

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

***Experimentelle und klinische Untersuchungen zur
Pathophysiologie und Therapie benigner Erkrankungen des
Urogenitaltraktes***

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Venia Legendi

im Fach

Urologie

vorgelegt von

Dr. med. Philipp Christopher Weinhold

geboren in Köln

München 2022

Meiner Frau Romina und meinen Töchtern Ava und Golda

Inhaltsverzeichnis

<u>1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK TEIL 1</u>	4
1.1 PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES OBEREN HARNTRAKTES (OH)	4
1.2 UNTERSUCHTE REZEPTOREN	5
1.3 THEMENRELEVANTE ERKRANKUNGEN	5
1.4 VERWENDETE UNTERSUCHUNGSMETHODEN ZUR FUNKTIONALITÄT DES HARNLEITERS	7
1.4.1 ORGANBAD IN VITRO MIT HUMANEM HARNLEITER	7
1.4.2 IN VIVO UNTERSUCHUNG AM HARNLEITER DER RATTE	7
<u>2. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	9
2.1 NACHWEIS VON TRPA1-IONENKANÄLEN UND DESSEN FUNKTION IM HUMANEN HARNLEITER	10
2.1.1 UNTERSUCHUNG DER EXPRESSION VON TRPA1-IONENKANÄLEN AM HUMANEN ÜRETER	10
2.1.2 FUNKTIONELLE UNTERSUCHUNGEN VON TRPA1-IONENKANÄLEN AM HUMANEN ÜRETER IM ORGANBAD IN VITRO	13
2.2 NACHWEIS VON TRPA1-IONENKANÄLEN UND DEREN FUNKTION IM HARNLEITER DER RATTE	14
2.2.1 IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN VON TRPA1-IONENKANÄLEN AM HARNLEITER DER RATTE	15
2.2.2 FUNKTIONELLE UNTERSUCHUNGEN VON TRPA1-IONENKANÄLEN IN EINEM TIERMODELL AN DER RATTE IN VIVO	16
<u>3. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUBFOLGERUNG TEIL 1</u>	18
<u>4. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK TEIL 2</u>	21
4.1 TERMINOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE UND SYMPTOMATIK DES BENIGNEN PROSTATASYNDROM (BPS)	21
4.2 OPERATIVE THERAPIE DES BPS	22
<u>5. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	23
5.1 EVALUATION DER LERNKURVEN DER HOLMIUM-LASER-ENUKLEATION DER PROSTATA MIT UND OHNE EINEM STRUKTURIERTEN AUSBILDUNGSPROGRAMM	24
5.2 MATCHED-PAIR-ANALYSE VON PATIENTEN DIE BEI BENIGNEM PROSTATASYNDROM MIT MITTELGRADIGER PROSTATAVERGRÖßERUNG (50ML) MIT HOLEP ODER TURP THERAPIERT WURDEN	28
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUBFOLGERUNG TEIL 2</u>	32
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u>	35
<u>8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	40
<u>9. VERZEICHNIS DER THEMENRELEVANTEN ORIGINALARBEITEN</u>	41
<u>10. VOLLSTÄNDIGES SCHRIFTENVERZEICHNIS</u>	42
<u>11. LEBENS LAUF</u>	46
<u>12. DANKSAGUNG</u>	47
<u>13. EIDESTÄTTLICHE VERSICHERUNG</u>	48
<u>14. FAKSIMILE DER THEMENRELEVANTEN ORIGINALARBEITEN</u>	49

1. Einführung in die Thematik Teil 1

1.1 Physiologie und Pathophysiologie des Oberen Harntraktes (OH)

Die Harnleiter (Ureteren) sind für den Urintransport von den Nieren zur Harnblase verantwortlich. Ihre durch glatte Muskelzellen induzierte Peristaltik beginnt im Nierenbecken und setzt sich entlang des gesamten Harnleiters fort. Dadurch wird ein unidirektionaler Transport von Urin zur Harnblase gewährleistet ¹.

Schrittmacherzellen, myogene Signale und neurogene Faktoren regulieren die Ureterperistaltik. Der genaue Mechanismus der Peristaltik und die Rolle des Urothels und deren sensorische Funktion ist bisher noch nicht vollständig geklärt und deswegen Gegenstand der aktuellen Grundlagenforschung ¹⁻⁴.

Die dominante, neurogene Komponente des Harnleiters besteht aus sensorischen Nerven, die weitgehend auf einen suburothelialen Plexus beschränkt sind. Diese mechano-sensitiven Nervenfasern steuern sowohl den peristaltischen Rhythmus der Harnleiter als auch den intraluminalen hydrostatischen Druck und reagieren auf schädliche Noxen ⁴.

Zahlreiche Hinweise deuten darauf hin, dass sowohl das Urothel als auch die Mukosa des unteren Harntraktes (UH) aktiv an mechano-sensorischen Funktionen beteiligt sind, die die kontraktile Aktivität des UH regulieren. Hinzu kommt, dass Veränderungen der Mukosa mit einer Reihe von pathologischen Ereignissen in Verbindung gebracht werden ⁵. In diesem Zusammenhang geht man auch davon aus, dass urotheliale purinerge Signale des Harnleiters subepitheliale sensorische Nerven aktivieren können, um Impulse über sensorische Schmerzbahnen auszulösen. Diese Signale könnten Angriffspunkte für Analgetika sein. Im klinischen Alltag werden Analgetika z.B. zur Behandlung von kolikartigen Schmerzen bei einem Steingeschehen eingesetzt. Zusätzlich sollen sie den spontanen Steinabgang durch den Harnleiter erhöhen ⁴.

Im letzten Jahrzehnt hat die Forschung auf dem Gebiet der Physiologie und Pharmakologie des UH neue Angriffspunkte für Medikamente identifiziert, welche die Miktionskontrolle beeinflussen. Hierzu zählen vor allem urothelial-vermittelte Signalmechanismen und afferente Nerven ⁶.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Ureteren direkt in die Harnblase münden und ebenso wie diese mit einem urothelialen Übergangsepithel ausgekleidet sind ¹, erscheint es plausibel, dass

ähnliche mechanoafferente Signale der Blase auch in den Harnleitern auftreten können.

Dies wird durch die Erkenntnisse gestützt, dass Adenosin-5'-triphosphat aus Urothelzellen freigesetzt, und dass funktionelle Purinozeptoren in der Blase und auch in den Harnleitern exprimiert werden. Zusätzlich sind die Purinozeptoren mit afferenten sensorischen Signalen verknüpft ^{4,5}.

Über andere, potenziell wichtige sensorische Signalwege der Urothelzellen und deren Rolle ist bisher nur wenig bekannt.

1.2 Untersuchte Rezeptoren

Die Transient-Rezeptor-Potential-Ionenkanal (TRP)-Superfamilie ist sowohl an der Nozizeption, an der mechanosensorischen Signalweiterleitung, an der Regulierung der Peristaltik von glatter Muskulatur, an der Neuromodulation und an Entzündungsprozessen in verschiedenen Organsystemen beteiligt ⁷.

Mehrere TRP-Ionenkanäle, einschließlich TRP-Vanilloid 1 (TRPV1) und TRP-Ankyrin 1 (TRPA1), werden in Neuronen, im Urothel von Blase und Harnröhre exprimiert und weisen eine Plastizität bei Erkrankungen des UH auf ^{6,8}.

TRPA1-Ionenkanäle können unter anderem durch Kälte, unterschiedliche chemikalische Noxen, pflanzliche Verbindungen wie Senföl und Zimtaldehyd (CA) sowie durch Schwefelwasserstoff (H₂S), ein bekanntes Produkt uropathogener Keime, wie *Escherichia coli* (*E. coli*), aktiviert werden ^{8,9}.

1.3 Themenrelevante Erkrankungen

Die Urolithiasis ist eine weltweit zunehmende Erkrankung, mit einer stetig steigenden Prävalenz von bis zu 20% ¹⁰. Dabei werden genetische Faktoren, Geschlecht, Ernährung, Klima und sozioökonomische Aspekte als Ursache hierfür diskutiert ¹¹. Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Hypertonus und Adipositas sind Kennzeichen für ein erhöhtes Risiko an einer Urolithiasis zu erkranken ¹¹. Interessanterweise scheinen Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms, der Steinentwicklung im Urogenitaltrakt und einer veränderten Aktivität verschiedener Mediatoren des angeborenen Immunsystems, zu bestehen ¹². Bei einer bestehenden Urolithiasis verursachen Nierenkoliken i.d.R. massive Schmerzen sowie eine mechanische Obstruktion des Harnleiters, welcher mit einem Ureterspasmus sowie einer

Entzündungsreaktion verbunden ist ¹³. In Abhängigkeit von der Größe eines Uretersteins oder eines begleitenden Harnwegsinfektes ist entweder eine operative Therapie oder eine medikamentöse Therapie induziert. Kleinere Steine, die aufgrund ihrer Größe potentiell spontan abgangsfähig sind, können konservativ mittels medikamentöser Therapie behandelt werden ¹⁴. Wegen der ausgeprägten Expression von α 1- Adrenorezeptoren im Harnleiter, die für die Modifikation der Peristaltik des Harnleiters zuständig sind, werden α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten zur medikamentösen Therapie bei Nierenkoliken eingesetzt, um eine Relaxation der glatten Muskulatur zu erreichen und um somit einen spontanen Steinabgang zu begünstigen ^{2, 14}. In einer Metaanalyse, in die insgesamt 32 Studien inkludiert wurden, zeigte der Einsatz von α 1- Adrenorezeptor-Antagonisten einen zeitlich schnelleren Steinabgang. Jedoch ist die Aussagekraft dieser Analyse limitiert, weil 78% der Studien insbesondere in der Verblindung Mängel aufweisen. Des Weiteren zeigten Patienten unter α 1- Adrenorezeptor-Antagonisten vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zur Standard-Therapie oder Placebo ¹⁵.

Infektionen des Urogenitaltraktes (IU) sind die häufigsten Infektionen, die eine medizinische Behandlung erfordern. Deswegen ist eine IU auch eine Erkrankung, welche hohe Kosten für das Gesundheitssystem bedeutet. Symptome wie Dysurie, Drangsymptomatik, Pollakisurie oder Schmerzen oberhalb der Symphyse sprechen am ehesten für eine Infektion des UH. Typische Symptome des OH sind Flankenschmerzen und Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$). Unkomplizierte Harnwegsinfektionen sind Infektionen ohne Malformationen, physiologische Disregulierungen oder Komorbiditäten ¹⁶. Eine komplizierte Harnwegsinfektion definiert sich durch das Vorhandensein von Faktoren, die das Risiko für eine Infektion im Urogenitaltrakt erhöhen. Gründe für komplizierte Harnwegsinfektionen können zum Beispiel die Urolithiasis oder eine Ureterobstruktion sein ¹⁶. Es gibt unterschiedliche Keime, die für die Entstehung von IU verantwortlich sind. Zu diesen zählen u.a. *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* ^{17, 18}. Sowohl das Keimspektrum als auch das Resistenzniveau ist bei komplizierten Harnwegsinfektionen wesentlich höher als bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ¹⁹. Bei einem Verdacht auf eine Infektion des oberen Harntraktes (OH), sollte daher eine Abklärung erfolgen, um eine mögliche Ureterobstruktion oder Steinerkrankung auszuschließen.

1.4 Verwendete Untersuchungsmethoden zur Funktionalität des Harnleiters

1.4.1 Organbad in vitro mit humanem Harnleiter

Der proximale Anteil des humanen Harnleiters wird longitudinal eröffnet und zwischen zwei Elektroden aufgespannt, die sich in einem belüfteten und mit Ringer-Krebs-Lösung gefüllten Behälter befinden. Der Harnleiteranteil wird über einen Zeitraum von einer Stunde auf 10 nM (1g) vorgespannt, um eine konstante „Baseline“ der Gewebespannung zu erhalten. Um die Funktionalität und Kontraktilität des Gewebes zu verifizieren, wird in das Organbad eine Kalium-Chlorid-Lösung gegeben und die isometrische Kontraktion (maximale Spannung) über ein „MACLab data system“ aufgezeichnet. Nach Ausspülen der Kalium-Chlorid-Lösung, kommt es zum Rückgang der isometrischen Kontraktion hin zur „Baseline“. Nun können die gewünschten TRP-Agonisten in das Organbad gegeben werden und die möglichen kontraktilen Effekte einer direkten Rezeptor-Stimulation gemessen werden. Nach erneuter Stimulation des humanen Harnleitergewebes mit einer Kalium-Chlorid-Lösung können ebenfalls nach Gabe der gewünschten TRP-Agonisten die möglichen relaxierenden Effekte durch direkte Rezeptor-Stimulation gemessen werden. Durch das sich zwischen zwei Elektroden befindliche Harnleitergewebe kann eine nervinduzierte Stimulation der glatten Muskulatur (Kontraktion) provoziert werden (Elektrische-Feld-Stimulation, EFS). Diese dient dazu, die provozierten Kontraktionen des Harnleiters nach Gabe der TRP-Agonisten mit den zuvor ausgelösten Kontraktionen ohne TRP-Agonisten zu vergleichen.

1.4.2 In vivo Untersuchung am Harnleiter der Ratte

Unter Allgemein-Anästhesie wird eine mediane Laparotomie an der Ratte durchgeführt und der linke Ureter vom Nierenbecken bis zur Harnblase mikrochirurgisch sorgfältig dargestellt. Nun erfolgt eine kleine Inzision am Harnleiter unterhalb des pyeloureteralen Übergangs, der die Sondierung des Harnleiters mit einem Polyethylenkatheter (PE-10) ermöglicht. Der Katheter wird dann an eine Mikroinjektionspumpe angeschlossen, welche wiederum mit einem Druck-Wandler verbunden ist. Des Weiteren wird die Harnblase am Blasendach eröffnet, um Aufzeichnungen der Kontraktionen des Blasendetrusors zu vermeiden ²⁰. Unter Raumtemperatur werden physiologische Kochsalzlösung (NaCl), Protamin Sulfat (PS) und TRPA1-Agonisten kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 0,4 ml h⁻¹ infundiert, um eine normale Urinproduktion zu simulieren. Des Weiteren werden Untersuchungen, in Anwesenheit eines TRPA1-Antagonisten, welcher vorab intraperitoneal (ip) verabreicht wird, durchgeführt. Die

intraluminalen Druckänderungen werden durchgehend über eine spezielle Software sichtbar gemacht und aufgezeichnet (vgl. Abb. 1).

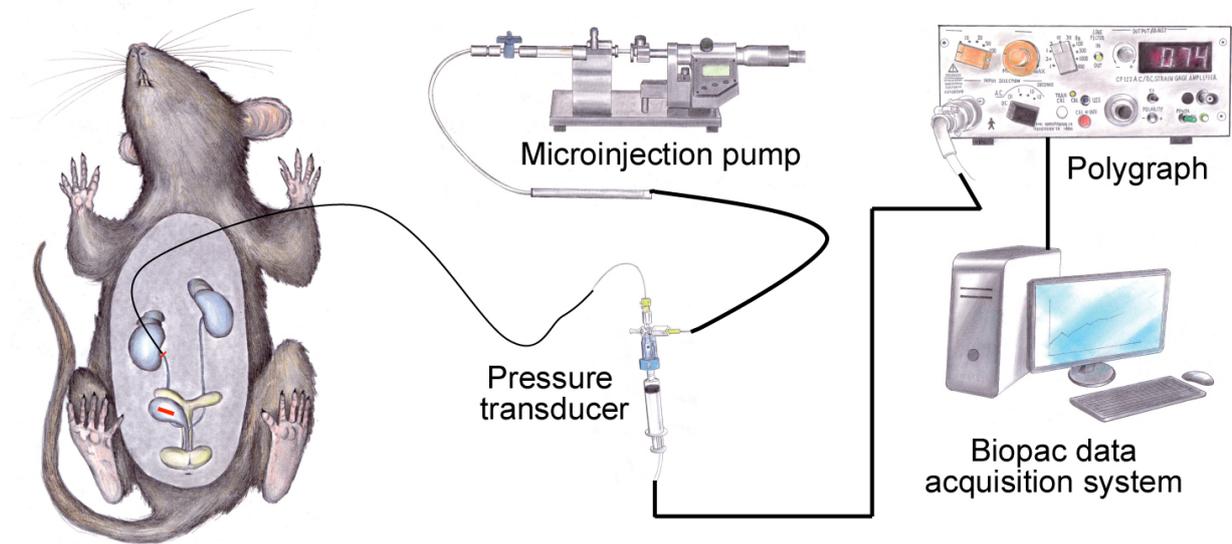


Abb. 1: Versuchsaufbau zur Messung intraluminaler Druckverhältnisse der Ureterkontraktionen in vivo an der Ratte

2. Zielsetzung und Fragestellung

Auch wenn es bereits zahlreiche Forschungsergebnisse zur Rolle von TRPA1-bezogenen Signalen im Allgemeinen sowie deren Funktion und –Dysfunktion im UH gibt, ist die Rolle des TRPA1-Ionenkanalrezeptors im Bereich des OH bisher noch nicht ausreichend untersucht.

Deswegen war es Ziel dieser Habilitationsarbeit sich mit der Morphologie und Funktion des OH *in vitro* und *in vivo* unter Einsatz verschiedener Mediatoren aus dem Bereich der TRPA1-Ionenkanal-Familie auseinander zu setzen. Die Ergebnisse sollen zu neuen Therapieansätzen z.B. bei Steinerkrankungen (Urolithiasis) oder Infektionen des OH beitragen.

2.1 Nachweis von TRPA1-Ionenkanälen und dessen Funktion im humanen Harnleiter²¹

2.1.1 Untersuchung der Expression von TRPA1-Ionenkanälen am humanen Ureter

2.1.2 Funktionelle Untersuchungen von TRPA1-Ionenkanälen am humanen Ureter im Organbad *in vitro*

2.2 Nachweis von TRPA1-Ionenkanälen und deren Funktion im Harnleiter der Ratte²²

2.2.1 Immunhistochemische Untersuchungen von TRPA1-Ionenkanälen am Harnleiter der Ratte

2.2.2 Funktionelle Untersuchungen von TRPA1-Ionenkanälen in einem Tiermodell an der Ratte *in vivo*

2.1 Nachweis von TRPA1-Ionenkanälen und dessen Funktion im humanen Harnleiter

In Anbetracht dessen, dass α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten als Therapie bei Urolithiasis, die Anzahl der chirurgischen Interventionen im Klinikalltag nicht senken²³, liegt es nahe, neue Ansatzpunkte zur medikamentösen Therapie bei Urolithiasis zu finden.

TRPA1-Ionenkanäle befinden sich an sensorischen Nervenenden, im Urothel der Blase und der Harnröhre. Hier sind TRPA1-Ionenkanäle an neurogenen Entzündungsprozessen der Blase, Blasenüberaktivität, Blasenauslassobstruktionen und Harnwegsinfektionen beteiligt⁸.

Dem TRPA1-Ionenkanal-Agonist H₂S konnte eine Rolle bei neuromodulatorischen Funktionen im isolierten intravesikalen Harnleiter vom Schwein zugeschrieben werden²⁴. Es ist jedoch nicht bekannt, ob diese Effekte direkt mit dem TRPA1-Ionenkanal zusammenhängen oder ob H₂S- oder TRPA1-vermittelte Signale für die normale oder pathologische Harnleiterfunktion in vivo relevant sind. Zumal gibt es bisher keine Unetrnsuchungen zur Rolle von TRPA1-Ionenkanälen im oberen Harntrakt.

Aus diesem Grund wurden in einem ersten Schritt die Expression des TRPA1-Ionenkanals am humanen Ureter und dessen Funktion durch verschiedene TRPA1-Ionenkanal-Agonisten im Organbad in vitro untersucht.

2.1.1 Untersuchung der Expression von TRPA1-Ionenkanälen am humanen Ureter

Die Expression des TRPA1-Ionenkanals am humanen Ureter wurde durch Western Blots und Immunhistochemie untersucht. Im Western Blot konnten wir den TRPA1-Ionenkanal im humanen isolierten Ureter nachweisen. Es wurden für TRPA1-Ionenkanäle, Banden in den zu erwartenden Größen beobachtet (vgl. Abb. 2).

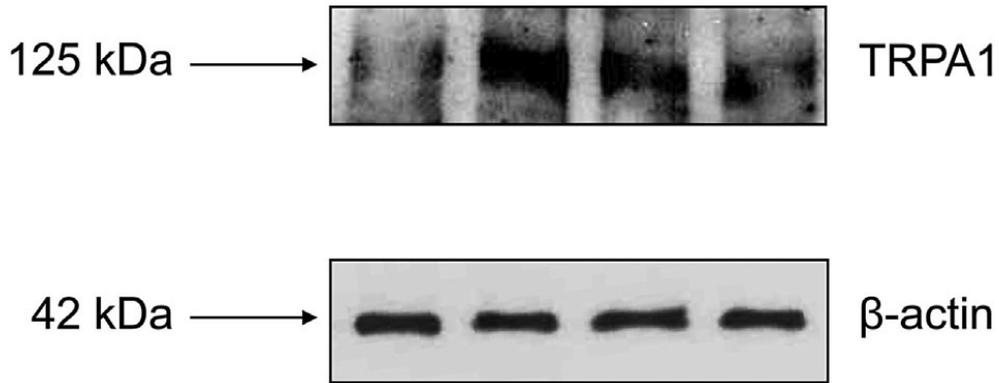


Abb. 2 mit freundlicher Genehmigung von NeuroUrol UroDyN: Western blot des humanen proximalen Ureters. Repräsentatives Chemilumineszenzbild von geblotteten Membranen mit Proteinextrakten, die Banden für den Transienten-Rezeptor-Potential-Ionenkanal-Ankyrin1 (TRPA1) bei einem erwarteten Gewicht von 125 kDa zeigen. β -Actin (42 kDa) wurde als Kontrolle verwendet.

Die Verteilung des TRPA1-Ionenkanals wurde immunhistochemisch mit der des TRPV1-Ionenkanals, mit Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP, ein Marker für sensorische Nervenfasern), mit Tyrosin Hydroxylase (TH, ein Marker für adrenerge Nervenfasern) und mit Vimentin (ein Marker für mesenchymale Zellen) verglichen.

Hier zeigte sich, dass TRPA1- und TRPV1-Ionenkanäle auf CGRP-positiven Nervenfasern, nicht jedoch auf TH-positiven Nervenfasern, zu finden waren (vgl. Abb. 3). Desweiteren zeigten sich gehäuft Vimentin-positive Zellen (vgl. Abb. 4). Das Vorkommen dieser Zellen deutet auf einen interstitiellen Phänotyp hin ²⁵. TRPA1-Ionenkanäle zeigten bei unseren Untersuchungen eine Koexpression auf diesen interstitiellen Zellen.

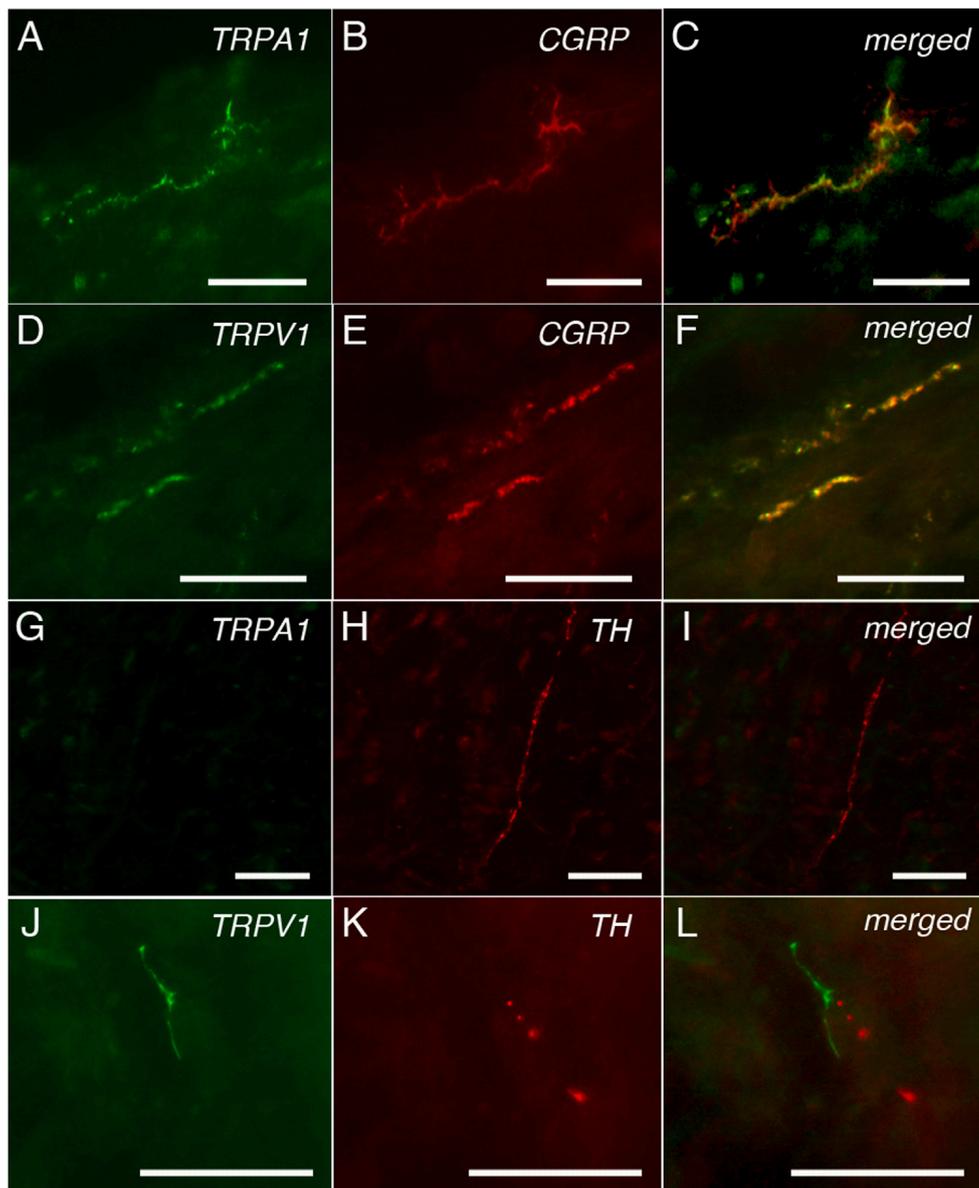


Abb. 3 mit freundlicher Genehmigung von NeuroUrol UroDYN: Immunofluoreszenz des humanen proximalen Ureters. (A) Immunofluoreszenz positiv für den TRPA1-Ionenkanal in suburothelialen Nervenenden; Alexa grün. (B) Die gleiche Bildsequenz wie in A. Positive Immunfluoreszenz für Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP); Alexa rot. (C) Zusammengeführte Bildsequenz von A und B, welche eine Kolokalisation (gelb) des TRPA1-Ionenkanals und CGRP-immunoreaktiver Nerven des humanen Ureters zeigt. (D) Positive Immunofluoreszenz für TRPV1 in suburothelialen Nervenenden; Alexa grün. (E) Die gleiche Bildsequenz wie in D. Positive Immunofluoreszenz für CGRP; Alexa rot. (F) Zusammengeführte Bildsequenz von D und E, welche eine Kolokalisation (gelb) des TRPV1-Ionenkanals und CGRP-immunoreaktiver Nerven des humanen Ureters zeigt. (G) Negative Immunofluoreszenz für TRPA1; Alexa grün. (H) Die gleiche Bildsequenz wie in G. Positive Immunofluoreszenz für Tyrosin Hydroxylase (TH) an muralen Nervenenden; Alexa rot. (I) Zusammengeführte Bildsequenz von G und H, welche keine Kolokalisation des TRPA1-Ionenkanals und TH-positiven Nervenfasern zeigt. (J) Positive Immunofluoreszenz für TRPV1 in einer schlanken suburothelialen Nervenfaser; Alexa grün. (K) Die gleiche Bildsequenz wie in J. Positive Immunofluoreszenz für TH; Alexa rot. (L) Zusammengeführte Bildsequenz von J und K, welche keine Kolokalisation auf denselben Nervenfasern des TRPV1-Ionenkanals und TH-positiven Nervenfasern zeigt. Scale bars = 50 μ M.



Abb. 4 mit freundlicher Genehmigung von NeuroUrol Urodyn: Immunofluoreszenz des humanen proximalen Ureters. (A) Positive Immunofluoreszenz für TRPA1 in Zellen mit einem ovalen Kern, umgeben von wenig perinuklearem Zytoplasma, welches mit schlanken zytoplasmatischen Ausläufern in Verbindung zu stehen scheint; Alexa rot. (B) Gleiche Bildsequenz wie in A, die die gleichen Zellen wie in A darstellen. Positive Immunofluoreszenz für Vimentin; Alexa grün. (C) Zusammengeführte Bildsequenz von A und B, die eine Kolokalisation von TRPA1 und Vimentin in der Immunfluoreszenz darstellt. Scale bar = 50 μ M

Unsere Ergebnisse zeigen, dass TRPA1-Ionenkanäle auf sensorischen Nervenfasern und interstitiellen Zellen vorkommen. Beides sind zwei wichtige zellulären Bestandteile des Harnleiters, die für die peristaltische Aktivität zuständig sind ²⁶.

Eine Koexpression auf adrenergen Nervenfasern konnte anhand unserer Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von bereits veröffentlichten Arbeiten im Bereich des UH überein ^{9, 27, 28}.

2.1.2 Funktionelle Untersuchungen von TRPA1-Ionenkanälen am humanen Ureter im Organbad *in vitro*

Die funktionellen Effekte von TRPA1-Ionenkanal-Agonisten, wie Allylisocyanat (AI), Zimtaldehyd (CA), Natriumhydrogensulfat (NAHS) und Capsaicin (ein TRPV1-Ionenkanal-Agonist) wurden im Organbad am isolierten humanen Uretergewebe untersucht. Hier zeigte keiner der TRPA1-Ionenkanal-Agonisten einen direkten Effekt auf die Ureterspannung, weder kontraktile Effekte von der „Baseline“ ausgehend noch relaxierende Effekte der glatten Muskulatur nach kaliuminduzierter Kontraktion. Im Gegensatz dazu zeigten die TRPA1-Ionenkanal-Agonisten, nach einer durch EFS induzierter Ureterkontraktion, eine Relaxation der glatten Muskulatur des humanen isolierten Uretergewebes (vgl. Abb. 5). Das lässt vermuten, dass TRPA1-Ionenkanäle nicht an der direkten Regulierung des glatten Muskeltonus vom menschlichen Ureter beteiligt sind. Auf der anderen Seite vermindern TRPA1-Ionenkanal-Agonisten eine EFS-induzierte Kontraktion des humanen Ureters, was eine inhibitorische, regulative Beteiligung von endogenen Signalen zeigt.

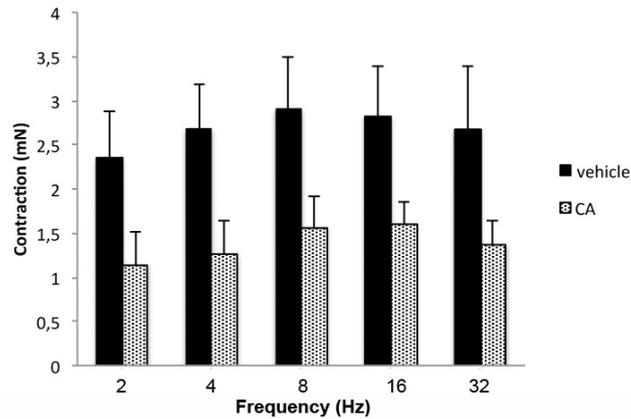


Abb. 5: Exemplarische funktionelle Daten des humanen Harnleiters im Organbad. Effekte von CA, einem TRPA1-Ionenkanal-Agonisten, durch nervinduzierte Kontraktionen.

2.2 Nachweis von TRPA1-Ionenkanälen und deren Funktion im Harnleiter der Ratte

Der menschliche Ureter weist eine spontane Peristaltik auf. Dies dient dazu, den Urin vom Nierenbecken bis in die Harnblase zu transportieren ¹. Es gibt nur wenige Messungen der Harnleiterperistaltik mit intraluminalen Druckmessungen am Menschen. Grund hierfür ist die sicherlich sehr schwierige Durchführbarkeit ^{29,30}. Des Weiteren wurde die Ureterperistaltik beim Menschen durch z.B. Ultraschall-Doppler oder auch durch eine intraluminale Videoaufzeichnung, während der Ureterskopie, untersucht ^{31,32}. Vergleichbare Ureteraktivitäten zeigten sich auch an Tiermodellen bei Schweinen, Hunden, Ziegen und Kaninchen ³³⁻³⁶.

Unsere Arbeitsgruppe modifizierte den Versuchsaufbau zur Messung des intraluminalen Drucks des Ureters und übertrug die Methodik von den großen Säugetieren hin zu einem Tiermodell an der Ratte ²⁰. Wie bereits beim Menschen und größeren Säugetieren beschrieben, konnten wir ebenso spontane regelmäßige Ureterkontraktionen und deren Druck-Wellen messen ²⁰. Dies zeigt, dass die spontanen Ureterkontraktionen bei Säugetieren vergleichbar sind und deswegen die Messungen des intraluminalen Ureterdrucks am Tiermodell auf den humanen Ureter übertragen werden können.

In diesem Teil wurden immunhistochemische Untersuchungen von TRPA1-Ionenkanälen am Harnleiter der Ratte erforscht. Weiterhin wurden Versuche mit Hilfe des oben beschriebenen Tiermodells, zum Aufschluß über die Funktionalität von TRPA1-Ionenkanälen durchgeführt. Hierbei lag der Fokus insbesondere darauf, in welcher Weise TRPA1-Ionenkanäle Einfluß auf die

Ureterperistaltik bei einer Schädigung des Urothels haben, welche zum Beispiel durch Infektionen oder Steinerkrankungen des Urogenitaltraktes hervorgerufen werden können.

2.2.1 Immunhistochemische Untersuchungen von TRPA1-Ionenkanälen am Harnleiter der Ratte

Immunhistochemische Untersuchungen wurden für den Nachweis von TRPA1-Ionenkanälen im Harnleiter der Ratte durchgeführt. Weitere Färbungen dienten dazu, einen Zusammenhang der TRPA1-Ionenkanäle zur Lage und der möglichen Interaktion mit neuronalen Strukturen nachzuweisen. TRPA1-Immunreaktivität wurde in Nerven und Nervenenden der suburothelialen Region des Rattenharnleiters gefunden. Ein Großteil der TRPA1-immunreaktiven Nerven exprimierte auch eine Immunreaktivität für CGRP, was für ein Vorhandensein von TRPA1-Ionenkanälen auf sensorischen Nervenfasern spricht. Co-Färbungen von Harnleitergewebe der Ratte mit Antikörpern gegen TRPA1 und Anoctamin-1 (ANO1), einen Marker für interstitielle Zellen, ergaben keine Überlappung der Immunreaktivität. Im Gegensatz dazu exprimierten TRPA1-immunreaktive Zellen eine c-kit-Immunreaktivität, was für ein Vorhandensein von TRPA1-Ionenkanälen auf interstitiellen Zellen spricht. (vgl. Abb. 6)

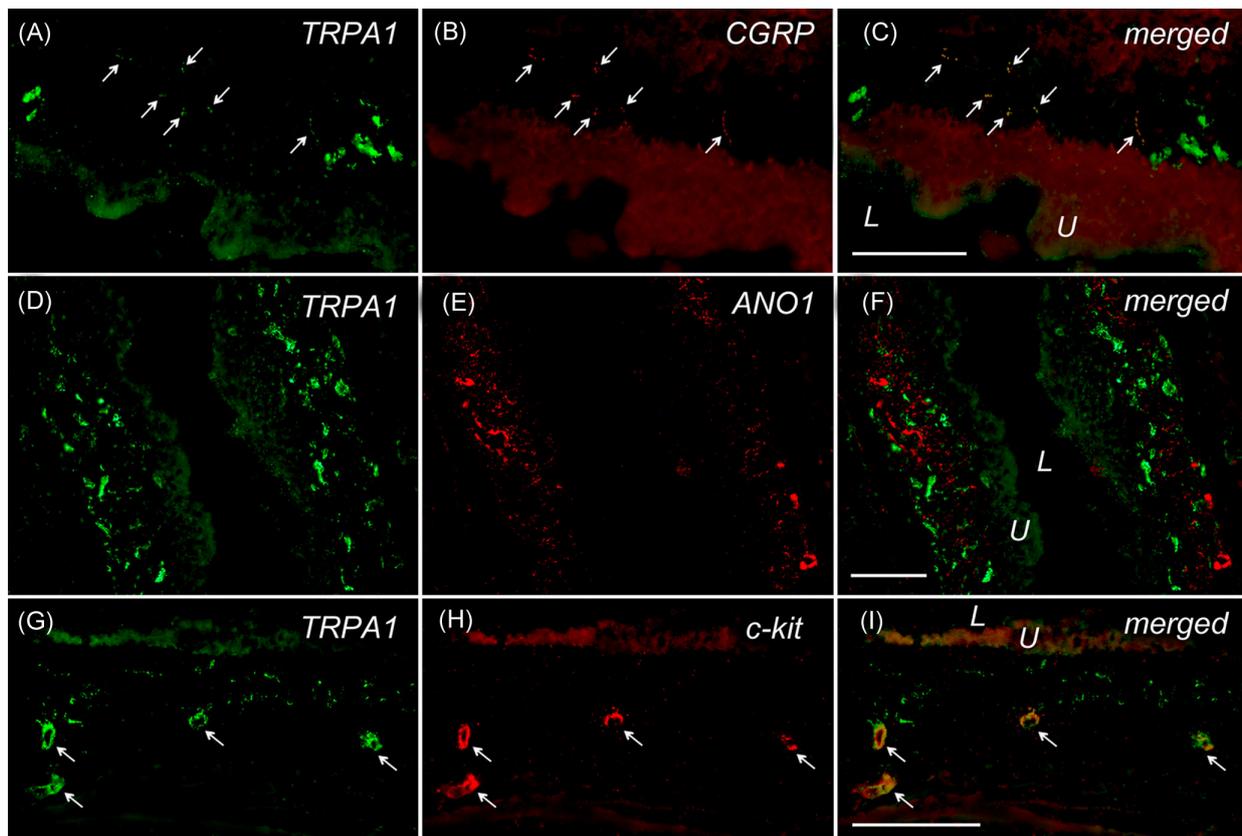


Abb. 6 mit freundlicher Genehmigung von NeuroUrol Urodyn: Immunfluoreszenz proximalen Harnleiters der Ratte. (A) Immunfluoreszenz positiv für den TRPA1-Ionenkanal in suburothelialen Nervenenden (Pfeile) und in 6 Zellen in der suburothelialen Region; Alexa grün. (B) Die gleiche Bildsequenz wie in A. Positive Immunfluoreszenz für Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP); Alexa rot. (C) Zusammengeführte Bildsequenz von A und B, welche eine Kolokalisation (gelb) des TRPA1-Ionenkanals und CGRP-immunoreaktiver Nerven des humanen Ureters zeigt. (D) Positive Immunfluoreszenz für TRPA1 in Zellen und Nerven der suburothelialen Nervenenden; Alexa grün. (E) Die gleiche Bildsequenz wie in D. Positive Immunfluoreszenz für Anoctamin-1 (ANO1); Alexa rot. (F) Zusammengeführte Bildsequenz von D und E, welche keine Kolokalisation des TRPA1-Ionenkanals (Alexa grün) und ANO1 (Alexa rot) auf Nerven des Ureters zeigt. (G) Positive Immunfluoreszenz für TRPA1 an Nervenenden und in 4 Zellen (Pfeile) der suburothelialen Region; Alexa grün. (H) Die gleiche Bildsequenz wie in G. Positive Immunfluoreszenz für c-kit in den gleichen vier Zellen (Pfeile) wie in G; Alexa rot. (I) Zusammengeführte Bildsequenz von G und H, welche eine Kolokalisation (gelb, Pfeile) des TRPA1-Ionenkanals und c-kit in 4 Zellen zeigt. Scale bars = 50 μ M. L, Lumen; U, Urothel

2.2.2 Funktionelle Untersuchungen von TRPA1-Ionenkanälen in einem Tiermodell an der Ratte in vivo

Der TRPA1-Agonist NaHS (Bestandteil von H₂S) ist ein endogener Modulator für leukozytenvermittelte Entzündungsreaktionen³⁷. Daher ist H₂S ein potenter Vermittler von Entzündungsreaktionen und ein bakterieller Metabolit (*E. coli*), welcher TRPA1-Ionenkanäle aktivieren kann^{9, 38}. Der TRPA1-Ionenkanal ist deshalb ein vielversprechender Rezeptor für die Untersuchung von Ureterperistaltik und von intraluminalen Druckverhältnissen des Harnleiters. TRPA1-Ionenkanäle können unter anderem über pflanzliche Reizstoffe wie AI, CA³⁹⁻⁴¹, Menthol⁴² und Formalin⁴³ aktiviert werden.

Zunächst wurden die intraluminalen Druckänderungen der Ureterkontraktionen, zur Baselinefestlegung, durch die Applikation von physiologischer Kochsalzlösung aufgezeichnet. Anschließend erfolgte die Gabe der TRPA1-Ionenkanal-Agonisten CA oder NAHS, nachdem ein Urothelschaden durch die Gabe von Protaminsulfat (PS) simuliert wurde. Des Weiteren wurden die Auswirkungen von NAHS, nach Gabe von PS, in Anwesenheit des TRPA1-Ionenkanal-Antagonisten HC030031 (HC), welcher zuvor intraperitoneal verabreicht wurde, auf die intraluminalen Druckänderungen der Ureterkontraktionen untersucht (vgl. Abb. 7).

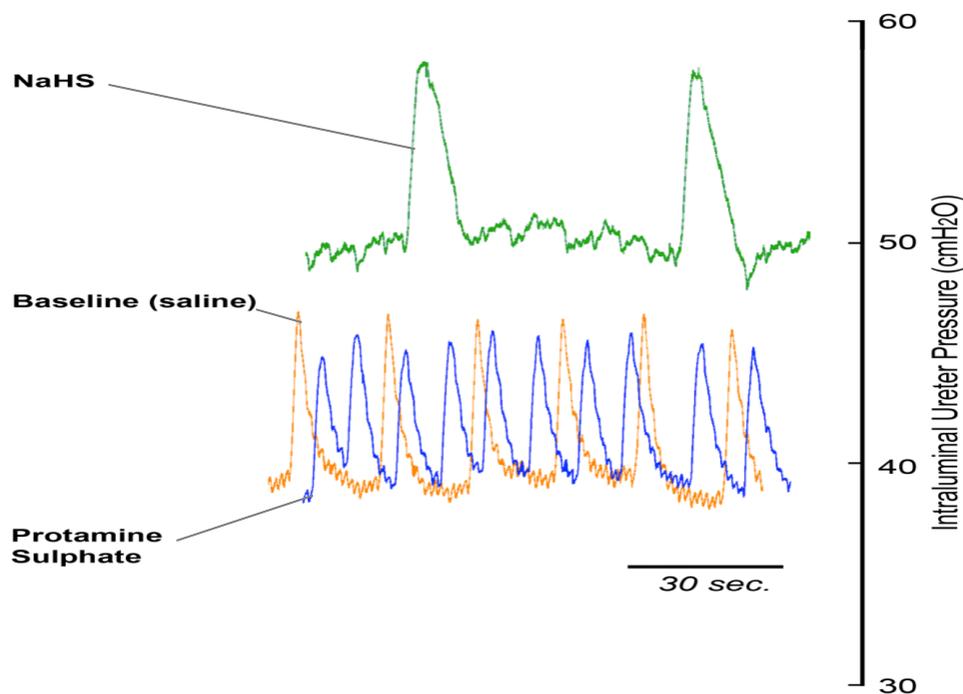


Abb. 7: Exemplarische Aufzeichnung der Ureterkontraktionen im Rattenmodell nach Urothelschädigung. Aufzeichnungen der Baseline-Ureterdrücke der Ratte nach Gabe von Kochsalzlösung (orange), nach intraluminaler Gabe von PS (blau) und nach intraluminaler Gabe von NAHS (grün).

Es konnte gezeigt werden, dass alle Ratten ähnliche spontane Ureterkontraktionen unter der Gabe von physiologischer Kochsalzlösung aufzeigten, welche als intraluminalen Druckänderungen aufgezeichnet wurden. Die Gabe von PS erhöhte signifikant die Frequenz der Ureterkontraktionen. Dieser Effekt trat jedoch in Anwesenheit von HC nicht auf.

NAHS und CA verminderten die Frequenz der Ureterkontraktionen signifikant. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese Inhibierung der Frequenz der Ureterkontraktionen in Anwesenheit von HC signifikant reduziert wurde.

Die TRPA1-Ionenkanal-Blockade beseitigte die Funktionsstörung des Ureters, welche durch einen Urothelschaden von PS hervorgerufen wurde und wirkte den von TRPA1-Agonisten verursachten intraluminalen Druckänderungen entgegen. Dies lässt vermuten, dass der TRPA1-Ionenkanal in mechanoafferenten Prozessen des Harnleiters bei urogenitalen Infektionen des oberen Harntraktes, oder durch die Urothelschädigung bei Steinerkrankungen, involviert ist.

3. Zusammenfassung und Schlußfolgerung Teil 1

Die Forschung hat auf dem Gebiet der Physiologie und Pharmakologie des unteren Harntraktes (UH) neue Angriffspunkte für Medikamente identifiziert, welche auf die Miktionskontrolle abzielen. Hierzu zählen vor allem urothelial-vermittelte Signalmechanismen und afferente Nerven. TRP-Ionenkanäle wurden in diesem Zusammenhang ausführlich im UH untersucht. In Anbetracht der Tatsache, dass die Ureteren direkt in die Harnblase münden und ebenso mit einem urothelialen Übergangsepithel ausgekleidet sind, untersuchten wir die Expression und physiologische sowie pathophysiologische Funktion von TRPA1-Ionenkanälen auf den Harnleiter mithilfe von in vitro und in vivo Versuchen.

In unseren in vitro Untersuchungen konnten wir erstmals das Vorkommen von TRPA1-Ionenkanälen am proximalen humanen Ureter nachweisen und zeigen, dass diese an der Regulation der Peristaltik des humanen Ureters beteiligt sind. Wir konnten TRPA1-Ionenkanäle auf sensorischen Nervenfasern und interstitiellen Zellen, also auf zwei wichtigen zellulären Bestandteilen des Harnleiters, die für die peristaltische Aktivität zuständig sind, nachweisen. Dies wird durch eine Arbeit bekräftigt, in der sich im humanen Harnleiter eine Koexpression anderer interstitieller Marker auf TRPV1- und TRPV2-Ionenkanälen zeigte und daher ebenfalls von einer Beteiligung an der Regulierung der Peristaltik im OH ausgegangen wurde ⁴⁴.

Zudem zeigten die TRPA1-Ionenkanal-Agonisten in Organbad-Versuchen, nach einer durch elektrische Feldstimulation (EFS) induzierten Ureterkontraktion, eine Relaxation der glatten Muskulatur des humanen isolierten Ureters. Indirekt werden diese Ergebnisse durch eine Untersuchung unterstützt, in der HC, ein TRPA1-Antagonist, die EFS-induzierte Relaxation des intramuralen Harnleiters beim Schwein reduzierte ⁴⁵. Interessanterweise zeigte sich in

derselben Studie, nach pharmakologischer Blockade von Cystathionin- γ -Lyase, ein H₂S-Synthese-Enzym, ebenfalls eine Reduktion EFS-induzierter Relaxationen⁴⁵. Dies lässt eine inhibitorische, regulative Beteiligung von endogenen Signalen am humanen Harnleiter vermuten.

Ziel unserer in vivo Untersuchungen am Harnleiter der Ratte war es insbesondere den Einfluß von TRPA1-Ionenkanälen nach einer Schädigung des Urothels des Harnleiters, wie es zum Beispiel bei Infektionen des OH oder Steinerkrankungen vorkommt, zu untersuchen.

Unsere Ergebnisse liefern neuartige Informationen zu TRPA1-vermittelten modulatorischen Funktionen der Harnleiterperistaltik bei Ratten in vivo. Außerdem wird durch unsere Untersuchungen der TRPA1-Ionenkanal als mutmaßlich neue mitverantwortliche Komponente zur Regulierung des Peristaltiksystem des Ureters identifiziert.

Wir konnten TRPA1-Ionenkanäle auf sensorischen Nervenfasern und interstitiellen Zellen, also auf zwei wichtigen zellulären Bestandteilen des Harnleiters, die für die peristaltische Aktivität zuständig sind, nachweisen. Dies geht mit dem allgemeinen Verständnis einher, wie sensorische Systeme an mechanoafferenten Funktionen des Harnleiters beteiligt und organisiert sind^{21, 46, 47}. Weiterhin konnten wir zeigen, dass TRPA1-immunreaktive Zellen eine c-kit-Immunreaktivität exprimierten, also auf interstitiellen Zellen vorhanden sind. Im Ureter oder im pyeloureteralen Übergang von verschiedenen Säugetieren, einschließlich des Menschen, wurde c-kit auf sogenannten Zellen vom Cajal-Typ (ICC-like cells) nachgewiesen, die eine ähnliche Morphologie wie Cajal-Zellen (ICC) im Darm aufweisen. Für die Peristaltik im OH werden diese C-Kit-positiven Zellen als mitverantwortlich angesehen³.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass das Vorhandensein von TRPA1-Ionenkanälen auf sensorischen Nervenfasern und auf ICC-like cells des Harnleiters der Ratte, Ziele für TRPA1-Liganden sein könnten und dadurch eine Auswirkung auf die Mechanoafferenz und peristaltische Funktion des Harnleiters haben.

Interessanterweise zeigten unsere Tierversuche zu Studienbeginn, bei HC-behandelten Ratten, höhere intraluminal Drücke und eine höhere „Area Under the Curve“ (AUC) sowie eine leicht erhöhte peristaltische Frequenz im Vergleich zu unbehandelten Ratten. Dies führt zu der Annahme, dass TRPA1-vermittelte Signale an der Regulierung des Tonus der glatten Muskulatur und/oder der Regulierung der Peristaltik des Harnleiters, unter normalen physiologischen Bedingungen, beteiligt sind.

Die Einflüsse von TRPA1-vermittelten Signalen auf die Peristaltik des Harnleiters zeigte sich insgesamt nach Schädigung des Urothels durch PS stärker ausgeprägt. Nach der Urothelschädigung mit PS zeigte sich fast eine Verdoppelung der Frequenz von Ureterkontraktionen der behandelten Ratten. Dieser Befund impliziert, dass das Urothel des Harnleiters eine ähnliche Barrierefunktion aufweist wie in der Blase und wenn sie beschädigt ist, Strukturen innerhalb der Schleimhaut zur Modifizierung der Ureterperistaltik aktiviert werden. Aufgrund des Verlustes der Barrierefunktion der Schleimhaut und/oder durch die Absorption gelöster Stoffe, die unter dem Urothel mit verschiedenen Nerven oder Zellen interagieren und diese depolarisieren, könnte es zu einer verstärkten peristaltischen Aktivierung des Harnleiters kommen.

Ratten, die systemisch mit dem TRPA1-Antagonist HC behandelt wurden, zeigten keine Veränderungen in der Frequenz der Ureterkontraktionen nach PS-Gabe. Daher kann unter den Bedingungen einer Urothelschädigung vermutet werden, dass TRPA1-vermittelte Signale an mechanoafferenten Funktionen im Zusammenhang mit der Regulierung der Ureterperistaltik, beteiligt sind.

Nach induziertem Urothelschaden mit PS verursachten sowohl CA als auch NaHS, eine Abnahme der peristaltischen Frequenz des Harnleiters. Die von uns nachgewiesenen Veränderungen der Ureterperistaltik spricht für eine wichtige Rolle bezüglich der Funktionsweise der Urothelschleimhaut der oberen Harnwege. Es scheint hierbei zu einem Zusammenspiel zwischen lokaler Neurotransmission und interstitieller Zellen in der Submucosa zu kommen.

PS-behandelte Ratten, welchen systemisch HC verabreicht wurde, zeigten eine Reduktion der Abnahme der Frequenz der Ureterkontraktionen nach Verabreichung eines TRPA1-Agonisten. Diese Befunde sprechen für eine wichtige Rolle dieses Rezeptors bei der Regulation der Ureterperistaltik bei vorhandener Urothelschädigung.

Zusammengefasst lässt dies die Vermutung zu, dass der TRPA1-Ionenkanal bei mechanoafferenten Prozessen und in der Regulation der Peristaltik des Harnleiters, insbesondere nach Urothelschädigung, wie zum Beispiel bei urogenitalen Infektionen des oberen Harntraktes oder Steinerkrankungen, eine Rolle spielt.

4. Einführung in die Thematik Teil 2

4.1 Terminologie, Epidemiologie und Symptomatik des benignen Prostatasyndrom (BPS)

Das Krankheitsbild des benignen Prostatasyndroms (BPS) besteht aus einer variablen Relation von „Lower Urinary Tract Symptoms“ (LUTS), der gutartigen Prostatavergrößerung (Benign prostatic Enlargement - BPE) und der Blasenauflassung (Bladder Outlet Obstruction – BOO). Der Begriff LUTS beschreibt obstruktive und irritative Miktionsstörungen des unteren Harntraktes, die bei der Harnsammlung und Entleerung der Harnblase auftreten können ⁴⁸⁻⁵⁰.

Von den ca. 12 Mio. Männern in Deutschland, die über 50 Jahre alt sind, leiden ca. 40 % unter einer therapiebedürftigen LUTS und man kann daher getrost von einer Volkskrankheit sprechen. Ferner wurde gezeigt, dass ein deutlicher Leidensdruck bei 60% der Männer mit mittelschwerer Symptomatik und bei mehr als 90% mit schwerer Symptomatik besteht. Die Symptome können unterschiedlich ausgeprägt sein und zu erheblichen Einbußen der Lebensqualität bis hin zu sozialem Rückzug und Depressionen führen ⁵¹.

Man unterscheidet eine obstruktive von einer irritativen Symptomatik. Bei der obstruktiven Symptomatik steht ein verzögerter Miktionsbeginn, Nachträufeln, Restharn und Harnstrahlunterbrechungen während der Miktions, bis hin zum Harnverhalt, im Vordergrund. Die irritative Symptomatik stellt sich durch einen imperativen Harndrang, Pollakisurie, Nykturie, Dranginkontinenz, Dysurie und suprapubische Schmerzen, dar. Verschiedene Komplikationen und Begleiterkrankungen können beim BPS auftreten, wie zum Beispiel Hämaturie, Infektionen, Blasensteinbildung, Balkenblase, Pseudodivertikel, Hämospemie, Hämorrhiden und progrediente Harnstauungsniere mit Niereninsuffizienz, bis hin zur Urämie ⁵².

Auf Grund der multifaktoriellen Genese sowie der jeweilig im Vordergrund stehenden unterschiedlichen Symptomatik ergeben sich unterschiedliche Therapieansätze.

4.2 Operative Therapie des BPS

Ist eine konservative/medikamentöse Therapie des BPS nicht mehr möglich, kann die Erkrankung nur noch durch einen operativen Eingriff behandelt werden. Es gibt eine Vielzahl an unterschiedlichen Verfahren zur operativen Therapie des BPS. Diese sind laut der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology (EAU) von 2021 in fünf Bereiche aufgeteilt ⁵²:

1. Resektion (z.B. transurethrale Resektion der Prostata - TURP)
2. Enukleation (z.B. Holmium-Laser-Enukleation der Prostata – HoLEP)
3. Vaporisation („Greenlight“ Laservaporisation)
4. Alternative ablativ Techniken (z.B. Prostataarterienembolisation)
5. Nicht-ablativ Techniken (z.B. Prostatic Urethral Lift - PUL)

Welches Verfahren zur Anwendung kommen sollte, hängt laut der aktuellen EAU-Leitlinie vorrangig von der Größe der Prostata ab. Für eine Prostatagröße zwischen 30 und 80 ml wird als primäre Empfehlung das klassische Verfahren der TURP genannt. Ab einer Prostatagröße von über 80 ml werden enukleierende Verfahren (offen oder transurethral) empfohlen ⁵².

In der klinischen Praxis haben sich über die letzten Dekaden die TURP und die offene AE als Goldstandard etabliert. Transurethral durchgeführte Enukleationsverfahren der Prostata, wie zum Beispiel die HoLEP, gewinnen aber mehr und mehr an Bedeutung. Insbesondere die HoLEP ist auf seine Wirksamkeit und Sicherheit sehr gut untersucht und wird mittlerweile schon als neuer Goldstandard zur Therapie der BPS diskutiert ⁵³⁻⁵⁷. Im Vergleich zum Standardverfahren wie der TURP oder der offenen AE erwies sich die HoLEP als mindestens ebenso wirksam und zusätzlich mit offensichtlichen Vorteilen. Hierzu zählen eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer, geringere Blutungskomplikationen und eine kürzere Katheterliegezeit ^{58, 59}.

5. Zielsetzung und Fragestellung

Folgende Fragestellungen haben sich in der Zusammenschau aus den aktuellen Leitlinienempfehlungen, der aktuellen Datenlage und der klinischen Praxis ergeben:

Warum ist die HoLEP immer noch nicht der Goldstandard in der Therapie der BPS, obwohl die Datenlage insgesamt für dieses Verfahren spricht?

Ist die HoLEP, wie in der EAU-Leitlinie empfohlen, lediglich ein Verfahren, welches für Prostatagrößen ab 80 ml primär zu empfehlen ist?

5.1 Evaluation der Lernkurven der Holmium-Laser-Enukleation der Prostata mit und ohne einem strukturierten Ausbildungsprogramm⁶⁰

5.2 Matched-pair-Analyse von Patienten die bei benignem Prostatasyndrom mit mittelgradiger Prostatavergrößerung (50ml) mit HoLEP oder TURP therapiert wurden⁶¹

5.1 Evaluation der Lernkurven der Holmium-Laser-Enukleation der Prostata mit und ohne einem strukturierten Ausbildungsprogramm

Es ist bekannt, dass das Haupthindernis beim Erlernen der HoLEP die besonders flache Lernkurve ist ⁵⁵. Selbst erfahrene Urologen die mit transurethralen Standardverfahren, wie zum Beispiel der TURP, gut vertraut sind, zögern sich auf diese Technik einzulassen. Die Sorge bei den ersten Schritten mit schwerwiegenden Komplikationen wie Inkontinenz rechnen zu müssen, scheint viele Chirurgen abzuschrecken.

Unser Hauptziel war es in dieser Studie, die wahren Vorteile eines strukturierten Ausbildungsprogrammes zu identifizieren. Wir verglichen daher retrospektiv die perioperativen Parameter, die frühen funktionellen Ergebnisse und die behandlungsbedingten Komplikationen, zweier in transurethralen Standardverfahren erfahrener Chirurgen bei ihren ersten 100 HoLEP-Operationen mit und ohne strukturiertem Ausbildungsprogramm.

Ein Chirurg (C1) brachte sich das HoLEP-Verfahren durch „learning by doing“ selbst bei, während der zweite Chirurg (C2), unter Aufsicht eines erfahrenen HoLEP-Operators, ein strukturiertes Ausbildungsprogramm (n=50) durchlief.

Beide Operateure führten in allen Fällen die sogenannte „Three-Lobe-Technik“ durch, bei der als erstes der Mittellappen, dann der linke Seitenlappen und zu Schluss der rechte Seitenlappen der Prostata enukleiert wird. Diese werden nach ihrem Herauslösen in der Harnblase deponiert. Anschließend werden diese in der Harnblase zerkleinert (morcelliert) und abgesaugt. Die HoLEP wurde von beiden Chirurgen mit dem VersaPulse® 100W Holmium Laser (Lumenis Ltd., Yokneam, Israel) durchgeführt. Es wurde eine Frequenz von 53 Hz und eine Leistung von 1.2 kJ verwendet. Die Morcellation der Prostataadenomanteile wurde mit dem Piranha-Morcellator-System (Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Deutschland) durchgeführt.

Das Curicullum der ersten 50 Fälle für C2 wurde in folgende Stufen aufgeteilt (vgl. Abb. 8):

Stufe 1: Präparation des Mittellappens und Morcellation (n=10)

Stufe 2: Stufe 1 + Enukleation des Prostataseitenlappen (n=20)

Stufe 3: Stufe 2 + ventro-apikales Absetzen des Adenoms am Schließmuskel (n=20)

Nach Beendigung der in der jeweiligen Stufe geforderten Aufgabe, unter Aufsicht von C1, übernahm C1 die Operation und führte diese zu Ende. Die Morcellation wurde von C2 in allen

Fällen durchgeführt. Nach komplettem Durchlaufen des Ausbildungsprogrammes (n=50) führte C2 weitere 50 Fälle unbeaufsichtigt und unabhängig selbst durch. Auf diese Weise konnten die Fortschritte, die durch den Ausbildungsprozess erzielt wurden, besser verglichen werden.

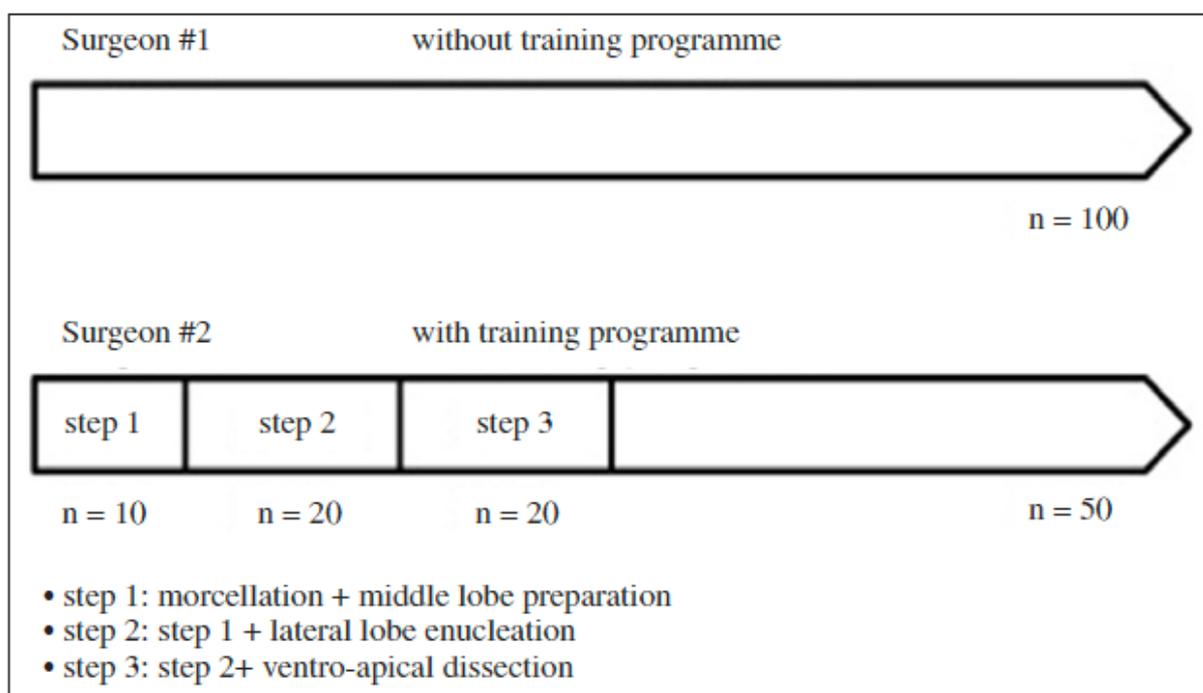


Abb. 8 mit freundlicher Genehmigung von Curr Urol: Schematische Darstellung des strukturierten Ausbildungsprogrammes

Die erhobenen präoperativen Parameter beider Kohorten waren vergleichbar und zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Die durchschnittliche Operationsdauer von C1 im Vergleich zu C2 stellte sich signifikant länger dar ($p < 0,001$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Operateuren bezüglich des prozentualen Gewebeabtrages nachgewiesen. 24 Stunden nach dem Eingriff wurde der Hämoglobinspiegel gemessen, um den Blutverlust während des Eingriffs zu bewerten. Der Blutverlust war bei C2 signifikant geringer als bei C1 ($p < 0,001$). Wir führten einen Spearmans Korrelationstest zur Bestimmung der Beziehung zwischen Operationszeit und Blutverlust durch. Dort zeigte sich eine schwache, positive Korrelation, die statistisch signifikant war ($r_s = 0,205$, $p = 0,004$). In einer multivariaten Analyse untersuchten wir den Einfluß von enukleiertem Prostatagewebe und Operationszeit auf den Blutverlust. Lediglich die Operationszeit stellte hier einen unabhängigen Einflußfaktor dar (OR 1,015; 95% CI 1.000–1.023; $p = 0,001$). Die frühfunktionellen Ergebnisse 4 Wochen nach der Behandlung zeigten in beiden Kohorten

signifikante Verbesserungen des International-Prostata-Symptom-Score (IPSS), Lebensqualität (QoL), Maximale Harnflussrate (Qmax; ml/sec), Restharnvolumen (PVR; ml). Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen den beiden Kohorten im direkten Vergleich identifiziert werden.

Als nächstes war es unser Ziel, die Fortschritte beider Operateure beim Durchlaufen der Lernkurve zu erheben und zu vergleichen. Es wurden die ersten 50 Fälle mit den zweiten 50 Fällen, in Bezug auf die perioperativen und früh-funktionellen Ergebnisse, verglichen. Bei C1 zeigte sich lediglich eine signifikant erhöhte Operationszeit ($p < 0.001$) bei den ersten 50 Fällen im Vergleich zu den zweiten 50 Fällen (Abb. 8). Die übrigen perioperativen und früh-funktionellen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede. C2, der einen strukturiertes Ausbildungsprogramm durchlief zeigte eine konstante Lernkurve. Alle untersuchten Parameter zeigten keine signifikanten Änderungen der perioperativen und früh-funktionellen Ergebnisse. Bezüglich der Operationsdauer erreichte C1 nach 50 Eingriffen ein Plateau-Phase, während die Operationsdauer bei C2 über alle 100 Eingriffe hinweg konstant blieb (vgl. Abb. 9).

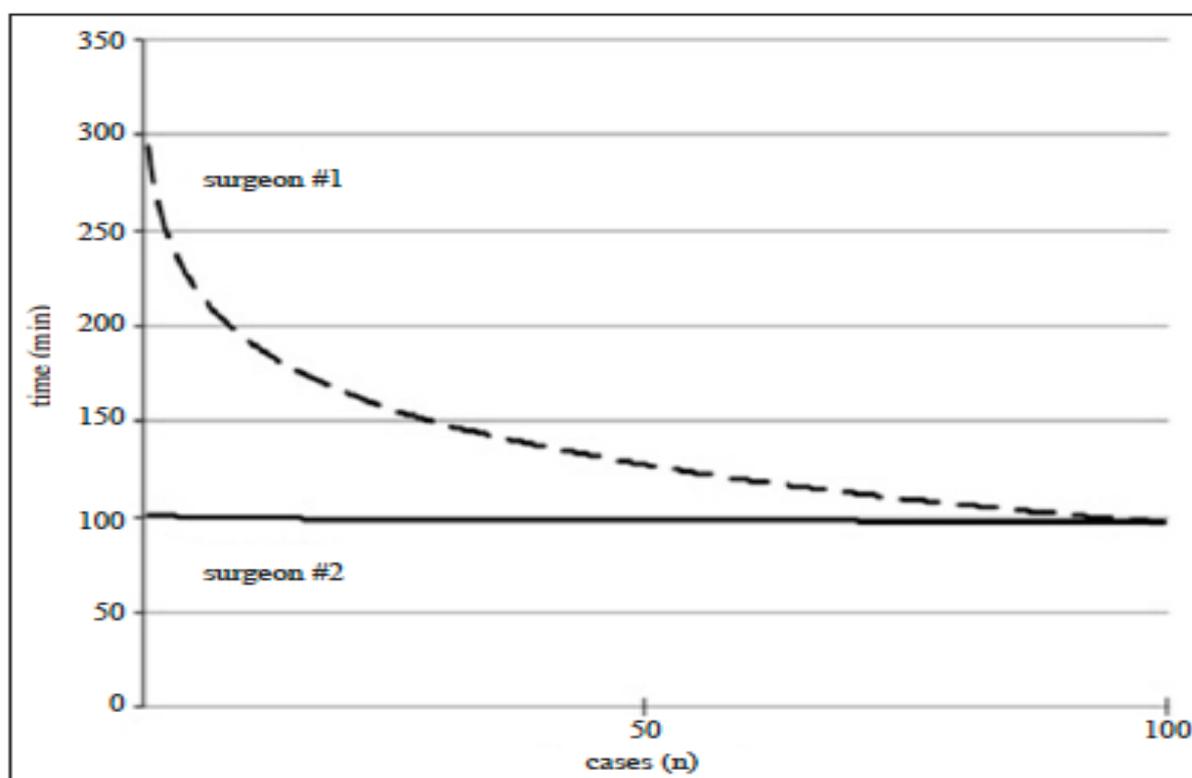


Abb. 9 mit freundlicher Genehmigung von Curr Urol: Entwicklung der Operationsdauer im Verhältnis zur Anzahl der durchgeführten Operationen. #1 ohne Ausbildungsprogramm, #2 mit Ausbildungsprogramm.

Das Auftreten behandlungsbedingter Komplikationen zeigte signifikante Unterschiede in beiden Kohorten. C2 hatte signifikant weniger Komplikationen als C1 ($p=0.008$). 81% der Komplikationen von C1 und 60% der Komplikationen von C2 wiesen allerdings einen Clavien-Dindo Grad ≥ 2 auf. Ein Clavien-Dindo Grad 3 trat signifikant häufiger bei C1 auf. Die hier beobachteten Komplikationen die einer Intervention bedurften beliefen sich auf folgende Ereignisse: Harnverhalt ($n=3$), Blasentamponade ($n=2$), Nachblutung ($n=2$) und Harnröhrenstriktur ($n=1$). Die häufigsten Komplikationen wurden in beiden Kohorten bei den ersten 50 Fällen beobachtet.

5.2 Matched-pair-Analyse von Patienten die bei benignem Prostatasyndrom mit mittelgradiger Prostatavergrößerung (50ml) mit HoLEP oder TURP therapiert wurden

Um die ideale Operationstechnik für Patienten mit BPS auszuwählen, ist die Patientenselektion in Bezug auf ihr individuelles klinisches Profil von größter Bedeutung. Egal welches Verfahren gewählt wird, es sollte eine optimale Desobstruktion gewährleisten, eine minimale Komplikationsrate haben, eine möglichst kurze Krankenhausaufenthaltsdauer sowie eine niedrige Re-Operationsrate haben und die Patientenansprüche erfüllen.

Die aktuellen Leitlinien, zum Beispiel der EAU, können auf der Suche nach dem idealen Operationsverfahren eine Hilfestellung geben ⁵². Uns erscheint es jedoch so, dass an der Fülle der Behandlungsmodalitäten zur Therapie der BPS bis heute die HoLEP in der Form der Empfehlung nicht ideal abgebildet ist. Aktuell wird die HoLEP explizit nur bei Prostatavolumina > 80ml empfohlen. Bei Prostatagrößen kleiner 80 ml sind lediglich Laser-Enukleationsverfahren im Allgemeinen als Alternativverfahren erwähnt ⁵². Es stellt sich also die Frage, ob Patienten mit einer moderat vergrößerten Prostata < 80 ml wirklich mehr vom empfohlenen Referenzverfahren der TURP profitieren oder sich die HoLEP mit dieser auf Augenhöhe befindet.

Randomisiert kontrollierte Studien und Metaanalysen für größere Prostatatae bestätigen bereits die Wirksamkeit und Sicherheit der HoLEP im Vergleich zur offenen Adenomenektomie (AE). Die HoLEP zeigte sich in diesen Untersuchungen bezüglich der funktionellen Ergebnisse mindestens gleich wirksam und zeigte zusätzlich eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer, kürzere Blasenkatheterliegezeiten sowie einen geringeren Blutverlust auf ⁶²⁻⁶⁵. In Metaanalysen bei der die HoLEP mit der TURP verglichen wurde, konnte sogar eine Überlegenheit in der Symptomverbesserung gezeigt werden ^{58,66}. Die Komplikationsraten zwischen beiden Verfahren sind vergleichbar. Langzeitdaten deuten jedoch darauf hin, dass die Reinterventionsraten nach TURP höher sind als nach einer HoLEP ⁶⁷.

Die technischen sowie klinischen Vorteile der HoLEP gegenüber der TURP scheinen offensichtlich bei großen Prostatatae zu bestehen. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass auch bei moderat vergrößerten Prostatatae, bei denen die TURP den Goldstandard darstellt, die HoLEP eine attraktive Option ist ⁶⁸.

Wir führten in dieser Studie retrospektiv eine Matched-Pair-Analyse zweier repräsentativer Kohorten mit einer moderaten Prostatavergrößerung (50 ml) durch, welche zum einen mit einer HoLEP und zum anderen mit einer TURP therapiert wurden. Das Hauptziel war es, bei diesem klar definiertem Patientengut, relevante Unterschiede zwischen beiden Verfahren zu identifizieren. Unser Fokus lag auf den perioperativen Parametern, den frühfunktionellen Ergebnissen sowie dem Sicherheitsprofil.

Unsere Matching-Endpunkte waren eine Prostatagröße von 50 ml, das Alter (Jahre) und der Body-Mass-Index (BMI). Insgesamt 2011 Patienten, die mit HoLEP (n = 1062) oder TURP (n = 949) von Januar 2013 bis Dezember 2017 an der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU München behandelt wurden, wurden zur Datenerfassung durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter ausgewertet. Die Datensätze wurden dann durch einen weiteren wissenschaftlichen Mitarbeiter (verblindet bzgl. des Operationsverfahrens) bezüglich der Prostatagröße gescreent und abgeglichen. Abschließend wurden die Datensätze bezüglich des durchgeführten Verfahrens von einem dritten Mitarbeiter vervollständigt und somit zwei Kohorten generiert. Dieser Ansatz sollte einen möglichen Verzerrungseffekt während des Matching-Prozesses vermeiden.

Alle HoLEP-Operationen wurden mit der sogenannten „Three-Lobe-Technik“ von zwei mit diesem Verfahren vertrauten und erfahrenen Chirurgen, mit dem VersaPulse 100 W Holmiumlaser (Lumenis Ltd., Yokneam, Israel) mit einer Frequenz von 53 Hz und eine Leistungseinstellung von 1,2 kJ, durchgeführt. Alle TURPs wurden von vier mit diesem Verfahren vertrauten und erfahrenen Chirurgen durchgeführt.

In die Matched-Pair-Analyse konnten insgesamt 195 Patienten eingeschlossen werden (98 TURP vs. 97 HoLEP). Unterschiede der erhobenen Parameter konnten nur für das Gesamt-PSA und die PSA-Dichte ausgemacht werden. Das Gesamt-PSA war im Vergleich mit einem Median von 3,27 ng/ml im HoLEP-Arm höher als im TURP-Arm mit einem Median von 2,3 ng/ml ($p=0,001$). Die mittlere PSA-Dichte war im HoLEP-Arm mit einem Median von 0,07 ng/ml/cm³ ebenfalls höher als im TURP-Arm mit einem Median von 0,04 ng/ml/cm³ ($p=0,002$). Alle anderen Variablen beider Kohorten zeigten keine signifikanten Unterschiede. Das Matching beider Kohorten zeigte eine mittlere Prostatagröße von 51 ml ($p>0,05$). Das Durchschnittsalter und der BMI zeigte ebenfalls vergleichbare Parameter im TURP- und HoLEP-Arm ($p>0,05$). Die präoperativ erhobenen Parameter im TURP- und HoLEP-Arm bezüglich der Symptomatik und Lebensqualität (IPSS und QoL) waren ebenso miteinander vergleichbar ($p>0,05$ für beide), wie die erhobenen funktionellen Parameter Qmax und PVR ($p>0,05$ für beide). (vgl. Abb. 10)

Characteristics			
	TURP (n = 98)	HoLEP (n = 97)	P value
Age (yr)			
Median	67.5	66	.869
IQR	59-74	59-73.5	
BMI			
Median	25.7	25.62	.982
IQR	23.85-27.7	23.37-27.92	
IPSS			
Median	18.5	20	.302
IQR	16.25-25.75	14-26.5	
QoL			
Median	4	4	.451
IQR	3-4.75	3-4.5	
PV (cc)			
Median	51	51	.612
IQR	41-58	43.5-59	
Total PSA (ng/mL)			
Median	2.3	3.27	.001
IQR	1.38-3.50	1.73-5.54	
PSA density (ng/mL/cc)			
Median	0.04	0.07	.002
IQR	0.03-0.07	0.04-0.11	
Q _{max} (mL/s)			
Median	9.5	12	.698
IQR	8-14	9-15.5	
PVR (mL)			
Median	97	100	.516
IQR	52.75-172.5	55-165	

Abb. 10 mit freundlicher Genehmigung von Low Urin Tract Symptoms: Anmerkung: Die fettgedruckten Werte zeigen statistisch signifikante P-Werte an ($P < 0,05$). Abkürzungen: BMI, body mass index; HoLEP, Holmium-Laser-Enukleation der Prostata; IPSS, International-Prostate-Symptom Score; IQR, Interquartile range; PSA, Prostataspezifisches Antigen; PV, Prostataavolumen; PVR, Restharn; Q_{max}, Maximaler Harnfluss; QoL, Quality of life; TURP, Transurethrale Resektion der Prostata

Der perioperative Gewebeabtrag war nach HoLEP im Median signifikant höher als nach TURP (20g vs. 40g, $p < 0,001$). Im Verhältnis zur Prostatagröße betrug der prozentuale Gewebeabtrag im Median nach HoLEP 75,4% und nach TURP 47,3% ($p < 0,001$). Die mittlere Operationdauer war jedoch im HoLEP-Arm um 6,7 Minuten signifikant länger als im TURP-Arm ($p = 0,006$). Auch der mediane Hämoglobinverlust war nach HoLEP signifikant höher als nach TURP (1,0 g/dl vs. 0,65 g/dl, $p = 0,016$). 4 Wochen nach der Behandlung zeigten die frü-funktionellen Ergebnisse im HoLEP-Arm insgesamt eine stärkere Verbesserung der erhobenen Parameter als im TURP-Arm. Die Verbesserungen im IPSS (11 Punkte vs. 7 Punkte, $p = 0,007$) und Q_{max} (12 ml/s vs. 8,5 ml/s, $p = 0,028$) waren im HoLEP-Arm signifikant höher als im TURP-Arm. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der Verbesserung der Lebensqualität (2 Punkte vs. 2 Punkte, $p > 0,05$) und in der Reduktion des Restharns (62 ml vs. 66,5 ml, $p > 0,05$) zwischen HoLEP- und TURP-Arm (vgl. Abb. 11).

Clinical outcomes			
	TURP (n = 98)	HoLEP (n = 97)	P value
Δ IPSS			
Median	7	11	.007
IQR	3-14	5.5-17	
Δ QoL			
Median	2	2	.383
IQR	1-3	1-4	
Resected tissue (g)			
Median	20	40	<.001
IQR	18-30	30-49.5	
Resected tissue (%)			
Median	47.3	75.4	<.001
IQR	40-54.7	64-81.2	
Time (min)			
Median	55.5	62	.006
IQR	48-70.5	51-85	
Hemoglobin drop (g/dL)			
Median	0.65	1	.016
IQR	0.03-1.3	0.4-1.5	
Δ Q_{max} (mL/s)			
Median	8.5	12	.028
IQR	5-18.25	7-23	
Δ PVR (mL)			
Median	66.5	62	.957
IQR	6.5-140	0-145	

Abb. 11 mit freundlicher Genehmigung von Low Urin Tract Symptoms: Anmerkung: Die fettgedruckten Werte zeigen statistisch signifikante P-Werte an ($P < 0,05$). Abkürzungen: HoLEP, Holmium-Laser-Enukleation der Prostata; IPSS, International-Prostate-Symptom Score; IQR, Interquartile range; PVR, Restharn; Qmax, Maximaler Harnfluss; QoL, Quality of life; TURP, Transurethrale Resektion der Prostata

Im HoLEP-Arm traten insgesamt signifikant weniger Komplikationen als im TURP-Arm auf (6% vs. 16%, $p < 0,05$). In den spezifischen Gruppen der Clavien-Dindo-Klassifikation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten ($p > 0,05$). In beiden Behandlungsarmen traten am meisten Komplikationen mit einer Clavien-Dindo-Klassifikation von Grad ≥ 2 auf. Die Inzidenz dieser Komplikationen war zwischen beiden Armen vergleichbar (68,8% TURP vs. 66,7% HoLEP, $p > 0,05$). Grad 3 Komplikationen nach TURP (n=8) die innerhalb von 4 Wochen einer Intervention bedurften waren Harnverhalt (n=1), Blasentamponade (n=2), Blutung (n=1) und vier Fälle einer frühen, bulbären Harnröhrenstriktur. Grad 3 Komplikationen nach HoLEP (n=3) die innerhalb von 4 Wochen einer Intervention bedurften waren eine Blasentamponade und zwei Patienten mit einer frühen, bulbären Harnröhrenstriktur.

6. Zusammenfassung und Schlußfolgerung Teil 2

Weiterhin scheuen selbst erfahrene endourologische Chirurgen, wegen der aus den klinischen Studien bekannten flachen Lernkurve und der damit anfangs erhöhten Operationszeit sowie erhöhten Komplikationsrate bei den ersten Eukleationsversuchen, das Erlernen der HoLEP^{55, 58, 59, 69-71}. Laut einer Studie liegt die Anzahl der zu operierenden Fälle, um sich mit dem Operationsverfahren vertraut zu machen, ohne Ausbildungsprogramm bei ungefähr 50 Fällen sowie bei 20 bis 30 Fällen mit Ausbildungsprogramm⁵⁵. Es wurde berichtet, dass ca. 50 Fälle notwendig sind, um ein Plateau bezüglich der Effektivität der Eukleation und Morcellation zu erreichen^{70, 71}. Diese Aussagen werden durch unsere Ergebnisse gestützt.

Des Weiteren wurde in einer multizentrischen prospektiven Analyse zum Lernprozess der HoLEP gezeigt, dass 3 von 9 der teilnehmenden Institutionen die Studie wegen aufgetretenen Komplikationen abbrechen mussten. Alle Teilnehmer waren erfahrene endourologische Chirurgen, welche jedoch vorher noch nie eine HoLEP durchgeführt hatten. Gründe für den Abbruch der Studie waren eine zu lange Operationsdauer, notwendige Konversionen auf die TURP, Probleme bei der Morcellation, technische Probleme sowie eine erhebliche psychische Belastung der Chirurgen⁷². Wir dagegen konnten zeigen, dass bei der Durchführung unseres strukturierten Ausbildungsprogrammes die perioperativen Parameter sowie die Operationsdauer auf einem konstanten Niveau, wie bei erfahrenen HoLEP-Operateuren, gehalten wird. Insbesondere die Komplikationsraten konnten dadurch von Beginn an auf ein Minimum reduziert werden. Mit diesem Wissen ist die Schwelle für den Chirurgen, sich mit dieser Operationstechnik auseinanderzusetzen, deutlich niedriger.

Der größte Unterschied zwischen beiden Operateuren bei den ersten 50 Fällen in unserer Studie war die deutlich verlängerte Operationszeit und der intraoperative Blutverlust. C1 benötigte bei den ersten 50 Fällen ca. 40% mehr Zeit als C2 um das Verfahren erfolgreich abzuschließen. C1 hatte einen signifikant höheren Blutverlust als C2. Der erhöhte Blutverlust zeigte sich in unseren statistischen Untersuchungen in der verlängerten Operationszeit von C1 begründet. Der Blutverlust betrug bei C1 lediglich 1.9 g/dl, sodass dieser als klinisch nicht relevant bezeichnet werden kann. Keiner der Patienten benötigte eine Bluttransfusion.

Die früh-funktionellen Ergebnisse jedoch waren bei C1 und C2 sowohl in den ersten 50 Fällen als auch in den zweiten 50 Fällen vergleichbar. Die ersten Schritte zum Erlernen des HoLEP-Verfahrens mögen zeitaufwendig und schwierig sein, jedoch scheint es zu helfen durch eine

ausreichende endourologischer Erfahrung am Ende zu wissen, ob eine suffiziente Desobstruktion für ein gutes Ergebnis stattgefunden hat. Dennoch traten bei C1 in den ersten 50 Fällen signifikant mehr Komplikationen als bei C2 auf (24% vs. 10%). Diese erhöhte Komplikationsrate ist offensichtlich einer der Hauptgründe für die Zurückhaltung dieses Verfahren zu erlernen. Während unseres Ausbildungsprogrammes betrug die Gesamtinzidenz an aufgetretenen Komplikationen bei C2 lediglich 5%.

Die HoLEP hat das Potenzial als neuer Goldstandard zu gelten, da ihre Sicherheit und Wirksamkeit in der Literatur gut dokumentiert ist. Die mit dem HoLEP-Verfahren verbundene berüchtigte Lernkurve ist jedoch immer noch einer der Hauptgründe für den erheblichen Vorbehalt vieler Operateure gegenüber dieser Prozedur. Unsere Studie zeigt, dass man mit einem strukturierten Ausbildungskonzept die flache Lernkurve, bei gleichen früh-funktionellen Ergebnissen, nachweislich sicher überwinden kann.

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl chirurgischer Verfahren zur Behandlung der BPS⁵². Als Arzt steht man vor der großen Herausforderung, für jeden Patienten individuell, dass für ihn passende Therapieverfahren auszuwählen. Unabdingbar dabei ist die Berücksichtigung des individuellen klinischen Profils des Patienten sowie dessen Erwartungen an die durchgeführte Therapie.

Ein Therapieverfahren des BPS, das für alle Prostatagrößen ideal anwendbar ist, wäre wünschenswert. Aktuell werden aber zum Beispiel von den EAU-Leitlinien für verschiedene Prostatagrößen verschiedene Therapieverfahren primär empfohlen⁵². Eine einheitliche Lösung scheint nicht erreichbar zu sein.

Viele Jahre setzte die Referenzmethode TURP bei kleinen bis moderat vergrößerten Prostatae Maßstäbe und wenn die Prostatavergrößerung zu weit fortgeschritten war erwies sich die offene Adenomenuktion als gute Alternative. Alle neu aufkommenden Verfahren müssen sich an diesen Verfahren messen lassen.

Die HoLEP ist definitiv erwachsen geworden und manche denken sogar darüber nach diese als neuen Goldstandard auszurufen^{56, 57, 62, 73, 74}. Nach seiner Einführung vor 20 Jahren bestätigen zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien und Metaanalysen die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Verfahrens^{53, 58, 59, 62-65, 75, 76}. Dennoch wird die HoLEP laut der EAU-Leitlinien primär nur für Prostatagrößen >80ml empfohlen. Für kleinere Drüsen empfiehlt die EAU weiterhin primär die TURP⁵².

In randomisierten, kontrollierten Studien der letzten Jahre, zeigte die HoLEP bereits vergleichbare Therapieergebnisse bei Prostatagrößen zwischen 40-80ml gegenüber der TURP, bei einem günstigeren Sicherheitsprofil⁷⁷⁻⁸⁰. Daher haben wir eine Matched-Pair-Analyse für eine Prostatagröße von 50 ml durchgeführt, die entweder mit einer HoLEP oder einer TURP in unserer Klinik therapiert wurden. Ziel war es die HoLEP mit der TURP, welche seit Jahrzehnten für diese Prostatagröße das Referenzverfahren darstellt, zu vergleichen.

Wir konnten in unserer Analyse zeigen, dass beide Verfahren bei der Behandlung des BPS, gute Ergebnisse erzielen. In Bezug auf die funktionellen Ergebnisse zeigte sich bei der HoLEP eine Überlegenheit gegenüber der TURP bezüglich des IPSS, Qmax und des Gewebeabtrages. Diese Ergebnisse werden durch Metaanalysen unterstützt, die bereits einen Trend zur Gesamtüberlegenheit der HoLEP gegenüber der TURP vermuten^{58, 66, 75}.

Der TURP-Arm hatte gegenüber der HoLEP einen signifikant geringeren Blutverlust und eine signifikant kürzere Operationsdauer. Beide Parameter, auch wenn sie in der Analyse statistisch signifikant waren, können unseres Erachtens als klinisch irrelevant eingestuft werden. Die Operationsdauer unterschied sich bei beiden Verfahren im Median lediglich um 6,5 Minuten. Der Hämoglobinabfall bei der HoLEP in unserer Studie betrug im Median 1 g/dl und war somit geringer als in den meisten veröffentlichten randomisierten, kontrollierten Studien^{81, 82}. Darüber hinaus war bei keinem unserer Patienten eine Bluttransfusionen notwendig.

Es traten in unserer Studie signifikant weniger Komplikationen bei der HoLEP als bei der TURP auf. Diese Ergebnisse werden, bezüglich des Sicherheitsprofils, von verschiedenen veröffentlichten Metaanalysen unterstützt^{58, 59, 75}.

Unsere hier vorgestellten klinischen Ergebnisse zeigen eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit bei der Therapie der BPS durch beide untersuchten Verfahren. Die Ergebnisse unserer Matched-Pair-Analyse bestätigen zudem die Erfahrungen anderer spezialisierter Zentren. Auch bei moderat vergrößerten Drüsen, bei denen bis heute die TURP als Referenzverfahren gilt, ist die HoLEP in der Lage sehr gute funktionelle Ergebnisse bei einem günstigeren Sicherheitsprofil zu gewährleisten. Unserer Ansicht nach ist daher die HoLEP ein größenunabhängiges Verfahren welches nicht nur bei stark vergrößerten Prostatae primär empfohlen werden sollte.

7. Literaturverzeichnis

1. Hill WG. Control of urinary drainage and voiding. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:480-492.
2. Canda AE, Turna B, Cinar GM, Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments. *Urol Int* 2007;78:289-298.
3. Feeney MM, Rosenblum ND. Urinary tract pacemaker cells: current knowledge and insights from nonrenal pacemaker cells provide a basis for future discovery. *Pediatr Nephrol* 2014;29:629-635.
4. Burnstock G. Purinergic signalling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signal* 2014;10:103-155.
5. Birder LA, de Wachter S, Gillespie J, Wyndaele JJ. Urethral sensation: basic mechanisms and clinical expressions. *Int J Urol* 2014;21 Suppl 1:13-16.
6. Andersson KE, Gratzke C, Hedlund P. The role of the transient receptor potential (TRP) superfamily of cation-selective channels in the management of the overactive bladder. *BJU Int* 2010;106:1114-1127.
7. Nilius B, Szallasi A. Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. *Pharmacol Rev* 2014;66:676-814.
8. Franken J, Uvin P, De Ridder D, Voets T. TRP channels in lower urinary tract dysfunction. *Br J Pharmacol* 2014;171:2537-2551.
9. Streng T, Axelsson HE, Hedlund P, et al. Distribution and function of the hydrogen sulfide-sensitive TRPA1 ion channel in rat urinary bladder. *Eur Urol* 2008;53:391-399.
10. Cook J, Lamb BW, Lettin JE, Graham SJ. The Epidemiology of Urolithiasis in an Ethnically Diverse Population Living in The Same Area. *Urol J* 2016;13:2754-2758.
11. Wong Y, Cook P, Roderick P, Somani BK. Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature. *J Endourol* 2016;30:246-253.
12. Taguchi K, Okada A, Hamamoto S, et al. Proinflammatory and Metabolic Changes Facilitate Renal Crystal Deposition in an Obese Mouse Model of Metabolic Syndrome. *J Urol* 2015;194:1787-1796.
13. Travaglini F, Bartoletti R, Gacci M, Rizzo M. Pathophysiology of reno-ureteral colic. *Urol Int* 2004;72 Suppl 1:20-23.
14. Ziembra JB, Matlaga BR. Guideline of guidelines: kidney stones. *BJU Int* 2015;116:184-189.
15. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD008509.
16. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Naber KG. [New S3 guidelines "uncomplicated urinary tract infections"]. *Urologe A* 2011;50:151-152.
17. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, Schito G, Naber KG. [Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARES Study]. *Der Urologe Ausg A* 2010;49:253-261.
18. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARES): implications for empiric therapy. *European urology* 2008;54:1164-1175.
19. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *European urology* 2001;40:576-588.
20. Villa L, Buono R, Fossati N, et al. Effects by silodosin on the partially obstructed rat ureter in vivo and on human and rat isolated ureters. *Br J Pharmacol* 2013;169:230-238.

21. Weinhold P, Hennenberg M, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C, Hedlund P. Transient receptor potential a1 (TRPA1) agonists inhibit contractions of the isolated human ureter. *Neurourol Urodyn* 2018;37:600-608.
22. Weinhold P, Villa L, Strittmatter F, et al. The transient receptor potential A1 ion channel (TRPA1) modifies in vivo autonomous ureter peristalsis in rats. *Neurourol Urodyn* 2021;40:147-157.
23. Loftus C, Nyame Y, Hinck B, et al. Medical Expulsive Therapy is Underused for the Management of Renal Colic in the Emergency Setting. *J Urol* 2016;195:987-991.
24. Fernandes VS, Xin W, Petkov GV. Novel mechanism of hydrogen sulfide-induced guinea pig urinary bladder smooth muscle contraction: role of BK channels and cholinergic neurotransmission. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015;309:C107-116.
25. Yu W, Zeidel ML, Hill WG. Cellular expression profile for interstitial cells of cajal in bladder - a cell often misidentified as myocyte or myofibroblast. *PLoS One* 2012;7:e48897.
26. Lang RJ, Tonta MA, Zoltkowski BZ, Meeker WF, Wendt I, Parkington HC. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J Physiol* 2006;576:695-705.
27. Gratzke C, Streng T, Waldkirch E, et al. Transient receptor potential A1 (TRPA1) activity in the human urethra--evidence for a functional role for TRPA1 in the outflow region. *Eur Urol* 2009;55:696-704.
28. Gratzke C, Weinhold P, Reich O, et al. Transient receptor potential A1 and cannabinoid receptor activity in human normal and hyperplastic prostate: relation to nerves and interstitial cells. *Eur Urol* 2010;57:902-910.
29. Morita T, Kondo S, Saeki H, Wada I, Nishimoto T, Tsuchida S. Urometric evaluation of intramural ureter function with continual ureteral perfusion. *Tohoku J Exp Med* 1984;143:373-379.
30. Young AJ, Acher PL, Lynn B, McCahy PJ, Miller RA. Evaluation of novel technique for studying ureteral function in vivo. *J Endourol* 2007;21:94-99.
31. Wiesner W, Wedegaertner U, Stoffel F, Sonnet S, Bongartz G, Steinbrich W. Autonomous pelvi-ureteric peristalsis in renal transplants confirmed by color Doppler mapping of the jet phenomenon. *Eur Radiol* 2001;11:525-526.
32. Langille GM, Norman RW. Endoscopic evidence of autonomous peristaltic activity of the distal human ureter. *Urology* 2008;71:603.
33. Roshani H, Dabhoiwala NF, Dijkhuis T, Lamers WH. Intraluminal pressure changes in vivo in the middle and distal pig ureter during propagation of a peristaltic wave. *Urology* 2002;59:298-302.
34. Smita K, Sushil Kumar V, Premendran J, Sharma ML. Goat ureter - an alternative model for measuring ureteral peristalsis. *J Smooth Muscle Res* 2006;42:117-130.
35. Mayo ME, Halbert SA. The effect of autonomic drugs on ureteric peristalsis: a canine in vivo study. *Urol Res* 1981;9:209-216.
36. Becker AJ, Stief CG, Meyer M, Truss MC, Forssmann WG, Jonas U. The effect of the specific phosphodiesterase-IV-inhibitor rolipram on the ureteral peristalsis of the rabbit in vitro and in vivo. *J Urol* 1998;160:920-925.
37. Zanardo RC, Brancaleone V, Distrutti E, Fiorucci S, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *Faseb J* 2006;20:2118-2120.
38. Berglin EH, Carlsson J. Potentiation by sulfide of hydrogen peroxide-induced killing of Escherichia coli. *Infection and immunity* 1985;49:538-543.
39. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* 2006;124:1269-1282.
40. Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 2004;427:260-265.

41. Bautista DM, Movahed P, Hinman A, et al. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102:12248-12252.
42. Karashima Y, Damann N, Prenen J, et al. Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2007;27:9874-9884.
43. McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM, et al. TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13525-13530.
44. van der AF, Roskams T, Blyweert W, Ost D, Bogaert G, De Ridder D. Identification of kit positive cells in the human urinary tract. *J Urol* 2004;171:2492-2496.
45. Fernandes VS, Ribeiro AS, Martinez P, et al. Hydrogen sulfide plays a key role in the inhibitory neurotransmission to the pig intravesical ureter. *PLoS One* 2014;9:e113580.
46. Nguyen MJ, Higashi R, Ohta K, Nakamura KI, Hashitani H, Lang RJ. Autonomic and sensory nerve modulation of peristalsis in the upper urinary tract. *Auton Neurosci* 2016;200:1-10.
47. Andersson KE, McCloskey KD. Lamina propria: the functional center of the bladder? *Neurourol Urodyn* 2014;33:9-16.
48. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994;308:929-930.
49. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988;114:5-19.
50. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178.
51. Berges RR, Pientka L, Hofner K, Senge T, Jonas U. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol* 2001;39:682-687.
52. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. 2021.
53. Elmansy HM, Kotb A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 10 years of followup. *J Urol* 2011;186:1972-1976.
54. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM, King CJ, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *Eur Urol* 2008;53:744-749.
55. Elzayat EA, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): long-term results, reoperation rate, and possible impact of the learning curve. *Eur Urol* 2007;52:1465-1471.
56. Michalak J, Tzou D, Funk J. HoLEP: the gold standard for the surgical management of BPH in the 21(st) Century. *Am J Clin Exp Urol* 2015;3:36-42.
57. van Rij S, Gilling PJ. In 2013, holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) may be the new 'gold standard'. *Curr Urol Rep* 2012;13:427-432.
58. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol* 2015;67:1066-1096.
59. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010;58:384-397.
60. Westhofen T, Weinhold P, Kolb M, Stief CG, Magistro G. Evaluation of Holmium Laser Enucleation of the Prostate Learning Curves with and without a Structured Training Programme. *Curr Urol* 2020;14:191-199.

61. Magistro G, Westhofen T, Stief CG, Weinhold P. A matched-pair analysis of patients with medium-sized prostates (50 cc) treated for male LUTS with HoLEP or TURP. *Low Urin Tract Symptoms* 2020;12:117-122.
62. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol* 2008;53:160-166.
63. Li M, Qiu J, Hou Q, et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10:e0121265.
64. Lin Y, Wu X, Xu A, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol* 2016;34:1207-1219.
65. Naspro R, Suardi N, Salonia A, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol* 2006;50:563-568.
66. Li S, Zeng XT, Ruan XL, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection in patients with benign prostate hyperplasia: an updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One* 2014;9:e101615.
67. Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, Westenberg AM, Frampton CM, Fraundorfer MR. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int* 2012;109:408-411.
68. Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, Dogra PN, Seth A. Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int* 2006;97:85-89.
69. Kim M, Lee HE, Oh SJ. Technical aspects of holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2013;54:570-579.
70. Placer J, Gelabert-Mas A, Vallmanya F, et al. Holmium laser enucleation of prostate: outcome and complications of self-taught learning curve. *Urology* 2009;73:1042-1048.
71. Shah HN, Mahajan AP, Sodha HS, Hegde S, Mohile PD, Bansal MB. Prospective evaluation of the learning curve for holmium laser enucleation of the prostate. *J Urol* 2007;177:1468-1474.
72. Robert G, Cornu JN, Fourmarier M, et al. Multicentre prospective evaluation of the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *BJU Int* 2016;117:495-499.
73. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai S. Does perioperative outcome of transurethral holmium laser enucleation of the prostate depend on prostate size? *J Endourol* 2004;18:183-188.
74. Vincent MW, Gilling PJ. HoLEP has come of age. *World J Urol* 2015;33:487-493.
75. Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg* 2007;94:1201-1208.
76. Yin L, Teng J, Huang CJ, Zhang X, Xu D. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endourol* 2013;27:604-611.
77. Chen YB, Chen Q, Wang Z, et al. A prospective, randomized clinical trial comparing plasmakinetic resection of the prostate with holmium laser enucleation of the prostate based on a 2-year followup. *J Urol* 2013;189:217-222.
78. Eltabey MA, Sherif H, Hussein AA. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate. *The Canadian journal of urology* 2010;17:5447-5452.

79. Fayad AS, Sheikh MG, Zakaria T, Elfotouh HA, Alsergany R. Holmium laser enucleation versus bipolar resection of the prostate: a prospective randomized study. Which to choose? *J Endourol* 2011;25:1347-1352.
80. Gillig PJ, Mackey M, Cresswell M, Kennett K, Kabalin JN, Fraundorfer MR. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol* 1999;162:1640-1644.
81. Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol* 2004;172:1012-1016.
82. Sun N, Fu Y, Tian T, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1277-1282.

8. Abkürzungsverzeichnis

AE	Offene Adenomenukleation der Prostata
AI	Allylisocyanat
AN01	Anoctamid-1
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
BOO	Blasenauslassenge
BPE	Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostata Syndrom
CA	Zimtaldehyd
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
EAU	European Association of Urology
EFS	Elektrische-Feld-Stimulation
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
HC	HC030031
HoLEP	Holmium Laser Enukleation der Prostata
ICC-like cells	Zellen vom Cajal-Typ
IPSS	International-Prostate-Symptom Score
IQR	Interquartile Range
IU	Infektionen des Urogenitaltraktes
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
NaCl	Kochsalzlösung
OH	Oberer Harntrakt
PS	Protamin Sulfat
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PV	Prostata-volumen
PVR	Restharn
Q _{max}	Maximaler Harnfluss
QoL	Quality of life
TH	Tyrosin Hydroxylase
TRP	Transient-Rezeptor-Potential-Ionenkanal
TRPA1	Transient-Rezeptor-Potential-Ionenkanal Ankyrin 1
TRPV1	Transient-Rezeptor-Potential-Ionenkanal Vanilloid 1
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UH	Unterer Harntrakt

9. Verzeichnis der themenrelevanten Originalarbeiten

1. Transient receptor potential a1 (TRPA1) agonists inhibit contractions of the isolated human ureter.

Weinhold P, Hennenberg M, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C, Hedlund P.

Neurourol Urodyn. 2018 Feb;37(2):600-608. doi: 10.1002/nau.23338. Epub 2017 Jul 3.

2. The transient receptor potential A1 ion channel (TRPA1) modifies in vivo autonomous ureter peristalsis in rats

Weinhold P, Villa L, Strittmatter F, Gratzke C, Stief CG, Castiglione F, Montorsi F, Hedlund P.

Neurourol Urodyn. 2021 Jan;40(1):147-157. doi: 10.1002/nau.24579. Epub 2020 Nov 24.

3. Evaluation of Holmium Laser Enucleation of the Prostate Learning Curves with and without a Structured Training Programme.

Westhofen T*, **Weinhold P***, Kolb M, Stief CG, Magistro G.

Curr Urol. 2020 Dec;14(4):191-199. doi: 10.1159/000499239. Epub 2020 Dec 18.

***geteilte Erstautorenschaft**

4. A matched-pair analysis of patients with medium-sized prostates (50 cc) treated for male LUTS with HoLEP or TURP.

Magistro G, Westhofen T, Stief CG, **Weinhold P**.

Low Urin Tract Symptoms. 2019 Oct 1. doi: 10.1111/luts.12290. Epub 2017 Jul 3.

10. Vollständiges Schriftenverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Clinical Implication of Borderline CT-Morphological Metastatic Spread in Bladder Cancer: What You See Is Not Always What You Got.

Weinhold P, Jokisch F, Schulz GB, Buchner A, Kazmierczak PM, Kretschmer A, Schlenker B, Karl A, Stief CG, Grimm T.

Urol Int. 2022 Feb 3;1-10. doi: 10.1159/000521857.

(Impact factor 2,089 – 2021)

2. Combined Open Prostatectomy and Kidney Surgery: Feasibility and 12-Month Outcome.

Rath L, Jokisch F, Schulz GB, Kretschmer A, Buchner A, Stief CG, **Weinhold P**.

Res Rep Urol. 2021 Nov 23;13:815-821. doi: 10.2147/RRU.S341823. eCollection 2021.

(Impact factor 1,641 – 2021)

3. Evaluation of Holmium Laser Enucleation of the Prostate Learning Curves with and without a Structured Training Programme.

Westhofen T*, **Weinhold P***, Kolb M, Stief CG, Magistro G.

Curr Urol. 2020 Dec;14(4):191-199. doi: 10.1159/000499239. Epub 2020 Dec 18.

***geteilte Erstautorschaft**

(Impact factor 1,231 – 2020)

4. The transient receptor potential A1 ion channel (TRPA1) modifies in vivo autonomous ureter peristalsis in rats

Weinhold P, Villa L, Strittmatter F, Gratzke C, Stief CG, Castiglione F, Montorsi F, Hedlund P.

Neurourol Urodyn. 2021 Jan;40(1):147-157. doi: 10.1002/nau.24579. Epub 2020 Nov 24.

(Impact factor 2,696 – 2020)

5. A matched-pair analysis of patients with medium-sized prostates (50 cc) treated for male LUTS with HoLEP or TURP.

Magistro G, Westhofen T, Stief CG, **Weinhold P**.

Low Urin Tract Symptoms. 2019 Oct 1. doi: 10.1111/luts.12290. Epub 2017 Jul 3.

(Impact factor 1,205 - 2019)

6. Transient receptor potential a1 (TRPA1) agonists inhibit contractions of the isolated human ureter.

Weinhold P, Hennenberg M, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C, Hedlund P.

Neurourol Urodyn. 2018 Feb;37(2):600-608. doi: 10.1002/nau.23338. Epub 2017 Jul 3.

(Impact factor 2,360 - 2018)

7. Impact of prostate volume on oncologic, perioperative, and functional outcomes after radical prostatectomy.

Mandel P*, **Weinhold P***, Michl U, Huland H, Graefen M, Tilki D.

Prostate. 2015 Sep;75(13):1436-46. doi: 10.1002/pros.23023. Epub 2015 Jun 12.

***geteilte Erstautorenschaft**

(Impact factor 3,778 - 2015)

8. TRPA1 receptor induced relaxation of the human urethra involves TRPV1 and cannabinoid receptor mediated signals, and cyclooxygenase activation.

Weinhold P, Gratzke C, Streng T, Stief C, Andersson KE, Hedlund P.

J Urol. 2010 May;183(5):2070-6. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.093. Epub 2010 Mar 19.

(Impact factor 3,862 - 2010)

Originalarbeiten als Koautor

1. Mapping Telemedicine in German Private Practice Urological Care: Implications for Transitioning beyond the COVID-19 Pandemic.

Rodler S, Schütz JM, Styn A, **Weinhold P**, Casucelli J, Eismann L, Bauer RM, Staehler M, Stief C, Buchner A, Mumm JN.

Urol Int. 2021;105(7-8):650-656. doi: 10.1159/000515982. Epub 2021 May 5.

(Impact factor 2,089 - 2021)

2. iRESCUE - Interventional embolization of Renal arteries after Surgical or traumatic injury with hemorrhage.

Öcal O, Pühr-Westerheide D, Mühlmann M, Deniz S, Fabritius MP, **Weinhold P**, Wildgruber M, Ricke J, Seidensticker M.

Eur J Radiol. 2021 Mar;136:109540. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109540. Epub 2021 Jan 12.

(Impact factor 3,528 - 2021)

3. Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: Does the interval between surgeries matter?

Chaloupka M, Figura F, **Weinhold P**, Jokisch F, Westhofen T, Pfitzinger P, Bischoff R, Magistro G, Strittmatter F, Becker A, Ormanns S, Schlenker B, Buchner A, Stief CG, Kretschmer A.

World J Urol. 2021 May;39(5):1431-1438. doi: 10.1007/s00345-020-03327-4. Epub 2020 Jun 29.

(Impact factor 4,226 - 2020)

4. The significance of a high preoperative PSA level for the detection of incidental prostate cancer in LUTS patients with large prostates.

Magistro G, Keller P, Westhofen T, Schott M, Tamalunas A, **Weinhold P**, Stief CG.

World J Urol. 2021 May;39(5):1481-1487. doi: 10.1007/s00345-020-03321-w. Epub 2020 Jun 25.

(Impact factor 4,226 - 2020)

5. Health-related quality of life after open and robot-assisted radical prostatectomy in low- and intermediate-risk prostate cancer patients: a propensity score-matched analysis.

Kretschmer A, Bischoff R, Chaloupka M, Jokisch F, Westhofen T, **Weinhold P**, Strittmatter F, Becker A, Buchner A, Stief CG.

World J Urol. 2020 Dec;38(12):3075-3083. doi: 10.1007/s00345-020-03144-9. Epub 2020 Mar 4.

(Impact factor 4,226 - 2020)

6. Prospective evaluation of 4-D contrast-enhanced-ultrasound (CEUS) imaging in bladder tumors.

Jokisch F, Buchner A, Schulz GB, Grimm T, **Weinhold P**, Pfitzinger PL, Chaloupka M, Stief CG, Schlenker B, Clevert DA.

Clin Hemorheol Microcirc. 2019 Nov 13. doi: 10.3233/CH-199231.

(Impact factor 1,741 - 2019)

7. Preoperative Thrombocytosis in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Cancer of the Bladder: An Independent Prognostic Parameter for an Impaired Oncological Outcome.

Jokisch JF, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, **Weinhold P**, Stief CG, Karl A, Schulz GB. *Urol Int.* 2020;104(1-2):36-41. doi: 10.1159/000500729. Epub 2019 Jun 26. (Impact factor 1,698 - 2019)

8. Optimized management of urolithiasis by coloured stent-stone contrast using dual-energy computed tomography (DECT).

Magistro G, Bregenhorst P, Krauß B, Nörenberg D, D'Anastasi M, Graser A, **Weinhold P**, Strittmatter F, Stief CG, Staehler M. *BMC Urol.* 2019 Apr 30;19(1):29. doi: 10.1186/s12894-019-0459-3. (Impact factor 1,592 - 2019)

9. "Finding the needle in a haystack": oncologic evaluation of patients treated for LUTS with holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) versus transurethral resection of the prostate (TURP).

Herlemann A, Wegner K, Roosen A, Buchner A, **Weinhold P**, Bachmann A, Stief CG, Gratzke C, Magistro G. *World J Urol.* 2017 Nov;35(11):1777-1782. doi: 10.1007/s00345-017-2048-y. Epub 2017 May 17. (Impact factor 2,981 - 2017)

10. Thromboxane A2 induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms.

Strittmatter F, Gratzke C, **Weinhold P**, Steib CJ, Hartmann AC, Schlenker B, Andersson KE, Hedlund P, Stief CG, Hennenberg M. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jan 15;650(2-3):650-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.052. Epub 2010 Oct 31. (Impact factor 2,516 - 2011)

11. Transient receptor potential A1 and cannabinoid receptor activity in human normal and hyperplastic prostate: relation to nerves and interstitial cells.

Gratzke C, **Weinhold P**, Reich O, Seitz M, Schlenker B, Stief CG, Andersson KE, Hedlund P. *Eur Urol.* 2010 May;57(5):902-10. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.019. Epub 2009 Aug 28. (Impact factor 8,843 - 2010)

Übersichtsartikel/Reviews

1. Makrohaematuria - knowing the risk factors leads to the best diagnostic work up.

Pfützinger PL, **Weinhold P**. *MMW Fortschr Med.* 2021 May;163(9):52-53. doi: 10.1007/s15006-021-9809-7. Review. German.

2. Benign prostatic enlargement: symptoms, diagnostics and therapy.

Tamalunas A, Magistro G, Grimm T, Jokisch JF, Westhofen T, Schott M, Stief CG, **Weinhold P**. *MMW Fortschr Med.* 2019 May;161(8):50-57. doi: 10.1007/s15006-019-0017-7. German.

3. Current controversies in the treatment of localized prostate cancer.

Bischoff R, Chaloupka M, Westhofen T, Grimm T, Schlenker B, **Weinhold P**, Tilki D, Stief CG, Kretschmer A.

Urologe A. 2019 Mar 11. doi: 10.1007/s00120-019-0903-8. Review. German.

4. Initial management of the benign prostatic syndrome (BPS).

Weinhold P.

MMW Fortschr Med. 2018 Jun;160(11):40. doi: 10.1007/s15006-018-0626-6. Review. German.

5. The new kids on the block: prostatic urethral lift (Urolift) and convective water vapor energy ablation (Rezūm).

Magistro G, **Weinhold P**, Stief CG, Gratzke C.

Curr Opin Urol. 2018 May;28(3):294-300. doi: 10.1097/MOU.0000000000000502.

(Impact factor 2,056 - 2018)

6. Management of benign prostatic hyperplasia (BPH).

Jokisch JF, Herlemann A, **Weinhold P**, Magistro G, Stief CG, Gratzke C.

MMW Fortschr Med. 2017 May;159(9):58-64. doi: 10.1007/s15006-017-9046-2. German.

7. Etiology and diagnostics of the benign prostate syndrom.

Weinhold P, Magistro G, Strittmatter F, Herlemann A, Stief CG, Gratzke C, Roosen A.

MMW Fortschr Med. 2013 Aug 22;155(14):35-8. German.

8. Etiology and pathophysiology of benign prostate hyperplasia.

Roosen A, Gratzke C, Herrlemann A, Magistro G, Strittmatter F, **Weinhold P**, Tritschler S, Stief CG.

Urologe A. 2013 Feb;52(2):186-92. doi: 10.1007/s00120-012-3083-3. Review. German.

11. Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes ist der Lebenslauf nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef, Prof. Dr. Christian Stief, der mich allseits sowohl in meinem wissenschaftlichen als auch klinischen Vorankommen gefördert und an mich geglaubt hat.

Ferner möchte ich mich bei meinen wissenschaftlichen Mentoren Prof. Dr. Petter Hedlund und Prof. Dr. Christian Gratzke bedanken, die mir zu jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen und ohne Sie diese Projekte nicht zustande gekommen wären.

Auch möchte ich PD Dr. Giuseppe Magistro für die gute langjährige klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit danken.

Ein spezieller Dank geht an meine bereits verstorbenen Eltern Prof. Dr. Christian Weinhold und Monika Weinhold, die mir die Möglichkeit gaben, durch ihren bedingungslosen Rückhalt, meinen Weg zu gehen.

Weiterhin möchte ich meinem Bruder Dr. Johannes-Maximilian Weinhold danken, meinen besten Freund, auf den ich mich immer verlassen kann.

Zuletzt möchte ich im Besonderen meiner Frau Dr. Dr. Romina Weinhold danken, die immer an meiner Seite steht, mich in meinem Tun bestärkt und sich für mich einsetzt.

13. Eidstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 28.04.2022

Dr. med. Philipp Weinhold

14. Faksimile der themenrelevanten Originalarbeiten