstieg pro Lebensdekade ca. 1 ng/ml. Es finden sich z.B. in großen Untersuchungsgruppen bei Patienten zwischen 50 und 59 Jahren altersspezifische Werte zwischen 2 ng/ml und 5,2 ng/ml [99]. Das Prinzip des altersadjustierten PSA-Serumwertes soll die Sensitivität der Prostatakarzinomdetektion bei jungen Männern erhöhen, woraus sich auch in einem hohen prozentualen Anteil ein günstigeres pathologisches Tumorstadium ergibt. Andererseits erwartet man sich von einer erhöhten Spezifität einen Wegfall unnötiger Biopsien bei älteren Männern. Durch Evaluierung von 4600 Männern zeigte sich, dass altersadjustierte PSA-Werte bei Männern < 60 Jahre die Entdeckung zusätzlicher 18 % Prostatakarzinome ermöglicht hat [69]

1.3.2.10 PSA-Schwellenwert

Der PSA-Schwellenwert definiert sich im Rahmen einer Früherkennung anhand der Detektionsrate lokal begrenzter und somit kurabler Karzinome.

In der Literatur findet sich immer wieder die Diskussion um den PSA-Schwellenwert. So postuliert z.B. Carter einen Wert von 4 ng/ml [15], Labrie und Schröder hingegen prüfen, ob eine Senkung des Schwellenwertes auf 3 ng/ml einen Vorteil für die Prostatakarzinomfrüherkennung bedeuten würde. Labrie und Schröder fanden heraus, dass eine Schwellenwertsenkung zu einer Steigerung der Detektionsrate von 8 bis 23 % führt [48, 85]. Gleichzeitig erhöhte sich jedoch auch die Rate der nicht notwendigen Prostatabiopsien um 30 bis 50 %. Jedoch fehlen diesbezüglich aussagekräftige randomisierte Studien, so dass zur Beantwortung der Frage nach dem sinnvollsten Schwellenwert nur Computersimulationen herangezogen werden können.

1.3.3 Der Transrektale Ultraschall (TRUS)

Bei Karzinomverdacht wie auch zur Diagnostik bei Benigner Prostatahyperplasie ist die Transrektale Ultraschalldiagnostik (TRUS) ebenfalls ein einfaches, wenig invasives und kostengünstiges Instrumentarium. Verwendung finden hierbei in der Regel transrektale biplanare Ultraschallsonden mit hochauflösender Frequenz bei Werten von 5 - 7,5 MHz.

Prostatakarzinome stellen sich häufig als hypodense Areale verminderter Echogenität in der peripheren Zone der Prostata drüse dar, wobei solche Areale in der Regel nur 20 - 30 % Karzinomzellen enthalten. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, nicht nur Gewebeproben aus solch hypodensen Arealen zu entnehmen, da ansonsten mindestens 25 % der Prostatakarzinome nicht erfasst werden würden. Die TRUS findet vor allem ihre Vorteile in der sonografisch steuerbaren Prostatabiopsie sowie in der Volumetrie.

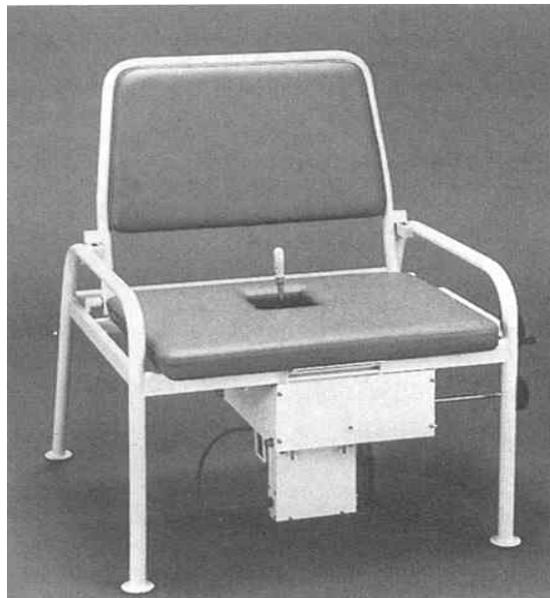


Abbildung 2: Transrektaler Sonografiestuhl nach Watanabe aus:
Jocham D, Miller K. Praxis der Urologie, 2. Auflage 2003

1.3.4 Die Prostatabiopsie

1930 wurde von Ferguson erstmals der Gedanke aufgegriffen, ein Prostatakarzinom zytologisch zu diagnostizieren. Ferguson führte eine Aspirationszytologie der Prostata zu diesem Zeitpunkt noch von transperineal durch. Immerhin gelang dadurch in 57 % der Fälle die Gewinnung von geeignetem Material. Franzén et al. arbeiteten an einer Weiterentwicklung dieser Art von Materialgewinnung und beschrieben erstmals 1960 die transrektale Aspirationszytologie der Prostata, wobei durch Erzeugung von Unterdruck über eine Feinnadel zytologisch verwertbares Material gewonnen wurde. Vor allem in Skandinavien war diese Methode der Materialgewinnung in der klinischen Praxis etabliert, da sich in diesen Ländern die Diagnose des Prostatakarzinoms fast ausschließlich auf den zytologischen Befund gestützt hat. Der geringe Durchmesser der Franzén-Feinbiopsienadel von 0,6 mm sowie die Fingerführung der Nadel galten zum einen als risiko-, und somit komplikationsarm, zum anderen konnten durch die digitale Führung der Nadel kleinste suspekte Knoten punktiert werden.

Wie die Aspirationszytologie der Prostata, so ist auch die Prostatastanzbiopsie ein komplikationsarmes Verfahren, um Material zur, in diesem Fall histologischen Aufarbeitung zu gewinnen. Komplikationen wie transurethrale Blutung, Prostatitis, perianale Blutung, Fieber, Sepsis wurden bei beiden Verfahren beschrieben. Ebenso gilt sowohl für die Feinnadelbiopsie, als auch für die Prostatastanzbiopsie eine hohe Sensitivität und Spezifität, wobei der Feinnadelbiopsie ein geringeres Risiko des Undergradings unterstellt wurde. Seit Etablierung der Transrektalen Ultraschallgesteuerten Prostatastanzbiopsie gilt die Aspirationszytologie als obsolet, da sie zum einen eines äußerst geübten Untersuchers sowie eines erfahrenen Zytologen bedarf, um verwertbare Ergebnisse zu liefern. Die transrektale Sonografiekontrolle gewährleistet eine hervorragende Präzision der Prostatabiopsie und ist aufgrund der Verwendung einer 18 Gauge 24 cm Feinnadel äußerst komplikationsarm. Des Weiteren ist die hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verantwortlich dafür, dass sich die

TRUS-gesteuerte Prostatastanzbiopsie gegenüber der Aspirationszytologie durchsetzen konnte.

2 Verbesserung der Prostatakarzinomfrüherkennung durch Transrektale Ultraschallgesteuerte Mehrfachbiopsie mit neuer Sondengeometrie (Teil 1)

2.1 Fragestellung und Zielsetzung

Die größten Heilungserfolge bei einer bösartigen Erkrankung der Prostata werden in einem Stadium der Krankheit erzielt, in dem organüberschreitendes Tumorstadium noch nicht stattgefunden hat. Ein auf das Organ begrenztes Tumorstadium kann häufig nicht durch rektale Palpation diagnostiziert werden. PSA-Screening kann zur Diagnose Prostatakarzinom führen, ohne dass ein suspekter Tastbefund vorliegen muss. Die transrektale, ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsie ist aktuell die Methode der Wahl, um eine Prostatakarzinomerkrankung sicher diagnostizieren zu können. Eine adäquate Biopsietechnik ist hierbei Voraussetzung für die Erkennung früher Prostatakarzinomstadien. Die akkurate Vordiagnostik ist Bedingung für ein optimales individualisiertes Therapieschema des Patienten.

Die so genannte transrektale, ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsie der Prostata stellte bislang den Gold-Standard zur Gewinnung von Prostatagewebe dar. Durch Entnahme von mehr als sechs Gewebeproben erhöht sich die Sensitivität der Methode [75,30].

Da über 70% der Karzinome in der peripheren Zone entstehen [59], wurden in der vorliegenden Arbeit nun primär mindestens 10 Proben aus der peripheren Zone von transrektal entnommen. In einer prospektiv randomisierten Studie haben wir die Detektionsraten von Prostatakarzinom nach 10 - fach Biopsie ausgewertet und mit der bisher durchgeführten Sextantenbiopsie verglichen. Um eine Aussage bezüglich Genauigkeit der Biopsie und optimaler Therapieplanung treffen zu können, wurde die histologische Aufarbeitung des Biopsiematerials sowie das endgültige Präparat nach Prostatektomie auf Abweichung bzw. Übereinstimmung von Tumorstadium und Gleason-Score verglichen. Im Rahmen

der transrektalen Sonografie und Prostatabiopsie wurde ausschließlich ein Vaginalscanner der Firma Toshiba Medical/Germany unter Zuhilfenahme einer Side-Firing Führungshilfe verwendet. Die Geometrie dieses Schallkopfes erlaubt eine zielgenaue Gewebeentnahme aus der Prostata in Transversalebene. Dies ist unserer Ansicht nach entscheidend für die guten Detektionsraten und soll in diesem Teil der Arbeit ebenfalls genauer betrachtet werden.

Wegen der Erweiterung des Biopsieverfahrens auf mehr als 6 Stanzproben, kann sich die körperliche Belastung sowie das Schmerzempfinden des Patienten erhöhen. Daraus resultiert die Notwendigkeit einer medikamentösen Schmerzreduktion. Wir haben uns daher im zweiten Teil der Arbeit mit diesem Problem befasst und möchten eine Methode vorstellen, die suffizient die Schmerzen der Prozedur eliminieren, bzw. auf ein erträgliches Maß reduzieren kann. Das von uns entwickelte Verfahren beinhaltet eine bilaterale lokalanästhetische Nervenblockade. Die Schmerzreduktion ist dabei unabhängig von der Anzahl der von uns entnommenen Stanzproben.

Zur Überprüfung der Effizienz unserer Methode wurde eine prospektiv randomisierte Studie durchgeführt.

2.2 Material und Methoden

In der Zeit von Februar 2000 bis September 2001 führten wir eine prospektive Studie an 159 Männern durch, bei denen Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand und die Indikation zur Prostatastanzbiopsie gegeben war. Einschlusskriterium für die Prostatastanzbiopsie waren entweder ein erhöhter Serum-PSA Wert von > 4 ng/ml, ein suspekter digitorektaler Tastbefund oder ein suspekter transrektaler Ultraschallbefund der Prostata. Patienten mit gestörtem mentalem Status oder der Unfähigkeit, auf gezielte Fragen adäquat zu antworten, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Ebenfalls wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, welche auf in den Untersuchungen

verwendeten Substanzen, allergische Reaktionen zeigten. Alle Patienten wurden ausführlich aufgeklärt und unterzeichneten eine Einwilligungserklärung.

Unser Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen (Gruppe 1: n=130; Gruppe 2: n=29) aufgefüllt. 130 Patienten erhielten eine Mehrfachbiopsie, das heißt mind. 10 Stanzbiopsien und wurden der Gruppe 1 zugeteilt. 29 Patienten erhielten zufällig während des gleichen Untersuchungszeitraumes eine Sextantenbiopsie und waren der zweiten Gruppe zugeordnet.

Die Mehrfachbiopsien sowie die Sextantenbiopsien wurden ausschließlich von denselben urologischen Untersuchern durchgeführt. Bei 85 Patienten (69%) der Gruppe 1 wurde zusätzlich die bilaterale lokalanästhetische Nervenblockade appliziert.

Für den transrektalen Ultraschall wurde eine Rekto-Vaginal-Sonde mit variablen 6-8 MHz (Fa. Toshiba Medical GmbH, Germany) verwendet. Das Prostatavolumen wurde über die transrektale Sonografie anhand der Elipsoidformel ermittelt.

Das standardisierte Verfahren der TRUS-gesteuerten Mehrfach-Prostatastanzbiopsie beinhaltet folgende Schritte:

- Lagerung des Patienten in Linksseitenlage
- transanale Injektion von 6 ml eines 2%igen Lidocaingels zur Lubrikation und Ultraschalltransmission.
- Präparation des 7,5 MHz Schallkopfes durch Anbringung der Side-fire Biopsieführungshilfe
- Bestimmung des Prostatavolumens durch transrektalen Ultraschall sowie sonografische transrektale Inspektion der Prostata
- transrektale bilaterale Applikation von je 5-10 ml einer 1%igen Articain-Lösung über eine 22 cm 22 Gauge Feinnadel (Chiba®-Nadel, OptiMed, Ettlingen, Germany)
posterolateral (Region des Neurovaskulären Bündels) an beide Seiten der Prostata bei 85 Patienten der Gruppe 1 (Abbildung 3, Bild B und C).
- nach angemessener Wartezeit (ca. 2-3 Minuten) Durchführung der transrektal

ultraschallgesteuerten 10-fach Biopsie (>5 Stanzproben pro Seitenlappen) über eine 18 Gauge 24 cm Biopsienadel der Firma Porgés, Frankreich. Hierbei wurde ausschließlich die periphere Zone berücksichtigt. Lediglich Patienten, welche sich bereits einer Wiederholungsbiopsie unterzogen, wurden zusätzlich weitere Proben aus der Transitionalzone der Prostata entnommen.

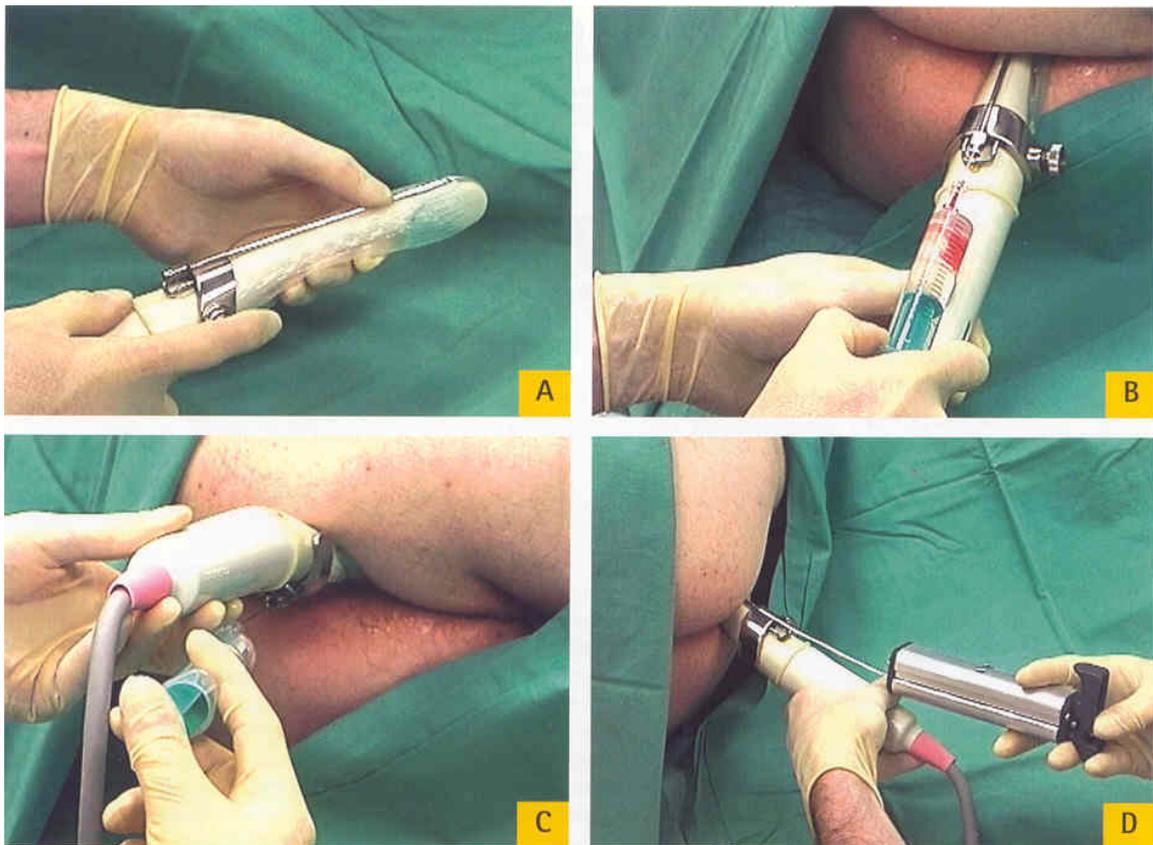


Abbildung 3: Standardisiertes Verfahren der periprostatichen Nervenblockade und TRUS-gesteuerten Prostatastanzbiopsie. a) Präparation des 7,5 MHz Schallkopfes mit Anbringung der Führungshilfe; b) +c) Injektion von 5-10 ml eines 1 % Lokalanästhetikum; d) 10-fach Biopsie der Prostata

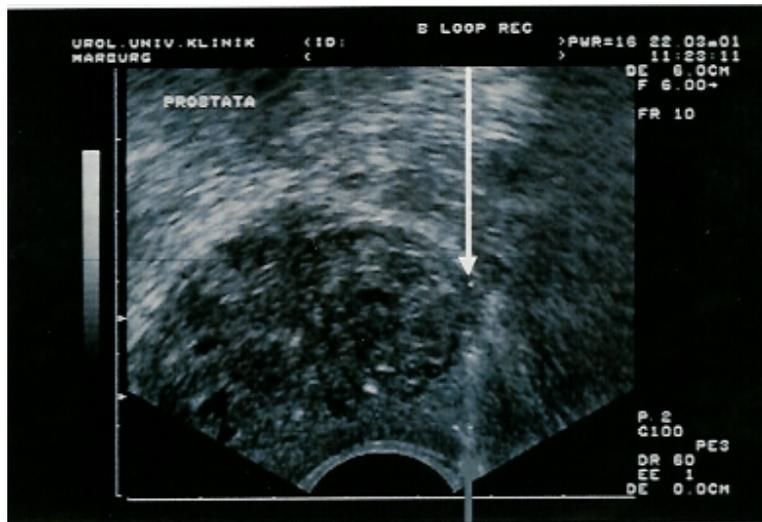


Abbildung 4: Sonografiebild der TRUS-gesteuerten paraprostatösen Injektion des Lokalanästhetikums posterolateral im Verlauf des neurovaskulären Bündels (Transversalebene)

Die Funktionsweise der Biopsiepistole beruht auf einer Federmechanik, wobei nach Betätigen des Auslösers an der Biopsiepistole die Biopsienadel durch Federspannung in das zu untersuchende Organ getrieben und ein Stanzzyylinder gewonnen wird.

Sämtliche Prostatastanzbiopsien wurden ambulant durchgeführt. Abgesehen von der fehlenden Applikation von Lokalanästhetikum zur Nervenblockade und einer maximalen Anzahl von 6 Stanzproben unterscheidet sich die Durchführung der Sextantenbiopsie nicht von der oben beschriebenen Methode der 10-fach-Biopsie.

Jeder Patient erhielt präinterventionem ein orales Antibiotikum (Ciprofloxacin 2 x 500mg) jeweils einen Tag vor Stanzprobe, am Tag der Gewebeentnahme sowie bis 3 Tage nach dem Eingriff. Die dem Patienten vor Stanzbiopsie entnommenen Laborparameter enthielten den Serum-PSA Wert sowie das Gerinnungslabor. Orale Antikoagulantien wurden mindestens 7 Tage vor Stanzbiopsie abgesetzt. Die Marcumareinnahme wurde durch eine Therapie mit subkutanem niedermolekularen Heparinen oder intravenösem (i.v.) Heparin ersetzt. Die i.v.

Heparinabgabe wurde 2 Stunden vor Biopsie abgesetzt. Jeder Patient wurde ausführlich über sämtliche Risiken des Eingriffes aufgeklärt. Ferner wurden Komplikationen bis 1 Woche nach Gewebeentnahme dokumentiert. Die Rate der Karzinomdiagnosen wurde für die gesamte Kohorte wie auch für jede Gruppe unabhängig voneinander ermittelt. Zusätzlich wurde die Summe der positiven Gewebeproben und Gleason-Score dokumentiert. Bei Patienten, welche einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, untersuchten wir das endgültige Organpräparat auf histologische Gemeinsamkeiten mit der korrespondierenden Gewebeprobe. Für die Berechnung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen beiden Biopsieprotokollen wurde der Student's t-Test und der Wilcoxon-Test angewandt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

2.2.1 Prostatastanzbiopsie unter Verwendung einer Vaginalsonde mit Side-Firing-Führungshilfe (Fa. Toshiba Medical Systems GmbH, Germany)

Wie bereits in Kapitel 4 der Einleitung erwähnt, konnte durch Einführung der TRUS-gesteuerten Prostatastanzbiopsie eine Erhöhung der Prostatakarzinom-Detektionsrate erzielt werden, so dass dieses Verfahren der Materialgewinnung allgemein etabliert ist.

Üblicherweise kommt in Deutschland im Rahmen der Ultraschalldiagnostik und Prostatabiopsie die neuere Generation der biplanaren Longitudinalscanner zur Anwendung.

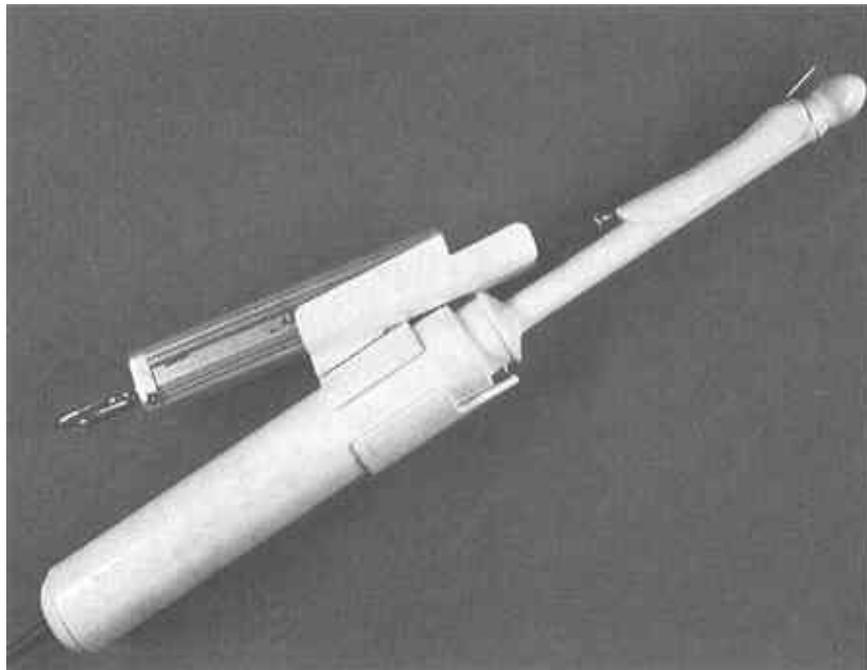


Abbildung 5: biplanarer Longitudinal-Scanner mit Führungshilfe und Stanzpistole (Fa. Kretz, Germany)



Abbildung 6 : biplanarer Longitudinalscanner (Fa. B+K Medical GmbH, Germany)

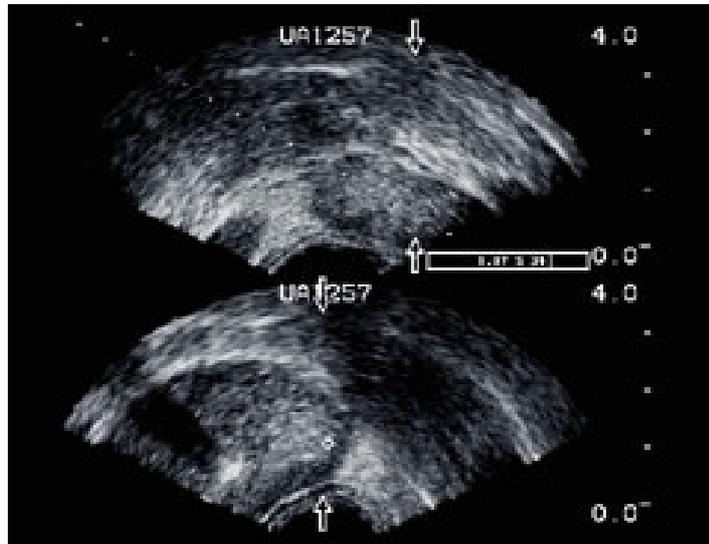


Abbildung 7: Transrektale Sonografie mit Punktionslinie in Longitudinalebene (biplanarer Longitudinalscanner, Fa. B+K Medical GmbH, Germany)

Wir verwendeten für den transrektalen Ultraschall eine Rekto-Vaginal-Sonde mit variablen 6 bis 8 MHz der Firma Toshiba Medical Systems GmbH. Zur Durchführung der transrektalen ultraschallgesteuerten Prostatabiopsie, wurde die Vaginalsonde zusätzlich mit einer reinen Side-Firing-Führungshilfe versehen.

Die Prostatastanzbiopsie wurde bei sonografischer Darstellung des Organs in der Transversalebene vorgenommen.

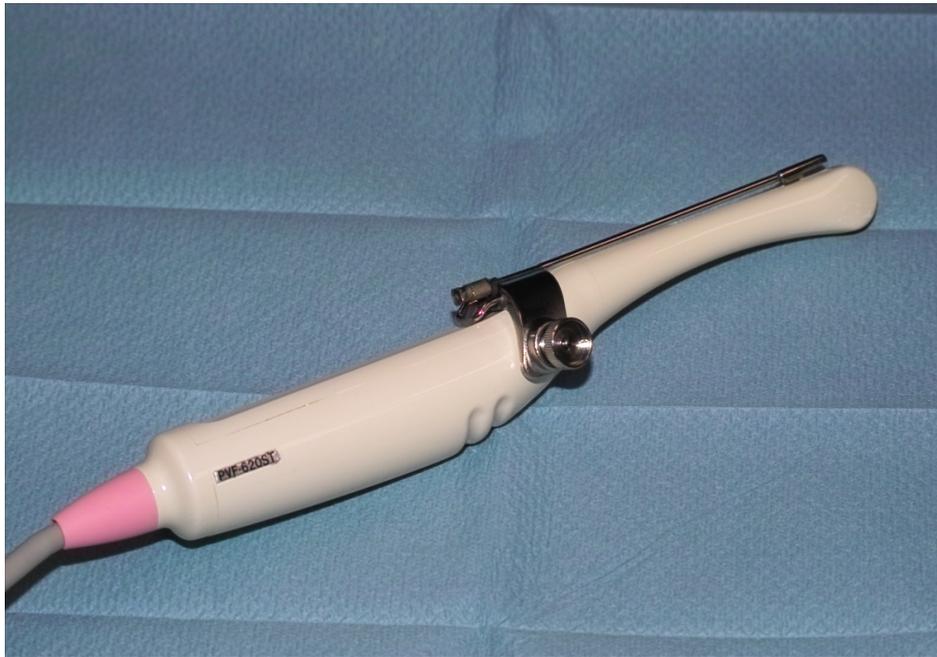


Abbildung 8 : Vaginalsonde mit gerader Side-Firing-Führungshilfe (Fa. Toshiba Medical GmbH, Germany)



Abbildung 9: Transrektale Sonografie der Prostata mit Vaginalscanner und Punktionslinie in Transversalebene (Fa. Toshiba Medicals, Germany)

Die korrekte anatomische Entnahmestelle der Biopsie innerhalb der Prostata ist von ungemeiner Bedeutung. Da, wie bereits erwähnt, mehr als 70 % der Prostatakarzinome aus der peripheren Zone hervorgehen, ist die Gewebeentnahme aus diesem Areal zwingend erforderlich.

Vor allem im Rahmen einer Erstbiopsie ist primär die periphere Zone der Prostata zu berücksichtigen.

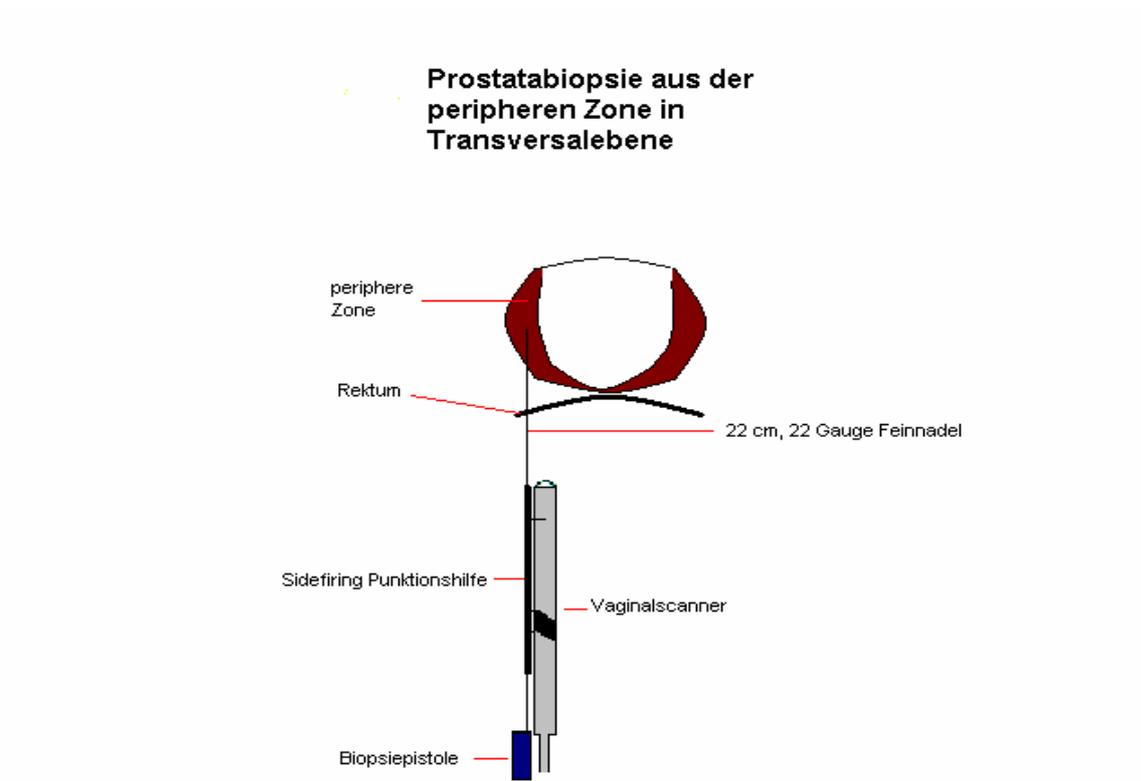


Abbildung 10: Schemazeichnung zur Gewebeentnahme aus der peripheren Zone der Prostata unter Zuhilfenahme einer Side-Firing Führungshilfe.

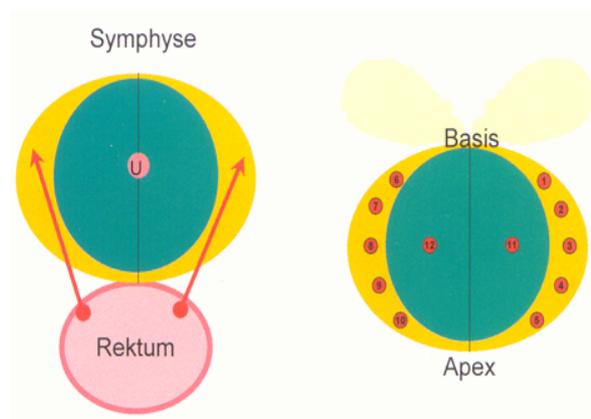


Abbildung 11: Schema für die Entnahmestellen der Prostatastanzylinder. Links (Transversalebene): Biopsiezylinder werden nur durch die periphere Zone der Prostata (orange) durch Side-Firing-Führungshilfe geführt. Rechts (Sagittalebene): Entnahmestelle der 10-fach Biopsie aus der peripheren Zone (orange). Bei Rebiopsie zusätzlich mind. 2 Gewebeprobe(n) aus der T-Zone (grün)

Durch die Anwendung des Vaginalscanners in Verbindung mit der Side-Firing-Führungshilfe mit Echtzeitbiopsie in Transversalebene ist es möglich, ausschließlich Gewebeproben aus der ausgewählten anatomischen Region zu gewinnen.

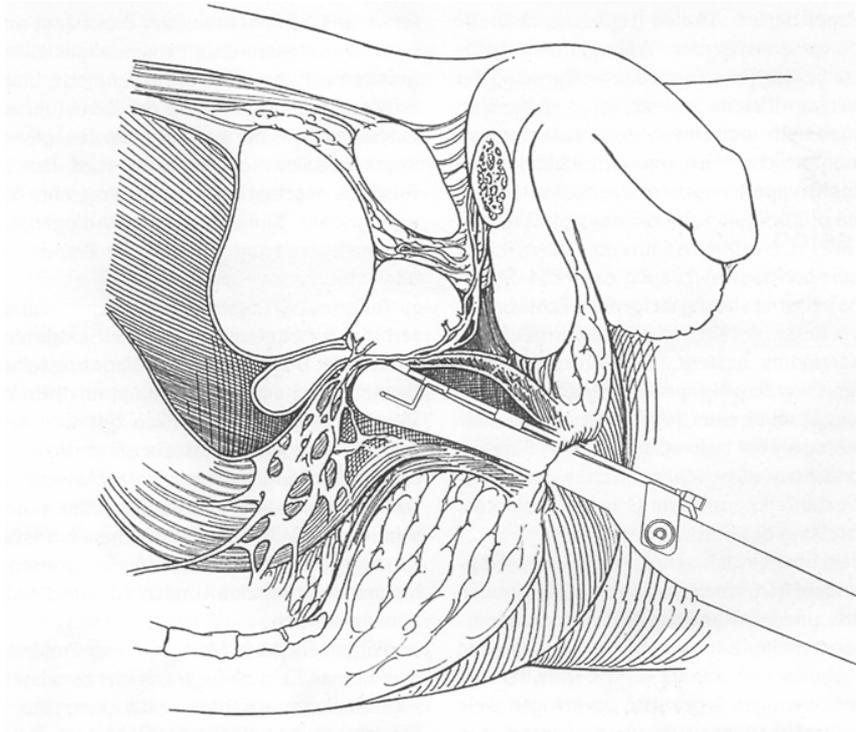


Abbildung 12: Skizze der Vaginalsonde mit Side-Firing-Führungshilfe zur Darstellung der Prostata in Sagittalebene. Zur Darstellung der Seitenlappen in der Transversalebene wird die Sonde um 90° jeweils nach links oder rechts gedreht.

Aufgrund der unterschiedlichen Bilddarstellung herkömmlicher Transrektalsonden, resultieren Schwierigkeiten hinsichtlich der Genauigkeit der Gewebeentnahme aus der lateralen peripheren Zone, wie auch aus apikalen oder zentralen Bereichen der Prostata, da in Transversalebene die Punktionsnadel nur als Punkt dargestellt wird und ein Vordringen der Nadel in das zu punktierende Gewebe demnach nicht verfolgt werden kann. Eine Punktion unter Verfolgung der Punktionsnadel in Echtzeit ist hier nur in der

Longitudinalebene möglich, wobei jedoch eine Gewebegewinnung ausschließlich der gewünschten Region nicht gelingt, da die peripheren Areale der Prostata nur in Transversalebene eindeutig identifiziert werden können. Dies bedeutet nunmehr, dass für die Punktion ein Umschalten in verschiedene Bildebenen (Transversal- und Longitudinalebene) stattfinden muss, um das gewünschte Areal der Prostata, also vornehmlich die periphere Zone, punktieren zu können.

Durch Verwendung des Vaginalscanners in Verbindung mit der Side-Firing-Führungshilfe ergibt sich der Vorteil, dass durch ihre bauartspezifische Bilddarstellung die Penetration der Biopsienadel in das Prostatagewebe, die in Verlängerung des Strahlenganges läuft, zu verfolgen möglich ist. Somit lassen sich in der Transversalebene, vor allem in den äußerst lateral gelegenen Bezirken der peripheren Zone, wo die meisten Prostatakarzinome entstehen, wie auch in apikalen und zentralen Regionen der Prostata mit großer Genauigkeit Gewebeproben entnehmen (Abb. 9), ohne einen Wechsel der Bildebenen durchführen zu müssen.

Die biplanaren Longitudinalscanner erlauben die Entnahme einer Gewebeprobe in der Longitudinalenendarstellung, was eine Diskriminierung zwischen peripherer und T-Zone der Prostata nicht zulässt. Die Biopsienadel wird immer schräg durch die Prostata getrieben. Hierdurch wird nie Gewebe ausschließlich aus dem gewünschten anatomischen Areal entnommen.

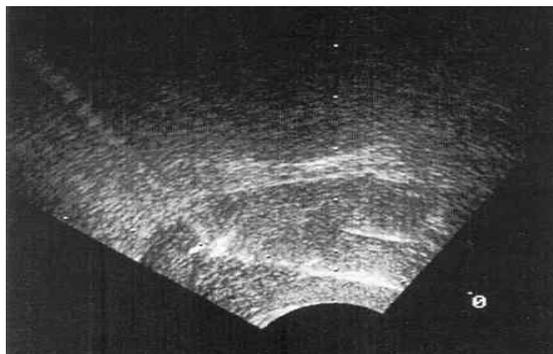


Abbildung 13: Darstellung der Biopsienadel in Longitudinalebene (biplanarer Transrektalscanner der Fa. Kretz)

2.3 Ergebnisse

Wie Tabelle 1 zeigt, lag die Detektionsrate des Prostatakarzinoms bei den Patienten, welche einer Mehrfach-Biopsie (mind. 10 laterale Stanzproben) zugeführt wurden bei 44,6% (58 von 130), verglichen zu 24 % (7 von 29) bei den Patienten, die eine Sextantenbiopsie der Prostata erhielten. Zusätzlich stellten wir in 3 Fällen bei Patienten der Gruppe 1 PIN fest. Betrachtet man Erst- und Wiederholungsbiopsie in Gruppe 1, so lag die Prostatakarzinom - Detektionsrate bei Erstbiopsie bei 50% (41 von 82). Für die Gruppe der Wiederholungsbiopsien ermittelten wir einen Wert von 35,4 % (Tabelle 1).

	Gruppe I Mehrfachbiopsie ¹	Gruppe II Sextantenbiopsie ²
n	130	29
Median PSA (ng/ml)	9,6 (0,695 - 2810)	7,6 (0,49 - 38,80)
Prostatavolumen (ml)	51	52
Karzinom-Detektionsrate	44,6 %	24,1 %
Karzinom positive Stenzen	4,52 (1 – 11)	4,28 (2 – 6)
Durchschn. Anzahl Stenzen	10,8	6
Durchschn. Gleason Score	6,2 (3 – 9)	7 (5 – 10)

Tabelle 1: ¹ mind 10 Stanzzyylinder aus der peripheren Zone unter TRUS-Kontrolle: ² 6 Stanzzyylinder unter TRUS-Kontrolle

	Erstbiopsie	Rebiopsie	Erstbiopsie	Rebiopsie
n	82	48	24	5
Medianer PSA (ng/ml)	9,61	13,94	9,65	10,10
Karzinom-Detektionsrate	50 %	35,4 %	21 %	40 %
Karzinom positive Stenzen	4,8 (1 – 11)	3,8 (1 – 10)	4,8 (3 – 6)	3 (2 + 4)
Durchschn. Anzahl Stenzen	10,1	12,95	6	6
Durchschn. Gleason-Score	6,4 (4 – 9)	5,7 (4 – 8)	7,4 (6 – 10)	6 (5 + 7)

Tabelle 2: ¹ mind 10 Stanzzyliner aus der peripheren Zone unter TRUS-Kontrolle: ² 6 Stanzzyliner unter TRUS-Kontrolle

In der kleineren Gruppe 2 lagen die Werte bei 21 % (5 von 24) für Erst-, und 40 % (2 von 5) für die Wiederholungsbiopsie. Bei 8 Patienten der Gruppe 1 lag der Serum-PSA Wert über 100 ng/ml (Tabelle 3).

PSA Intervall (ng/ml)	0 < 4	> 4 < 10	> 10 < 20	> 20 < 50	> 50 < 100	> 100
n (% von n = 130)	10 (7,7)	59 (45,4)	32 (24,6)	15 (11,5)	5 (3,85)	8 (7,4)
mittlerer PSA (ng/ml)	2,33	7,01	13,6	30,31	79,1	1102
PSA Intervall (ng/ml)	0,69 – 3,84	4,14 – 9,93	10,1 – 19	20,6 – 49,6	56 – 95,4	206 – 2810
Detektionsrate (%)	30	35,6	50	33,3	80	100
n (kumulativ)	10	69	101	116	121	130
% kumulativ	7,7	53,1	77,7	89,2	93,1	100
kumulativer mittlerer PSA (ng/ml)	2,33	6,33	8,63	11,43	14,23	89,6
kumulative Detektionsrate (%)	30	35	40	39	41	45

Tabelle 3 : Karzinomdetektionsraten in Bezug auf die Serum-PSA Werte für Gruppe I (n=130 Patienten) nach 10-fach-Biopsie

Hätten wir diese Patienten nicht in unseren Berechnungen berücksichtigt, läge die Sensitivität der Mehrfachstanzbiopsie mit einem Wert von 40,5 % (49 von 121) unwesentlich unter dem von uns ermittelten des Gesamtkollektives von 45 %. Für Patienten mit einem PSA Wert zwischen 4 und 10 ng/ml erhielten wir bei Erstbiopsie eine Detektionsrate von 35,6 % (21 von 59). Durchschnittlich konnten bei Erstbiopsie 4,78 (bei einem Gesamtdurchschnitt von 10,1 Stanzproben) karzinompositive Stanzproben identifiziert werden. Bei Wiederholungsbiopsien lag der Wert bei 3,78 bei einem Gesamtdurchschnitt von 12,95 Stanzproben. Der durchschnittliche Gleason Wert betrug bei Erstbiopsien 6,4 (4-9), bei Wiederholungsbiopsien 5,7 (5-10). In der Gruppe 2 (Patienten mit Sextantenbiopsie) fanden wir bei Erstbiopsie einen durchschnittlichen Gleason-

Wert von 7 (5-10), wobei durchschnittlich 4,3 karzinompositive Stanzproben vorlagen (Tabelle 1).

Als einzige Komplikation wurde bei einem Patienten aus Gruppe 1 eine prolongierte rektale Blutung festgestellt, welche einen stationären Aufenthalt notwendig werden ließ. Diese konnte konservativ, d.h. ohne Gabe von Erythrozytenkonzentraten therapiert werden. Insgesamt lag die Komplikationsrate unter 1%. Prostatitis sowie erektile Dysfunktion wurden nicht beobachtet.

Von 58 Patienten der Gruppe 1 mit positiver Stanzprobe wurden 29 einer radikalen Prostatektomie mit kurativem Therapieansatz zugeführt. Die Eingriffe wurden alle in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Betrachtet man die histologische Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate, so fällt auf, dass die Zahl der positiven Stanzproben gut mit der lokalen Ausbreitung des Tumors korreliert.

Histologie	Mehrfachbiopsie	Prostatektomiepräparat
Gleason-Wert (\emptyset)	5,93	6,21
Unilaterales Karzinomwachstum (T2a)	17	11
Bilaterales Karzinomwachstum (T2c)	12	18

Tabelle 4: Korrelation der Mehrfachbiopsie (Gruppe I) und der histologischen Begutachtung des Prostatektomiepräparates (58 Karzinomdiagnosen durch Biopsie, davon 29 Prostatektomiepräparate vorliegend)

Prostatektomiepräparat (Stadium)	Anzahl der karzinompositiven Stanzproben (bei einem Ø von 11,1 Stanzproben)
pT2a (n=9)	3,22
pT2b (n=14)	4,21
pT3a/b (n=6)	4,80

Tabelle 5 Karzinomstadien und Anzahl der Ca.-posit. Gewebeproben

Der durchschnittliche Gleason-Wert der Prostatabiopsien von 5,93 differierte nur gering zu dem des Prostatektomiepräparates mit 6,21 (Tabelle 4), obgleich die Biopsie nur in 9 von 29 Fällen den Gleason-Wert exakt ermitteln konnte. In 12 Fällen kam zu einer Unterschreitung, in 8 Fällen zu einer Überschreitung des Wertes bei demselben pathologischen Institutes (Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg).

2.4 Diskussion

Aufgrund des weit verbreiteten PSA Screening, entsteht bei Männern immer häufiger und früher der Verdacht eines Prostatakarzinoms, so dass sich diese Patienten einer Prostatastanzbiopsie unterziehen müssen. Hodge und Cooner zeigten als erste, dass die systematische Ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie eine höhere Karzinomdetektionsrate aufweist, als die Biopsie suspekter Areale allein [41]. Das von Hodge et al. 1989 publizierte Protokoll der Sextantenbiopsie beinhaltete 3 Biopsien aus der Mitte jedes Prostatalappens parasagittal in Höhe des Apex, der Prostatamitte und der Basis. Stamey et al. modifizierte diese Methode und plädierte für eine Entnahme von Stanzproben aus dem lateralen Drittel jedes Prostataseitenlappens, wodurch die Periphere Zone als Hauptentstehungsort des Prostatakarzinoms besser abgebildet wurde [89]. Nach über einem Jahrzehnt der Durchführung einer Sextantenbiopsie verdeutlichen neuste Publikationen, dass eine Steigerung der Gewebeprobenzahl auf mindestens 8 Prostatabiopsien notwendig ist, um ein suffizientes Ergebnis zu erzielen [74,63,30,20,32,33]. So konnten Norberg et al. zeigen, dass 15 % an Karzinomen durch die Sextantenbiopsie im Vergleich zur Mehrfachbiopsie nicht entdeckt wurden [64]. Ähnliche Ergebnisse beschrieben Presti et al., die bei 438 Männern mit suspektem Tastefund oder erhöhtem Serum-PSA eine 8 - fach Biopsie durchführten [74]. So erfolgten zusätzlich zu der Sextantenbiopsie jeweils laterale Biopsien der Peripheren Zone an der Basis und der Mitte der Prostata. Durch die Sextantenbiopsie alleine wären 20 % der diagnostizierten Karzinome nicht entdeckt worden [63]. Trotz dieser Untersuchungen haben bis jetzt viele Urologen noch nicht das Verfahren der Mehrfach-Biopsie angenommen, da bis jetzt kein einheitlich anerkanntes Protokoll vorliegt welches festlegt, wie viele Stanzproben entnommen und aus welchem Bereich der Prostata diese Proben gewonnen werden sollen. Aus diesem Grund variiert das Verfahren der Prostatastanzbiopsie sowohl von Institut zu Institut als auch von Praxis zu Praxis. Die fehlende Standardisierung sowie die Verbreitung der Sextantenbiopsie

führen zu einer insuffizienten Probengewinnung mit einer hohen Rate von Wiederholungsbiopsien. Wir haben dieses Problem aufgegriffen und eine prospektive Untersuchung durchgeführt, um die Effizienz unserer neu entwickelten transrektal ultraschallgesteuerten Mehrfach-Prostatastanzbiopsie bei 159 Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom zu belegen. Berücksichtigt wurde hauptsächlich die Periphere Zone. Durch unser Mehrfachbiopsieverfahren konnten wir eine hohe Detektionsrate von 44,6 % (58 von 130) erreichen, wobei die Karzinomdiagnose bei 50 % (41 von 80) der Patienten mit Erstbiopsie und bei 35,4 % (17 von 48) mit Wiederholungsbiopsie gestellt wurde (Tabelle 1 und 2). Während desselben Untersuchungszeitraumes lag die Karzinomerkennungsrate der Sextantenbiopsie nur bei 24 % (7 von 29). Das Mehrfachbiopsieverfahren liefert zudem eine gute Aussage über das Stadium der Karzinomerkrankung, was die hohe Korrelation zum endgültigen histologischen Ergebnis nach Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates in 29 von 58 Fällen belegt. Um das Verfahren der transrektal ultraschallgesteuerten Prostatastanzbiopsie zu standardisieren und dessen Effektivität bestimmen zu können, muss die Region der Probenentnahme innerhalb der Prostata, die Detektionsrate, Morbidität und Schmerzempfindung, verursacht durch das Verfahren, untersucht und eingeschätzt werden.

Eine ideale Voraussetzung für die korrekte anatomische Entnahme von Biopsiezylindern aus der peripheren Zone bietet der hier verwendete Vaginalscanner mit der streng seitlichen, geraden Biopsie - Führungshilfe. Dieser Scanner bietet gegenüber herkömmlichen biplanaren Longitudinalscannern den Vorteil, Gewebeproben aus der peripheren Zone der Prostata, vor allem aus den schwer zugänglichen lateral gelegenen Bezirken von Apex und Basis in Transversalebene zu gewinnen. Die Geometrie des Schallkopfes sowie die streng seitliche Führungshilfe erlauben es, die Biopsienadel in Echtzeit auf dem Monitor beim Eindringen in das Gewebe zu verfolgen, was eine exakte Gewebeprobe aus dem gewünschten Areal ermöglicht. Durch Verwendung biplanarer Longitudinalscanner wird im Rahmen der Prostatabiopsie in Longitudinalebene ebenfalls Gewebe aus anderen Prostataarealen entnommen,

da die Biopsienadel hierbei schräg durch das Organ getrieben wird, ohne dass die genaue Lokalisation der Gewebeprobe bestimmt werden kann.

Vergleicht man unser Verfahren der Mehrfachbiopsie mit dem bis dato in unserer Klinik angewandten Protokoll der Sextantenbiopsie, so gelang es uns, die Detektionsrate des Prostatakarzinoms von 24 % auf 44,6 % nahezu zu verdoppeln. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sich die Gruppen signifikant in der Anzahl der Patienten unterscheiden. Trotzdem können wir festhalten, dass die von uns ermittelten Detektionsraten der Sextantenbiopsie nahezu identisch mit denen in der Literatur beschriebenen sind. In einer großen Sextantenbiopsieserie an 5802 Männern ermittelten Raaijmakers et al. eine Detektionsrate von 22,8 % bis 24,5 % [77]. Weitere große multiinstitutionelle Studien konnten ähnliche Ergebnisse aufweisen. Djavan et al. untersuchten hierbei 1051 Männer mit einem Serum-PSA zwischen 4 und 10 ng/ml [29]. Diesen Patienten wurden jeweils 8 Gewebeproben entnommen. Die Detektionsraten für Prostatakarzinom lagen für Patienten mit Erstbiopsie bei 22 %. Es ist uns demnach gelungen, durch unser Verfahren eine deutliche Steigerung der Detektionsrate verglichen zur Methode der Sextantenbiopsie zu erzielen. Betrachtet man weitere prospektive und nicht - prospektive Studien zu unterschiedlichen Prostatastanzbiopsieprotokollen, so findet man Detektionsraten von 31 bis 46 % in Kohorten von 119 bis 493 Männern (Tabelle 5) [75, 30, 32, 33, 64, 77]. Mit unseren Ergebnissen und Detektionsraten von 44,6%, inklusive 37 % Wiederholungsbiopsien liegen wir mit diesen Zahlen im höchstmöglichen Bereich der Prostatakarzinomerkenung durch Stanzbiopsie (Tabelle 6) [75, 30, 32, 33, 64, 77]. Emiliozzi et al. konnten in einer großen prospektiven Studie eine Prostatakarzinomerkenungsrate von 51 % erzielen. Hierbei führten sie bei 141 Männern eine transperineale 12-fach Biopsie der Prostata durch [32]. In einer aktuellen Veröffentlichung gelang ihm und seiner Arbeitsgruppe genau der gleiche prozentuale Anteil bezüglich der Detektionsrate bei einem Patientenkollektiv von 214 Männern mit einem PSA-

Wert > 4,0 ng/ml [34]. Bei dieser Detektionsrate handelt es sich um die bisher höchste veröffentlichte.

Referenz	DR ¹ %	DR Erstbiopsie % (n) ²	Patienten	Stanzproben	Probenlokalisation	PSA-Wert median ⁴	PSA-Intervall
Porter et al.	25	25 (778)	778	6	systematisch	(8,9)	(0,1-118)
Raaijmakers et al. [77]	22,8	22,8 (5802)	5802	6	systematisch	(>3)	(3-?)
Chang et al. [20]	44	44 (273)	273	12.6	Sextantenbiopsie (4 laterale Stenzen)	6.6	(4.8-9.9)
Djavan et al. [29]	22	22 (1051)	1051	8	Sextantenbiopsie (0 TZ)	-	4 – 10
Durkan et al. [30]	33	33 (493)	493	12	Sextantenb. (4PZ, 2 TZ)	10.2	0.5 – 901
Emiliozzi et al. [32,33]	51	51 (141)	141 (214)	12	Transperineal (PZ)	8	4.1 – 5000
Eskew et al (35)	40	40 (119)	119	13	5 Regionen	(8.9)	-
Levine et al. [52]	31	31 (137)	137	12	2 x Sextantenbiop.	-	-
Presti et al. [74]	42	42 (483)	483	8	Sextantenbiop. (PZ)	-	-
Gegenwärtige Studie	44.6	50 (82)	130	11.1	Periphere Zone (10 PZ, 2TZ)	9.6	(0.695-2810)

Tabelle 6:¹DR = Detektionsrate;²DR bei Patienten nach Erstbiopsie;³Probenlokalisation:TZ=Transitionalzone,PZ=periphereZone

2.4.1 Anzahl der Stanzproben

Um eine Standardisierung der transrektalen ultraschallgesteuerten Prostatastanzbiopsie zu gewährleisten, sollten die geringste Anzahl der zu entnehmenden Stanzproben definiert sein.

In unserer Studie führten wir das 10-fach Biopsieverfahren bei Erstbiopsie durch. Für Wiederholungsbiopsien entnahmen wir mindestens 12, maximal 20 Prostatastanzproben.

Die Sextantenbiopsie wird in der weitreichenden Literatur als unzureichend angesehen. Wir postulieren, dass die Steigerung der Anzahl der Stanzproben in einer höheren Detektionsrate für Prostatakarzinom resultiert. Naughton et al. konnten durch eine retrospektive pathologische Evaluation beweisen, dass eine beträchtliche Zahl von Prostatakarzinomdiagnosen nur durch eine Mindestzahl von 7 – 13 Stanzproben hätten gesichert werden können [63].

Presti et al. empfehlen mindestens 8 Stanzproben [74], wobei Emiliozzi et al. hingegen die Durchführung einer 12-fach Biopsie von transperineal vorschlagen [33]. Unserer Ansicht nach sind 10 Stanzproben bei Erstbiopsie ausreichend, um eine suffiziente Diagnostik durchzuführen. Bei Wiederholungsbiopsien und Patienten mit fortwährend bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom entnehmen wir mindestens 12 Stanzzyylinder. 10 bis 12 Stanzproben im Rahmen der Routinebiopsie stellen eine tolerable Größe bezüglich Zeit- und Kostenfaktor dar. Ferner konnten wir zeigen, dass eine Steigerung der Zahl der Proben nicht zu einer Erhöhung der Komplikationsrate geführt hat. Lediglich ein Patient wurde aufgrund einer verlängerten transrektalen Blutung einer stationären Behandlung unterzogen. Unsere Ergebnisse bezüglich der aufgetretenen Komplikationen sind vergleichbar mit denen, die von Raaijmakers et al. In einer grossen Studie mit 5802 Männern ermittelt wurden, wobei in dieser Studie die Sextantenbiopsie durchgeführt wurde [77].

2.4.2 Stanzproben aus der peripheren Zone

Die Determination der korrekten anatomische Region aus der die Stanzproben entnommen werden müssen, ist von elementarer Wichtigkeit. Unserer Überzeugung nach, sollte die Probenentnahme primär aus der peripheren Zone erfolgen, wie es auch von Stamey et al. ursprünglich empfohlen wurde [89]. Grund für diese Empfehlung ist, die Tatsache, dass 70 % der Prostatakarzinome in diesem Bereich der Drüse entstehen. Chang et al. sowie Eskew et al. konnten Detektionsraten von 40-44 % dokumentieren, wobei sie durchschnittlich 13 Stanzproben aus der peripheren Zone entnommen haben [20, 35]. Die sonografisch gesteuerte Prostatastanzbiopsie, vor allem unter Verwendung des Vaginalscanners mit Side-Firing-Führungshilfe erlaubt hierbei eine Probeentnahme aus der peripheren Zone der Prostata in Transversalebene unter Echtzeitkontrolle. Obwohl Emiliozzi et al durch die transperineale 12-fach Biopsie eine Detektionsrate von 51 % erzielen konnten, stellt die fehlende Ultraschallkontrolle während der Probenentnahme den limitierenden Faktor dieser Untersuchung dar. Zusätzlich ist diese Vorgehensweise häufig mit doch erheblichen Schmerzen für den Patienten verbunden. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass Patienten nach transperinealer Prostatastanzbiopsie, welche sich in unserer Klinik zur Wiederholungsbiopsie vorstellten, über stärkste Schmerzen während der transperinealen Stanzbiopsie klagten.

2.4.3 Übergangszonenbiopsien

Die Notwendigkeit der Transitionalzonenbiopsie (TZ-Biopsie) wird kontrovers diskutiert. Die Karzinomdetektionsrate durch TZ-Biopsie wird als gering eingeschätzt [34, 94], da nur ca. 20 % der Prostatakarzinome in der Übergangszone entstehen. TZ-Karzinome weisen höhere PSA-Werte bei unauffälligem Tastbefund und negativer Erstbiopsie der peripheren Zone auf [20]. Lui et al. dokumentierten in einer Untersuchung von Männern nach

vorausgegangener negativer Sextantenbiopsie, einem unauffälligem digitorektalen Tastbefund und einer mittleren PSA Wert Erhöhung auf 38 ng/ml in der Re-Biopsie eine Detektionsrate von 37,7 %, wovon 53 % (9/17) ausschließlich in der Übergangszone lokalisiert waren [56]. Liegen solche Voraussetzungen vor, erscheint eine TZ-Biopsie sinnvoll. Ebenso plädiert Durkan für eine T-Zonen Biopsie im Falle einer Wiederholungsbiopsie, da er den Nutzen einer alleinigen Übergangszonenbiopsie als zu gering einschätzt [30], was auch unserer Empfehlung entspricht. In unserer Serie von 48 Wiederholungsbiopsien, in der wir eine zusätzliche Probengewinnung aus der Transitionalzone durchführten, konnten wir lediglich in einem Fall ein T-Zonen-Karzinom feststellen.

Hinsichtlich der Frage, ob eine diagnostische Transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) zur Prostatakarzinomdetektion bei Zustand nach negativer Prostatastanzbiopsie sinnvoll erscheint, sind wir zu der Ansicht gekommen, dass bei suffizienter Biopsietechnik eine Indikation zur TUR-P entfällt. Durch eine diagnostische TUR-P werden nur T-Zonen Karzinome detektiert. Außerdem kann es bei einer Karzinomdiagnose und der eventuell daraus resultierenden kurativen Therapie mittels Radikaler Prostatektomie, bzw. Radiatio zu einer erheblichen Beeinträchtigung hinsichtlich Kontinenz- und Potenzrate kommen. Des Weiteren stellt eine TUR-P ein Ausschlusskriterium für eine Brachytherapie dar. Einen ähnlich geringen Nutzen der diagnostischen TUR-P beschreiben Zigeuner et al [101].

Versuche wurden unternommen, die Anzahl der Stanzproben zu reduzieren, um dementsprechend die Kosten und möglichen Risiken gering zu halten. Sicherlich können *lesion directed* Verfahren hohe Detektionsraten liefern, jedoch bedarf es hierbei einer ausgesprochenen Erfahrung des Untersuchers sowie die Bereitstellung hochentwickelter technischer Sonografiegeräte [23]. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass es einer gewissen Mindestanzahl von Stanzproben bedarf, um eine suffiziente Aussage über das Ausmaß der lokalen Erkrankung treffen und somit die weitere Therapie planen zu können. Wir konnten eine

bedeutende Assoziation zwischen der Prozentzahl der karzinompositiven Stanzproben und dem Stadium der Erkrankung zeigen. Die Vorhersage des korrekten Gleason-Wertes durch die Prostatastanzbiopsien bleibt weiterhin verbesserungswürdig. Trotzdem stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit denen der Literatur, wo eine exakte Übereinstimmung des Gleason Wert in 31 bis 66 % der Fälle beschrieben wurde [23, 31, 89]. Egevand und Mitarbeiter konnten keine Korrelation zwischen einer größeren Anzahl von Stanzproben und einem besseren Vorhersagewert des Gleason Wertes finden. Eine größere Zahl von karzinompositiven Stanzzyllindern wirkt sich jedoch nicht negativ auf ein genaues prätherapeutisches pathologisches Staging bei Prostatakarzinom aus [31]. Aus diesem Grund bürden *lesion directed* Biopsieverfahren mit einer reduzierten Anzahl von Stanzproben die Gefahr eines ungenauen prätherapeutischen Stagings. Ein anderer zur Diskussion stehender Sachverhalt wirft die Frage auf, ob die hohe Zahl an nicht-signifikanten Prostatakarzinomen durch die Anwendung von Mehrfachbiopsien zustande kommt. In einer in 2001 erschienenen retrospektiven Studie von Chan et al. wurde eine höhere Detektionsrate für insignifikante Prostatakarzinome durch Mehrfachbiopsie beschrieben [21], wobei die Rate von 25 % insignifikanter Prostatakarzinome nicht zwischen den Männern nach 8 oder weniger, bzw. neun oder mehr Stanzproben variiert. Andererseits bewiesen die Untersucher, dass eine Mehrfachbiopsie häufig Frühstadien von Prostatakarzinomen erkennt. Diese Beobachtung steht in Einklang mit den Daten von Lerner und Kollegen, die beweisen konnten, dass die meisten T1c Prostatakarzinome eine ernsthafte Erkrankung darstellen [51]. Ferner kann eine suffiziente Mehrfachbiopsie der Prostata die Notwendigkeit einer sog. Sättigungs-, oder Saturationsbiopsie bei Männern mit persistierend hohen und demnach bedenklichen PSA-Werten verringern. Fleshner und Klotz beschrieben die Sättigungsbiopsie als ein nur in wenigen Ausnahmefällen geeignetes Mittel zur Diagnosegewinnung [36]. Vielmehr sehen sie die Stanzbiopsie aus der Peripheren Zone als Methode der

Wahl zur Prostatakarzinomdiagnostik, was auch unserer Überzeugung entspricht.

3 Schmerzreduktion bzw. Elimination bei Transrektaler Ultraschallgesteuerter Mehrfachbiopsie durch Bilaterale Lokalanästhetische Nervenblockade (Teil 2)

3.1 Fragestellung und Zielsetzung

Durch die notwendige Steigerung der Anzahl der Stanzproben im Rahmen eines standardisierten Prostatabiopsieverfahren kommt es folglich auch zu einem größeren Missempfinden für den Patienten während der Untersuchung, was nach einer suffizienten Anästhesie verlangt.

Als erste Arbeitsgruppe in Europa haben wir eine bilaterale lokalanästhetische Nervenblockade entwickelt, die zu einer Schmerzreduktion/-elimination während der TRUS-gesteuerten Prostatastanzbiopsie führt. Zur Überprüfung der Effizienz dieser Methode wurde eine prospektiv randomisierte Studie durchgeführt [96].

3.2 Material und Methode

Für unsere Studie wurden 108 Männer rekrutiert, bei denen der Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand. Bei all diesen Patienten wurde zwischen Februar 2000 und September 2001 eine Mehrfachstanzbiopsie der Prostata durchgeführt. Auch in dieser Studie galten als Einschlusskriterien ein erhöhter Serum-PSA Wert $> 4,0$ ng/ml und/oder eine suspekta digito-rektale Untersuchung sowie ein auffälliger transrektaler Ultraschallbefund. 68 Patienten, die bisher keiner Stanzbiopsie zugeführt wurden, randomisierten wir 2 Gruppen (Gruppe 1 und Gruppe 2) mit jeweils 34 Männern zu. Das Patientenkollektiv der Gruppe 1 erhielt eine bilaterale periprostatiche Nervenblockade, deren Technik unten beschrieben wird. Die Stanzproben bei den Patienten der Gruppe 2 erfolgten ohne Nervenblockade. Alle Patienten, die bereits eine oder mehrere Prostatastanzbiopsien erhalten hatten und eine Wiederholungsbiopsie an unserer Klinik erhielten, (Gruppe 3, n =

40), wurden alle mit einer bilateralen periprostatichen Nervenblockade anästhesiert. Jeder Patient aus unser Studie dokumentierte seine Schmerzempfindung während der Prostatastanzbiopsie anhand einer Visuellen Analogen Schmerzskala (VAS), wobei die Skala von 0 = kein Schmerz und 10 = stärkste Schmerzen reichte.

Die Biopsien wurden alle vom selben Untersucher (Herrn Prof. Dr. med. R. v. Knobloch) durchgeführt, wobei das Verfahren dem in Teil 1 beschriebenen zur Durchführung der Prostatastanzbiopsie entspricht. Die transrektale Applikation des Lokalanästhetikums erfolgt über eine 22 cm 22 Gauge Feinnadel (Chiba Nadel®, OptiMed, Ettlingen, Germany). Dazu wurden 5 - 10 ml eines 1 % Articain-Lokalanästhetikums (Ultracain®, Hoechst AG, Frankfurt/M, Germany) transrektal ultraschallgesteuert unter wiederholter Aspiration postero-lateral (Region des Neurovaskulären Bündels) an beiden Seiten der Prostata injiziert.

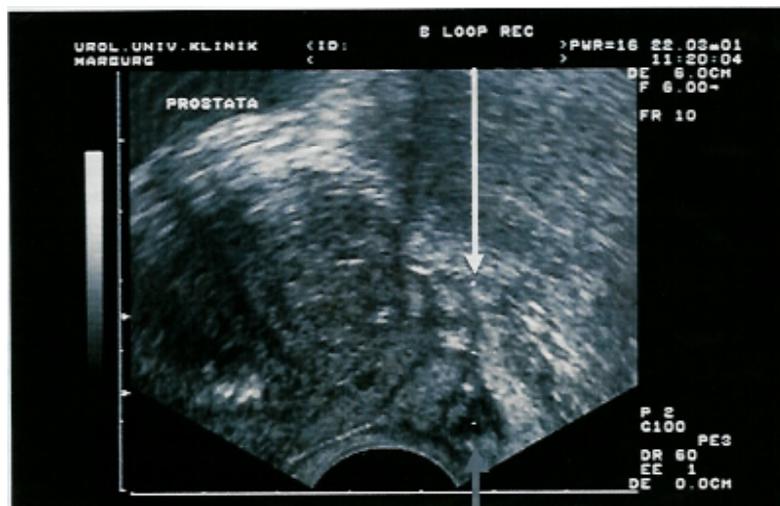


Abbildung 14 :Sonografiebild der periprostatichen Injektion eines 1%igen Lokalanästhetikums

Lokalanästhetikum erhielten die Patienten der Gruppe 1 und 3. Nach einer angemessenen Warte - und Wirkungszeit von zirka 5 Minuten wurde mindestens eine 10-fach Biopsie der Prostata bei den Patienten durchgeführt, die erstmals

eine Prostatastanzbiopsie erhielten. Hierbei wurde ausschließlich die periphere Zone berücksichtigt.

Patienten, die sich einer Wiederholungsbiopsie unterziehen mussten, wurden zusätzlich Proben aus der Transitionalzone (TZ-Zone), das bedeutet insgesamt mind. 12 Stanzproben, entnommen. Nach Beendigung des Eingriffes wurde jeder Patient zu seinem Schmerzempfinden befragt und dokumentierte dies anhand einer Visuellen Analogen Schmerzskala (VAS).

Auch während dieser Studie erhielt jeder Patient im Rahmen der Biopsievorbereitung ein orales Antibiotikum (Ciprobay®, Bayer AG, Leverkusen, Germany) in der Dosierung 2 x 500 mg am Tag vor Stanzbiopsie sowie bis 3 Tage nach Stanzbiopsie. Jeder Patient wurde über die möglichen Risiken der bilateralen Nervenblockade, im Besonderen auch über das theoretische Risiko der erektilen Dysfunktion, aufgeklärt.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz des unterschiedlichen Schmerzempfindens während der Prostatabiopsie mit und ohne periprostatiche Nervenblockade, ermittelt anhand der Visuellen Analogen Schmerzskala, verwendeten wir den Student's t-Test und den Wilcoxon-Test.

3.3 Ergebnisse

Durch Verabreichung einer feinnadelgestützten, bilateralen Nervenblockade im Rahmen einer Mehrfach-Biopsie der Prostata wurde bei Patienten, welche sich erstmals einer Prostatastanzbiopsie unterzogen, eine signifikante Schmerzreduktion erzielt. Patienten der Gruppe 1 dokumentierten anhand der visuellen Schmerzskala ein durchschnittliches subjektives Schmerzempfinden von 3,29. Hierbei wurden Werte zwischen 1 und 8 angegeben. Bei Patienten der Gruppe 2, die eine bilaterale Nervenblockade erhielten, ließ sich ein durchschnittlicher Wert von 1,85 ermitteln. Erfahrene Patienten der Gruppe 3, welche sich bereits einer Wiederholungsbiopsie unterziehen mussten, beschrieben eine deutliche Schmerzreduktion durch die Applikation von Lokalanästhetikum, verglichen zu dem Eingriff, welcher ohne eine Schmerzblockade durchgeführt wurde ($p < 0.0001$). Der Durchschnittsschmerzwert lag für diese Gruppe bei 1,71. Hier wurden Werte zwischen 1 und 3 angegeben (Tabelle 6). Der ermittelte Schmerzwert für die Stanzbiopsie ohne Nervenblockade lag in der Gruppe 3 bei 4,59 (angegebene Werte zwischen 1 und 9). Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten, welche die Erfahrung einer Prostatastanzbiopsie gemacht haben, die Methode der feinnadelunterstützten Anästhesie als erheblich schonender empfinden.

Ein Prostatakarzinom wurde bei 46 % aller Patienten diagnostiziert (50/108). Die höchste Detektionsrate fand sich in Gruppe 2 (ohne Nervenblockade) und lag bei einem Wert von 50 % (Tabelle 7).

Als einzige Komplikation wurde eine verlängerte rektale Blutung (< 1 %) dokumentiert. Erektile Dysfunktion wurde nicht beklagt. Es entwickelte sich auch in keinem Fall eine Prostatitis.

	Randomisiert		Nicht-Randomisiert	
	Gruppe 1 (ohne Nervenbl.)	Gruppe 2 (mit Nervenbl.)	Gruppe 3 Erstbiopsie (Sextantenbiopsie) (ohne Nervenbl.)	Wiederh.-Bio. (mit Nervenbl.)
n	34	34	40	40
PSA (ng/ml)	14.35 (2.3-71.5)	227.2 (0.69-2810)	-	65.02(0.7-1490)
Prostatavol (ml)	51.9	48.0	-	51.6
Detektionsrate (%)	47.1	50.0	0	40.0
Ca-posit. Stanzen	3.0	3.9	-	3,4
Gleason-Wert	6.2	6.6	-	5.6
Stanzprobenzahl	10	10	4.3	11,7
Schmerzwert	3.29	1.84	4.6	1.7
Signifikanzniveau	p < 0.0001		p<0.0001	

Tab.7

3.4 Diskussion

Die TRUS-gesteuerte Biopsie der Prostata stellt den Gold-Standard zur Gewinnung von Gewebeproben bei Verdacht auf Prostatakarzinom dar. Wir und andere konnten zeigen, dass die Entnahme von 6 Stanzproben zur sicheren Diagnosestellung verglichen zu einer 10-fach Biopsie unzureichend sind. Durch die Notwendigkeit der erhöhten Stanzprobenzahl kommt es mitunter auch zu einem erhöhten Schmerzempfinden während des Verfahrens. Wenngleich viele Patienten keine bedeutenden Schmerzen während der Sextantenbiopsie verspürt haben, ist es bekannt, dass eine große Zahl untersuchter Personen mittlere bis starke Schmerzen im Rahmen der Sextantenbiopsie angegeben haben [24, 26]. Im Januar 2000 begannen wir mit der Durchführung der bilateralen periprostatistischen Nervenblockade ähnlich der Methode, wie sie bereits von Nash et al 1996 beschrieben wurde, um im Rahmen einer 10 - fach Biopsie der Prostata eine Schmerzreduktion zu erzielen. Wir führten eine prospektiv randomisierte Studie durch, womit die Effektivität unserer Methode zur Schmerzreduktion während der Gewebeentnahme untersucht werden sollte [96]. Die 68 untersuchten Patienten ohne periprostatistische Nervenblockade beschrieben einen Durchschnittsschmerz von 3,29 anhand der visuellen Analogskala. Verglichen hierzu gab das Patientenkollektiv mit periprostatistischer Nervenblockade einen durchschnittlichen Wert von 1,85 an (Tabelle 6). Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, zeigt diese Differenz eine statistische Signifikanz ($p < 0,0001$). Der Unterschied war in Gruppe 3 noch höher ($p < 0,0001$). Das durchschnittliche Schmerzempfinden wurde in dieser Gruppe mit 1,71 angegeben. Für die vorausgegangenen Sextanten-Biopsien ohne Nervenblockade wurde ein Wert von 4,59 angegeben.

Die retrospektive Schmerzeinschätzung ist sicherlich schwierig. Jedoch glichen die ermittelten Schmerzwerte für die jüngste Biopsie der Gruppe 3 denen der randomisierten Gruppe 2 (1,71 vers. 1,85). Unterschiede zeigten die Werte der vorausgegangenen Biopsien ohne Nervenblockade der Gruppe 3 zu den

ermittelten Werten der randomisierten Gruppe 1 (4,59 vers. 3,29). Aufgrund dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass unsere Ergebnisse miteinander vergleichbar sind. Ferner zeigt diese Studie, dass der mit der Prostatastanzbiopsie erfahrene Patient eine erhebliche Schmerzreduktion beschreibt und fortan keine Biopsie ohne Lokalanästhesie durchgeführt haben wollte.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit bereits erschienenen Arbeiten zu randomisierten Studien zur Schmerzreduktion während der Prostatastanzbiopsie durch periprostatiche Nervenblockade [86, 88, 1]. Den Einsatz eines Placebo, z.B. 0,9 % Kochsalzlösung, wie es bei Pareek et al. beschrieben wurde, haben wir nicht vorgenommen. Auch die Placeboapplikation mag Schmerzen hervorrufen, die während einer Prostatastanzbiopsie ohne Nervenblockade nicht beobachtet wird. Wie bei Alavi et al. beschrieben, verglichen wir die neue Methode mit dem Routineverfahren der Applikation von 6 ml eines 2 % Lidocaingels (Instillagel®), was in unserer Abteilung bislang als Standardverfahren angesehen wurde. Im Gegensatz zu Seymour et al, Pareek et al und Alavi et al führten wir routinemäßig eine 10-fach Biopsie der Prostata durch und nicht wie bei o. g. Autoren beschrieben, eine Sextantenbiopsie durch. Mit Entnahme von 10 bis 12 Gewebeproben pro Eingriff und die Erlangung einer signifikanten Schmerzreduktion, sind wir zu der Überzeugung gekommen, dass eine bilaterale Nervenblockade eine Schmerzreduktion unabhängig der Anzahl der Stanzproben bewirkt.

Eine in 2001 erschienene Publikation untersuchte die Effizienz von lokaler Nervenblockade und konnte keinen signifikanten Unterschied mit oder ohne Applikation von periprostaticem Lokalanästhetikum feststellen [100]. Die placebokontrollierte Studie von Wu et al ist bislang die einzige Untersuchung zu diesem Thema, welche keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Schmerzempfinden zugunsten der Applikation von Lokalanästhetikum beschreiben konnte. Grund für dieses Ergebnis könnte zum einen die kleine Gruppengröße von insgesamt 40 randomisierten Patienten sein, zum anderen

lag das durchschnittliche Schmerzempfinden in beiden Gruppe mit 2,5 (visuelle analogen Schmerzskala) relativ niedrig.

Bezüglich der Verwendung von transrektal appliziertem Lidocaingel (Instillagel®) und dessen Effekt weisen letzte randomisierte Studien unterschiedliche Ergebnisse auf. Issa et al beschreibt einen geringeren durchschnittlichen Schmerzwert nach Verwendung von Lidocaingel bei 50 randomisierten Patienten [45]. Desgrandchamps et al hingegen konnte bei 109 Männern keinen Unterschied unter Verwendung von Lidocaingel feststellen [26]. Es bleibt festzuhalten, dass unter Verwendung von transrektal appliziertem Lidocaingel alleine mit einem durchschnittlichen Schmerzwert von 3,29 anhand der visuellen Schmerzskala, nicht von einer suffizienten Wirkung des Gels auszugehen ist.

Es werden methodische Unterschiede in Zahl und Ort der periprostatatischen Lokalanästhesie wie auch Unterschiede in der applizierten Menge beschrieben, um eine gewünschte Schmerzreduktion zu erreichen. Der Prostatastanzbiopsie-assoziierte Schmerz entsteht hauptsächlich an der Prostatakapsel und dem Stroma und nicht am Rektum. Die Prostata wird durch autonome Nervenfasern innerviert, welche die Schmerzempfindung an das Rückenmark in Höhe S2 - S5 sowie an das sympathische Nervensystem über präsakrale und hypogastrische Nervenfasern fortleiten. In Anlehnung an die Methode von Nash et al injizierten wir bilateral jeweils bis zu 10 ml eines 1 %igen, schnell wirkenden Lokalanästhetikums (Ultracain®) posterolateral in die Region der Neurovaskulären Bündel an beide Seiten der Prostata, so dass eine vollständige Anästhesie der Prostata erzielt werden konnte. Diese Methode wurde von anderen Autoren in deren Studien als suffizient beschrieben [86, 67]. Nach unserer Einschätzung ist es für die Wirksamkeit des Lokalanästhetikums wichtig, außerhalb der prostatistischen Kapsel frei diffundieren zu können und so seinen Effekt an allen die Prostata innervierenden, freien sensiblen Nervenfasern entfalten zu können. Um dies zu gewährleisten, benötigen wir mindestens eine Menge von 5 ml Lokalanästhetikum an jeder Seite der Prostata. Ferner stimmen wir mit anderen Untersuchungen darin überein, dass es sich hierbei um eine

sichere und für den Patienten ungefährliche Methode handelt. Bei 74 Patienten, die eine Injektion von bis zu 20 ml Lokalanästhetikum erfahren haben, sahen wir keine Komplikationen im Sinne einer verlängerten transrektalen Blutung, allergischen Reaktion, Prostatitis oder gar erektilen Dysfunktion. Die Frage, ob die periprostatatische Lokalanästhesie einen nachteiligen Effekt auf die Detektionsrate der Prostatastanzbiopsie haben könnte, wurde bisher nicht untersucht. In unserer Arbeit konnten wir eine Prostatakarzinomdetektionsrate von 46 % (50/108) aufweisen. Dieses hervorragende Ergebnis wurde bisher nur in der Studie von Emiliozzi et al übertroffen (51 %, 72/141) [32]. Emiliozzi et al führten eine 12 - fach Prostatastanzbiopsie in Lokalanästhesie von perineal durch. In unserer Untersuchungsreihe entnahmen wir bei Erstbiopsien insgesamt nur 10 Gewebeproben aus der peripheren Zone, wie es von Stamey et al ursprünglich vorgeschlagen wurde [89]. Zusätzlich gewannen wir bei Patienten mit Wiederholungsbiopsie 2 Stanzzyylinder aus der Transitionalzone. Aus Studiengründen reduzierten wir bei Patienten mit einem Serum-PSA Wert von > 100 ng/ml nicht die Anzahl der Gewebeproben, wenngleich 2 - 6 Stanzungen wahrscheinlich ausreichend gewesen wären, ein Prostatakarzinom nachzuweisen. Unsere Detektionsrate von 46 % beinhaltet auch die 40 Patienten, die sich bereits schon einmal einer Prostatastanzbiopsie unterzogen haben. Djavan et al berichteten in einer Multi-Center Studie über 1051 Patienten, die bei V. a. Prostatakarzinom eine Prostatastanzbiopsie ohne periprostatatische Nervenblockade erhielten. Die Detektionsrate bei Erstbiopsie lag bei 23 %, bei der Wiederholungsbiopsie sogar nur bei 10 % [28]. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den in unserer Untersuchung ermittelten, können wir einen negativen Effekt von periprostatatischer Nervenblockade bei Prostatastanzbiopsie und einer Gesamtsensitivität von 37,5 % bei einer PSA-Spanne von 4 -10 ng /ml, verneinen. Ebenso lässt sich dadurch die hervorragende, im internationalen Vergleich weit überdurchschnittliche Detektionsrate dokumentieren.

4 Zusammenfassung

4.1 Deutsche Zusammenfassung

Die Mehrfach-Stanzbiopsie (10 - 12 Stanzproben) der Prostata besitzt ein überdurchschnittlich hohes diagnostisches Niveau und einen akkuraten Vorhersagewert über das Stadium der Prostatakarzinomerkrankung. Somit stellt der hohe Vorhersagewert bei Mehrfachbiopsien die obligatorische Basis zur optimalen Therapieplanung bei Patienten mit Prostatakarzinom dar. Ferner beweisen die vorliegenden Untersuchungen die Effizienz der bilateralen periprostatistischen, feinnadelgestützten Nervenblockade zur Schmerzreduktion während der TRUS-gesteuerten Prostatastanzbiopsie. Die Methode ist sicher, sie wirkt sich nicht negativ auf die Sensitivität der Prostatastanzbiopsie aus, erfordert einen zeitlichen Mehraufwand von nur ca. 5 Minuten und verursacht Mehrkosten von ungefähr 25 Euro. Somit ist die Methode routinemäßig praktikabel, finanziell erschwinglich und wird in der Literatur mittlerweile als Gold-Standard angesehen [84]. Eine entscheidende Rolle für das Erreichen der guten Ergebnisse muss im Rahmen der Ultraschallgesteuerten Prostatabiopsie der Verwendung des Vaginalscanners in Verbindung mit der Side-Firing-Führungshilfe zugeschrieben werden. Hierdurch war es möglich, die anatomische Region der zu entnehmenden Gewebeprobe in Transversalebene exakt darzustellen und in Echtzeit zu verfolgen. Eine suffiziente Biopsietechnik ohne Schmerzen bildet die Grundlage für eine optimale Therapieplanung und verbessert die Patientenakzeptanz.

4.2 Englische Zusammenfassung

The multicore biopsy is very sufficient to sensitively diagnose cancer of the prostate, it offers high predictive value for location, extension and grading of prostate cancer. Therefore the multicore biopsy of the prostate represents the compulsory basis of optimal treatment in prostate cancer. In our investigation we confirm that the procedure of periprostatic nerve block is quick and easy to perform with a time requirement of 5 minutes. It does not impair sensitivity of the biopsy procedure. The additional costs of the procedure are substantial. They vary between 20 and 25 Euro depending on the amount of local anesthetic and the cost for the fine needle. Local anaesthesia periprostatic nerve block is described as the standard approach for pain control during biopsy [84].

A significant role in reaching those good results has to be attributed to the use of the vaginal ultrasound scanner with a side-firing biopsy guidance attached to the scanner. Due to the geometry of the vaginal scanner, it was possible to receive an exact display of the anatomical region of the prostate gland and collect samples of peripheral regions using the transversal image.

A sufficient biopsy technique is the basis for optimal therapy in prostate cancer and improves the acceptance of the patient.

5 Anhang

5.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Zonale Einteilung der Prostata nach McNeal

Abb. 2: Sonografiestuhl nach Watanabe

Abb. 3: Verfahren der peripheren Nervenblockade und der TRUS-gesteuerten Prostatabiopsie

Abb. 4: Sonografiebild der TRUS-gesteuerten Applikation eines Lokalanästhetikum periprostatisch

Abb. 5: Biplanarer Longitudinalscanner der Fa. Kretz/Germany

Abb. 6: Biplanarer Longitudinalscanner der Fa. B + K Medical/Germany

Abb. 7: Transrektales Sonografiebild in Longitudinalebene mit Scanner der Fa. B + K/Germany

Abb. 8: Vaginalsonde mit Side-firing Führungshilfe der Fa. Toshiba

Abb. 9: Transrektales Sonografiebild mit Punktionslinie durch einen Vaginalscanner der Fa. Toshiba

Abb. 10: Schemazeichnung zur Prostatagewebeentnahme aus der peripheren Zone

Abb. 11: Schema der einzelnen Entnahmebezirke

Abb. 12: Schema des Vaginalscanners zur Darstellung der Prostata in Sagittalebene

Abb. 13: Darstellung der Biopsienadel im Ultraschallbild im Longitudinaldarstellung

Abb. 14: Transrektales Sonografiebild der Injektions eines Lokalanästhetikums periprostatisch

Tab. 1: Datenauswertung nach Mehrfach- und Sextantenbiopsie

Tab. 2: Datenauswertung nach Mehrfach- und Sextantenbiopsie

Tab. 3: Karzinomdetektionsraten in Bezug auf den Serum-PSA Wert

Tab. 4: Korrelation des histol. Grading nach Mehrfachbiopsie und der hist. Begutachtung des Prostatektomiepräparates

Tab. 5: Karzinomstadien und Anzahl karzinompositiver Gewebeproben

Tab. 6: Literaturhinweise

Tab. 7: Auswertung des Patientenkollektives mit und ohne Lokalanästhesie

5.2 Literaturverzeichnis

1. Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM, Gheiler EL. Local anaesthesia for ultrasound guided prostate-biopsy: A prospective randomised trial comparing two methods. *J Urol* 2001;166:1343-5
2. Benson MC, Whang IS, Olsson CA et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:817-821
3. Bonkhoff H, Remberger K, Morphogenese der benignen Prostatahyperplasie und des Prostatakarzinoms. *Pathologe* 1998;19:12-20
4. Bonkhoff H, Stein U, Aumüller G, Remberger K. Differential expression of 5 α -reductase isoenzymes in the human prostate and prostatic carcinoma. *Prostate* 1996;29:261-267
5. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K, Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell specific epithelial markers. *Hum Pathol* 1994;25:42-46
6. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *Virchows Archive [A]* 1993;423:291-294
7. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Differential expression of α -6 and α -2 very late antigen integrins in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell surface receptors and their extracellular ligands. *Hum Pathol* 1993;24:243-248
8. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. *Hum Pathol* 1995;26:167-170
9. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate* 1994;24:224-118
10. Bonkhoff H, Wernert N, DhomG, Remberger K. Distribution of basement membranes in primary and metastatic carcinomas of the prostate. *Hum Pathol* 1992;23:934-939

11. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Basement membranes in fetal, adult normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *Virchows Archiv [A]* 1991;418:375-381
12. Bostwick DG. High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostate cancer. *Cancer* 1995;75:1823-1836
13. Brawer M. (ed.). Prostate specific antigen; Marcel Dekker, Inc. New York-Basel 2001
14. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372
15. Carter HB, Landis PK, Metter EJ, Fleisher LA, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing of older men. *J Natl Cancer Inst* 1999;3:1733-1737
16. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am* 1993;20:665-670
17. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasio GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-7
18. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama* 1997;277:1452-1455
19. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson A, Scardino PT, Flanigan RC, de Kernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Bedford Waters W, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1995:1283-1290
20. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC, Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998;160(6, Pt.1):2111-4

21. Chang TY, Chang DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol* 2001;166(6):2181-4
22. Chautard D, Daver A, Mermod B, Tichet A, Bocquillon V, Soret JY. Values for the free to total prostate-specific antigen ratio as a function of age: Necessity of reference range validation. *Eur Urol* 1999;36:181-186
23. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason core of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157(2):559-62
24. Crundwell MC, Cooke PW, Wallace DM. Patients tolerance of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: An audit of 104 cases. *Br J Urol* 1999;83:792-5
25. D'Amico AV, Moul J, Carrol PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate Specific Antigen Doubling Time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapie. *J Urol* 2004;172(Part 2 of 2):42-47
26. Desgrandchamps F, Meria P, Irani J, Desgrippes A, Teillac P, Le Duc A. The rectal administration of lidocain gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy fo the prostate : A prospective randomised placebo-controlled study. *Br J Urol*;83:1007-9
27. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate:diagnostic, prognosis and therapeutic implications. *Cancer* 1992;70:254-268
28. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001;166:856-60
29. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawiedel K, Basharkhah A, Schulman CC, Marberger M. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: A prospective study of 1051 men; *J Urol* 163 (4):1144-1148
30. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU Int* 2002;89(1):33-9

31. Egevad L, Norten BJ, Norberg M. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. *BJU Int* 2001;88(7):716-21
32. Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, Pansadoro A, DePaula F, Pansadoro V. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2001;166(3):845-50
33. Emiliozzi P, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M, Federico G, Pansadoro A, Martini M, Pansadoro V. The incidence of prostate-cancer in men with prostate specific antigen greater than 4,0 ng/ml: A randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *J Urol* 2004;171(1):197-199
34. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol* 1997;158(5):1886-90
35. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199-202
36. Fleshner N, Klotz L. Role of "saturation biopsy" in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology* 2002;60(1):93-7
37. Galbraith SM, Duchesne GM. Androgen and prostate cancer:biology, pathology and hormonal therapy. *Eur J Cancer* 1997;33:545-554
38. Grignon D, Caplan R, Sakr W, Porter A, Dogen RLS, John M, Abrams R, Lawtom C. Neuroendocrine differentiation as a prognostic indicator in locally advanced prostate cancer. *Lab Invest* 1995;72:76A
39. Haese A, Graefen M, Palisaar J, Huland E, Huland H. Serummarker in Früherkennung und dem Staging des Prostatakarzinoms. *Urologe [A]* 2003;42:1172-1187
40. Hammerer P, Huland H, Sparenberg A. Digital rectal examination, imaging and systematic-sextant biopsy and identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992;22:281-7
41. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-75

42. Hölzel D. Ist die Früherkennung in einer Sackgasse? Dt. Ärzteblatt 1995;92:1353
43. Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G. Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study, Can J Urol, 2005 Feb;12 Suppl 1:7-13; discussion 92-3
44. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int. J. Cancer (Pred. Oncol) 2000;85:60-67
45. Issa MM, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K et al. A randomised prospective trial of intrarectal lidocaine for pain experience. J Urol 2000;164:397-9
46. Ito K, Kubota Y, Yamamoto T, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, Yananaka H. Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4,0 ng/ml or less. Cancer 2001;15:91 (4):744-751
47. Kuil CW, Berrevoets CA, Mulder E. Ligand-induced conformational alterations of the androgen receptor analyzed by limited trypsinization. J Biol Chem 1995;270:27569-27576
48. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M. Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. Urology 1996;47(2):212-7
49. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA, Cancer statistics. CA-Cancer J Clin 1999;49:8-31
50. Lein M. Molekulare Formen des PSA in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. J Urol Urogynaekol 2003;10 (Suppl. 5):3-7
51. Lerner SE, Seay TM, Blute ML, Bergstrath EJ, Barret D, Zincke H. Prostate specific antigen detected prostate cancer (clinical stage T1c): an interim analysis. J Urol 1996;155(3):821-6
52. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J Urol 1997;159(2):471-5

53. Loch T, Leuschner I, Genber C, Weichert-Jacobson K, Kuppers F, Yfantis E et al. Artificial neural network analysis (ANNA) of prostatic transrectal ultrasound. *Prostate* 1999;39(3):198-204
54. Lubold HJ, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Hüsing J, Fornaia P, Jöckel KH, Lübben G, Schalkhäuser K, Weißbach L, Wirth M, Rübben H. Früherkennung des Prostatakarzinoms. Erste Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven Studie in Deutschland. *Urologe A* 1999;38:114-123
55. Lubold HJ, Rübben H. PSA-Früherkennung des Prostatakarzinom. *Urologe A* 2000;39:22-26
56. Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Indications for ultrasound guided transitional zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1995;153:1000-1003
57. McNeal JE, Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1989;12:619-633
58. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12(12):897-906
59. Müller-Lisse UL, Hofstätter A. Urological diagnosis of prostate carcinoma. *Radiologe* 2003;43:432-440
60. Myers RB, Grizzle WE. Biomarker expression in prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:153-166
61. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shonhara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996;155:607-9
62. Naughton CK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ, Keetch DW. Clinical and pathologic tumor characteristics of prostate cancer as a function of the number of biopsy cores: a retrospective study. *Urology* 1998;52(5):808-13
63. Naya Y, Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. A comparison of extended biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. *J Urol* 2004;171(6):2203-8

64. Noberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997;50:562-566
65. Okihara K, Cheli C, Partin AW et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate-specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002;167:2017
66. Palisaar J, Eggert T, Graefen M, Haese A, Huland H. Ultraschallgesteuerte transrektale Prostatastanzbiopsie. *Urologe A* 2003;42:1188-1195
67. Pareek G, Armenakas NA, Fracchia JA. Periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: A randomised, double blind, placebo controlled study. *J Urol* 2001;166:894-7
68. Partin AW, Carter HB, Chan DW et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-752
69. Partin AW, Criley SR, Subong EN et al. Standard versus age-specific prostate-specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996;155:1336
70. Paul R, Korzinek C, Necknig U, Niesel T, Alschibaja M, Leyh H, Hartung R. Influence of Transrectal Ultrasound probe on prostate cancer detection in transrectal ultrasound-guided sextant biopsy of prostate. *Urology* 2004; 64:532-536
71. Perron L, Moore L, Bairati I, Bernard PM, Meyer F. PSA screening and prostate cancer mortality. *CMAJ* 2002; 166(5):586-591
72. Pföhler C, Remberger K, Bonkhoff H. Expressionsanalyse von Laminin- und Typ IV Collagen-codierenden Genen in der Prostata und im Prostatakarzinom. *Verh Dtsch Ges Path* 1996;80:646
73. Porter JR, Hayward, Brawer M. The significance of short term PSA change in men undergoing ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 1994;151(5):293 A
74. Presti JC, Chang JJ, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies. Results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163(1):163-3

75. Presti JC, Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163-6
76. Prestigiacomo AF, Chen Z, Stamey TA. A universal calibrator for prostate specific antigen (PSA). *Scan J Clin Lab Invest Suppl* 1995;221:57-59
77. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhaben MF, Schrader FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60(5):826-60
78. Ravery V, Billebaud T, Toubanc M, Boccon-Gibod L, Hermieu JF, Moulinier F et al. Statistic value of ten systematic TRUS-guided prostate biopsies. *Eur Urol* 1999 ;35(4) :298-303
79. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000;164(2):393-6
80. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, Fink K, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Colleselli K, Holtl L, Bartsch G. Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* 1996;48(6A Suppl.):62-6
81. Reiter RE, deKernion JB (2002). Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. Walsh, Retik, Vaughan, Wein (eds). *Campell's Urology*, 8th ed. Saunders, Philadelphia
82. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF (eds): *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994* (NIH Pub. No 97-2789). Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1997
83. Rittenhouse HG, Chan DW: Can complex PSA be used as a single test for detecting prostate cancer? *Urology* 1999;54:4
84. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and Saturation Prostatic Biopsy in the Diagnosis and Characterisation of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *European Urology* 2007;52:1309-1322
85. Schröder FH, Wildhagen MF and ERSPC study group. Screening for prostate cancer: evidence and perspectives. *BJU* 2001;88:811-817

86. Seymor H, Perry MJ, Lee-Elliot C, Dundas D, Patel U. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: The advantage of periprostatic local anaesthesia. *Br J Urol* 2001;88:540-4
87. Smith D, Catalona W. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-1176
88. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Dua R, Dunn W, Mohr P, Wallerson G, Eisenberger M, Partin AW, Chan DW. Short-term stability of the molecular forms of prostate-specific antigen and effect on percent complexed prostate-specific antigen and percent free prostate-specific antigen. *Urology* 2002;60:24-30
89. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45(1):2-12
90. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997;21(5):566-76
91. Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP. The fall in incidence of prostate carcinoma : On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence : Data from the Utah Cancer Registry. *Cancer* 1996;77:1342
92. Tagung der europäischen urologischen Gesellschaft, EAU, Genf 2001
93. Tanaka M, Suzuki Y, Takaoka K, Murakami S, Suzuki N, Shimazaki J. Immunohistochemical finding of alpha-1-antichymotrypsin in tissues of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Int J Urol* 1999;6(12):600-606
94. Terries MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 1997;157(1):204-6
95. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level $\leq 4,0$ ng per Milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246
96. v. Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral Fine-Needle Administered Local Anaesthetic Nerve Block for Pain

- Control during TRUS-Guided Multi-Core Prostate Biopsy. A Propective Randomised Trial. *European Urology* 2002; 41:508-514
97. Ware JL, Prostate Cancer Progression. Implications of histopathology. *Am J Path* 1994;145:983-993
 98. Weinstein MH, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer;enhanced prediction of progression after radical prostatectomy. *Hum Pathol* 1996;27:683-687
 99. Wolff JM, Borchers H, Rohde D, Jakse G. Age related changes of free and total prostatespecific antigen in serum. *Anticancer Res* 1999;19:2629-2632
 100. Wu CL, Carter HB, Naqibuddin M, Fleisher LA. Effect of local anaesthetics on patient recovery after transrectal biopsy. *Urology* 2001;57:925-927
 101. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Aufrich M, Saalfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubner G. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patient with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*. 2003 Nov;62(5):883-7.

5.3 Abkürzungsverzeichnis

AAH = Atypische Adenomatöse Hyperplasie

ACT = Antichymotrypsin

AR = Androgenrezeptor

DHT = 1,25 Dihydrotestosteron

DRU = Digito-Rektale Untersuchung

i.v. = intravenös

NE = Neuroendokrine Differenzierung

NNR = Nebennierenrinde

P-Ca = Prostatakarzinom

PIN = Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie

PPE = Prostata-Probeexzision

PSA = Prostataspezifisches Antigen

TRUS = Transrektaler Ultraschall

TUR-P = Transurethrale Resektion der Prostata

TZ-Biopsie = Transitionalzonenbiopsie

TZ-Karzinom = Transitionalzonenkarzinom

T-Zone = Transitionalzone

VAS = Visuelle Analoge Schmerzskala

5.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die nachfolgenden Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Beato, Bien, Berger, Christiansen, Claus, Daut, Egbring, Engel, Eschenbach, Feuser, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Gotzen, Gressner, Griss, Haas, Habermehl, Happle, Hasilik, Havemann, Hesse, Heubel, Hilgermann, Hofmann, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Klose, Kleine, Klenk, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Lange, Lennartz, Leppek, Lorenz, Maisch, Mennel, Moodorf, Müller, Oertel, Peters, Pfab, Podszus, Remschmidt, Röhn, Rothmund, Schachtschabel, Schmidt, Schnabel, Schulz, Seitz, Seyberth, Siegel, Slenzka, Steiniger, Stinner, Sturm, Voigt, Werner, Westermann, Wilke, von Knobloch, von Wichert

Meine akademischen Lehrer in Hamburg waren die nachfolgenden Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Berger, Bromm, Dannecker, Eckstein, Franz, Grensemann, Halata, Kahlke, Kaupen-Haas, Kunze, Margaretha, Mayr, Schäfer, Scholz, Schulte, Schulze, Seitz, Wagener, Westhofen, Wiedner

5.7 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. von Knobloch, Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des St. Franziskus-Hospitals in Bielefeld/Westfalen für die Überlassung der vorliegenden Arbeit. Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. von Knobloch für die unermüdliche, fundierte und geduldige Begleitung meiner Arbeit, die kritischen Korrekturen der von mir vorgelegten Manuskripte und die damit verbundene konstruktive Kritik danken.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. R. Hofmann, Geschäftsführender Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg, der mir ermöglicht hat, in seiner Klinik die notwendigen Untersuchungen durchzuführen.

Ein besonderer Dank gilt zudem allen Mitarbeitern der Urologischen Poliklinik der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg.

Meiner Frau Yvonne und meiner Tochter Paula danke ich für ihr Verständnis, ihre aufmunternden Anregungen sowie ihre Rücksichtnahme in Bezug auf die Fertigstellung dieser Arbeit, welche viel Zeit in Anspruch genommen hat.