

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
(Direktor: Prof. Dr. Klaus-Peter Jünemann)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS VON VIAGRA (SILDENAFIL) AUF DIE
BLUTFLUSSPARAMETER DES
LOKAL BEGRENZTEN PROSTATAKARZINOMS**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
JOUREN KRISTIN TETENS
aus Kiel

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hautmann

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Galalae

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 29.09.2010

gez.: Prof. Dr. Jünemann
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Das Prostatakarzinom	1
1.2 Diagnostik	4
1.3 Fragestellung	5
1.4 Therapie	6
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1 Studienprotokoll	8
2.1.1 Einschlusskriterien	9
2.1.2 Ausschlusskriterien	9
2.1.3 Nebenwirkungen	10
2.2 Versuchsvorhaben	11
2.3 Versuchsdurchführung	11
2.3.1 Patientenaufklärung und Blutentnahme	11
2.3.2 Transrektale Power-Doppler-Sonographie vor Viagraeinnahme und Bilddokumentation	11
2.3.3 Viagraeinnahme und Wirkmechanismus von Viagra	13
2.3.4 Transrektale Power-Doppler-Sonographie nach Viagraeinnahme und Bilddokumentation	14
2.3.5 Stanzenentnahme und therapeutisches Prozedere	16
2.4 Programm Chips for Windows	16
2.5 Datenbearbeitung	17
2.6 Datenauswertung	18
2.7 Statistische Auswertung	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1 Gegenüberstellung der präoperativen Prostatastanzen mit der DRU, dem PSA-Wert und dem postoperativen Tumorstadium	21
3.2 Durchblutungsvergleich in den Aufnahmen der TRUS-Untersuchung	23

4. DISKUSSION	26
4.1 Stellenwert des transrektalen Ultraschalls (TRUS) und der Stanzenentnahme bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms	26
4.2 Tumorangiogenese	27
4.3 Abhängigkeit vom Gleason-Score	28
4.4 Verteilung der Phosphodiesterase (PDE) im Urogenitaltrakt und klinische Relevanz der PDE-Inhibitoren	29
4.5 Schlussfolgerung	34
5. ZUSAMMENFASSUNG	36
6. LITERATUR	38
7. ANHANG	44
8. DANKSAGUNG	47
9. LEBENS LAUF	48

1. EINLEITUNG

1.1 Das Prostatakarzinom

Die Prostata ist ein kastaniengroßes Drüsenorgan und wiegt beim erwachsenen Mann etwa 20 Gramm. Ihr Sekret macht etwa 70% der Flüssigkeit beim Samenerguss aus und wird für die Ernährung und Fortbewegungsfähigkeit der Spermien benötigt. In der Bundesrepublik Deutschland ist das Prostatakarzinom heutzutage mit jährlich ca. 50.000 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung und nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes. Pro Jahr versterben etwa 13.000 Männer an einem Prostatakarzinom [1]. Die Inzidenz, d.h. die Neuerkrankungsrate pro Jahr pro 100.000 Einwohner, des klinisch erkannten Prostatakarzinoms ist altersabhängig. Sie nimmt in jeder Lebensdekade zu, so dass über 80% aller Männer, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, älter als 60 Jahre sind. Die Wahrscheinlichkeit, an Prostatakrebs zu erkranken, steigt zwischen dem 50. und 85. Lebensjahr bis auf das 40-fache an [2]. Autopsiestudien haben gezeigt, dass Frühformen des klinisch manifesten Prostatakarzinoms – früher als latente Prostatakarzinome bezeichnet – weitaus häufiger sind. Diese sog. klinisch insignifikanten oder auch inzidenten Karzinome verhalten sich symptomlos und sind nicht behandlungsbedürftig, da sie keinen Einfluss auf die Lebenserwartung des Patienten haben. Aus diesem Grunde liegt die Prävalenz des Prostatakarzinoms, d.h. der Anteil der Bevölkerung, der von dieser Krankheit tatsächlich betroffen ist, deutlich höher. So lässt sich bei 33% der 60 bis 69-jährigen und bei 46% der 70- bis 81-jährigen Männer ein solches insignifikantes Karzinom finden [3]. Gegenwärtig können die derzeitigen Vorsorgeuntersuchungen nicht zwischen den inzidenten und klinisch relevanten Karzinomen differenzieren.

Das Prostatakarzinom ist zu über 90% ein azinäres Adenokarzinom, das meist aus dem Drüsenepithel der peripheren Zone hervorgegangen ist. Bei den übrigen Karzinomarten handelt es sich um muzinöse, duktal-papilläre (sekretorische), kleinzellige (neuroendokrine), Siegelring-Karzinome, urotheliale Transitionalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome [4, 5].

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer, International Union against Cancer) nach der 6. Auflage von 2002. Hierbei gibt das T (Tumor) Auskunft über die Größe und Ausbreitung des Primärtumors, das N (Noduli) beschreibt den Lymphknotenstatus und das M (Metastasen) klassifiziert das Vorhandensein von Fernmetastasen. Beim Stadium T0 zeigt sich kein Anhalt für einen Primärtumor,

beim Stadium N0 kein Anhalt für einen regionären Lymphknotenbefall und beim Stadium M0 kein Anhalt für das Vorhandensein von Fernmetastasen. Wenn ein X hinter einer der Kategorien steht, kann diese nicht beurteilt werden. Es werden eine klinische (prätherapeutische) cTNM-Klassifikation und eine pathologische (postoperativ histopathologisch abgesicherte) pTNM-Klassifikation unterschieden. Im Falle, dass ein Tumorstadium durch Zuhilfenahme einer sonographischen Untersuchung bestimmt wird, wird die Einteilung als u (Ultraschall)TNM-Klassifikation bezeichnet.

Ein Tumor ist klinisch relevant und rektal palpabel ab einer Größe von 0,5 cm³. Ab dieser Größe besteht Behandlungsbedarf, da das Tumolvolumen eng mit der Tumoraggressivität korreliert. Bis zu einer Größe von 4 cm³ ist der Tumor meist auf die Prostata beschränkt (Stadium T1 und 2; lokal begrenztes Karzinom). Bei lokal fortgeschrittenem Wachstum kann der Tumor die Prostatakapsel penetrieren und die Samenblase infiltrieren (Stadium T3; nun lokoregionär fortgeschrittenes Karzinom). Im nächsten Stadium infiltriert der Tumor andere benachbarte Strukturen wie den Blasen Hals, den Musculus sphincter externus, das Rektum, den Musculus levator ani und/oder die Beckenwand (Stadium T4). Das Prostatakarzinom streut zuerst lymphogen in die regionären Lymphknoten der Fossa obturatoria, welche beim Lymphknoten-Staging bezüglich einer lymphogenen Streuung (N1) begutachtet werden. Danach folgen die präsakralen, inguinalen und paraaortalen Lymphknoten sowie die Lymphknoten entlang der Vasa iliaca communes. Zu den extraregionären Lymphknoten zählen die mediastinalen und supraklavikulären Lymphknoten. Ihr Befall stellt ein Auftreten von Fernmetastasen dar (M1a). Hämatogene Metastasen lassen sich am häufigsten im Skelettsystem finden: in den Lenden- und Brustwirbelkörpern, in den Rippen, im Sternum, im Femur und im Humerus sowie im Schädel (M1b). Selten sind auch die Lunge, die Leber oder die Nebennieren befallen (M1c) [6].

Neben der TNM-Klassifikation der UICC besteht eine breitere internationale Akzeptanz für das Gleason-Grading-System zur Einstufung des Prostatakarzinoms, da es eine höhere prognostische Aussagekraft aufweist. Hierbei korreliert ein hoher Gleason-Score direkt mit einem höheren Tumorstadium und einer schlechteren Prognose. Beim Gleason-Grading-System werden das häufigste (primäre) und zweithäufigste (sekundäre) Differenzierungsmuster jeweils mit einem Wert von 1 (sehr gut differenziert) bis 5 (sehr niedrig differenziert) beurteilt. Dadurch wird die gehäuft auftretende Wachstumsheterogenität des Prostatakarzinoms berücksichtigt. Der Gleason-Score errechnet sich aus der Summe des primären, welcher den ersten Summanden darstellt, und des sekundären, welcher den zweiten Summanden darstellt, Differenzierungswertes und kann somit als Ergebnis zwischen (1+1=) 2 bis (5+5=) 10 betragen.

Durch die Angabe der Summanden wird verdeutlicht, dass ein Gleason-Score von $(4+3)=7$ eine schlechtere Prognose als ein Gleason-Score von $(3+4)=7$ aufweist, weil der niedrigere Differenzierungswert am Häufigsten auftritt. Die Prognose ist eher günstig bei einem Gleason-Score bis 6 und eher ungünstig bei einem Gleason-Score ab 7. Jedoch ist zu beachten, dass der Gleason-Score der Stanzbiopsie von der definitiven postoperativen Pathologie abweichen kann bezogen auf das häufigste (primäre) und zweithäufigste (sekundäre) Differenzierungsmuster [7].

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist bisher unbekannt. Diskutiert wird eine genetische Disposition für das Auftreten eines klinisch manifesten Prostatakarzinoms, da sich eine familiäre Häufung finden lässt. So haben erstgradig verwandte Männer (Vater, Bruder, Sohn) ein etwa doppelt bis dreifach erhöhtes Risiko und erkranken meist 10 bis 20 Jahre früher an einem Prostatakarzinom [8]. Etwa 10–20% aller Prostatakarzinome sind hereditär bedingt, wobei zu beachten ist, dass die Vererbung sehr heterogen verläuft. Sie kann je nach Genlocus X-chromosomal gebunden sowie autosomal-dominant oder auch autosomal-rezessiv stattfinden [9]. Eine exakte Identifizierung der Prädispositionsgene für ein Prostatakarzinom gestaltet sich entgegen aller Forschungsbemühungen nach wie vor als schwierig. So wurden durch Segregationsanalysen von Prostatakarzinomfamilien schon viele potentielle Prädispositionsgene detektiert, wie z. B. das HPC2/ELAC2 Gen, aber dennoch konnte noch kein für die Diagnostik relevantes Gen identifiziert werden [10].

Ebenso ist zwar das Wachstum des Prostatakarzinoms androgenabhängig (Testosteron und Dihydrotestosteron), es ist aber nicht abschließend geklärt, ob Androgene bzw. eine erhöhte Serumandrogenkonzentration für die Entwicklung des Prostatakarzinoms ursächlich sind und welche Polymorphismen in Genen des Androgenstoffwechsels mit einem erhöhtem Karzinomrisiko assoziiert sind [11].

Des Weiteren werden Lebensumstände, wie eine ungesunde Ernährung (fettreich, zu viel tierisches Eiweiß und geräuchertes Fleisch), zu wenig sportliche Aktivität und diverse Umweltfaktoren (Abgase, Schadstoffe in der Luft) erforscht [6].

Bedauerlicher Weise zeigt das Prostatakarzinom meist keine Frühsymptome. Erst in fortgeschrittenen Stadien treten Symptome wie Dysurie, welche auch bei gleichzeitig bestehender Benigner Prostatahyperplasie (BPH) auftritt, Harnstauungsniere, Rücken- und Beckenschmerzen sowie Ischiasbeschwerden auf. Seltener fällt eine Hämaturie oder Hämatospermie auf. Gerade aus diesem Grunde sollte eine rechtzeitige Früherkennung mit verbesserter und vereinfachter Diagnosestellung stattfinden.

1.2 Diagnostik

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms basiert derzeit auf einer Kombination aus drei Verfahren (1-3). Männern ab dem 50. Lebensjahr wird eine digital-rektale Palpation der Prostata als Vorsorgeuntersuchung empfohlen. Bei erhöhtem Risiko wegen Auftreten eines Prostatakarzinoms bei nahen Verwandten sollte eine digital-rektale Untersuchung (DRU; 1) schon ab dem 45. Lebensjahr erfolgen. Hierbei werden die Größe, die Konsistenz, die Beschaffenheit und die Abgrenzbarkeit der beiden Prostatalappen beurteilt. Die Prostata sollte auf beiden Seiten prall elastisch zu tasten sein. Im Falle, dass ein oder mehrere derbe, höckerige Knoten zu tasten sind, werden zur Abklärung dieses suspekten Befundes Biopsien entnommen. Bei der Biopsieentnahme wird ein transrektaler Ultraschall (TRUS; 2) mit Hilfe einer fingerförmigen Rektalsonde durchgeführt. Ein Prostatakarzinom stellt sich meist als hyporeflexives Areal dar, kann aber ebenso bei bis zu 37,6% der Patienten einen iso- oder auch hyperechogenen Reflex aufweisen [12, 13]. Weil auch eine BPH, Gefäße, Zysten oder Entzündungsprozesse als hyporeflexives Areal imponieren können, wird dieses tumorsuspekte Areal biopsiert. Die Daten der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universität zu Kiel belegen, dass mit dem TRUS 81% der Patienten mit einem organbegrenzten Tumor (T2a/b) richtig erkannt werden, jedoch nur 28% der sonographischen Untersuchungen eine Kapselpenetration (T3/T4) erkennen. In einer retrospektiven Untersuchung nach radikaler Prostatektomie wurden die histologischen Ergebnisse mit dem präoperativen TRUS-Ergebnis korreliert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 64 (54-78) Jahre. Die Verteilung des histologischen Tumorstadiums betrug für pT2a n = 16, 25%; pT2b n = 26, 41%; pT3a n = 13, 21%; pT3b n = 7, 11%; pT4 n = 1,2% [14]. Auch andere Arbeitsgruppen konnten vergleichbare Daten liefern. Kravchick und Mitarbeiter erkannten in ihrer Studie bei n = 47 Patienten mit Prostatakarzinom in 87% die Organbegrenzung [15].

Außerdem wird der PSA- (prostataspezifisches Antigen) Wert im Serum bestimmt (3). Das PSA ist eine Serin-Protease, die physiologischerweise für die Verflüssigung des Ejakulats zuständig ist. Der Schwellenwert liegt bei 4 ng/ml. Da auch Karzinomzellen PSA ins Serum sezernieren, sind Werte über 4 ng/ml karzinomverdächtig und erzwingen eine weitere Abklärung sowie gegebenenfalls eine Stanzbiopsie. Es ist zu beachten, dass auch eine BPH, eine Prostatitis oder auch Manipulationen an der Prostata wie z. B. nach einer DRU, Biopsieentnahme, Zystoskopie, transurethraler Resektion, Katheterismus sowie ein akuter Harnverhalt zu einer Erhöhung des PSA-Wertes führen können [16]. Dem gegenüber kann ein Patient mit Prostatakarzinom auch einen PSA-Wert unter 4 ng/ml aufweisen [17]. Überdies ergibt sich

bei nur ca. 15% der Prostatakarzinome mit einem PSA-Wert von unter 4 ng/ml ein positiver Tastbefund in der DRU [16]. Folglich weisen alle drei Verfahren zu geringe Sensitivitäten von 30-70% auf. Die bisherige Diagnostik ist somit unzureichend.

1.3 Fragestellung

Eine Verbesserung der Sensitivitäten in der Diagnostik ist nur durch eine genauere Diagnostik möglich. Darum ist das Ziel eine Diagnostikoptimierung, die eine schnellere und bessere Lokalisation des Prostatakarzinoms ermöglicht, um für das therapeutische Vorgehen genauere Daten liefern zu können. Eine Möglichkeit könnte die mit Viagra® unterstützte Power-Doppler-Sonographie der Prostata mit Kontrastmittel darstellen, die in unserer Studie erstmalig untersucht wurde. Der Wirkstoff Sildenafil wird unter dem Handelsnamen Viagra® von der Firma Pfizer, Karlsruhe vertrieben. Das Symbol ® steht für registered trade mark und bedeutet im Deutschen registrierte Warenmarke. Das Symbol ist hier als Namenszusatz erwähnt und erläutert. Es wird im weiteren Text nicht mehr angefügt.

Viagra wird zur konservativen Behandlung der erektilen Dysfunktion (Impotentia coeundi) eingesetzt. Unter einer erektilen Dysfunktion versteht man eine unzureichende oder vollständig fehlende Erektion (Versteifung des Penis), die eine Kohabitation unmöglich macht. Zusammen mit den Wirksubstanzen Tadalafil (Cialis) und Vardenafil (Levitra) gehört Sildenafil zur Klasse der selektiven Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe (PDE-5-Inhibitoren). Somit besteht die höchste Affinität zu dem Isoenzym 5 der Phosphodiesterase. Die Applikation von Viagra führt zu einer Perfusionserhöhung im Penis. Da beide Gewebearten im unteren Urogenitaltrakt des Mannes gelegen sind, besteht daher auch die Möglichkeit einer Hyperperfusion in der Prostata und insbesondere in den Tumoranteilen der Prostata.

Ziel der Arbeit ist die dopplersonographische Darstellung von Karzinomarealen in der Prostata mit veränderter Durchblutung im tumorsuspekten Areal. Dadurch könnte die Treffsicherheit für Prostatabiopsien deutlich verbessert werden. Wir stellen daher die Arbeitshypothese auf, dass die Einnahme von 100 mg Viagra zu einer Veränderung der Blutflussparameter des lokal begrenzten Prostatakarzinoms führt. Es ergibt sich als Fragestellung dieser Arbeit, ob eine Veränderung der Blutflussparameter stattfindet, inwieweit diese bei der Diagnose eines Prostatakarzinoms genutzt werden könnte und welche klinischen Konsequenzen sich daraus ergeben.

1.4 Therapie

Gegenwärtig ist die radikale Prostatektomie als kurative Behandlungsoption der Stadien T1-3 N0 M0 die Therapie der ersten Wahl [18]. Im Jahre 1982 optimierten Walsh und Donker die Operationstechnik [19]. So sind Männer zu 94% nach einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten wieder kontinent [20]. In Abhängigkeit vom Patientenalter und der Tumorgroße haben 40-71% der Männer ihre Erektionsfähigkeit wieder erlangt. Da gefürchtete Nebenwirkungen wie Inkontinenz und erektile Dysfunktion so weniger häufig auftreten, kann eine möglichst hohe Lebensqualität der betroffenen Patienten erhalten bleiben. Überdies konnte die Rate an postoperativen Komplikationen und die perioperative Mortalität stark gesenkt werden [21]. Eine weitere Möglichkeit, die Prostata zu entfernen, bietet auch die minimal-invasive Chirurgie. Allerdings weist diese laparoskopische Operationstechnik bisher ungünstigere Kontinenz- und Potenzraten auf als die offene Prostatektomie [22]. Eine Weiterentwicklung der konventionellen laparoskopischen Prostatektomie bietet das Operationsrobotersystem „Da Vinci“. Auf Grund des hohen Kostenaufwandes kommt es bisher nur an wenigen großen Zentren zum Einsatz. In Zukunft könnte das „Da Vinci“ System durch bessere Operationsergebnisse hinsichtlich des Blutverlustes, der postoperativen Schmerzen, den Komplikationen und dem Zeitraum bis zum Wiedererlangen der Kontinenz und Potenz überzeugen [23].

Alternativ zu den operativen Verfahren stellt die Strahlentherapie eine weitere kurative Behandlungsmethode dar. Sie nimmt einen Anteil von etwa 20-30% der behandelten Karzinome ein. Eine Strahlentherapie wird meist bei Kontraindikation gegen eine Operation (schwerwiegende Polymorbidität, hohes Alter, Patientenwunsch) in Erwägung gezogen. Hierbei werden die perkutane (externe) Strahlentherapie (Teletherapie in Form von Hochenergietherapie) und die Brachytherapie (Kurzdistanz-Radiotherapie) eingesetzt. Beide Verfahren können als Mono- sowie Kombinationstherapie genutzt werden. Die Brachytherapie kann einerseits in Form einer Permanentimplantation von radioaktiven Jod-125- oder Palladium-103-Seeds (englisch = Saatkorn) als Strahlungsquelle über perineal in die Prostata eingeführte Hohlnadeln stattfinden (LDR = low dose rate Behandlung). Andererseits kann beim Afterloading-Verfahren radioaktives Iridium-192 in Form einer temporären Implantation in die Prostata eingebracht werden (HDR = high dose rate Behandlung). In Abhängigkeit von der Therapiewahl (Mono- oder Kombinationstherapie) und der Risikoeinstufung (low, intermediate und high) des Patienten wird eine biochemische Rezidivfreiheit im 10-Jahres-Follow-up von bis zu 90% beschrieben [24]. Bei der Strahlentherapie ist zu beachten, dass Komplikationen beziehungswei-

se strahlenassoziierte Schäden verzögert und auch noch nach mehreren Jahren vorkommen können. Eine Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) zeigte folgende Nebenwirkungen auf: Proktitis (8,2%), Harntraktstriktur (7,2%), Harninkontinenz (5,3%), Strahlenzystitis (5,3%), Hämaturie (4,8%), chronische Diarrhö (3,7%), Beinödem (1,6%) und Dünndarmstenose (0,5%). Darüber hinaus können auch eine Prostatitis, Fistelbildung und Impotenz die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen. Die Rate der therapieassoziierten Todesfälle betrug in dieser Studie 1% [25].

In operativ nicht kurablen Stadien des Prostatakarzinoms findet die antiandrogene Therapie breite Akzeptanz, um einem weiteren Tumorfortschreiten entgegenzuwirken. Hierbei kann der Testosteronspiegel einerseits durch eine bilaterale subkapsuläre (Hodenparenchym) oder radikale (inklusive Adnexe) Orchiektomie gesenkt werden. Einen Nachteil der radikalen Orchiektomie stellen die psychologischen Auswirkungen auf den Patienten dar. Andererseits kann eine hypophysäre Kastration über die Gabe von LH (Luteinisierendes Hormon)-RH (releasing hormone)-Agonisten erfolgen, welche die testikuläre Androgenausschüttung durch eine kontinuierliche und nicht physiologisch pulsatile Stimulation hemmen. Die Ansprechraten, die Überlebenszeit sowie die Progressionsraten einer operativen im Vergleich zu einer medikamentösen Kastration sind in etwa äquivalent [26]. Als Nebenwirkungen können Hitzewallungen, Verlust der Sexualfunktion und Libido, eine Osteoporose mit einer erhöhten Frakturanfälligkeit sowie eine Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Muskulatur auftreten. Alternativ zu einer Kastration können Antiandrogene eingesetzt werden, die direkt in der Prostatakarzinomzelle den Androgenrezeptor kompetitiv hemmen.

Bei einem hormonrefraktären Prostatakarzinom kann eine Chemotherapie angestrebt werden. Einige Präparate (z. B. Estramustin und Docetaxel) zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit, eine Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomminderung, wie z. B. Schmerzreduktion, und eine potentielle Langzeitremission aus [27]. Zusätzlich oder auch alternativ ist eine suffiziente palliative Schmerztherapie einzusetzen.

Eine weitere Therapieoption ergibt sich aus der Watch-and-wait-Strategie. Hierbei wird ein Patient mit diagnostiziertem Prostatakarzinom engmaschig kontrolliert und bei einer Tumorprogression die weitere Behandlung diskutiert und festgelegt. Durch eine regelmäßige Verlaufskontrolle ist dabei ein kurativer Therapieansatz gewährleistet. Eine genau ausgewählte Patientenklientel könnte dadurch den Vorteil haben, dass sie eventuell keine unnötig aggressive Therapie erhält. Für diese Strategie eignen sich überwiegend ältere Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium [28].

2. MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende prospektive, experimentelle, interventionelle Studie wurde in den Jahren 2006 und 2007 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des UKSH, Campus Kiel durchgeführt. Der Antrag an die Ethikkommission der Universität Kiel für die Durchführung dieser Studie mit dem zugehörigen Studienprotokoll unter dem Aktenzeichen AZ: A 149/04 wurde nach Begutachtung durch die Ethikkommission am 13.10.2005 genehmigt unter dem Titel: Einfluss von Sildenafil auf die Blutflussparameter des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

2.1 Studienprotokoll

Das Bundesgesetzblatt 2004 Teil 1 Nummer 42, ausgegeben zu Bonn 12. August 2004, über die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung beim Menschen (GCP-Verordnung), lag den Studienteilnehmern und Leitern vor und die Richtlinien wurden befolgt. Außerdem lag die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki von 1964 in der überarbeiteten Version über ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen den Studienteilnehmern und den Leitern vor und wurde befolgt. Des Weiteren erfolgte die Meldung an die Bundesoberbehörde beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß §40 Abs. 1 Nr. 6 AMG bei der zuständigen BOB gemäß Formblatt. Eine erneute pharmakologisch-toxikologische Prüfung war nicht erforderlich, da diese bereits durch die Firma Pfizer vorgelegt worden ist. Die ursprüngliche Studienbeantragung war am 27.12.2005 unter dem Aktenzeichen AZ Z 172.11-3900 vor der Gesetzesänderung der Meldepflicht.

Vor Biopsieentnahme aus der Prostata erfolgte eine prophylaktische Gabe des Antibiotikums Ciprobay, Wirkstoff Ciprofloxacin, 250mg 1x1 Tablette per os (Firma Bayer Vital GmbH, Köln). Bei unserer Studie waren keine zusätzlichen Blutentnahmen, kein Elektrokardiogramm oder anderes erforderlich. Der Gesamtaufwand für die Patienten betrug etwa 2 Stunden. Die Patienten waren für den Zeitraum der Untersuchung bei der Allianz Versicherung versichert und eine Kopie wurde ihnen ausgehändigt. Alle Daten wurden streng vertraulich anonymisiert bearbeitet und nach den Datenschutzrichtlinien behandelt. Die Studienpatienten wurden auf die Möglichkeit einer unerwünschten Viagra induzierten bis hin zum Priapismus

(Dauererektion) führenden Erektion hingewiesen. Im Zusammenhang mit den Untersuchungen auch durch weibliche Untersucher könnte diese als peinlich empfunden werden.

2.1.1 Einschlusskriterien

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus $n = 15$ Männern mit diagnostiziertem und durch eine Stanzbiopsie bestätigtem Prostatakarzinom im Alter zwischen 18 und 80 Jahren. Sie wurden in der Studie erfasst bei Aufnahme zur operativen Therapie des Karzinoms. Es war eine Karenz von 24 Stunden nach Einnahme von Viagra oder anderer Medikamente zur Behandlung der erektilen Dysfunktion erforderlich.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Die absoluten Ausschlusskriterien waren einerseits anatomische Penismissbildungen, wie z. B. Angulation (Verkrümmung), Fibrose oder Morbus Peyronie (Induratio penis plastica, bindegewebige Penisverhärtung), sowie die dafür ursächlichen Faktoren, nämlich Leukämie, Plasmozytom oder Sichelzellanämie. Auch Männer mit Deformationen des Penis, wie Penisdeviation (Abknickung), Schwellkörperfibrosierung oder der Peyronie-Krankheit, und Patienten mit einer Penisprothese oder einem Priapismus (Dauererektion) konnten an der Studie nicht teilnehmen. Außerdem konnten Personen, für die sexuelle Aktivität medizinisch z. B. auf Grund einer schweren Herz-/ Kreislaufkrankung nicht vertretbar war, nicht teilnehmen. Ferner wurden auch Patienten, bei denen die Einsicht zur Viagra-Diagnostik fehlte oder die nicht einwilligungsfähig waren, von der Studie ausgeschlossen. Der Ausschluss galt auch für Patienten mit aktiven peptischen Ulzera, einer Aortenstenose, hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie sowie Retinitis pigmentosa und Multisystematrophie. Weitere Ausschlusskriterien waren eine erhöhte Blutungsneigung durch die Einnahme von Marcumar, ASS (Acetylsalicylsäure), Plavix und anderen blutverdünnenden Substanzen sowie eine pathologische Gerinnung. Überdies waren bei der Einnahme von Herzmedikamenten mit Nitratbestandteilen (Präparate mit Nitro-, Nitrat- oder Nitrit als Namensteil oder Coragin) die Applikation von Viagra und damit die Teilnahme an der Studie kontraindiziert. Dieses galt auch für sog. NO (Stickstoffmonoxid)-Donatoren, wie Molsidomin oder Amylnitrit, ein in der Drogenszene unter dem Namen „Popper“ bekanntes Rausch- und Berührungsempfinden steigerndes, sexuell stimulierendes Mittel mit unter Umständen gefährlichen Blutdruckabfällen, da eine

Potenzierung des blutdrucksenkenden Effekts eintreten kann. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber gefäßerweiternden Substanzen, die Einnahme von α -Rezeptor-Blockern, Hypotonie (Blutdruck unter 90/50 mmHg), orthostatische Dysregulation, schwere Herzerkrankungen, wie instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienz, kürzlich erlittener Herzinfarkt oder Schlaganfall, schwere Leberinsuffizienz sowie Hypertonie-Patienten mit einer Mehrfachkombination von Antihypertensiva. Daneben war zu beachten, dass Viagra durch das CYP3A4, einen Subtyp der Cytochrom-P450-Familie, biotransformiert wird. Durch die Einnahme von potenten Inhibitoren des CYP 3A4, wie die Antimykotika Ketoconazol und Itraconazol, das Antibiotikum Erythromycin und die Virustatika Saquinavir und Ritonavir hätten Arzneimittelinteraktionen auftreten können. Daher fielen Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt wurden, aus der Studie. Relative Ausschlusskriterien waren eine Kreatininclearance unter oder gleich 30ml/min und eine Leberzirrhose mit den Child-Pugh-Level A und B. Hierbei musste eine Dosisreduktion von 100 mg auf 25 mg Viagra Einmalgabe 1x1 Tablette durchgeführt werden. Auch bei einem Lebensalter über 75 Jahre wurde aufgrund der reduzierten Sildenafil-Clearance auf 25 mg 1x1 Tablette reduziert. Diese Dosisanpassung war aber bei keinem untersuchten Patienten notwendig.

2.1.3 Nebenwirkungen

Alle medizinisch relevanten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit einer höheren Inzidenz als mit Placebo beschrieben wurden, sind in der Patientenaufklärung ausführlich erörtert und dem Patienten mitgeteilt worden. So können im Einzelnen nach der Einnahme von Viagra folgende Nebenwirkungen auftreten: Kopfschmerzen (16%), Gesichtsrötung (10%), Magenbeschwerden (7-17%), verstopfte Nase (4%), Harnwegsinfektionen (3%), ein verändertes Farbsehen oder verschwommenes Sehen sowie eine erhöhte Lichtempfindlichkeit (jeweils 3%). Es wurden auch Diarrhöen (3%), sowie Schwindel und Hautausschlag (jeweils 2%) oder eine allergische Reaktion beschrieben. Nicht bekannt ist die Häufigkeit eines Verschlusses der Netzhautgefäße und daraus resultierender Gesichtsfelddefekte. Ebenso ohne Häufigkeitsangabe werden ein Herzinfarkt, eine instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, ein plötzlicher Herztod, eine transitorische ischämische Attacke, zerebrovaskuläre Blutungen oder ein Krampfanfall aufgeführt.

Zusätzlich wurden die Risiken einer transrektalen Prostatabiopsie erläutert. Hierzu gehören: Hämaturie, Hämatospermie, rektale Blutungen, Infektion des Harntraktes, anale Schmerzen, Fieber und Schüttelfrost.

2.2 Versuchsvorhaben

Durch eine Power-Doppler-Sonographie der Prostata mit und ohne die Gabe eines Kontrastmittels (KM) sollen der Einfluss und mögliche Zusammenhänge von Viagra auf die Blutflussparameter des lokal begrenzten Prostatakarzinoms untersucht werden. Hierzu werden die Durchblutungsparameter vor und nach Viagraeinnahme verglichen und zusätzlich die Detektionsrate der Untersuchungsmethode bestimmt.

2.3 Versuchsdurchführung

2.3.1 Patientenaufklärung und Blutentnahme

Im ersten Schritt erfolgte die schriftliche sowie mündliche Aufklärung des Patienten. Dies fand in der Zeit zwischen 11 und 12 Uhr statt. Hierbei wurden durch eine explizite Arzneimittelanamnese eventuelle Ausschlusskriterien herausgefiltert und der Patient gegebenenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Nach der Aushändigung des Patienteninformationsblattes, der Patientenaufklärung und der Kopie des oben erwähnten Versicherungsschreibens, wurde der Patient zur schriftlichen Einverständniserklärung aufgefordert. Anschließend wurde dem Patienten zur Bestimmung des PSA-Wertes eine Blutprobe entnommen. Die PSA-Werte sind in Tabelle 3, Seite 22, aufgeführt.

2.3.2 Transrektale Power-Doppler-Sonographie vor Viagraeinnahme und Bilddokumentation

Im zweiten Schritt entleerte der Patient zunächst die Blase vor der Untersuchung. Daraufhin folgte eine DRU, um das Prostatakarzinom zu tasten und ein anorektales Karzinom auszuschließen. Die Ergebnisse der DRU sind der Tabelle 3, Seite 22, zu entnehmen.

Anschließend wurde im B- (brightness = Helligkeit) Mode des Sonographiegerätes der Firma B+K (Firma BK Medical, Herlev, Dänemark) Modell Hawk ein transrektaler Ultraschall (TRUS) über eine Rektalsonde durchgeführt und dabei das tumorsuspekte Areal markiert und ein Bezug zur Prostatakapsel und dem versorgenden Gefäßnervenbündel hergestellt. Überdies wurde das Volumen der Prostata in Gramm bestimmt. Die Aufnahmen wurden mit Hilfe des am UKSH, Campus Kiel verwendeten Programms OS4x Client (Version 4.5, Firma Optimal

Systems GmbH, Bielefeld), welches speziell für das UKSH entwickelt worden ist, als Bilder dokumentiert. Das Programm dient der elektronischen Speicherung und Verwaltung von Patientendaten. Alle Bilder des jeweiligen Patienten sind hier in folgender Reihenfolge und Nummerierung abgespeichert worden: Im ersten unter DOC (Dokument) 00 im JPEG Format gespeicherte Bild wurde das Volumen durch die Umrandung der Prostata bestimmt. Es erhielt somit „JPEG“ als Dateinamenserweiterung. Die Bezeichnung JPEG oder auch JPG ist durch das Gremium Joint Photographic Experts Group begründet, das die JPEG Norm entwickelt hat. Über das Grafikformat JFIF (JPEG File Interchange Format) können Bilder gespeichert werden, die nach der JPEG Norm komprimiert wurden. Hierbei ist die Größe der JPEG Bilder auf 65535 x 65535 Pixel beschränkt. Die Abmessungen unserer Aufnahmen betragen immer 768 x 576 Pixel. Im zweiten Bild abgespeichert unter dem Namen DOC 01 wurde das Volumen der Prostata aus den Abmessungen der Höhe, der Breite und der Länge berechnet. Diese drei Werte wurden miteinander multipliziert und man erhielt das Volumen in Gramm. Dieses fiel meistens geringer aus als bei der Volumenbestimmung durch die Umrandung der Prostata im ersten Bild (DOC 00).

Ab dem dritten Bild, das mit DOC 02 betitelt wurde, wurde in den Power-Doppler Modus des TRUS gewechselt. Es zeigte die Ansicht der Prostata von basal links und ohne KM-Gabe. Die Doppler-Sonographie beruht auf dem Dopplereffekt. Dieser beschreibt die Frequenzänderung, die ein Schallstrahl erfährt, wenn er an einer bewegten Grenzfläche, in diesem Fall die Erythrozyten im Blutfluss durch das Prostatagewebe, reflektiert wird. Bei der Power-Doppler-Sonographie werden auf dem Farbbild keine Informationen über die Flussrichtung oder die Flussgeschwindigkeit angezeigt, wie es bei der Farbduplexsonographie der Fall ist. Gegenüber dem konventionellen Farbdoppler hat das Verfahren aber den Vorteil, dass sogar in kleinsten Blutgefäßen (Mikrogefäße), wie z. B. in Tumorgefäßen eines Prostatakarzinoms, auch langsamste Blutflüsse deutlich besser visualisiert werden können.

Als viertes Bild, das als DOC 03 bezeichnet wurde, wurde die Einstellung der Prostata auf basal rechts und ohne KM-Gabe dokumentiert. Das fünfte Bild wurde unter DOC 04 gespeichert und enthielt die Einstellung apikal links und ohne KM-Gabe. Analog dazu wurde das sechste Bild mit der Einstellung apikal rechts und ohne KM-Gabe unter DOC 05 gespeichert. Nach der Bilddokumentation wurde dem Patienten intravenös das Ultraschallkontrastmittel Sonovue (Firma Altana Pharma, Konstanz) 8 µl/ml Lösung in 1 ml Natrium-Chlorid 0,9% injiziert. Die Kontrastmittelverabreichung kann die Sensitivität der Power-Doppler Untersuchung verstärken. Danach wurde die Bilddokumentation in gleicher Reihenfolge wiederholt, so dass das siebte Bild als DOC 06 gespeichert wurde und die Einstellung basal links mit

KM-Gabe darstellt. Folglich enthielt das DOC 07 als achte Aufnahme die Einstellung basal rechts mit KM-Gabe (Beispiel siehe untere Abbildung 1). Das neunte Bild, welches als DOC 08 bezeichnet wurde, zeigte die Einstellung apikal links mit KM-Gabe. Als zehntes Bild unter dem Dateinamen DOC 09 wurde die Einstellung apikal rechts mit KM-Gabe gespeichert. Diese 10 Aufnahmen (DOC 00 bis DOC 09), die vor Viagraapplikation entstanden sind, stellten die Bildersätze der Gruppe 1 dar.



Abbildung 1 DOC 07 Einstellung basal rechts mit KM-Gabe und ohne die Applikation von Viagra (Ordner X,X1, Patientennummer 6)

2.3.3 Viagreainnahme und Wirkmechanismus von Viagra

Im dritten Schritt erhielt der Patient 100 mg Viagra, Wirkstoff Sildenafil (Firma Pfizer, Karlsruhe) per os 1x1 Tablette auf nüchternen Magen gemäß dem Kieler Konzept [29] und den Empfehlungen von Incrocci [30]. Viagra blockiert den Abbau vom cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) in den Zellen der glatten Muskulatur der paarig angelegten Schwellkörper (Corpora cavernosa) und in den glatten Muskelzellen der tiefen Penisarterien sowie in

weiteren Geweben des Urogenitaltraktes und der Lunge. Bei Gefäßen sind die Zellen der glatten Muskulatur in der mittleren Komponente der Gefäßwand, der Media, gelegen. Die Bildung des cGMP wird von dem Enzym zytosolische Guanylatzyklase aus Guanosinrihosphat (GTP) katalysiert. Die zytosolische Guanylatzyklase wird durch NO (Stickstoffmonooxid) aktiviert, das hierbei als Neurotransmitter fungiert. NO wird z. B. bei sexueller Stimulation aus Endothelzellen der Penisarterien freigesetzt und diffundiert in die glatten Muskelzellen. Bei vielen Formen der erektilen Dysfunktion wird zu wenig cGMP gebildet. Da die PDE 5 cGMP abbaut, wird durch die Blockade der PDE 5 die Wirkung vom cGMP verstärkt beziehungsweise verlängert. Somit kann auch bei einer erektilen Dysfunktion ein cGMP-Spiegel erreicht werden, der für den Eintritt und die Aufrechterhaltung einer Erektion notwendig ist. Als „second messenger“ senkt das cGMP über die Öffnung von Kaliumkanälen den intrazellulären Calciumgehalt. Dieser Abfall der Calciumkonzentration führt zu einer Relaxation der glatten Schwellkörpermuskulatur und durch eine Relaxation der Gefäßmuskulatur zu einer Vasodilatation der tiefen Penisarterien. Durch den erhöhten arteriellen Einstrom kann bei sexueller Stimulation eine Erektion eintreten. Bei der hier vorgelegten Studie sind die PDE-Verteilung im Prostatagewebe und der daraus resultierende Einfluss von Viagra auf die Durchblutung der Prostata und insbesondere des Prostatakarzinoms von Interesse.

2.3.4 Transrektale Power-Doppler-Sonographie nach Viagraeinnahme und Bilddokumentation

Der vierte Schritt fand etwa 120 Minuten nach Viagraeinnahme zum Zeitpunkt des Wirkungsoptimums von Viagra statt. Nachdem der Patient seine Blase entleert hatte, wurde erneut ein TRUS im Power-Doppler Modus durchgeführt. Bei der Bilddokumentation wurde die gleiche Reihenfolge wie bei Bilddokumentation der Bildersätze der Gruppe 1 (vor Viagraeinnahme) eingehalten. Allerdings war keine erneute Volumenbestimmung notwendig, da sich das Volumen der Prostata innerhalb von 2 Stunden nicht geändert hat. Somit enthielten die Bildersätze der Gruppe 2 nur $n = 10 - 2 = 8$ Bilder. Sie sind definiert als die Aufnahmen, die 2 Stunden nach der oralen Einnahme von 100 mg Viagra entstanden sind. Das erste Bild wurde wieder unter dem Dateinamen DOC 00 gespeichert und enthielt nun die Einstellung der Prostata basal links, ohne KM-Gabe und nach Viagraeinnahme. Als zweites Bild, welches unter DOC 01 gespeichert wurde, stellte man die Prostata in basal rechts, ohne KM-Gabe und nach Viagraeinnahme ein. Der Reihenfolge entsprechend folgte die Einstellung apikal links ohne

KM-Gabe und nach Viagraeinnahme als DOC 02 (drittes Bild) und die Position apikal rechts ohne KM-Gabe und nach Viagraeinnahme als DOC 03 (viertes Bild). Daraufhin wurde dem Patienten wiederholt intravenös das Ultraschallkontrastmittel SONOVUE (Firma Altana Pharma, Konstanz) 8 μ l/ml Lösung in 1 ml Natrium-Chlorid 0,9% injiziert. Anschließend wurde die Position basal links mit KM-Gabe und nach Viagraeinnahme unter DOC 04 als fünftes Bild gespeichert. Folglich erhielt die Einstellung basal rechts mit KM-Gabe und nach Viagraeinnahme als sechstes Bild den Dateinamen DOC 05 (Beispiel siehe untere Abbildung 2). Unter dem Dateinamen DOC 06 wurde die Einstellung apikal links mit KM-Gabe und nach Viagraeinnahme als siebtes Bild in das Programm übernommen. Das achte und letzte Bild zeigte die Position apikal rechts mit KM-Gabe und nach Viagraeinnahme und wurde als DOC 07 gespeichert. Pro Patient wurden somit jeweils Aufnahmen von 8 Positionen „vor“ und „nach“ der Einnahme von 100 mg Viagra erstellt, die direkt miteinander verglichen wurden (siehe 2.7 statistische Auswertung).

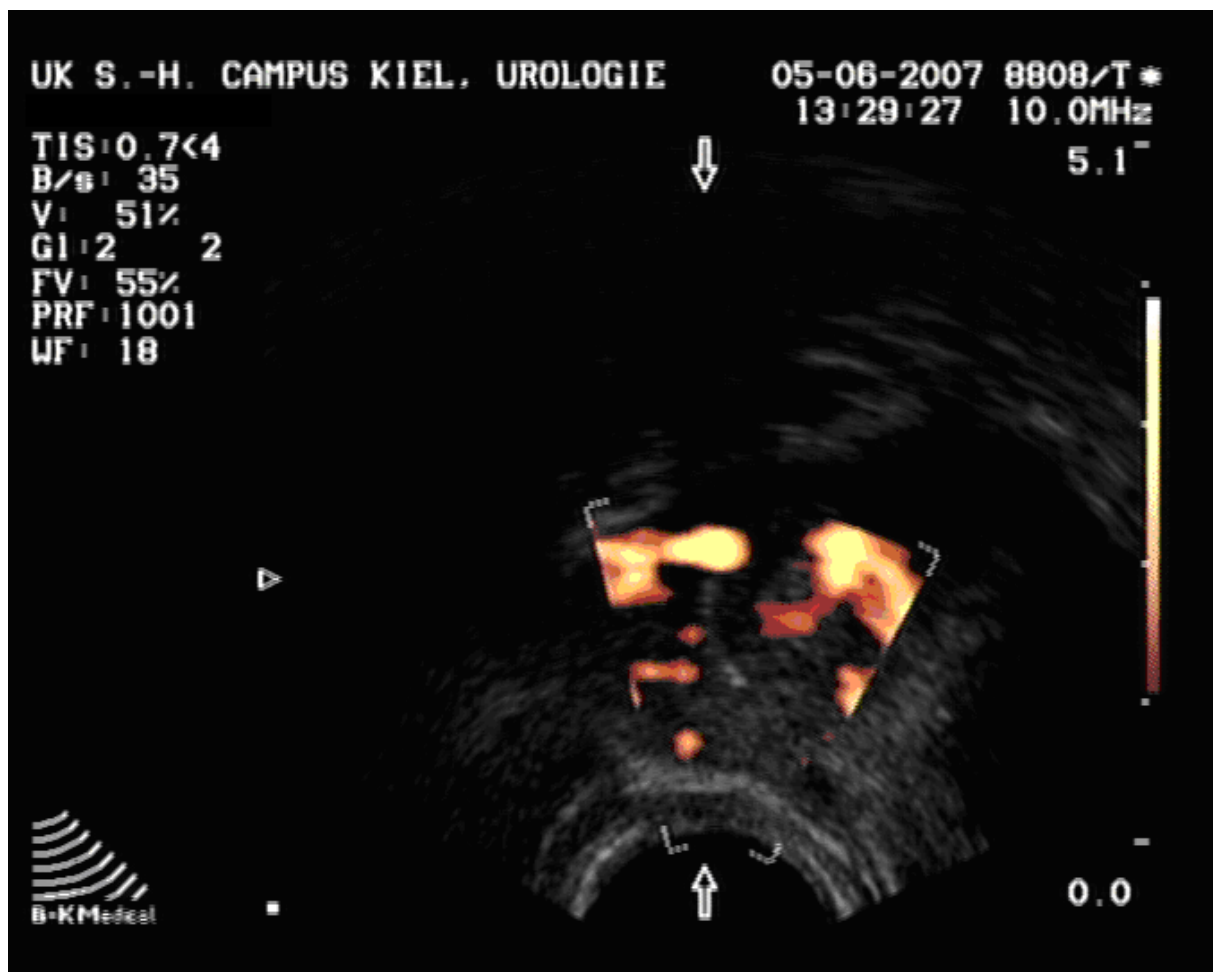


Abbildung 2 DOC 05 Einstellung basal rechts mit KM-Gabe sowie nach Viagraeinnahme (Ordner X,X2, Patientennummer 6)

2.3.5 Stanzenentnahme und therapeutisches Prozedere

Zum Abschluss der Untersuchung wurden aus dem tumorauffälligen Areal stanzbiotisch zwei Proben entnommen (rechts- und linksseitig), um zu prüfen, ob in dem Farbdoppler verstärkten und somit tumorsuspekten Areal ein Tumor vorliegt. Die Ergebnisse der Stanzbiopsien sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im Anschluss daran wurde bei allen Patienten unserer Studie dasselbe therapeutische Verfahren angewandt. Sie erhielten im UKSH, Campus Kiel eine radikale retropubische Prostatektomie. Aus dem Operationspräparat wurde das Tumorstadium des Patienten nach der TNM-Klassifikation der UICC beurteilt, welches Tabelle 3, Seite 22, zu entnehmen ist.

2.4 Programm Chips for Windows

Die jeweils $n = 18$ Bilder der untersuchten Patienten wurden mit Hilfe des Programms Chips for Windows Version 4.7, der Firma CDT (Chips Development Team), Kopenhagen, Dänemark bearbeitet und ausgewertet. Chips (Copenhagen Image Processing System) wurde im Jahre 1987 vom Geographischen Institut der Universität Kopenhagen, Dänemark entwickelt. Das Programm errechnet die Anzahl der Farbpixel (Bildpunkte) der Farben Rot, Grün und Blau sowie die Gesamtzahl der Pixel, die sich aus den Farbpixeln und der Grauskala zusammensetzt. Ein Pixel ist die kleinste Einheit einer Rastergrafik. Mit Hilfe solch einer Rastergrafik werden die Bilder der farbcodierten Duplexsonographie durch die rasterförmige Anordnung der Pixel dargestellt. Durch die Anwendung des Programms Chips for Windows wurde für jedes Bild und somit für jede Position eine Tabelle erstellt (siehe Tabelle 1, Seite 19). Die Tabellen bestehen immer aus drei Reihen und vier Säulen. Die drei Reihen sind den drei Komponenten, nämlich den Farben Rot, Grün und Blau zugeordnet. In der ersten Reihe befinden sich die Ergebnisse der Farbe Rot, in der zweiten Reihe die Ergebnisse der Farbe Grün und in der dritten Reihe die Ergebnisse der Farbe Blau. Aus der ersten Säule lässt sich der Minimalwert der drei Farben ablesen. Die Minimalwerte geben hierbei die geringste Pixelanzahl der angegebenen Farbkomponente im Bild des Schallfenster-Dreiecks der transrektalen Prostatasonographie wieder. Dieser Wert beträgt bei allen Durchblutungsserien 0,0.

In der zweiten Säule befindet sich jeweils der Maximalwert der einzelnen Farbkomponenten. Die Maximalwerte zeigen die höchste Pixelanzahl der Farbkomponenten im Bild des Schallfenster-Dreiecks an. Sie betragen maximal 255,00 Bildpunkte. Die beiden extremsten Werte der Pixelanzahl geben einen Überblick über die Streuung der Durchblutungsdaten. Außerdem

weisen sie auf mögliche Fehler bei der Datenerfassung hin, so dass darauf zu achten ist, dass der Minimalwert immer 0,0 beträgt und der Maximalwert 255,00 nicht überschreitet.

Die dritte Säule gibt die Mittelwerte (Mean) der drei Farben aus den Farbpixeln wieder. Die Mittelwerte dienen dem direkten Durchblutungsvergleich. Je höher die jeweiligen Mittelwerte der drei Farben sind, desto besser war die Durchblutung in der untersuchten Position. In der vierten Spalte der Tabelle berechnet das Programm Chips for Windows die Standardabweichung. Die Standardabweichung s stellt ein Maß für die Homogenität beziehungsweise Heterogenität der Durchblutungsparameter dar. Je größer s ist, desto heterogener ist die Stichprobe der Blutflussparameter (siehe Tabelle1, Seite 19).

2.5 Datenbearbeitung

Die Patientendaten der TRUS-Untersuchung wurden wie folgt bearbeitet: als Erstes wurden pro Patienten in der Datei BK zwei Ordner angelegt. Der Name BK wurde auf Grund des Sonographiegerätes der Firma B+K gewählt, mit dem die Aufnahmen entstanden sind. Der erste Ordner wurde mit Nachnamen und durch Komma abgetrennten Vornamen mit einer direkt folgenden Eins versehen. Darunter wurden die Bildersätze der Gruppe 1 (vor Viagraeinnahme) gespeichert. Analog dazu wurde der zweite Ordner mit Nachnamen,Vornamen2 benannt. In diesem Ordner wurden die Bildersätze der Gruppe 2 (nach Viagraeinnahme) gespeichert. Anschließend wurde das bereits erwähnte Programm OS4x Client aufgerufen. Hier sind die Aufnahmen der transrektalen Power-Doppler-Sonographie unter dem Dateinamen DOC und der entsprechenden Nummerierung (00-09) im JPEG Format bilddokumentiert worden. Nach Eingabe des Nachnamens, Vornamens und des Geburtsdatums des gewünschten Patienten konnten die benötigten Ultraschallaufnahmen einsehen werden. Über einen Abgleich der Bildersätze konnten diese eindeutig der Gruppe 1 oder 2 zugeordnet werden. Als erstes Unterscheidungskriterium enthielten die Bildersätze der Gruppe 1, wie bereits beschrieben, $n = 10$ Bilder. Da die erneute Volumenbestimmung der Prostata, wie bereits erörtert, bei den Bildersätzen der Gruppe 2 entfiel, enthielten die Bildersätze der Gruppe 2 nur $n = 10 - 2 = 8$ Bilder. Das zweite Unterscheidungskriterium war, dass aus den Aufnahmen der zweiten Bildersätze die Uhrzeit und das Datum zu entnehmen war, die zwischen 13 und 15 Uhr lag, da diese Aufnahmen während des vierten Schrittes der Versuchsdurchführung entstanden sind. Aus den Bildersätzen der Gruppe 1 konnten nur teilweise Uhrzeiten und Datumsangaben entnommen werden. Hierbei lag die Uhrzeit zwischen 11 und 12 Uhr, weil diese Aufnahmen während des zweiten Schrittes der Versuchsdurchführung entstanden sind. Wenn die Bilder keine Zeit- und

Datumsangaben enthielten, sind sie in anderen Modi (Volumen, H x B x L, Blase, Niere) des Sonographiegerätes abgespeichert worden.

Nachdem die Bildersätze zugeordnet waren, wurden sie mit der rechten Maustaste angeklickt und es öffnete sich ein neues Fenster. In diesem Fenster wurde aus der Auflistung der Arbeitsschritt „Dokumentendatei exportieren“ ausgewählt und die Bildersätze in die zuvor angelegten Ordner exportiert. Hierbei wurden die Bildersätze der Gruppe 1 unter dem Ordner Nachnamen,Vornamen1 und die Bildersätze der Gruppe 2 unter dem Ordner Nachnamen,Vornamen2 abgespeichert. Aus Gründen der Anonymisierung wurden die Patienten der alphabetischen Reihenfolge ihrer Nachnamen entsprechend durchnummeriert.

2.6 Datenauswertung

Nach den o. g. Vorbereitungen wurde mit dem Programm Chips for Windows gearbeitet. Zuerst wurde „File(Datei)“ angeklickt. Daraufhin erschien eine Auflistung, aus der „open project (Projekt öffnen)“ zu wählen war. Anschließend wurde die Datei BK geöffnet und es erschienen die unter BK abgespeicherten Dateien. Daraufhin wurde das erste Bild zur Bearbeitung aus dem Bildersatz des jeweiligen Patienten aufgerufen. Die Aufnahmen DOC 00 und DOC 01, welche der Volumenbestimmung der Prostata dienen, wurden nicht ausgewertet, da, wie schon beschrieben, ein Durchblutungsvergleich hier nicht sinnvoll gewesen wäre. Also wurde als erstes Bild DOC 02 geöffnet und damit aktiviert. Es zeigt die Aufnahme „basal links ohne KM-Gabe und vor Viagraeinnahme“. Daraufhin erschien das Bild in der Mitte des Bildschirms und es erfolgte eine Aufforderung, das Gebiet zu definieren, das von Interesse ist. Dieses geschah, indem zuerst das Bild mit der linken Maustaste markiert wurde. Als Nächstes wurden oben rechts auf dem Bildschirm alle Filter (0 bis 7) durch jeweils einen Klick mit der linken Maustaste deaktiviert und die rote Verlaufskurve, welche sich direkt neben den Filtern befindet, aktiviert. Anschließend wurde das zu vergleichende Areal definiert, indem oben links beginnend gegen den Uhrzeigersinn dreimal mit der linken Maustaste und das vierte Mal mit der rechten Maustaste das Schallfenster-Dreieck der transrektalen Prostata-sonographie umfahren wurde. Denn nur der Inhalt des Schallfenster-Dreiecks war Gegenstand der Auswertung. Daraufhin wurde mit der rechten Maustaste auf „BK.medical2.txt“ in der linken Aufgabenleiste geklickt und es erschien eine Aufgabenauswahl. Hier wurde „Run text file as a CSL script“ gewählt. Danach wurde aus einer erneuten Auswahl „BK.Medical2.txt file“ ausgesucht. Nun wurde über „save results as a CSL (Chips Scripting Language) script.txt“ die neu generierte Datei, die die Tabelle mit den Bildauswertungen enthielt, als

eine Textdatei gespeichert. Dieses erfolgte, indem der Nachname des untersuchten Patienten und die Nummer des Bildes als JPG Datei angegeben wurde und als Dateinamenserweiterung ein „.txt“ angehängt wurde. Abschließend wurde gefragt, ob die Änderungen in Bk.chp gespeichert werden sollten über „Save changes to Bk.chp“. Diese Frage musste immer verneint werden über „Don't save any“. Da die Bildersätze der Gruppe 1 n = 8 auszuwertende Bilder enthielten, wurde diese Vorgehensweise nun mit den anderen sieben Bilder wiederholt. Dabei wurde die Reihenfolge und Nummerierung der Bilddokumentation beibehalten, so dass die Ergebnisse des letzten Bildes DOC 09 unter dem Nachnamen des Patienten und 09 abgespeichert wurden. So enthält die Datei „X09“ die Ergebnisse der Aufnahme „apikal rechts mit KM-Gabe vor Viagraeinnahme“.

Anschließend wurden die Bildersätze der Gruppe 2 und damit die Ordner mit dem Dateinamen „Nachname,Vorname2“ ausgewertet. Dabei war zu beachten, dass die Nummerierung weiter fortläuft. Folglich wurden die Ergebnisse der ersten Aufnahme, die auch bei den Bildersätzen der Gruppe 2 wieder mit DOC 00 benannt worden sind, unter dem Nachnamen des Patienten und 10 mit einem folgenden „.txt“ abgespeichert. Die Auswertung des letzten Bildes der Gruppe 2 wurde somit unter Nachname,Vorname17.txt abgespeichert. Pro Patienten existieren dadurch 16 Textdateien. Eine Beispieldatei wird in der folgenden Tabelle 1 gezeigt.

Results for C:\bk\XXXXX,XXXXX1 \DOC000008.JPG

8936 masked (RGB) pixels included in region of interest

24127 pixels in total

Component	Min	Max	Mean	StdDev
R:	0.000000	201.000000	37.893353	29.759077
G:	0.000000	201.000000	36.946061	29.575473
B:	0.000000	209.000000	37.897605	29.666766

Tabelle 1 Beispiel der erhaltenen Textdatei zur Datenauswertung der Aufnahmen aus dem Durchblutungsvergleich mit Hilfe des Programms Chips for Windows. Für jede Position wurde eine eigene Textdatei erstellt. Siehe weitere Erläuterung unter 2.4

2.7 Statistische Auswertung

Unsere Auswertung konzentrierte sich auf die Auswirkungen der Einnahme von Viagra auf die absoluten und relativen Mittelwerte (Mean) der Farbpixelanzahl in den Aufnahmen der TRUS-Untersuchung. Daher ist für alle 8 Einstellungen die Veränderung der Pixelanzahl im Vergleich „vor“ mit „nach“ Viagraeinnahme berechnet worden. Weiter wurde die Anzahl der Patienten, die einen Abfall oder einen Anstieg der prozentualen Blutflussparameter aufgewiesen haben, bestimmt und mit einem Binomialtest geprüft, ob sich diese Häufigkeiten unterscheiden (siehe Abbildung 3, Seite 23).

Zur Überprüfung unserer Arbeitshypothese, dass die Einnahme von 100 mg Viagra zu einer Veränderung des Blutflusses im lokal begrenzten Prostatakarzinom führt, wurden zunächst für die 8 unterschiedlichen Einstellungen bzw. Positionen und jeweils 3 verschiedenen Farbkomponenten (Rot, Grün und Blau) die Veränderungen der Mittelwerte im Durchblutungsvergleich vor versus nach Viagraeinnahme aller 14 Patienten ($n = 14$ Mittelwerte) gemittelt. So wurden $3 \times 8 = 24$ Mittelwerte Farbkomponenten-Einstellungen errechnet (siehe Abbildung 4, Seite 25). Zur Mittelwertbestimmung der Position basal links mit KM-Gabe wurden $n = 13$ Mittelwerte ausgewertet. Gleiches galt für die Positionen basal rechts mit KM-Gabe, wobei die Anzahl der auszuwertenden Mittelwerte $n = 12$ betrug. Außerdem wurden bei den Einstellungen apikal links und apikal rechts jeweils mit KM-Gabe $n = 11$ und $n = 10$ Mittelwerte zur gemittelten Mittelwertbestimmung hinzugezogen. Für die 24 neu berechneten Mittelwerte der Farbkomponenten-Einstellungen wurde zusätzlich die Standardabweichung bestimmt (siehe Abbildung 4, Seite 25). Ein Beispiel zur Auswertung der Daten eines Studienpatienten ist im Anhang (Tabelle 4, 5 und 6) zu finden.

Die Nullhypothese in unserer Studie, dass die Einnahme von Viagra zu keiner Veränderung der Blutflussparameter führt, wurde mit dem 2-seitigen t-Test geprüft.

Für alle 24 Mittelwerte wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ festgelegt. Da aufgrund der 24 Mittelwert-Vergleiche das Problem des multiplen Testens auftrat, wandten wir die Bonferroni-Holm-Korrektur an. Das adjustierte Signifikanzniveau lag im ersten Schritt bei $0,05 : 24 = 0,0021$. Zu diesem Niveau lieferten 2 Werte ein signifikantes Ergebnis, so dass das Signifikanzniveau im zweiten Schritt auf $0,05 : (24-2) = 0,0023$ nachadjustiert wurde (siehe Abbildung 4, Seite 25).

3. ERGEBNISSE

3.1 Gegenüberstellung der präoperativen Prostatastanzen mit der DRU, dem PSA-Wert und dem postoperativen Tumorstadium

Zunächst werden in Tabelle 2 die Ergebnisse der beiden präoperativ gewonnenen Prostatastanzzylinder dargestellt, die 2 Stunden nach der oralen Einnahme von 100 mg Viagra entnommen wurden (siehe Abschnitt 2.3.5). Die biopsierten Areale wiesen in der transrektalen Power-Doppler-Sonographie eine Signalverstärkung auf und waren daher karzinomverdächtig. Die pathologisch-anatomische Begutachtung der Prostatabiopsate wurde von dem Institut für Pathologie der Universität zu Kiel durchgeführt.

Um eine anonymisierte Datenauswertung zu gewährleisten, wurde den Patienten jeweils eine Nummer zugeordnet.

Pat.-nummer:	Stanze 1 (rechts):	Stanze 2 (links):	Gleason-Score:
01.	gut diff. Adenokarzinom	gut diff. Adenokarzinom	2+2=4
02.	normale Drüsenarchitektur und zyst. erweiterte Drüsen	BPH	
03.	BPH	BPH	
04.	gut diff. Adenokarzinom	tumorfrei	3+4=7
05.	BPH	BPH	
06.	tumorfrei	gut diff. Adenokarzinom	3+3=6
07.	BPH	BPH	
08.	BPH und chron. Prostatitis	invasiv wachsendes, mäßig diff. Adenokarzinom	3+3=6
09.	BPH und geringe chron. Prostatitis	BPH und geringe chron. Prostatitis	
10.	Verdacht auf Adenokarzinom	fibromuskuläres Weichgewebe	
11.	BPH	BPH	
12.	mäßig diff. Adenokarzinom	tumorfrei	3+3=6
13.	tumorfrei	einzelne atypische Drüsen	
14.	BPH	gut diff. Adenokarzinom	3+3=6
15.	gut diff. Adenokarzinom	BPH	2+4=6

Tabelle 2 pathologische Begutachtung der präoperativen Prostatastanzen; tumorfrei: kein Hinweis auf Malignität; BPH: benigne Prostatahyperplasie; Gleason-Score ist nur bei Karzinomnachweis angegeben

Zum Vergleich dazu wird in Tabelle 3 eine Übersicht über die Ergebnisse der DRU, das postoperative Tumorstadium und der PSA-Werte der Patienten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gegeben:

Patientennummer:	DRU:	T-Stadium:	PSA:
01.	+	pT3b	5,77
02.	+	pT4	23,4
03.	+	pT3b	9,6
04.	-	pT2c	10,5
05.	-	pT2c	0,83*
06.	-	pT2c	4,6
07.	-	pT2c	6,9
08.	-	pT2c	4,71
09.	+	pT2c	6,4
10.	+	pT3a	44,0
11.	-	pT2c	5,4
12.	-	pT2c	16,81
13.	-	pT2c	6,58
14.	+	pT2a	5,8
15.	+	pT3a	9,4

Tabelle 3 Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung + : knotig oder suspekt - : Normalbefund; T-Stadium: histopathologisch bestimmtes Tumorstadium anhand des Prostataktomiepräparates; PSA-Werte in ng/ml präoperativ; * : bei Patienten präoperative Hormontherapie

Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse unserer präoperativ gewonnenen Prostatastanzyylinder (Tabelle 2) mit den Ergebnissen aus der Tabelle 3 zeigt sich, dass in 7 von 15 Fällen (46,7%) die Stanzbiopsie aus dem tumorsuspekten Areal ein Prostatakarzinom korrekt detektiert hat. Hierbei lag der Gleason-Score bei 5 Patienten bei einer Summe von 6, bei einem Patienten betrug die Summe des Gleason-Score 4 und bei einem weiteren Patienten 7. Zusätzlich bestand bei einem Patienten der Verdacht auf ein Prostatakarzinom in der präoperativen Stanzbiopsie. Gleiche Werte mit 7 positiven Tastbefunden bei 15 untersuchten Patienten mit Prostatakarzinom (46,7%) wies auch die DRU auf. Der präoperative PSA-Wert lag bei n = 14 Patienten über 4 ng/ml. Bei einem Patienten lag der PSA-Wert bei 0,83 ng/ml, wobei dies auf die präoperative Hormontherapie zurückzuführen ist. In unserer Studie betrug die Verteilung des histologischen Tumorstadiums für pT2a n = 1 (6,7%); pT2b n = 0 (0%); pT2c n = 9 (60%); pT3a n = 2 (13,3%); pT3b n = 2 (13,3%); pT4 n = 1 (6,7%).

Zusätzlich wurde bei 9 von 15 untersuchten Patienten eine BPH diagnostiziert. Dieses entspricht 60% der Studienteilnehmer. Eine Koexistenz von Prostatakarzinom und BPH stellte

sich bei 3 Patienten (20%) heraus. Daneben wurde bei 2 Patienten (13,3%) eine chronische Prostatitis diagnostiziert.

3.2 Durchblutungsvergleich in den Aufnahmen der TRUS-Untersuchung

Im Folgenden wird eine Übersicht der Durchblutungsänderung mit graphischer Darstellung der Anzahl der Patienten, die einen Abfall oder einen Anstieg der prozentualen Blutflussparameter aufwiesen, gegeben. Als numerischen Wert für die Blutflussparameter wurde die Pixelanzahl der Aufnahmen, welche mit Hilfe der Power-Doppler-Sonographie bestimmt wurden, ausgewertet. Der p-Wert liegt nach dem Binomialtest von 4 gegen 10 bei 0,18.

Anzahl der Patienten

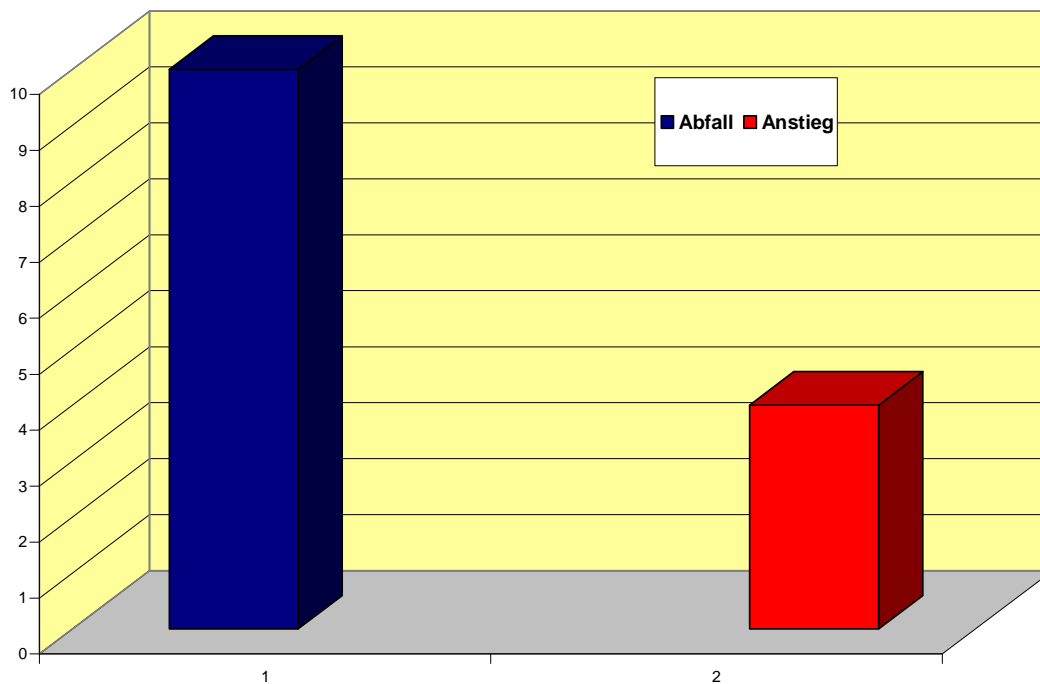


Abbildung 3 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Durchblutungsvergleichserien vor versus nach Viagraeinnahme

Hierbei ist zu beachten, dass zur Auswertung der Durchblutungsvergleichserien die Mittelwerte der drei Farbkomponenten Rot, Grün und Blau herangezogen wurden. Sie ergaben sich jeweils aus den acht zu vergleichenden Bildern der Einstellung basal links und rechts jeweils mit sowie ohne KM-Gabe und den Einstellungen apikal links und rechts jeweils mit und ohne KM-Gabe für den jeweiligen Patienten. Ein Anstieg der Blutflussparameter ist definiert als eine relative Zunahme von > 12 der 24 Einstellungen. Ein Abfall ist definiert als eine relative

Zunahme von < 12 der 24 Einstellungen. Im Falle, dass bei einem Versuchspatienten eine oder mehrere Aufnahmen nicht korrekt dokumentiert waren und somit bestimmte Einstellungen fehlten, wurden die Vergleichszahlen entsprechend reduziert.

Es wurden $n = 14$ Durchblutungsvergleichserien ausgewertet. Die Durchblutung im tumorspektem Areal hat bei $n = 4$ Patienten zugenommen. Bei $n = 10$ Patienten zeigte sich eine Abnahme der Durchblutung. Die durchschnittliche relative Blutflusszunahme gemittelt aus den drei Farbkomponenten Rot, Grün und Blau lag bei 20,26%. Währenddessen lag die durchschnittliche relative Blutflussabnahme bei 28,75%. Der Patient mit der Patientennummer 14 musste bei fehlendem zweiten Datensatz (Bildersatz der Gruppe 2) von den Durchblutungsvergleichserien ausgeschlossen werden. Dennoch konnten die Ergebnisse der Stanzenentnahme zur Interpretation herangezogen werden.

Vertiefend stellen die Diagramme in Abbildung 4 die relativen Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte für die acht Einstellungen und die jeweiligen Farbkomponenten dar. Der Mittelwert ergibt sich jeweils aus der Summe der Werte aller Patienten für diese Farbkomponente und Einstellung. Bei der Teststatistik wurde geprüft, ob es eine signifikante Abweichung von Null gibt.

In der Einstellung 1 basal links ohne KM-Gabe weisen alle 3 Farbkomponenten eine signifikante Veränderung der Blutflussparameter auf ($p \leq 0,05$). Gleiches gilt für die Farbkomponente Rot bei der Einstellung 2 apikal links ohne KM-Gabe. Auch in der Einstellung 6 basal rechts mit KM-Gabe lagen die p-Werte aller 3 Farbkomponenten deutlich unter dem Signifikanzniveau α . Hierbei kam es immer zu einer Perfusionsabnahme.

In 17 Farbkomponenten-Einstellungen lagen die Werte über dem Signifikanzniveau α . Für das adjustierte Signifikanzniveau nach der Bonferroni-Holm-Korrektur weisen die Farbkomponenten Grün und Blau der Einstellung 1 eine signifikante Veränderung der Pixelanzahl auf.

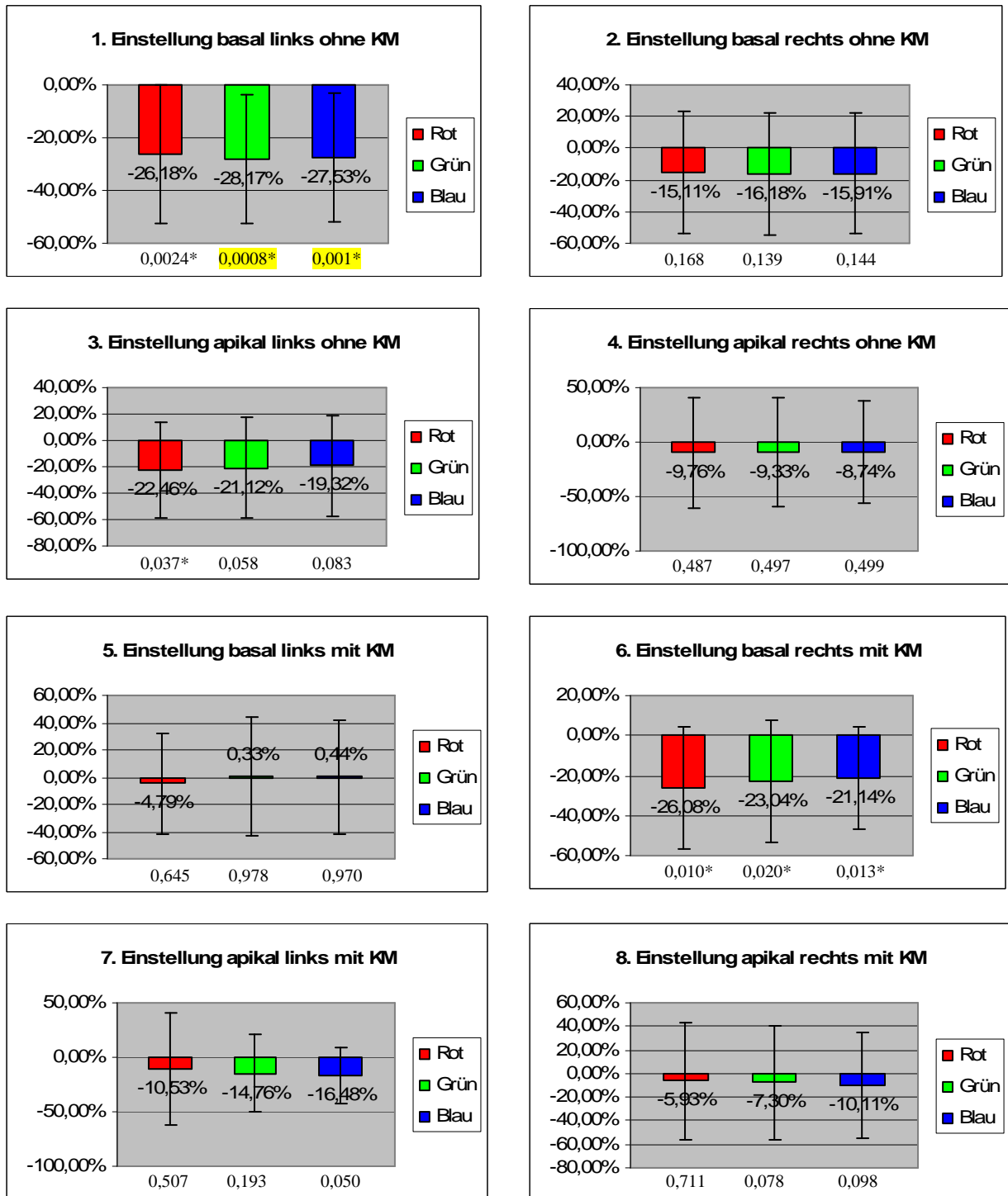


Abbildung 4 Darstellung der relativen Mittelwerte in Prozent und als Säule angegeben, Standardabweichungen und p-Werte der Einstellungen 1-8 im Durchblutungsparametervergleich. Die 3 Farbkomponenten sind mit der jeweiligen Farbe unterlegt und als diese bezeichnet. (*) $p \leq 0,05$; gelb hinterlegt $p \leq 0,0023$

4. DISKUSSION

Die eingangs formulierte Arbeitshypothese, dass die Einnahme von 100 mg Viagra zu einer Veränderung der Blutflussparameter des lokal begrenzten Prostatakarzinoms führt, kann anhand diverser Quellen und den hier gewonnenen Daten interpretiert und bewertet werden.

4.1 Stellenwert des transrektalen Ultraschalls (TRUS) und der Stanzenentnahme bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Der transrektale Ultraschall dient nicht nur der Volumetrie der Prostata, sondern ist auch ein wichtiges Instrument bei der Diagnosestellung. Überdies ist er bei der Biopsieentnahme aus der Prostata von großer Bedeutung. So kann ein Karzinom trotz erfolgter Biopsieentnahme unentdeckt bleiben, wenn es eine unauffällige Echogenität aufweist. Darum ist das oberste Ziel die Treffsicherheit der Probenentnahme zu erhöhen. Kürzlich konnten Pallwein und Mitarbeiter die Überlegenheit der gezielten dopplersonographisch gesteuerten Biopsieentnahme gegenüber der systematischen Biopsieentnahme im B-Modus aufzeigen. Die Doppler-Sonographie ermöglicht eine Visualisierung des Blutflusses in der Prostata und somit eine gezielte Biopsieentnahme. Die Sensitivität des transrektalen Ultraschalls und der transrektalen Probenentnahme kann so deutlich gesteigert werden [31]. Linden postuliert die Möglichkeit, gesunden Patienten die Stanzenentnahme mit den schon beschriebenen möglichen Nebenwirkungen (s. S.10) zu ersparen, wenn das Prostatagewebe genauerer differenziert und somit ein Karzinom ausgeschlossen werden kann [32].

Die Autoren um Halpern und um Mitterberger belegen mit ihren Daten, dass eine kontrastmittelverstärkte Doppler-Sonographie eine höhere Detektionsrate aufweist als die systematische Stanzbiopsie. Zusätzlich wurde hierbei auch eine geringere Anzahl an Stanzen benötigt [31, 33]. Es muss berücksichtigt werden, dass die Studien keinen direkten Vergleich von kontrastmittelverstärkter versus einfache Doppler-Sonographie herausarbeiten. Dieser Aspekt wäre zur besseren Vergleichbarkeit mit den hier vorgelegten Daten hilfreich gewesen. In der vorliegenden Arbeit lag der Schwerpunkt jedoch nicht auf der primären Untersuchung der Doppler-Sonographie bei der Prostatabiopsie, sondern viel mehr auf den Auswirkungen auf die Werte der Doppler-Sonographie nach Viagraverabreichung. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Veränderung des Blutflusses in der Prostata nach Viagraeinnahme in 4 von 12 Farbkomponenten-Einstellungen (ohne KM) auch ohne die Gabe eines Kontrastmittels. Nach

der Verabreichung eines Kontrastmittels trat in 3 von 12 Farbkomponenten-Einstellungen (mit KM) eine signifikante Veränderung ein. Ein Vorteil der Kontrastmittelverabreichung konnte somit durch unsere Daten nicht belegt werden.

Darüber hinaus stellt die Elastographie eine neue Ultraschallmethode dar, welche die Elastizität beziehungsweise die Härte eines bestimmten Gewebes wie z. B. der Zervix, der Mamma, der Schilddrüse, eines Lymphknotens oder auch der Prostata misst. Unter der Annahme, dass ein Karzinom zu einer Verhärtung des Gewebes führt, ermöglicht auch diese Untersuchung eine genauere Detektion von malignitätsverdächtigem Gewebe. Im Falle der Prostatauntersuchung können beim transrektalen Ultraschall aus diesem Gebiet gezielt Biopsien entnommen werden [32, 34]. Denkbar und Gegenstand zukünftiger Studien könnte eine Kombination von Power-Doppler-Sonographie und Elastographie sein. Die Sensitivität der Biopsieentnahme könnte dadurch deutlich verbessert werden. So könnte ein Zeitverlust bei der Diagnosestellung durch eine Re-Biopsie verhindert werden und dadurch schneller ein Therapiekonzept aufgestellt werden. Ein weiterer Vorteil wäre, dass das Risiko, oben genannte Nebenwirkungen zu entwickeln, reduziert werden könnte, wenn weniger Stanzungen benötigt werden.

4.2 Tumorangiogenese

Eine fortwährende Angiogenese ist eine wesentliche Voraussetzung für das Wachstum eines Tumors. Aus diesem Grunde ist sie ein prognostischer Faktor für verschiedene Tumorerkrankungen wie auch das Prostatakarzinom. So geht eine erhöhte Angiogenese mit einer schlechteren Prognose einher. Die japanische Arbeitsgruppe um Kikuno konnte herausarbeiten, dass eine erhöhte Expression der Thymidine Phosphorylase (TP) in Stromazellen innerhalb des Tumorgewebes mit einer erhöhten Angiogenese korreliert. Parameter der Angiogenese waren die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), die Dichte der Mikrogefäße und der Blutfluss im Prostatagewebe. Dem gegenüber konnte jedoch keine Korrelation zum Tumorstadium und dem PSA-Wert gefunden werden [35].

Weitere immunhistochemische Untersuchungen der VEGF-Expression im Prostatagewebe konnten zeigen, dass die Angiogenese im Karzinom höher ist als in tumorfreiem Gewebe, weil dort signifikant höhere Werte des VEGF nachgewiesen werden konnten [36, 37]. Zudem konnte anhand einer signifikant höheren Anzahl an Mikrogefäßen nachgewiesen werden, dass die VEGF-Expression in Prostatakarzinomzellen gegenüber Zellen der BPH vermehrt stattfindet [37]. Es besteht daher die Möglichkeit, dass eine Power-Doppler-Sonographie nach Verabreichung von Viagra nicht nur eine erhöhte Anzahl an Mikrogefäßen und somit ein po-

tentielles Karzinom im Prostatagewebe detektieren, sondern auch zwischen einer BPH und einem Prostatakarzinom differenzieren könnte. Zu bedenken ist jedoch, dass Karzinomzellen sehr wahrscheinlich keine PDE 5 exprimieren. Ebenso können Entartungen in den glatten Muskelzellen der tumorversorgenden Gefäße dazu geführt haben, dass dort ebenfalls keine PDE 5 exprimiert wurde, so dass das Karzinomareal auf Grund fehlender Sensitivität für den Wirkstoff Sildenafil nicht hyperperfundiert wurde. Um gesicherte Aussagen zu der Expression der Thymidine Phosphorylase, des VEGF und der PDE 5 in Karzinomgeweben tätigen zu können, sollte in zukünftigen Studien eine angiogenetische Analyse sowohl der Stanzbiopsien als auch des postoperativen Prostatapräparates erfolgen.

4.3 Abhängigkeit vom Gleason-Score

Schatzl und Mitarbeiter konnten darlegen, dass mit zunehmend schlechterem Differenzierungsgrad und somit höheren Gleason-Score des Prostatakarzinoms die Dichte der Mikrogefäße zunimmt. So fanden sie bei einem mäßig differenzierten Prostatakarzinom mit einem Gleason Summenscore von 5 eine niedrigere Gefäßdichte von unter 43 Gefäßen pro $0,5 \text{ cm}^3$ gegenüber 43 Gefäßen pro cm^3 bei schlecht differenzierten Karzinomen mit einem Gleason Summenscore von 7 [38]. Kikuno stützt mit seinen Ergebnissen diese Beobachtung [35]. Da bei einem schlechteren Differenzierungsgrad eine frühzeitige Einleitung der Behandlung für den Erfolg der Therapie zwingend notwendig ist, könnte die erhöhte Gefäßdichte zu einer rechtzeitigen Diagnosestellung mit Hilfe einer optimierten Power-Doppler-Sonographie führen. Auch Mitterberger und Mitarbeiter bestätigen, dass Biopsiestanzen, welche mit Hilfe der Doppler-Sonographie gewonnen wurden, häufiger ein Karzinom und dabei auch einen höheren Gleason-Score aufwiesen als Stanzen, die mit einer gewöhnlichen systematischen Stanzbiopsie punktiert wurden [39]. Dennoch ist der Nutzen einer Viagraapplikation vor der Stanzenentnahme fraglich, solange die Expression der PDE 5 im Karzinomgewebe nicht ausreichend erforscht ist.

4.4 Verteilung der Phosphodiesterase (PDE) im Urogenitaltrakt und klinische Relevanz der PDE-Inhibitoren

Seit der Zulassung im Jahre 1998 wird Viagra erfolgreich zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) beim Mann eingesetzt und erreichte dadurch sowohl im Fachgebiet der Urologie als auch in der Allgemeinbevölkerung einen hohen Bekanntheitsgrad. Ursprünglich wurde der Wirkstoff Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie erforscht. Das Auftreten einer Erektion trat als eine Nebenwirkung auf und wurde daraufhin genauer erforscht. Gegenwärtig stehen die Auswirkungen von Sildenafil und anderer PDE-Inhibitoren auf die biochemischen Prozesse in den unterschiedlichen Gewebearten des Urogenitalsystems im Fokus des Interesses. Denn die PDE spielen eine zentrale Rolle bei der Konzentrationskontrolle der cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) und cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat), welche als „second messenger“ in wichtige Transmitterwege eingebunden sind. Ein Beispiel hierzu zeigt der Wirkmechanismus von Viagra auf, wie im Abschnitt 2.3.3 beschrieben. Durch eine genauere Erforschung der urogenitalen Physiologie und der pharmakologischen Wirkungen auf diese können neue Diagnostik- und Behandlungsoptionen erschlossen werden [40]. Auch die hier vorgelegte Studie trägt zu dieser Thematik bei. Erstaunlich an den gewonnenen Daten ist, dass bei 10 von 14 der untersuchten Patienten die Durchblutung abgenommen hat und lediglich bei 4 Patienten eine Hyperperfusion der Prostata respektive der tumorsuspekten Anteile eingetreten ist. Obendrein wurde lediglich in 7 von 15 hypervascularisierten Arealen mit Hilfe der Stanzbiopsie ein Karzinom nachgewiesen. Ein möglicher Grund könnte die Verteilung der PDE 5 im Urogenitaltrakt des Mannes sein, worauf im Folgenden noch ausführlicher eingegangen wird. Ferner könnten eine Koexistenz mit einer BPH (20% der Fälle) sowie eine chronische Prostatitis (13,3% der Fälle) mögliche Störfaktoren darstellen. Zusätzlich muss bedacht werden, dass Komorbiditäten wie ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und auch ein Nikotinabusus arteriosklerotische Veränderungen begünstigen, wodurch flusslimitierende Stenosen in den Gefäßen der Prostata zu einer verminderten Perfusion geführt haben könnten. Zudem könnte ein Prostatainfarkt eine verminderte Perfusion im Prostatagewebe verursacht haben. Mögliche Auswirkungen der Tumorangiogenese wurden im Punkt 4.2. erörtert.

Uckert und Mitarbeiter charakterisierten 13 Isoenzyme der PDE: 1A, 1B, 1C, 2A, 4A, 4B, 4C, 4D, 5A, 7A, 8A, 9A und 10A in der Prostata. Hierbei konnten DNA-Fragmente aller Isoenzyme bis auf die PDE 1C in allen Zonen der Prostata in etwa gleich häufig isoliert werden.

Klinisch wird die Prostata in 3 Zonen eingeteilt: eine periphere = äußere, eine zentrale = innere und eine Transitionszone = Transitionalzone = Übergangszone vom drüsenfreien zum drüsenreichen Stroma, vgl. untere Abbildung 5. Die Arbeit von Uckert und Mitarbeitern belegt auch eine erhöhte Aktivität der PDE 4 und 5 in der Transitionszone, wohingegen in der peripheren Zone nur eine Aktivität der PDE 4 ermittelt werden konnte [41].

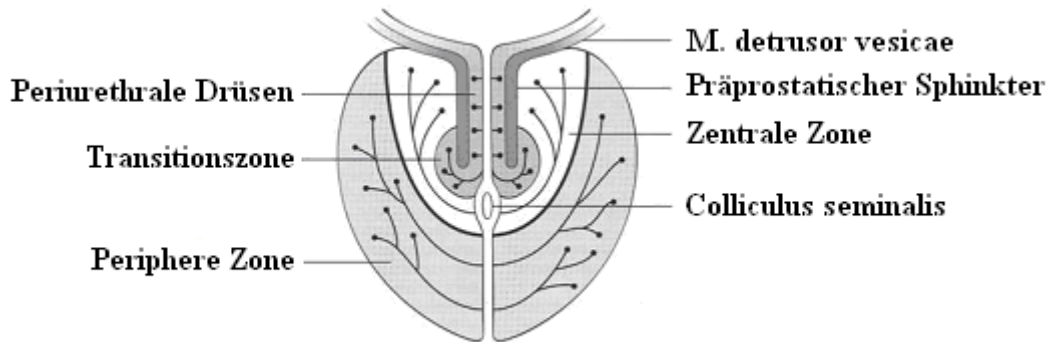


Abbildung 5 Zonale Anatomie der Prostata im Frontalschnitt (aus [42])

Darüber hinaus fügen sich die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse mit denen von Uckert und Mitarbeitern in den Kontext ein: Wie bereits beschrieben, wächst das Prostatakarzinom am Häufigsten in der peripheren Zone. Nach Gabe eines selektiven PDE-5-Inhibitors wie Viagra steigt demnach die Durchblutung in der Transitionszone an und nicht in der peripheren Zone, da hier eine sehr geringe Aktivität der PDE 5 vorhanden ist. Allerdings wurden die Stenzen bei unseren Studienpatienten meist aus der peripheren Zone entnommen. So könnte der erhöhte periurethrale Blutfluss zu einer relativen Abnahme der Durchblutung im Karzinomareal geführt haben. Dadurch könnte die Stenzenentnahme ihr Zielgebiet verfehlt haben, weil die Stanze aus dem Gebiet entnommen wurden, welches das stärkste Signal in der Power-Doppleruntersuchung aufwies. Dieses kann ein Grund für die Sensitivität von 46,7% (7 von 15 Patienten) in Bezug auf die Detektion eines Prostatakarzinoms sein, obwohl die Stenzen aus einem hypervaskularisierten Areal gewonnen wurden.

Die österreichische Arbeitsgruppe um Pinggera untersuchte ebenfalls mit Hilfe einer transrektalen Power-Doppler-Sonographie die Auswirkungen von 100 mg Sildenafil auf die Durchblutung in der Prostata. In ihren Beobachtungen war 90 Minuten nach oraler Gabe von 100 mg Sildenafil die Durchblutung in der Prostata periurethral um 301% und in der peripheren Zone um 146% angestiegen. Diese Studie lässt den Schluss zu, dass Sildenafil einen deutlichen Einfluss auf die Durchblutung der Prostata hat [43]. Bei einem Vergleich mit den hier vorgelegten Daten ist allerdings grundsätzlich zu beachten, dass die Untersuchungsbedingun-

gen nicht immer exakt identisch gewesen sein können. Auf der einen Seite wurde ein anderes Sonographiegerät (Acuson Sequoia) für die TRUS-Untersuchung genutzt, auf der anderen Seite waren die Probanden gesunde, sexuell aktive Männer und der Altersdurchschnitt lag bei 36 Jahren. Außerdem ist die Gruppengröße von 4 Probanden für eine sichere statistische Analyse zu klein angelegt.

Im Gegensatz dazu setzte sich unser Patientenkollektiv aus Männern zusammen, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren. Außerdem war der Altersdurchschnitt mit 62,8 Jahren deutlich höher. Die sexuelle Aktivität der Patienten wurde nicht evaluiert. Zusätzlich ergibt sich eine Abweichung im Zeitintervall zwischen Viagraeinnahme und Durchführung des TRUS von 30 Minuten. Inwieweit die genannten Faktoren die Durchblutung der Prostata beeinflussen ist unklar. Obwohl Pinggera und Mitarbeiter ebenso eine erhöhte Durchblutung in der peripheren Zone beschreiben, zeichnet sich aus dem Verhältnis von der Durchblutung in der Transitionszone versus periphere Zone (2:1) eine Tendenz zur Transitionszone hin ab. Aus diesem Verhältnis lässt sich erneut das Phänomen der relativen Blutflusszunahme in der Transitionszone ableiten. Denn auch wenn die Durchblutung in der peripheren Zone zunimmt, so könnte sie bei einer TRUS-Untersuchung durch den stärkeren Blutfluss in der Transitionszone überlagert werden. Das kontroverse Ergebnis von Pinggera muss die Schlussfolgerung zulassen, dass möglicher Weise methodische Mängel innerhalb der Studiendurchführung zu diesem unterschiedlichen Phänomen geführt haben. Zusätzlich muss die schon beschriebene eingeschränkte Vergleichbarkeit mit den hier dargestellten Daten berücksichtigt werden.

Eine neue Studie der Arbeitsgruppe um Fibbi bestätigt mit ihren Erkenntnissen die Beobachtungen der hier vorgelegten Studie. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Expression und biologische Aktivität der PDE 5 in der Harnblase, der Urethra sowie in der Prostata. Sie fand heraus, dass die Konzentration der PDE 5 in den Blutgefäßen und Muskelfasern des Prostatagewebes im Vergleich zu Harnblase und Urethra am geringsten ist. Wobei die biologische Aktivität und die Expression in der Harnblase am höchsten sind. Zudem konnte die Arbeitsgruppe herausstellen, dass die PDE 5 im prostatistischen Anteil der Urethra gleichmäßig verteilt ist und dass Zellkulturen, welche aus Prostatagewebe angezchtet wurden, auch eine geringere Sensitivität gegenüber Vardenafil aufweisen [44]. Wie bereits beschrieben gehört auch Vardenafil zur Klasse der selektiven PDE-5-Inhibitoren. Die Forschungsgruppe um Morelli konnte zudem feststellen, dass zum einen die PDE 5 in den Corpora cavernosa des Penis die höchste Konzentration aufweist und zum anderen, dass Testosteron sowohl die Expression als auch Aktivität der PDE 5 positiv beeinflusst [45]. Diese Beobachtungen liefern Gründe zur Annahme, dass die Wirkung von Viagra und die daraus resultierende Hyperperfusion am stärks-

ten im Penis eintreten. Hieraus lässt sich einerseits der Nutzen von Viagra bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion ableiten. Andererseits liefern diese Beobachtungen eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die ausbleibende Hyperperfusion in der Prostata.

Daneben lassen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Massengill auf die Möglichkeit schließen, dass Prostatakarzinome in einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium (pT 3-4) einen Hypogonadismus, eine Unterfunktion der Hoden mit vermindertem Testosteronspiegel im Serum, bedingen können [46]. Bei dem Patienten mit der Patientenummer 02 könnte dieser Zusammenhang vorgelegen haben (Tumorstadium T4, DRU +). Bedingt durch den niedrigen Testosteronspiegel kann die Expression und Aktivität der PDE-5 eingeschränkt gewesen sein [45]. Daher kann die Wirksamkeit von Viagra vermindert gewesen sein und eine Hyperperfusion im Penis- sowie Prostatagewebe ausgeblieben sein. Das Ergebnis der Stanzbiopsie erhärtet diese Überlegung, da die pathologisch-anatomische Begutachtung beider Stanzbiopsien der Patientenummer 02 kein Karzinom sondern eine normale Drüsenarchitektur und zystisch erweiterte Drüsen sowie eine BPH nachwies.

Kürzlich untersuchte eine Arbeitsgruppe um Bertolotto die Auswirkungen von Tadalafil, ebenfalls ein PDE-5-Inhibitor, auf die Hämodynamik in der Prostata. Es wurde eine statistisch signifikante Zunahme der Perfusion beschrieben [47]. Da hierbei ausschließlich Patienten mit einer BPH und nicht mit einem Prostatakarzinom evaluiert wurden, ist ein Vergleich mit den hier gewonnenen Daten jedoch nicht direkt möglich. Andere Autoren berichten, dass PDE-5-Inhibitoren durch die vasodilatierende und muskeltonusreduzierende Wirkung eine neue Behandlungsoption der BPH darstellen können [41, 48, 49]. Die Widerstandsabnahme im prostaticen Anteil der Urethra kann den Harnabfluss erleichtern und damit zu einer besseren Entleerung der Harnblase führen. Wobei der genaue Mechanismus, inwiefern PDE-Inhibitoren in NO- und cGMP-Stoffwechselwege und damit in die Pathophysiologie der BPH eingreifen, noch vertiefend erforscht werden muss.

Zusammenfassend geben die Studien von Uckert, Fibbi und Morelli sowie unsere gewonnenen Daten den Grund zu der Annahme, dass Viagra auf Grund der Verteilung der PDE 5 im unteren Urogenitaltrakt des Mannes keinen signifikanten Einfluss auf die Perfusion der peripheren Zone der Prostata hat. Demnach muss unsere Arbeitshypothese differenziert betrachtet werden: Während der Blutfluss in der peripheren Zone wahrscheinlich keiner Veränderung unterliegt, könnte hingegen in der Transitionszone eine Veränderung der Perfusion eintreten. Um Aussagen zu eventuellen Auswirkungen auf die Blutflussparameter in der Innenzone der Prostata zu tätigen, werden weitere Studien benötigt.

Erstaunlich ist, dass bei 60% unserer Studienteilnehmer eine BPH nachgewiesen wurde und bei 46,7% ein Karzinom. Dem gegenüber ergab sich jedoch nur in 7 Farbkomponenteneinstellungen eine signifikante Veränderung der Perfusion. Bei diesen kontroversen Ergebnissen ist wiederum zu beachten, dass auch in diesem Falle die Untersuchungsbedingungen nicht immer exakt identisch und somit direkt vergleichbar gewesen sein können. Zudem wurden die Prostatastanzen erst nach der Bilddokumentation der 8 Einstellungen gewonnen. Aus diesem Grunde konnten sie nicht exakt aus dem visualisierten Gebiet entnommen werden, welches für die Auswertung der Durchblutungsvergleichserie genutzt wurde. Dieser nicht zu vermeidende Umstand kann eine mögliche Fehlerquelle für unsere Beobachtung sein, dass Viagra keinen signifikanten Einfluss auf die Durchblutung der Prostata hat. Zudem wurde das biopsierte tumorsuspekte Areal in unserer Studie nicht bilddokumentiert und dadurch ist eine Aussage über die tatsächliche Perfusion dieses Areals nicht möglich. Bei der Bilddokumentation wurden die 4 (apikal und basal jeweils links und rechts) bzw. 8 (gleiche Positionen nach KM-Gabe) Einstellungen aus Gründen der besseren Reliabilität und Objektivität gewählt. Hierbei liegt die Einstellung „apikal“ an der Spitze (lateinisch Apex) der Prostata. In dieser Region liegen die Glandulae bulbourethrales eingebettet in den Musculus transversus perinei profundus und die Urethra tritt aus der Prostata. Gegenüber an der Harnblase und den Samenblasen (Glandulae vesiculosae) ist die Basis der Prostata gelegen. Diese Lokalisation wird daher als basal bezeichnet. Die Prostatabiopsate wurden jeweils links- und rechtsseitig aus einem hypervaskularisierten Gebiet entnommen, welches in den vorherigen Einstellungen am signalstärksten hervortrat.

Ebenso nachteilig auf die Bilddokumentation und auf die Stanzenentnahme könnte sich die Tatsache ausgewirkt haben, dass die Power-Doppler-Sonographie ein dynamisches Untersuchungsverfahren ist. So könnte es durch die Zeitverzögerung zwischen der Betätigung des Auslöserknopfes und der tatsächlichen Aufnahme des Bildes zu einer leicht veränderten Durchblutung gekommen sein. Deutlicher tritt diese Zeitverzögerung bei der Stanzenentnahme zum Vorschein.

Die Arbeitsgruppe um Oger schlägt eine Kombination von Sildenafil mit einem α_1 -Antagonisten wie z. B. dem Wirkstoff Doxazosin als Therapiemöglichkeit der BPH vor. Doxazosin blockiert noradrenerge Rezeptoren an Blutgefäßen und der glatten Muskulatur und führt dadurch ebenfalls zu einer Vasodilatation und einer Muskelrelaxation [50]. Aus dieser Aussage lässt sich ein neuer Studienansatz erschließen, in dem die Wirkung von α_1 -Blockern oder auch eine Kombination der beiden Wirkstoffe auf den Nutzen bei der Karzinomdiagnostik evaluiert wird. Weiterführend könnte ebenso eine Studie über die Auswirkung von Caver-

ject (Wirkstoff Alprostadil) auf die Blutflussparameter des Prostatakarzinoms sein. Alprostadil wirkt wie körpereigenes Prostaglandin E_1 ebenfalls gefäßdilatierend. Lokal in die Prostata injiziert könnte eine daraus resultierende Hyperperfusion die Detektion eines Karzinoms erleichtern.

4.5 Schlussfolgerung

Letztendlich bleiben die klinische Bedeutung und die potentiellen Vorteile des Einsatzes von Viagra in der Diagnostik des Prostatakarzinoms weiterhin unklar. Oft besteht in der Prostata eine Koexistenz von entzündlichen Bereichen, Prostatakonglomeraten, einer BPH und einem möglichen Karzinom. Aus diesem Grunde zeigt das Prostatagewebe sonographisch häufig ein sehr inhomogenes Bild, welches die Diagnose eines Karzinoms erschwert. Außerdem liefert das Prostatakarzinom in bis zu 37,6% der Fälle kein rein hypoechogenes sondern auch ein iso- oder hyperechogenes Erscheinungsmuster [12, 13], wodurch die Detektion zusätzlich erschwert ist. Darüber hinaus hängen die korrekte Darstellung und das Erkennen eines Karzinoms entscheidend von der Qualität des Ultraschallgerätes und der Fähigkeit sowie Erfahrung des Untersuchers ab [51]. Wichtig ist und bleibt die Optimierung der diagnostischen Verfahren, besonders auch wegen der meist fehlenden Frühsymptomen und der Schwierigkeit zwischen den inzidenten und klinisch relevanten Karzinomen zu differenzieren.

Zukünftige Studien werden zeigen, ob unsere gewonnenen Daten korrekt sind, oder ob Viagra doch zu einer Hyperperfusion im Prostatagewebe und Karzinomareal führen kann und somit die Diagnostik verbessern könnte. Anhand der hier aufgeführten Daten sind keine statistischen Aussagen über die Perfusionsbeeinflussung von Viagra zu treffen, da die Nullhypothese unserer Studie nicht abgelehnt werden konnte. Zur Interpretation der hier vorgelegten Daten ist anzumerken, dass mit 24 Farbkomponenten-Einstellungen die Power der angewandten Tests gering ist. Hinzukommend führt das Problem des multiplen Testens zu einem weiteren Verlust der Power. Auf Grund von Problemen bei der Bilddokumentation in den Durchblutungsvergleichserien mit KM-Gabe konnten nur Fallzahlen von $n = 14$ bis 10 ausgewertet werden. Zusätzlich ist zu beachten, dass unsere Studie anfänglich auf eine Fallzahl von $n = 40$ Patienten ausgelegt war. Weil es gehäuft zu einer Prostatitis nach der Untersuchung gekommen ist, konnten wir jedoch nur 15 Patienten untersuchen. Eine derartige Entzündungsreaktion kann sich nachteilig auf die perioperative Komplikationsrate und den Wundheilungsprozess nach der Prostatektomie auswirken. Aus diesem Grunde war eine weitere Fortführung der Studie aus klinischen und ethischen Gründen nicht vertretbar. Solch eine Situation kann potentiell jedoch in jeder Studie mit einer transrektalen Biopsieentnahme aus der Prostata

auftreten. Eventuell hätte eine höhere Dosierung der periinterventionellen Antibiotikaphylaxe diesem begrenzenden Faktor entgegenwirken können. Sie sollte bei zukünftigen Studien bedacht werden.

Erschwerend bei der Patientenrekrutierung kam eine ablehnende Haltung vieler potentieller Studienpatienten gegenüber der Einnahme von Viagra hinzu, trotz oder eventuell sogar gerade wegen des hohen Bekanntheitsgrades dieses Medikamentes. Für weitere Studien mit dem Medikament Viagra sollte eventuell eine intensivierete Aufklärung potentieller Studienteilnehmer erfolgen, um ihnen unbegründete Ängste, wie z. B. vor einer ungewollten Erektion, nehmen zu können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In Deutschland stellt das Prostatakarzinom die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes dar. Wird das Karzinom in einem frühen Tumorstadium entdeckt, ist es dank der heutigen operativen und strahlentherapeutischen Behandlungsoptionen mit einer hohen Überlebensrate und gering eingeschränkter Lebensqualität für den Patienten kurativ therapierbar. Gerade auf Grund der suffizienten Therapiemöglichkeiten des lokal begrenzten Karzinoms ist eine möglichst zeitnahe Diagnose von großer Bedeutung. Jedoch liegen die Sensitivitäten der bisherigen Diagnostik mit 30-70% in einem noch zu niedrigen Bereich. Somit ist eine Optimierung der Diagnostik erstrebenswert, auch um für das therapeutische Vorgehen exaktere Daten liefern zu können und genauere Aussagen über die Prognose treffen zu können. Ein Ansatz hierbei wäre, insbesondere die Treffsicherheit bei der Biopsieentnahme durch eine bessere Lokalisation des Karzinomareals zu verbessern.

Unsere Studie untersuchte erstmalig den Einfluss von Viagra, Wirkstoff Sildenafil, auf die Perfusion im Prostatakarzinom bei 15 Studienpatienten. Der Wirkstoff Sildenafil ist ein Phosphodiesterase-5-Inhibitor und führt zu einer Vasodilatation. Es wurde eine transrektale Power-Doppler-Sonographie der Prostata mit und ohne die Applikation eines Kontrastmittels sowie vor und nach Viagraeinnahme durchgeführt. Die Aufnahmen wurden mit Hilfe des Programms Chips for Windows anhand ihrer Farbpixelanzahl ausgewertet. Zusätzlich wurden aus tumorsuspekten Arealen stanziobiologisch Proben entnommen und pathologisch-anatomisch begutachtet.

In 46,7% der Fälle wurde das Karzinom korrekt detektiert. Bei 60% der Studienteilnehmer stellte sich in der Prostatastanz eine benigne Prostatahyperplasie heraus. Eine Koexistenz von Prostatakarzinom und einer benignen Prostatahyperplasie wurde bei 20% der Studienpatienten gefunden. Daneben wurde in 13,3% der Fälle eine chronische Prostatitis diagnostiziert. Des Weiteren zeigte sich in 7 von 24 Einstellungen der Farbkomponenten eine signifikante Veränderung der Perfusion ($p < 0,05$). Allerdings nahm der Blutfluss hierbei ab.

Obwohl die Beobachtungen verschiedener Autoren dafür sprechen, dass Viagra zu einer Hyperperfusion in der Prostata und insbesondere der Karzinomareale führen kann, weisen die Daten dieser Arbeit keine signifikante Veränderung der Perfusion auf. Dem gegenüber stützt die Tatsache, dass eine unterschiedliche Verteilung der Phosphodiesterase 5 im männlichen Urogenitaltrakt vorliegt, unsere Ergebnisse. Außerdem müssen Störfaktoren wie zum Beispiel das Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie oder entzündlichen Veränderung mitbe-

dacht werden. Ob Viagra unterstützend bei der Diagnosestellung Prostatakarzinoms eingesetzt werden kann, sollte im Rahmen weiterführender Studien untersucht werden.

6. LITERATUR

1. GEKID, RKI (Hrsg.) (2006) Krebs in Deutschland 5. Ausg. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und das Robert Koch-Institut (RKI), Saarbrücken
2. Pienta, K. J. (1997): Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate. In: Walsh, P. C., Retik, A., Stamey, T. A., Vaughan, E. J. (Hrsg.) *Campbell's Urology*, 7. Aufl., 2489–96, Saunders, Philadelphia
3. Yin, M., Bastacky, M., Chandran, U., Becich, M. J., Dhir, R. M. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: A study of healthy organ donors. *J Urol* 2008; 179: 892-895
4. Grignon, D. J. Unusual subtypes of prostate cancer. *Mod Pathol* 2004; 17: 316–327
5. Dhom, G. Unusual prostatic carcinomas. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 28-36
6. Huland, H.(2006): Prostatakarzinom. In: Hautmann, R., Huland, H. (Hrsg.) *Urologie*, 3.Aufl., Springer Verlag, Heidelberg
7. Chun, F. K., Steuber, T., Erbersdobler, A., Currlin, E., Walz, J., Schlomm, T., Haese, A., Heinzer, A., McCormack, M., Huland, H., Graefen, M., Karakiewicz, P. I. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy. *Pathology Eur Urol* 2006; 49: 767-938
8. Zeegers, M. P., Jellema, A., Ostrer, H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97: 1894-903
9. Paiss, T., Herkommer, K.; Chab, A., Häussler, J., Vogel, W., Gschwend, J.E., Hautmann, R. E. Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. *Urologe A* 2003; 41: 38-43

10. Ostrander, E. A., Stanford, J.L. Genetics of prostate cancer: Too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1367-1375
11. Chu, L.W., Reichardt, J.K., Hsing, A.W. Androgens and the molecular epidemiology of prostate cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15: 261-70
12. Ellis, W. J., Chetner, M.P., Preston, S.D., Brawer, M.K. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152: 1520–5
13. Flanigan, R. C., Catalona, W. J., Richie, J. P. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1506–9
14. Bannowsky, A., Stübinger, S. H., Egberts J. H., van der Horst, C., Osmonov, D., Sotelino, J. A., Martinez y Portillo, F., Nuernberg, N., Braun, P. M., Jünemann, K. P. Valuation of the vesicourethral anastomosis post radical prostatectomy – transrectal ultrasound versus cystogramm. *Eur Urol* 2004; 3: 174
15. Kravchick, S., Cytron, S., Peled, R., London, D., Sibi, Y., Ben-Dor, D. Optimal combinations for detection of prostate cancer: systematic sextant and laterally directed biopsies versus systematic sextant and color Doppler-targeted biopsies. *Br J Urol* 2003; 92: 28-31
16. Luboldt, H., Rübber, H. PSA – Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2000; 39: 22–6
17. Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Ford, L. G., Lippman, S. M., Crawford, E. D., Crowley, J. J., Coltman, C. A. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per millilitre. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-46
18. Thiel, R. Die radikale retropubische Prostatektomie - Goldstandard beim Prostatakarzinom? *Urologe A* 2004; 43: 38-42

19. Walsh, P. C., Donker, P. J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492–497
20. Catalona, W. J., Basler, J. W. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 905–7
21. Catalona, W. J., Carvalhal, G. F., Mager, D. E., Smith, D. S. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162: 433–8
22. Keller, H., Schmeller, N., Janetschek, G. Urinary continence after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy: prospective study. *Eur Urol* 2005; 4, No. 3: 103
23. Menon, M., Shirvastava, A., Tewari, A. Laparoscopic radical prostatectomy: conventional and laparoscopic. *Urology* 2005; 66: 101-104
24. Stübinger, S. H., Wilhelm, R., Kaufmann, S., Döring, M., Hautmann, S., Jünemann, K. P., Galalae, R. Brachytherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2008; 47: 284-290
25. Ataman, F., Zurlo, A., Artignan, X., van Tienhoven, G., Blank, L. E., Warde, P., Dubois, J. B., Jeanneret, W., Keuppens, F., Bernier, J., Kuten, A., Collette, L., Pierart, M., Bolla, M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1674-1681
26. Wirth, M. P., Nippgen, J. Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. *Urologe A* 2003; 42:1453-60
27. Vogelzang, N. J., Chodak, G. W., Soloway, M. S., Block, N. L., Schellhammer, P. F., Smith, J. A., Caplan, R. J., Kennealey, G. T. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 1995; 46: 220-26

28. Allaf, M. E., Carter, H. B. Update on watchful waiting for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 171-175
29. Bannowsky, A., van der Horst, C., Schulz, H., Egberts J., Stübinger, S. H. Martinez y Portillo, F., Juenemann, K. P. Nächtliche Früh-Errektion nach Katheterentfernung bei Patienten mit nervenerhaltender radikaler Prostatektomie. *Urologe A* 2004; 43: 63
30. Incrocci, L., Koper, P. C., Hop, W. C., Slob, A. K. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1190-1195
31. Pallwein, L., Mitterberger, M., Pelzer, A., Bartsch G., Strasser, H., Pinggera, G. M., Aigner, F., Gradl, J., Zur Nedden, D., Frauscher, F. Ultrasound of prostate cancer: recent advances. *Eur Radiol* 2008; 18: 707-15
32. Linden, R. A., Halpern, E. J. Advances in transrectal ultrasound imaging of the prostate. *Semin Ultrasound CT MR* 2007; 28: 249-57
33. Halpern, E. J., Ramey, J. R., Strup, S. E., Frauscher, F., McCue, P., Gomella, L. G. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005; 104: 2373-83
34. Janssen, J. US-Elastografie: Heutiger Stand und Perspektiven. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2008; 46: 572-9
35. Kikuno, N., Yoshino, T., Urakami, S., Shigeno, K., Kishi, H., Hata, K., Shiina, H., Igawa, M. The role of thymidine phosphorylase (TP) mRNA expression in angiogenesis of prostate cancer. *Anticancer Res* 2003; 23:1305-12
36. Mazzucchelli, R., Montironi, R., Santinelli, A., Lucarini, G., Pignatelli, A., Biagini, G. Vascular endothelial growth factor expression and capillary architecture in high-grade PIN and prostate cancer in untreated and androgen-ablated patients. *Prostate* 2000; 45: 72-9

37. Stefanou, D., Batistatou, A., Kamina, S., Arkoumani, E., Papachristou, D.J., Agnantis, N. J. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and association with microvessel density in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *In Vivo* 2004; 18: 155-60
38. Schtzi, G., Madersbacher, S., Haitel, A., Gsur, A., Preyer, M., Haidinger, G., Gassner, C., Ochsner, M., Marberger, M. Associations of Serum Testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:1312-5
39. Mitterberger, M. , Pinggera, G. M., Horninger, W., Bartsch, G., Strasser, H., Schäferb, G., Brunnerb, A., Halpernc, E. J., Gradla, J., Pallweina, L., Frauscher, F. Comparison of contrast enhanced color doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason Score. *J Urol* 2007; 178: 683-685
40. Uckert, S., Stief, C. G., Mayer, M., Jonas, U., Hedlund, P. Distribution and functional significance of phosphodiesterase isoenzymes in the human lower urinary tract. *World J Urol* 2005; 23: 368-73
41. Uckert, S., Kütthe, A., Jonas, U., Stief, C. G. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001; 166: 2484-90
42. Coakley, F. V., Hricak, H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 15-30
43. Pinggera, G. M., Schuster, A., Frauscher, F., Rehder, P., Herwig, R., Gozzi, C., Strasser, H., Bartsch, G. Increased perfusion in the human prostate after administration of PDE-inhibitor Sildenafil. *Eur Urol* 2004; 171, 355
44. Fibbi, B., Morelli, A., Vignozzi, L., Filippi, S., Chavalmane, A., De Vita, G., Marini, M., Gacci, M., Vannelli, G. B., Sandner, P., Maggi, M. Characterization of phosphodi-

- esterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *Jour Sex Med* 2010; 7: 59-69
45. Morelli, A., Filippi, S., Mancina, R., Luconi, M., Vignozzi, L., Marini, M., Orlando, C., Vannelli, G. B., Aversa, A., Natali, A., Forti, G., Giorgi, M., Jannini, E. A., Ledda, F., Maggi, M. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology* 2004; 145: 2253-63
 46. Massengill, J. C., Sun, L., Moul, J. W., Wu, H., McLeod, D. G., Amling, C., Lance, R., Foley, J., Sexton, W., Kusuda, L., Chung, A., Soderdahl, D., Donahue, T. Pre-treatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169: 1670-1675
 47. Bertolotto, M., Trincia, E., Zappetti, R., Bernich, R., Savoca, G., Cova, M. A. Effect of Tadalafil on prostate haemodynamics: preliminary evaluation with contrast-enhanced US. *Radiol Med.* 2009; 114:1106-14
 48. Wang, C. Phosphodiesterase-5 inhibitors and benign prostatic hyperplasia. *Current opinion in urology* 2010; 20: 49-54
 49. Kedia, G. T., Uckert, S., Jonas, U., Kuczyk, M. A., Burchardt, M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World journal of urology* 2008; 26: 603-9
 50. Oger, S., Behr-Roussel, D., Gorny, D., Lecoq, O., Lebret, T., Denoux, Y., Faix, A., Leriche, A., Wayman, C., Alexandre, L., Giuliano, F. Combination of doxazosin and sildenafil exerts an additive relaxing effect compared with each compound alone on human cavernosal and prostatic tissue. *Jour Sex Med* 2009; 6: 836-47
 51. Fleshner, N. E., O'Sullivan, M., Premdass, C., Fair, W. R. Clinical significance of small (less than 0,2cm³) hypoechoic lesions in men with normal digital rectal examinations and prostate-specific antigen levels less than 10 ng/mL. *Urology* 1999; 53: 365-358

7. ANHANG

02) basal/li. o. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	198,000000	30,683672	26,430592
Grün	0,000000	195,000000	29,998237	26,225888
Blau	0,000000	204,000000	30,850241	26,375112

03) basal/re. o. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	198,000000	30,159662	26,567362
Grün	0,000000	195,000000	29,467363	26,355309
Blau	0,000000	204,000000	30,334586	26,51239

04) apikal/li. o. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	255,000000	44,708702	44,938307
Grün	0,000000	230,000000	40,503600	35,977156
Blau	0,000000	209,000000	39,258383	30,751914

05) apikal/re. o. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	167,000000	37,028716	22,878939
Grün	0,000000	167,000000	36,496501	22,886128
Blau	0,000000	169,000000	37,230092	22,745121

06) basal/li. m. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	255,000000	63,944268	58,740912
Grün	0,000000	235,000000	44,269990	33,960409
Blau	0,000000	211,000000	40,519932	26,887576

07) basal/re. m. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	255,000000	84,200217	73,299354
Grün	0,000000	255,000000	56,921321	50,5376
Blau	0,000000	214,000000	47,300641	34,27549

08) apikal/li. m. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	201,000000	37,893353	29,759077
Grün	0,000000	201,000000	36,946061	29,575473
Blau	0,000000	209,000000	37,897605	29,666766

09) apikal/re. m. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	227,000000	44,073963	34,090177
Grün	0,000000	204,000000	38,796487	27,035971
Blau	0,000000	196,000000	38,902499	26,431807

Tabelle 4 Beispiel zur Datenauswertung einer Durchblutungsversuchsserie Bildersatz 1 (vor Viagraeinnahme) der Patientennummer 06

10) basal/li. o. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	188,000000	26,499305	22,570934
Grün	0,000000	183,000000	25,983880	22,508167
Blau	0,000000	192,000000	26,958171	22,685994

11) basal/re. o. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	197,000000	31,147620	27,734885
Grün	0,000000	196,000000	29,339280	25,542277
Blau	0,000000	204,000000	30,037351	25,423623

12) apikal/li. o. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	172,000000	38,611186	25,261253
Grün	0,000000	174,000000	37,662871	25,056854
Blau	0,000000	169,000000	38,493749	25,084125

13) apikal/re. o. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	195,000000	38,583840	25,461765
Grün	0,000000	193,000000	37,991785	25,375311
Blau	0,000000	198,000000	38,846050	25,544984

14) basal/li. m. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	255,000000	79,281926	79,293175
Grün	0,000000	255,000000	49,102389	50,529697
Blau	0,000000	190,000000	39,632237	35,335184

15) basal/re. m. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	255,000000	99,295024	90,4509
Grün	0,000000	255,000000	70,764406	72,515351
Blau	0,000000	210,000000	52,417287	44,3505

16) apikal/li. m. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	255,000000	85,493947	79,469709
Grün	0,000000	255,000000	61,008963	58,896823
Blau	0,000000	182,000000	49,170758	37,380167

17) apikal/re. m. KM

Komponente	Minimal	Maximal	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	0,000000	255,000000	52,224881	40,751361
Grün	0,000000	198,000000	44,943733	27,917782
Blau	0,000000	190,000000	44,295448	25,643222

Tabelle 5 Bildersatz 2 (nach Viagraeinnahme) der Patientennummer 06

ohne	KM-Gabe		mit	KM-Gabe	
	absolut:	relativ:		absolut:	relativ:
basal/li. o. KM			basal/li. m. KM		
	-4,184367	-13,64%		15,337658	23,99%
	-4,014357	-13,38%		4,832399	10,92%
	-3,892070	-12,62%		-0,887695	-2,19%
basal/re. o. KM			basal/re. m. KM		
	0,987958	3,28%		15,094807	17,93%
	-0,128083	-0,43%		13,843085	24,32%
	-0,297235	-0,98%		5,116646	10,82%
apikal/li. o. KM			apikal/li. m. KM		
	-6,097516	-13,64%		47,600594	125,62%
	-2,840729	-7,01%		24,062902	65,13%
	-0,764634	-1,95%		11,273153	29,75%
apikal/re. o. KM			apikal/re. m. KM		
	1,555124	4,20%		8,150918	18,49%
	1,495284	4,10%		6,147246	15,84%
	1,615958	4,34%		5,392949	13,86%

Tabelle 6 absolute und relative Veränderung der Mittelwerte der 8 Einstellungen im Durchblutungsvergleich durch die Veränderung der Pixelanzahl in den Aufnahmen der TRUS-Untersuchung vor versus nach Viagraeinnahme am Beispiel der Patientennummer 06

8. DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stefan Hautmann, Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Klinikum Lüdenscheid, Lehrkrankenhaus der Universität Bonn und ehemals geschäftsführender Oberarzt an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des UKSH, Campus Kiel für die Überlassung des Themas zu dieser Doktorarbeit. Besonders möchte ich mich für seine kompetente Betreuung und für seine tatkräftige sowie dauerhafte Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

Meinen Dank richte ich ebenfalls an Frau Dipl.-Stat. Dr. rer. nat. Sandra Freitag-Wolf aus dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik des UKSH, Campus Kiel für die fachkundige Unterstützung und konstruktiven Ratschläge bei der statistischen Auswertung für diese Arbeit.

Weiterhin möchte ich meiner Familie für die moralische Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit danken. Besonderer Dank gilt meiner Schwester Frau Dipl.-Bw. (BA) Steuerberaterin Jenny Tetens für die vielen motivierenden Gespräche und die Hilfe bei der Handhabung der graphischen Darstellungen.

Frau Inge Mohaupt und Frau Dipl.-Kffr. (FH) Daniela Reiß-Gutzke danke ich für das gewissenhafte und prompte Korrekturlesen.

9. LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name: Jouren Kristin Tetens

Geburtstag: 12.02.1985

Geburtsort: Kiel

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Mutter: Ingrid Schacht geb. 31.08.1950

Vater: Ingwer Tetens geb. 18.07.1950

Geschwister: Jenny Tetens geb. 26.04.1982

Bildungsweg:

- 1991 bis 1995 Besuch der Bürgerschule Husum (Grundschule) in Husum
- 1995 bis 2004 Besuch der Hermann-Tast-Schule (Gymnasium) in Husum
- Juni 2004 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife mit der Durchschnittsnote 1,3 an der Hermann-Tast-Schule in Husum
- Seit September 2004 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Im August 2006 Erwerb des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Physikum) in Kiel
- Seit Oktober 2006 im klinischen Abschnitt des Humanmedizinstudiums
- Im August 2009 Eintritt ins Praktische Jahr (PJ):
 1. Terial Chirurgie im Zuger Kantonsspital in Baar (Schweiz)
 2. Terial Innere Medizin im Westküstenklinikum in Heide
 3. Terial Wahlfach Urologie an der Klinik für Urologie UKSH, Campus Kiel
- voraussichtlicher Abschluss des Studiums der Humanmedizin mit dem 2. Staatsexamen nach neuer Approbationsordnung im Herbst 2010

Promotion:

Dezember 2006 bis März 2010 Verfassung einer Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit dem Thema „Einfluss von Viagra (Sildenafil) auf die Blutflussparameter des lokal begrenzten

Prostatakarzinoms“ in Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie und Kinderurologie des UKSH, Campus Kiel, unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. S. Hautmann und der Leitung von Herrn Prof. Dr. K.-P. Jünnemann

Fremdsprachen:

- Englisch 5.-12. Klasse
- Latein 7.-13. Klasse (Abschluss mit großem Latinum)
- Französisch 9.-10. Klasse