

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Alfons Hofstetter
Jetziger Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

Retrospektive Evaluation der suprapubischen transvesikalen
Adenomenukleation der Prostata

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jörg Deubner

aus

Heidelberg

2006

Mit Genemigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. Peter Schneede

Mitberichterstatter: Privatdozent Dr. D. Zaak

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Christoph Adam

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhard

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2006

Meinen Eltern

Zusammenfassung:

Hintergrund:

In den letzten Jahren hat das Interesse am Verfahren der offenen Prostatektomie bei einer gutartigen Vergrößerung der Prostata erneut zugenommen. Dies war der Anlass, die Erfahrungen am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München mit diesem Verfahren zu evaluieren. Das geschah im Kontext einer Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes zum Thema der Benigen Prostatahyperplasie. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Einfluss der Erfahrung des Operateurs auf die Operationsergebnisse gelegt.

Material und Methoden:

Die Akten von 201 Patienten, bei denen eine suprapubische transvesikale Adenomenukleation der Prostata durchgeführt wurde, wurden retrospektiv hinsichtlich der Operationsergebnisse ausgewertet. Eine statistische Auswertung wurde vorgenommen. Dabei wurde auch auf Unterschiede zwischen den vom Chefarzt und den von Assistenten durchgeführten Operationen geachtet.

Eine umfassende Medline®-Recherche zu den in dieser Arbeit dargestellten Themenbereichen (aktueller Überblick über Epidemiologie, Entstehung, Diagnostik und Behandlung der Benigen Prostatahyperplasie) stellen die eigenen Operationsergebnisse in den Kontext.

Die im Rahmen der Aktenauswertung erhaltenen Ergebnisse wurden mit speziellen Ergebnissen aus Studien zum gleichen Verfahren, zur transurethralen Prostataresektion und der Adenomenukleation mit dem Holmium-Laser verglichen.

Ergebnisse der Aktenauswertung:

Bezogen auf die offene Adenomenukleation fanden sich signifikante Unterschiede im medianen prä- und postoperativen Restharnvolumen (85 ml zu 0.0 ml, $p < 0.001$) und im medianen prä- und postoperativen Harnfluss (6.0 ml/s zu 20.8 ml/s, $p < 0.001$). Die Korrelation zwischen der präoperativen Bestimmung des Prostatavolumens mittels transrektalen Ultraschalls und dem operativ entfernten Prostataanteil war mäßig.

Patienten, die vom Chefarzt operiert wurden, hatten eine deutlich kürzere Operationszeit. Postoperative Komplikationen wurden in beiden Gruppen selten beobachtet.

Fazit:

Die postoperativen Ergebnisse der Adenomenukleation in unserer retrospektiven Auswertung sowie auch in der Literatur sind im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren konkurrenzfähig und insgesamt als hervorragend zu bezeichnen. Bereits kurz nach der Operation sind der Restharn und die Harnflussrate deutlich und statistisch signifikant verbessert. Im Allgemeinen wird in den Industrieländern die offene Adenomenukleation indiziert, wenn es sich um Adenome mit großen Volumina handelt, da sich in diesen Fällen die TUR-P als weniger geeignet erwiesen hat. Der Holmium-Laser hat als neueres Verfahren in Studien ebenfalls gute Ergebnisse erbracht, jedoch ist dieses Verfahren noch mit einigen Schwierigkeiten behaftet. So ist diese Technik relativ schwierig zu erlernen und es braucht bis zur Beherrschung eine ausgeprägte und lange Lernkurve. Des Weiteren ist das Problem der Morcellierung des resezierten Gewebes noch nicht befriedigend gelöst.

Auch wenn unsere Studie durch das alleinig retrospektive Auswerten des zur Verfügung gestellten Aktenmaterials in ihrer Aussagekraft limitiert wurde, lässt sie eindeutig den Schluss zu, dass die offene Adenomenukleation nach wie vor auch im direkten Vergleich mit neueren Verfahren eine hervorragende Technik für Patienten mit großen Prostataadenomen ist und als echte Alternative zu endoskopischen Verfahren weiter angeboten und hierin ausgebildet werden sollte.

Da ein gut ausgebildeter und geübter Urologe die beste Garantie für einen möglichst geringen Blutverlust und minimale Komplikationsraten ist, sollte die suprapubische Adenomenukleation ein fester Bestandteil der Ausbildung an allen Zentren für Prostataerkrankungen und in den urologischen Abteilungen der Krankenhäuser sein. Eine Verkürzung der Liegezeiten ist anzustreben und sollte im Sinne der Fast-Track-Chirurgie auch für die Adenomenukleation realisierbar sein. In Zeiten der DRG-Kostenrechnung erweist sich dieses klassische Operationsverfahren ebenfalls als überlebens- und konkurrenzfähig.

Inhaltsverzeichnis

A. Allgemeiner Teil	1
1. Einleitung	1
2. Prostata	2
2.1. Funktion	2
2.2. Anatomie	4
2.3. Wachstums- und Funktionsregulation	7
3. Epidemiologie	8
3.1. Prävalenzen	8
3.2. Analytische Epidemiologie	11
4. Entstehung der Hyperplasie	12
4.1. Androgene	13
4.2. Wachstumsfaktoren	14
4.3. Östrogene	16
4.4. Sonstige Faktoren	16
4.5. Genetische Aspekte	17
4.6. Lokale Wirkungen	17
5. Pathomorphologie	18
6. Pathophysiologie	19
7. Diagnostik	21
7.1. Anamnese	22
7.2. Standardisierte Fragebögen	22
7.3. Körperliche Untersuchung	24
7.4. Labor	24
7.5. Uroflowmetrie	25
7.6. Restharnbestimmung	25
7.7. Bildgebung	26
8. Stadieneinteilung	26
9. Therapie	27
9.1. Watchful Waiting	27
9.2. Medikamentöse Therapieformen	28
9.3. Invasive Therapieformen	29

B. Spezieller Teil	35
1. Material und Methoden	35
1.1. Aktenmaterial	35
1.2. Statistische Methoden	36
1.3. Operationsverfahren	37
2. Ergebnisse	38
3. Diskussion	42
3.1. Eigenschaften des Patientenkollektivs	42
3.1.1. Alter	42
3.1.2. Prostatavolumen im TRUS	43
3.1.3. PSA-Wert	46
3.1.4. Uroflow	48
3.1.5. Restharn	49
3.1.6. Harnverhalt	49
3.1.7. Begleiterkrankungen	50
3.1.7.1. Blasendivertikel	50
3.1.7.2. Blasensteine	50
3.1.8. Fazit Patienteneigenschaften	51
3.2. Operationsergebnisse	51
3.2.1. Gewicht des Eukleates	52
3.2.2. Restharn postoperativ	52
3.2.2.1. Restharn absolut	52
3.2.2.2. Restharn relativ	52
3.2.2.3. Restharn langfristig	53
3.2.3. Maximaler Harnfluss	53
3.2.3.1. Maximaler Harnfluss absolut	53
3.2.3.2. Maximaler Harnfluss relativ	54
3.2.3.3. Maximaler Harnfluss langfristig	55
3.2.4. IPSS	55
3.2.4.1. IPSS absolut	55
3.2.4.2. IPSS relativ	56
3.2.4.3. IPSS langfristig	56
3.2.5. Operationsdauer	57
3.2.6. Dauer der Katheterisierung	58

3.2.7. Liegezeiten _____	59
3.2.8. Blutverlust und Bluttransfusionen _____	60
3.3. Komplikationen _____	61
3.3.1. Postoperative Blutungen _____	61
3.3.2. Striktur der Urethra und Blasenauslasssklerose _____	61
3.3.3. Harnwegsinfektionen _____	62
3.3.4. Sekundäre Wundinfektionen _____	63
3.3.5. Inkontinenz _____	63
3.3.6. Harnverhalt nach Katheterentfernung _____	64
3.3.7. Suprapubisches Leck _____	65
3.3.8. TUR-Syndrom _____	65
3.3.9. Verletzung der Blasenmukosa _____	65
3.4. Reoperationen _____	66
3.5. Postoperative Mortalität _____	67
3.6. Kosten _____	68
4. Fazit _____	69
C. Tabellen- und Graphikverzeichnis _____	71
D. Literaturverzeichnis _____	73
E. Lebenslauf des Autors _____	115

A. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Die Prostata steht in enger anatomischer Beziehung zu Blase und Harnröhre. Dies führt dazu, dass sie, physiologisch nicht am Prozess der Miktion aktiv beteiligt, bei pathologischen Veränderungen der Prostata eine deutliche Beeinträchtigung des Miktionsprozesses verursachen kann. So ist die gutartige Hyperplasie der Prostata eine der häufigsten Ursachen von Miktionsbeschwerden bei Männern im höheren Lebensalter.

Diese Arbeit beinhaltet im ersten allgemeinen Teil einen Überblick über die Pathophysiologie und Therapie der Benigen Prostatahyperplasie (BPH). Der zweite spezielle Teil widmet sich den am Klinikum Großhadern durchgeführten offenen Adenomenukleationen der Prostata, die mit zwei weiteren invasiven Verfahren zur Therapie der gutartigen Vergrößerung der Prostata verglichen werden.

Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelten sich zwei grundlegende Varianten der offenen chirurgischen Therapie der Prostata: die suprapubische transvesikale und die retropubische transkapsuläre Adenomenukleation (Freyer 1912; Millin 1947). Die suprapubische transvesikale Adenomenukleation wurde am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München bevorzugt durchgeführt, um die durch die Prostata verursachte Obstruktion schnell und vollständig zu beseitigen (Tubaro et al. 2001). Die klassische Indikation zur offenen Prostatektomie besteht bei großen Adenomen. Dies gilt im Besonderen, wenn gleichzeitig andere Pathologien wie Blasendivertikel, Blasensteine oder wie in einigen Fällen Leistenhernien bestehen, die im Rahmen des gleichen Eingriffs therapiert werden können (Servadio 1992; Abarbanel, Kimche 1982).

In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts wurde der endoskopische Zugang entwickelt und die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) wurde ein allgemein anerkanntes Verfahren (Neal 1990). Seitdem wurden noch diverse andere minimalinvasive Verfahren, wie zum Beispiel die Behandlung durch Mikrowellen, verschiedenen Laser-Verfahren, die Thermotherapie und die Kryotherapie entwickelt. So war 1980 die TUR-P die Behandlungsmethode der Wahl für über 80% der klinisch bedeutsamen Prostatahyperplasien (Reuter, Reuter 1980). Zur Zeit liegt das Verhältnis von offenen Prostatektomien zu endoskopischen Resektionen bei ungefähr 1:20. Dabei gibt es deutliche

Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern. Besonders in Ländern, in denen nur begrenzt Mittel im Gesundheitssystem zur Verfügung stehen und in denen die endoskopische Ausstattung mangelhaft ist, wird die offene Prostatektomie noch häufig durchgeführt (Tubaro et al. 2001). Neuerdings verzeichnen die Industrieländer einen deutlichen Rückgang der durchgeführten TUR-Ps. So war in den USA ein Abfall der TUR-Ps von 285000 im Jahre 1987 auf 86000 im Jahre 1999 (HCFA 1999) zu beobachten. Dies gab sogar Anlass zur Diskussion, ob es noch genügend TUR-Ps gäbe, um eine adäquate Ausbildung der angehenden Urologen und ausreichende Routine für praktizierende Urologen zu gewährleisten. Die Gründe für die Verminderung der TUR-Ps liegen wahrscheinlich in einer stärkeren Bevorzugung des Prinzips des „watchful waiting“ und in einer gestiegenen Anzahl von großen Prostataadenomen, die durch langjährige Einnahme von Alpha-Blockern entstanden sind (Holtgrewe 2001).

Aufgrund der somit neuerlich wieder gestiegenen Indikationshäufigkeit für offene Adenomenukleationen bei gleichzeitig klarem Trend zu minimalinvasiven und endoskopischen Techniken nahmen wir eine retrospektive Evaluation der alten Operationstechnik der Adenomenukleation vor. Dies geschah auf Basis der in unserem Hause an einem Zentrum mit traditionell großer Erfahrung und ausreichender Anzahl durchgeführter offener Prostatektomien. Besondere Berücksichtigung fand dabei die Bedeutung der operativen Erfahrung des Operateurs für das Operationsergebnis.

2. Prostata

2.1 Funktion

Die Prostata gehört ebenso wie die Samenbläschen und die Cowper'schen Drüsen zu den akzessorischen Sexualorganen. Sie produziert zusammen mit den Samenbläschen einen Großteil des Ejakulates (60%). Dieses enthält diverse von der Prostata sezernierte Proteine. Dabei hat das Sekret der Prostata Einfluss auf die Koagulation und Verflüssigung der Samenflüssigkeit. Ebenso spielen diese Proteine eine Rolle bei der Ummantelung der Spermatozoen und stehen in Wechselwirkungen zum Cervix-Schleim (Aumüller, Seitz 1990). Die Sekretionsprodukte der Prostata scheinen für die Fertilität nicht essentiell zu sein, jedoch ist die Fruchtbarkeit in ihrer

Abwesenheit verringert. Die Prostata als Organ ist dagegen unerlässlich für eine erfolgreiche Fortpflanzung des Menschen (Hayward, Cunha 2000).

Die vorherrschend sezernierten Proteine der Prostata sind das Seminogelin, das Fibronectin und das Lactoferrin. Dabei scheinen das Seminogelin und das Fibronectin für die Koagulation des Samens kurz nach der Ejakulation mit verantwortlich zu sein (Lilja et al. 1989; Lilja et al. 1987). Nach 5 bis 20 Minuten findet dann eine Verflüssigung der Samenflüssigkeit statt, die auf enzymatische Wirkungen des prostata-spezifischen Antigens (PSA) zurückzuführen ist. Diese Serum-Protease vom Kallikrein-Typ ist eines der Hauptprodukte der menschlichen Prostata (Wang et al. 1979).

Des Weiteren haben Analysen des Prostata-Sekretes gezeigt, dass dieses eine Vielzahl von biologisch bedeutsamen Substanzen enthält, deren Bedeutung teilweise noch nicht nachgewiesen ist (Mann, Luttwak-Mann 1976; Tauber et al. 1975; Tauber et al. 1976).

Tabelle 1: Substanzen des Prostatasekretes (nach Aumüller 1983)

Ionen in mg / 100 ml Samenplasma		Enzyme	
Na+	258	Saure Phosphatase	858 ng/g
Ca 2+	28.2	Creatinkinase	307 u/L
K+	91	Lysozym	70 ng Hühner EW equ/ml
Zn2+	14	Steroidhormone in ng / 100 ml Samen	
Cl-	100 - 200	Testosteron	19
Citrat	100 - 700	DHT	95
Substanzen niedriges Molekulargewicht mg / 100 ml Samenplasma		DHEA	95
Cholesterin	45	Progesteron	26
Aminosäuren	1250	Östradiol	3600 pg / 100 ml
Glutamat	279	Proteohormone in ng / 100ml Samenplasma	
Spermin	60	LH	160
Spermidin	6	HCG	0.7
Proteine ges.	3.5 – 5.0 g	PRL	18
Serum Proteine in mg / ml Samenplasma		TRH	249 pg / 100 ml
Lactoferrin	1.2		
Transferrin	0.22		
Coeruloplasmin	0.1		

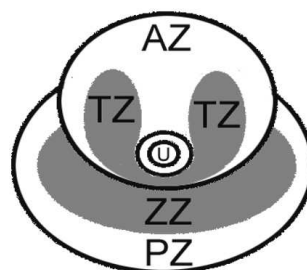
2.2. Anatomie

Bereits zu Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die Prostata in fünf Lappen eingeteilt, und zwar in den vorderen, mittleren, hinteren und die beiden seitlichen Lappen (Lowsley 1912).

Dabei findet sich der Vorderlappen vor der prostatistischen Urethra, die sich in einen proximalen und einen distalen Anteil aufteilt (McNeal 1988a). Dieser vordere Lappen setzt sich aus glatter Muskulatur und fibrösem Gewebe zusammen und bildet sozusagen ein Schild auf der Vorderseite der Prostata. Er kann bis zu einem Drittel des Volumens ausmachen (McNeal 1988b). Oberhalb geht die glatte Muskulatur des vorderen Lappens am Blasen Hals kontinuierlich in die Muskulatur des Detrusors über. Unterhalb zieht sie zur Urethra, verlässt die Prostata und durchsetzt den externen Schließmuskel. Der Mittellappen liegt zwischen dem Ductus ejaculatorius und der prostatistischen Urethra. Die beiden Seitenlappen umfassen den Rest der Drüse. Klare Grenzen zwischen den einzelnen Lappen werden bei dieser Klassifikation nicht gezogen (Coakley, Hricak 2000).

Inzwischen ist jedoch eine Gliederung der Prostata in verschiedene Zonen üblicher geworden, die sich an histologischen Eigenschaften des Prostatagewebes orientiert. So setzt sich die Prostata aus acinären drüsigen Anteilen und nicht-drüsigen Anteilen zusammen. Diese lassen sich in insgesamt fünf Zonen einteilen. Das anteriore fibromuskuläre Stroma (anteriore Zone), das periurethrale drüsige Gewebe, die Transitionalzone, die zentrale Zone und die periphäre Zone (Coakley, Hricak 2000).

Graphik 1: Zoneneinteilung der Prostata



AZ: anteriore Zone, TZ: Transitionalzone
U: Urethra, ZZ: zentrale Zone, PZ: periphäre Zone

Für das Verständnis einer Einteilung der Prostata in verschiedenen Zonen bietet die Urethra einen wichtigen Orientierungspunkt. Sie wird in einen proximalen und in einen distalen Anteil unterteilt. Die Trennmarke bildet das Vermontanum, das auf halbem Wege zwischen dem Blasen Hals und der Spitze der Prostata liegt und in dessen Bereich die Urethra eine deutliche Biegung nach vorne vollzieht (McNeal 1972). Der proximale Anteil der prostatistischen Urethra ist von einer Manschette aus glatter Muskulatur umgeben, die als präprostatistischer Sphinkter bezeichnet wird. Diese Manschette erstreckt sich bis auf Höhe des Vermontanums und verhindert den Durchtritt von größeren Ausführungsgängen in den proximalen Urethra-Anteil (Coakley, Hricak 2000). Die im inneren Teil der Prostata gelegenen Drüsen drainieren durch kleine Gänge in den proximalen Anteil der prostatistischen Urethra (McNeal 1988 a).

Die Transitionalzone umgibt den proximalen Teil der prostatistischen Urethra ähnlich einem Hufeisen und macht bei jungen Männern ungefähr 5% des Gewebes der Prostata aus.

Die zentrale Zone umgibt die periurethralen Drüsen und die Transitionalzone im hinteren oberen Bereich der Prostata. Ihre Ausführungsgänge drainieren auf Höhe des Vermontanums in die prostatistische Urethra (McNeal 1981). Sie macht beim Gesunden ungefähr ein Viertel des Prostatagewebes aus (Stamey, McNeal 1992).

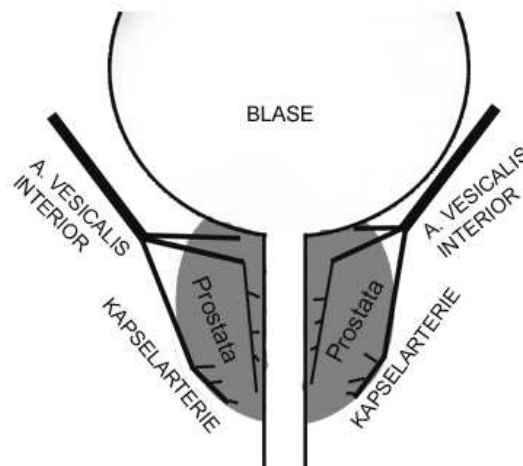
Die periphere Zone umgibt im oberen Bereich der Prostata die zentrale Zone und im unteren Bereich die distale prostatistische Urethra, in welche auch ihre Ausführungsgänge münden (McNeal 1981). Sie bildet bei jungen Männern mit ca. 70% den größten Anteil des Prostatagewebes (Stamey, McNeal 1992).

Die arterielle Versorgung der Prostata erfolgt gewöhnlich durch die Arteria vesicalis inferior, die sich in Nähe der Drüse in zwei Äste aufteilt. Die urethralen Arterien durchziehen die prostatovesikale Verbindung von dorsolateral, ziehen senkrecht zur Harnröhre und laufen dann nach kaudal an ihr entlang. Sie versorgen die Harnröhre, die periurethralen Drüsen und die Übergangszone.

Die Kapselarterie gibt einige kleine Äste ab, die sich auf der Vorderseite der Kapsel verzweigen. Der Hauptanteil der Arterie verläuft jedoch postolateral zusammen mit der Nn. Cavernosi zur Prostata und endet am Diaphragma des Beckens. Die Kapseläste perforieren die Prostata im rechten Winkel und verlaufen entlang der retikulären Stromzüge um das Drüsengewebe zu versorgen. Der venöse Abfluss ist

über den periprostatischen Plexus gewährleistet. Der lymphatische Abfluss läuft hauptsächlich über die obturatorialen und inneren iliacaen Knoten (Brooks 2002).

Graphik 2: Gefäßversorgung der Prostata



In der Prostata finden sich zahlreiche alpha- und muscarinerge Rezeptoren und Nervenfasern. Die Effekte einer Sympathektomie und Parasympathektomie lassen ein enges Zusammenspiel dieser Systeme bei der Regulierung des Wachstums, der Reifung und der sekretorischen Funktionen der Prostata vermuten. Eine Denervierung der Prostata beeinflusst die funktionellen und strukturellen Eigenschaften des Organs. Dabei findet sich beim sympathischen Anteil eine Versorgung aus den segmentalen autonomen Zentren des Rückenmarkes. Die präganglionären sympathischen Nervenfasern entspringen aus den lumbalen Teilen des Rückenmarkes und ziehen mit dem Nervus hypogastricus in das Becken. Dort findet sich ein Ganglion in der Nähe der Prostata. Die parasympathische Innervation wird durch den Nervus pelvicus gewährleistet und setzt sich aus Fasern aus dem sakralen Anteil des Markes zusammen (McVary et al. 1998). Der größte Teil der adrenergen Versorgung der Prostata kommt aus den nahe der Prostata lokalisierten Neuronen und aus dem sympathischen Strang (Owman, Sjostrand 1965). Anfärbungsstudien zeigten, dass die adrenerge Innervation der Kapsel und der trabekulären glatten Muskulatur, die um die Gänge der prostatistischen Drüsen gelegen ist, zu folgen scheint (Vaalasti, Hervonen 1980 a, b). Eine Anfärbung der cholinergen Nervenfasern in der Prostata zeigte eine deutliche Vernetzung mit dem Epithel der

Prostata und lässt einen Einfluss auf die sekretorischen Funktionen der Prostata vermuten (Gosling 1983, Wang et al. 1991).

2.3. Wachstums- und Funktionsregulation

Die Mechanismen, die bei der Regulierung des Prostatawachstums eine Rolle spielen, sind vielgestaltig und noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich anscheinend um ein komplexes Zusammenspiel von endokrinen (z.B. Testosteron), neurokrinen (z.B. Serotonin), parakrinen (z.B. TGF-Beta), auto-krinen (z.B. autokriner Motilitäts-Faktor) und intrakrinen Prozessen.

Schon seit langem ist die Verbindung zwischen Androgenen aus den Testes und der Funktion der Prostata bekannt. Ein Mangel an Androgenen führt beim Erwachsenen zu einem Verlust der Sekretionsfunktion und zu einer Volumenreduktion der Prostata. Diese wird durch eine verstärkte Apoptose ausgelöst (Hayward, Cunha 2000). So kommt es zu einer Reduktion der duktafen Spitzen der Prostata, wodurch das duktafe Epithel der Prostata in Richtung Urethra einzuschmelzen scheint (Sugimura et al. 1986). Des Weiteren entwickelt nach einer Kastration das Stroma der Prostata eines Erwachsenen stärkere fibroblastische Anteile und der Anteil der Muskulatur verringert sich (Hayward et al. 1996). Wird die Prostata nach dem Androgen-Entzug erneut durch Androgene stimuliert, kommt es zu einem erneuten Wachstum der Epithelzellen und zu einer erneuten Entwicklung der sekretorischen Funktion (Hayward, Cunha 2000).

Das für die Prostata biologisch wirksamste Androgen ist das 5-alpha-Dihydrotestosteron. Es wird durch eine Reduktion des in den Testes produzierten Testosterons erzeugt. Das entscheidende Enzym in diesem Prozess ist die 5-alpha-Reduktase, von der 2 Formen bekannt sind (Andersson, Russell 1990; Andersson et al. 1991). Die in der Prostata bedeutsame Form ist sowohl im Epithel als auch im Stroma lokalisiert (Levine et al. 1996).

Ebenso wie Androgene wirken auch Östrogene auf das Gewebe der Prostata ein. So führten niedrig dosierte Östrogengaben bei Nagetieren zu einer Verstärkung des Wachstums der Prostata, während hochdosierte Östrogengaben zu einer Inhibition des Wachstumsprozesses führten (vom Saal et al. 1997). In der Entwicklungsphase verstärkt Östrogen in gewissen Dosen die Reifung der Prostata (Newbold, McLachlan 1988), während in der erwachsenen Prostata die typische Antwort auf den Einfluss von Östrogenen die squamöse Metaplasie ist (Kroes, Teppema 1972).

Die direkten Wirkungen des Östrogens auf das Gewebe der Prostata werden durch den Östrogen-Rezeptor vermittelt (Hayward, Cunha 2000).

Mesenchymal-epitheliale Interaktionen sind entscheidend an der androgenen Signalvermittlung in der sich entwickelnden und erwachsenen Prostata beteiligt. So wurde gezeigt, dass mesenchymale Androgen-Rezeptoren für die epitheliale Knospung und die Morphogenese des duktales Systems benötigt werden, während epitheliale Androgen-Rezeptoren für diesen Prozess nicht erforderlich sind (Cunha et al. 1980). Im Gegenzug werden die epithelialen Androgen-Rezeptoren jedoch für die Expression der sekretorischen Proteine der Prostata benötigt (Donjacour et al. 1990). Eine Vermittlung dieser Interaktionen wird unter anderem den Wachstumsfaktoren zugeschrieben. Diese werden als parakrine Vermittler der mesenchymal-epithelialen Interaktionen angesehen. Ergebnis können zum einen differenzierende und proliferierende Wirkungen im Rahmen der Reifung der Prostata sein, zum anderen sind die Wachstumsfaktoren an der Aufrechterhaltung der Homöostase in der ausgereiften Prostata beteiligt. Es ist anzunehmen, dass es sich bei diesen Wirkungen um ein Wechselspiel und Gleichgewicht verschiedener Wachstumsfaktoren handelt (Hayward, Cunha 2000).

Zu den bekannten Wachstumsfaktoren gehören die Mitogene wie IGF-1, die Fibroblast Growth Faktoren wie FGF-7 und FGF-10, Morphogene wie der Hepatozyten Growth Faktor und solche wie der Transforming Growth Faktor Beta (TGF-Beta) und PS20, welche im Experiment die Proliferation inhibieren (Hayward, Cunha 2000). Auf sie soll im Rahmen der Ätiologie der Hyperplasie genauer eingegangen werden.

3. Epidemiologie

3.1 Prävalenzen

Die Benigne Prostatahyperplasie ist eine Erkrankung, die aufgrund ihrer komplexen Eigenart schwer zu definieren und mit Maßzahlen zu greifen ist. Dies hat dazu geführt, dass es immer noch keine einheitliche Definition dieser Erkrankung gibt. Somit ist es sinnvoll, bei der epidemiologischen Erforschung der BPH auf eine Konstellation von Befunden zurückzugreifen, die sozusagen stellvertretend für die Gesamterkrankung ausgewertet werden. Daraus ergibt sich, dass bei der Auswertung und dem Vergleich von Studien zur Epidemiologie der BPH die Parameter, die jeweils stellvertretend für die Gesamt-Erkrankung gewählt wurden,

berücksichtigt werden müssen (Barry 1990 a, b). Dadurch entstehen, je nachdem, welche Kriterien angelegt werden, verschiedene Prävalenzen. Die gängigsten sollen hier kurz dargestellt werden:

Bei der histologischen oder Autopsie-Prävalenz wird die Diagnose benigne Hyperplasie der Prostata auf der Grundlage eines Nachweises einer Stroma- oder Drüsenzell-Hyperplasie in der Prostata gestellt. Eine Auswertung von internationalen Studien mit diesem Kriterium wurde in den 80er Jahren vorgenommen. Bei Männern unter 30 Jahren ließ sich keine BPH nachweisen. Jenseits der 30 Jahre kam es zu einer kontinuierlichen Erhöhung der Prävalenz. So ließ sich bei Männern zwischen 80 und 90 Jahren in der Histologie in über 85% eine Hyperplasie nachweisen. Bei Männern von über 90 Jahren betrug der Anteil fast 100% (Berry et al. 1984). Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und Ländern waren vorhanden, aber gering.

Die BPH nimmt heutzutage fast nie einen tödlichen Ausgang. Daher steht bei ihrer klinischen Evaluierung die Häufigkeit und der Schweregrad der Symptome im Mittelpunkt des Interesses. Daraus ergibt sich die klinische Prävalenz. Eine nicht zu vernachlässigende Größe ist dabei die Einschränkung der Lebensqualität.

So sind für die Evaluierung der klinischen Prävalenz standardisierte Fragebögen wie zum Beispiel der IPSS (Barry et al. 1992 a) von großer Bedeutung, da sie eine Objektivierung des Beschwerdeausmaßes erlauben. So zeigte sich bei Studien in asiatischen Ländern (Tsukamoto, Masumori 1997; Homma et al. 1997) ebenso wie bei Studien in Europa (Logie et al. 2005; Andersson et al. 2004; Hunter et al. 1994; Wolfs et al. 1994) und Nordamerika (Norman et al. 1994; Arrighi et al. 1991) eine kontinuierliche Zunahme der klinischen BPH mit dem Alter.

Ebenso wurde gezeigt, dass nicht nur das Ausmaß der Symptome, sondern vor allem auch die subjektiv wahrgenommene Einschränkung der Lebensqualität für den Betroffenen von großer Bedeutung ist, da es durch diese Erkrankungen zu einer starken Einschränkung des Wohlbefindens in verschiedenen Lebensbereichen kommen kann (Tsang, Garraway, 1993; Sagnier et al. 1995). So sind die aus der BPH entstehenden Missbefindlichkeiten ein wichtiger Anlass, professionelle Hilfe aufzusuchen (Roberts et al. 1994; Macfarlane et al. 1995).

Eine weiteres Maß, an der man die Prävalenz der BPH festmachen kann, ist das Volumen der Prostata. Ihre Größe ist durch verschiedene Verfahren bestimmbar. Bei der digital rektalen Untersuchung ließ sich in einer Studie bei Männern zwischen 50

und 60 Jahren bei bis zu 20% der Untersuchten, und bei Männern zwischen 70 und 80 Jahren in 43% der Untersuchten eine Vergrößerung des Prostatavolumens nachweisen (Lytton et al. 1968). Zur Zeit gilt der transrektale Ultraschall als das geeignetste Instrument zur Bestimmung des Prostatavolumens in größerem Maßstab, da er eine gute Präzision und Reliabilität (Sech et al. 2001) mit einer schonenden und kostengünstigen Anwendbarkeit kombiniert. Querschnittsstudien mit dem TRUS brachten analoge Ergebnisse zu den histologischen und autoptischen Studien und zeigten eine langsame stetige Vergrößerung der Prostata mit dem Alter (Veseley et al. 2003; Chicharro-Molero 1998; Oesterling et al. 1993).

Tabelle 2: verschiedene Prävalenzen der BPH

Art der Prävalenz	Grundlage
Histologische Prävalenz	Nachweis einer Hyperplasie
Klinische Prävalenz	Nachweis von Beschwerden
Volumenprävalenz	Nachweis einer vergrößerten Prostata
Obstruktionsprävalenz	Nachweis einer infravesikalen Obstruktion durch die Prostata

Ebenso kann die Prävalenz unter Berücksichtigung der Ausprägung der Obstruktion betrachtet werden. Um eine Obstruktion der unteren Harnwege quantitativ nachzuweisen, bestehen zwei grundsätzliche Möglichkeiten: die invasive und die nicht invasive Messung.

Die nicht invasiv messbaren freien Flussraten erwiesen sich in Studien als relativ unzuverlässiger Parameter zur Bestimmung des Ausmaßes einer Obstruktion. So kommt es sowohl zu deutlichen intraindividuellen Schwankungen (Golomb et al. 1992; Barry et al. 1995 b) als auch zu einer ausgeprägten Abhängigkeit vom Miktionsvolumen (Girman et al. 1993). Auch psychische Faktoren spielen eine nicht unwesentliche Rolle.

Daraus folgt, dass sich die so gemessene maximale Harnflussrate nur zur Abschätzung eignet, ob eine momentane Obstruktion vorhanden ist (Abrams 1995). So ist bei einer maximalen Harnflussrate von unter 10 ml/s das Vorliegen einer Obstruktion wahrscheinlich und bei einem Wert von über 15 ml/s unwahrscheinlich. In der Olmstead County Studie zeigte sich ein mittlerer Harnfluss bei Männern im Alter zwischen 40 und 44 von 20.3 ml/s, der sich in der Gruppe der Männer im Alter zwischen 75 und 79 auf 11.3 ml/s verringerte (Girman et al. 1993).

Aufgrund der für den Patienten belastenden und studientechnisch kostenaufwändigen Eigenart der invasiven Druck-Fluss-Messungen liegen mit diesem präzisen Verfahren bis zum jetzigen Zeitpunkt keine breit angelegten Studien vor. Somit lässt sich momentan keine genaue Aussage über die Prävalenz und Ausprägung einer infravesikalen Obstruktion in der männlichen Bevölkerung treffen.

3.2. Analytische Epidemiologie

Neben den anerkannten Grundvoraussetzungen der funktionstüchtigen Testes (McConnel 1991) und einem Alter von über 30 (Berry et al. 1984) existieren noch zahlreiche Theorien über ursächliche Zusammenhänge für das Auftreten einer BPH. Davon sollen einige hier kurz beleuchtet werden.

Studien haben gezeigt, dass ein überdurchschnittliches Körpergewicht auch zu einer Zunahme des Gewichts der Prostata führt. Ein häufigeres Auftreten von LUTS konnte dagegen nicht gefunden werden (Daniell 1993; Soygur et al. 1996).

Weitere Risikofaktoren für ein erhöhtes Gewicht der Prostata stellen ein nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM), eine Hypertonie, ein niedriger HDL-Wert, hohe Insulinspiegel und eine große Körpergröße dar (Hammarsten et al. 1999). Ebenso vermuten einige Autoren Zusammenhänge zwischen den Ernährungsgewohnheiten und der Entstehung einer BPH. So korrelierte der Verzehr von Früchten in einer griechischen Studie negativ mit der Entstehung einer BPH, während das Ausmaß des Verzehrs von Nahrungsfetten positiv mit einer BPH assoziiert war (Lagiou et al. 1999; Suzuki et al. 2002). Eine negative Korrelation zwischen Alkoholkonsum und dem Ausmaß einer BPH oder der Häufigkeit einer operativen Behandlung aufgrund einer BPH fand sich ebenso wie eine positiver Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum, Nikotingenuss und dem Ausmaß einer BPH oder der Häufigkeit einer operativen Behandlung aufgrund einer BPH. Diese Zusammenhänge wurden aus der Schweiz und Nordamerika berichtet (Gass 2002; Platz et al. 1999).

Des Weiteren ist bekannt, dass Medikamente, die alpha-sympathomimetische Wirkungen haben, LUTS verursachen können. Dies beruht auf ihrer Wirkung auf die glatte Muskulatur im Bereich des Blasenausgangs. So zeigte sich bei Personen, die regelmäßig Antidepressiva, Antihistaminika oder Bronchodilatoren einnahmen, eine signifikante Erhöhung des IPSS-Wertes (Su et al. 1996).

Eine Betrachtung unter sozioökonomischen Gesichtspunkten zeigte zum einen in gehobenen Einkommensschichten eine vermehrte Diagnose der BPH (Araki et al. 1983), zum anderen kam es aber in den niedrigeren Schichten häufiger zu Operationen (Glynn et al. 1985). Der durchschnittliche IPSS-Wert ist unabhängig von sozioökonomischen Bedingungen (Badia et al. 2001).

Tabelle 3: BPH und Lebensgewohnheiten

Faktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Vergrößerung der Prostata oder LUTS einhergehen.	
• Übergewicht	• überdurchschnittlicher Verzehr von Nahrungsfetten
• NIDDM	
• Hypertonie	• Einnahme von alpha-sympathomimetisch wirksamen Medikamenten
• Niedriger HDL-Wert	
• Rauchen	
• Kaffeekonsum	• große Körpergröße
Faktoren, die mit einem erniedrigten Wahrscheinlichkeit einer Vergrößerung der Prostata oder LUTS einhergehen.	
• Verzehr von Früchten	
• mäßiger Alkoholkonsum	

4. Entstehung der Hyperplasie

Eine Eigenschaft, die die Prostata von vielen anderen Organen unterscheidet, ist ihre Fähigkeit, auch im Erwachsenenalter noch zu wachsen. Die BPH ist also eine altersbedingte proliferative Veränderung der Prostata (Kirby 2000). Dieser Prozess setzt häufig früh ein und lässt sich im Sinne einer Volumenzunahme ungefähr ab dem vierten Lebensjahrzehnt nachweisen (Arrighi et al. 1991; Berry et al. 1984).

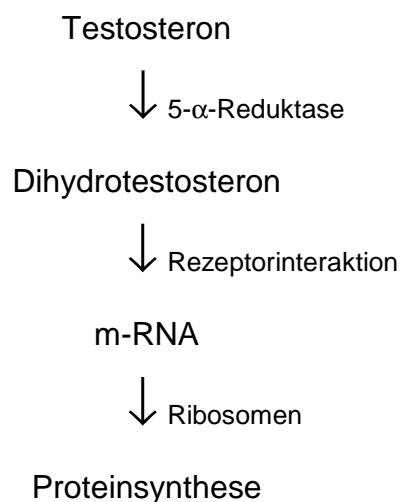
Die Prostata setzt sich mit den Epithelzellen und den Stromazellen aus zwei Hauptzellarten zusammen (McNeal 1988 a). Histologisch besteht sie aus verzweigten drüsigen Anteilen, die in ein Netz aus fibrostromalen Gewebe eingearbeitet sind und von reichlich Blutgefäßen durchzogen werden (Clegg 1956). Zwischen den Stromazellen und den Drüsenzellen bestehen zahlreiche Zell-Zell-Interaktionen, die das Wachstum regulieren (Cunha et al. 2004; Hayward, Cunha 2000; Chung et al. 1984; Miller et al. 1985). Die benigne Hyperplasie entsteht ausschließlich in der Transitionalzone (McNeal 1990).

Unklar ist, warum die BPH im mittleren Lebensalter beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sinkt der Testosteron-Spiegel im Blut und die Wirkung der Östrogene lässt nach (Grayhack 1961). Dieser Umstand lässt außer den Androgenen noch weitere bedeutende Faktoren für die Entstehung einer Hyperplasie der Prostata vermuten. Grundsätzlich gehen einige Autoren davon aus, dass es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen einer Zellregeneration und der Apoptose kommt (Kyprianou et al. 1996; Colombel et al. 1998). Somit käme es zu einer Überalterung und Akkumulation von Zellen in der Prostata (Wang 1995).

4.1. Androgene

Bereits früh waren klare Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Volumenzunahme der Prostata und dem Vorhandensein funktionstüchtiger Testes zu sehen (Partin et al. 1991). Die Notwendigkeit der Testes für ein Wachstum der Prostata belegt die Tatsache, dass nach einer Orchiectomie die Prostata schrumpft (Wu et al. 1987; Wendel et al. 1972). Ebenso spricht dafür, dass medikamentöse Therapien wie der Androgenentzug und die Hemmung des Testosteronstoffwechsels bei symptomatischen Patienten Erfolge erzielen (Kirby 2000). Die Prostata ist also ein Gewebe, das unter einem Mangel an Androgenen atrophiert und diese somit zum Wachstum und zur vollen Funktionstüchtigkeit benötigt (Partin et al. 1991; Isaacs 1984).

Graphik 3: Wirkungsvermittlung des Testosterons



In der Prostata wird das Testosteron durch das Enzym 5- α -Reduktase in seine biologisch voll wirksame Form Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt (Andersen 1968). Diese Erkenntnis führte zur Entwicklung der α -Reduktasehemmer. Die Wirkungen des Androgens werden über Rezeptoren an die Zelle vermittelt, in der über mRNA eine Proteinsynthese in Gang gesetzt wird (Chang et al. 1988; Lubahn et al. 1988). So kommt es weder bei einem Rezeptorfehler noch bei einem Funktionsverlust der 5- α -Reduktase zu einer BPH (Imperato-McGinley, Zhu 2002; Wilson et al. 1974).

In der entstehenden Prostata wird die Wirkung des Testosterons über die Stromazellen vermittelt, da nur diese Rezeptoren für Testosteron aufweisen (Cunha, Lung 1979; Cunha et al. 1983). Dagegen weist die erwachsene Prostata auch in den Epithelzellen Rezeptoren auf. Jedoch findet sich die 5-alpha-Reduktase nur in den Stromazellen (Sar et al. 1990; Silver et al. 1994). Dies weist auch in der erwachsenen Prostata auf die Bedeutung der Stromazellen für das Wachstum der Epithelzellen hin. So wirkt das Testosteron in vivo mitogen, zeigt diese Wirkung aber nicht in vitro auf reine Epithelzellkulturen (McKeehan et al. 1984), während dies bei Epithel-Stromazell-Mischkulturen durchaus der Fall ist (Chang, Chung 1989). Somit erscheinen Zwischenstoffe oder indirekte Wirkungen zum Beispiel über die Stromazellen als wahrscheinlich, zumal gezeigt wurde, dass Stromazellen über mehrere parakrine Wachstumsfaktoren, die teilweise durch die Androgene induziert werden (Tang et al. 2002), das Epithelzellwachstum beeinflussen (Steiner 1993).

4.2. Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren sind starke Vermittler von Proliferation, Differenzierung und Zelltod. Sie wirken vermutlich als Mediatoren der Androgene und werden von diesen induziert (Pollan et al. 2003) oder verstärken sich mit den Androgenen wechselseitig in ihren Effekten (Steiner 1993).

So sind unter anderem der Epidermal Growth Factor (EGF), der in Gewebe und Sekret der Prostata nachweisbar ist (Gregory et al. 1986), und der Transforming Growth Factor alpha (TGF-alpha) von Bedeutung für die Entwicklung der BPH (De Bellis et al. 1996). Sie sind zwei der stärksten bekannten Mitogene in Bezug auf die Epithelzellen der Prostata (Hiramatsu et al. 1988; Hofer et al. 1991; McKeehan et al. 1984).

Ein weitere Gruppe von Wachstumsfaktoren, die Mediatoren darstellen, sind die Fibroblast Growth Factors (FGF). So auch der FGF-7, der auch als Keratinozyten Growth Factor (KGF) bezeichnet wird (Yan et al. 1992). Seine Synthese ist durch Androgene in Stromazellen induzierbar, die im Gegensatz zu den Epithelzellen aber keine Rezeptoren für diese Molekül aufweisen. Die Epithelzellen reagieren auf die Anwesenheit von FGF-7 mit einer Proliferation (Story et al. 1994). Dieser Wachstumsfaktor ist bei Vorliegen einer BPH erhöht (Ropiquet et al. 1999; Castro et al. 2003). Es gibt Hinweise, dass die Ausschüttung von sowohl FGF-7 als auch FGF-2 über eine Hypoxie im prostatistischen Gewebe induziert wird. Diese Hypoxie kann durch ein unphysiologisches Wachstum des Prostatagewebes bedingt sein (Berger et al. 2003).

Ebenso wird FGF-2, das auch als basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) bekannt ist, durch Dihydrotestostern hochreguliert (Tang et al. 2002). Es zeigt eine mitogene Wirkung auf die Stromazellen (Sherwood et al. 1992) und ist bei einer BPH vermehrt nachweisbar (Mori et al. 1990; Boget et al. 2001).

Ein erst kürzlich identifizierter Wachstumsfaktor, der sich im Epithel der Prostata findet, ist der Fibroblast Growth Factor-17 (FGF-17). Er unterstützt über autokrine Mechanismen eine Proliferation und findet sich bei einer BPH ebenfalls in erhöhter Konzentration (Polnaszek et al. 2004).

Auch der Fibroblast Growth Factor 9 (FGF-9) findet sich reichlich und bei einer BPH vermehrt in der Prostata. Er wird analog dem FGF-7 von den Stromazellen sezerniert, regt aber sowohl die Epithelzellen als auch die Stromazellen zur Proliferation an (Giri et al. 1999).

Tabelle 4: Übersicht der Wachstumsfaktoren der Prostata

Faktor	Wirkung
FGF-2	mitogen auf Stromazellen
FGF-7	fördert Proliferation der Epithelzellen
FGF-9	fördert Proliferation der Stroma- und Epithelzellen.
FGF-17	autokrin proliferationsstützend (Epithelzellen)
EGF	mitogen auf Epithelzellen
TGF- alpha	mitogen auf Epithelzellen
TGF-beta	führt in Kombination mit EGF zum Wachstumsstopp der Epithelzellen

Des Weiteren stellt der Transforming Growth Factor Beta (TGF-Beta) einen Wachstumsfaktor dar, der durch seine vielseitigen Wirkungen auffällt (Wrana et al. 1994). Er wird durch Östradiol gefördert (Tang et al. 2002) und in seinen Wirkungen durch Androgene beeinflusst (Huang, Lee 2003). Er lässt sich sowohl bei Ratten als auch bei Menschen mit einer BPH in erhöhter Konzentration nachweisen (Mori et al. 1990). In alleiniger Anwesenheit induziert er den Zelltod in Epithelzellen (Sutkowski et al. 1992), während er in Gegenwart des Epidermal Growth Factor (EGF) einen Wachstumsstopp herbeiführt, ohne zum Absterben der Zellen zu führen. Eine Studie erbrachte, dass er in hyperplastischen Prostatazellen deutlich schwächer inhibitorisch auf das Wachstum wirkt als in normalen Prostatazellen (Cohen et al. 2000).

Diese Erkenntnisse zeigen, dass die Wachstumsfaktoren eng mit der Proliferation und der Inhibition des Wachstums der Prostata und der Regulation des Zelltodes verbunden sind. Dabei werden sie in ihren Wirkungen durch die Androgene induziert und moduliert. Ein Ungleichgewicht im Zusammenspiel der Wachstumsfaktoren könnte somit zu einem Ungleichgewicht zwischen Regeneration und Apoptose führen, das auf Dauer eine Zunahme des Prostatagewebes zur Folge hätte.

4.3. Östrogene

Eine Bedeutung der Östrogene für die Entwicklung einer BPH ist wahrscheinlich (Trachtenberg et al. 1980; Pelletier 2002). Schon früh zeigte sich eine stimulierende Wirkung des Östrogens auf die Stromazellen der Prostata (Bainborough 1952; Hong et al. 2004). Östrogen erzeugte in Kombination mit Androgenen in einer Studie an Hunden ein ausgeprägteres Wachstum als Androgene alleine (Berry et al. 1986). In den Epithelzellen der ventralen Prostata der Maus findet sich der Östrogen Rezeptor Beta, in den Stromazellen der Östrogenrezeptor Alpha (Imamov et al. 2004). Eine Ansteuerung der Epithelzellen durch den Östrogenrezeptor Beta konnte vor einiger Zeit experimentell gezeigt werden (Fixemer et al. 2003).

4.4 Sonstige Faktoren

Neben den bisher genannten Faktoren gibt es Hinweise, dass auch andere teilweise bisher nicht identifizierte Mechanismen an der Entstehung einer BPH beteiligt sind. Dies könnte zum Beispiel über eine Sensibilisierung von Prostatazellen gegenüber den Androgenen erfolgen (Dalton et al. 1990; Darras et al. 1992). Des Weiteren

deuten Studien darauf hin, dass in den Hoden außer den Androgenen noch andere Stoffe gebildet werden, die ein Wachstum der Prostata fördern. So zeigte sich bei Hunden mit bestehender BPH nach Bestrahlung der Testis eine Verminderung der Hyperplasie in der Prostata. Histologisch fanden sich in den Testis bei normalem Testosteronspiegel funktionstüchtige Leydig-Zellen und degenerierte Stammzellen. Dies lässt Mechanismen vermuten, die von den Androgenen und der Funktionalität der Leydig-Zellen unabhängig sind (Grayhack et al. 1985). Auch ließ sich nachweisen, dass die Flüssigkeit aus Spermatozelen sowohl auf Epithel- als auch auf Stromazellen mitogen wirkt (Sutkowski et al. 1993).

4.5. Genetische Aspekte

Die BPH geht mit Veränderungen der zellulären Expression und Regulation der Gene einher. So lassen sich sowohl gegenüber der normalen Prostata als auch dem Prostatakrebs Abweichungen feststellen (Luo et al. 2002; Stamey et al. 2001). Ebenso brachte die Untersuchung der Gewebeproben von Patienten mit klinischer BPH Hinweise auf genetische Faktoren (Prakash et al. 2002). Bei diesen Untersuchungen liegt eine der besonderen Schwierigkeiten darin, dass es sich bei der Prostata um ein sehr heterogenes Gewebe handelt, das somit unabhängig von der BPH lokale Unterschiede aufweisen kann (Stamey et al. 2003). Ebenso können andere Faktoren wie beispielsweise eine Entzündung die Genexpression in der Prostata beeinflussen (Nakayama et al. 2003). Daher schlagen einige Autoren den Weg über Untersuchungen selektiver Zellarten vor, um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden (Lee, Peehl 2004).

4.6. Lokale Wirkungen

Nicht zuletzt ist die Betrachtung interessant, dass sowohl Urin als auch Sperma Wachstumsfaktoren enthalten, die aufgrund der anatomischen Nähe der Harnröhre zur Prostata durch Gewebdiffusion einen lokalen Wachstumsreiz darstellen können. Dies lässt sich auch gut mit der vorherrschenden periurethralen Lokalisation der Hyperplasie vereinbaren (Cohen, Carpenter 1975; Gregory et al. 1986; Hirata et al. 1987).

Trotz intensiver Forschung ist die Ätiologie der Benigen Prostatahyperplasie in weiten Bereichen immer noch nicht zufriedenstellend geklärt. Hormonproduzierende

Testes und ein Alter über 30 sind grundlegende Bedingungen für das Auftreten dieser Erkrankung. Im Weiteren zeigt sich ein Bild von komplexen Interaktionen zwischen den Geweben der Prostata und steroidalen Sexualhormonen, Wachstumsfaktoren und weiteren teilweise noch nicht identifizierten Stoffen. Dabei sind Zell-Zell-Interaktionen zwischen Epithel- und Stromazellen von Bedeutung. Autokrine, parakrine, intrinsische und extrinsische Mechanismen sind miteinander verwoben.

5. Pathomorphologie

Das Gewicht einer gesunden Prostata eines erwachsenen Mannes beträgt ungefähr 20 Gramm (Frick 1996; Oesterling 1996). Bei einer Vergrößerung kann sich ein Gewicht bis zu 400 Gramm entwickeln (Foster 2000). Physiologisch beschreibt eine Studie eine Gewichtsverteilung von ca. 46% Stroma-Anteil zu ca. 21% Drüsen-Anteil zu ca. 33% Gänge-Anteil. Bei Entwicklung einer BPH verschiebt sich nach Ansicht einiger Autoren dieses Verhältnis in Richtung Stroma 60%, Drüsen 12% und Gänge 28% (Bartsch, Rohr 1982; Rohr, Bartsch 1983). Andere Autoren beschreiben dagegen eine Volumenzunahme durch vornehmlich drüsige Anteile und nur geringere Proliferation der stromalen Anteile (McNeal 1990; Price et al. 1990). Die vordringliche Bedeutung des Stromas wird von einigen Autoren in den parakrinen regulatorischen Mechanismen gesehen, die dieses auf die Epithelzellen ausübt (Donjacour, Cunha 1991).

Die Prostata entwickelt im Rahmen der Hyperplasie eine knotige Struktur mit teilweise soliden und teilweise microzystischen und makrozystischen Anteilen. Dabei haben die frühen periurethralen Knoten vorwiegend stromale Anteile, während in den Knoten der Transitionalzone die epithelialen Anteile überwiegen. Es kommt es zu einer Erhöhung der Zellzahl. Somit ist die BPH ein hyperplastischer Prozess (McNeal 1990). Der Umbau der Prostata geschieht dabei durch neue Ausknospungen des Epithels, die von bereits bestehenden Gängen ausgehen. Einige Autoren vertreten dabei die Ansicht, dass es sich bei diesem Vorgang um eine Reaktivierung von embryonalen Prozessen handelt (McNeal 1990). Dabei hängt die Konsistenz der vergrößerten Prostata vom Überwiegen der zystisch-drüsigen oder soliden fibromuskulären Anteile ab, die mikroskopisch sowohl aus rein fibroliomuskulären Knoten als auch aus rein drüsigen oder drüsig-atrophisch-zystischen Arealen bestehen können. Häufig

findet sich jedoch eine Mischung der verschiedenen Anteile (Foster 2000). Im Rahmen dieser Veränderungen sind alle 3 Haupttypen der epithelialen Prostatazellen betroffen: die luminalen Epithelzellen, die bereits ausdifferenziert sind, die epithelialen Basalzellen, die vermutlich epitheliale Stammzellen enthalten, und die neuroendokrinen Zellen, die im Epithel verteilt liegen (Schalken, Leenders 2003). Eine Studie berichtet über einen Höhenverlust der Epithelzellen der Transitionalzone und eine Vergrößerung des intraluminalen Raumes (Babinski et al. 2003).

6. Pathophysiologie

Die für die BPH klassischen Beschwerden werden durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedenen Faktoren hervorgerufen. So ist eine Vergrößerung der Prostata sicher ein bedeutsamer Faktor bei der Entwicklung einer Entleerungsstörung. Klare Zusammenhänge zwischen der Größe der Prostata und dem Ausmaß der Symptome lassen sich allerdings nicht herstellen (Onishi et al. 1987). Neben einer Volumenzunahme scheint ein bedeutender Faktor in der Aktivität des autonomen Nervensystems im fibromuskulären Gewebe der Prostata zu liegen (Shapiro et al. 1992 a). Diese Erkenntnis bildete die Basis des therapeutischen Ansatzes über die alpha-adrenergen Rezeptorblocker.

Allerdings weisen diese Medikamente interindividuell deutliche Unterschiede in der Wirkungsstärke auf. Dies lässt vermuten, dass die Entleerungsstörung auf komplexeren Zusammenhängen beruht. So sind mit Sicherheit auch reaktive Veränderungen der Blasenmuskulatur ebenso wie altersbedingte Veränderungen an Nervensystem und Blase am Zusammenspiel beteiligt (de Nunzio et al. 2003; Levin et al. 1990).

Dabei ist die Veränderung des Strömungswiderstandes hauptsächlich für den verminderten oder verzögerten Harnfluss verantwortlich, während der veränderten Funktion des Detrusors vorwiegend die irritative Symptomatik zugeordnet wird.

In der Prostata gibt es aktive und passive Kräfte, die zu einer Erhöhung des Strömungswiderstandes führen (Shapiro 1992 b). Die Veränderung des Lumens der Harnröhre durch die Gewebsvermehrung in der Prostata stellt das mechanisch-statische Element der Obstruktion dar. Das sich im Zentrum der Drüse bildende Adenom (McNeal 1978) breitet sich nach außen in lateraler, vesikaler und dorsaler Richtung aus (Hinman 1986). So kann es den Strömungswiderstand in der Harnröhre

durch eine Verformung, Einengung oder auch Minderung der Dilatationsfähigkeit erhöhen. Ebenso kann es durch eine Verlegung des Einlasses der Harnröhre am Blasen Hals ohne Beeinträchtigung des eigentlichen Lumens zu einem erschwerten Ausfluss führen (Leriche 1989).

Dieses statische Element wird durch die dynamische Komponente der Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata ergänzt. Diese wird vom adrenergen Nervensystem vermittelt (Schwinn 1994). Dieser Mechanismus verstärkt die Einschränkung des Harnflusses durch das statische Element sowohl bezüglich des Verlaufs als auch der Ausprägung (Caine 1977). Einige Studien betrachten diesen Mechanismus als die eigentliche Ursache der Obstruktion (Lepor 1989; Shapiro 1992 a). Die Existenz einer Kapsel der Prostata beim Menschen ist einzigartig und nach Ansicht einiger Autoren von Bedeutung für die Pathologie der BPH, da sie den Gewebedruck auf die Harnröhre erhöht (Caine, Schuger 1987).

Andere Autoren ziehen die Bedeutung der Kapsel und der glatten Muskulatur des Stromas für die Pathophysiologie der BPH in Zweifel. Da die Muskelzellen unregelmäßig orientiert liegen, würden sie nach diesen Autoren bei einer Kontraktion eher zu einer Erhöhung des Druckes in den Knoten als zu einer verstärkten Kompression der Harnröhre führen. Des Weiteren findet sich trotz des hohen Gehalts an alpha-adrenergen Rezeptoren (Lepor 1989; Caine et al. 1975) in der Prostata nur ein relativ geringer Norepinephrin-Gehalt (Park et al. 1986). Ebenso findet sich bei einer BPH nur eine spärliche adrenerge Innervation (Chapple et al. 1991).

Aufgrund der Diskrepanz zwischen dieser hohen alpha-adrenergen Rezeptordichte und dem niedrigen Norepinephrin-Gehalt vermuten einige Autoren, dass bei einer BPH in der Auslass-Region am Blasen Hals eine sympathische Übersensitivität besteht (Park et al. 1986).

Ein weiterer möglicher Mechanismus ist, dass durch den erhöhten Druck innerhalb der Prostata ein Reiz auf afferente Fasern ausgeübt wird. Dies könnte eine Beeinflussung der spinalen Reflexe, die an der Kontrolle der vesikourethralen Steuerung beteiligt sind, zur Folge haben (Elbadawi 1996). Klinische Beobachtungen legen nahe, dass dies zu einer erhöhten Detrusoraktivität mit erhöhter Miktionsfrequenz, Nykturie und Harndrang führt (Chalfin, Bradley 1982).

Die reaktiven Veränderungen des Detrusors liegen initial in einer Hypertrophie der glatten Muskulatur (Levin et al. 1995) und anschließend in einer Trabekulierung der Harnblase. Diese ist histologisch durch eine Vermehrung des Kollagens

gekennzeichnet (Gosling, Dixon 1980). So finden sich beim stabilen Detrusor bei Obstruktion charakteristische Muster hypertrophischer Muskelzellen mit vergrößerten Interzellulärräumen, die reichlich Kollagenfibrillen und Fasern enthalten (Elbadawi et al. 1997). Ein Zusammenhang über den Reflexbogen würde die Besserung der irritativen Symptomatik durch medikamentöse Suppression der Kontraktion der glatten Prostatamuskulatur und somit Minderung der afferenten Reflexbeeinflussung erklären (Lepor, Laddu 1992). Gleiches wäre für die Verminderung des intraprostatischen Druckes durch invasive Methoden gültig (Neal et al. 1989; Lepor, Rigaud 1990).

7. Diagnostik

Eine einheitliche Definition des im Allgemeinen als Benigne Prostat hyperplasie bezeichneten Krankheitsbildes ist bisher nicht verbreitet. Vielmehr handelt es sich bei diesem Beschwerdekomples um ein Syndrom. Dieses ist im Allgemeinen durch die Kombination einer gutartigen Vergrößerung der Prostata (Benign Prostatic Enlargement = BPE), einer Blasenauslassstörung (Bladder Outlet Obstruction = BOO) mit Symptomen des unteren Harntraktes (Lower Urinary Tract Symptoms = LUTS) gekennzeichnet (Andersson 2003). Die Beschwerden des unteren Harntraktes (LUTS) können auch bei anderen Erkrankungen als der Benigen Prostat hyperplasie auftreten und sind auch bei Frauen nicht selten (Kakizaki et al. 2002). Sie beinhalten zum einen irritative Symptome im Sinne von Pollakisurie, Nykturie und einer Urge-Symptomatik und zum anderen obstruktive Symptome im Sinne eines abgeschwächten Harnstrahls und verzögerter oder stakkatoartiger Miktion, unvollständiger Blasenentleerung und einem Tröpfeln nach der Miktion (Madsen, Bruske witz 1995).

Tabelle 5: Begriffe zur BPH (Menninger et al. 2002)

Begriff	Bedeutung
LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms):	Symptome des unteren Harntraktes
BPS (Benignes Prostata Syndrom):	entspricht der früheren BPH
BOO (Bladder Outlet Obstruction):	Obstruktion des Blasenausgangs
BPE (Benign Prostatic Enlargement):	gutartige Vergrößerung der Prostata
BPO (Benign Prostatic Obstruction):	gutartige, durch Vergrößerung der Prostata verursachte Obstruktion des Blasenausgangs
pBPH (pathologic Benign Prostatic Hyperplasia):	histologische Hyperplasie des Prostatagewebes

Eine sorgfältige Diagnosestellung in mehreren Schritten ist zur Abklärung gegenüber anderen Erkrankungen wie Blasenkrebs, Prostatakrebs, dem CIS der Blase, Harnwegsinfektionen, Harnröhrenstrikturen, distalen Urethralsteinen, Blasensteinen und zur Planung des weiteren Vorgehens unerlässlich.

7.1 Anamnese

Den Grundstein der Diagnosefindung bildet die ausführliche Anamnese mit Schwerpunkt auf den klinischen Symptomen des Lower Urinary Tract Syndroms (LUTS) (Irani et al. 2003). Eine differenzierte Erhebung von Vor- und Begleiterkrankungen wie z.B. Geschlechtskrankheiten oder neurologischen Erkrankungen sowie Operationen im Unterbauch lassen andere Ursachen als die BPH als Grund für die Beschwerden abgrenzen. Des Weiteren ist die Medikamentenanamnese von großer Wichtigkeit, da auch hier unter anderem durch Einnahme von Psychopharmaka ein Grund für die Beschwerden gefunden werden kann (Su et al. 1996; Brown, Das 2002). Die Familienanamnese hinsichtlich BPH und Krebserkrankungen, im Besonderen des Prostata-Carcinoms, lassen die Wahrscheinlichkeit dieser Ursachen weiter eingrenzen.

7.2. Standardisierte Fragebögen

Mit Hilfe des International Prostate Symptom Score (IPSS), der sich aus dem Symptom-Index der American Urological Association ableitet und der Anfang der neunziger Jahre entwickelt wurde (Barry et al. 1992 a), oder mit Hilfe anderer standardisierten Fragebögen kann eine objektivierte Einschätzung der Beschwerdestärke erhoben werden. So spiegelt der IPSS (siehe Seite 23) das Ausmaß der Beschwerden über den Zeitraum des letzten Monats angemessen wieder (Barry et al. 1995a). Weitere standardisierte Fragebögen sind der ICS-male (Donovan et al. 1996), der DAN-IPSS-1 (Hansen et al. 1995) und andere.

Graphik 4: International Prostate Symptom Score (IPSS)

Häufigkeit Frage	Nie	< 20%	< 50%	50%	> 50%	Fast immer
1. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?						
2. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie nach weniger als 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?						
3. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen?						
4. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?						
5. Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?						
6. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen anzufangen?						
7. Wie oft sind Sie während des letzten Monats normalerweise nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgeblich ist die Zeit vom Zubettgehen bis zum Aufstehen morgens.						

7.3. Körperliche Untersuchung

Eine vollständige körperliche Untersuchung wird durchgeführt. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf Tumoren im Abdomen und auf den Zustand der äußeren Genitalien gelegt werden. Eine neurologische und eine digital-rektale Untersuchung sollte fester Bestandteil sein (Brown, Das 2002). Die digital-rektale Untersuchung bietet erste Anhaltspunkte hinsichtlich der Größe der Prostata und des eventuellen Vorhandenseins eines Karzinoms (Resnick et al. 2000). Dabei ist die DRU keine einfache Untersuchung und bedarf der Standardisierung und Qualitätskontrolle (Weissfeld et al. 2000), um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu erhöhen. Eine in der DRU vergrößert erscheinende Prostata lässt sich meist im Ultraschall bestätigen. Eher wird die Größe der Prostata in der DRU unterschätzt (Roehrborn et al. 1997). Neben der Beurteilung der Prostata erlaubt diese Untersuchung auch die Beurteilung des Rektums und des Sphinktertonus.

7.4. Labor

An Laborwerten sollte der Urin auf Erythrozyten, Leukozyten und pH-Wert untersucht werden. Damit lässt sich die Wahrscheinlichkeit eines Harnwegsinfektes, eines Karzinoms, von Strikturen und Blasen- und Urethersteinen initial eingrenzen (Foresman, Messing 1997; Messing et al. 1987; Mohr et al. 1987). Eine Hämaturie sollte zum Ausschluss eines Urothel-Carcinoms oder von Steinen in den ableitenden Harnwegen urologisch abgeklärt werden (Brown, Das 2002). Bei Zeichen einer Infektion kann die Viergläserprobe eine Harnwegsinfektion von einer Prostatitis abgrenzen.

Das Serum-Kreatinin lässt auf die Nierenfunktion schließen und die Osmolalität des Urins zeigt eine reguläre Konzentrationsfähigkeit der Nieren an. Eine Erhöhung der Elektrolyte im Zusammenhang mit LUTS ist selten. Ist das Kreatinin erhöht, spricht dies für eine schwere Obstruktion und chronische Retention. Dies bedarf einer zügigen Abklärung (Brown, Das 2002).

Der PSA-Wert ist Indikator eines Prostatakarzinoms. Zusätzlich kann er Hinweise bei der Abschätzung der weiteren Entwicklung der Symptome, der Harnflussrate, der Wahrscheinlichkeit eines akuten Harnverhaltes und der Notwendigkeit eines operativen Vorgehens (Roehrborn et al. 1999) sowie der Entwicklung des Volumens

der Prostata (Roehrborn et al. 2000) liefern. Er sollte nach den Leitlinien der deutschen Urologen bei Patienten, die älter als 50 sind, bestimmt werden, wenn das Ergebnis therapeutische Konsequenzen hat (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/034). Dabei sollten die Vorteile ebenso wie die möglichen Konsequenzen dieser Untersuchung mit dem Patienten besprochen werden. Dieser muss informiert werden, dass ein falsch-positives Ergebnis zu einer unnötigen Prostatabiopsie führen kann. Ebenso sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass es keine Anhaltspunkte für LUTS als Anzeichen eines frühen subklinischen Prostatakrebses gibt (Young et al. 2000).

7.5 Uroflowmetrie

Der diagnostische Wert des Uroflows ist umstritten. Von der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird er als unverzichtbarer Bestandteil der initialen Untersuchung angesehen (Berges et al. 2003), während die AUA dieses Verfahren als optionalen Test betrachtet (AUA Practice Guidelines Committee 2003). Gesichert ist, dass der maximale Harnfluss (Q_{max}) besser als das Ausmaß der Symptome mit dem Vorhandensein einer Obstruktion korreliert (Scott et al. 1967; Shoukry et al. 1975) und dass der Q_{max} Aussagekraft für das Vorliegen einer Obstruktion besitzt (Siroky et al. 1979). Ebenso kann mit Hilfe des Uroflows zwischen gesunden Männern und Patienten mit BPH, Harnröhrenstriktur oder Prostatitis unterschieden werden (Gleason et al. 1982). Eine besondere Bedeutung hat der Uroflow für die Entscheidung zwischen konservativer und invasiver Therapie. So profitieren Patienten mit einem niedrigeren Q_{max} deutlicher von einer invasiven Therapie als solche mit einem hohen maximalen Harnfluss (Jensen et al. 1984).

Allerdings gibt es einige Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse. So sind die Werte bei einem Miktionsvolumen von weniger als 125-150 ml unzuverlässig und man kann auf Basis des freien Uroflows alleine nicht zwischen einer Obstruktion und einer eingeschränkten Kontraktilität des Detrusors unterscheiden (McConnel et al. 1994).

7.6. Restharnbestimmung

Restharn kann bei vielen Erkrankungen des unteren Harntraktes auftreten. Eine größere Restharnmenge spricht gegen eine Strategie des Watchful Waiting (Wasson et al. 1995; AWMF-Leitlinien-Register 043/035).

7.7 Bildgebung

Als obligate Bildgebung wird von der DGU eine Sonographie der Nieren, der Blase und der Prostata zur Größenbestimmung vorgesehen (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/034). Letzte ist, falls möglich, aber nicht obligat durch einen transrektalen Ultraschall durchzuführen, da dieser eine sehr gute Darstellung des Prostatavolumens und der Strukturen der Prostata ermöglicht (Aarnink et al. 1996 a). Als weiterer Parameter zur Abschätzung des Ausmaßes der Obstruktion kann bei einer guten Blasenfüllung von mindestens der Hälfte der Blasenkapazität auch die Blasenwanddicke herangezogen werden (Manieri et al. 1998).

Je nach den speziellen Gegebenheiten des einzelnen Patienten stehen noch weitere Verfahren zur Verfügung, um in schwer abzuklärenden Fällen Klarheit hinsichtlich eines sinnvollen Therapieansatzes zu erhalten.

Ein Urethrozystogramm kann Strikturen und andere mechanische Obstruktionen der Harnröhre aufzeigen, ein Ausscheidungsurogramm ist unter anderem bei Verdacht auf Harnsteine indiziert, Druck-Fluss-Messungen können eine evtl. neurogen verursachte Detrusorinsuffizienz von einer Obstruktion abgrenzen und Miktionsprotokolle können die BPH-typische Polakisurie von einer Polyurie z.B. bei einer Herzinsuffizienz abgrenzen. Weitere diagnostische Spezialverfahren sind vorhanden.

8. Stadieneinteilung

Die klassische Stadieneinteilung der BPH ist die Klassifikation nach Alken.

Tabelle 6: Stadieneinteilung nach Alken

Stadium I (Reizstadium)	Stadium II (Restharnstadium)	Stadium III (Dekompensationsstadium)
verzögerter Miktionsbeginn	Miktionssymptome wie in Stadium I, aber zunehmend	Überlaufblase (Ischuria paradoxa)
abgeschwächter Harnstrahl	gelegentlich Harnverhalten	Harnstauungsniere
verlängerte Miktionsdauer	Pseudodivertikel in der Blase	schleichende Urämie
Nachträufeln nach Miktion	signifikante Restharnbildung (> 20 % des Miktionsvolumens)	
Pollakisurie, Nykturie		

Parallel existiert noch eine Einteilung nach Vahlensieck. Diese geht von vier Stadien aus, wobei das erste Stadium eine subklinische BPH kennzeichnet und die weiteren Stadien denen nach Alken gleichen.

9. Therapie

Für die Therapie der benignen Hyperplasie der Prostata stehen je nach Ausmaß der Beschwerden unterschiedliche Ansätze zur Verfügung.

Sie lassen sich in die Strategie des Watchful Waiting, einen medikamentösen Ansatz und die invasiven Methoden einteilen. Da sich diese Arbeit der genaueren Auswertung der suprapubischen transvesikalen Adenomenukleation widmet, wird hier bezüglich der übrigen Therapieformen nur kurz auf den aktuellen Stand der wichtigsten Ansätze eingegangen werden, um die Methode der suprapubischen transvesikalen Adenomenukleation in den Kontext stellen zu können.

9.1. Watchful Waiting

Nachdem die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen durchgeführt wurden, können viele Patienten zunächst ohne Medikamente und invasive Methoden geführt werden, da es auch unbehandelt selten zu ernststen Komplikationen wie einem akuten Harnverhalt, Nierenversagen oder Blasensteinen kommt (Ball et al. 1981; Kirby 2000). Es kann auch zu spontanen Verbesserungen der Symptomatik kommen (Issacs 1990). Die Kriterien für eine Strategie des Watchful Waiting sind nach der DGU geringe Beschwerden, die einem IPSS-Wert kleiner 8 entsprechen und Restharmengen unter 100 ml aufweisen (AWMF-Leitlinien-Register 043/035). Studien zeigten, dass bei diesen Patienten Medikamente gegenüber Placebos keine signifikant stärkeren Wirkungen aufwiesen (McConnell et al. 1994). Nach den Leitlinien der AUA können auch Patienten mit einem IPSS-Wert größer 8 durch Watchful Waiting gehandhabt werden, wenn die Symptome keinen Leidensdruck erzeugen (AUA Practice Guidelines Committee 2003). Von den überwachten Patienten bleiben ungefähr 85% im ersten Jahr stabil. Die Quote verringert sich nach 5 Jahren auf ca. 65% (Wasson et al. 1995; Netto et al. 1999). Bei diesen Patienten liegt der therapeutische Schwerpunkt auf Information, Beruhigung und Kontrolle.

9.2. Medikamentöse Therapieformen

Die Auswahl und Gabe von Medikamenten sollte unter kontrollierten Rahmenbedingungen erfolgen. So sollte im Vorfeld eine angemessene Diagnostik durchgeführt werden und sich die Auswahl der Medikamente auf solche beschränken, deren Wirksamkeit entsprechend der BPH-Konsensuskonferenz in Paris 2000 nachgewiesen wurde. Die Patienten müssen für die jeweilige Therapieform sorgfältig ausgewählt werden und die individuelle Wirksamkeit der Therapie ist in angemessenen Zeiträumen zu überprüfen (AWMF-Leitlinien-Register 043/035).

Die Therapie mit α -Blockern wie Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin und Terazosin beruht auf der Annahme, dass die Beschwerden bei einer BPH teilweise auf eine α -adrenerg vermittelte Kontraktion der glatten Muskulatur der Prostata zurückzuführen sind, die zu einer Obstruktion bzw. Verstärkung der Obstruktion führt (Caine 1986; Lepor 1998 a). Diese Kontraktion wird durch die α -Rezeptor-Blocker inhibiert und die Beschwerden somit gemindert (Lepor et al. 1998 b). Eine Metaanalyse mehrerer Studien zeigte eine Verbesserung der Gesamt-Symptomatik um 30% bis 40% und eine Verbesserung der Harnflussrate um 16% bis 25% (Djavan, Marberger 1999). Ungefähr ein Drittel der Patienten zeigt unter den α -Rezeptorblockern keine deutliche Symptomverbesserung, wobei die Abschätzung, welche der Männer auf das Medikament ansprechen und welche nicht, schwierig ist (Witjes et al. 1997). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, hypotone Dysregulation und Abgeschlagenheit (Djavan, Marberger 1999).

Die 5- α -Reduktase Inhibitoren wie Finasterid und Dutasterid stellen zur Zeit die einzige hormonelle Therapie der BPH dar, die sowohl akzeptable Ergebnisse als auch die nötige Sicherheit für den Patienten aufweist (Bartsch et al. 2001). Sie sind eine Therapieoption für Patienten mit einer nachweisbaren Vergrößerung der Prostata. Sie führen zu einer Reduktion des Volumens der vergrößerten Prostata um 20% bis 30%, einer Erhöhung des Harnflusses um 1,3 - 1,6 ml/s und einer Symptomreduktion (Gormley et al. 1992; Andersen et al. 1995; Nickel et al. 1996). Sie verringern das Risiko eines Harnverhaltes und die Notwendigkeit einer operativen Therapie (Roehrborn et al. 1999). Die Harnflusswerte verbessern sich bei Patienten mit einem großen Volumen der Prostata deutlicher (Abrams et al. 1999), wobei die besten Ergebnisse nach einem Zeitraum von ungefähr 6 Monaten erreicht sind und für einen Zeitraum von mindestens 6 Jahren aufrecht erhalten werden

können (Ekman 1998). Für Patienten, bei denen die Beschwerden ohne eine deutliche Vergrößerung der Prostata bestehen, ist dieser Therapieansatz nicht geeignet (Lepor et al. 1998 b).

9.3 Invasive Therapieformen

Viele ältere Patienten, die von einer BPH betroffen sind, sind für eine Operation schlecht geeignet. Viele jüngere Patienten wollen das Risiko einer Beeinträchtigung der Sexualität nach einem Eingriff nicht eingehen (Dull et al. 2002). Deswegen wurden neue minimalinvasive Ansätze mit dem Ziel entwickelt, gute Ergebnisse bei geringeren Kosten und weniger Risiken für den Patienten erreichen zu können.

Einige dieser Verfahren sollen hier kurz angesprochen werden.

Die transurethrale Mikrowellenbehandlung (TUMT) nutzt die Bildung von Koagulationsnekrosen unter Temperatureinwirkung auf das Prostatagewebe aus. Dabei stehen verschiedene Geräte zur Auswahl, die teilweise durch Wasserkühlung, teilweise durch Feedbackmechanismen eine Überhitzung des Prostatagewebes und der intraprostatischen Urethra verhindern. Mit diesem Verfahren können teilweise Ergebnisse erzielt werden, die denen einer TUR-P ähnlich sind (Wagrell et al. 2002) und die auch eine langfristige Wirkung aufzeigen können (Wagrell et al. 2004). Man unterscheidet zwischen einem Niedrig-Energie- und einem Hoch-Energie-Verfahren. Das Niedrig-Energie-Verfahren wird von den meisten der Patienten gut vertragen. Gelegentlich kommt es zu einer Hämaturie und in bis zu 25% der Fälle zu einem Harnverhalt. Nach der Behandlung kann eine Katheterisierung bis zu 7 Tagen erforderlich sein (Dahlstrand et al. 1995; Blute et al. 1993). Es findet sich eine subjektive Verbesserung von 13 auf 4 Punkte im Madson-Index und eine Verbesserung des Qmax um ca. 35% des Ausgangswertes. Diese Werte sind nach 6 Wochen nachweisbar und halten über 5 Jahre (Keijzers et al. 1998; de Wildt et al. 1996).

Bei der Hoch-Energie-Variante ist eine Katheterisierung über ca. 2 Wochen fast immer nötig. Bei ihr findet sich in einer Studie nach 26 Wochen eine durchschnittliche Verbesserung des Madson-Index um 8.1 Punkte und eine Erhöhung des maximalen Harnflusswertes um 4.5 ml/s. Diese Verbesserungen waren auch nach einem Jahr noch nachweisbar (de Wildt et al. 1995).

Bei der transurethralen Nadelablation (TUNA) wird das Prostatagewebe durch Radiowellen auf Temperaturen von 90 bis 100 °C erhitzt und verödet (Chapple et al.

1999). Die Wirksamkeit dieses Verfahrens wurde in mehreren klinischen Studien belegt (Roehrborn et al. 1998; Larson et al. 1998). Die Ergebnisse liegen deutlich über denen einer medikamentösen Behandlung und etwas unter denen einer TUR-P (Bruskewitz et al. 1998). Ein dauerhaftes Ergebnis über einen längeren Zeitraum wurde belegt (Hill et al. 2004) und die Komplikationsrate ist in einer Studie geringer als bei der TUR-P (Cimentepe et al. 2003). Dieses Verfahren ist eine Alternative zur Operation und besonders für Patienten geeignet, die sich keiner langen medikamentösen Therapie unterziehen wollen oder bei denen Komorbiditäten gegen zum Beispiel eine TUR-P sprechen (Boyle et al. 2004). Übliche Risiken sind irritative Symptome, die Wochen andauern können, ein zeitweiser Harnverhalt und eine Hämaturie (Rosario et al. 1997).

Die interstitielle Laserkoagulation (ILC) wurde 1991 in die Therapie der BPH eingebracht (Hofstetter 1991). Bei diesem Verfahren kann durch den Laser eine beliebige Menge des Prostatagewebes koaguliert werden. Nach der Koagulation kommt es dann zu einer Atrophie und einer Volumenreduktion des behandelten Gewebes. Die ILC erzeugte in einer Studie eine deutliche Verbesserung der Beschwerden, der maximalen Harnflussrate und eine Verringerung des Restharns und des Prostatavolumens (Muschter, Hofstetter 1995).

Nach der ILC kommt es häufig zu einem temporären Anstieg der Obstruktion, der einen Harnverhalt oder irritative Symptome hervorrufen kann (Hofstetter 1991). Dies macht meist eine postoperative Katheterisierung der Patienten nötig.

Die transurethrale Prostatainzision (TUIP) ist für Patienten mit kleiner Prostata geeignet. Dabei werden mit einem Collings-Messer ein bis zwei Schnitte in Prostata und Kapsel gesetzt, die die Konstriktion der Urethra verringern sollen. Dieses Verfahren erzeugt bei Prostatae kleiner 30 ml und ohne stark vergrößerten mittleren Lappen der TUR-P vergleichbare Ergebnisse. Der maximale Harnfluss erhöhte sich in einer Studie um ca. 100% respektive 7.8 ml/s und der Restharn verringert sich um ca. 55%. Dabei birgt die TUIP mit ca. 40% ein geringeres Risiko einer retrograden Ejakulation als die TUR-P und die offene Prostatektomie. Auch die sonstigen Komplikationsraten sind gering (Yang et al. 2001).

Die transurethrale Enukleation unter Anwendung eines Holmium-Lasers ist eine noch recht neue Technik, bei der die Prostata unter Anwendung eines Holmium-Lasers und eines speziellen Resektoskopes enukleiert wird (Gilling et al. 1996). Dieses Verfahren scheint mittelfristig der TUR-P vergleichbare bis überlegene Ergebnisse zu

erzielen (Tan et al. 2003; Kuntz et al. 2004 b), wobei das Risiko von Blutungen und die Notwendigkeit von Transfusionen leicht reduziert erscheint (Gilling et al. 1999). Das Gewebe wird bei diesem Vorgehen nach der Enukleation intravesikal unter Anwendung eines speziellen Instrumentes zerkleinert. Ein erfahrener Operateur kann mit diesem Verfahren Ergebnisse erzielen, die denen einer offenen Prostatektomie gleichen (Hochreiter et al. 2002; Kuntz, Lehrich 2002).

Der 80-Watt-Kalium-Titanyl-Phosphat-Laser (KTP-Laser) stellt ein weiteres modernes Verfahren zur Beseitigung der Obstruktion bei einer BPH dar. Dieses ablativem Verfahren erbrachte in mehreren Studien eine gute und schnelle Beseitigung der Obstruktion bei sehr geringen Blutverlusten (Bachmann et al. 2004; Sulser et al. 2004; Bachmann et al. 2005; Reich et al. 2005), die durch eine Ex-vivo-Studie im Vergleich zur TUR-P bestätigt wurden (Reich et al. 2004). Damit eignet sich dieses Verfahren auch nach einer aktuellen Studie gut für Patienten mit einem deutlich erhöhten kardiopulmonalen Risiko (Reich et al. 2005). Da der KTP-Laser auch bei großen Prostata-Volumina erfolgreich Anwendung gefunden hat (Sandhu et al. 2004), stellt er ein Verfahren in Konkurrenz zur offenen Adenomenukleation dar. Da Langzeitergebnisse bei diesem neuen Verfahren noch fehlen, wurde dieses Verfahren in dieser Arbeit nicht in den direkten Vergleich zur offenen Adenomenukleation einbezogen. Die bisher vorliegenden Ergebnisse über einen Zeitraum von 12 Monaten sind allerdings vielversprechend (Bachmann et al. 2005; Te et al. 2004; Hai, Malek 2003).

Die TUR-P ist das häufigste invasive Verfahren, das im Rahmen einer BPH angewendet wird. Es ist für Prostatagrößen zwischen 30 ml und 80-100 ml geeignet. Dabei wird der innere Anteil der Prostata über einen endoskopischen Zugang durch die Harnröhre mit einer elektrischen Schlinge reseziert und dabei entstehende Blutungen verödet. Die Ausprägung von intra- und postoperativen Komplikationen ist dabei signifikant von der Prostatagröße und der Länge des Eingriffs abhängig (Pickard et al. 1998; Mebust et al. 1989). Die Ergebnisse dieses Verfahrens liegen bei einer durchschnittlichen Verbesserung der LUTS um 71%, einer durchschnittlichen Erhöhung der maximalen Harnflussrate um 115% entsprechend 9.7 ml/s und einer Verringerung des Restharns um 60% (Madersbacher, Marberger 1999). Das Verfahren beinhaltet ein ca. 1%iges Risiko einer Inkontinenz und einer Verschlechterung der sexuellen Funktion. Dabei ist zu beachten, dass sich die

Häufigkeit dieser Komplikation nicht von der des Auftretens in einer unbehandelten Kontrollgruppe unterscheidet (Wasson et al. 1995). Häufigere Komplikationen sind irritative Symptome, Strikturen der Urethra, Blasenhaliskontrakturen, Harnwegsinfekte, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und eine Hämaturie. Die Verdünnungshyponatiämie durch eine Einschwemmung von Spülflüssigkeit ins Gefäßsystem stellt eine spezielle Komplikation der TUR-P dar, die in ca. 2% der Operationen auftritt (Mebust et al. 1989).

Die offene Prostatektomie beinhaltet die chirurgische Entfernung des Adenoms der Prostata. Dabei kann der Zugang suprapubisch beziehungsweise retropubisch und selten auch perineal gewählt werden. Sie wird häufig bei einem Prostatavolumen von über 80 - 100 ml oder Komorbiditäten wie großen Blasensteinen oder Blasendivertikeln durchgeführt (Tubaro et al. 2001; Mearini et al. 1998). Die dabei in der Studie angewandte Operationstechnik wird im speziellen Teil dieser Arbeit genauer beschrieben werden.

B. Spezieller Teil

Dieser Abschnitt der Arbeit widmet sich einem Vergleich der suprapubischen transvesikalen Adenomenukleation der Prostata, wie sie am Klinikum Großhadern der LMU-München mit ausreichender Operationsfrequenz und entsprechender Erfahrung durchgeführt wird, mit zwei anderen invasiven Verfahren zur Therapie der benignen Hyperplasie der Prostata. Als Vergleichsverfahren wurden zum einen die transurethrale Adenomenukleation der Prostata gewählt, die zur Zeit das am häufigsten angewandte invasive Verfahren zu einer Beseitigung der BPH darstellt. Zum Anderen wurde die Eukleation mit Hilfe des Holmium-Lasers ausgewählt, da dieses Verfahren ebenso wie die offene Adenomenukleation bei großen Volumina des Adenoms angewendet werden kann und somit in direkter Konkurrenz zur offenen Adenomenukleation steht.

Ziel und Aufgabe der vorliegenden Dissertation war die retrospektive Auswertung des archivierten Aktenmaterials der Patienten, die im Klinikum Großhadern einer suprapubischen transvesikalen Adenomenukleation der Prostata unterzogen wurden. Die hierbei erzielten Operationsergebnisse sollten denen der oben genannten operativen Alternativmethoden gegenüber gestellt werden. Da der Großteil der im Klinikum Großhadern operierten Patienten postoperativ von niedergelassenen Fachkollegen und Hausärzten weiter betreut wurden, standen Daten bezüglich der Langzeitergebnisse im eigenen Archivmaterial nicht zur Verfügung. Eine Befragung der niedergelassenen Kollegen sowie operierter Patienten ließ aber rasch erkennen, dass eine sinnvolle retrospektive Erfassung und Auswertung von Langzeitergebnissen nicht möglich war, da systematische und wissenschaftlich verwertbare Patientenuntersuchungen und -befragungen in der postoperativen ärztlichen Grundversorgung überwiegend unterblieben.

1. Material und Methoden

1.1. Aktenmaterial

Zwischen 1997 und 2002 wurden im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München insgesamt 204 Patienten einer suprapubischen, transvesikalen Prostatektomie unterzogen. Die Akten von 3 Patienten konnten wahrscheinlich aufgrund einer inkorrekten Archivierung nicht aufgefunden werden. 201 Patientenakten wurden retrospektiv hinsichtlich der Operationszeit, der intra- und

postoperativen Komplikationen, der Häufigkeit einer postoperativen Inkontinenz, des histologischen Ergebnisses, der maximalen Harnflussrate, des Restharns und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ausgewertet. Die postoperativen Werte wie die Harnflussrate und der Restharn wurden im Zeitraum zwischen der Entfernung des Katheters und der Entlassung des Patienten gemessen. Weitere Daten hinsichtlich erneuter Behandlungsnotwendigkeit, Harnröhrenstrikturen oder Blasenhalssklerose waren in dem Aktenmaterial sehr uneinheitlich dokumentiert und wurden deswegen nicht ausgewertet. Da in den meisten Fällen keine Symptom-Scores wie zum Beispiel der IPSS präoperativ erfasst wurden, wurden die präoperativen Symptome ebenfalls nicht ausgewertet. Stattdessen wurde das Augenmerk auf die Harnflussrate und den Restharn gelegt.

1.2. Statistische Methoden

Es wurde eine statistische Analyse der Ergebnisse unter Anwendung von SPSS für Windows 11.5 ® durchgeführt.

Der Wilcoxon-Test für Paar-Proben wurde sowohl zur Analyse des Unterschieds zwischen präoperativem und postoperativem Restharn als auch zur Analyse der Unterschiede zwischen präoperativem und postoperativem maximalen Harnfluss angewendet. Die Korrelation zwischen der präoperativen Messung des Prostatavolumens und dem postoperativen Gewicht des histologischen Eukleats wurde unter Anwendung von Spearman's Rank Correlation bestimmt. Die Korrelationen zwischen dem Alter zum Operationszeitpunkt, dem maximalen Harnfluss und dem im TRUS gemessenen Prostatavolumen wurde unter Anwendung der Korrelation nach Pearson evaluiert. Im Test wurden p-Werte < 0.05 als signifikant betrachtet, p-Werte < 0.01 als hochsignifikant.

Zusätzlich wurden die Patientendaten getrennt für Operationen, die vom Chefarzt mit dem größten Erfahrungsschatz und dem höchsten technischen Können bezüglich dieser Operation durchgeführt wurden, und für die von Assistenzärzten durchgeführten Operationen ausgewertet. Die Operationszeiten wurden unter Anwendung des Mann-Whitney-Tests verglichen.

Der statistische Teil dieser Arbeit kam mit freundlicher Unterstützung des IBE München zustande.

1.3. Operationsverfahren

Grundsätzlich wurde die Indikation zur offenen Prostatektomie gestellt, wenn sich in der Messung im transrektalen Ultraschall ein Prostatavolumen von über 60 ccm ergab. In einigen Fällen war auch eine kardiale Komorbidität eine Indikation zur offenen Prostatektomie, da vom anästhesiologischen Standpunkt aus das perioperative Risiko bei einer TUR-P höher eingeschätzt wurde als bei einer offenen Prostatektomie. Diese Einschätzung beruhte offensichtlich auf subjektiven Erfahrungen, die mit beiden Operationsverfahren aus anästhesiologischer Sicht am Klinikum Großhadern gemacht wurden. Diese Einschätzung lässt sich damit erklären, dass bei der offenen Prostatektomie das TUR-Syndrom durch Einschwemmung von Spülflüssigkeit ins venöse Gefäßsystem nicht auftritt.

Alle Patienten wurden nach einer in diesem Zentrum standardisierten Methode unter Vollnarkose operiert. Zu Beginn wurde die Blase durch einen transurethralen Katheter mit 250 – 300 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Dann wurde der Zugang zur Blase durch einen Schnitt entlang der suprapubischen longitudinalen Mittellinie gewonnen. Die Muskelbäuche des M. rectus abdominis wurden separiert und ein Retraktionssystem eingesetzt. Nachdem das Blasendach vom Peritoneum und perivesikalen Fettgewebe befreit wurde, wurde nach Anlage von Haltefäden eine longitudinale Zystostomie durchgeführt und das Trigonum mit den Harnleiterostien dargestellt. Um den Harnleiter zu schützen, wurden Stents temporär auf beiden Seiten in die Ostien eingelegt. Das Adenom wurde anschließend mit oder ohne vorherige Umschneidung des Blasenhalbes nach digitaler Sprengung der Kommissur in einem Stück unter Schonung der Prostatakapsel enukleiert. Dabei wurde selbst bei Vorliegen von Kapseladhäsionen peinlichst darauf geachtet, die apikale Sphinkterregion nicht zu traumatisieren. Anschließend wurden ca. 5 Nähte am Blasenauslass gesetzt. Dabei wurde in der 6-Uhr-Position begonnen, um das Trigonum zu rekonstruieren, den Blasenhalbes an die Prostatakapsel anzunähern und die Hämostase sicherzustellen. Bei engem Blasenauslass wurde dieser vor rekonstruierenden Nähten bei 6 Uhr durch Keilexzision erweitert. Ein 24 Charr.-Katheter wurde durch die Urethra eingeführt und der Ballon in der Prostataloge aufgeblickt platziert um die weitere Hämostase zu gewährleisten. Ein weiterer 12 Charr.-Katheter wurde perkutan durch die Blasenseitenwand in die Blase

eingbracht und mit Blockung in der Blase oder Tabaksbeutelnaht an der Blasenseitenwand fixiert.

Die Blase wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Dann wurde die Blase mit fortlaufender Schleimhaut-Muskel-Naht und Einzelnahtreihen der Muscularis und Adventitia verschlossen. Während des weiteren Krankenhausaufenthaltes wurde der Ballon des Katheters schrittweise entblockt und schließlich der Katheter am 5. bis 6. postoperativen Tag entfernt. Nach Dokumentation der Spontanmiktion und Restharmenge wurde der suprasymphysäre Katheter am Folgetag gezogen.

2. Ergebnisse

In den Jahren von 1997 bis 2002 wurden insgesamt 204 Patienten aufgrund einer obstruktiven gutartigen Vergrößerung der Prostata operiert. Die Akten von 201 Patienten konnten, dem Auftrag der Dissertation entsprechend, retrospektiv ausgewertet werden. Eine Erfassung und Auswertung der Langzeit-Ergebnisse durch einen Fragebogen oder eine Befragung der niedergelassenen Urologen wurde diskutiert, im Rahmen dieser Arbeit aber nicht gewünscht, da die für eine aussagekräftige Auswertung erforderliche Rücklaufquote nicht zu erwarten war.

Tabelle 7: Anzahl der Patienten, die pro Jahr ausgewertet wurden

Jahr	1997	1998	1999	2000	2001	2002	gesamt
Anzahl Patienten	20	35	51	34	27	34	201

Tabelle 8: Eigenschaften des Patientenkollektivs

Parameter	Median (Mittelwert \pm SD)	(Range)
Alter (Jahre)	70.0 (70.3 \pm 8)	(55 – 88)
Prostatavolumen (ccm, TRUS)	82.0 (90.3 \pm 28)	(40 – 200)
PSA (ng/ml)	7.15 (10.5 \pm 10)	(1 – 76)
Flow max. (ml/s)	5.95 (6.46 \pm 6)	(0 – 26)
Restharn (ml)	85.0 (170.97 \pm 258)	(0 – 1500)

Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Operation betrug 70 Jahre und der Median des Volumens, der vor der Operation im transrektalen Ultraschall gemessen wurde, war 82 ccm. Die maximale Harnflussrate vor der Operation betrug im Median 5.95 ml (n =

130) mit einem medianen Restharn von 85 ml (n = 110). 47 Patienten zeigten einen akuten Harnverhalt und hatten somit eine Harnflussrate von 0 ml/s, die in die statistische Auswertung nicht einbezogen wurde. Für die restlichen Patienten wurde präoperativ keine Harnflussrate oder Restharnmenge dokumentiert.

38 Patienten (18.9%) erhielten perioperative Bluttransfusionen, wobei der mediane Blutverlust 3.3 mg/dl betrug. Dabei wurden der letzte vor Operationsbeginn dokumentierte und der niedrigste postoperative Hb-Wert in den ersten sieben postoperativen Tagen zugrunde gelegt. In den meisten Fällen wurden zwei Erythrozytenkonzentrate (EK's) transfundiert, sechs Patienten erhielten 4 EK's. Die mediane Operationszeit betrug 80 Minuten. Der Median des Adenomgewichtes lag bei 63.5 g. Bei einem Patienten wog das Eukleat lediglich 15 g. Bei diesem Patienten wurde die offene Prostatektomie aufgrund eines urodynamisch wirksamen Blasendivertikels und einer kardialen Risikokonstellation einzeitig durchgeführt.

Tabelle 9: peri- und postoperative Ergebnisse

Parameter	Median (Mittelwert ± SD)	(Range)
Hb prä-op (mg/dl)	14.4 (14.3 ± 2)	(9 – 18)
Hb post-op (mg/dl)	10.8 (10.7 ± 2)	(7 – 14)
Hb Differenz (mg/dl)	3.3 (3.5 ± 2)	(0 – 8)
OP-Zeit (min)	80.0 (85.3 ± 30)	(30 – 190)
Prostatavolumen (g)	63.5 (70.3 ± 32)	(15 – 250)
Flow max. (ml/s)	20.8 (22.5 ± 10)	(2 – 66)
Restharn (ml)	0.0 (7.0 ± 23)	(0 - 177)
Postoperative Liegezeit (Tage)	10.0 (11.5 ± 5)	(6 – 40)
Katheterentfernung (Tage postop.)	6.0 (6.1 ± 2)	(3 – 14)
Entfernung des suprapubischen Katheters (Tage postop.)	6.0 (6.4 ± 3)	(2 – 21)

Parameter	Patienten	%
Bluttransfusionen	38	18.9
Bluttransfusionen intra-op	10	4.98
Inzidentielles Karzinom	13	6.5
Prostatitis (histologisch)	116	57.7

Die maximale postoperative Harnflussrate lag im Mittelwert bei 22.5 ml/s (n = 120) bei einem durchschnittlichen postoperativen Restharn von 7.0 ml (Median: 0.0 ml, n = 146). Dieser wurde entweder durch Ultraschall oder den suprapubischen Katheter bestimmt. Nicht für alle Patienten waren Harnflussraten oder Restharn dokumentiert. Die Katheter wurden im Durchschnitt nach ca. 6 Tagen entfernt und die postoperative Liegezeit im Krankenhaus betrug im Median 10 Tage.

Die histologische Untersuchung des Eukleats zeigte in 6.5% der Fälle ein inzidentielles Karzinom und in 57.7% eine Prostatitis. Relevante postoperative Elektrolyt-Veränderungen des Natrium- oder Kaliumspiegels, wie sie beim TUR-Syndrom vorkommen, wurden nicht beobachtet.

Tabelle 10 zeigt hochsignifikante Unterschiede zwischen den präoperativen und postoperativen Werten des Restharns und der maximalen Harnflussrate. Die Korrelation des präoperativ durch transrektalen Ultraschall bestimmten Prostatavolumens und des postoperativ bestimmten histologischen Gewichts war nach Spearman's Rank Correlation mit einem Wert von 0.746 ($p < 0.01$) moderat. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei der Vermessung im TRUS die gesamte Prostata inklusive der Kapsel vermessen wurde und nicht speziell das Volumen des zu enuklierenden Adenoms.

Tabelle 10: statistische Analyse

Parameter	Differenz	p-Wert	Spearman's rank correlation
Restharn (ml)	164	<0.0001	
Flow max. (ml/s)	-16.03	<0.0001	
Volumen (ccm/g)		<0.01	0.746
Parameter	Klinikdirektor	Assistenten	p- Wert
Operationsdauer (min, inklusive Vorbereitungszeit)	78.0*	94.4	0.001

* Alle Operationen wurden bis zum Beginn des Eukleationsprozesses von Assistenzärzten ausgeführt.

Gravierende postoperative Komplikationen, offene Revisionen, Harnwegsinfektionen und sekundäre Wundheilungen wurden kaum beobachtet (Tabelle 11).

Passagere Stress-Inkontinenz und Drang-Inkontinenz waren postoperativ jeweils in 5.97% und 7.5% der Fälle dokumentiert. In einem Fall (0.5%) bestand eine Stress-Inkontinenz 3. Grades, bei der ein dauerhaftes Bestehen der Inkontinenz anzunehmen ist. Weitere Komplikationen bestanden in der Notwendigkeit einer endoskopischen oder offenen Revision, Harnwegsinfektionen und einer sekundären Wundheilung.

Patienten, die vom Chefarzt operiert wurden, hatten eine deutlich kürzere Operationszeit als die von weniger erfahrenen Ärzten operierten Patienten (Tabelle 10). Dabei gilt zu beachten, dass die Operationen zu Übungszwecken im Normalfall von Ärzten im Praktikum oder Assistenzärzten bis zum Beginn der Enukleation ausgeführt wurden. Operationen, die komplett vom Chefarzt durchgeführt wurden, dauerten nie länger als 45 Minuten. Postoperative Komplikationen fanden sich in beiden Gruppen im gleichem Ausmaß.

Tabelle 11: Komplikationen

Parameter	Anzahl	%
Inkontinenz (kürzer 10 Wochen postoperativ, Stress Grad 1)	12	5.97
Inkontinenz mehr als 10 Wochen postoperativ	1	0.5
Drang-Inkontinenz (kürzer 10 Wochen postoperativ)	15	7.46
endoskopische Revision	6	2.99
offene Revision (extravesikales Hämatom)	1	0.5
HWI	26	12.9
sekundäre Wundheilung	11	5.47

3. Diskussion

In den letzten Jahren hat die offene Adenomenukleation der Prostata erneut eine häufigere Anwendung gefunden (Serretta et al. 2003). Die Gründe für die zunehmende Anzahl an offenen Adenomenukleationen können in zwei Bereichen liegen. Zum einen wird dem Konzept des Watchful Waiting eine zunehmende Aufmerksamkeit entgegengebracht und zum anderen gewährleisten moderne Alpha-Blocker für viele Patienten bis zur Entwicklung eines großen Prostatavolumens Beschwerdefreiheit (Holtgrewe 2001). In der Literatur finden sich mehrere Studien, die sich mit der Technik der offenen Adenomenukleation der Prostata auseinandergesetzt haben (Tubaro et al. 2001; Serretta et al. 2002; Kuntz, Lehrich 2002; Varkarakis et al. 2004).

3.1. Eigenschaften des Patientenkollektivs

Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur suprapubischen transvesikalen Adenomenukleation zu gewährleisten, soll initial das eigene Patientenkollektiv unter einigen relevanten Gesichtspunkten betrachtet werden.

Die wichtigsten Eigenschaften des Patientenkollektivs sind im Vergleich zu Patientenkollektiven aus anderen Studien zur offenen Adenomenukleation in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Eigenschaften des Patientenkollektivs im Vergleich

Parameter	Median (Mittelwert \pm Standardabweichung)	Varkarakis (Mittelwert)	Tubaro (Mittelwert)	Serrata (Mittelwert)	Kuntz (Mittelwert)
Alter (Jahre)	70.0 (70.3 \pm 8)	72.6	69.5	68.5	69.2
Prostatavolumen (ccm, TRUS)	82.0 (90.3 \pm 28)	104.5	83.9	75	113
PSA (ng/ml)	7.15 (10.5 \pm 10)	5.4	-	3.4	-
Flow max. (ml/s)	5.95 (6.46 \pm 6)	7.3	9.1	-	3.6
Restharn (ml)	85.0 (170.97 \pm 258)	119	128	-	292

3.1.1. Alter

Das Alter ist ein entscheidender Faktor bei der Entstehung einer Hyperplasie der Prostata. Daraus ergibt sich in Studien zur offenen Prostatektomie ein charakteristisches Bild der Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs. Das

Alter unseres Patientenkollektivs hatte einen Median von 70.0 Jahren und einen Mittelwert von 70.3 ± 8 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 55, der Älteste 88 Jahre alt. Dies entspricht dem Alter der Patientenkollektive aus vergleichbaren Studien. Dort fanden sich als Mittelwert des Alters 67.3 ± 7.1 Jahre (D'Addessi et al. 1999), 68.5 Jahre (Serrata et al. 2002), 71.2 ± 8.3 Jahre (Kuntz, Lehrich 2002), 69.5 ± 4.3 Jahre (Tubaro et al. 2001) und 72.6 ± 6 Jahre (Varkarakis et al. 2004). Der in diesen Studien jüngste Patient war zum Zeitpunkt der offenen Prostatektomie 42 Jahre alt (Serretta et al. 2002), der Älteste 91 Jahre alt (Varkarakis et al. 2004).

Unter dem Aspekt des Alters stellt das hier bearbeitete Patientenkollektiv also ein typisches Kollektiv dar, bei dem das Verfahren der offenen Adenomenukleation angewandt wird.

3.1.2. Prostatavolumen im TRUS

Bei der Untersuchung von Patienten mit LUTS ist die Erfassung des Volumens der Prostata ein wichtiger Parameter. Gerade im Fall einer geplanten operativen Behandlung von Patienten, deren Beschwerden auf einer Vergrößerung der Prostata beruhen, gibt die möglichst genaue Darstellung der Prostatagröße und ihrer Beschaffenheit klare Hinweise auf die am besten geeignete Vorgehensweise. So wird die Entscheidung zwischen der offenen Prostatektomie und der transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) zumeist auf der Basis des gemessenen Prostatavolumens gefällt (Hendrikx et al. 1991).

Zur Bestimmung des Prostatavolumens der Patienten dieser Studie wurde präoperativ ein transrektaler Ultraschall durchgeführt. Mit Hilfe dieses Verfahrens lässt sich auf verschiedene Arten das Volumen der Prostata und auch der Transitionalzone erfassen. Dabei sind vor allem zwei Messgrößen für die Effektivität dieses Verfahrens von Bedeutung. Die eine ist die Genauigkeit der Volumenbestimmung hinsichtlich der realen Größe der Prostata und die andere ist die Genauigkeit der Vorhersage der Größe des Eukleats.

Das Verfahren mit der größten Präzision bei der Bestimmung des Prostatavolumens ist nach Ansicht mehrerer Studien die Planimetrie (Clements, Griffith 1989; Aus et al. 1994; Littrup et al. 1991; Bosch et al. 1994). Allerdings birgt dieses Verfahren für die Praxis einige Nachteile. Die Untersuchung braucht zusätzliche Hilfsmittel, ist zeitaufwändig und für einen einzelnen Untersucher nicht leicht durchführbar. Hinzu

kommt eine begrenzte Verfügbarkeit dieses Verfahrens (Littrup et al. 1991). Andere Autoren berichten hinsichtlich der Genauigkeit der Messungen über andere Erkenntnisse. So wird in einer Studie für Prostatae mit einem Volumen von bis zu 80 ccm die größte Genauigkeit für die Formel:

$$\pi / 6 \times \text{Querdurchmesser}^2 \times \text{Tiefendurchmesser}$$

und für Volumina über 80ccm mit einer sphärischen Formel:

$$\pi / 6 \times \text{Querdurchmesser}^3$$

angegeben (Terris, Stamey 1991). Eine allgemein anerkannte gute Genauigkeit bringt die Berechnung nach der Formel:

$$\pi / 6 \times \text{Höhendurchmesser} \times \text{Querdurchmesser} \times \text{Tiefendurchmesser},$$

die von mehreren Autoren als praktikabelste Methode vertreten wird. Sie wird in mehreren Studien als gut und zügig durchzuführendes Verfahren beurteilt, das die Größe der Prostata mit guter Genauigkeit voraussagt (Terris et al. 1998; Hendrikx et al. 1989; Littrup et al. 1991). Dieses Verfahren ist wohl das im klinischen Alltag verbreitetste. Ebenso erzeugen automatisierte Bestimmungen des Prostata Volumens gute Ergebnisse (Aarnink et al. 1996 a).

Bei der Abschätzung des zu erwartenden Resektats ist nach einer Studie von 2003 zwischen dem Volumen der Transitionalzone und dem Resektat eine bessere Korrelation als zwischen Gesamtvolumen der Prostata und Resektat vorhanden (Milonas et al. 2003). Andere Studien bestätigen diese gute Korrelation des Volumens der Transitionalzone zum Resektat bei der suprapubischen Adenomenukleation (Aus et al. 1994; Baltaci et al. 2000).

Von einem Autor wird eine Abschätzung der Adenomgröße und somit des zu erwartenden Resektats mit der Formel

$$-6 + 0.92 \times \text{„Volumen der Transitionalzone“}$$

vorgeschlagen (Baltaci et al. 2000), da sonst eine Überschätzung des Adenomvolumens wahrscheinlich ist (Baltaci et al. 2000; Milonas et al. 2003; Semjonow et al. 1994). Ein weiterer Vorschlag zur Abschätzung des zu erwartenden

Resektats ist das Volumen bzw. das Gewicht einer normalen Prostata vom mit dem TRUS gemessenen Gesamt-Volumen abzuziehen (Miyazaki et al. 1983).

Da das durch den TRUS bestimmte Volumen der Transitionalzone in großen Prostatas aufgrund der undeutlichen Abgrenzung schwieriger festzustellen und abhängig vom Untersucher ist und das Volumen der Prostata deutlich mit der Größe der Transitionalzone korreliert (Baltaci et al. 2000), wurde bei den Patienten dieser Studie das Gesamtvolumen der Prostata bei der Indikationsstellung zur offenen suprapubischen Adenomenukleation herangezogen. Diese Vorgehensweise wird in der Literatur bestätigt (Terris et al. 1998; Aus et al. 1994; Zlotta et al. 1999; Aarnink et al. 1996 a, b).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es verschiedene Ansätze gibt, mit dem transrektalen Ultraschall das Volumen der gesamten Prostata oder der Transitionalzone zu erfassen. Die Ergebnisse dieses Verfahrens sind sowohl von den technischen Gegebenheiten als auch vom Anwender abhängig, sind aber bei Durchführung durch einen geübten Untersucher von guter Präzision und Reliabilität. Dies gilt besonders für große Volumina (Sech et al. 2001). Dabei ist bei der Wahl des Verfahrens nicht nur die größte Genauigkeit, sondern auch die Anwendbarkeit im klinischen Alltag und die Verträglichkeit für den Patienten zu berücksichtigen.

Auf Basis dieser Entscheidungsgrundlage wurde im klinischen Alltag dieser Studie im TRUS eine Vermessung der Höhe, Tiefe und Breite der Prostata durchgeführt und die Prostatagröße nach der Formel $\pi/6 \times \text{Höhendurchmesser} \times \text{Querdurchmesser} \times \text{Tiefendurchmesser}$ berechnet. Aufgrund der zusätzlichen Belastung für den Patienten wurde im Routinefall auf eine Vermessung der Transitionalzone verzichtet. Mit diesem Verfahren ergab sich eine moderate Korrelation zwischen dem im TRUS gemessenen Prostatavolumen und dem Gewicht des Resektats.

Das mit diesem Verfahren gemessene Volumen der Prostata lag im Patientenkollektiv bei einem Median von 82.0 ccm. Der Mittelwert lag bei 90.3 ± 28 ccm. Das kleinste gemessene Volumen betrug 40 ccm, das größte 200 ccm. In der Literatur fanden sich bei Patientenkollektiven, die einer Behandlung durch die gleiche Operationsmethode zugeführt wurden, Mittelwerte des Volumens von 75 ccm (Serrata et al. 2002), $113 \text{ ccm} \pm 19.2 \text{ ccm}$ (Kuntz et al. 2002), $83.9 \text{ ccm} \pm 37.5 \text{ ccm}$ (Tubaro et al. 2001), 83.9 ccm (Scattoni et al. 1999) und $104.5 \text{ ccm} \pm 32.4 \text{ ccm}$ (Varkarakis et al. 2004). Das kleinste gemessene Volumen lag in diesen Studien bei 30 ccm (Scattoni et al. 1999), das größte bei 290 ccm

(Varkarakis et al. 2004). Damit stellen die Patienten dieser Studie bezüglich der Größe ihrer Prostata ein normales Kollektiv für eine offenen Adenomenukleation der Prostata dar.

In der Literatur finden sich verschiedene Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Volumen der Prostata beschäftigt haben. In einer Community Based Study wurde nach Ausschluss der Männer mit einem Prostata-Karzinom eine deutliche Korrelation von Prostata-Volumen und Alter gezeigt ($r=0.44$ $p<0.001$) (Collins et al. 1993). Bei Männern mit LUTS fanden sich in Studien Korrelationen von 0.2343 (Sciarra et al. 1998) und 0.3728 (di Silverio et al. 1998) und in einem Kollektiv ohne BPH - Beschwerden Werte von 0.38 (Terris et al. 1998). Da sich nach einer Studie die Wachstumsrate der Prostata im entscheidenden Zeitraum von 40 bis 75 Jahren bei Männern mit BPE nicht mehr entscheidend ändert, sehen manche Autoren den Beginn des unphysiologischen Wachstums als entscheidende Größe bei der Entwicklung einer hyperplastischen Prostata an (Aarnink et al. 1996 a), andere Autoren vermuten dem entgegen eine Beschleunigung des Prostatawachstums bei Männern jenseits der 55 Jahre (Bosch et al. 1994).

In unserem Patientenkollektiv, das durch die Selektion zur Operation ein spezielles Kollektiv darstellt, fand sich zwischen dem Alter und dem durch TRUS gemessenen Volumen der Prostata eine stark signifikante aber mäßige Korrelation ($r=0.248$, $p<0.01$). Dies steht im Einklang mit Studien aus ähnlichen Patientenkollektiven (Sciarra et al. 1998; di Silverio et al. 1998).

3.1.3 PSA-Wert

Das im Serum vorhandene prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Protease, die sowohl vom benignen als auch vom malignen Epithel der Prostata gebildet wird. Sie kann im Serum durch ein Immunoassay quantifiziert werden (Wang et al. 1979). Es ist der erste prostataspezifische Serummarker und ein nützlicher Tumor-Marker, um eine Prostata-Karzinom frühzeitig zu erkennen (Partin, Oesterling 1994; Benson et al. 1992). Dabei ist zu beachten, dass es sich dabei um einen Marker ohne besondere Spezifität für das Karzinom der Prostata handelt, sondern vielmehr um einen Marker der epithelialen Zellen der Prostata. Daraus ergibt sich, dass der PSA-Wert sich nicht nur im Falle eines Karzinoms, sondern auch bei einer Vermehrung der Epithelzellen wie bei einer Hyperplasie der Prostata erhöht (Tchetgen, Oesterling 1995). Ebenso können andere Faktoren wie z.B. eine Ischämie (Glenski et al. 1992) oder eine

Manipulation bei der Untersuchung den PSA-Wert beeinflussen (Oesterling 1995; Klein et al. 1997). Als grundsätzliche und unabhängige Einflussgrößen auf den PSA-Wert fanden sich die Größe der Prostata und das Alter (Collins et al. 1993). So zeigten mehrere Studien, dass das Volumen der Prostata bei Patienten mit einer BPH die beste Größe zur Abschätzung des PSA-Wertes ist (Collins et al. 1993; Lloyd et al. 1994) und dass dieser mit dem Volumen der Prostata zunimmt (Babaian et al. 1992; Oesterling et al. 1993). Ebenso zeigten zwei italienische Studien in einem Kollektiv von Männern mit LUTS eine deutliche Korrelation des Volumens der Prostata und des PSA-Wertes (Di Silverio et al. 1998; Scattoni et al. 1999). Es gibt allerdings auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und der Größe der Prostata aufzeigen (Partin et al. 1990).

In dem untersuchten Patientenkollektiv lag der mittlere PSA-Wert bei 10.5 ng/ml \pm 10 (Median 7.15 ng/ml). In vergleichbaren Studien fanden sich Werte von 3.4 ng/ml (Serretta et al. 2003), 5.4 ng/ml \pm 3.9 (Varkarakis et al. 2004) und 6.11 ng/ml (Scattoni et al. 1999). Damit liegt der Mittelwert des PSA-Wertes in unserem Kollektiv höher als bei den meisten Autoren in der Literatur.

Unter den für die Diagnose eines Prostata-Karzinoms vorhandenen Werkzeugen gilt der Serumspiegel des prostata-spezifischen Antigens als eines der zuverlässigsten (Littrup et al. 1994; Bazinet et al. 1994). Dennoch gibt es unterschiedliche Ansichten über die jeweiligen Grenzwerte des PSA-Spiegels, die benutzt werden sollten, um zwischen Patienten mit einer malignen Erkrankung der Prostata und solchen mit einer BPH zu unterscheiden (Partin, Oesterling 1994). Verschiedene Ansätze wurden entwickelt, um die diagnostische Wertigkeit des PSA-Wertes zu erhöhen. Der auf das Volumen korrigierte PSA-Wert (PSA-D) erwies sich nach einigen Studien als verbesserter Prädiktor für das Vorhandensein eines Prostata-Karzinoms (Benson et al. 1992; Bazinet et al. 1994). Dies gilt nach Ansicht einiger Autoren besonders für den mittleren Bereich zwischen 4.1ng/ml und 10 ng/ml (Semjonow et al. 1994; van Iersel et al. 1995). Dagegen konnten andere Autoren keine Vorteile dieses Verfahrens nachweisen (Brawer et al. 1993) oder kamen zu der Einschätzung, dass der Vorteil der ersparten Biopsien durch die Gefahr ein Karzinom zu übersehen mindestens ausgeglichen werde (Catalona et al. 1994). So geht eine Erhöhung der Spezifität unweigerlich zu Lasten der Sensitivität (Rietbergen et al. 1998).

Andere Autoren versuchten sich an dem Konzept des auf das Volumen der Transitionalzone korrigierten PSA-Wertes und zeigten für diesen Wert eine höhere Spezifität bezüglich eines Prostata-Karzinoms (Maeda et al. 1997; Sung et al. 2004). Andere Autoren betrachten diesen Wert aufgrund der problematischen Größenbestimmung der Transitionalzone allerdings als nicht praktikabel (Benson 1999). Weitere Konzepte wie das Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA (f/t PSA) (Djavan et al. 1999) wurden in Studien untersucht und als geeignet beurteilt. Dies gilt auch für altersangepasste Grenzwerte des Serum-PSA (Oesterling et al. 1995). Die Anwendung dieser Verfahren im klinischen Alltag hat sich aber nur begrenzt durchgesetzt.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurden Biopsien ab einem PSA-Wert von 4 ng/ml, oder bei einem suspekten Tast- oder Ultraschallbefund durchgeführt. Die Tendenz geht aufgrund der höheren Sensitivität jedoch zu Biopsien ab einer Konzentration von 2 ng/ml.

3.1.4. Uroflow

Die freie Harnflussrate ist eine anerkannte diagnostische Hilfe bei der Beurteilung einer Obstruktion der unteren Harnwege. Ihr Wert als ein präoperativer Screening-Test wurde nachgewiesen (Abrams 1977). Dabei ist bezüglich der Obstruktion die maximale Harnflussrate der Wert mit der größten Aussagekraft (Shoukry et al. 1975; Siroky et al. 1980).

In dieser Studie fand sich präoperativ ein Durchschnittswert des maximalen Harnflusses von 6.46 ml/s \pm 6ml (0 - 26). Dieser steht im Einklang mit den Patientenkollektiven anderer Studien zur offenen Adenomenukleation der Prostata. So fanden sich in der Literatur präoperative Werte von 7.3 ml/s \pm 1.7 (Varkarakis et al. 2004), 9.1 ml/s \pm 4.9 (Tubaro et al. 2001), 8.3 ml/s \pm 0.4 (Tan et al. 2003), 9.1 ml/s \pm 3.4 (Montorsi et al. 1993) und 3.6 ml/s \pm 3.8 (Kuntz et al. 2002). Damit stellt das hier untersuchte Patientenkollektiv hinsichtlich der Harnflussrate eine typische Gruppe von Patienten dar, die sich einer offenen Adenomenukleation unterziehen.

In der Literatur finden sich mehrere Studien, die eine gewisse negative Korrelation zwischen der Größe der Prostata und dem maximalen Harnfluss zeigen. So finden sich in einem Kollektiv von Patienten mit LUTS eine Korrelation von -0.1662 (Sciarra et al. 1998), in einem Kollektiv von Männern ohne BPH

eine Korrelation von -0.33 (Terris et al. 1998) und in einer populationsbasierten Studie eine Korrelation von -0.214 (Girman et al. 1995). In unserem Kollektiv von Männern mit LUTS und einer großen Prostata fand sich zwischen diesen Werten keine signifikanten Korrelationen. Dies mag zum einen durch das zur Operation selektierte Patientenkollektiv und zum anderen durch einen ohnehin begrenzten Zusammenhang zwischen dem maximalen Harnfluss und dem Volumen der Prostata bedingt sein.

Vergleichbar zu den Zusammenhängen zwischen maximalem Harnfluss und dem Volumen der Prostata fanden sich in Studien ebenso mäßige Korrelationen zwischen maximalem Harnfluss und Alter. So fand sich in einem Kollektiv von Männern mit LUTS eine Korrelation von -0.1740 (Sciarra et al. 1998) und in einer populationsbasierten Studie eine Korrelation von -0.31 (Garraway et al. 1991). In unserem Patientenkollektiv fand sich zum Operationszeitpunkt keine signifikante Korrelation zwischen dem maximalen Harnfluss und dem Alter der Patienten.

3.1.5 Restharn

Der Restharn ist von entscheidender klinischer Bedeutung. Indikationen zur Therapie der BPH sind entweder der Leidensdruck des Patienten durch die obstruktive und irritative Miktionsymptomatik oder eine relevante Restharnbildung (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/034).

In unserem Patientengut fand sich eine durchschnittliche Restharnmenge von $170 \text{ ml} \pm 258 \text{ ml}$, die mit dem Ultraschall bestimmt wurde. Nicht alle Patienten wiesen Restharn auf und das größte gemessene Volumen lag bei $1,5 \text{ l}$. In anderen Studien mit vergleichbarem Patientenkollektiv finden sich mit $292 \text{ ml} \pm 191 \text{ ml}$ (Kuntz et al. 2002), $129 \text{ ml} \pm 137 \text{ ml}$ (Tubaro et al. 2001), $119 \text{ ml} \pm 40 \text{ ml}$ (Varkarakis et al. 2004) ähnliche Werte. Somit stellen die Patienten dieser Studie bezüglich der Restharnmenge ein typisches Kollektiv für die offene Adenomenukleation dar.

3.1.6. Harnverhalt

23% der Patienten unseres Kollektives kamen mit einem Harnverhalt in Behandlung. In einer Studie von 1974 an Patienten, die einer offenen Prostatektomie unterzogen wurden, wiesen 30% der Patienten einen Harnverhalt beziehungsweise einen Restharn über 400 ml auf (Nanninga, O'Connor 1972). In einer Studie an Patienten im

Alter von 80 bis 90 Jahren lag die Quote bei über 50% (Luttwak et al. 1997). Diese Quote könnte durch die von älteren Patienten erst später bemerkte oder thematisierte Einschränkung mitbedingt sein. In schlecht erschlossenen Regionen erreicht der Anteil der Patienten, die erst anlässlich eines Harnverhaltes einer Operation unterzogen werden, bis nahezu 70% (Condie et al. 1999). Dies lässt vermuten, dass der Anteil der Patienten, die erst bei einem akuten Harnverhalt operiert werden, mit sinkender Qualität der medizinischen Versorgung zunimmt.

In Regionen mit guter medizinischer Versorgung ist eine Verringerung der Harnverhalte durch die häufigere Anwendung von α -Rezeptor-Blockern anzunehmen. Diese verringern auch bei großen Prostatae den Auslasswiderstand und führen so zu einer selteneren völligen Dekompensation der Miktion.

3.1.7. Begleiterkrankungen

Neben einem großen Volumen der Prostata ist das Vorliegen von Begleiterkrankungen, die im Rahmen des gleichen Eingriffs therapiert werden können, eine weitere Indikation zur offenen Prostatektomie. Dazu zählen hauptsächlich die Blasendivertikel und Harnsteine.

3.1.7.1 Blasendivertikel

Eine Studie an über 1800 Patienten, die einer offenen Prostatektomie zugeführt wurden, berichtete in ca. 5% der Fälle über ein Vorliegen von Blasendivertikeln. Eine Studie mit über 80-Jährigen, die sich einer offenen Prostatektomie unterzogen, erbrachte eine Häufigkeit von nur 2% (Luttwak et al. 1997), während eine große Studie aus Italien eine Inzidenz von 7% berichtete (Mearini et al. 1998). Unter den von uns durchgeführten Operationen lagen in 3 (1.5%) Fällen Blasendivertikel vor.

3.1.7.2. Blasensteine

Blasensteine sind, durch den Restharn bedingt, eine häufige Begleiterkrankung bei Vorliegen einer BPH. So fanden sich in einem großen Kollektiv von Männern, die offen operiert wurden, eine Häufigkeit von 24% (Serretta et al. 2002). Andere Studien zeigten mit 11% (Mearini et al. 1998), 9% (Nanninga, O'Conor 1972) und 13% (Condie et al. 1999) niedrigere Zahlen. Wir fanden unter den von uns offen operierten Patienten 4 Männer (2%), bei denen parallel zur Prostatektomie eine Blasensteinextraktion vorgenommen wurde. Damit lag in unserem Patientenkollektiv

die Häufigkeit behandlungsbedürftiger Blasensteine unter der von vergleichbaren Studien.

3.1.8. Fazit Patienteneigenschaften

Das ausgewertete Patientenkollektiv zeigte die klassischen Eigenschaften, die nach den aktuellen Empfehlungen zur Indikation der offenen Prostatektomie führen. Sie sind mit den Patientenkollektiven aus anderen aktuellen Studien zur offenen Prostatektomie vergleichbar. Alter, Prostatavolumen, maximale Harnflussrate, Harnverhalte und Begleiterkrankungen wie Blasendivertikel und Blasensteine lagen in einem zu anderen aktuellen Studien zur offenen Adenomenukleation vergleichbaren Ausmaß vor.

3.2. Operationsergebnisse

Eine Übersicht der Operationsergebnisse im Vergleich zu anderen offenen Studien ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Übersicht der Operationsergebnisse

Parameter	Median (Mittelwert ±SD)	Varkarakis (Mittelwert)	Tubaro (Mittelwert)	Serrata (Mittelwert)	Kuntz (Mittelwert)
OP-Zeit (min)	80.0 (85.3 ± 30)		62.5	-	90.6
Enukleat Prostatavolumen (g)	63.5 (70.3 ± 32)	-	63.0	-	96.4
Flow max. (ml/s)	20.8 (22.5 ± 10)	24.2	29	-	26.6
Restharn (ml)	0.0 (7.0 ± 23)	12.6	8	-	3.8
postoperative Liegezeit (Tage)	10.0 (11.5 ± 5)	6	6.2	6.9	10.5
DK-Entfernung (post- op. Tag)	6.0 (6.1 ± 2)	5	5.4	5.5	8.1
Parameter	%	%	%	%	%
Bluttransfusionen	18.9	-	0	8.2	13.3
Bluttransfusionen intra-op	4.98	-	-	-	-
inzidentielles Karzinom	6.5	-	-	-	7.5
Prostatitis (histologisch)	57.7	-	-	-	-

3.2.1. Gewicht des Eukleates

Die offene Adenomenukleation wird seit der Etablierung der TUR-P hauptsächlich bei großen Adenomen und Adenomen mit einer Komorbidität wie Blasensteinen oder Blasendivertikeln eingesetzt. Dieses spiegelt sich auch in der durchschnittlichen Größe des Eukleates wider. So fand sich in dieser Studie ein durchschnittliches Gewicht des Eukleates von $70.3 \text{ g} \pm 32 \text{ g}$. Andere Autoren mit vergleichbaren Patientenkollektiven berichteten durchschnittliche Eukleatgewichte von $63 \text{ g} \pm 39 \text{ g}$ (Tubaro et al. 2001), 67.2 g (Nanninga, O'Conor 1972), $96.4 \text{ g} \pm 36.4 \text{ g}$ (Kuntz et al. 2002) und $106 \text{ g} \pm 18 \text{ g}$ (Moody, Lingeman 2001). Diese sind mit unserem Eukleatgewicht vergleichbar und bestätigen, dass mit der offenen Adenomenukleation große Adenome effektiv und umfassend entfernt werden können.

3.2.2. Restharn postoperativ

3.2.2.1. Restharn absolut

In dem ausgewerteten Patientenkollektiv lag bei einem Auswertungszeitraum von einem Monat nach der Operation das Restharnvolumen im Durchschnitt unter 10 ml ($7 \text{ ml} \pm 23 \text{ ml}$). Dieses Ergebnis bestätigt die Werte aus vergleichbaren Studien in der Literatur. So fanden sich innerhalb des ersten postoperativen Monats dort Werte von $3.8 \text{ ml} \pm 8.7 \text{ ml}$ (Kuntz et al. 2002), $18.0 \text{ ml} \pm 3.1 \text{ ml}$ (Montorsi et al. 1993). Für den Zeitraum bis zu einem Jahr finden sich Werte von $8.0 \text{ ml} \pm 18 \text{ ml}$ (Tubaro et al. 2001), $12.6 \text{ ml} \pm 12.2 \text{ ml}$ (Varkarakis et al. 2004) und 20 ml (Mearini et al. 1998). Damit bestätigt sich die offene Adenomenukleation als hervorragende Vorgehensweise zur schnellen und dauerhaften Beseitigung der Restharnproblematik. Bei der Eukleation mittels eines Holmium-Lasers finden sich innerhalb des ersten Jahres vergleichbare Werte (Tan et al. 2003; Kuntz et al. 2002). Die Restharmengen bei einer TUR-P liegen in Vergleichsstudien etwas höher (Tan et al. 2003; Montorsi et al. 1993).

3.2.2.2. Restharn relativ

Das Verhältnis von präoperativen Restharn zu postoperativem Restharn stellt die relative Verbesserung zur präoperativen Ausgangssituation dar. Die Menge des postoperativen Restharns lag bei den in dieser Studie ausgewerteten Patienten im Durchschnitt bei unter 5% des Ausgangswertes. Dies entspricht einer

hochsignifikanter Verringerung. In anderen Studien zur offenen Adenomenukleation lag die Menge des postoperativen Restharns ebenso fast immer unter 10% des Ausgangswertes (Varkarakis et al. 2004, Tubaro et al. 2001, Montorsi et al. 1993, Kuntz et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse erbrachten aktuelle Studien zur Adenomenukleation mit dem Holmium-Laser (Tan et al. 2003; Kuntz et al. 2002), während direkte Vergleichsstudien bei der TUR-P bezüglich der Beseitigung des Restharns sowohl absolut als auch relativ etwas geringere Werte als die offene Adenomenukleation oder der Holmium-Laser aufzeigten (Tan et al. 2003; Montorsi et al. 1993).

3.2.2.3. Restharn langfristig

Für die offene Adenomenukleation wurde auch langfristig eine gute und zuverlässige Beseitigung größerer Restharmengen nachgewiesen (Kuntz et al. 2004; Varkarakis et al. 2004). Die längsten Follow-ups zeigten auch noch nach 5 Jahren eine durchschnittliche Restharmenge von nur 15 ml (Montorsi et al. 1993). Ein ebenso gutes Ergebnis zeigte in einer Studie die TUR-P nach diesem Zeitraum (Montorsi et al. 1993). Für den Holmium-Laser, der noch ein recht neues Verfahren ist, liegen noch keine Follow-ups über einen so großen Zeitraum vor. Eine Studie zeigte aber 18 Monate postoperativ sehr gute Ergebnisse (Kuntz et al. 2004). Somit sind alle drei Verfahren nach den ausgewerteten Studien gut zur Beseitigung der Restharnproblematik geeignet.

3.2.3. Maximaler Harnfluss

3.2.3.1. Maximaler Harnfluss absolut

Der maximale Harnfluss nach der Operation ist vor allem im Vergleich mit den präoperativen Werten ein gutes Maß für die Beseitigung der Obstruktion. In unserem Kollektiv lag der postoperative maximale Harnfluss im Durchschnitt bei $22.5 \text{ ml/s} \pm 10 \text{ ml/s}$. Dies steht im Einklang mit den Resultaten anderer Autoren zur offenen Adenomenukleation im ersten postoperativen Jahr (Tabelle 14). Dort lag der postoperative maximale Harnfluss ebenfalls jeweils über 20 ml/s . Bei Studien mit vergleichbaren Patienteneigenschaften, bei denen die Adenomenukleation mit Hilfe eines Holmium-Lasers durchgeführt wurde, wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Die TUR-P erzielte etwas geringere Werte (Tabelle 14).

Tabelle 14: maximaler Harnfluss postoperativ (in ml ± SD)

Offene Adenomenukleation	HOLEP	TUR-P
22.5 ± 10.0 (eigene Studie)	22.3 ± 2.3 (Tan 2003)	18.4 ± 1.6 (Tan 2003)
29.0 ± 8.9 (Tubaro 2001)	23.36 ± 9.9 (Montorsi 2004)	19.1 ± 3.8 (Montorsi 2004)
26.6 ± 6.1 (Kuntz 2002)	26.9 ± 7.9 (Kuntz 2002)	19.5 ± 2.1 (Montorsi 1993)
24.2 ± 3.7 (Varkarakis 2004)	22.8 ± 10.0 (Gilling 1999)	26.0 ± 6.0 (van Melick 2003)
21.4 ± 3.8 (Montorsi 1993)	22.4 (Gilling 2000)	20.2 ± 9.5 (Gilling 1999)
DS 24.7 Median 24.2	DS 23.6 Median 22.8	DS 18.6 Median 19.5

3.2.3.2. Maximaler Harnfluss relativ

Betrachtet man die Relation des maximalen Harnflusses vor dem Eingriff zum maximalen Harnfluss nach dem Eingriff, zeigt sich in diesem Kollektiv eine Erhöhung des maximalen Harnflusses von durchschnittlich 6.46 ml/s auf 22.5 ml/s. Dieses entspricht einer Erhöhung um den Faktor 3.84. Auch in der Literatur fand sich meist eine Erhöhung dieses Wertes um mindestens den Faktor 3. Die Studien zum Holmium-Laser wiesen zumeist eine Erhöhung um den Faktor 2 – 3 auf, während sich bei den Studien zur TUR-P zumeist eine Erhöhung um gut den Faktor 2 fand (Tabelle 15). Bezüglich der Verringerung der Obstruktion bringt nach Lage der Literatur die offenen Adenomenukleation der Prostata also die besten Operationsergebnisse.

Tabelle 15: relative Verbesserung des maximalen Harnflusses

Offene Adenomenukleation	HOLEP	TUR-P
6.46 / 22.5 = 3.48 (eigene Studie)	8.4 / 22.3 = 2.65 (Tan 2003)	8.3 / 18.4 = 2.21 (Tan 2003)
9.1 / 29.0 = 3.18 (Tubaro 2001)	8.2 / 23.4 = 2.84 (Montorsi 2004)	7.8 / 19.1 = 2.44 (Mon. 2004)
3.6 / 26.6 = 7.39 (Kuntz 2002)	3.8 / 26.9 = 7.07 (Kuntz 2002)	8.9 / 19.5 = 2.19 (Mon. 1993)
7.2 / 24.2 = 3.36 (Varkarakis 2004)	8.9 / 22.8 = 2.56 (Gilling 1999)	13 / 26 = 2.0 (v. Melick 2003)
9.1 / 21.4 = 2.35 (Montorsi 1993)	9.0 / 22.4 = 2.48 (Gilling 2000)	9.1 / 20.2 = 2.21 (Gilling 1999)
Durchschnitt 3.95 Median 3.36	Durchschnitt 3.52 Median 2.65	Durchschn. 2.21 Median 2.21

3.2.3.3. Maximaler Harnfluss langfristig

Mehrere Studien bestätigten, dass die guten Ergebnisse bei der Beseitigung der Obstruktion durch eine offene Adenomenukleation auch über einen langen Zeitraum von Bestand sind. So zeigten sich auch nach mehreren Jahren noch maximale Harnflussraten von durchschnittlich über 20 ml/s (Varkarakis et al. 2004, Montorsi et al. 1993). Ebenso konnten für den Holmium-Laser nach einem Zeitraum von über einem Jahr gute Harnflusswerte von über 20 ml/s gezeigt werden (Kuntz et al. 2004). Ergebnisse über einen Zeitraum von mehreren Jahren liegen zur Zeit mit diesem Verfahren nicht vor. Die TUR-P zeigt ebenfalls in einem Zeitraum von bis zu sieben Jahren gute Harnflusswerte. So fanden sich 5 Jahre postoperativ in einer Studie Werte von durchschnittlich 18.7 ml/s (Montorsi et al. 1993) und in einer neueren Studie nach 4 bis 7 Jahren ein maximaler Harnfluss von 18 ml/s (van Melick et al. 2003). Diese Werte liegen somit etwas unter den Ergebnissen, die mit der offenen Adenomenukleation oder dem Holmium-Laser erreicht werden.

3.2.4. IPSS

3.2.4.1. IPSS absolut

Der IPSS gibt das Ausmaß der Beschwerden wieder. Eine Verringerung der Punktzahl des IPSS entspricht also einer subjektiven Beschwerdeverbesserung. In den Patientenakten war der IPSS oder ein vergleichbarer Beschwerde-Score nicht dokumentiert. Daher soll hier die aktuelle Literatur zum Vergleich der drei Behandlungsoptionen herangezogen werden. Dabei finden sich bei Patienten, die sich einer offenen Adenomenukleation unterzogen haben, im ersten Jahr nach der Operation die niedrigsten IPSS beziehungsweise AUA-Score-Werte. Sie liegen im Schnitt unter 2 Score-Punkten. Bei den Patienten, die sich einer Behandlung mit dem Holmium-Laser unterzogen, liegt der IPSS durchschnittlich um 2 Punkte höher und ist mit dem IPSS nach einer TUR-P vergleichbar (Tabelle 16).

Grundsätzlich gilt zu beachten, dass sich vor allem innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Eingriff die IPSS-Werte im Rahmen des Abheilungsprozesses noch verbessern. Dies gilt im Besonderen für die Resektion mit dem Holmium-Laser und die TUR-P (Gilling et al. 2000, Gilling et al. 1999).

Tabelle 16: IPSS im ersten postoperativen Jahr

Offene Adenomenukleation	HOLEP	TUR-P
2.0 ± 1.7 (Kuntz 2002)	4.8 ± 0.8 (Tan 2003)	4.8 ± 0.7 (Tan 2003)
1.7 ± 1.7 (Varkarakis 2004)	4.1 ± 2.3 (Montorsi 2004)	3.9 ± 3.6 (Montorsi 2004)
1.5 ± 2.7 (Tubaro 2001)	2.4 ± 1.9 (Kuntz 2002)	3.2 ± 2.7 (van Melick 2003)
	3.8 ± 3.8 (Gilling 1999)	4.3 ± 4.1 (Gilling 1999)

3.2.4.2 IPSS relativ

Ein weiterer Aspekt ist die relative Beschwerdeverbesserung zum präoperativen Zustand. Hier fand sich mit einer Verringerung der Beschwerden von durchschnittlich über 90% bei der offenen Adenomenukleation die besten Werte (Varkarakis et al. 2004; Tubaro et al. 2001; Kuntz et al. 2002). Gefolgt wird sie in aktuellen Studien von der Enukleation unter Anwendung eines Holmium-Lasers (Tan et al. 2003; Montorsi et al. 2004; Kuntz et al. 2002; Gilling et al. 2000), die in diesen Studien eine Verringerung der Beschwerden zwischen 81 % und 89% erbrachte. Die im Schnitt geringste relative Beschwerdeverbesserung erbrachte in aktuellen Vergleichs-Studien die TUR-P mit 80% bis 82% (Tan et al. 2003; Montorsi et al. 2004; von Melick et al. 2003; Gilling et al. 1999) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Verbesserung des IPSS durch die Therapie

Offene Adenomenukleation	HOLEP	TUR-P
24.9 / 1.7 – 93% (Varkarakis)	26.0 / 4.8 – 82% (Tan)	23.7 / 4.8 – 80% (Tan)
19.9 / 1.5 – 92% (Tubaro)	21.6 / 4.1 – 81% (Montorsi)	21.9 / 3.9 – 82% (Montorsi)
21.0 / 2.0 – 90% (Kuntz)	22.1 / 2.4 – 89% (Kuntz)	16.6 / 3.2 – 81% (v. Melick)
	23.5 / 2.8 – 88% (Gilling)	23.0 / 4.3 – 81% (Gilling)

3.2.4.3 IPSS langfristig

Des Weiteren konnte für die offene Adenomenukleation für längere Zeiträume die Stabilität der ausgezeichneten Symptomverringerung gezeigt werden. So zeigten sich in einer Studie 18 Monate postoperativ ein durchschnittlicher AUA Score von 2.0 (Kuntz et al. 2004) und in einer Langzeit-Studie ein mittlerer IPSS-Wert von 1.6 nach im Mittel über 3 Jahren (Varkarakis et al. 2004). Für die Enukleation mit dem Holmium-Laser liegen zur Zeit noch keine Follow-Ups über einen Zeitraum von mehreren Jahren vor. Allerdings zeigte eine Studie nach 18 Monaten mit einem Durchschnittswert des AUA-Scores von 2.3 Punkten vielversprechende Ergebnisse

(Kuntz et al. 2004). Die TUR-P zeigte nach einem Zeitraum von einigen Jahren wieder eine Tendenz zur Verschlechterung der Symptomatik. So berichtete ein Autor in einer Gruppe von 50 Patienten mit einer Langzeit-Beobachtung 6 Monate postoperativ einen durchschnittlichen IPSS von 3.2 ± 2.7 der sich nach einer Zeitspanne von 4 - 7 Jahren auf 7.3 ± 7.1 erhöhte (van Melick et al. 2003).

Die offene Adenomenukleation weist somit sowohl hinsichtlich der relativen als auch absoluten Beschwerdeverbesserung die besten Werte auf. Sie erzeugt eine schnelle und massive Beschwerdeverringerng und erbringt auch unter Langzeit-Aspekten hervorragende Ergebnisse.

3.2.5. Operationsdauer

Die Dauer einer offenen Adenomenukleation der Prostata ist von verschiedenen Gegebenheiten bei der Operation abhängig. Die durchschnittliche Operationszeit in diesem Patientenkollektiv betrug inklusive der Vorbereitungszeit $85.3\text{min} \pm 30\text{ min}$. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die etwaige Beseitigung von Blasensteinen und Blasendivertikeln den Durchschnitt der Operationszeit anhebt.

Des Weiteren ist die Übung des Operateurs von großer Bedeutung für einen reibungslosen und zügigen Ablauf der Operation. So benötigten Operationen, die vom Chefarzt der Abteilung durchgeführt wurden, mit einer durchschnittlich über 16 Minuten geringeren Operationsdauer deutlich weniger Zeit als die von Assistenzärzten durchgeführten. Dabei gilt zu beachten, dass auch bei diesen Operationen die Freilegung und der Verschluss des Operationssitus von Assistenzärzten durchgeführt wurde. So dauerte keine Operation, die komplett vom Chefarzt durchgeführt wurde, länger als 45 Minuten.

Die kürzeste Adenomenukleation dauerte 30 min, während die längste 190 min in Anspruch nahm. In Studien mit vergleichbarem Patientenkollektiv finden sich mit $60 \pm 9\text{ min}$ (D'Addessi et al. 1999), $62.5 \pm 11.7\text{min}$ (Tubaro et al. 2001) und $90.6 \pm 19.5\text{ min}$ (Kuntz et al. 2002) vergleichbare Operationszeiten.

Für die Anwendung eines Holmium-Lasers bei der Resektion eines großen Adenoms der Prostata finden sich in aktuellen Studien Werte von $74 \pm 19.5\text{ min}$ (Montorsi et al. 2004), 85.2 min (Gilling et al. 2000) und $135.9 \pm 31.2\text{ min}$ (Kuntz et al. 2002). Für die TUR-P, die meist bei kleineren Adenomgrößen eingesetzt wird, finden sich durchschnittliche Operationszeiten zwischen $57 \pm 1.5\text{min}$ (Montorsi et al. 2004) und 85 min (Lewis et al. 1992).

Diese Operationszeiten würden sich bei der TUR-P, die unter diesen 3 Verfahren hinsichtlich der Operationsdauer am deutlichsten von dem zu resizierenden Volumen abhängig ist, bei größeren Adenomen eher noch verlängern, welches nach einer großen Studie bei der TUR-P mit einer spürbaren Erhöhung der Komplikationsrate einhergeht (Mebust et al. 1989).

Auch beim Vergleich der TUR-P mit dem Holmium-Laser zeigte sich zwar eine insgesamt kürzere Operationszeit, allerdings wurde von den Autoren beim Holmium-Laser eine höhere Menge an Resektat pro Minute gefunden (Montorsi et al. 2004). Dieser Umstand bestätigt die TUR-P in ihrer Eigenschaft als für kleine Adenome geeignetes Verfahren, während die offene Adenomenukleation und der Holmium-Laser hinsichtlich der Operationsdauer bei größeren Adenomen Vorteile bringen.

3.2.6. Dauer der Katheterisierung

Die durchschnittliche Dauer, für die bei Patienten nach einer offenen Adenomenukleation ein postoperativer Katheter benötigt wird, liegt zwischen 4 und 7 Tagen (Serretta et al. 2002; Varkarakis et al. 2004; Tubaro et al. 2001; Lewis et al. 1992; Kuntz et al. 2002). Nur wenige Autoren berichteten für die offene Adenomenukleation deutlich kürzere Katheterzeiten (Saha 1992). In dem untersuchten Patientenkollektiv lagen die Katheter postoperativ im Durchschnitt gut 6 Tage. Damit zeigt sich ein für die offene Adenomenukleation typisches Bild.

Bei einer Resektion unter Anwendung eines Holmium-Lasers fanden sich in der aktuellen Literatur eine postoperative Katheterisierungszeit von meist unter 2 Tagen (Gilling et al. 1999; Gilling et al. 2000; Kuntz et al. 2002; Montorsi et al. 2004).

In Studien zur TUR-P finden sich für die durchschnittliche Dauer der Katheterisierung Zeiten zwischen knapp zwei und gut vier Tagen (Gilling et al. 1999; Lewis et al. 1992; Shalev et al. 1999; Montorsi et al. 2004).

Damit erbringt der Holmium-Laser bezüglich der Dauer der postoperativen Katheterisierung die günstigsten Ergebnisse. Gefolgt wird er von der TUR-P und die offene Adenomenukleation benötigt im Durchschnitt über den längsten Zeitraum einen postoperativen Katheter.

Im Gegenzug findet sich bei der offenen Adenomenukleation dafür die geringste Wahrscheinlichkeit einer erneuten Katheterisierung (siehe Abschnitt Komplikationen).

3.2.7. Liegezeiten

Unter dem Aspekt der Liegezeiten finden sich in den Studien deutliche Unterschiede. So gab eine italienische Studie auf das Land bezogen eine durchschnittliche gesamte Liegezeit von 5.5 Tagen an (Mearini et al. 1998). Dies würde postoperativ sicherlich einem Zeitraum von weniger als 5 Tagen entsprechen. Ähnliches berichten auch andere Autoren (Saha 1992, Varkarakis et al. 2004).

In diesem Patientenkollektiv zeigte sich eine durchschnittliche postoperative Liegezeit von 11.5 Tagen (Median 10). Dabei gilt zu berücksichtigen, dass es einige überdurchschnittlich lange Liegezeiten gab, die nicht mit der Erkrankung der Prostata in Zusammenhang standen. So fanden sich unter den Patienten mit überdurchschnittlichen Liegezeiten unter anderem eine Überdosierung von Marcumar, ein Pneumothorax, der beim Legen des zentralen Venenkatheters entstand, ein Patient mit akutem Nierenversagen, eine Lungenembolie, eine Pneumonie, eine Analvenenthrombose, ein Superficialisverschluss, ein intraoperatives Pumpversagen aufgrund einer koronaren Herzkrankheit und ein Verdacht auf eine Thrombose.

In den meisten Studien der letzten Jahre, die ein zu unserem vergleichbares Patientenkollektiv aufwiesen, fanden sich postoperative Liegezeiten zwischen 6 und 10 Tagen (Shalev et al. 1999; Luttwak et al. 1997; Moody et al. 2001; Serretta et al. 2002; Tubaro et al. 2001; Kuntz et al. 2002).

Ein Faktor, der sicherlich auf die Liegezeiten Einfluss hat, ist die gesundheitspolitische Handhabung der Leistungsvergütung in Krankenhäusern unterschiedlicher Länder. Auch ist zu berücksichtigen, ob Patienten teilweise mit einem liegenden Katheter entlassen werden oder nicht.

Beim Holmium-Laser zeigt sich ein einheitlicheres Bild. Dort finden sich postoperative Liegezeiten zwischen einem und drei Tagen (Gilling et al. 1999; Gilling et al. 2000; Moody et al. 2001; Kuntz et al. 2002; Montorsi et al. 2004).

Bei der TUR-P finden sich postoperative Liegezeiten zwischen knapp zwei und sieben Tagen (Gilling et al. 1999; Shalev et al. 1999; Serretta et al. 2002; Montorsi et al. 2004; Lewis et al. 1992).

Somit ist bezüglich der Liegezeiten im Krankenhaus nach aktuellem Stand das Verfahren der Resektion durch einen Holmium-Laser das günstigste. Die TUR-P und auch die offene Adenomenukleation erfordern längere Liegezeiten.

3.2.8. Blutverlust und Bluttransfusionen

In dem untersuchten Patientenkollektiv fand sich ein durchschnittlicher Blutverlust von 3.5 g/dl (Median 3.3 g/dl). Dieser Wert ist vergleichbar mit dem Ergebnis anderer Studien zur offenen Adenomenukleation. Dort fanden sich bei vergleichbaren Patientenkollektiven ebenso durchschnittliche Blutverluste um 3 g/dl (Kuntz et al. 2002; Moody et al. 2001). Ein Autor berichtet in einer Studie aus einem Entwicklungsland allerdings nur sehr geringe Blutverluste (Condie et al. 1999).

In Studien zum Holmium-Laser fanden sich Werte von 1.9 g/dl \pm 1.3 g/dl (Kuntz et al. 2002), 1.3 g/dl \pm 1.8 g/dl (Montorsi et al. 2004) und eine Studie gab keinen signifikanten Blutverlust an (Moody et al. 2001). Bei der TUR-P fanden sich zum Holmium-Laser vergleichbare Werte (Lewis et al. 1992, Montorsi et al. 2004).

Damit findet sich bei der offenen Adenomenukleation - erklärbar durch das invasivere Vorgehen - ein größerer Blutverlust als bei der TUR-P und der Eukleation unter Einsatz des Holmium-Lasers.

Das unterschiedliche Ausmaß des Blutverlustes im Zusammenhang mit der Operation macht sich in den Transfusionsraten der einzelnen Verfahren bemerkbar. Bei der offenen Adenomenukleation der Prostata findet sich eine sehr große Bandbreite in der Transfusionshäufigkeit. In einer Studie über 200 Operationen aus einem Entwicklungsland wird eine Transfusionsrate von 2% berichtet (Condie et al. 1999), während sich in einer Studie mit Patienten jenseits der 80 Jahre eine Transfusionsrate von über 50% ergab (Luttwak et al. 1997).

Am häufigsten fanden sich in der Literatur Transfusionsraten zwischen ca. 7% und 26% (Serratta et al. 2002, Kuntz et al. 2002, Varkarakis et al. 2004, Saha 1992, Nanninga, O'Conor 1972, Shalev et al. 1999).

In dem hier ausgewerteten Patientenkollektiv fand sich mit 18.9% eine Transfusionsrate, die vergleichsweise hoch ist. Allerdings lässt sich diese Transfusionsrate, trotz eines geringen Blutverlustes, durch eine hohe Rate an kardialen Komorbiditäten und einer großzügigen anästhesiologischen Indikationsstellung in dem älteren Patientenkollektiv erklären.

Beim Holmium-Laser fand sich in mehreren Studien eine Transfusionsrate von 0% (Kuntz et al. 2002; Gilling et al. 2000; Gilling et al. 1999). In einigen Studien fanden sich dazu keine Angaben (Moody et al. 2001).

Bei der TUR-P finden sich Transfusionsraten von bis zu 20%, die in einer großen Metaanalyse von aktuellen Studien berichtet wurden (Tubaro et al. 2000; Mebust et al. 1989, Gilling et al. 1999, Shalev et al. 1999).

Insgesamt scheint der Holmium-Laser unter den beschriebenen Verfahren jenes mit der geringsten Transfusionsbedürftigkeit zu sein. Gefolgt wird es von der TUR-P und der offenen Adenomenukleation, über die sehr unterschiedliche Transfusionshäufigkeiten berichtet werden.

3.3. Komplikationen

3.3.1. Postoperative Blutung

Bei der offenen Adenomenukleation fand sich in den Vergleichsstudien ein große Spanne der Häufigkeit von postoperativen Blutungen. So berichtet eine aktuelle Studie eine Häufigkeit von 0% (Tubaro et al. 2001), während Studien aus den letzten Jahren postoperative Blutungen mit einer Häufigkeit von bis zu 5% berichteten (Kuntz et al. 2002). Eine Studie aus Pakistan berichtet eine Häufigkeit der postoperativen transfusionsbedürftigen Blutungen von 0.5% (Condie et al. 1999). Im Patientenkollektiv dieser Studie fand sich nur bei einem Patienten (0.5%) eine deutliche postoperative Nachblutung.

Zum noch recht neuen Verfahren der Resektion mit dem Holmium-Laser liegen noch wenige veröffentlichte Studien zu Operationskomplikationen vor. In einem direkten Vergleich zur offenen Adenomenukleation wurde eine Häufigkeit von 5% postoperativen Blutungen berichtet, die in dieser Studie auch der Häufigkeit bei der offenen Adenomenukleation entsprach (Kuntz et al. 2002).

Bei der TUR-P zeigen sich in großen Studien transfusionsbedürftige postoperative Blutungsraten von ca. 4% (Mebust et al. 1989; Holtgrewe, Valk 1962; Melchior et al. 1974).

3.3.2. Strikturen der Urethra und Blasenauflösungsklerose

Die Häufigkeit einer Strikturen der Urethra liegt bei einer offenen Adenomenukleation in den meisten Studien unter 3% (Saha 1992; Montorsi et al. 1993; Varkarakis et al. 2004; Mearini et al. 1998; Luttwak et al. 1997). In mehreren Studien trat sie bei der offenen Adenomenukleation als Komplikation gar nicht auf (Tubaro et al. 2001; Kuntz et al. 2004). Nur wenige Studien berichten eine höhere Häufigkeit dieser Komplikation (Serretta et al. 2002, Meyhoff et al. 1984).

Bei der Resektion mit dem Holmium-Laser finden sich in Studien der Entwickler dieses Verfahrens postoperative Strikturraten von um die 10% (Gilling et al. 1999). Andere Autoren konnten aber auch geringere Raten dieser Komplikation berichten (Tan et al. 2003).

Die TUR-P wies in den untersuchten Studien postoperative Strikturraten zwischen 4% und 19% auf (Montorsi et al. 1993, Tan et al. 2003, Lentz et al. 1977, Hammersten et al. 1989, Gilling et al. 1999, Lewis et al. 1992, Meyhoff et al. 1984).

Somit erzeugt die offene Adenomenukleation die geringste Wahrscheinlichkeit von postoperativen Strikturen der Harnröhre, während die endoskopischen Verfahren wie der Holmium-Laser und die TUR-P mit einem größeren Risiko einhergehen. Dies erscheint angesichts der deutlich größeren mechanischen Belastung und eventuellen Verletzungen der Schleimhaut der Harnröhre durch das Resektoskop im Zuge des endoskopischen Vorgehens verständlich. So ist gut vorstellbar, dass es durch den Druck, den das Resektoskop je nach Schaftdicke auf die Schleimhaut der Harnröhre ausübt, zu einer Beeinträchtigung der Blutzirkulation und folglich zu Ischämien kommen kann. Auch eine Schädigung des Gewebes durch Kriechströme ist denkbar (Sofer et al. 2001). Eine Entwicklung von Strikturen der Harnröhre im Zuge einer offenen Adenomenukleation könnte durch den postoperativen Katheter begünstigt werden (Hammarsten, Lindquist 1992).

Blasenhalskontrakturen fanden sich in aktuellen Studien bei der offenen Adenomenukleation als Komplikation in einer Häufigkeit von ca. 3-6% (Tubaro et al. 2001; Varkarakis et al. 2004; Kuntz et al. 2004)

3.3.3. Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigen Komplikationen im Rahmen urologischer Eingriffe.

Die niedrigste Inzidenz einer Harnwegsinfektion im Rahmen der offenen Adenomenukleation fand sich in der ausgewerteten Literatur mit 2.6% in einer griechischen Studie (Varkarakis et al. 2004), während andere Autoren eine Häufigkeit bis fast 50% berichten (Meyhoff et al. 1984). Häufiger finden sich Zahlen zwischen 8% und 20% (Saha 1992, Serretta et al. 2002, Tubaro et al. 2001, Luttwak et al. 1997).

Bei der Resektion mit dem Holmium-Laser finden sich Quoten einer postoperativen Harnwegsinfektion um die 5% bis 10% (Gilling et al. 1999). Hierzu liegen bisher allerdings nur wenige Studien vor.

Die TUR-P weist in mehreren Studien postoperative Harnwegsinfektionsraten um die 10% auf (Gilling et al. 1999, Lewis et al. 1992). Aber auch Raten von 30% wurden berichtet (Meyhoff et al. 1984). Insgesamt findet sich also in Studien zu allen untersuchten Verfahren ein inhomogenes Bild.

Grundsätzlich ist die Anzahl der Harnwegsinfektionen direkt von der Dauer der Katheterisierung abhängig (Sedor, Mulholland 1999). Ebenso spielt die Art des verwendeten Systems eine große Rolle. So lässt sich die Anzahl der Infektionen durch die Verwendung von geschlossenen Systemen deutlich verringern (Garibaldi et al. 1974).

3.3.4. Sekundäre Wundinfektion

Eine spezielle Komplikation der offenen Adenomenukleation ist eine Infektion der Operationswunde am unteren Abdomen. Diese trat in Studien mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv mit einer Häufigkeit von 2% bis 3.4% auf (Condie et al. 1999, Shalev et al. 1999, Saha 1992, Tubaro et al. 2001). In dem hier untersuchten Kollektiv trat eine sekundäre Wundheilung mit einer Gesamt-Häufigkeit von gut 5% auf. Da nur ein Teil der sekundären Wundheilungen auf eine Wundinfektion zurückzuführen ist, ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit dieser Komplikation im untersuchten Patientenkollektiv im üblichen Rahmen lag.

3.3.5 Inkontinenz

Bei der Betrachtung der Inkontinenz im Anschluss an eine Therapie der BPH ist eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Formen der Inkontinenz nötig. Vorübergehende Dranginkontinenz entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen der Aktivität des Detrusors und der Stärke des Blasensphinkters nach der Beseitigung der Obstruktion. Bei der passageren Stressinkontinenz handelt es sich um eine reversible Schwäche des Sphinkters ohne eine Überaktivität des Detrusors. Diese Inkontinenzformen bilden sich in der postoperativen Zeit zurück. Eine dauerhafte Inkontinenz kommt durch eine Schädigung des Schließmuskels im Rahmen der Eingriffe zustande.

Die offene Adenomenukleation der Prostata weist nach der Operation kurzfristig eine vorübergehende Häufigkeit von leichten Inkontinenz vom Drang und Stresstypus von ungefähr 10% auf (Tubaro et al. 2001, Kuntz et al. 2002). Die Häufigkeit einer passageren Stress-Inkontinenz lag im hier untersuchten Kollektiv bei 5.97%, die einer passageren Dranginkontinenz bei 7.5%. In einem Fall (0,5%) wurde eine Stressinkontinenz vom Grad 3 dokumentiert. Diese wurde als dauerhaft klassifiziert, da eine vollständige Rückbildung hier als nicht wahrscheinlich angenommen wurde. In diesem Fall bestanden durch ein inzidentielles Prostatakarzinom deutlich erschwerte Operationsbedingungen und möglicherweise auch eine Tumordinfiltration des sphinkternahen Prostataapex. Diese Inkontinenzrate ist vereinbar mit denen in der Literatur, in der sich ebenso langfristige Inkontinenzraten zwischen 0% und 1.5% finden (Tubaro et al. 2001, Montorsi et al. 1993, Serretta et al. 2002, Shalev et al. 1999).

Beim Holmium-Laser, zu dem noch wenige Studien vorliegen, finden sich postoperative Zahlen einer Drang-Inkontinenz von bis zu 44% (Montorsi et al. 2004). Innerhalb des ersten postoperativen Jahres reduzierte sich die Zahl der Inkontinenz dann in den ausgewerteten Studien auf um die 2% (Montorsi et al. 2004, Tan et al. 2003).

Die TUR-P weist im ersten postoperativen Monat ähnliche Quoten einer Drang-Inkontinenz auf wie der Holmium-Laser (Montorsi et al. 2004). Nach einem Jahr berichteten Autoren dann noch eine Inkontinenz-Häufigkeit von 0% (Montorsi et al. 1993) und 2.2% (Montorsi et al. 2004).

Somit scheint nach diesen Studien die Häufigkeit von vorübergehenden Inkontinenz im frühen postoperativen Zeitraum bei der offenen Adenomenukleation geringer zu sein als bei den endoskopischen Verfahren. Bei allen drei Therapieformen fanden sich über einen längeren Zeitraum betrachtet in den ausgewerteten Studien nur niedrige Inkontinenzraten, die sich lediglich gering unterschieden.

3.3.6. Harnverhalt nach Katheterentfernung

Eine nicht seltene Komplikation bei der invasiven Behandlung der benignen Hyperplasie der Prostata ist ein Harnverhalt nach der Entfernung des postoperativen Katheters. So findet sich in einer Metaanalyse aus verschiedenen Studien zur offenen Adenomenukleation eine Häufigkeit dieser Komplikation von 1% bis 3%

(Tubaro et al. 2000). Bei der Enukleation mit dem Holmium-Laser fanden sich deutlich abweichende Angaben. So berichtet eine Studie eine Häufigkeit von 5.3% (Montorsi et al. 2004), während andere Autoren mit 8.2% (Gilling et al. 1999) und 16.1% (Tan et al. 2003) deutlich höhere Zahlen angeben. Die TUR-P erbrachte in einer Metaanalyse diverser Studien eine Rate des postoperativen Harnverhaltes von 2% bis 8%. Andere Autoren berichteten aber höhere Raten von über 13% (Tan et al. 2003; Gilling et al. 1999).

Damit zeigt sich die offene Adenomenukleation der Prostata unter diesen Verfahren, als dasjenige mit der deutlich geringsten Häufigkeit dieser Komplikation. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die umfassende und vollständige Enukleation des Adenoms erklären, ist aber möglicherweise auch von der Liegezeit des Katheters abhängig, der bei der offenen Adenomenukleation im Durchschnitt am längsten verbleibt.

3.3.7. Suprapubisches Leck

Eine spezielle Komplikation der offenen Adenomenukleation ist der Harnaustritt durch eine undichte Operationsnaht. Diese Komplikation wird von verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Häufigkeit angeführt. So berichtet ein Autor von einer großen Serie, in der dieses Problem kein einziges Mal auftrat (Saha 1992), während in einer anderen Studie eine Häufigkeit dieser Komplikation von 3.8% benannt wurde (Shalev et al. 1999). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv trat diese Komplikation nicht auf.

3.3.8. TUR-Syndrom

Eine Komplikation, die die TUR-P mit sich bringen kann, ist das TUR-Syndrom. Dieses wird durch eine Einschwemmung von Spülflüssigkeit in das Gefäßsystem verursacht. In einer großen Studie wurde eine Häufigkeit dieses Syndroms von 2% benannt (Mebust 1989). Andere Autoren einer aktuellen Studie bestätigen diese Zahl (Montorsi et al. 2004).

3.3.9. Verletzung der Blasenmukosa

Eine Komplikation, mit der nur das Verfahren der Enukleation mit dem Holmium-Laser behaftet ist, ist eine Verletzung der Blasenmukosa. Sie kann bei der Morcellierung des resezierten Gewebes durch den Morcellator verursacht werden.

Ihre Häufigkeit wird in einer aktuellen Studie mit 18.2% angegeben (Montorsi et al. 2004).

Tabelle 18: Komplikationen in der Literatur

Parameter	Tubaro	Serretta	Varkarakis	Kuntz
Inkontinenz (%)	0	1.2	0	0
Blutung (%)	-	11.6	6.8	5.0
Sepsis (%)	-	8.6	-	-
Harnverhaltung (%)	-	3.3	1.7	-
Revision (%)	-	1.1	-	8.3
HWI (%)	12.5	-	2.6	-
sekundäre Wundheilung (%)	3.1	-	4.3	-

3.4. Reoperation

Ein entscheidender Aspekt bei der Beurteilung der Qualität einer Operationsmethode ist die Häufigkeit, in der Reoperationen notwendig werden. In einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2000 wird die Notwendigkeit einer erneuten Operation zur Gewebentfernung bei dem Verfahren der offenen Adenomenukleation mit 2% (Tubaro et al. 2000) angegeben. Bei anderen Autoren finden sich vergleichbare Werte in der Literatur (Roos et al. 1989; Semmens et al. 1999; Shalev et al. 1999; Varkarakis 2004; Serretta et al. 2002; Madersbacher et al. 2005). Zur Enukleation mit dem Holmium-Laser liegen bisher nur begrenzt Studien vor und die postoperativen Beobachtungszeiträume sind noch beschränkt. Eine Studie der Entwickler dieses Verfahrens beschreibt im ersten postoperativen Jahr eine Häufigkeit einer Reoperation von 1.6% (Gilling et al. 1999). Die TUR-P zeigte in einer Metaanalyse verschiedener Studien durchschnittlich eine Häufigkeit von 9% Folgebehandlungen (Tubaro et al. 2000). Allerdings finden sich auch diverse Studien, in denen die Häufigkeit einer Reoperation deutlich höher angegeben wurde. So berichtet eine große Studie von 1989 in mehreren Ländern nach 8 Jahren Reoperationsraten von mindestens 12 % (Roos et al. 1989). Ähnliche und auch höhere Zahlen finden sich auch bei anderen Autoren (Servadio 1992; Shalev et al. 1999). Eine aktuelle Studie gibt die Reoperationshäufigkeit für Österreich mit 7.4% in einem 8-jährigen Beobachtungszeitraum an (Madersbacher et al. 2005).

Somit ist für die offene Adenomenukleation der Prostata eine geringe Notwendigkeit für Reoperationen in mehreren großen Studien erwiesen, während zum aktuellen Zeitpunkt für die Enukleation mit dem Holmium-Laser keine Langzeit-Studien mit großer Fallzahl vorliegen. Deswegen ist für dieses Verfahren die zu erwartende Häufigkeit noch schwer beurteilbar. Die TUR-P benötigt eine deutlich höhere Anzahl an Reoperationen als die offene Adenomenukleation.

Dies ist unter verschiedenen Aspekten bedeutsam. Zum einen bedeuten die Reoperationen eine erneute Belastung für den Patienten und setzen ihn erneut dem Risiko von Komplikationen aus. Zum anderen erhöht ein Verfahren mit höheren Reoperationsraten die Gesamtkosten der Behandlung.

3.5. Postoperative Mortalität

Es gibt bereits mehrere große Studien, die sich mit der Mortalität nach einer TUR-P und einer offenen Adenomenukleation auseinandergesetzt und diese verglichen haben (Roos et al. 1989; Holman et al. 1999; Madersbacher et al. 2005). In einer mehrere Länder umfassenden Studie von 1989 wurde eine höhere Mortalität von Patienten berichtet, die sich einer TUR-P im Vergleich zu einer offenen Adenomenukleation unterzogen hatten. Dieses Ergebnis war in mehreren Ländern und über verschiedene Zeiträume konsistent (Roos et al. 1989). Spätere Studien bestätigten diesen Unterschied in der Mortalität zwischen diesen beiden Verfahren allerdings nicht (Holman et al. 1999; Madersbacher et al. 2005). Eine Studie fand gegenüber der Normalbevölkerung bei beiden Verfahren langfristig eine erhöhte Überlebenschance. Diese war für die offene Adenomenukleation etwas ausgeprägter als für die TUR-P (Holman et al. 1999).

Dies könnte auch durch einen Aspekt mitbedingt sein, den eine australische Studie untersucht hat. Sie zeigte einen Unterschied in der Inzidenz eines Prostata-Karzinoms nach verschiedenen invasiven Therapie-Ansätzen bei der BPH. Es wurde ein Vergleich zwischen der TUR-P und der offenen Adenomenukleation durchgeführt. So zeigte sich nach beiden Eingriffen gegenüber der Normalbevölkerung eine geringere Häufigkeit von Prostatakarzinomen, wobei die Wahrscheinlichkeit nach einer TUR-P an einem Prostatakarzinom zu erkranken immer noch um über 40% höher angegeben wurde als nach einer offenen Adenomenukleation (Holman et al. 1999). Dies ist wahrscheinlich auf eine umfassendere Gewebsentfernung im Rahmen einer offenen Adenomenukleation zurückzuführen.

Betrachtet man die Wahrscheinlichkeiten eines Herzinfarktes oder Schlaganfalles, so ergibt sich auch hier in den großen Studien ein differierendes Bild. Während in einer Studie Ende der 90er Jahre für Patienten, die sich einer TUR-P unterzogen hatten, ein deutlich erhöhtes relatives Risiko eines dieser Vorkommnisse berichtet wurde, konnte eine landesweite österreichische Studie von 2005 in der Häufigkeit der postoperativen Herzinfarkte keinen relevanten Unterschied aufzeigen (Madersbacher et al. 2005). Ähnliches berichteten auch andere Autoren in den letzten Jahren (Shalev et al. 1999).

Zum Verfahren der Enukleation mit dem Holmium-Laser liegen zur Zeit noch keine Studien vor, die von ihrem Follow-up oder der Fallzahl her eine Beurteilung der Gegebenheiten erlauben.

3.6. Kosten

Gerade in Zeiten, in denen gesundheitsökonomische Aspekte im Gesundheitssystem von immer stärkerer Bedeutung werden, stellt sich die Frage nach den Kosten alternativ vorhandener Therapiemöglichkeiten. In den letzten 20 Jahren gab es mehrere Studien, die sich mit den Behandlungskosten von TUR-P und offener Adenomenukleation im Vergleich beschäftigten (Weis et al. 1993; Semmens et al. 1999; Saha 2002-2003). Dabei ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Eine ältere Studie aus den Vereinigten Staaten kommt zu dem Ergebnis, dass die TUR-P der offenen Adenomenukleation unter dem Kostenaspekt überlegen ist (Weis et al. 1993). Diese Studie betrachtete die Folgekosten allerdings nur in einem Zeitraum von einem Jahr. Damit werden die entstehenden Kosten durch Folgeoperationen, die häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten, nicht voll berücksichtigt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie aus Australien, die die Folgekosten insgesamt unberücksichtigt lässt (Semmens et al. 1999). Aufgrund der niedrigeren Reoperationsrate der offenen Adenomenukleation würde sich das Kostenverhältnis in diesen Studien also langfristig zu Gunsten der offenen Adenomenukleation verschieben.

Eine aktuelle Studie aus Wales, die durch Komplikationen und Reoperationen verursachte Folgekosten mit in die Kostenberechnung einbezieht, kommt dagegen zu dem Ergebnis, dass die offene Adenomenukleation langfristig der TUR-P unter Kostenaspekten deutlich überlegen ist (Saha 2002-2003). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt bereits eine Studie von 1983. Sie berichtet unter Berücksichtigung

der Folgekosten ab dem sechsten postoperativen Jahr von geringeren Gesamtkosten der offenen Adenomenukleation gegenüber der TUR-P (Woodward et al. 1983).

4. Fazit:

Die postoperativen Ergebnisse der Adenomenukleation in unserer Auswertung wie auch in der Literatur sind im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren konkurrenzfähig und insgesamt als hervorragend zu bezeichnen. Bereits kurz nach der Operation sind der Restharn und die Harnflussrate deutlich und statistisch signifikant verbessert. Im Allgemeinen wird in den Industrieländern die offene Adenomenukleation indiziert, wenn es sich um Adenome mit großen Volumina handelt, da sich in diesen Fällen die TUR-P als weniger geeignet erwiesen hat. Der Holmium-Laser hat als neueres Verfahren in Studien ebenfalls gute Ergebnisse erbracht, jedoch ist dieses Verfahren noch mit einigen Schwierigkeiten behaftet. So ist diese Technik relativ schwierig zu erlernen und es braucht bis zur Beherrschung eine ausgeprägte und lange Lernkurve. Des Weiteren ist das Problem der Morcellierung des resezierten Gewebes noch nicht befriedigend gelöst.

Auch wenn unsere Studie durch das alleinige retrospektive Auswerten des zur Verfügung gestellten Aktenmaterials in ihrer Aussagekraft limitiert wurde, lässt sie eindeutig den Schluss zu, dass die offene Adenomenukleation nach wie vor auch im direkten Vergleich mit neueren Verfahren eine hervorragende Technik für Patienten mit großen Prostataadenomen ist und als echte Alternative zu endoskopischen Verfahren weiter angeboten und hierin ausgebildet werden sollte.

Da ein gut ausgebildeter und geübter Urologe die beste Garantie für einen möglichst geringen Blutverlust und minimale Komplikationsraten ist, sollte die suprapubische Adenomenukleation ein fester Bestandteil der Ausbildung an allen Zentren für Prostataerkrankungen und in den urologischen Abteilungen der Krankenhäuser sein. Eine Verkürzung der Liegezeiten ist anzustreben und sollte im Sinne der Fast-Track-Chirurgie auch für die Adenomenukleation realisierbar sein. In Zeiten der DRG-Kostenrechnung erweist sich dieses klassische Operationsverfahren ebenfalls als überlebens- und konkurrenzfähig.

C. Tabellen- und Graphikverzeichnis

Tabellen

Tabelle 1:	Substanzen des Prostatasekretes _____	3
Tabelle 2:	verschiedene Prävalenzen der BPH _____	10
Tabelle 3:	BPH und Lebensgewohnheiten _____	12
Tabelle 4:	Übersicht der Wachstumsfaktoren der Prostata _____	15
Tabelle 5:	Begriffe zur BPH _____	21
Tabelle 6:	Stadieneinteilung nach Alken _____	26
Tabelle 7:	Anzahl der Patienten, die pro Jahr ausgewertet wurden ____	38
Tabelle 8:	Eigenschaften des Patientenkollektivs _____	38
Tabelle 9:	peri- und postoperative Ergebnisse _____	39
Tabelle 10:	statistische Analyse _____	40
Tabelle 11 :	Komplikationen _____	41
Tabelle 12:	Eigenschaften des Patientenkollektivs im Vergleich _____	42
Tabelle 13:	Übersicht der Operationsergebnisse _____	51
Tabelle 14:	maximaler Harnfluss postoperativ _____	54
Tabelle 15:	relative Verbesserung des maximalen Harnflusses _____	54
Tabelle 16:	IPSS im ersten postoperativen Jahr _____	56
Tabelle 17:	Verbesserung des IPSS durch die Therapie _____	56
Tabelle 18:	Komplikationen in der Literatur _____	66

Graphiken

Graphik 1:	Zoneneinteilung der Prostata _____	4
Graphik 2:	Gefäßversorgung der Prostata _____	6
Graphik 3:	Wirkungsvermittlung des Testosterons _____	13
Graphik 4:	International Prostate Symptom Score _____	23

D. Literaturverzeichnis

A

Aarnink RG, De La Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Reproducibility of prostate volume measurements from transrectal ultrasonography by an automated and a manual technique. *Br J Urol.* 1996 a Aug; 78(2): 219-23.

Aarnink RG, de la Rosette JJ, Huynen AL, Giesen RJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Standardized assessment to enhance the diagnostic value of prostate volume; Part I: Morphometry in patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate.* 1996 b Nov; 29(5): 317-26.

Abarbanel J, Kimche D. Combined retropubic prostatectomy and preperitoneal inguinal herniorrhaphy. *J Urol.* 1988; 140: 1442-4.

Abrams PH. Prostatism and prostatectomy: the value of urine flow rate measurement in the preoperative assessment for operation. *J Urol.* 1977 Jan; 117(1): 70-1.

Abrams P: Objective evaluation of bladder outlet obstruction. *Br J Urol.* 1995; 76(Suppl 1): 11–15.

Abrams P, Schafer W, Tammela TL, Barrett DM, Hedlund H, Rollema HJ, Matos-Ferreira A, Nordling J, Bruskewitz R, Andersen JT, Hald T, Miller P, Kirby R, Mustonen S, Cannon A, Jacobsen CA, Gormley GJ, Malice MP, Bach MA. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. *Finasteride Urodynamics Study Group. J Urol.* 1999 May; 161(5): 1513-7.

D'Addessi A, Perilli V, Ranieri R, Sollazzi L, Crea MA, Racioppi M, Alcini A, Alcini E. Haemodynamic changes detected during open prostatectomy and transurethral resection for benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol.* 1999 Jun; 33(3): 176-80.

Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology*. 1995 Nov; 46(5): 631-7.

Anderson KM, Liao S. Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei. *Nature*. 1968 Jul 20; 219(151): 277-9.

Andersson S, Russell DW. Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid 5 alpha-reductases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 May; 87(10): 3640-4.

Andersson S, Berman DM, Jenkins EP, Russell DW. Deletion of steroid 5 alpha-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature*. 1991 Nov 14; 354(6349): 159-61.

Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology*. 2003 Nov; 62(5 Suppl 2): 3-10.

Andersson SO, Rashidkhani B, Karlberg L, Wolk A, Johansson JE. Prevalence of lower urinary tract symptoms in men aged 45-79 years: a population-based study of 40 000 Swedish men. *BJU Int*. 2004 Aug; 94(3): 327-31.

Araki H, Watanabe H, Mishina T, Nakao M. High-risk group for benign prostatic hypertrophy. *Prostate*. 1983; 4: 253-264.

Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL: Natural History of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal Study of Aging, *Urology*. 1991; 35 (Suppl): 4-8.

AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003 Aug; 170(2 Pt 1): 530-47.

Aumüller G. Morphologic and endocrine aspects of prostatic function. *Prostate*. 1983; 4(2): 195-214.

Aumüller G, Seitz J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. *Int Rev Cytol*. 1990; 121: 127-231.

Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Norlen L. Volume determinations of the whole prostate and of adenomas by transrectal ultrasound in patients with clinically benign prostatic hyperplasia: correlation of resected weight, blood loss and duration of operation. *Br J Urol*. 1994 Jun; 73(6): 659-63.

AWMF-Leitlinien-Register 043/035.

B

Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Ramirez EI. The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: relationship to gland volume and age. *J Urol*. 1992 Mar; 147(3 Pt 2): 837-40.

Babinski MA, Chagas MA, Costa WS, Sampaio FJ. Prostatic epithelial and luminal area in the transition zone acini: morphometric analysis in normal and hyperplastic human prostate. *BJU Int*. 2003 Oct; 92(6): 592-6.

Bachmann A, Reich O, Wyler S, Ruszat R, Casella R, Gasser T, Hofstetter A, Sulser T. Die 80-Watt-Kalium-Titanyl-Phosphat-(KTP-)Laservaporisation der Prostata: Technik und 6-Monatsergebnisse nach 70 Eingriffen. *Urologe A* 2004 Okt; 43: 1262-70.

Bachmann A, Ruszat R, Wyler S, Reich O, Seifert HH, Müller A, Sulser T. Photoselective vaporisation of the prostate: the basel experience after 108 procedures. *Eur Urol*. 2005 Jun; 47(6): 798-804.

Badia X, Rodriguez F, Carballido J, et al. Influence of sociodemographic and health status variables on the American Urological Association symptom scores in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2001; 57: 71–77.

Bainborough AR. Squamous metaplasia of prostate following estrogen therapy. *J Urol.* 1952 Jul; 68(1): 329-36.

Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. *Br J Urol.* 1981; 53: 613-616.

Baltaci S, Yagci C, Aksoy H, Elan AH, Gogus O. Determination of transition zone volume by transrectal ultrasound in patients with clinically benign prostatic hyperplasia: agreement with enucleated prostate adenoma weight. *J Urol.* 2000 Jul; 164(1): 72-5.

Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1990 a; 17: 495–507.

Barry MJ. Medical outcomes research and benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1990 b; 3(Suppl): 61–74.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992 a; 148: 1549–1557; discussion 1564.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, Mulley AG Jr, Henderson JV Jr, Wennberg JE. Patient reactions to a program designed to facilitate patient participation in treatment decisions for benign prostatic hyperplasia. *Med Care.* 1995 a Aug; 33(8): 771-82.

Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, et al. Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Outcomes Study Group. *J Urol.* 1995 b; 153: 99–103.

Bartsch G, Rohr H-P. Stereology – a new method to assess normal and pathologic growth in the prostate. In: Jacobi E, Hohenfellner R, editors. Prostate cancer. International perspectives in urology, volume 3. Baltimore: Williams and Wilkins; 1982. p 433-459.

Bartsch G, McConnell JD, Mahler C, Calais Da Silva F, Klocker H, Richard F, et al. "Endocrine treatment of benign prostatic hyperplasia". In Proceedings of the Fifth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. C. Chatelain, L. Denis, K.T. Foo, S. Khoury, and J. McConnell. United Kingdom: Health Publications, Ltd., chapt 11, pp 423-457, 2001.

Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, Begin LR, Elhilali MM. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology. 1994 Jan; 43(1): 44-51; discussion 51-2.

De Bellis A, Ghiandi P, Comerci A, Fiorelli G, Grappone C, Milani S, Salerno R, Marra F, Serio M. Epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor-alpha in human hyperplastic prostate tissue: expression and cellular localization. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Nov; 81(11): 4148-54.

Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol. 1992 Mar; 147(3 Pt 2): 815-6.

Benson 1999: als Kommentar zu: Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? Urology. 1999 Nov; 54(5): 846-52.

Berger AP, Kofler K, Bektic J, Rogatsch H, Steiner H, Bartsch G, Klocker H. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. Prostate. 2003 Sep 15; 57(1): 57-65.

Berges R, Dreikorn K, Hofner K, Jonas U, Laval KU, Madersbacher S, Michel MC, Muschter R, Oelke M, Pientka L, Tschuschke C, Tunn U, Palmtag H, Goepel M, Schalhhauser K, Gockeel-Beining B, Heidenreich A, Rubben H, Schalkerhauser K, Thon W, Thuroff J, Weidner W. Einstufung der Leitlinie nach AWMF. Stufe 2; Arbeitskreis BPH der Deutschen Gesellschaft für Urologie; Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau; BDU; DGU-Leitlinienkommission. Leitlinien der Deutschen Urologen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS) Urologe A. 2003 May; 42(5): 722-38. Epub 2003 Mar 22.

Berry JJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984; 132: 474-479.

Berry SJ, Coffey DS, Strandberg JD, Ewing LL. Effect of age, castration, and testosterone replacement on the development and restoration of canine benign prostatic hyperplasia. Prostate. 1986; 9(3): 295-302.

Blute ML, Tomera KM, Hellerstein DK, McKiel CF Jr, Lynch JH et al. Transurethral microwave thermotherapy for management of benign prostatic hyperplasia: results of the United States Prostatron Cooperative Study. J Urol. 1993 Nov; 150(5 Pt 2): 1591-6.

Boget S, Leriche A, Revol A. Basic fibroblast growth factor and keratinocyte growth factor over-expression in benign prostatic hyperplasia. Farmaco. 2001 May-Jul; 56(5-7): 467-9.

Bosch JL, Hop WC, Niemer AQ, Bangma CH, Kirkels WJ, Schroder FH Parameters of prostate volume and shape in a community based population of men 55 to 74 years old. J Urol. 1994 Nov; 152(5 Pt 1): 1501-5.

Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, Fitzpatrick JM. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2004 Jul; 94(1): 83-8.

Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol*. 1993 Aug; 150(2 Pt 1): 369-73.

Brooks JD: "Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia." In Campbell's Urology, 8th Ed. P. C. Walsh, A. B. Retik, E.D. Vaughan and A. J. Wein (Eds.), W. B. Saunders and Co, p. 41-80, 2002.

Brown CT, Das G, Assessment, Diagnosis and Management of lower urinary tract symptoms in men. *Int J Clin Pract*. 2002; 56(8): 591-603.

Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, Naslund MJ, Perez-Marrero R, Shumaker BP, Oesterling JE. A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1998 May; 159(5): 1588-93; discussion 1593-4.

C

Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol*. 1975 Apr; 47(2): 193-202.

Caine M, Perlberg S. Dynamics of acute retention in prostatic patient and role of adrenergic receptors. *Urology*. 1977 Apr; 9(4): 399-403.

Caine, M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol*. 1986 Jul; 136(1): 1-4.

Caine M, Schuger L. The "capsule" in benign prostatic hypertrophy. *US Department of Health and Human Services* 1987; No. 87-2881: 221.

Castro P, Giri D, Lamb D, Ittmann M. Cellular senescence in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2003 Apr 1; 55(1): 30-8.

Catalona WJ, Richie JP, de Kernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.* 1994 Dec; 152(6 Pt 1): 2031-6.

Chalfin SA, Bradley WE. The etiology of detrusor hyperreflexia in patients with infravesical obstruction. *J Urol.* 1982 May; 127(5): 938-42.

Chang CS, Kokontis J, Liao ST. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. *Science.* 1988 Apr 15; 240(4850): 324-6.

Chang SM, Chung LW. Interaction between prostatic fibroblast and epithelial cells in culture: role of androgen. *Endocrinology.* 1989 Nov; 125(5): 2719-27.

Chapple CR, Crowe R, Gilpin SA, Gosling J, Burnstock G. The innervation of the human prostate gland--the changes associated with benign enlargement. *J Urol.* 1991 Dec; 146(6): 1637-44.

Chapple CR, Issa MM, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1999 Feb; 35(2): 119-28.

Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodriguez R, Sanchez-Cruz JJ, del Rosal-Samaniego JM, Rodero-Carcia P, Rodriguez-Vallejo JM. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *J Urol.* 1998 Mar; 159(3): 878-82.

Chung LW, Matsuura J, Rocco AK, Thompson TC, Miller GJ, Runner MN. Tissue interactions and prostatic growth: a new mouse model for prostatic hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci.* 1984; 438: 394-404.

Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol.* 2003 Mar; 17(2): 103-7.

Clegg EJ. The vascular arrangements within the human prostate gland. *Br J Urol.* 1956 Dec; 28(4): 428-35.

Clements R, Griffiths GJ, Peeling WB, Edwards AM. Transrectal ultrasound in monitoring response to treatment of prostate disease. *Urol Clin North Am.* 1989 Nov; 16(4): 735-40.

Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiol Clin North Am.* 2000 Jan; 38(1): 15-30.

Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Apr; 72(4): 1317-21.

Cohen P, Nunn SE, Peehl DM. Transforming growth factor-beta induces growth inhibition and IGF-binding protein-3 production in prostatic stromal cells: abnormalities in cells cultured from benign prostatic hyperplasia tissues. *J Endocrinol.* 2000 Feb; 164(2): 215-23.

Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers AC, Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate *Br J Urol.* 1993 Apr; 71(4): 445-50.

Colombel M, Vacherot F, Diez SG, Fontaine E, Buttyan R, Chopin D. Zonal variation of apoptosis and proliferation in the normal prostate and in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol.* 1998 Sep; 82(3): 380-5.

Condie JD Jr, Cutherell L, Mian A. Suprapubic prostatectomy for benign prostatic hyperplasia in rural Asia: 200 consecutive cases. *Urology.* 1999 Dec; 54(6): 1012-6.

Cunha GR, Lung B. The importance of stroma in morphogenesis and functional activity of urogenital epithelium *In Vitro.* 1979 Jan; 15(1): 50-71.

Cunha GR, Chung LW, Shannon JM, Reese BA. Stromal-epithelial interactions in sex differentiation. *Biol Reprod.* 1980 Feb; 22(1): 19-42.

Cunha GR, Chung LW, Shannon JM, Taguchi O, Fujii H. Hormone-induced morphogenesis and growth: role of mesenchymal-epithelial interactions. *Recent Prog Horm Res.* 1983; 39: 559-98.

Cunha GR, Cooke PS, Kurita T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Arch Histol Cytol.* 2004 Dec; 67(5): 417-34.

D

Dahlstrand C, Walden M, Geirsson G, Pettersson S. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up. *Br J Urol.* 1995 Nov; 76(5): 614-8.

Dalton DP, Lee C, Huprikar S, Chmiel JS, Grayhack JT. Non-androgenic role of testis in enhancing ventral prostate growth in rats. *Prostate.* 1990; 16(3): 225-33.

Daniell HW. Larger prostatic adenomas in obese men with no associated increase in obstructive uropathy. *J Urol* 1993a; 149: 315–317.

Darras FS, Lee C, Huprikar S, Rademaker AW, Grayhack JT. Evidence for a non-androgenic role of testis and epididymis in androgen-supported growth of the rat ventral prostate. *J Urol.* 1992 Aug; 148(2 Pt 1): 432-40.

Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology.* 1999 Nov; 54(5): 846-52.

Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 1999; 36(1): 1-13.

Donjacour AA, Rosales A, Higgins SJ, Cunha GR. Characterization of antibodies to androgen-dependent secretory proteins of the mouse dorsolateral prostate. *Endocrinology*. 1990 Mar; 126(3): 1343-54.

Donjacour AA, Cunha GR. Stromal regulation of epithelial function. *Cancer Treat Res*. 1991; 53: 335-64.

Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, De La Rosette JJ, Kondo A. The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol*. 1996 Apr; 77(4): 554-62.

Dull P, Reagan RW Jr, Bahnson RR. Managing benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician*. 2002 Jul 1; 66(1): 77-84.

E

Ekman P. Maximum efficacy of finasteride is obtained within 6 months and maintained over 6 years. Follow-up of the Scandinavian Open-Extension Study. The Scandinavian Finasteride Study Group. *Eur Urol*. 1998; 33(3): 312-7.

Elbadawi A. Functional anatomy of the organs of micturition. *Urol Clin North Am*. 1996 May; 23(2): 177-210.

Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VI. Validation and update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies. *J Urol*. 1997 May; 157(5): 1802-13.

F

Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H. Differential expression of the estrogen receptor beta (ERbeta) in human prostate tissue, premalignant changes, and in primary, metastatic, and recurrent prostatic adenocarcinoma. *Prostate*. 2003 Feb 1; 54(2): 79-87.

Foresman, W. H. and Messing, E. M. Bladder cancer: natural history, tumor markers, and early detection strategies. *Semin Surg Oncol.* 13: 299, 1997.

Foster CS. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl.* 2000; 9: 4-14.

Freyer PJ. One thousand cases of total enucleation of the prostate for radical cure of enlargement of that organ. *Br Med J.* 1912; 2: 868.

Frick J. Pathophysiologie der benignen Prostatahyperplasie. *Wien Med Wochenschr.* 1996; 146(8): 158-60.

G

Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med.* 1974; 291: 215.

Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet.* 1991 Aug 24; 338(8765): 469-71.

Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU Int.* 2002 Nov; 90(7): 649-54.

Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD, Malcolm AR, Fraundorfer MR. The use of the holmium laser in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Endourol.* 1996 Oct; 10(5): 459-61.

Gilling 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 Nov; 162(5): 1640-4.

Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate for glands larger than 100 g: an endourologic alternative to open prostatectomy. *J Endourol.* 2000 Aug; 14(6): 529-31.

Giri D, Ropiquet F, Ittmann M. FGF9 is an autocrine and paracrine prostatic growth factor expressed by prostatic stromal cells. *J Cell Physiol.* 1999 Jul; 180(1): 53-60.

Girman CJ, Panser LA, Chute CG, et al. Natural history of prostatism: Urinary flow rates in a community-based study. *J Urol.* 1993; 150: 887–892.

Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA, Lieber MM. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol.* 1995 May; 153(5): 1510-5.

Gleason DM, Bottaccini MR, Drach GW, et al. Urinary flow velocity as an index of male voiding function. *J Urol.* 1982; 128.

Glenski WJ, Malek RS, Myrtle JF, Oesterling JE. Sustained, substantially increased concentration of prostate-specific antigen in the absence of prostatic malignant disease: an unusual clinical scenario. *Mayo Clin Proc.* 1992 Mar; 67(3): 249-52.

Glynn RJ, Champion EW, Bouchard GR, Silbert JE. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the normative aging study. *Am J Epidemiol.* 1985; 121: 78–90.

Golomb J, Lindner A, Siegel Y, Korczak D: Variability and circadian changes in home uroflowmetry in patients with benign prostatic hyperplasia compared to normal controls. *J Urol.* 1992; 147: 1044–1047.

Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz, RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med,* 327: 1185, 1992.

Gosling JA, Dixon JS. Structure of trabeculated detrusor smooth muscle in cases of prostatic hypertrophy. *Urol Int.* 1980; 35: 351–355.

Gosling JA. Autonomic innervation of the prostate. In Hinman F Jr (ed): “Benign Prostatic Hypertrophy“, New York: Springer-Verlag 1983: 349 – 360.

Grayhack JT. Changes with aging in human seminal vesicle fluid fructose concentration and seminal vesicle weight. *J Urol.* 1961 Jul; 86: 142-8.

Grayhack JT, Lee C, Brand W. The effect of testicular irradiation on established BPH in the dog: evidence of a non-steroidal testicular factor for BPH maintenance. *J Urol.* 1985 Dec; 134(6): 1276.

Gregory H, Willshire IR, Kavanagh JP, Blacklock NJ, Chowdury S, Richards RC. Urogastrone-epidermal growth factor concentrations in prostatic fluid of normal individuals and patients with benign prostatic hypertrophy. *Clin Sci (Lond).* 1986 Apr; 70(4): 359-63.

H

Hai MA, Malek RS. Photoselective vaporization of the prostate: initial experience with a new 80 W KTP laser for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Endourol.* 2003 Mar; 17(2): 93-6.

Hammarsten J, Lindqvist K, Sunzel H. Urethral strictures following transurethral resection of the prostate. The role of the catheter. *Br J Urol.* 1989 Apr; 63(4): 397-400.

Hammarsten J, Lindqvist K. Suprapubic catheter following transurethral resection of the prostate: a way to decrease the number of urethral strictures and improve the outcome of operations. *J Urol.* 1992 Mar; 147(3): 648-51; discussion 651-2.

Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Press.* 1999; 8: 29-36.

Hansen BJ, Flyger H, Brasso K, Schou J, Nordling J, Thorup Andersen J, Mortensen S, Meyhoff HH, Walter S, Hald T. Validation of the self-administered Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1) system for use in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol.* 1995 Oct; 76(4): 451-8.

Hayward SW, Baskin LS, Haughney PC, Foster BA, Cunha AR, Dahiya R, Prins GS, Cunha GR. Stromal development in the ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle of the rat. *Acta Anat (Basel)*. 1996; 155(2): 94-103.

Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. *Radiol Clin North Am*. 2000 Jan; 38(1): 1-14.

HCFA. Health Care Financing Administration: BESS Data. Washinton, D.C., 1999.

Hendriks AJ, van Helvoort-van Dommelen CA, van Dijk MA, Reintjes AG, Debruyne FM. Ultrasonic determination of prostatic volume: a cadaver study. *Urology*. 1989 Sep; 34(3): 23-5.

Hendriks AJ, Wijkstra H, Maes RM, Laduc R, Ellens RA, Semmelink HJ, Doesburg WH, Debruyne FM. Audex Medical, a new system for digital processing and analysis of ultrasonographic images of the prostate. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1991; 137: 95-100.

Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, Terris M, Naslund M. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol*. 2004 Jun; 171(6 Pt 1): 2336-40.

Hinman F Jr. Capsular influence on benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1986 Oct; 28(4): 347-50.

Hiramatsu M, Kashimata M, Minami N, Sato A, Murayama M, Minami N. Androgenic regulation of epidermal growth factor in the mouse ventral prostate. *Biochem Int*. 1988 Aug; 17(2): 311.

Hirata Y, Uchihashi M, Hazama M, Fujita T. Epidermal growth factor in human seminal plasma. *Horm Metab Res*. 1987 Jan; 19(1): 35.

Hochreiter WW, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. Holmium laser enucleation of the prostate combined with electrocautery resection: the mushroom technique. *J Urol.* 2002 Oct; 168(4 Pt 1): 1470-4.

Hofer DR, Sherwood ER, Bromberg WD, Mendelsohn J, Lee C, Kozlowski JM. Autonomous growth of androgen-independent human prostatic carcinoma cells: role of transforming growth factor alpha. *Cancer Res.* 1991 Jun 1; 51(11): 2780-5.

Hofstetter A. Interstitielle Thermokoagulation (ITK) von Prostatatumoren. *Lasermedizin* 1991; 7: 179-180.

Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB, Rouse IL, Bass AJ. Mortality and prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 1999 Jul; 84(1): 37-42.

Holtgrewe HL. Surgical management of benign prostatic hyperplasia in 2001 – a pause for thought. *J Urol* 2001; 166: 177.

Holtgrewe HL, Valk WL. Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: a study of 2,015 cases. *J Urol.* 1962 Mar; 87: 450-9.

Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, et al. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Australia using the international prostate symptom score. *Int J Urol.* 1997; 4: 40–46.

Hong JH, Song C, Shin Y, Kim H, Cho SP, Kim WJ, Ahn H. Estrogen induction of smooth muscle differentiation of human prostatic stromal cells is mediated by transforming growth factor-beta. *J Urol.* 2004 May; 171(5): 1965-9.

Huang X, Lee C. Regulation of stromal proliferation, growth arrest, differentiation and apoptosis in benign prostatic hyperplasia by TGF-beta. *Front Biosci.* 2003 Sep 01; 8: 740-9.

Hunter DJ, McKee CM, Black NA, Sanderson CF: Urinary symptoms: Prevalence and severity in British men aged 55 and over. *J Epidemiol Community Health*. 1994; 48: 569–575.

I

van Iersel MP, Witjes WP, de la Rosette JJ, Oosterhof GO. Prostate-specific antigen density: correlation with histological diagnosis of prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Br J Urol*. 1995 Jul; 76(1): 47-53.

Imamov O, Morani A, Shim GJ, Omoto Y, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptor-Beta regulates epithelial cell differentiation in the mouse ventral prostate. *Horm Res*. 2004; 62 Suppl 3: 115.

Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Dec 30; 198(1-2): 51.

Irani J, Brown CT, van der Meulen J, Emberton M. A review of guidelines on benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: are all guidelines the same? *BJU Int*. 2003 Dec; 92(9): 937-42.

Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate*. 1984; 5(5): 545-57.

Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 1990; 3 (Suppl): 1-7.

J

Jensen KM-E, Bruskewitz RC, Iversen P, Madsen PO. Spontaneous uroflowmetry in prostatism. *Urology*. 1984; 24: 403–409.

K

Kakizaki H, Matsuura S, Mitsui T, Ameda K, Tanaka H, Koyanagi T. Questionnaire analysis on sex difference in lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2002 Jan; 59(1): 58-62.

Keijzers GB, Francisca EA, D'Ancona FC, Kiemeneij LA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Long-term results of lower energy transurethral microwave thermotherapy. *J Urol*. 1998 Jun; 159(6): 1966-72; discussion 1972-3.

Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*. 2000; 56: 3-6.

Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am*. 1997 May; 24(2): 293-7.

Kroes R, Teppema JS. Development and restitution of squamous metaplasia in the calf prostate after a single estrogen treatment. An electron microscopic study. *Exp Mol Pathol*. 1972 Jun; 16(3): 286-301.

Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol*. 2002; 168: 1465-9.

Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai S. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate compared with transvesical open prostatectomy: 18-month follow-up of a randomized trial. *J Endourol*. 2004 Mar; 18(2): 189-91.

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 b Sep; 172(3): 1012-6.

Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol*. 1996 Jul; 27(7): 668-75.

L

Lagiou P, Wu J, Trichopoulou A, Hsieh CC, Adami HO, Trichopoulos D. Diet and benign prostatic hyperplasia: a study in Greece. *Urology*. 1999 Aug; 54(2): 284-90.

Larson TR, Blute ML, Bruskewitz RC, Mayer RD, Ugarte RR, Utz WJ. A high-efficiency microwave thermoablation system for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, sham-controlled, prospective, double-blind, multicenter clinical trial. *Urology*. 1998 May; 51(5): 731-42.

Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004 Nov; 172(5 Pt 1): 1784-91.

Lentz HC Jr, Mebust WK, Foret JD, Melchior J. Urethral strictures following transurethral prostatectomy: review of 2,223 resections. *J Urol*. 1977 Feb; 117(2): 194-6.

Lepor H. Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1989 Jun; 141(6): 1283-9.

Lepor H, Rigaud G. The efficacy of transurethral resection of the prostate in men with moderate symptoms of prostatism. *J Urol*. 1990 Mar; 143(3): 533-7.

Lepor H, Laddu A. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: the United States experience. *Br J Urol*. 1992 Nov; 70 Suppl 1: 2-9.

Lepor H. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population. *Br J Urol*. 1998 a, Mar; 81 Suppl 1: 29-33.

Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol*. 1998 Oct; 160(4): 1358-67.

Leriche A. Mécanisme des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Pathophysiologie et symptômes, in : Prostate et Alpha-bloquants. Amsterdam, Excerpta Medica. 1989, pp 76-98.

Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, Kato K, Wein AJ. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology, and pharmacology of the bladder. Prostate Suppl. 1990; 3: 9-26.

Levin RM, Monson FC, Haugaard N, et al. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. Urol Clin North Am. 1995; 22: 262–283.

Levine AC, Wang JP, Ren M, Eliashvili E, Russell DW, Kirschenbaum A. Immunohistochemical localization of steroid 5 alpha-reductase 2 in the human male fetal reproductive tract and adult prostate. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Jan; 81(1): 384-9.

Lewis DC, Burgess NA, Hudd C, Matthews PN. Open or transurethral surgery for the large prostate gland. Br J Urol. 1992 Jun; 69(6): 598-602.

Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. J Clin Invest. 1987 Aug; 80(2): 281-5.

Lilja H, Abrahamsson PA, Lundwall A. Semenogelin, the predominant protein in human semen. Primary structure and identification of closely related proteins in the male accessory sex glands and on the spermatozoa. J Biol Chem. 1989 Jan 25; 264(3): 1894-900.

Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, Badalament R, Babaian R. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cancer. 1994 Dec 15; 74(12): 3146-58.

Littrup PJ, Williams CR, Eggin TK, Kane RA. Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening. Part II. Accuracy of in vitro and in vivo techniques. *Radiology*. 1991 Apr; 179(1): 49-53.

Lloyd SN, Collins GN, McKelvie GB, Hehir M, Rogers AC. Predicted and actual change in serum PSA following prostatectomy for BPH. *Urology*. 1994 Apr; 43(4): 472-9.

Logie J, Clifford GM, Farmer RD. Incidence, prevalence and management of lower urinary tract symptoms in men in the UK. *BJU Int*. 2005 Mar; 95(4): 557-62.

Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat* 13: 299-349, 1912.

Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science*. 1988 Apr 15; 240(4850): 327-30.

Luo J, Dunn T, Ewing C, Sauvageot J, Chen Y, Trent J, Isaacs W. Gene expression signature of benign prostatic hyperplasia revealed by cDNA microarray analysis. *Prostate*. 2002 May 15; 51(3): 189-200.

Luttwak Z, Lask D, Abarbanel J, Manes A, Paz A, Mukamel E. Transvesical prostatectomy in elderly patients. *J Urol*. 1997 Jun; 157(6): 2210-1.

Lytton B, Emery JM, Harvard BM; The incidence of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1968; 99: 639-645.

M

Macfarlane GJ, Sagnier PP, Richard F, Teillac P, Botto H, Boyle P. Determinants of treatment-seeking behaviour for urinary symptoms in older men. *Br J Urol*. 1995 Dec; 76(6): 714-8.

Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int.* 1999 Feb; 83(3): 227-37.

Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, Rohlich M, Stancik I, Willinger M, Schatzl G. Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol.* 2005 Apr; 47(4): 499-504. Epub 2005 Jan 23.

Madsen FA, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995 May; 22(2): 291-8.

Maeda H, Arai Y, Ishitoya S, Okubo K, Aoki Y, Okada T. Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1997 Dec; 158(6): 2193-6.

Manieri C, Carter SS, Romano G, Trucchi A, Valenti M, Tubaro A. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol.* 1998; 159: 761-5.

Mann T, Lutwak-Mann C. Evaluation of the functional state of male accessory glands by the analysis of seminal plasma. *Andrologia.* 1976; 8(3): 237-42.

McConnell JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl.* 1991; 12: 356-363.

McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline. No. 8. (AHCPR publication No. 94-0582.) Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.

McKeehan WL, Adams PS, Rosser MP. Direct mitogenic effects of insulin, epidermal growth factor, glucocorticoid, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgen, on normal rat prostate epithelial cells in serum-free, primary cell culture. *Cancer Res.* 1984 May; 44(5): 1998-2010.

McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol.* 1972 Jun; 107(6): 1008-16.

McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 1978; 15: 340.

McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology.* 1981 Mar; 17(Suppl 3): 11-6.

McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988 a Aug; 12(8): 619-33.

McNeal JE. Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR.* 1988 b Oct; 9(5): 329-34.

McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am.* 1990; 17: 477.

McVary KT, McKenna KE, Lee C. Prostate innervation. *Prostate Suppl.* 1998; 8: 2-13.

Mearini E, Marzi M, Mearini L, Zucchi A, Porena M. Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy. *Eur Urol.* 1998 Dec; 34(6): 480-5.

Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol.* 1989 Feb; 141(2): 243-7.

Melchior J, Valk WL, Foret JD, Mebust WK. Transurethral prostatectomy: computerized analysis of 2,223 consecutive cases. *J Urol.* 1974 Nov; 112(5): 634-42.

van Melick HH, van Venrooij GE, Boon TA. Long-term follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy, and electrovaporization. *Urology.* 2003 Dec; 62(6): 1029-34.

Menninger M, Hofstetter A. Korrekte Nomenklatur, Symptomsore, Labor und Ultraschall. Ihr Handwerkszeug für die Diagnostik des BP(H)-Syndroms. *MMW Fortschr Med.* 2002 Apr 18; 144(16): 28-32.

Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE, Wehbie JM. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol.* 137: 919, 1987.

Meyhoff HH, Nordling J, Hald T. Clinical evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol.* 1984; 18(3): 201-9.

Miller GJ, Runner MN, Chung LW. Tissue interactions and prostatic growth: II. Morphological and biochemical characterization of adult mouse prostatic hyperplasia induced by fetal urogenital sinus implants. *Prostate.* 1985; 6(3): 241-53.

Millin T. *Retropubic Urinary Surgery.* Edinburgh, E & S Livingstone, 1947.

Milonas D, Trumbeckas D, Juska P. The importance of prostatic measuring by transrectal ultrasound in surgical management of patients with clinically benign prostatic hyperplasia. *Medicina (Kaunas).* 2003; 39(9): 860-6.

Miyazaki Y, Yamaguchi A, Hara S. The value of transrectal ultrasonography in preoperative assessment for transurethral prostatectomy. *J Urol.* 1983 Jan; 129(1): 48-50.

Mohr DN, Offord KP, Melton LJ. Isolated asymptomatic microhematuria: a cross-sectional analysis of test-positive and test-negative patients. *J Gen Intern Med.* 2: 318, 1987.

Moody JA, Lingeman JE. Holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: comparison to open prostatectomy. *J Urol.* 2001 Feb; 165(2): 459-62.

Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Consonni P, Matozzo V, Barbieri L, Rigatti P. Long-term clinical reliability of transurethral and open prostatectomy for benign prostatic obstruction: a term of comparison for nonsurgical procedures. *Eur Urol.* 1993; 23(2): 262-6.

Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, Valenti S, Vavassori I, Rigatti P. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004 Nov; 172(5 Pt 1): 1926-9.

Mori H, Maki M, Oishi K, Jaye M, Igarashi K, Yoshida O, Hatanaka M. Increased expression of genes for basic fibroblast growth factor and transforming growth factor type beta 2 in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1990; 16(1): 71-80.

Muschter R, Hofstetter A. Technique and results of interstitial laser coagulation. *World J Urol.* 1995; 13(2): 109-14.

N

Nanninga JB, O'Connor VJ. Suprapubic prostatectomy: a 28 year review, 1942-1970. *Int Urol Nephrol.* 1972; 4(4): 377-82.

Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG, De Marzo AM. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol.* 2003 Sep; 163(3): 923-33.

Neal DE, Ramsden PD, Sharples L, Smith A, Powell PH, Styles RA, Webb RJ. Outcome of elective prostatectomy. *BMJ*. 1989 Sep 23; 299(6702): 762-7.

Neal DE. Prostatectomy – an open or closed case. *Br J Urol*. 1990; 66: 449-54.

Netto NR, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urol*. 1999; 53: 314-316.

Newbold RR, McLachlan JA. Neoplastic and nonneoplastic lesions in male reproductive organs following perinatal exposure to hormones and related substances. In Mori T, Nagasawa H (eds): *Toxicity of Hormones in Perinatal Life*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1988, pp89-110.

Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ*. 1996 Nov 1; 155(9): 1251-9.

de Nunzio C, Franco G, Rocchegiani A, Iori F, Leonardo C, Laurenti C. The evolution of detrusor overactivity after watchful waiting, medical therapy and surgery in patients with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2003 Feb; 169(2): 535-9.

Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. "Prostate-related symptoms" in Canadian men 50 years of age or older: Prevalence and relationships among symptoms. *Br J Urol*. 1994; 74: 542–550.

O

Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993 Aug 18; 270(7): 860-4.

Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *J Urol*. 1995 Apr; 153(4): 1160-3.

Oesterling JE. Using prostate-specific antigen to eliminate unnecessary diagnostic tests: significant worldwide economic implications. *Urology*. 1995 Sep; 46(3 Suppl A): 26-33.

Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia: a review of its histogenesis and natural history. *Prostate Suppl*. 1996; 6: 67-73.

Ohnishi K, Watanabe H, Ohe H. Development of benign prostatic hypertrophy estimated from ultrasonic measurement with long-term follow up. *Tohoku J Exp Med*. 1987 Jan; 151(1): 51-6.

Owman C, Sjeostrand NO. Short adrenergic neurons and catecholamine-containing cells in vas deferens and accessory male genital glands of different mammals. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1965 Apr 8; 66: 300-20.

P

Park Y-C, Sugiyama T, Kaneko S, and Kurita T. Sympathetic contribution to bladder outlet obstruction: quantitative analysis of tissue catecholamine content. *Neurourol Neurodyn*. 5: 573-577, 1986.

Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*. 1990 Apr; 143(4): 747-52.

Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, Horton R, Walsh PC. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1991 Feb; 145(2): 405-9.

Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*. 1994 Nov; 152 (5 Pt 1): 1358 – 68.

Pelletier G. Effects of estradiol on prostate epithelial cells in the castrated rat. *J Histochem Cytochem*. 2002 Nov; 50(11): 1517-24.

Pickard R, Emberton M, Neal DE. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. *Br J Urol*. 1998 May; 81(5): 712-20.

Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 1999 Jan 15; 149(2): 106-15.

Pollan MC, Benghuzzi HA, Tucci M. Growth factor expression in early stages of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens. *Biomed Sci Instrum*. 2003; 39: 329-34.

Polnaszek N, Kwabi-Addo B, Wang J, Ittmann M. FGF17 is an autocrine prostatic epithelial growth factor and is upregulated in benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2004 Jun 15; 60(1): 18-24.

Prakash K, Pirozzi G, Elashoff M, Munger W, Waga I, Dhir R, Kakehi Y, Getzenberg RH. Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: molecular differentiation by using microarrays. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 28; 99(11): 7598-603.

Price H, McNeal JE, Stamey TA. Evolving patterns of tissue composition in benign prostatic hyperplasia as a function of specimen size. *Hum Pathol*. 1990 Jun; 21(6): 578-85.

R

Reich O , Bachmann A, Schneede P, Zaak D, Sulser T, Hofstetter A. Experimental comparison of high power (80 W) potassium titanyl phosphate laser vaporization and transurethral resection of the prostate. *J Urol.* 2004 Jun; 171:2502-4.

Reich O, Bachmann A, Siebels M, Hofstetter A, Stief CG, Sulser T. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. *J Urol.* 2005 Jan; 173: 158-60.

Resnick M, Ackerman R, Bosch J, Cidre J, Foo K, Frand I. Fifth International Consultation on BPH. In: Chatelain C, Denis L, Foo S, Khoury S, McConnell J (eds). *Benign Prostatic Hyperplasia.* Plymbridge Distributions, 2000, pp. 169-188.

Reuter HJ, Reuter M. 20 Jahre Prostataoperationen. Senkung der Komplikationsrate durch eine neue Konzeption von TUR, Kryochirurgie und chirurgischer Operation. *Zeitschr Urol Nephrol* 1980; 4: 279-90.

Rietbergen JB, Kranse R, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Bangma CH, Kirkels WJ, Schroder FH. Comparison of prostate-specific antigen corrected for total prostate volume and transition zone volume in a population-based screening study. *Urology.* 1998 Aug; 52(2): 237-46.

Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, et al. Natural history of prostatism: Worry and embarrassment from urinary symptoms and health care-seeking behavior. *Urology.* 1994; 43: 621–628.

Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, Hanson KA, Collins GN, Sech SM et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology.* 49: 548, 1997.

Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC, Naslund MJ, Oesterling JE, Perez-Marrero R, Shumaker BP, Narayan P. Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter U.S. study. *Urology.* 1998 Mar; 51(3): 415-21.

Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology*. 54: 662, 1999.

Roehrborn CG, McConnell JD, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol*. 163: 13, 2000.

Rohr HP, Bartsch G. Stereological analysis. An approach to the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. In : Hinman F, editor. *Benign prostatic hypertrophy*. Berlin: Springer-Verlag: 1983 p 112-129.

Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, Fisher ES, McPherson K, Andersen TF, Cohen MM, Ramsey E. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1989 Apr 27; 320 (17): 1120-4.

Ropiquet F, Giri D, Lamb DJ, Ittmann M. FGF7 and FGF2 are increased in benign prostatic hyperplasia and are associated with increased proliferation. *J Urol*. 1999 Aug; 162(2): 595-9.

Rosario DJ, Woo H, Potts KL, Cutinha PE, Hastie KJ, Chapple CR Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. *Br J Urol*. 1997 Oct; 80(4): 579-86.

S

vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Dhar MD, Ganjam VK, Parmigiani S, Welshons WV. Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 4; 94(5): 2056-61.

Sagnier PP, MacFarlane G, Teillac P, Botto H, Richard F, Boyle P. Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. *J Urol*. 1995 Mar; 153(3 Pt 1): 669-73.

Saha SK. Transcervical prostatectomy in perspective. *Scand J Urol Nephrol*. 1992; 26(4): 339-43.

Saha SK. Quality and cost between transcervical and transurethral prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2002-2003; 34(4): 515-8.

Sandhu JS, Ng C, Vanderbrink BA, Egan C, Kaplan SA, Te AE. High power potassium-titanyl-phosphate photoselective laser vaporization of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia in men with large prostates. *Urology*. 2004 Dec; 64(6): 1155-9.

Sar M, Lubahn DB, French FS, Wilson EM. Immunohistochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissues. *Endocrinology*. 1990 Dec; 127(6): 3180-6.

Scattoni V, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Brausi M, Calori G, Freschi M, Rigatti P. Percent of free serum prostate-specific antigen and histological findings in patients undergoing open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1999 Dec; 36(6): 621-30.

Schalken JA, van Leenders G. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology*. 2003 Nov; 62(5 Suppl 1): 11-20.

Schwinn DA. Adrenergic receptors: Unique localization in human tissues. *Adv Pharmacol*. 1994; 31: 333-341.

Sciarra A, D'Eramo G, Casale P, Loreto A, Buscarini M, Di Nicola S, Seccareccia F, Di Silverio F. Relationship among symptom score, prostate volume, and urinary flow rates in 543 patients with and without benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1998 Feb 1; 34(2): 121-8; discussion 129.

Scott FB, Cardus D, Quesada EM, et al. Uroflowmetry before and after prostatectomy: II. *South Med J* 1967; 60: 948–952.

Sech S, Montoya J, Girman CJ, Rhodes T, Roehrborn CG. Interexaminer reliability of transrectal ultrasound for estimating prostate volume. *J Urol*. 2001 Jul; 166(1): 125-9.

Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am*. 1999; 26: 821.

Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer *Br J Urol*. 1994 May; 73(5): 538-43.

Semmens JB, Wisniewski ZS, Bass AJ, Holman CD, Rouse IL. Trends in repeat prostatectomy after surgery for benign prostate disease: application of record linkage to healthcare outcomes. *BJU Int*. 1999 Dec; 84(9): 972-5.

Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, Curto G, Lo Bianco A, Pirritano D, Melloni D, Orestano F, Motta M, Pavone-Macaluso M. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: A contemporary series of 1800 interventions. *Urology* 2002; 60: 623-7.

Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, Curto G, Pirritano D, Lo Bianco A, Melloni D, Orestano F, Motta M, Pavone-Macaluso M. Management of symptomatic benign prostatic hyperplasia in southern Italy: a retrospective analysis of the Sicilian-Calabrian Society of Urology (SSCU) of 32,000 patients. *Urol Int*. 2003; 71(1): 16-21.

Servadio C. Is open prostatectomy really obsolete? *Urology*. 1992; 40: 419-21.

Shalev M, Richter S, Kessler O, Shpitz B, Fredman B, Nissenkorn I. Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1999 Feb; 161(2): 491.

Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate*. 1992 a; 21(4): 297-307.

Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immuno-enzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol*. 1992 b; 147: 1167.

Sherwood ER, Fong CJ, Lee C, Kozlowski JM. Basic fibroblast growth factor: a potential mediator of stromal growth in the human prostate. *Endocrinology*. 1992 May; 130(5): 2955-63.

Shoukry I, Susset JG, Elhilali MM, Dutartre D. Role of uroflowmetry in the assessment of lower urinary tract obstruction in adult males. *Br J Urol*. 1975 Oct; 47(5): 559-66.

Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, Guileyardo JM, McConnell JD, Russell DW. Cell type specific expression of steroid 5 alpha-reductase 2. *J Urol*. 1994 Aug; 152(2 Pt 1): 438-42.

Di Silverio F, Sciarra A, D'Eramo G, Casale P, Loreto A, Seccareccia F. Relationship among age, prostate-specific antigen, and prostate volume in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and in different groups of men with and without benign and malignant prostate diseases. *Prostate*. 1998 Jun 15; 36(1): 1-7.

Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol*. 1979; 122: 665-668.

Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. *J Urol*. 1980 Feb; 123(2): 208-10.

Sofer M, Vilos GA, Borg P, Zheng W, Denstedt JD. Stray radiofrequency current as a cause of urethral strictures after transurethral resection of the prostate. *J Endourol*. 2001 Mar; 15(2): 221-5.

Soygur T, Kupeli B, Aydos K, et al. Effect of obesity on prostatic hyperplasia: Its relation to sex steroid levels. *Int Urol Nephrol*. 1996; 28: 55–59.

Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In Walsh BC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): *Campbell's Urology*, ed 6, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 1159-1221.

Stamey TA, Warrington JA, Caldwell MC, Chen Z, Fan Z, Mahadevappa M, McNeal JE, Nolley R, Zhang Z. Molecular genetic profiling of Gleason grade 4/5 prostate cancers compared to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2001 Dec; 166(6): 2171-7.

Stamey TA, Caldwell MC, Fan Z, Zhang Z, McNeal JE, Nolley R, Chen Z, Mahadevappa M, Warrington JA. Genetic profiling of Gleason grade 4/5 prostate cancer: which is the best prostatic control tissue? *J Urol*. 2003 Dec; 170(6 Pt 1): 2263-8.

Steiner MS. Role of peptide growth factors in the prostate: a review. *Urology*. 1993 Jul; 42(1): 99-110.

Story MT, Hopp KA, Molter M, Meier DA. Characteristics of FGF-receptors expressed by stromal and epithelial cells cultured from normal and hyperplastic prostates. *Growth Factors*. 1994; 10(4): 269-80.

Su L, Guess HA, Girman CJ, et al. Adverse effects of medications on urinary symptoms and flow rate: A community-based study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 483–487.

Sugimura Y, Cunha GR, Donjacour AA. Morphological and histological study of castration-induced degeneration and androgen-induced regeneration in the mouse prostate. *Biol Reprod*. 1986 Jun; 34(5): 973-83.

Sulser T, Reich O, Wyler S, Ruszat R, Casella R, Hofstetter A, Bachmann A. Photoselective KTP laser vaporization of the prostate: first experiences with 65 procedures. *J Endourol.* 2004 Dec; 18: 976-81.

Sung DJ, Cho SB, Kim YH, Oh YW, Lee NJ, Kim JH, Chung KB, Moon du G. Comparison of prostate-specific antigen adjusted for transition zone volume versus prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer by transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2004 May; 23(5): 615-22.

Sutkowski DM, Fong CJ, Sensibar JA, Rademaker AW, Sherwood ER, Kozlowski JM, Lee C. Interaction of epidermal growth factor and transforming growth factor beta in human prostatic epithelial cells in culture. *Prostate.* 1992; 21(2): 133-43.

Sutkowski DM, Kasjanski RZ, Sensibar JA, Ney KG, Lim DJ, Kozlowski JM, Lee C, Grayhack JT. Effect of spermatocele fluid on growth of human prostatic cells in culture. *J Androl.* 1993 Jul-Aug; 14(4): 233-9.

Suzuki S, Platz EA, Kawachi I, Willett WC, Giovannucci E. Intakes of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Nutr.* 2002 Apr; 75(4): 689-97.

T

Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, Frampton C, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol.* 2003 Oct; 170(4 Pt 1): 1270-4.

Tang W, Zheng SB, Zhang JH. Effects of androgen and estrogen on the expressions of basic fibroblast growth factor, transforming growth factor and smoothelin. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2002 Jan; 22(1): 13-6.

Tauber PF, Zaneveld LJ, Propping D, Schumacher GF. Components of human split ejaculates. I. Spermatozoa, fructose, immunoglobulins, albumin, lactoferrin, transferrin and other plasma proteins. *J Reprod Fertil.* 1975 May; 43(2): 249-67.

Tauber PF, Zaneveld LJ, Propping D, Schumacher GF. Components of human split ejaculates. II. Enzymes and proteinase inhibitors. *J Reprod Fertil.* 1976 Jan; 46(1): 165-71.

Tchetgen MB, Oesterling JE. The role of prostate-specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995 May; 22(2): 333-44.

Te AE, Malloy TR, Stein BS, Ulschaker JC, Nseyo UO, Hai MA, Malik RS. Photoselective vaporisation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 12-month results from the first united states multicenter prospective trial. *J Urol* 2004; 172: 1404-8.

Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol.* 1991 May; 145(5): 984-7.

Terris MK, Afzal N, Kabalin JN. Correlation of transrectal ultrasound measurements of prostate and transition zone size with symptom score, bother score, urinary flow rate, and post-void residual volume. *Urology.* 1998 Sep; 52(3): 462-6.

Trachtenberg J, Hicks LL, Walsh PC. Androgen- and estrogen-receptor content in spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J Clin Invest.* 1980 May; 65(5): 1051-9.

Tsang KK, Garraway WM. Impact of benign prostatic hyperplasia on general well-being of men. *Prostate.* 1993; 23: 1-7.

Tsukamoto T, Masumori N. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 1997 May; 4(3): 233-46.

Tubaro A, Vicentini C, Renzetti R, Miano L. Invasive and minimally invasive treatment modalities for lower urinary tract symptoms: what are the relevant differences in randomised controlled trials? *Eur Urol.* 2000; 38 Suppl 1: 7-17.

Tubaro A, Carter S, Hind A, Vicentini C, Miano L. A prospective study on the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2001; 166: 172-6.

V

Vaalasti A, Hervonen A. Autonomic innervation of the human prostate. *Invest Urol.* 1980a Jan; 17(4): 293-7.

Vaalasti A, Hervonen A. Nerve endings in the human prostate. *Am J Anat.* 1980b Jan; 157(1): 41-7.

Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology.* 2004 Aug; 64(2): 306-10.

Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol.* 2003; 37(4): 322-8.

W

Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund J, Kroyer K, Ageheim H, Mattiasson A. Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH--a randomized controlled multicenter study. *Urology.* 2002 Aug; 60(2): 292-9.

Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund J, Kroyer K, Ageheim H, Mattiasson A. Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology.* 2004 Oct; 64(4): 698-702.

Wang J-M, McKenna KE, Lee C. Determination of prostatic secretion in rats: Effect of neurotransmitters and testosterone. *Prostate* 1991; 18: 289-301.

Wang E. Senescent human fibroblasts resist programmed cell death, and failure to suppress bcl2 is involved. *Cancer Res.* 1995 Jun 1; 55(11): 2284-92.

Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979 Sep; 17(2): 159-63.

Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med.* 1995 Jan 12; 332(2): 75-9.

Weis KA, Epstein RS, Huse DM, Deverka PA, Oster G. The costs of prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1993; 22(4): 325-34.

Weissfeld JL, Fagerstrom RM, O'Brien B. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials.* 2000; 21(Suppl 6): 390-399.

Wendel EF, Brannen GE, Putong PB, Grayhack JT. The effect of orchiectomy and estrogens of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1972 Jul; 108(1): 116-9.

de Wildt MJ, Tubaro A, Hofner K, Carter SS, de la Rosette JJ, Devonec M. Responders and nonresponders to transurethral microwave thermotherapy: a multicenter retrospective analysis. *J Urol.* 1995 Nov; 154(5): 1775-8.

de Wildt MJ, D'Ancona FC, Hubregtse M, Carter SS, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Three-year followup of patients treated with lower energy microwave thermotherapy. *J Urol.* 1996 Dec; 156(6): 1959-63.

Wilson JD, Harrod MJ, Goldstein JL, Hemsell DL, MacDonald PC. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1. Evidence for androgen resistance

and variable clinical manifestations in a family with the Reifenstein syndrome. *N Engl J Med.* 1974 May 16; 290(20): 1097-103.

Witjes WP, Rosier PF, Caris CT, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction: a stratified analysis. *Urology.* 1997 Feb; 49(2): 197-205; discussion 205-6.

Wolfs GGMC, Knottnerus JA, Janknegt RA. Prevalence and detection of micturition problems among 2734 elderly men. *J Urol.* 1994; 152: 1467-1470.

Woodward R, Boyarsky S, Barnett H. Discounting surgical benefits. Enucleation versus resection of the prostate. *J Med Syst.* 1983 Dec; 7(6): 481-93.

Wrana JL, Attisano L, Wieser R, Ventura F, Massague J. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature.* 1994 Aug 4; 370(6488): 341-7.

Wu CP, Gu FL. The prostate in eunuchs. *Prog Clin Biol Res.* 1991; 370: 249-55.

Y

Yan G, Fukabori Y, Nikolaropoulos S, Wang F, McKeehan WL. Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal-to-epithelial-cell andromedin. *Mol Endocrinol.* 1992 Dec; 6(12): 2123-8.

Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2001 May; 165(5): 1526-32.

Young JM, Muscatello DJ, Ward JE. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int.* 2000 Jun; 85(9): 1037-48.

Z

Zlotta AR, Djavan B, Damoun M, Roumeguere T, Petein M, Entezari K, Marberger M, Schulman CC. The importance of measuring the prostatic transition zone: an anatomical and radiological study. *BJU Int.* 1999 Oct; 84(6): 661-6.

E. Lebenslauf des Autors

Jörg-Hilmar Deubner
geb. 08.10.1974 in Heidelberg
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1980 – 1985	Tiefburg-Grundschule Heidelberg, Baden-Württemberg
1985 – 1994	Hölderlin-Gymnasium Heidelberg, Baden-Württemberg
1994	Abitur Leistungskurse Mathematik, Englisch (Note: 1.6)

Zivildienst

Jan. 1995 – März 1996	Zivildienst am Klinikum der Universität Heidelberg Onkologische Station der Medizinischen Klinik und Poliklinik
-----------------------	--

Studium

Mai 1996	Beginn des Studiums der Humanmedizin Ludwig-Maximilians-Universität München
März 1998	Physikum (Note: gut – 2.33)
August 1998	Famulatur im Bereich Hämatologie / Onkologie 1. Med. Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
März 1999	1. Staatsexamen (Note: gut – 2.0)
April 1999	Famulatur im Bereich Unfallchirurgie Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
August 2000	Famulatur im Bereich Pädiatrie Kinderklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
März 2001	Famulatur im Bereich Innere Medizin Niedergelassene Internistin Dr. med Parasiri-Bauer (München)
August 2001	2. Staatsexamen (Note: befriedigend – 2.66)

November 2001	<p>Beginn einer Dissertation in der Urologie des Klinikums Großhadern der Universität München Thema: Evaluation der suprapubischen transvesikalen Adenomenukleation der Prostata Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Hofstetter</p>
Apr. 2003 – Aug. 2003	<p>1. Tertial des Praktischen Jahres (Innere Medizin) Station 5a und Nothilfe des Zentrums für internistische Akutmedizin und Prävention des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching</p>
Aug. 2003 – Nov. 2003	<p>2. Tertial des Praktischen Jahres (Chirurgie) Station G7 und Nothilfe der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Universität München</p>
Nov. 2003 – März 2004	<p>3. Tertial des Praktischen Jahres (Wahlfach: Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik) Stationen C3 und B1 der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Universität München - Innenstadt</p>
April 2004	<p>3. Staatsexamen (Note: gut – 2.0)</p> <p>Abschluss des Studiums der Humanmedizin (Gesamtnote: gut – 2.33)</p>
Mai 2004 – Okt. 2005	Fortführung der Dissertation

Berufserfahrung

Nov. 2005 bis dato	<p>Assistenzarzt am Klinikum Ingolstadt Zentrum für psychische Gesundheit</p>
--------------------	--