

Aus der Urologischen Klinik
Klinikum Braunschweig gGmbH

Chefarzt: Prof. Prof. h.c. Dr. med. P. Hammerer

**Die Beeinflussung des komplexierten
prostataspezifischen Antigens (c-PSA) durch
mechanische und entzündliche Einflüsse**

DISSERTATION

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**vorgelegt von Andreas Beck
aus Braunschweig**

Braunschweig 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 11.07.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. P. Hammerer

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. H. Heinzer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: PD Dr. R. Simon

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Arbeitshypothese und Zielsetzung	6
2. Einleitung	7 - 13
2.1. Das Prostatakarzinom – Epidemiologie	7
2.2. Allgemeines zum prostataspezifischen Antigen (PSA)	
2.2.1. historische Entwicklung der PSA – Analyse und deren Bedeutung in der Gegenwart	8
2.2.2. biochemische / physiologische Betrachtung des PSA	9
2.3. Freies und komplexiertes PSA	
2.3.1. Freies PSA	10
2.3.2. Komplextiertes PSA	11
3. Material und Methode	14 - 16
3.1. Patientenkollektiv	14
3.2. Methodik	14
3.3. Statistik	15
4. Ergebnisse	17 - 24
4.1. Veränderungen der PSA – Werte nach mechanischer Prostatamanipulation durch Cystoskopie	17
4.2. Veränderungen der PSA – Werte nach mechanischer Prostatamanipulation durch digitale rektale Untersuchung bzw. transrektaler Ultraschalluntersuchung	19
4.3. Veränderung der PSA – Werte bei Prostatitis	22

5. Diskussion	25 - 33
5.1. Veränderung des t –und c – PSA nach Cystoskopie	25
5.2. Veränderung des t –und c –PSA nach rektal digitaler Untersuchung bzw. transrektaler Ultraschalluntersuchung	27
5.3. Veränderung der t – und c – PSA bei Prostatitis	30
5.4. Veränderung des t – und c –PSA durch andere Faktoren	32
6. Zusammenfassung	34
7. Literaturverzeichnis	35 - 45
8. Anlagen	46 – 49
Einverständniserklärung	47
Statistische Ergebnistabellen	48
9. Danksagung	49
10. Lebenslauf	50
11. Erklärung	51

Abbildungen und Tabellenverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Veränderung der Absolutmittelwerte nach Cystoskopie	17
Abbildung 2	Boxplotdarstellung der relativen Abweichung vom Ausgangswert nach Cystoskopie	18
Abbildung 3	Veränderung der Absolutmittelwerte nach DRU / TRUS	20
Abbildung 4	Boxplotdarstellung der relativen Abweichung vom Ausgangswert nach DRU / TRUS	21
Abbildung 5	Veränderung der Absolutmittelwerte bei Prostatitis	22
Abbildung 6	Boxplotdarstellung der relativen Abweichung vom Ausgangswert bei Prostatitis	23
Tabelle 1	Abweichung vom Mittelwert nach Cystoskopie	27
Tabelle 2	deskriptive Statistik für relative Abweichungen nach Cystoskopie	19
Tabelle 3	Abweichung vom Mittelwert nach DRU / TRUS	20
Tabelle 4	deskriptive Statistik für relative Abweichungen nach DRU / TRUS	21
Tabelle 5	Abweichung vom Mittelwert bei Prostatitis	23
Tabelle 6	deskriptive Statistik für relative Abweichungen bei Prostatitis	24

1. Arbeitshypothese und Zielsetzung

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) ist ein wesentlicher Bestandteil für die Früherkennung des Prostatakarzinoms. Allerdings ist der PSA - Wert nicht tumorspezifisch, sowohl entzündliche Erkrankungen als auch Manipulationen an der Prostata haben einen Einfluss auf die Serumkonzentration. Seit wenigen Jahren ist die Messung des komplexierten prostataspezifischen Antigens (c-PSA) in die urologische Diagnostik eingeführt worden.

Die alleinige Bestimmung der komplexierten PSA - Anteile soll es ermöglichen, mit einem einzigen Testverfahren eine deutliche Verbesserung der Spezifität und Sensitivität gegenüber der Gesamt - PSA (t-PSA) - Messung zu erzielen.

Der Einfluss entzündlicher Prostataerkrankungen sowie von Manipulationen wie digitale-rektale Untersuchungen und apparativer Harnwegsdiagnostiken auf die Konzentration des komplexierten PSA ist unzureichend untersucht.

Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob die Beeinflussbarkeit der Serumkonzentration von komplexierten PSA signifikant geringer ist als die Beeinflussbarkeit der Serumkonzentration des Gesamt - PSA.

2. Einleitung

2.1 Das Prostatakarzinom – Epidemiologie

Jährlich werden in Deutschland derzeit etwa 48.650 Prostatakarzinomerkrankungen diagnostiziert. Mit 22,3 % stellt die Prostata die häufigste Lokalisation aller Krebserkrankungen beim Mann dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei wenig über 70 Jahren und damit zwei Jahre höher als der Mittelwert aller Krebserkrankungen (GEKID e.V. mit RKI 2006). Mit einem Anteil von 2,9 % aller männlichen Verstorbenen stand 2005 die bösartige Neubildung der Prostata mit 11.203 Todesfällen nach dem Karzinom der Bronchien und der Lunge an zweiter Stelle (Quelle: Statistisches Bundesamt).

Im Vergleich mit anderen europäischen Staaten ist die Erkrankungsrate im oberen Bereich an fünfter Stelle. In Schweden und Finnland findet man die höchsten und in Polen, Lettland und Griechenland die niedrigsten Raten.

Der seit Ende der achtziger Jahre statistisch erfasste steile Anstieg der Neuerkrankungen wird vor allem dem Einsatz neuer diagnostischer Methoden, insbesondere der Einführung der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens, zugeschrieben.

Nachdem die Sterberate an Prostatakrebs von 1970 bis Mitte 1990 gering anstieg, schloss sich ein Rückgang auf das Niveau von 1970 an (GEKID e.V. mit RKI 2006). Möglicherweise ist dieser Verlauf nicht nur auf verbesserte diagnostische Methoden, sondern auch auf verbesserte moderne Behandlungsformen zurückzuführen.

Als Voraussetzung der Aufnahme eines PSA-Testes in das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm wird jedoch der Nachweis eines prostatasterblichkeitssenkenden Effektes vorausgesetzt. Diesbezüglich müssen die 2008 erwarteten Ergebnisse zweier großer randomisierter Studien (USA: PLCO „Prostate, Lung, Colorectal and Ovary“, Europa: ERSPC „European Randomized Screening for Prostate Cancer“) abgewartet werden (Börgemann und Rübber 2006).

Die Prostatakrebskrankung tritt kaum vor dem 50. Lebensjahr auf. Bekannt ist der große Anteil unentdeckter und asymptomatischer Prostatakarzinome, welche keinerlei Einfluss auf die Lebensqualität und Lebenserwartung der Erkrankten haben. So zeigte sich bei etwa 42 %

aller über 50 Jahre alten, an einer anderen Todesursache verstorbenen und obduzierten Männer histologisch ein Prostatakarzinom (Scardino 2000).

2.2 Allgemeines zum prostataspezifischen Antigen (PSA)

2.2.1 Historische Entwicklung der PSA-Analyse und deren Bedeutung in der Gegenwart

Dalton, Albin und Flocks entdeckten ca. 1960 erstmals Antigene aus Gewebsextrakten der Prostata und beschrieben deren Organspezifität (Franke und Kreuzig 2001). Wang und Mitarbeiter isolierten 1979 erstmals das PSA aus dem Prostatagewebe und konnten dieses Antigen auch in keinem anderem menschlichen Gewebe finden (Wang et al. 1979). Papsidero und Mitarbeiter wiesen 1980 erstmals das PSA im Serum von Männern mit einem Prostatakarzinom nach (Papsidero et al. 1980).

1986 erhielt ein PSA-Assay der Fa. Hybritech als erstes quantitatives Bestimmungsverfahren die Zulassung der US-amerikanischen 'Food and Drug Administration' zur Verlaufsbeobachtung von Prostatakarzinomen nach Therapie (Franke und Kreuzig 2001). Seit dieser Zeit wird die PSA – Bestimmung als Erkennungs- und Verlaufsparemeter des Prostatakarzinoms routinemäßig eingesetzt.

Inzwischen ist die Bestimmung des PSA weltweit etabliert. Sie dient zur Differentialdiagnostik von Erkrankungen der Prostata (Prostatakarzinom, Prostatahyperplasie, Prostatitis), als Tumormarker im Rahmen der Früherkennung (Screening) des Prostatakarzinoms, als prä- und posttherapeutischer Prognosefaktor der Prostatakrebserkrankung (Partin et al. 1997, Kattan et al. 1998, Kattan et al. 2000, Parson et al. 2007), als Therapiekontrolle bei medikamentöser, operativer oder strahlentherapeutischer Behandlung des Prostatakarzinoms, als differentialdiagnostischer Parameter zur Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Prostatitis sowie zur Verlaufsbeurteilung der Prostatitis (Zackrisson 2003, Sindhwani und Wilson 2005, Wang et al. 2006, Battikhi et al. 2006, Wagenlehner et al. 2007).

Die deutschsprachigen Übersichtsarbeiten von Lein et al. (2000), Haese et al. (2003), Hammerer und Lein (2004), Börgermann und Rübber (2006) und Börgermann et al. (2006)

widerspiegeln die jeweils aktuelle Stellenwerteinschätzung des PSA und seiner Isoformen in der Prostatakarzinomfrüherkennung wider.

In der im September 2002 erstellten AWMF-S3-Leitlinie der Deutschen Urologen wird eingehend das PSA als diagnostischer Marker und dessen Handling zur Früherkennung des Prostatakarzinoms dargestellt.

2.2.2 Biochemische / physiologische Betrachtung des PSA

Als Serinprotease gehört das PSA zur humanen glandulären Kallikreinfamilie, dessen Gen auf dem Chromosom 19 lokalisiert ist. Das prostataspezifische Antigen ist ein proteolytisches Enzym im Seminalplasma von ca. 26 Kilodalton (Lilja 1993). Diese bewirken durch Katalyse die Spaltung von Peptidbindungen mit Hilfe von Wasser (Wang et al. 1979). Durch die PSA-induzierte Hydrolyse der gelartigen, die Spermienbeweglichkeit blockierenden Proteine kommt es zur Verflüssigung des Ejakulats und folglich auch zur Spermienbeweglichkeit (Lilja et al. 1987).

Das PSA wird vorwiegend in den Epithelzellen der Prostataacini und -ducti synthetisiert. Ohne signifikanten Einfluss auf den Serum-PSA-Wert produzierten das periurethrale Drüsengewebe auch das prostataspezifische Antigen (Osterling et al. 1996).

Als Grund für eine PSA-Erhöhung nach Manipulation wird das Durchbrechen der physiologischen Barriere zwischen Drüsengewebe und Kapillaren der Prostata angesehen. Es wird angenommen, dass hierbei mehr freies als komplexiertes PSA entweicht (Tarhan et al. 2005).

Die PSA-Synthese in der Prostata geschieht androgenabhängig. Testosteron hat hierbei einen Einfluss auf die glanduläre Aktivität in der Prostata. Der Testosteronmangel bewirkt einen Prostatazelluntergang und konsekutiv einen PSA-Syntheseausfall (Weber et al. 1989). 5-alpha-Reduktasehemmer-Medikationen, eingesetzt zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), zeigen gleiche Effekte insbesondere im Bezug auf den Abfall des PSA-Wertes, während alpha-1-Rezeptorenblocker diesen Effekt nicht zeigen (Keetch et al. 1997, Fornara et al. 2004).

2.3 Freies und complexiertes PSA

2.3.1 Freies PSA

Bei der seit 1986 etablierten Serum-PSA-Bestimmung wurden in einem Assay sowohl das im Blut in freier Form zirkulierende PSA (f-PSA) als auch der überwiegend in gebundener Form vorliegende PSA-Anteil (c-PSA) erfasst. Freies PSA (f-PSA) und die Summe der immunologisch erfassbaren PSA-Komplexe (c-PSA) bilden das totale PSA (t-PSA bzw. PSA). Die getrennte Analyse von f-PSA und c-PSA ist erst seit Anfang der neunziger Jahre mittels Immunassay möglich.

Nach Bestimmung des freien PSA-Anteils wurde dieser Wert in Beziehung zum t-PSA Wert gesetzt. Die Bestimmung der Ratio von f-PSA zu t-PSA (%fPSA) wurde zur Detektion und zur Prognoseermittlung des Prostatakarzinoms von verschiedenen Arbeitsgruppen favorisiert (Marley et al. 1996, Arcangeli et al. 1998, Southwick et al. 1999, Lein et al. 2000, Grossklaus et al. 2001). Andere Autoren widersprachen dieser Diagnostikmethode (Noldus et al. 1998, Henricks et al. 1998).

Die in vitro-Stabilität des f-PSA gegenüber dem t-PSA sei jedoch geringer (Arcangeli et al. 1997).

Die in junger Vergangenheit zur Analyse entdeckten katalytisch inaktiven molekularen Subformen des freien PSA, wie Pro-PSA, B-PSA stellen weitere Ergänzungen der Tumormarkerdiagnostik dar. Dem Pro-PSA wird eine bessere Prostatakarzinomspezifität und dem B-PSA eine Assoziation mit einer Prostatahyperplasie (BPH) zugesprochen (Catalona et al. 2003, Fiella et al. 2007).

2.3.2 Complexiertes PSA

PSA zirkuliert im Blut überwiegend in gebundener Form, dem complexierten PSA (c-PSA). Hierbei bildet es stabile molekulare Komplexe mit verschiedenen Antiproteasen, wie dem alpha1-Antichymotrypsin (Stenman et al. 1991) und dem alpha1-Proteaseinhibitor (Zhang et al. 1999). Nicht labortechnisch erfassbar waren zunächst die an Protein-C-Inhibitor (Christensson und Lilja 1994) und alpha2-Makroglobulin (Zhang et al. 1998) gebundenen PSA-Komplexe.

Stenman und Mitarbeiter (Stenman et al. 1991) konnten nachweisen, dass PSA bei Prostatakarzinompatienten primär komplexgebunden als PSA-alpha1-Antichymotrypsin (PSA-ACT) vorliegt.

Die Messung des PSA-ACT erfolgte mittels direktem Zweischnitt-sandwich-Assay in aufwendiger, von Jung et al.(2000) und Lein et al. (2000 und 2001) beschriebener Technik.

Piironen et al. (1996) und Jung et al. (2000) wiesen nach, dass das PSA – ACT bezüglich der Stabilität unter entsprechenden Aufbewahrungs- und Bearbeitungsbedingungen dem f – PSA und t – PSA überlegen ist. Dies wird auch von Oremek et al. (2003) bezüglich des c – PSA berichtet.

Nach retrospektiver Analyse zum prädiktiven Wert von PSA –ACT und c – PSA (n= 166) im t –PSA -Bereich zwischen 2 und 20 ng/ml und einer weiteren Arbeit mit Auswertung einer Multicenterstudie zur Aussagefähigkeit des PSA-ACT in der Prostatakarzinomdiagnostik (n=457) ergaben sich für die Autoren keine diagnostische Verbesserungen durch diese Parameter (Lein et al. 2001).

Nachteilig beim PSA-ACT-Assay sei die Nichterfassung aller PSA-Komplexe (Butz 2004).

Einige Autoren benutzen die mathematische Berechnung des c-PSA –Wertes aus der Differenz von t-PSA und f – PSA (Lechevallier et al.1999, Sävglom et al. 2005).

Die von Zhou et al.(1996) und Allard et al. (1998) beschriebene neue Methode der c – PSA-Messung mittels Immuno 1 PSA-Assay wird in der Literatur als eine Weiterentwicklung in der PSA – Diagnostik angesehen (Okegawa et al. 2000, Horninger et al. 2002, Oremek et al. 2003, Fischer et al. 2005, Okihara et al. 2006). Das complexierte PSA (c-PSA) wird hierbei im speziellen Assay, bei dem alle immunologisch zugänglichen PSA-Komplexe erfasst werden, quantitativ analysiert. Bei diesem Verfahren wird durch Vorbehandlung das freie PSA durch Antikörperzusatz blockiert und dadurch der immunologischen Erfassung entzogen. Hiernach

erfolgt die Zugabe der spezifischen Anti-PSA-Antikörper, welche mit den Antikörpern des korrespondierenden t-PSA-Assays identisch sind. Dadurch wird letztendlich die Summe aller zugänglichen PSA-Komplexe erfasst (Butz 2004). Dieses Analyseverfahren hat sich inzwischen weltweit durchgesetzt (Fiella et al. 2000, Jung et al. 2001, Tanguay et al. 2002, Djavan et al. 2002, Lein et al. 2003, Martin et al. 2003, Babaian et al. 2006).

Entgegen der Auffassung von Stephan et al. (2000) konnte in den vorgestellten Ergebnissen einer europäischen Multicenterstudie (n=750) von Djavan et al. (2002) nachgewiesen werden, dass c-PSA eine höhere Spezifität gegenüber t-PSA besitzt und eine bessere Differenzierung zwischen gutartiger und bösartiger Prostataerkrankung ermöglicht. Okegawa et al. (2000) bestätigt diese Ansicht ebenfalls nach Untersuchung von 140 Patienten für einen t-PSA-Bereich von 4,1-10,0 ng/ml. Identische Aussagen treffen Miller et al. (2001) nach Vergleich von gemessener c-PSA, kalkulierter f/t-PSA und t-PSA mit den Ergebnissen der Prostatastanzbiopsie (n= 362 bzw. 3006). Auch Oremek et al. (2003) beschreibt die bessere Spezifität der c-PSA-Messung nach ähnlicher Studie (n=100) für den t-PSA-Bereich von 2 - 4 ng/ml.

Als Hinweis für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms werden von Fischer et al. (2005) ein cut-off-Wert von 2,5 ng/ml, von Oremek et al. (2003) 2,3 ng/ml und von Babain et al. (2006) ein Wert von 2,2 ng/ml beim c-PSA angegeben.

Zur weiterführenden Prostatakarzinomdiagnostik bei einem t-PSA-Bereich zwischen 2 und 4 ng/ml wird der c-PSA Test von Horninger et al. (2002) und Oremek et al. (2003) empfohlen. Einige Autoren favorisieren den c-PSA Test als initialen PSA-Test zur Prostatakarzinomdiagnostik (Partin et al. 2003, Herrmann et al. 2004, Okihara et al. 2004, 2005 und 2006, Sözen et al. 2005, Babain 2006, Jung et al. 2006). Die Rate unnötiger Stanzbiopsien kann durch c-PSA Analyse reduziert werden (Miller et al. 2001, Mitchell et al. 2001), wobei Parson et al. (2004) dies für einen t-PSA Bereich von 2,6 bis 4,0 ng/ml für zutreffend hält. Diese Einschränkung trifft auch Okihara (2004) nach Auswertung einer Studie an 214 Japanern für t-PSA Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml. Hier könne die c-PSA-Bestimmung nicht zur Differenzierung zwischen maligner und benigner Prostataerkrankung beitragen. Dem wiederum widerspricht die Metaanalyse durch Literaturrecherche von Roddam et al. (2005). Im Grenzbereich von 2-10 ng/ml könne das c-PSA und die Ratio von f/t-PSA zur Senkung unnötiger Biopsien beitragen.

Als validen Parameter zur Diagnostik eines biochemischen Rezidives nach radikaler Prostatektomie wird von Parson et al. (2007) das c-PSA beschrieben.

In den Arbeiten von Okegawa et al. (2001 und 2203) wird die Verbesserung der Spezifität zur Prostatakarzinomerkennung in der Bildung der Ratios zwischen f – und t – PSA, c – und t – PSA sowie volumenabhängiger PSA –Größen gesehen. Nachdem zunächst Espana et al. (1998) und Martinez et al. (2000) die Verbesserung der Aussagekraft für die Prostatkarzinomdiagnostik durch c / t -Ratiobildung sahen, hatte Martinez et al. (2003) dies nach prospektiver Studie an 101 Prostatakrebskranken für nicht mehr vorteilhaft gegenüber der alleinigen t –PSA –Bestimmung angesehen.

Die Stabilität der c- und f-PSA unter unterschiedlichen Aufbewahrungsbedingungen untersuchten Sokoll et al. (2002) . F-PSA war gegenüber t- oder c-PSA temperatur- und zeitabhängig instabiler. Eine Lagerung bei minus 20 Grad wird bei Nichteinhaltung einer 8-Stundenfrist bis zur Analyse empfohlen.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Zur Untersuchung der Beeinflussbarkeit des totalen PSA und des complexierten PSA- Wertes durch mechanische und entzündliche Einflüsse wurden drei Untersuchungsgruppen gebildet. Alle Patienten hatten unsere Klinik zur medizinischen Behandlung urologischer Leiden aufgesucht. Der Einschluss in unsere Studie erfolgte nach entsprechender Aufklärung über den Art und Zweck unserer Studie (Anhang).

In Gruppe I wurden insgesamt 38 Patienten, die im Rahmen einer cystoskopischen oder ureterrenoskopischen Diagnostik / Therapie zur Behandlung kamen, rekrutiert.

In Gruppe II waren 38 Patienten nach in der Routineaufnahme durchgeführter digital – rektaler Untersuchung (n=26) / transrektaler Ultraschalluntersuchung (n=12) eingeschlossen worden.

Der Gruppe III wurden zehn Patienten, die mit einer Prostatitis unsere Klinik aufsuchten, eingeschlossen werden. Nur sechs Patienten folgten der Bitte zu weiteren zwei Blutprobenentnahmen in den folgenden Wochen.

Im Zeitraum von Februar 2005 bis August 2006 wurden somit bei insgesamt 82 Männern, die unsere Klinik zur medizinischen Behandlung aufgesucht hatten, in unserer Studie (Gruppe I : Cystoskopie n=38 , Gruppe II : digitale rektale Untersuchung oder TRUS n=38, Gruppe III Prostatitisbehandlung n=6) die Veränderungen von t-PSA und c-PSA im Verlauf untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 56,7 Jahre.

3.2 Methodik

Patienten der Gruppe I waren starr cystoskopiert (21 Ch.) bzw. ureterrenoskopiert worden. Die Untersuchungszeit betrug nicht mehr als 30 Minuten.

In Gruppe II wurden alle Patienten nach mechanischer Manipulation durch DRU oder TRUS eingeschlossen. Die digitale Untersuchung fand in Linksseitenlage durch immer denselben

Untersucher statt. Die TRUS erfolgte standardisiert mit 7,5 MHz Prostatatransducer (BK Medical, Dänemark) ebenfalls in Linksseitenlage.

Der Gruppe III waren die Patienten mit Prostatitis zugeordnet worden. Diese erhielten eine medikamentöse antibiotische, antiphlogistische und alpha1-Blocker – Therapie.

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einem bekannten Prostatakarzinom sowie Patienten, die eine medikamentöse BPH - Therapie mit 5-alpha-Reduktasehemmer erhielten. Eine transurethrale Katheterisierung (einmalig oder dauernd) führte zum Studienausschluss. Ferner galt als Ausschluss generell die stattgefundene Prostatamanipulation innerhalb der vorangegangenen 14 Tage sowie eine bekannte Prostatitis in Gruppe I und II.

Die Blutprobenentnahme erfolgte in Gruppe I und II sowohl vor als auch zwei und 24 Stunden nach der Untersuchung und in Gruppe III sowohl zum Erkrankungszeitpunkt als auch nach einer und nach vier Wochen.

Die Blutentnahme erfolgte in evakuierten Röhrchen der Fa. Sarstedt GmbH. Hiernach wurde die Probe innerhalb von 30 Minuten bei 1600 U/min für 15 Minuten zentrifugiert und das Serum bei minus 23 Grad Celsius gefroren. Die Bestimmung der gefrorenen Proben wurde nach Gefrierguttransport gruppenweise innerhalb von 14 Tagen durchgeführt.

Die Analyse der insgesamt 492 Proben erfolgte für t-PSA und c-PSA durch Immunassay mit BAYER „Diagnostics“ auf Advia ®Centaur.

3.3 Statistik

Die Auswertung der 492 Parameter erfolgte getrennt nach den gebildeten drei Gruppen. Hierzu wurden nach tabellarischer t - und c - PSA - Werterfassung in einer Exeltabelle (Office 2000 von Microsoft®) zunächst die Mittelwerte und deren Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert berechnet, um alle gemessenen Parameter zu erfassen.

Unter Einbeziehung der Firma ACOMEDstatistik wurde die weitere statistische Datenanalyse durch computergestützte Auswertung mit SPSS® für Windows® Version 14.0 (Fa. SPSS®) sowie dem biometrischen Programmpaket BiAS für Windows™ Version 8.0 (epsilon - Verlag) vorgenommen.

Zunächst erfolgte die Berechnung der relativen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert. Es zeigte sich, dass die Änderungen nicht normalverteilt waren, weswegen nichtparametrische Methoden zur Anwendung kamen.

Die relativen Änderungen auf Abweichung von 1 über 95%-Konfidenzintervall des Medians wurden getestet. Schloß das Konfidenzintervall die 1 nicht ein, so lag eine signifikante Abweichung vor.

Der Vergleich der relativen Änderungen von t-PSA versus c-PSA zu beiden Zeitpunkten, wobei es sich um verbundene Stichproben handelt, erfolgte mit Wilcoxon-Rangsummentest. Wenn p kleiner 0.05 ermittelt war, wurde dies als signifikante Änderung interpretiert.

4. Ergebnisse

4.1 Veränderungen der PSA - Werte nach mechanischer Prostata-manipulation - Cystoskopie

Bei insgesamt 38 untersuchten Patienten zeigt sich nach Mittelwertberechnung beim t - PSA als auch beim c - PSA ein deutlicher Anstieg nach zwei Stunden, der jedoch beim c - PSA etwas geringer ausfällt. Auch nach 24 Stunden ist die Werterhöhung noch nachweisbar.

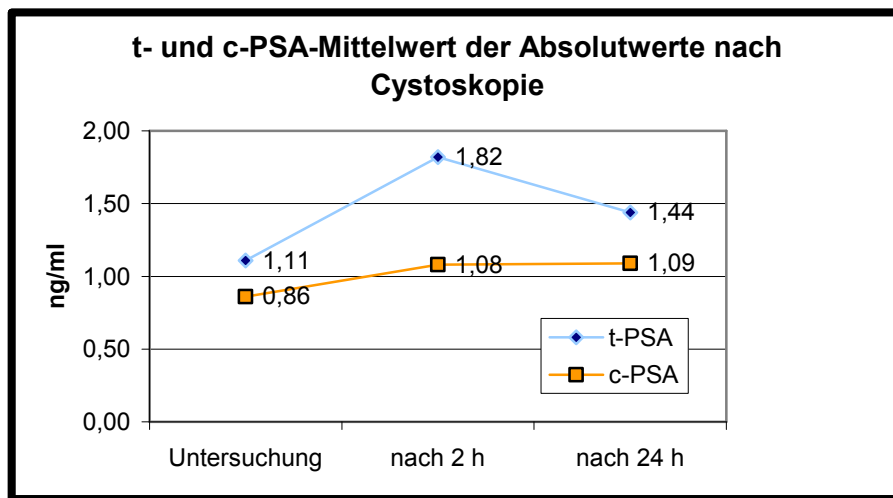


Abb.1 Veränderung der Absolutmittelwerte von t - und c-PSA nach Cystoskopie (Gruppe I) , n = 38

Abweichung vom Mittelwert Gruppe I (in ng/ml)		
	nach 2h	nach 24h
t-PSA	0,71	0,33
c-PSA	0,22	0,23

Tab.1 Abweichung vom Mittelwert von t - und c-PSA nach Cystoskopie (Gruppe I), n = 38

In der statistischen Auswertung zeigt sich eine starke, signifikante Erhöhung von t- PSA und c- PSA zwei Stunden nach Cystoskopie. Diese Abweichung kann auch noch nach 24 Stunden für beide Parameter nachgewiesen werden. Im Vergleich zwischen beiden Parametern zeigt sich eine für t-PSA signifikant stärkere Abweichung nach zwei Stunden ($p < 0,0005$).

Durch Boxplotdarstellung sind die relativen Änderungen von t-PSA (blau) und c- PSA (orange) zum Ausgangswert dargestellt. Ebenfalls erfolgte die Berechnung der relativen Abweichung der c/t -PSA - Ratio (grün). Die roten Linie stellt die Lage der Ausgangswerte (Zahlenwert 1) dar.

Sowohl die relativen Änderungen der t- als auch der c-PSA Werte zeigten in den Messungen nach zwei, aber auch nach 24 Stunden in der Boxplotdarstellung eine signifikante Abweichung, da sie eins (Ausgangswert) nicht einschließen. Ausreißer von über 5 sind nicht dargestellt.

Die signifikante Verringerung der c/t-Ratio nach zwei Stunden wird durch die signifikant stärkere Abweichung von t-PSA nach zwei Stunden bedingt. Nach 24 Stunden ist die c/t-Ratio gegenüber dem Ausgangswert wieder unverändert.

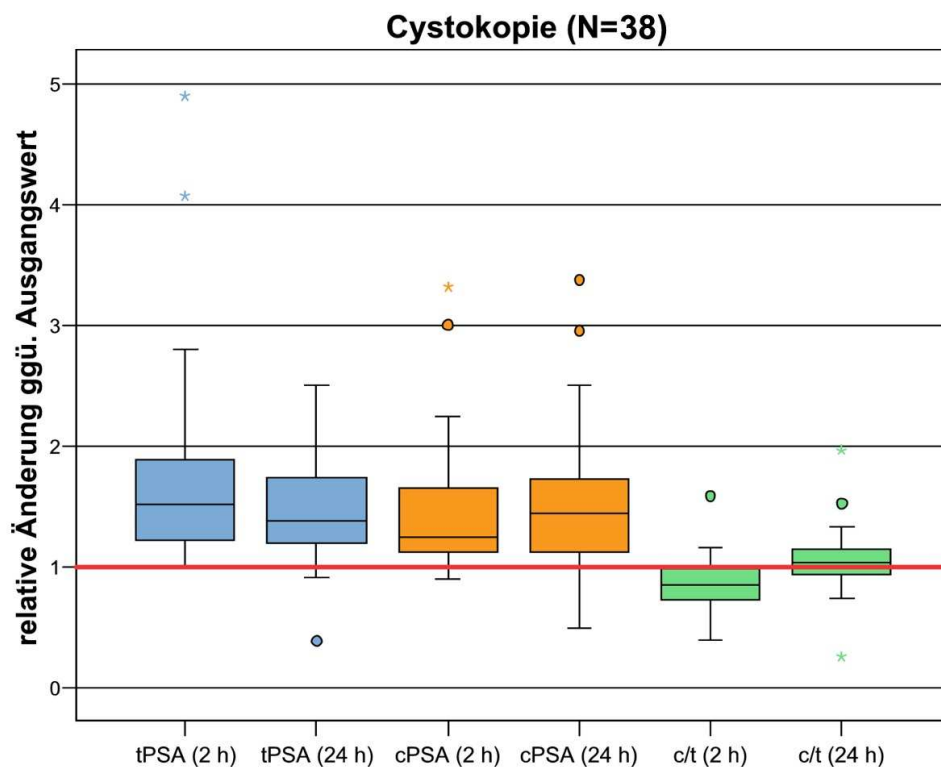


Abb. 2 Boxplotdarstellung der relativen Abweichungen vom Ausgangswert von t - PSA, c - PSA und c/t - Ratio zu jeweils zwei und 24 Stunden nach cystoskopischer Untersuchung (Gruppe I)

In der deskriptiven statistischen Analyse des Medians, Minimums und Maximums für relative Abweichungen zeigt sich, dass bei einem 95%-Konfidenzintervall des Medians von allen t-PSA und c-PSA -Werten nach zwei und 24 Stunden eins nicht eingeschlossen wird. Es liegt somit bei allen PSA - Parametern eine signifikante Abweichung vor.

Gruppe		tPSA (2 h)	tPSA (24 h)	cPSA (2 h)	cPSA (24 h)	c/t (2 h)	c/t (24 h)
Cytoskopie N=38	Median	1.52*	1.39*	1.24*	1.44*	.85	1.04
	Minimum	1.00	.39	.90	.49	.40	.25
	Maximum	8.48	6.10	3.31	3.38	1.59	1.97

Tab.2 deskriptive Statistik für relative Abweichungen Gruppe I (nach Cystoskopie), graue Zelle und Kennzeichnung mit *: 95%-Konfidenzintervall des Medians

Das Ergebnis des Wilcoxon-Test für den Vergleich der relativen Änderungen von t - PSA versus c - PSA zeigt nach zwei Stunden eine signifikant stärkere Abweichung von t - PSA ($p < 0,0005$). Nach 24 Stunden ist diese Abweichung gegenüber c -PSA nicht mehr signifikant ($p < 0,157$).

4.2 Veränderungen der PSA – Werte nach mechanischer Prostatamanipulation durch digital - rektale Untersuchung (DRU) bzw. tranrektaler Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Die arithmetischen t - und c - PSA - Mittelwerte der insgesamt 38 durch DRU bzw. TRUS untersuchten Patienten zeigen in der Messung nach zwei Stunden einen ähnlich steilen Anstieg und fallen beide nach 24 Stunden wieder in unmittelbare Nähe zum Ausgangswert ab. Die t – PSA – Erhöhung zwei Stunden nach DRU/TRUS fällt jedoch im Vergleich zur Patientengruppe I (Cystoskopie) deutlich geringer aus. Auch zeigen die Werte nach 24 Stunden, verglichen mit der Gruppe I, eine erheblich geringere Differenz zum Ausgangswert .

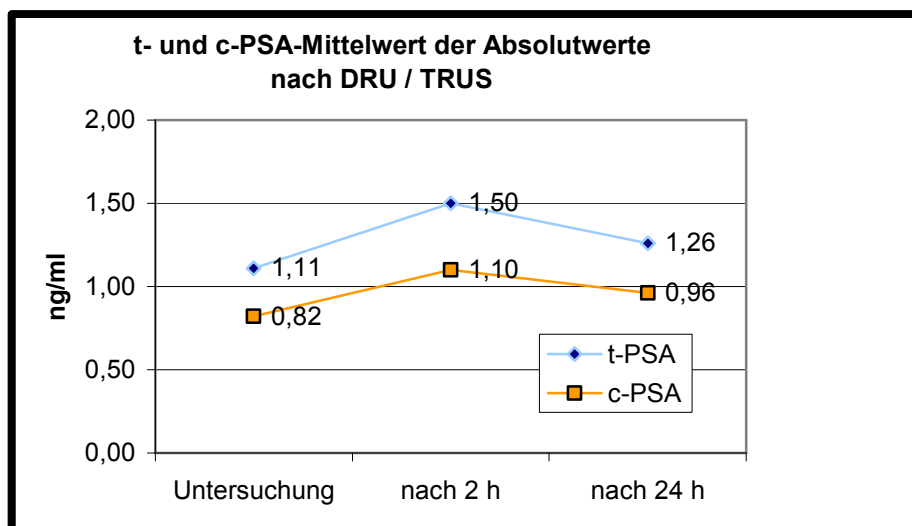


Abb.3 Veränderung der Absolutmittelwerte von t - und c- PSA nach digital rektaler Untersuchung /TRUS (Gruppe II) , n = 38

Abweichung vom Mittelwert Gruppe II (in ng/ml)		
	nach 2h	nach 24h
t-PSA	0,39	0,15
c-PSA	0,28	0,14

Tab.3 Abweichung vom Mittelwert von t - und c- PSA nach digital-Rektaler Untersuchung / TRUS (Gruppe II), n = 38

Die statistischen Berechnungen der Laborwerte ergeben, dass nur im Fall des t – PSA eine signifikante Erhöhung zwei Stunden nach digital – rektaler Prostatamanipulation zu sehen ist ($p = 0,05$). Die Erhöhungen der PSA – Werte werden dabei als geringfügig angesehen. Nach 24 Stunden haben sich sowohl t – PSA als auch c – PSA weitgehend normalisiert.

Im Gegensatz zum PSA - Verhalten nach stattgehabter Cystoskopie verändern sich nach DRU/TRUS beide PSA-Werte deutlich weniger.

Das Verhalten der c/t-PSA-Ratio bleibt nach dieser Prostatamanipulation im Verlauf konstant.

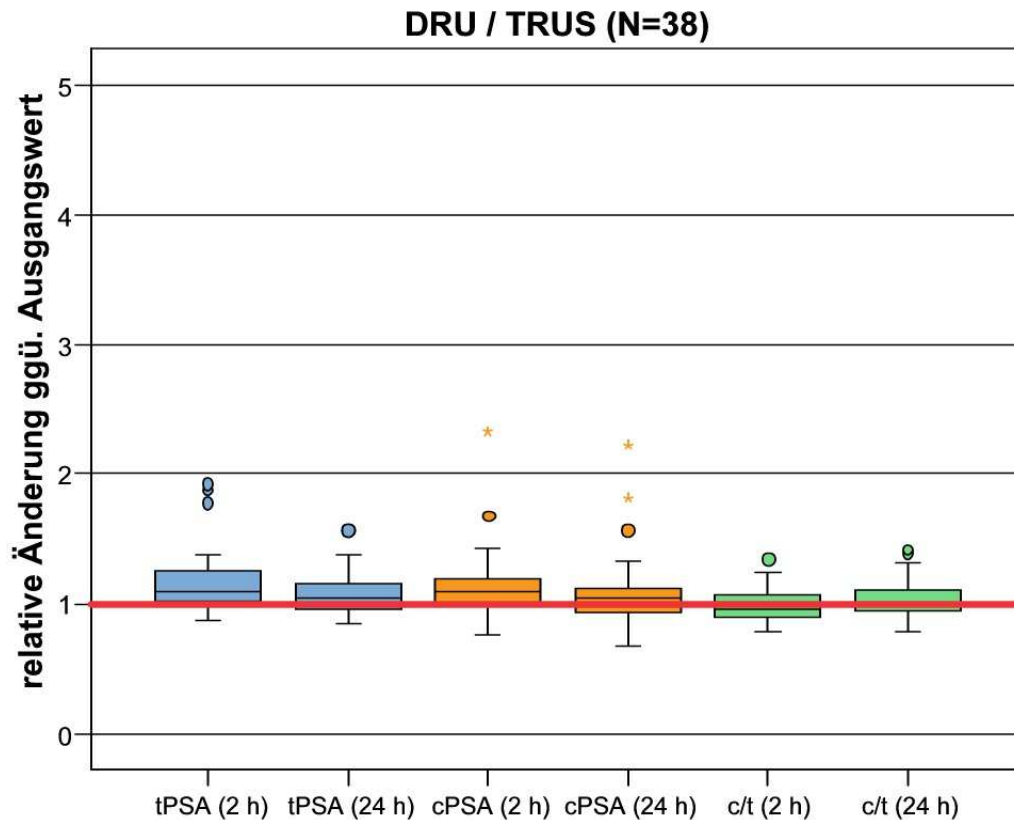


Abb. 4 Boxplotdarstellung der relativen Abweichungen vom Ausgangswert von t – PSA (blau), c – PSA (orange) und c/t – Ratio (grün) zwei und 24 Stunden nach DRU/TRUS (Gruppe II)

Durch deskriptive statistische Berechnung sind sowohl bezüglich des t – PSA als auch für das c – PSA signifikante Abweichungen zwei Stunden nach DRU festzustellen.

Gruppe		tPSA (2 h)	tPSA (24 h)	cPSA (2 h)	cPSA (24 h)	c/t (2 h)	c/t (24 h)
DRU / TRUS N=38	Median	1.09*	1.04	1.09*	1.04	.96	.99
	Minimum	.87	.85	.76	.67	.79	.79
	Maximum	13.42	10.51	16.15	14.70	1.35	1.41

Tab.4 deskriptive Statistik für relative Abweichungen Gruppe II (nach DRU), graue Zelle und Kennzeichnung mit *: 95%-Konfidenzintervall des Medians, der 1 nicht einschließt

Im paarweisen Vergleich der relativen Änderungen von t – PSA versus c – PSA mittels Wilcoxon – Test konnten signifikante Unterschiede zwischen beiden Parametern zu beiden Zeitpunkten nicht nachgewiesen werden (nach zwei Stunden: $p=0,105$, nach 24 Stunden: $p=0,858$).

4.3 Veränderungen des t – PSA und c – PSA bei Prostatitis

Die arithmetisch berechneten Mittelwerte beider PSA – Werte von 6 Patienten zeigt einen steileren Abfall sowohl beim t – PSA als auch beim c- PSA nach einer Woche im Vergleich zum Zeitraum danach bis zur vierten Woche.

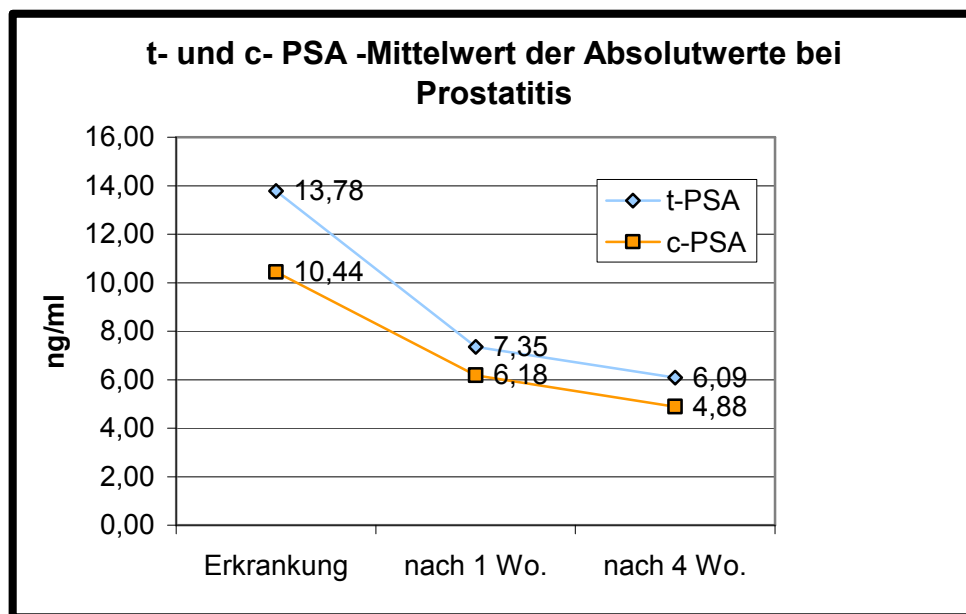


Abb.5 Veränderung der Absolutmittelwerte von t - und c- PSA bei Prostatitis (Gruppe III) $n=6$

Die Abweichungen der Mittelwerte fallen beim c – PSA geringer aus als beim t – PSA, jedoch sind bei geringer Fallzahl Aussagen nur mit Vorbehalt möglich.

Abweichung vom Mittelwert in ng/ml		
	nach 1Woche	nach 4 Wochen
t-PSA	-6,43	-7,69
c-PSA	-4,26	-5,56

Tab.5 Abweichung vom Mittelwert von t - und c- PSA bei Prostatitis (Gruppe III) n=6

In der statistischen Betrachtung zeigen sich deutliche Veränderungen von t - PSA und c - PSA in beide Richtungen (sowohl Erhöhungen als auch Erniedrigungen). Aus diesem Grund lässt sich keine Aussage bezüglich etwaiger signifikanter Abweichung zum Ausgangswert (eins) treffen. Auch ist die Fallzahl (n=6) hierfür zu gering.

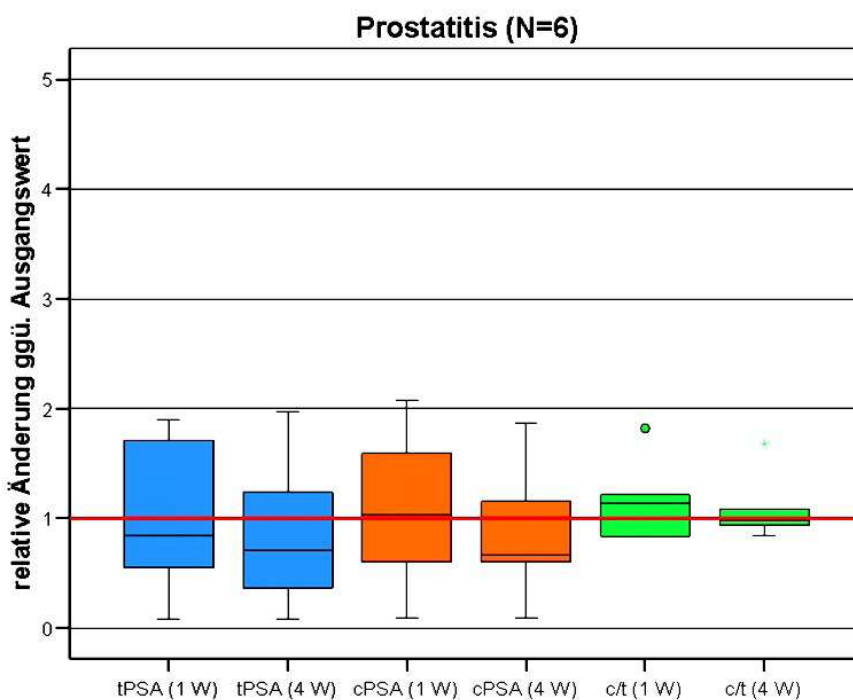


Abb. 6 Boxplotdarstellung der relativen Abweichungen vom Ausgangswert von t – PSA (blau), c – PSA (orange) und c/t – Ratio (grün) zwei eine Woche und nach 4 Wochen bei Prostatitis (Gruppe III)

Gruppe		tPSA (1W)	tPSA (4W)	cPSA (1W)	cPSA (4W)	c/t (1W)	c/t (4W)
Prostatitis N=6	Median	.84	.70	1.03	.66	1.13	.98
	Minimum	.08	.08	.09	.09	.83	.84
	Maximum	1.90	1.97	2.08	1.87	1.82	1.68

Tab.6 deskriptive Statistik für relative Abweichungen von t – und c –PSA in der Gruppe III (Prostatitis) nach einer und nach 4 Wochen

Ebenfalls mit Vorbehalt (geringe Fallzahl) sei auch erwähnt, dass beim paarweisen Vergleich der Änderung von t - PSA versus Änderung von c – PSA mittels Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren (nach zwei Stunden $p=0.463$, nach Stunden $p=0.763$).

5. Diskussion

5.1 Veränderung des t – und c –PSA nach Cystoskopie

Das Verhalten beider PSA – Werte zwei und 24 Stunden nach starrer Cystoskopie zeigte eine signifikante Beeinflussbarkeit durch diese Manipulation. Allerdings war nach zwei Stunden t – PSA gegenüber c – PSA im statistischen Vergleich signifikant mehr beeinflusst worden. Demzufolge ergab sich auch eine stärkere Abweichung der berechneten Ratio von c/t – PSA.

Direkt vergleichbare Studien mit gleichen Patientenkollektiven, gleicher Untersuchungart – und dauer sowie mit gleichen Abnahmeintervall konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Im Vergleich mit ähnlichen Studien zeigte sich jedoch eine deutliche Abweichung .

So beschrieb Lynn et al. (2000) erstmals in der Literatur den Einfluss von verschiedenen Prostatamanipulationen auf das complexierte PSA. Dazu wurden insgesamt 92 Männer (58 nach Prostatabiopsie, 16 nach DRU und 18 nach flexibler Cystoskopie) durch Messung von t – und c – PSA vor und 30 Minuten nach der Manipulation untersucht. Die Analyse erfolgte analog zur vorliegenden Arbeit mit dem Wilcoxon – Rangsummentest. Während sich nach Prostatabiopsie ein signifikanter t –PSA Anstieg und eine minimale, aber statistisch signifikante c – PSA – Erhöhung zeigte, war nach flexibler Cystoskopie nur ein signifikanter Anstieg beim t –PSA (mittlerer Anstieg um 0,43 ng/ml) gegenüber dem c –PSA (mittlerer Anstieg um – 0,02 ng/ml) wie auch nach DRU zu sehen.

In einer anderen aktuellen Arbeit von Long et al. (2006) über den Effekt verschiedener Manipulationsformen (DRU n=34, flexible n=28 und starre n=17 Cystoskopie, Prostatabiopsie n=21 und TURP n=13) auf das c – PSA und t – PSA beobachteten die Autoren 30 Minuten nach starrer Cystoskopie (mittlerer Anstieg von 0,08 ng/ml) keine signifikante c- PSA – Veränderung. Nach allen anderen Manipulationen änderten sich sowohl der c –PSA als auch beim t –PSA signifikant ($p < 0,05$) und insbesondere extrem nach Prostatabiopsie und TURP. Die Abweichungen waren beim t –PSA stärker als beim c- PSA . Die Verfasser waren der Auffassung, dass c –PSA weniger zu Abweichungen neige und ein zuverlässiger und stabiler Marker sei.

Als Grund für die gegenteiligen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann einerseits die Untersuchungsmethode mit starrem Gerät, die z.T. verlängerte Untersuchungsdauer (bis 30 Minuten), insbesondere bei durchgeführter Ureterorenoskopie, und der auch größer gewählte Abstand zwischen Manipulation und PSA-Analyse (zwei Stunden) angesehen werden.

Bezüglich der Beeinflussbarkeit des t – PSA zeigten mehrere Autoren zum Teil auch gegenteilige Beurteilungen. Diese stehen insbesondere zu dem in der Arbeit nachgewiesenen signifikant stärkeren t – PSA –Anstieg (gegenüber c- PSA) teilweise in Widerspruch.

Die weiter angeführten Publikationen bezogen sich ausschließlich auf die Beeinflussbarkeit der t – PSA – Werte bzw. auch des f – PSA –Wertes durch z.T. sehr verschiedene Manipulationsformen.

So hatten Oesterling et al. (1994) u.a. den Einfluss der rigiden und flexiblen Cystoskopie an 69 Männern untersucht und fanden nur eine geringe Erhöhung des t - PSA zwischen 0,05 und 0,1 ng/ml ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Irritationsmethoden. Sie schlussfolgerten, dass die PSA – Bestimmung nach Cystoskopie genaue und zuverlässige Werte liefere, während jedoch nach Prostatabiopsie und TURP eine PSA – Analyse wegen Werteverfälschung erst nach 6 Wochen erfolgen sollte.

Auch Deliveliotis et al. (1994) fanden keinen Einfluss der Cystoskopie, aber auch nicht der DRU und TRUS auf den gesamt-PSA-Wert (n=170), während nach Prostatabiopsie ein PSA – Anstieg bei 96,2 % der Fälle und bei 42,3 % auch noch nach zwei Wochen nachzuweisen war. Die Autoren empfahlen daher eine PSA – Abnahme erst 6 Wochen nach einer stattgehabten Prostatabiopsie. Bossens et al. (1995) hatten einen sehr langen PSA –Anstieg nach Biopsie in Ihren Untersuchungen gesehen.

Nach Untersuchung des Einflusses der flexiblen Cystoskopie sowie der DRU und der Prostatabiopsie auf den f – und t – PSA- Wert und deren Ratio an 82 Patienten mit einem lower urinary tract symptom (LUTS) forderten Collins et al. (1997) die PSA – Blutabnahme diesen Untersuchungen voranzustellen. Sie sahen im Gegensatz zur DRU 30 Minuten nach Cystoskopie keinen signifikanten Einfluss auf das t- PSA.

Rodriguez-Rubio et al. (1998) untersuchten u.a. den Effekt der flexiblen Cystoskopie auf den t-, f- und f%-Wert an 67 Männern (45 DRU / 22 Cystoskopie). Die Untersuchungen fanden im Rahmen einer Diagnostik von prostatistischen Beschwerden, von Blasentumoren und als Vorsorgeuntersuchung statt. Die Medikation mit Finasterid sowie eine Hormontherapie wurde ausgeschlossen. Zur Analyse wurde das Blut wie in der vorliegenden Arbeit zentrifugiert und das Serum bei –20 °C bis max. einen Monat zur Analyse und eingefroren. Sie fanden einen unterschiedlichen, PSA - Assay- abhängigen (Cobas Core-PSA-Test und Immulite-PSA-Test) Einfluss der o.g. Untersuchungen, wobei sich signifikant sowohl t-PSA (mittlerer Anstieg um 0,61/0,16 ng/ml nach DRU/flexibler Cystoskopie) als auch f-PSA in der Cobas Core-PSA – Analyse im Gegensatz zur Immulite-PSA – Analyse (nicht signifikant) veränderte. Die Autoren empfahlen, die PSA-Serumbestimmungen den Prostatamanipulationen voranzustellen.

Als Ursache für die Abweichung unserer Ergebnisse zu den publizierten Mitteilungen kann in erster Linie die Art und Dauer der Cystoskopie angesehen werden. Im Gegensatz zu den meisten Publikationen wurden unsere Patienten ausschließlich mit einem rigiden Gerät untersucht. Ein weiterer Grund für die vorliegende Diskrepanz wird der unterschiedliche Beobachtungszeitraum sein. Hier zeigten die Autoren z.T. nur ereignisnahe (30 Minuten nach Cystoskopie) und einmalige Serumanalysen nach stattgehabter Manipulation. Breul et al. (1992) stellte diesbezüglich fest, dass die manipulationsbedingten PSA -Veränderungen erst nach 2 und mehr Stunden auftreten.

5.2 Veränderung des t – und c –PSA nach rektal digitaler Untersuchung (DRU) bzw. transrektaler Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Erwartungsweise zeigten sich nach dieser Manipulationsform nur geringfügige Änderungen beider PSA –Werte. Jedoch war eine signifikant höhere Abweichung des t –PSA gegenüber des c –PSA statistisch ermittelt worden. Nach 24 Stunden waren die Werte wieder in unmittelbarer Nähe zum Ausgangspunkt gelangt. Die Ratio von c/t PSA zeigt nur minimale Veränderung, die dem stärkeren Anstieg des t –PSA anzulasten ist.

Lynn et al. (2000) beurteilten in der o.g. Studie bei einer mittleren Abweichung des c-PSA von 0,03 ng/ml die Beeinflussbarkeit dieses Parameters als nicht signifikant. Im Gegensatz hierzu zeigt sich das Verhalten des t-PSA nach DRU, das eine signifikante Abweichung von median 0,72 ng/ml aufwies.

Die Ergebnisse von Long et al. (2006) hingegen entsprechen unseren Beobachtungen. Sie zeigten signifikante Abweichungen beider Parameter ($p < 0,05$). Auch hier zeigte t-PSA stärkere Abweichungen als c-PSA (median 0,81 versus 0,63 ng/ml), so dass, wie bereits erwähnt, das c-PSA als ein stabiler und zuverlässiger Marker angesehen werden kann.

1988 vertraten Brawer et al. (1988) die Auffassung, dass die DRU als präanalytische Störgröße für die PSA – Bestimmung (t-PSA) ausgeschlossen sei.

Bezüglich des Verhaltens von t-PSA hatten Glenski et al. (1992) an der Mayo Klinik an 100 gesunden Männern im durchschnittlichem Alter von 26,3 Jahren die Veränderung der PSA durch DRU, aber auch nach Ejakulation und im Tagesverlauf untersucht. Sie stellten damals eine nur geringfügig tageszeitliche Wertveränderung fest, während nach DRU und Ejakulation keine signifikanten Veränderungen des PSA-Wertes auftraten.

Auch Crawford et al. (1992) kamen zum Ergebnis, dass die DRU keinen klinisch relevanten Effekt auf den t-PSA – Wert ausübt. Crawford hatte diesbezüglich das PSA – Verhaltens nach DRU an 2754 gesunden Männern im Alter ab 40 Jahren studiert.

Weitere Autoren wie McAleer et al. (1993), die einen mittleren t-PSA Anstieg von 1,57 auf 1,62 ng/ml 24 Stunden nach DRU anführen, und Puyol Pallas et al. (1995), die einen durchschnittlichen t-PSA –Anstieg von 0,84 ng/ml nach DRU ($n=50$) feststellten, interpretierten diese Beobachtungen als klinisch nicht relevant.

Abermals bestätigten Cevik et al (1996) nach Untersuchung an 50 BPH – erkrankten Patienten, dass, obwohl der t-PSA – Wert im Durchschnitt nach 30 Minuten um 0,73 ng/ml stieg dann jedoch nach 24 Stunden nahezu den Ausgangswert wieder erreichte (Differenz von 0,13 ng/ml), kein klinisch signifikanter Einfluss der DRU auf das PSA-Messergebnis vorläge. Jedoch empfahlen die Autoren, den Blutanalysezeitpunkt vor DRU zu legen.

Die türkische Arbeitsgruppe um Serel et al. (2000) untersuchte die Auswirkung des transrektalen Ultraschalls (TRUS) sowie der DRU auf den t- und f-PSA Wert sowie deren Ratio (f/t – PSA) unmittelbar nach der Untersuchung sowie 24 Stunden später ($n=44$). Sie fanden keinen Einfluss auf die gemessenen Parameter nach den Untersuchungen, auch unabhängig von der Untersuchungsdauer.

Erste gegenteilige Meinungen kamen von Chybobowski et al. (1992). In ihrer randomisierten zweiarmigen kontrollierten Studie (n=143) zeigte sich ein signifikanter mittlerer PSA - Anstieg nach DRU von 0,4 ng/ml. Bei vier Probanden zeigten sich sogar ein Anstieg über 4 ng/ml nach DRU.

Breul et al. (1992) fordern nach Analyse des Effektes der DRU auf den t-PSA, dass innerhalb von 3 Minuten nach einer suspekten DRU die Blutentnahme zur PSA – Bestimmung erfolgen müsse. In diesem Zeitraum sei ein falsch positiver PSA - Wert noch nicht zu erwarten, während 2 – 6 Stunden später der untersuchungsbedingte signifikante PSA – Anstieg bis zum Faktor 3,2 zu sehen wäre.

Klomp et al. (1994) untersuchten den Effekt der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) gepaart mit der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) auf den PSA – Level. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg des PSA (t-PSA) um 20 Prozent unmittelbar nach der Untersuchung. Nach 7 Tagen war der Wert wieder auf das Ausgangsniveau zurückgefallen. Sie schlossen hieraus, dass PSA – Messungen vor den o.g. Untersuchungen oder anderenfalls erst nach 7 Tagen durchgeführt werden sollen.

Die in enger Zeitfolge durchgeführten t – PSA Untersuchungen nach DRU von Bossens et al. (1995) zeigten nach 30 und 60 Minuten einen signifikanten Anstieg bis zu 70 %. Sie empfahlen PSA Messungen erst drei Tage nach DRU durchzuführen.

Ornstein et al. (1997) bestätigten nach digital – rektaler Untersuchung bei 93 über 50 – jährigen Screeningpatienten einen wenn auch minimalen t – PSA - Anstieg bei 31 Prozent (mittlerer Anstieg von 0,2 ng/ml nach einer Stunde und 0,1 ng/ml nach 24 Stunden) sowie einen signifikanten f – PSA – Anstieg (medianer Anstieg von 0,2 ng/ml nach 1 Stunde) bei 48 Prozent der Untersuchten. Nach 24 Stunden erreichten die Parameter wieder ihren Ausgangswert. In gleicher Studie wurde der Einfluss einer Prostatastanzbiopsie (6-fach) bei den Patienten mit einem t - PSA über 2,5 ng/ml (n=30) untersucht. Nach einem rapiden Anstieg beider PSA – Werte innerhalb von einer Stunde war nach 24 Stunden ein rascherer Abfall des f – PSA im Vergleich zum gebundenen PSA beschrieben worden.

Collins et al. (1997) sahen nach DRU auch einen leichten signifikanten t - PSA -Anstieg (mittlerer Anstieg um 1,12 ng/ml). Die Veränderungen von f –PSA nach jeglicher Manipulation waren immer signifikant.

Den Effekt der DRU auf c - , f – und % f/t - PSA –Werte bestätigten Lechvallier et al. (1999) den signifikanten Einfluss auf alle Parameter in Ihrer Studie an 91 Probanden. Hierbei berechneten Sie jedoch den c – PSA – Wert mathematisch (t – PSA minus f – PSA). Die 30

Minuten nach DRU durchgeführten Messungen zeigten im Durchschnitt einen signifikanten ($p < 0,0001$) Anstieg bei t – PSA um 0,9 ng/ml, f – PSA um 0,62 ng/ml und kalkuliertem c – PSA um 0,35 ng/ml. Der Anstieg des f – PSA korrelierte nicht mit dem Patientenalter, Prostatavolumen, Tastbefund und histologischen Biopsieergebnis. Das komplexierte (berechnete) PSA scheint im Vergleich zum f – PSA weniger sensibel nach DRU zu reagieren, konstatieren die Autoren.

Die Untersuchungen an 130 BPH – erkrankten Patienten nach DRU von Dutkiewicz et al. (1996) zeigten einen stärkeren t – PSA Anstieg um 1,3 ng/ml erst nach 24 Stunden, der meistens erst nach 3 Wochen zum Ausgangswert zurück fiel

5.3 Veränderung des t – und c – PSA bei Prostatitis

Die in der Studie beobachteten PSA – Wertanhebungen sowohl beim t – als auch beim c – PSA sind erwartungsgemäß. Auffällig ist der raschere Werteabfall innerhalb der ersten Woche. Die Beeinflussbarkeit des c – PSA scheint im Vergleich zum t – PSA geringer zu sein. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich aber nur Aussagen mit Vorbehalt treffen.

Als Grund für die geringe Fallzahl sei angeführt, dass diese Erkrankung nur sporadisch im klinischen Alltag versorgt werden muss. Die Mehrzahl der Patienten werden diesbezüglich primär und fortlaufend in den urologischen Praxen behandelt. Mehrere Patienten erschienen nicht zu weiteren Kontrolluntersuchungen und wurden deswegen von der Studie ausgeschlossen.

Der Einblick in die Literatur zeigt keine treffgenauen Studiendaten zum c - PSA –Verhalten bei akuter Prostatitis.

Zackrisson et al. (2003) hatten den Verlauf der t-, c- und f – PSA -Werte und deren Ratios bei 54 Männern mit einem fieberhaften Harnwegsinfekt im follow-up von einem Jahr beobachtet. Hierbei fanden sie einen medianen Anstieg sowohl t-PSA, c-PSA und f-PSA auf 14.1, 7.2 und 3.1 ng/ml. Nach einem Monat zeigte sich ein schneller f-PSA –Abfall , während c-PSA und t-PSA langsamer im Verlauf fielen. Die Autoren konstatieren, dass eine verlängerte c-PSA –Anhebung ein Zeichen einer lang dauernden Entzündung des nicht adenomatösen Prostatateils darstellen, während eine persistierende gemeinsame Erhöhung von c – und t- PSA für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms sprechen könnte.

Analoge einmonatige t – und f – PSA Verlaufsbeobachtungen bei akuten Prostatitiserkrankten (n=31) machten Gamé et al. (2003).

Stanick et al. (2004) untersuchten den Einfluss der Prostatitis auf den f –PSA - und f/t – PSA – Wert. Hierbei zeigte sich, dass die chronische asymptomatische Prostatitis einen ähnlichen Einfluss auf die untersuchten PSA –Werte hat wie das Prostatakarzinom. Die f – PSA Analyse allein führe nicht zur Differenzierung zwischen einer inflammatorischen Erkrankung und einem Prostata malignom.

Eine Erhöhung des t –PSA von über 4 ng/ml beobachteten Battikhi et al. (2006) bei 58,3 % der akuten Prostatitiserkrankten im Vergleich zu 15,5% bzw. 9,1% bei Patienten mit chronischer bzw. asymptomatischer Prostatitis.

In einer prospektiven Studie bei akut 28 Prostatitiserkrankten (Durchschnittsalter von 61 Jahren) fanden Kravchik et al. (2004) mittlere t - PSA – Erhöhungen nach 3, 6 und 12 Monaten von 5,14 (n=11, davon in n=3 über 10ng/ml), 2,96 (n=2) und 2,59 (n=2) ng/ml. Wiederholte PSA – Wertkontrollen und sonografische Verlaufskontrollen wurden dringend empfohlen.

Tarhan et al. (2005) hatten im Zusammenhang mit ihrer Studie (siehe 5.4.) zum Effekt der Prostatamassage auf den c- PSA-Wert bei 9 von insgesamt 51 an LUTS – erkrankten Patienten ein asymptotische chronische Prostatitis durch Exprimatanalyse entdeckt. Die einminütige Prostatamassage führte bei den Prostatitiskranken zu einem mit höheren PSA – Anstieg bei allen PSA – Formen.

Patienten mit einer sexuell erworbenen Infektion und Prostatitis zeigten bei Sutcliffe et al. (2006) einen 40 Prozent stärkeren PSA –Anstieg im Vergleich mit nicht sexuell infizierten Prostatitiserkrankten.

Im Weiteren sollen noch die Arbeiten über den Zusammenhang zwischen PSA und einer chronischen Prostatitis erwähnt werden.

Die Korrelation des t – PSA bei asymptomatischer Entzündung mit dem histologischen Aggressivitätsstadium von operierten BPH – Patienten untersuchten Yaman et al. (2003) und Ozden et al. (2006). Es fand sich eine signifikante PSA – Erhöhung abhängig vom histologischen Aggressivitätsbefund (Grad 1-3), der von den Autoren zwischen 3,2 bis 8,7 ng/ml (medianer PSA –Anstieg) angegeben wurde.

Die PSA -Untersuchungen von 461 Patienten nach Biopsie, wobei bei 125 Patienten eine Prostatakarzinomerkrankung histologisch gesichert wurde, zeigte, dass die histologisch diagnostizierten subklinischen Prostatitiden keine Ursache für eine PSA –Erhöhung über 4,0 ng/ml bei klinisch nicht feststellbarem Prostatakarzinom darstellen (Kwak et al. 2003).

5.4 Veränderung des t – und c –PSA durch andere Faktoren

Den Effekt einer einminütigen Prostatamassage untersuchte eine türkische Arbeitsgruppe (Tarhan et al.2005) an insgesamt 51 Männern im mittleren Alter von 63 Jahren, die mit einem LUTS die Klinik aufsuchten, und fand in der BPH-Gruppe (n=35) einen signifikant deutlichen t- und f-PSA-Anstieg (um 0,82 bzw. 0,5 ng/ml) und nur einen signifikant minimalen c-PSA-Anstieg (0,05 ng/ml). Die Autoren empfahlen zum Ausschluss falschpositiver Werte die PSA – Analyse vor Prostatamanipulationen.

Ein Einfluss des Fahrradfahrens auf den PSA – Wert kann laut Literaturangaben nur im Extremfall bestehen. Der Einfluss des langen Fahrradfahrens auf den PSA – Wert wurde von

Crawford et al. (1996), Luboldt et al. (2003) und Hermann et al. (2004) ohne Hinweis auf eine statistisch oder klinisch signifikante Wertveränderung untersucht. Auch Leibovitch und Mor (2005) fanden in ihrer Literaturrecherche nur sporadische Mitteilungen über eine PSA – Erhöhung.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang ein Fallbericht über einen PSA –Anstieg auf 28 ng/ml, allerdings nach 39 – stündigem Fahrradmarathon bei einem 54-jährigen. Frymann et al. (2006).

Den unbedeutenden Einfluss der Ejakulation auf den PSA – Wert teilten Glenski et al. (1992) und Mc Aleer et al. (1993) in ihren Publikationen mit.

Dem widersprachen die Untersuchungen von Kopman et al. (1994), Tchetgen et al. (1996) und Herschmann et al. (1997), die teilweise einen t – und f – PSA Anstieg bereits nach einer Stunde bis 24 Stunden von mehr als 0,75 ng/ml sahen. Tchetgen et al. (1996) empfahlen daher eine 48 - stündige Enthaltbarkeit vor PSA – Bestimmung.

1997 untersuchten Heidenreich et al. 100 Männer im Alter von 25 – 35 Jahren bezüglich des PSA – Verlaufs nach Ejakulation und konnten hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des PSA finden. Nochmals bestätigt wurde diese Aussage durch die Untersuchungen von Stenner et al. (1998)

Gestützt auf diese Untersuchungen verzichteten wir auf die Befragung und Einbeziehung etwaiger sexueller Aktivitäten in kurzzeitigem Abstand vor unseren Untersuchungen als mögliches Ausschlusskriterium.

Keine signifikante Beeinflussung des t -PSA- Wertes wird durch ESWL im Bereich des unteren Harnleiters (Colombo et al. 1996), durch längeren transurethralen Dauerkatheterismus (Matzkin et al. 1996) sowie einer Colonoskopie (Schwartz et al. 1999) hervorgerufen, was die e.g. Autoren in ihren Veröffentlichungen beschrieben.

6. Zusammenfassung

Durch diese Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass auch das complexierte PSA gegenüber mechanischen Manipulationen an der Prostata mit signifikanten Abweichungen reagiert. Die Höhe der Abweichung ist jedoch abhängig von der Aggressivität und Dauer der mechanischen Irritation. So führen transrektale Untersuchungen der Prostata zu geringfügigen Wertanhebungen, die nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar sind. Transurethrale Untersuchungen mit starrem Gerät hingegen führen in der Regel zu einem erheblichen Anstieg des c – PSA, der auch über 24 Stunden anhält.

Im Vergleich zum t –PSA zeigt jedoch das c- PSA eine geringere Beeinflussbarkeit nach mechanischen Manipulationen an der Prostata.

Zur Vermeidung falschpositiver Ergebnisse wird empfohlen, die Blutentnahme zur PSA – Analyse der transrektalen Prostatauntersuchung voranzustellen oder anderenfalls die Entnahme erst 24 Stunden später durchzuführen. Im Ausnahmefall muss die Serumabnahme sofort (innerhalb von 5 Minuten) nach rektaler Prostatauntersuchung bei Nachweis eines palpablen pathologischen Befundergebnis veranlasst werden.

Nach transurethraler Prostatamanipulation durch Cystoskopie ist eine Blutentnahme zur PSA – Analyse erst nach 48 Stunden zu empfehlen.

Die Prostatitis beeinflusst den c – und den t –PSA –Wert gleichermaßen. Ein zügiger Abfall beider Parameter in den ersten Behandlungstagen bestätigt die Diagnose und den Therapieerfolg. Eine Persistenz der Werterhöhungen muss zum Ausschluss maligner Erkrankungen führen.

7. Literaturverzeichnis

1. Allard WJ, Zhou Z, Yeung KK (1998) Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. Clin Chem. 44:1216-23
2. Arcangeli CG, Humphrey PA, Smith DS et al. (1998) Percentage of free serum prostate-specific antigen as a predictor of pathological features of prostate cancer in a screening population. Urology 51:558-64
3. Arcangeli CG, Smith DS, Ratliff TL et al (1997) Stability of serum total and free prostate specific antigen under varying storage intervals and temperatures. J Urol. 158(6): 2182-7
4. Babaian RJ, Naya Y, Cheli C, Fritsche HA (2006) The detection and potential economic value of complexed prostate specific antigen as a first line test. J Urol.1275 (3 Pt 1): 897-901
5. Barqawi AB, Golden BK, O'Donnell C et al.(2005) Observed effect of age body mass index on total and complexed PSA; analysis from a national screening program. Urology 65(4):708-12
6. Battikhi MN, Ismail H, Battikhi Q (2006) Effects of chronic bacterial prostatitis on prostate specific antigen levels total and free in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Int Urol Nephrol. 38(1):21-6
7. Börgemann C, Rübber H (2006) Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dtsch Arztebl 103(37):A 2399-406
8. Börgemann C, Sieverding M, Fonara P et al. (2006) PSA 2010 - Aufbruch in eine neue Ära der Früherkennung des Prostatakarzinoms. UrologeA 45(Supplement 4):127-33
9. Bossens MM, Van Straalen JP, De Reijke TM et al. (1995) Kinetics of prostate-specific antigen after manipulation of the prostate. Eur J. Cancer 31A(5): 682-5
10. Brawer MK, Schifman RB, Athmann FR et al. (1988) The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen. Arch Pathol Lab Med. 112(11): 1110-2
11. Breul J, Binder K, Block T et al. (1992) Effect of digital rectal examination on serum concentration of prostate-specific antigen Eur Urol. 21(3) 195-9

12. Butz H (2004) Bayer c-PSA. Bayer Vital Diagnostika Aktiv for you Sonderdruck. 1/02.01 Revision 2.04
13. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG et al. (2004) Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol.* 171(6 Pt 1):2239-44
14. Cevik I, Turkeri LN, Ozveri H et al. (1996) Short-term effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen levels. A prospective study *Eur Urol.* 29(4):403-6
15. Christensson A, Lilja H (1994) Complex formation between protein C inhibitor and prostate-specific antigen in vitro and in human semen. *Eur J Biochem* 220: 45-53
16. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE (1992) The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol.* 148(1):83-6
17. Collins GN, Martin PJ, Wynn-Davies A et al. (1997) The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol.* 157(5):1744-7
18. Colombo T, Zigeuner R, Altziebler S et al. (1996) Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on prostate specific antigen. *J Urol.* 156(5): 1682-4
19. Crawford ED, Mackenzie SH, Safford HR et al. (1996) The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 156(1):103-5
20. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S et al. (1992) The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 267(16): 2236-8
21. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ et al. (1994) Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int.* 53(4): 196-90
22. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR et al. (2002) Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate specific antigen density of total transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology* 60(4 Supp 1):4-9

23. Dutkiewicz S, Stepien K, Witeska A (1996) Effect of digital rectal examination on plasma prostate-specific antigen (PSA). *Int. Urol Nephrol.* 28(2): 211-4
24. Espana F, Royo M, Martinez M et al. (1998) Free and complexed prostate specific antigen in the differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: studies in serum and plasma samples. *J Urol.* 160: 2081-8
25. Fiella X, Alcover J, Molina R et al.(2007) Usefulness of proprostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Anticancer Res.* 27(1B):607-10
26. Filella X, Alcover J, Molin R et al.(2000) Measurement of complexed PSA in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Prostate* 42:181-185
27. Filella X., Truan D, Alcover J et al.(2004) Comparison of several combinations of free, complexed, and total PSA in the diagnosis of prostate cancer in patients with urologic symptoms. *Urology* 63(6):1000-4
28. Fischer K, Loertzer H, Fonara P (2005) The use of complexed PSA for the early detection of prostate cancer. *Anticancer Res.*25(3A):1591-6
29. Fornara P, Fischer K, Luboldt HJ et al. (2004) Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft der prostataspezifischen Antigens. *Dtsch Ärztebl* 101(A)1820-3
30. Franke, M, Kreutzig T (2001) *PSA Prostata Spezifische Antigen*, Dr. Thomas Kreutzig Verlag, 1. Auflage, Schallstadt
31. Frymann RJ, Nuttall MC, Carter PG (2006) Case report: endurance cycle ride associated with a significant rise in PSA. *Int Urol Nephrol.* 38(1):161-2
32. Game X, Vincendeau S, Palascak R et al. (2003) Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur.Urol.* 43(6):702-5
33. GEKID e.V. mit dem RKI (2006)(Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut) *Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends*, 5.Ausgabe, Saarbrücken
34. Glenski WJ, Klee GG, Bergstralh EJ et al. (1992) Prostate-specific antigen: establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentration. *Prostate* 21(2):99-110

35. Gray MA, Delahunt B, Fowles JR et al. (2003) Assessment of ethnic variation in serum levels of total, complexed and free prostate specific antigen. Comparison of Maori, Pacific Island and New Zealand European populations. *Pathology* 35(6): 480-483
36. Grossklaus DJ, Shappell SB, Gautam S et al. (2001) Ratio of free-total prostate specific antigen correlates with tumor volume in patients with increased prostate specific antigen. *J Urol.* 165:455-8
37. Haese A, Graefen M, Palisaar J et al.(2003) Serummarker in der Früherkennung und dem Staging des Prostatakarzinoms *Urologe(A)* 42: 1172-87
38. Hammerer P, Lein M. (2004) Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Ärztebl* 101:A 1892-3
39. Heidenreich A., Vorreuther R, Neubauer S et al. (1997) The influence of ejakulation on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol.* 157(1): 209-11
40. Henricks WH, England BG, Giacherio DA et al (1998) Serum percent free PSA does not predict extraprostatic spread of prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 109(5):533-9
41. Herrmann M, Scharhag J, Sand-Hill M et al.(2004) Long-distance mountain biking does not disturb the measurement of total, free or complexed prostate-specific antigen in healthy men. *Clin Chem Lab Med.* 42(3):347-9
42. Herrmann W, Stockle M, Sand-Hill M et al.(2004) The measurement of complexed prostate-specific antigen has a better performance than total prostate-specific antigen. *Clin Chem Lab Med.* 42(9): 1051-7
43. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ (1997) Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentration. *Urology.* 50(2): 239-43
44. Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ et al. (2002) Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter. *Urology* 60(4 Suppl 1):31-5
45. Jung K, Stephan C, Elgeti U et al. (2001) Molecular forms of prostate-specific antigen in serum with concentrations of total prostate-specific antigen <4microg./L: are they useful tools for early detection and screening of prostate cancer? *Int.J Cancer.* 93(5): 759-65

46. Jung K, Elgeti U, Lein M et al. (2000) Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improve differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin Chem.* 46(1): 55-62
47. Jung K, Lein M, Brux B et al. (2000) Different stability of free and complexed prostate-specific antigen in serum in relation to specimen handling and storage conditions. *Clin Chem Lab Med.* 38(12):1271-5
48. Jung K, Lein M, Butz H et al. (2006) New insights into the diagnostic accuracy of complexed and total prostate specific antigen using discordance analysis characteristics. *J Urol.*175(4):1275-80
49. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF et al. (1998) A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J.Natl.Ca.Inst.* 90(10):766-771
50. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA et al. (2000) Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 19:3352-9
51. Keetch DW, Andriole GL, Ratliff TL et al. Comparison of percent free prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride, terazosin, or watchful waiting. *Urology* 50(6): 901-5
52. Klomp ML, Hendriks AJ, Keyzer JJ (1994) The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DER) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA) *Br J Urol.* 73(1):71-4
53. Kravchick S, Cytron S, Agulansky L et al. (2004) Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int.* 93(1):93-6
54. Kropmann RF, de Kievier W., Pelger RCM et al. (1994) The effect of orgasm on prostate-specific antigen *World J Urol* 12: 313-315
55. Kwak C, Ku JH, Kim T et al. (2003) Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urology* 62(5):854-9
56. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC et al. (1999) Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. *Urology* 54(5):857-61
57. Leibovitch I, Mor Y (2005) The vicious cycling: bicycling related urogenital disorders. *Eur Urol.* 47(3):277-86

58. Lein M, Jung K, Egeti U et al. (2001) Comparison of the clinical validity of free prostate-specific antigen, alpha-1 antichymotrypsin-bound prostate-specific antigen and complexed prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis. *Eur Urol.* 39(1): 57-64
59. Lein M, Jung K, Hammerer P et al. (2001) A multicenter Clinical Trial on the Use of Alpha1-Antichymotrypsin-Prostatic-Specific Antigen in Prostate Cancer Diagnosis. *Prostate* 47:77-84
60. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A et al. (2003) A multicenter clinical trial on use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol.* 170(4 Pt 1): 1175-9
61. Lein M, Stephan C, Jung K et al. (2000) Molekulare Formen des prostataspezifischen Antigens und des humanen Kallikreins 2 als mögliche Indikatoren in der Prostatakarzinomdiagnostik. *Urologe(A)* 39: 313-323
62. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB (1987) Seminal vesicle-secreted proteins and their reaction during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 80:281-285
63. Lilja H. (1993) Structure, funktion, an regulation of the enzyme activita of prostate-specific antigen. *World J Urol* 11: 188-91
64. Lippi G, Corgnati A, Salvagno G et al.(2005) Total and free PSA serum concentrations are not influenced by extensive physical exercise and bicycle riding. *Int J Sports Med.* 26(1):79-81
65. Long R, Giri S, Diver S et al. (2006) Effect of prostate manipulation on the serum levels of complexed prostate-specific antigen and total prostate-specific antigen. *Int J Urol.* 13(7):947-50
66. Luboldt HJ, Peck KD, Oberpenning F et al. (2003) Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. *Urology.* 61(6):1177-80
67. Lynn NN, Collins GN, O'Reilly PH (2000) Prostatic manipulation has a minimal effect on complexed prostate-specific antigen levels. *BJU Int.* 86(1):66-7
68. Maeda H, Arai Y, Aoki Y et al.(1999) Complexed prostate-specific antigen and ist volume indexes in detection of prostate cancer. *Urology* 54(2): 225-8

69. Marley GM, Miller MC, Kattan MW et al.(1996) Free and complexed prostate specific antigen serum (PSA) ratios to predict probability of primary prostate cancer and benign prostate hyperplasia (BH). *Urology* 48(6A):16-22
70. Martin B, Cheli CD, Lifsey D et al. (2003) Complexed PSA performance for prostate cancer detection in an African-American population. *Urology* 62(5): 835-9
71. Martinez M, Espana F,Royo M et al. (2000) Prostate-specific antigen complexed to α 1-antitrypsin in he early detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 38:85-90
72. Martinez M, Navarro S, Medina P et al. (2003) The role of the complexed-to-total prostate-specific antigen ratio in prediciting the final pathological stage of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 43(6):609-14
73. Matzkin H, Laufer M, Chen J et al. (1996) Effect of elective prolonged urethral catheterization on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 48(1): 63-6
74. Mc Aleer JK, Gerson LW, Mc Mahon D et al. (1993) Effect of digital rectal examination (and ejaculation) on serum prostate-specific antigen after twenty-four hours. A randomized, prospective study.. *Urology* 41(2): 111-2
75. Miller MC, O'Dowd GJ, Partin AW et al.(2001) Contemporary use of complexed PSA an calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer: impact of changing disease demographics. *Urology* 57(6):1105-11
76. Mitchell IDC, Croal BL, Dickie A et al.(2001) A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol.* 165(5):1549-52
77. Noldus J, Graefen M, Huland E et al. (1998) The value of the ratio of free-to-total PSA for staging purposes in previously untreated prostate cancer. *J Urol.* 159:2004-7
78. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Berstralh EJ (1993) Effect of cystoskopy, prostate biospie, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 42:276-282
79. Oesterling JE, Tekchandani AH, Martin SK et al. (1996) The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration. *J Urol.* 155(5):1658-60

80. Okegawa T, Kinjo M, Ohta M et al.(2003) Predictors of prostate cancer on repeat prostatic biopsie in men with serum total prostate-specific antigen between 4,1 and 10 ng/ml. *Int J Urol.* 10(4): 201-6
81. Okegawa T, Kinjo M, Watanabe K et al. (2000) The significance of the free-to-complexed prostate-specific antigen (PSA) ratio in prostate cancer detection in patients with a PSA level of 4,1-10,0 ng/ml. *BJU Int.* 85(6):708-14
82. Okegawa T, Noda H, Ohta M et al. (2001) Use of varius combinations of free, complexed an total prostate-specific antigen levels as predictors of the pathologic stage of prostate cancer. *Int J Urol.* 8(8): 438-43
83. Okihara K, Ukimura O, Nakamura T et al. (2004) Can complexed prostate specific antigen enhance prostate cancer detection in Japanese med? *Eur Urol.* 47(1):57-64
84. Okihara K, Ukimura O, Nakamura T et al.(2006) Complexed PSA improve prostate cancer detection: results from a multiceneter Japanese clinical trial. *Urology* 67(2):328-32
85. Okihara K, Cheli CD, Partin AW et al.(2002) Comperative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol.* 167(5):2017-24
86. Oremek GM, Sapoutzis N, Eden F et al.(2003) Complexed PSA in routine diagnosis. *Anticancer Res.* 23(2A):975-7
87. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS et al.(1997) Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of fre prostate specific antigen levels. *J Urol.* 157(1):195-8
88. Ozden C, Ozdal OL, Guzel O et al. (2006) The correlation between serum prostate specific antigen levels and asymptomatic inflammatory prostatitis. *Int Urol Nephrol.* online-publiziert vor Druck am 17.Nov.2006
89. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA et al. (1980) A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 40:2428-32
90. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD et al.(2004) Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU Int.* 94(1):47-50

91. Parsons JK, Partin AW, Trock B et al. (2007) Complexed prostate-specific antigen for the diagnosis of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 99:758-61
92. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G et al.(2003) Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 170(5):1787-91
93. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP et al. (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer: A multi-institutional update. *JAMA,* 277:1445-51
94. Piironen T, Petterson K, Suonpää M et al. (1996) In vitro stability of free prostate-specific antigen (PSA) and prostate specific antigen (PSA) complexed to α 1-antichymotrypsin in blood samples. *Urology* 48:81-87
95. Puyol Pallas M, Martin Jaurena S, Juan Pereira L et al. (1995) Effekt of digital rectal examination on PSA. *Actas Urol Esp.* 19(1):54-8
96. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC (2005) Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 48(3): 386-99
97. Rodriguez-Rubio FI, Robies JE, Gonzalez A et al. (1998) Effect of digital rectal examination and flexible cystoscopy on free and total prostate-specific antigen, and the percentage of free prostate-specific antigen. Differences between two PSA assays. *Eur Urol.* 33(3):255-60
98. Savblom C, Malm J, Giwercman A et al. (2005) Blood levels of free-PSA but not complex-PSA significantly correlates to prostate release of PSA in semen in young men, while blood levels of complex-PSA, but not free-PSA increase with age. *Prostate* 65:66-72
99. Scardino PD (2000) The Gordon Wilson Lecture. Natural history and treatment of early stage prostate cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 111: 201-41
100. Schwartz BF, Faught J, Jezior JR (1999) The effect of colonoscopy on serum prostate specific antigen levels. *BJU Int.* 84(3): 302-4
101. Serel TA, Cetin M, Delibas N et al. (2000) Effect of transrectal ultrasonography of the prostate on serum-specific antigen levels and free/total prostate-specific antigen ratio. *Urol Int.* 64(1): 24-6

102. Sindhwani P, Wilson CM (2005) Prostatitis and serum prostate-specific antigen. *Curr Urol Rep.* 6(4): 307-12
103. Sokoll L, Bruzek D, Dua R et al. (2002) Short-term stability of the molecular form of prostate-specific antigen and effect on percent complexed prostate-specific antigen and percent free prostate-specific antigen. *Urology* 60(4 Suppl 1):36-41
104. Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW et al. (1999) Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J. Urol*, 162:1346-51
105. Sozen S, Eskicorapci S, Kupeli B et al. (2005) Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in men with total PSA between 2,5 and 20 ng/ml: results of a prospective multicenter study. *Eur Urol.*47(3): 302-7
106. Stancik I, Luftenegger W, Klimpfinger M et al. (2004) Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol.* 46(6): 760-4
107. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H et al.(1991) A complex between prostate-specific antigen and alpha1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 51:222-26
108. Stenner J, Holthaus K, Mackenzie SH et al. (1998) The effect of ejaculation on prostate-specific antigen in a prostate cancer-screening population. *Urology* 51(3):455-9
109. Stephan C, Jung K, Lein M et al. (2000) Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9(11):1133-47
110. Sutcliffe S, Zenilman JM, Ghanem KG et al. (2006) Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration. *J Urol.* 175(5): 1937-42
111. Tanguay S; Begin LR, Elhilali MM et al Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology*, 2002 Feb; 59(2): 261-5
112. Tarhan F, Orcun A, Kucukercan I et al.(2005) Effect of prostatic massage on serum complexed prostate-specific antigen levels *Urology* 66(6): 1234-8

113. Tchetchgen MB, Song JT, Strawderman M et al. (1996) Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 47(4):511-6
114. Wagenlehner Florian ME, Schneider H, Weidner W (2007) Prostatitissyndrom. *Urologe* 46:185-98
115. Wang W, Hu WL, Yang H et al. (2006) Effects of antibiotic and anti-inflammatory treatment on serum PSA and free PSA levels in patients with chronic prostatitis III A. *Zhonghua Nan Ke Xue* 12(9):787-90
116. Wang, MC, Valenzuela, LA, Murphy, GP et al. (1979) Purification of prostate specific antigen. *Invest Urol*, 17:159
117. Weber JP, Oesterling JE, Peters CA (1998) The influence of reversible androgen deprivation on serum PSA in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 141:987-92
118. Yaman O, Gogus C, Tulunay O et al. (2003) Increased prostate-specific antigen in subclinical prostatitis: the role of aggressiveness and extension of inflammation. *Urol Int*. 71(2): 160-4
119. Zackrisson B Evolution of free, complexed, and total serum prostate-specific antigen and their ratios during 1 year of follow-up of men with febrile urinary tract infection. *Urology*, 2003Aug;62(2): 278-81
120. Zhang WM, Finne P, Leinonen J et al. (1998) Characterisation and immunological determination of the complex between prostate -specific antigen and alpha 2 macroglobulin. *Clin Chem*. 44:2471-9
121. Zhang WM, Finne P, Leinonen J et al. (1999) Measurement of the complex between prostate-specific antigen and alpha1-protease inhibitor in serum. *Clin Chem* 45:814-21
122. Zhou Z, Ng PC, Very DL Jr et al. (1996) Technicon Immuno 1 PSA assay measures both free and alpha-1-antichymotrypsin-complexed prostate-specific antigen on an equimolar basis. *J Clin Lab Anal*. 10(3): 155-9

8. Anlagen

Einverständniserklärung

zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Laboruntersuchung
zur Beeinflussung von urologischen Tumormarkern

Wir wollen im Rahmen einer Studie zur Früherkennung des Prostatakrebses die Bestimmung von bestimmten Laborwerten (PSA und c-PSA) unter entsprechenden Bedingungen (Untersuchungen an der Prostata, Entzündungen an der Prostata) durchführen. Dabei sollen die Veränderungen der Laborwerte im Verlauf (3 mal) gemessen werden.

Wir würden Ihnen insgesamt dreimalig zeitversetzt Blut zur kostenlosen Analyse abnehmen.

Diese Laboruntersuchungen sind für Sie kostenfrei und tragen zur Früherkennung des Vorsteherdrüsenkrebs bei !

Hiermit erkläre ich mich zur Studienteilnahme einverstanden.

Mir ist bekannt, dass ich dieses Einverständnis jederzeit zurücknehmen kann.

Braunschweig, den _____

Patient _____

Arzt _____

Termine zur Blutentnahme :

	Datum	Uhrzeit	durchgeführt	Bemerkung
1.Blutentnahme				
2.Blutentnahme				
3.Blutentnahme				

Statistische Ergebnistabellen

Gruppe		tPSA (2 h)	tPSA (24 h)	cPSA (2 h)	cPSA (24 h)	c/t (2 h)	c/t (24 h)
Cytoskopie N=38	Median	1.52*	1.39*	1.24*	1.44*	.85	1.04
	Minimum	1.00	.39	.90	.49	.40	.25
	Maximum	8.48	6.10	3.31	3.38	1.59	1.97
Gruppe		tPSA (2 h)	tPSA (24 h)	cPSA (2 h)	cPSA (24 h)	c/t (2 h)	c/t (24 h)
DRU / TRUS N=38	Median	1.09*	1.04	1.09*	1.04	.96	.99
	Minimum	.87	.85	.76	.67	.79	.79
	Maximum	13.42	10.51	16.15	14.70	1.35	1.41
Gruppe		tPSA (1W)	tPSA (4W)	cPSA (1W)	cPSA (4W)	c/t (1W)	c/t (4W)
Prostatitis N=6	Median	.84	.70	1.03	.66	1.13	.98
	Minimum	.08	.08	.09	.09	.83	.84
	Maximum	1.90	1.97	2.08	1.87	1.82	1.68

Gruppe 1

Variable	n	P	Min	Max	Median	Li. Grenze	Re. Grenze
tpsa20	38	0.9500	1.0000	8.4762	1.5151	1.2881	1.7581
tpsa240	38	0.9500	0.3858	6.0952	1.3859	1.2157	1.6491
cpsa20	38	0.9500	0.9000	3.3143	1.2439	1.1485	1.4545
cpsa240	38	0.9500	0.4925	3.3750	1.4416	1.1680	1.6000
czut20	38	0.9500	0.3968	1.5862	0.8454	0.7576	0.9855
czut240	38	0.9500	0.2530	1.9655	1.0411	0.9583	1.1000

Gruppe 2

Variable	n	P	Min	Max	Median	Li. Grenze	Re. Grenze
tpsa20	38	0.9500	0.8729	13.4167	1.0892	1.0250	1.2241
tpsa240	38	0.9500	0.8478	10.5116	1.0423	1.0000	1.0706
cpsa20	38	0.9500	0.7632	16.1481	1.0918	1.0588	1.1339
cpsa240	38	0.9500	0.6735	14.7037	1.0432	1.0000	1.0974
czut20	38	0.9500	0.7904	1.3457	0.9619	0.9053	1.0453
czut240	38	0.9500	0.7890	1.4141	0.9920	0.9577	1.0327

Gruppe 3

Variable	n	P	Min	Max	Median	Li. Grenze	Re. Grenze
tpsa20	6	0.9500	0.0777	1.9003	0.8390	0.0777	1.9003
tpsa240	6	0.9500	0.0845	1.9744	0.7018	0.0845	1.9744
cpsa20	6	0.9500	0.0895	2.0769	1.0301	0.0895	2.0769
cpsa240	6	0.9500	0.0915	1.8711	0.6600	0.0915	1.8711
czut20	6	0.9500	0.8280	1.8197	1.1331	0.8280	1.8197
czut240	6	0.9500	0.8443	1.6772	0.9805	0.8443	1.6772

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie

Herrn Prof. Dr. med. Hammerer,

der es ermöglichte, diese Arbeit anzufertigen. Insbesondere danke ich Ihm für die stete Hilfsbereitschaft durch fachlichen Rat und kollegiales Einfühlungsvermögen.

Ferner danke ich

Herrn Dr. med. Jakob Blonski für die gewährte Unterstützung,

Herrn Peter John für die Durchführung der Laboranalysen,

Herrn Dr. Thomas Keller und **Dr. Hermann Butz** für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung,

Herrn Christoph Tinius für die Korrekturlesung sowie dem

Team der Pflegekräfte der Urologischen Klinik des Klinikum Braunschweig unter Leitung von **Elke Logemann** und **Renate Glös**.

10. Lebenslauf

Daten zur Person: Andreas Beck

geb. am 29.4.1958 in Erfurt

akademischer Grad: Dipl.Med.

verheiratet, ein Kind

Staatsangehörigkeit deutsch

wohnhaft in 38114 Braunschweig, Rudolfstraße 5

Telefon 0531 6190409, e-mail AndreasBeck@web.de

Schulbildung:

- 1964 – 1972 Polytechnische Oberschule Ohrdruf/Thür.
- 1972 – 1976 Besuch des Gymnasium „Arnoldi“-Gotha
Abschluß mit dem Abitur („mit Auszeichnung“)

Berufsausbildung:

- 1976 – 1979 Wehrdienst im Medizinischen Dienst
- 1979 – 1981 vorklinisches Medizinstudium / Universität Leipzig
- 1981 – 1984 klinisches Medizinstudium / Medizinische Akademie Erfurt
- 1984 – 1985 Praktisches Jahr – Kreiskrankenhaus Gotha
- 25.09.1984 Verteidigung der Diplomarbeit („sehr gut“)
- 29.08.1985 Approbation als Arzt
- 01.09.85-30.08.89 Assistenzarzt für Chirurgie – KKH Gotha
- 15.10.1989 Flucht in die BRD über Ungarn
- seit 01.01.1990 Arzt im Städtischen Klinikum Braunschweig
- 19.08.1992 Facharztprüfung „Chirurgie“ bei der Niedersächsischen
Ärztekammer
- 01.01.90 -28.02.03 Assistenzarzt - Chirurgische Klinik Celler Straße, Städtisches
Klinikum Braunschweig
- 01.03.03 -31.12.03 Assistenzarzt – Chirurgische Klinik Salzdahlumer Straße, Städtische
Klinikum Braunschweig
- seit 01.01.2004 Assistenzarzt – Urologische Klink Klinikum Braunschweig gGmbH

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Braunschweig, den 04.11.2007

(Andreas Beck)