

Aus dem Institut für Diagnostische und  
Interventionelle Radiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Gerald Antoch

**Korrelation benigner Veränderungen  
der Prostata in der multiparametrischen MRT mit der  
Histologie systematischer und gezielter Prostatabiopsien  
unter Quantifikation von Prostatitis und Atrophie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von  
Maximilian Thomas

2024

ALS INAUGURALDISSERTATION GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

GEZ.:

DEKAN: PROF. DR. MED. NIKOLAJ KLÖCKER

ERSTGUTACHTER: PROF. DR. MED. LARS SCHIMMÖLLER

ZWEITGUTACHTER: PROF. DR. MED. TILMAN RAU

*Für Lampros, Alexandra, Adriana und Leo,  
Familie Papadimitriou,  
Familie Glasbrenner,  
Daniela und Flo,  
Keti und Hadi,  
Laura und Manu,  
Robert und Peter,  
Selam und Hilmar,  
Viktoria und Ben,  
Freunde.*

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

Al-Monajjed R, Radtke JP, **Thomas M**, Boschheidgen M, Drewes LR, Ullrich T, Rau T, Esposito I, Antoch G, Albers P, Lopez-Cotarelo C, Schimmöller L. Multiparametric MRI characteristics of prostatitis and atrophy in the peripheral zone in men without prostate cancer. *European Journal of Radiology*. 2023; Impact Factor: 4.531

## ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund der Studie: Die Erkennung und Zuordnung von gutartigen Veränderungen, die ein Prostatakarzinom vortäuschen können (sog. Prostatakarzinom-*mimics*), zu denen in erster Linie die Prostatitis und Atrophie gehören, trägt zur Verbesserung der mpMRT-Sensitivität und Vermeidung von unnötigen Biopsien bei. Diese Arbeit beschäftigt sich mit diesen beiden benignen Entitäten und untersucht die Korrelation zwischen deren histopathologischem Ausmaß und den korrelierenden MR-morphologischen Befunden.

Material und Methoden: Bei 72 Patienten mit diffusen Läsionen in mpMRT ohne Karzinomnachweis zwischen 2015 und 2021 wurden die gezielten und systematischen MRT/US-Biopsien histopathologisch quantitativ mit dem Fokus auf Prostatitis und Atrophie analysiert. Die mpMRI-Befunde in der peripheren Zone (PZ) und der Indexläsion (IL) wurden anschließend hinsichtlich der T2-, DWI- und DCE-Veränderungen sowie der PI-RADS-Klassifikation beurteilt, mit der Histologie korreliert und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Das mediane Alter der Kohorte betrug  $53 \pm 8$  Jahre. Der mediane PSA-Wert, die PI-RADS-Klassifikation, das Prostatavolumen und die PSA-Dichte (PSAD) lagen bei 5,4 ng/ml (4,0-7,9 ng/ml), PI-RADS 3 (2-4), 43 ml (33-57 ml) bzw.  $0,13 \text{ ng/ml/cm}^3$  ( $0,10\text{-}0,19 \text{ ng/ml/cm}^3$ ). Das quantitative Ausmaß an Prostatitis korrelierte mit dem Patientenalter ( $p=0,02$ ) und dem PSA-Wert ( $p=0,02$ ), jedoch nicht mit der PSAD ( $p=0,19$ ) oder dem Prostatavolumen ( $p=0,45$ ). Prostatitis hatte keinen signifikanten Einfluss auf T2w-, DCE-*Enhancement* oder ADC-Werte ( $p=0,68$ ,  $p=0,95$  bzw.  $p=0,58$ ). Atrophie korrelierte signifikant mit dem Alter ( $p<0,01$ ), dem PSA-Wert ( $p<0,01$ ) und dem Prostatavolumen ( $p<0,01$ ) und korrelierte mit den T2-, DCE-*Enhancement* und ADC-Werten ( $p=0,05$ ,  $p=0,01$  bzw.  $p=0,05$ ). Sowohl die Quantität an Prostatitis, als auch Atrophie stieg mit zunehmender PI-RADS-Klassifikation. Jüngere Patienten (unter 50 Jahre) hatten niedrigere PSA-Werte ( $p<0,001$ ), geringere Prostatavolumen ( $p=0,001$ ) und eine niedrigere PI-RADS-Klassifikation ( $p=0,005$ ), bei insgesamt geringerem Ausmaß an Prostatitis und Atrophie. Der ADC-Wert war bei den jüngeren Patienten signifikant niedriger ( $p=0,03$ ) und die DCE-Positivität war altersunabhängig.

Diskussion und Schlussfolgerungen: Die Quantität an Atrophie und/oder Prostatitis beeinflusst in unserer Studie die PI-RADS-Klassifikation und MRT-Charakteristik. Das Prostatitisausmaß hatte dabei jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die T2w- oder DCE-Veränderungen, während das Atrophieausmaß mit der T2w-Intensität, dem ADC-Wert und dem DCE-*Enhancement* korrelierte. Männer über 50 wiesen mehr Atrophie und Prostatitis auf, während Männer unter 50 in der MRT signifikant niedrigere ADC-Werte zeigten.

## SUMMARY

Background of the study: The detection of the so-called prostate cancer mimics, which most commonly include prostatitis and atrophy, contributes to improving mpMRI sensitivity and avoiding unnecessary biopsies. This study focuses on these benign entities and evaluates the correlation between their histopathological extent and MR morphological findings.

Material and methods: In 72 patients with diffuse lesions on mpMRI without evidence of PCA, the targeted and systematic MRI/US biopsies, performed between 2015 and 2021, were histopathologically quantitatively analyzed with a focus on prostatitis and atrophy. The mpMRI findings in peripheral zone (PZ) and index lesion (IL) were then assessed in terms of T2wI intensity, DWI and DCE changes as well as the PI-RADS classification. Statistical analysis of the correlation between histology and MRI was performed.

Results: The median age of the cohort was 53±8 years. The median PSA value, PI-RADS classification, prostate volume and PSA density (PSAD) were 5.4 ng/ml (4.0-7.9 ng/ml), PI-RADS 3 (2 -4), 43 ml (33-57 ml) and 0.13 ng/ml/cm<sup>3</sup> (0.10-0.19 ng/ml/cm<sup>3</sup>), respectively. The quantitative extent of prostatitis correlated with patient age (p=0.02) and PSA level (p=0.02), but not with PSAD (p=0.19) or prostate volume (p=0.45). Prostatitis had no significant influence on T2w, DCE changes or ADC values (p=0.68, p=0.95 and p=0.58). Atrophy was significantly correlated with age (p<0.01), PSA level (p<0.01) and prostate volume (p<0.01) and correlated with T2, DCE enhancement and ADC values (p=0.05, p=0.01 and p=0.05). The extend of prostatitis and atrophy was correlated with higher PI-RADS. Younger patients (under 50 years of age) had lower PSA levels (p<0.001), smaller prostate volumes (p=0.001) and lower PI-RADS (p=0.005), with lower extend of prostatitis and atrophy. The ADC value was significantly lower in the younger patients (p=0.03) and the DCE enhancement was independent of age.

Discussion and conclusions: The quantity of atrophy and/or prostatitis showed an influence on the PI-RADS classification and MRI characteristics in our study. However, the extent of prostatitis had no significant influence on the T2w or DCE changes, while the extent of atrophy correlated with the T2w intensity, the ADC value and the DCE enhancement. Men over 50 had more atrophy and prostatitis, while men under 50 showed significantly lower ADC values on MRI.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ADC	Scheinbarer Diffusionskoeffizient ( <i>apparent diffusion coefficient</i> )
AMACR	$\alpha$ -Methylacyl-CoA-Racemase ( <i><math>\alpha</math>-methylacyl-CoA racemase</i> )
Bel	B-Zell-Lymphom ( <i>B-cell lymphoma</i> )
CI	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
CP	Chronische Prostatitis ( <i>chronic prostatitis</i> )
CPPS	Chronisches Beckenschmerzsyndrom ( <i>chronic pelvic pain syndrom</i> )
CZ	Zentralzone ( <i>central zone</i> )
DCEI	Dynamische kontrastverstärkte Bildgebung ( <i>dynamic contrast-enhanced imaging</i> )
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung ( <i>diffusion-weighted imaging</i> )
ENA	Epitheliales Neutrophilen-aktivierendes Peptid ( <i>epithelial neutrophil activating peptide</i> )
EPS	Prostataexprimat ( <i>expressed prostatic secretion</i> )
HDAC	Histon-Deacetylase ( <i>histone deacetylase</i> )
HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktor ( <i>hypoxia-inducible factor</i> )
HMWCK	Hochmolekulares Zytokeratin ( <i>high molecular weight cytokeratin</i> )
GSTP1	Glutathion-S-Transferase- $\pi$ -1 ( <i>glutathione s transferase <math>\pi</math> 1</i> )
FSE	Schnelles Spin-Echo ( <i>fast spin echo</i> )
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül ( <i>intercellular adhesion molecule</i> )
ICC	Interstitielle Zellen von Cajal ( <i>interstitial cells of Cajal</i> )
IFN	Interferon ( <i>interferon</i> )
IIEF	Internationaler Index der erektilen Funktion ( <i>international index of erectile function</i> )
IL	Indexläsion ( <i>index lesion</i> )
IL-	Interleukin ( <i>interleukin</i> )
IPSS	Internationaler Prostata-Symptom-Score ( <i>international prostate symptom score</i> )
IQR	Interquartilbereich ( <i>interquartile range</i> )
MIB	( <i>molecular immunology borstel</i> )
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie ( <i>multiparametric magnet resonance tomography</i> )
NF- $\kappa$ B	( <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells</i> )
PAH	Post-atrophische Hyperplasie ( <i>postatrophic hyperplasia</i> )
PCA	Prostatakarzinom ( <i>prostate cancer</i> )
PIA	Proliferative entzündliche Atrophie ( <i>proliferative inflammatory atrophy</i> )
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie ( <i>prostatic intraepithelial neoplasia</i> )
PSA	Prostata-spezifisches Antigen ( <i>prostate specific antigen</i> )
PSAD	PSA-Dichte ( <i>PSA density</i> )
PSEP	Prostatische exosomale Proteine ( <i>prostatic exosomal proteins</i> )
PI-RADS	Prostata-Bildgebungs-Berichts- und Datensystem ( <i>prostate imaging reporting and data system</i> )
PZ	Periphere Zone ( <i>peripheral zone</i> )
SB	Systematische Prostatabiopsie ( <i>systematic prostate biopsy</i> )
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor ( <i>tumor necrosis factor</i> )
TSE	Turbo-Spin-Echo ( <i>turbo spin echo</i> )
T2wI	T2-gewichtetes Bild ( <i>T2 weighted image</i> )

## Abkürzungsverzeichnis

---

TB	Gezielte Prostatabiopsie ( <i>targeted prostate biopsy</i> )
TRUS	Transrektaler Ultraschall ( <i>transrectal ultrasound</i> )
TZ	Transitionalzone ( <i>transitional zone</i> )
XMRV	Xenotropes murines Leukämievirus-verwandtes Virus ( <i>xenotropic murine leukemia virus-related virus</i> )



## INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung .....	I
Summary.....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Inhaltsverzeichnis .....	V
1. Einleitung .....	1
1.1 Prostatitis .....	1
1.1.1 Epidemiologie der klinischen Prostatitis .....	1
1.1.2 Definition, Klassifikation und Risikofaktoren einer Prostatitis.....	2
1.1.3 Diagnostik und Management einer klinischen Prostatitis .....	7
1.1.4 Prostatitis aus der Sicht der Histopathologie.....	10
1.2 Atrophie.....	12
1.2.1 Epidemiologie der Atrophie .....	12
1.2.2 Definition, Pathogenese und Klassifikation der Atrophie .....	13
1.2.3 Biologische und klinische Relevanz der Atrophie .....	16
1.3 Stellenwert der MRT-Diagnostik in Beurteilung der Prostatitis und Atrophie.....	17
1.4 Kontext und Ziele der Studie.....	20
2. Material und Methoden .....	22
2.1 Studiendesign .....	22
2.2 Untersuchungen.....	23
2.2.1 MRT .....	23
2.2.2 Analyse der MRT-Bilder.....	23
2.2.3 MRT-TRUS-gestützte Biopsie der Prostata .....	24
2.2.4 Histologie .....	27
2.2.5 Statistische Analysen.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Patientencharakteristika.....	28
3.2 Histopathologische Ergebnisse.....	28
3.3 MRT-Charakteristika.....	29
3.4 Einfluss des Prostatitis- und Atrophieusmasses .....	30
3.5 Altersspezifische Korrelationen .....	31
4. Diskussion .....	39
4.1 Diskussion über Patientencharakteristika.....	39

4.2 Diskussion über histopathologische Ergebnisse.....	39
4.3 Diskussion über die Korrelation zwischen Prostatitis- und Atrophieausmass und MRT-Befunden.....	40
4.4 Diskussion über altersspezifische Korrelationen.....	41
4.5 Limitationen der Studie .....	42
Literatur- und Quellenverzeichnis .....	44
Abbildungsverzeichnis .....	54
Tabellenverzeichnis .....	55

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 PROSTATITIS

### 1.1.1 EPIDEMIOLOGIE DER KLINISCHEN PROSTATITIS

Die Prostatitis ist ein häufiges, heterogenes Krankheitsbild mit einer Prävalenz zwischen 2.2% und 16% (Roberts et al., 2002, Krieger et al., 2008). Die Prävalenz der Prostatitis weist regionale Unterschiede auf und tritt in den kälteren Regionen häufiger auf, sodass sie z.B. in Kanada auf ca. 10% (Nickel et al., 2001a) und in Finnland auf 14.2% (Mehik et al., 2000) geschätzt wird. Gemäß Angaben des Robert-Koch-Institutes, liegt in Deutschland die jährliche Inzidenz von Prostatitis für Männer im Alter von 18 bis 74 Jahren bei ca. 3,8 pro 1.000 Männer und das mittlere Erkrankungsalter zwischen 40 und 50 (Rohde et al., 2007).

Die Inzidenz steigt mit dem Alter, vor allem zum 30. Lebensjahr (ca. 3,2-3,6 Fälle/1.000 Männer), fällt leicht zum fünften Lebensjahrzehnt ab, um dann wieder im Alter von 75 Jahren auf ca. 5.4/1000 anzusteigen (Schaeffer, 2003). Ca. 30% von allen Männern mit Prostatitis haben Symptome mindestens einmal pro Jahr, ca. 20% haben persistierende Symptome länger als ein Jahr, die zur Chronifizierung führen, und ca. 60% haben die intensivsten Symptome in der kalten Jahreszeit (November-März) (Mehik et al., 2000). Fast 50% der männlichen Bevölkerung haben mindestens einmal im Leben unter Prostatitis-ähnlichen Symptomen gelitten (Krieger et al., 2008).

Die Prostatitis ist klinisch ein wichtiger Kostenfaktor im Gesundheitswesen und verursachte nur in den USA die jährlichen Ausgaben in Höhe von ca. 84 Millionen US-Dollars in 2000 (Pontari et al., 2007). Es wird eine mögliche Korrelation zwischen einer Prostatitis und Prostatakarzinom diskutiert. Die Forschungsgruppe um Roberts berichtet über erhöhte relative Odds von Prostatakarzinom bei Männern mit akuter und chronischer Prostatitis in der Vorgeschichte (Roberts et al., 2004). Bakterien oder Viren triggern eine Immunantwort, welche durch oxidative Prozesse eine Zell- und Genomschädigung und somit Entartung verursachen kann (Wagenlehner et al., 2007).

Prostatitis ist auch mit psychologischen, -somatischen, -sozialen Problemen assoziiert, wie Depression, chronischen Schmerzen (z.B. Reizdarmsyndrom oder chronisches Müdigkeitssyndrom), Somatisierung, sozialer Isolierung, sexuellen und psychischen

Störungen, Beziehungskrisen und Verhaltensauffälligkeiten (Egan&Krieger, 1994, Banyra et al., 2013, Brünahl et al., 2017).

Zusammenfassend, stellt die Prostatitis-Diagnose nicht nur ein umfassendes und heterogenes medizinisches, sondern auch ein epidemiologisches, wirtschaftliches und psychologisches oder psychosomatisches Problem dar. Auch wenn Prostatitis eine häufige Diagnose ist, welche die Lebensqualität auf Grund von hoher Morbidität kurzfristig oder persistierend einschränken kann, wurde die Pathophysiologie dieser Erkrankung noch nicht ausreichend erforscht und verstanden. Es fehlen weiterhin präzise Kriterien zur Befundung einer Prostatitis in der MR-Bildgebung.

### 1.1.2 DEFINITION, KLASSIFIKATION UND RISIKOFAKTOREN EINER PROSTATITIS

Auf Anstoß der National Institutes of Health in den USA erreichte das etablierte Internationale Prostatitis Collaborative Network 1995 und 1998 als Konsens eine neue Definition und Klassifikation des Prostatitissyndroms. Es wurden dabei 4 Kategorien eingeschlossen (Krieger et al., 1999):

- I. Akute bakterielle Prostatitis**
- II. Chronische bakterielle Prostatitis**
- III. Chronische Prostatitis/*chronic pelvic pain syndrome* (CPPS)/Prostatodynie:**
  - A. Inflammatorisch**
  - B. Nicht-inflammatorisch**
- IV. Asymptomatische inflammatorische Prostatitis**

#### I. Akute bakterielle Prostatitis

Die akute bakterielle Prostatitis wird definiert als eine akute Harnwegsinfektion des Mannes mit Beteiligung der Prostata und Symptomen wie Pollakisurie, Schmerzen, Dysurie oder Zeichen einer systemischen Infektion wie Fieber, Unwohlsein, Myalgien, Gliederschmerzen oder Bildung einer lokalen Prostataabszedierung (Ivanova et al., 2022). Typisch für diese Kategorie ist der mikrobiologische Nachweis einer Bakteriurie, hier insbesondere Nachweis von *E. coli* (65-80%), *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Serratia*

spp., Enterobacter spp., Streptococci, Koagulase-negativen Staphylococci und weiteren Gram-positiven Bakterien (Schneider et al., 2003). Die Pathogenität und Rolle von Chlamydien und Ureaplasmen bei einer akuten Prostatitis sowie diagnostische Module zu deren Nachweis stehen im Fokus von mehreren wissenschaftlichen Studien (Bruce&Reid, 1989, Weidner et al., 2002). Bei immungeschwächten Patienten werden auch atypische Bakterien beobachtet, wie z.B. Staphylococcus spp., Salmonella spp., Mycobacterien spp u.a (Lee et al., 2016, Carroll et al., 2017, Davis&Silberman, 2021). Ca. 5% der Patienten mit einer akuten bakteriellen Prostatitis entwickeln eine chronische bakterielle Prostatitis und ca. 2% entwickeln eine Abszedierung (Lipsky et al., 2010).

### II. Chronischen bakterielle Prostatitis

Bei einer chronischen bakteriellen Prostatitis handelt es sich um rezidivierende Harnwegsinfektionen mit dem gleichen Keim, meistens E. coli, anderen Bacteriaceae oder Enterococcus spp. (Krieger et al., 1999). Nur bei ca. 5-10% von Männern mit einer chronischen Prostatitis lässt sich eine bakterielle Ursache identifizieren (Davis&Silberman, 2021). Das Spektrum der Symptome einer chronischen bakteriellen Prostatitis reicht von irritativen Beschwerden bis zu Schmerzen oder Unbehagen in unterschiedlichen Beckenzonen vom Perineum bis zum Penis (Schaeffer, 1999). Zu den Risikofaktoren einer akuten und chronischen bakteriellen Prostatitis gehören u.A.: Phimose, intraprostatischer duktaler Reflux (Kirby et al., 1982), ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr, neurogene oder prostatogene Harnabflussstörung mit Entwicklung von Harnwegsinfektionen, Dauerkatheterableitung, transurethrale Prostatabiopsie oder Chirurgie, angeborene oder erworbene urethrale Anomalien, sexueller Missbrauch (Davis&Silberman, 2021). Bartoletti und Kollegen postulieren, dass ein bakterieller Biofilm nicht nur die Keimidentifikation mittels üblicher 2- oder 4-Gläser-Urinkultur nach Meares-Stamey erschwert, sondern auch mit der Verstärkung der typischen Prostatitis-Symptome korreliert und gegen eine antibiotische Behandlung resistent macht (Bartoletti et al., 2014).

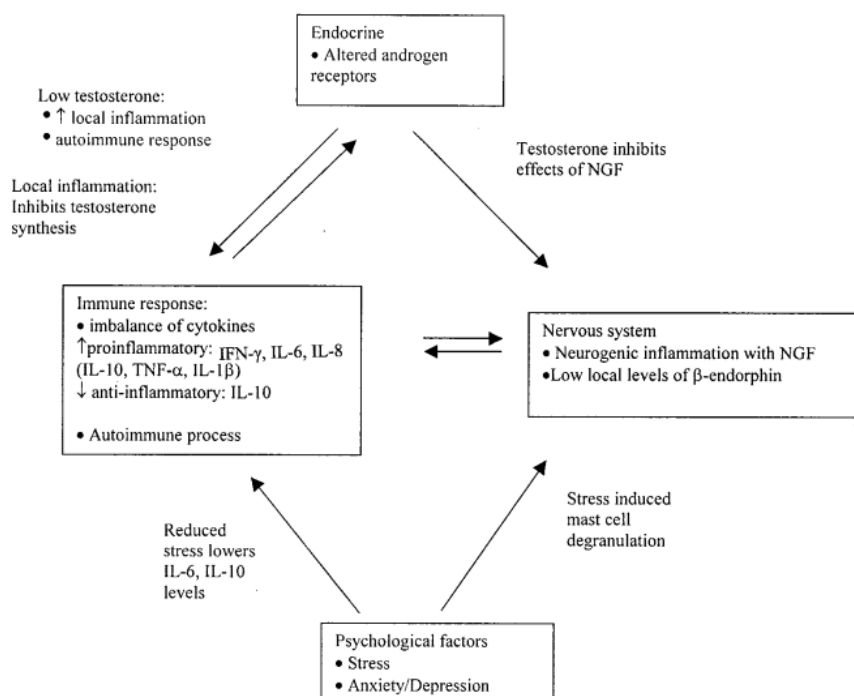
### III. Chronische abakterielle Prostatitis

Die chronische abakterielle Prostatitis wird definiert als persistierende Prostatitis-ähnliche Symptome länger als 3 Monate: Schmerzen oder Beschwerden in der Beckenregion (auch Penis, Skrotum, Perineum ohne Nachweis von uropathogenen Keimen (Nickel, 1998, Schaeffer, 1999). Zu den Symptomen gehören auch Miktionsbeschwerden in ca. 50-60%, Beeinträchtigung der sexuellen Funktion in ca. 40-70%, psychopathologische Beschwerden wie

Angstzustände, Depression und Verstärkung der Symptomwahrnehmung (Magistro et al., 2023). Dabei wird eine inflammatorische Form, mit Nachweis von Leukozyten im Samen, im prostatiscen Exprimat (EPS) oder im Urin nach der Prostatamassage von einer nicht-inflammatoriscen Form ohne Evidenz für eine Entzündung unterschieden (Nickel, 2003). Mehrere Forschungsgruppen konnten unabhängig voneinander bei 10% (Bielecki et al., 2020) bis 30,4% (Abdelatif et al., 1991) von Patienten mit CPPS ohne typische Bakteriurie andere pathogene Keime identifizieren, wie vor allem *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* und sehr selten *Mycoplasma hominis* (Krieger et al., 2002). In der Literatur finden sich Berichte über prostatiscne Abszedierungen mit Nachweis von *Mycoplasma hominis* in der PCR-Analyse im urethralen Abstrich (Jagtap et al., 2022). Bei immuninkompetenten Patienten können auch andere atypische Mikroorganismen zur chroniscen Prostatitis führen, wie z.B. Pilze (*Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp. etc.), Parasiten oder *Mycobacterium* spp (Gill&Shoskes, 2016). Bekannt sind Fälle von jungen Patienten mit AIDS mit persistierender Dysurie, suprapubiscen und prostatiscen Schmerzen, häufig begleitend von Epididymoorchitis, mit Leukozyturie ohne Bakteriurie, jedoch mit Nachweis von *Aspergillus fumigatus* (Hood et al., 1998). Ein besonderes Thema stellen virale Prostatitiden mit negativer Urinkultur dar. Die Forschungsgruppe um Alberto Zambrano an der University of California konnte zeigen, dass das prostatiscne Gewebe ein komplexes Reservoir für gemiscchte onkogene Viren, insbesondere humane Polyoma- und Papillomaviren darstellt, was eine Diskussion über ein nicht nur inflammatoriscnes, sondern auch onkologenes Potential dieser Viren in der Prostata eröffnete (Zambrano et al., 2002). Es wurde explizit über eine positive Assoziation zwischen einer HPV-bedingten Prostatitis und Prostatakarzinom berichtet (Martinez-Fierro et al., 2010). 2006 will die Forschungsgruppe um Urisman ein neues Gammaretrovirus im prostatiscen Gewebe bei Männern mit Prostatakarzinom identifiziert haben, welches *xenotropic murine leukemia virus-related virus* (XMRV) genannt wurde (Urisman et al., 2006). In den späteren Arbeiten konnte keine Assoziation zwischen dem XMRV und Prostatakarzinomgewebe gesichert werden. Die Entdeckung des Virus wurde später als Kontamination ohne Evidenz für Pathogenität bewertet (D'Arcy et al., 2008, Aloia et al., 2010, Sakuma et al., 2011, Lee et al., 2012). Der Artikel von Urisman und Kollegen wurde 2012 widerrufen (Urisman et al., 2012). Bowen und Kollegen diskutieren über nicht infektiologische Faktoren wie inflammatoriscne oder autoimmunologische Prozesse, Störung des Hormonhaushaltes (Hypogonadismus), Beckenbodenspannungsmyalgie sowie psychologische Störungen (Bowen et al., 2015). Orhan und Kollegen stellten im Samenplasma

## 1. Einleitung

von Patienten mit CPPS eine signifikante Elevation von proinflammatorischen Zytokinen fest: Interleukin-1beta, TNF-alpha, IL-6 und IL-8 ( $p < 0.05$ ) (Orhan et al., 2001). Hochreiter und Kollegen beobachteten eine Elevation von IL-8 und ENA-78 bei Männern mit CPPS IIIa und asymptomatischer entzündlicher Prostatitis IV (Hochreiter et al., 2000). Die Forschungsgruppe um Miller konstatierte im EPS von Patienten mit CPPS ( $n=31$ ) eine Elevation von IFN- $\gamma$ , IL-2 und IL-10 (Miller et al., 2002). Batstone und Kollegen stellten im Blut von Patienten mit CPPS eine signifikante proliferative autoimmune T-Zell-Antwort auf autologes Samenplasma fest (Batstone et al., 2002). Naslund und Kollegen beobachteten bei Lewis- und Wistar-Ratten eine spontane nicht-bakterielle Prostatitis. Dabei trat diese signifikant häufiger bei Lewis- (72%) als bei Wistar-Ratten (27%,  $p < 0.05$ ) und gar nicht bei Sprague-Dawley-Ratten auf (Naslund et al., 1988). Spontane Prostatitiden traten bei älteren Tieren ebenfalls signifikant häufiger auf (72% alte Lewis-Ratten vs. 30% junge Ratten,  $p < 0.05$ ). Die exogene Zufuhr von 17- $\beta$ -Estradiol oder Kastration erhöhten die Inzidenz und Intensität von Prostatitis bei alten Wistar-Ratten (100% mit 17- $\beta$ -Estradiol oder Kastration vs. 27% Kontrollkohorte,  $p < 0.01$ ). Naslund und Kollegen schlussfolgern, dass genetischer Hintergrund, hohes Alter und hormonelles Ungleichgewicht an der Pathogenese einer nicht-bakteriellen Prostatitis bei Ratten beteiligt sind (Naslund et al., 1988). Pontari und Ruggieri fassen das Zusammenspiel von unterschiedlichen Faktoren bei CPPS schematisch zusammen (Pontari&Ruggieri, 2004):



**Abb. 1: Einflussfaktoren bei der Entstehung von CPPS**

(Quelle: Pontari&Ruggieri, 2004 - mit Erlaubnis von Wolters Kluwer Health Inc.; Lizenz: 5704950769635)

Die Forschungsgruppe um Haki Yuksel stellte die Hypothese auf, dass die interstitiellen Cajal-Zellen (ICC) in der Prostata, die als Schrittmacher einer bioelektrischen, sog. slow-wave-Aktivität und somit der Kontraktilität der glatten Muskulatur gelten, eine pathophysiologische Rolle spielen können. Sie scheinen eine wichtige Bedeutung beim gestörten Rücktransport der glandulären Sekretion und Reflux des mikrobiellen Materials in die azinären prostatistischen Zellen zu haben und die Entstehung einer chronischen Prostatitis zu begünstigen (Haki Yuksel et al., 2016). Wang und Kollegen beschreiben die genaue Immunpathophysiologie hinter diesen Prozessen. Prostatistische ICC exprimieren Enzyme, die essenziell für die Katecholaminsynthese sind. Proinflammatorische Zytokine wie z.B. IL-1 $\beta$ , IL-8, ICAM-1 und TNF- $\alpha$  spielen dabei eine stimulierende Rolle bei der Expression dieser Enzyme durch die Aktivierung von NF- $\kappa$ B, HIF-1 $\alpha$ - und HDACs-Signalwegen. Die prostatistischen Katecholamine tragen also wesentlich zur Entstehung von Beckenschmerzen, indirekt durch die Stimulierung der Proliferation der glatten Muskelzellen oder direkt durch den schmerzhaften Muskelspasmus bei (Wang et al., 2018).

#### IV. Asymptomatische Prostatitis

Die asymptomatische Prostatitis wird definiert durch das Fehlen von subjektiven Symptomen und die histopathologische Sicherung einer Prostatitis als Zufallsbefund im Rahmen einer Prostatabiopsie bei einer PSA-Elevation oder bei einer auffälligen MRT-Bildgebung oder einem auffälligen Tastbefund der Prostata (Nickel, 2003). Prostatitis wird je nach Literatur in 5% bis 45% der Prostatabiopsien als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten histopathologisch gesichert (Nickel et al., 1999). Die Sicherung einer Prostatitis als Zufallsbefund ist auch im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata möglich. In überwiegender Mehrheit des transurethral resezierten prostatistischen Gewebes (98,8%) werden inflammatorische Areale detektiert (Kohnen&Drach, 1979).



## 1. Einleitung

### 1.1.3 DIAGNOSTIK UND MANAGEMENT EINER KLINISCHEN PROSTATITIS

Zur Eruiierung der Symptome der Patienten existieren diverse standardisierte Fragebögen wie z.B. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) (siehe Abb.2). Der Index beinhaltet mehrere Kategorien, die 4 Hauptgruppen zugeordnet sind: Schmerz, Miktionsbeschwerden, Intensität und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Mehrere Studien zeigten die Zuverlässigkeit und Validität des NIH-CPSI (Litwin, 2002, Wagenlehner et al., 2013). Es wurde mittlerweile auch die klinische Zuverlässigkeit und Validität der deutschen Übersetzung des NIH-CPSI ausgewertet (Schneider et al., 2004).

**NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)**

<p><u>Pain or Discomfort</u></p> <p>1. In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?</p> <table border="0"><tr><td></td><td style="text-align: center;">Yes</td><td style="text-align: center;">No</td></tr><tr><td>a. Area between rectum and testicles (perineum)</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>0</sub></td></tr><tr><td>b. Testicles</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>0</sub></td></tr><tr><td>c. Tip of the penis (not related to urination)</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>0</sub></td></tr><tr><td>d. Below your waist, in your public or bladder area</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>0</sub></td></tr></table> <p>2. In the last week, have you experienced:</p> <table border="0"><tr><td></td><td style="text-align: center;">Yes</td><td style="text-align: center;">No</td></tr><tr><td>a. Pain or burning during urination?</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>0</sub></td></tr><tr><td>b. Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)?</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/><sub>0</sub></td></tr></table> <p>3. How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?</p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> Never <input type="checkbox"/><sub>1</sub> Rarely <input type="checkbox"/><sub>2</sub> Sometimes <input type="checkbox"/><sub>3</sub> Often <input type="checkbox"/><sub>4</sub> Usually <input type="checkbox"/><sub>5</sub> Always</p> <p>4. Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days that you had it, over the last week?</p> <table border="0"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td></td></tr><tr><td colspan="11" style="text-align: center;">NO PAIN AS PAIN AS PAIN BAD AS YOU CAN IMAGINE</td></tr></table> <p><u>Urination</u></p> <p>5. How often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating, over the last week?</p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> Not at all <input type="checkbox"/><sub>1</sub> Less than 1 time in 5 <input type="checkbox"/><sub>2</sub> Less than half the time <input type="checkbox"/><sub>3</sub> About half the time <input type="checkbox"/><sub>4</sub> More than half the time</p>		Yes	No	a. Area between rectum and testicles (perineum)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	b. Testicles	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	c. Tip of the penis (not related to urination)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	d. Below your waist, in your public or bladder area	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>		Yes	No	a. Pain or burning during urination?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	b. Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		NO PAIN AS PAIN AS PAIN BAD AS YOU CAN IMAGINE											<p>6. How often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating, over the last week?</p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> Not at all <input type="checkbox"/><sub>1</sub> Less than 1 time in 5 <input type="checkbox"/><sub>2</sub> Less than half the time <input type="checkbox"/><sub>3</sub> About half the time <input type="checkbox"/><sub>4</sub> More than half the time <input type="checkbox"/><sub>5</sub> Almost always</p> <p><u>Impact of Symptoms</u></p> <p>7. How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?</p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> None <input type="checkbox"/><sub>1</sub> Only a little <input type="checkbox"/><sub>2</sub> Some <input type="checkbox"/><sub>3</sub> A lot</p> <p>8. How much did you think about your symptoms, over the last week?</p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> None <input type="checkbox"/><sub>1</sub> Only a little <input type="checkbox"/><sub>2</sub> Some <input type="checkbox"/><sub>3</sub> A lot</p> <p><u>Quality of Life</u></p> <p>9. If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last week, how would you feel about that?</p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> Delighted <input type="checkbox"/><sub>1</sub> Pleased <input type="checkbox"/><sub>2</sub> Mostly satisfied <input type="checkbox"/><sub>3</sub> Mixed (about equally satisfied and dissatisfied) <input type="checkbox"/><sub>4</sub> Mostly dissatisfied <input type="checkbox"/><sub>5</sub> Unhappy <input type="checkbox"/><sub>6</sub> Terrible</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><u>Scoring the NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index Domains</u></p> <p><i>Pain:</i> Total of items 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, and 4 = _____</p> <p><i>Urinary Symptoms:</i> Total of items 5 and 6 = _____</p> <p><i>Quality of Life Impact:</i> Total of items 7, 8, and 9 = _____</p>
	Yes	No																																																										
a. Area between rectum and testicles (perineum)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>																																																										
b. Testicles	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>																																																										
c. Tip of the penis (not related to urination)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>																																																										
d. Below your waist, in your public or bladder area	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>																																																										
	Yes	No																																																										
a. Pain or burning during urination?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>																																																										
b. Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>																																																										
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																																		
NO PAIN AS PAIN AS PAIN BAD AS YOU CAN IMAGINE																																																												

Abb. 2: NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)

(Quelle: [https://www.cottagehealth.org/app/files/public/7869d282-4e46-4889-94f9-406ace4f4310/CRH\\_Chronic\\_Prostatitis\\_Symptom\\_Index.pdf](https://www.cottagehealth.org/app/files/public/7869d282-4e46-4889-94f9-406ace4f4310/CRH_Chronic_Prostatitis_Symptom_Index.pdf))

Zu den weiteren international anerkannten Fragebögen in diesem Kontext gehören u.A. der *International Prostate Symptom Score* (IPSS) - zur Evaluation von Miktionsbeschwerden und der *International Index of Erectile Function* (IIEF) - zur Objektivierung der Sexualfunktion. Bei einer digitalrektalen Untersuchung im Rahmen einer akuten bakteriellen Prostatitis kann sich die Prostata geschwollen und überwärmt tasten. Die aktuelle europäische Leitlinie empfiehlt keine Prostatamassage zur Gewinnung des prostatistischen Sekretes in diesem Fall, um eine Sepsis und Bakteriämie zu vermeiden (Bonkat et al., 2023). Es sollte primär eine Urinuntersuchung mittels Urinsteifen folgen. Die Leukozyturie und Nitritpositivität haben dabei einen hohen positiven prädikativen Wert von 95% und negativen prädikativen Wert von 70% (Bonkat et al., 2023). Blutkultur und Labor sollten abgenommen werden. Zur Identifizierung eines Abszesses können Sonographie (TRUS), CT oder MRT der Prostata nützlich sein (Bonkat et al., 2023). Nach wie vor gehört eine 2-oder 4-Gläserprobe vom Urinsediment und Prostataexprimat nach Meares und Stamey (Meares&Stamey, 1968) zur Standarddiagnostik beim Verdacht auf eine chronische bakterielle Prostatitis, hier auch in Hinblick auf atypische Keime, wie *C. trachomatis*, *T. vaginalis* und *U. urealyticum*, ggf. unterstützt durch zusätzliche diagnostische Aussage einer mikrobiologischen Samen- und Erststrahlurinanalyse (Bonkat et al., 2023). Eine Studie aus China stellt eine signifikante Korrelation ( $r_s=0.194$ ,  $p=0.0035$ ) zwischen der Elevation von prostatistischen exosomalen Proteinen (PSEP) sowie Elevation von Leukozyten im EPS und einem höheren NIH-CPSI ( $r_s=0.183$ ,  $p=0.001$ ) fest und schlussfolgert, dass PSEP eine praktische Anwendung als laborchemische Objektivierung und Biomarker der CP/CPPS-Beschwerden haben oder sogar zur Herstellung einer gezielten Medikation führen können (Liang et al., 2020). Die EAU-Leitlinie diskutiert über die praktische Bedeutung des freien und Gesamt-PSA, welcher bei ca. 60% bzw. 20% von Männern mit akuter bakterieller bzw. chronischer Prostatitis erhöht ist und bei 40% der Patienten nach einer erfolgreichen antibiotischen Behandlung abfällt (Polascik et al., 1999, Bonkat et al., 2023).

Die Behandlung der Wahl bei einer akuten oder chronischen bakteriellen Prostatitis ist eine Resistogramm-gerechte antibiotische Therapie. Die EAU-Leitlinie empfiehlt parenterale hochdosierte Antibiotika wie Breitbandpenicilline, Cefalosporine der dritten Generation oder Fluorchinolone, ggf. initial kombiniert mit Aminoglycosiden (Bonkat et al., 2023). Zu den ergänzenden Massnahmen gehören die Urinableitung mittels Dauerkatheter (transurethral oder suprapubisch) und erhöhte Trinkmengen, ggf. parenterale Flüssigkeitssubstitution (Bonkat et al., 2023). Die intravenöse antibiotische Therapie kann nach der Normalisierung der

Infektparameter auf eine orale Langzeittherapie bis zu insgesamt 4 Wochen umgestellt werden (Bonkat et al., 2023). Zur Behandlung einer chronischen bakteriellen Prostatitis empfiehlt die EAU-Leitlinie die Einnahme von Fluorchinolonen für 6 Wochen, ggf. Umstellung auf Macrolide (z.B. Azithromycin 500mg einmal täglich für 3 Wochen) oder Tetracycline (z.B. Doxycycline 100mg morgens und abends für 10 Tage) bei Detektion von intrazellulären Keimen, ggf. Umstellung auf Metronidazol (500mg morgens und abends) für 14 Tage bei *Trichomonas vaginalis* (Bonkat et al., 2023).

Die Einlage eines suprapubischen Dauerkatheters kann die Entwicklung einer chronischen bakteriellen Prostatitis verhindern (Yoon et al., 2012, Bonkat et al., 2023). Zur Drainierung eines intraprostatischen Abszesses beruft sich die EAU-Leitlinie von 2023 auf die Arbeit von Chou und Kollegen (Chou et al., 2004) und empfiehlt bei Abszessen unter 1 cm eine konservative Therapie, bei größeren Abszessen entweder eine einmalige sonographisch-gesteuerte Aspiration oder die Einlage einer Dauerdrainage (Bonkat et al., 2023). Lipsky und Kollegen fassen das klinische Management einer akuten und chronischen Prostatitis in Form eines Algorithmus zusammen (Lipsky et al., 2010):

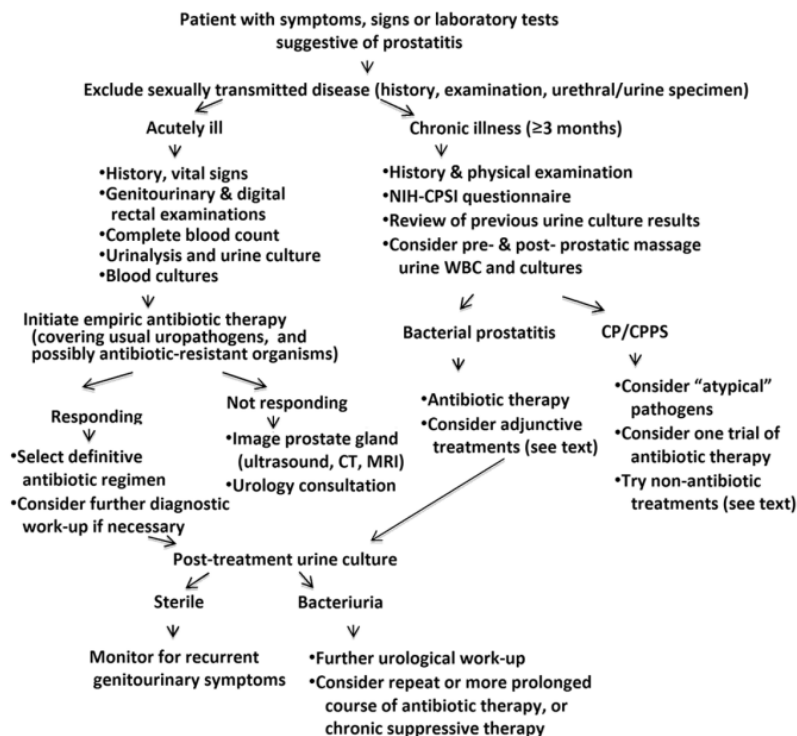


Abb. 3: Management einer akuten und chronischen Prostatitis

(Quelle: Lipsky et al., 2010 - mit Erlaubnis von Oxford University Press; Lizenz: 1437452-1)

Zur Behandlung eines CPPS werden in der aktuellen Literatur unterschiedliche therapeutische Strategien angewandt, die als multimodales, symptomorientiertes und patientenbezogenes Therapiekonzept zusammengefasst werden (Magistro et al., 2023). Da in diesem Fall von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen wird, wird keine Monotherapie empfohlen (Magistro et al., 2023). Hier kommen ins Spiel Langzeitantibiotika, falls noch keine angewandt wurden, Alpha-1-Blocker, Phytotherapeutika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Akupunktur, Neurostimulation oder – Modulation (Walter et al., 2012), Physiotherapie, Muskelrelaxanzien, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren etc (Nickel, 2008, Magistro et al., 2023).

### 1.1.4 PROSTATITIS AUS DER SICHT DER HISTOPATHOLOGIE

Grundsätzlich bedeutet der Begriff „Inflammation“ aus der histopathologischen Sicht eine erhöhte Zahl von inflammatorischen Zellen (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen) im prostatischen Parenchym (Nickel et al., 2001b). Die Inflammation der Prostata wird in eine „akute“ und „chronische“ Entzündung unterteilt, wobei beide Muster nebeneinander im gleichen Präparat vorliegen können (De Marzo, 2007). Des Weiteren wird noch eine besondere Form der so genannten granulomatösen Prostatitis unterschieden. Bereits 1979 zeigte die Forschungsgruppe um Kohen eine hohe Inzidenz von 98.1% von Inflammation in histopathologischen Präparaten nach transurethralen Resektion der Prostata mit bestimmten anatomischen Mustern der Lokalisation der Entzündungszellen (Kohnen&Drach, 1979). Kohen beschrieb dabei 6 typische morphologische Muster von Inflammation:

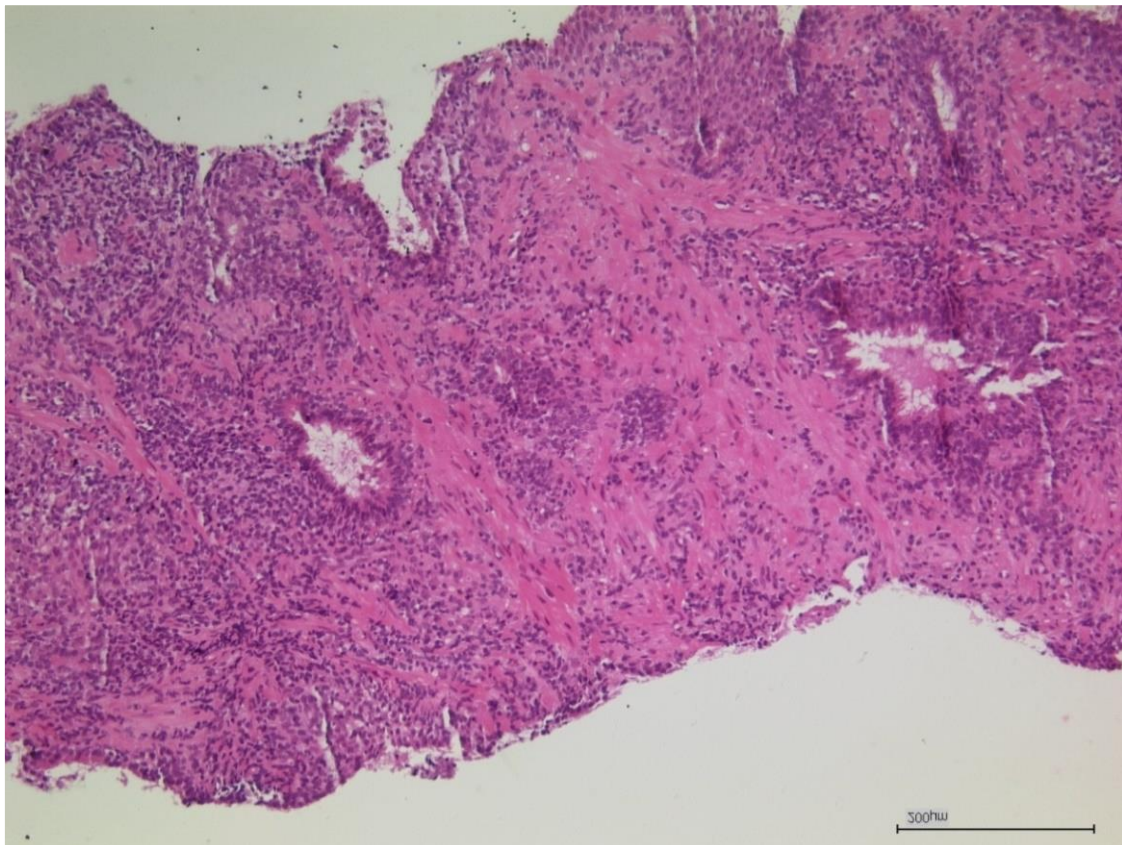
1. **isolierte glanduläre Inflammation**
2. **periglanduläre Inflammation**
3. **diffuse Stromainflammation**
4. **isolierte stromale lymphoide Knötchen**
5. **akute nekrotisierende Inflammation**
6. **fokale granulomatöse Inflammation** (Kohnen&Drach, 1979).

Akute Prostatitis kann von sehr kleinen bis zu ausgedehnten Bereichen mit Abszessbildung, meistens in der Übergangs- und peripheren Zone reichen und eine massive Epithelzerstörung und Nekrosen verursachen (De Marzo, 2007). Für chronische Prostatitis ist typisch eine variable Anzahl von Lymphozyten und Makrophagen, mononuklearen Zellen, eosinophilen

Granulozyten, Plasmazellen mit unterschiedlicher Ausbreitung, vor allem in periazinären Regionen und stromal um Drüsen sowie periductal (De Marzo, 2007). Zur chronischen Inflammation besteht seit 2001 ein Konsens des *North American Chronic Prostatitis Collaborative Research Network* und des *International Prostatitis Collaborative Network* zwecks einer einheitlichen histopathologischen Beschreibung bezüglich: 1. der anatomischen Lokalisation (glandulär, periglandulär, stromal), 2. der Ausbreitung der Entzündungszellen (fokal unter 10% des Gewebes, multifokal 10%-50%, diffus über 50% des Gewebes) und 3. der Dichte der Entzündungszellen (mild unter 100 Zellen/mm<sup>2</sup>, moderat mit 100-500 Zellen/mm<sup>2</sup>, schwer mit über 500 Zellen/mm<sup>2</sup>) (Nickel et al., 2001b).

Das histopathologische Verständnis einer chronischen Prostatitis geht vom urologischen Konzept einer klinischen chronischen Prostatitis, im Sinne von persistierenden irritativen Beschwerden oder urogenitalen Schmerzen, weit auseinander. Prostatistische Inflammation ist ein häufiges histopathologisches Phänomen, dessen Korrelation mit klinischer chronischer Prostatitis im urologischen Sinne als CPPS unklar ist. Unklar bleibt auch die Korrelation zwischen einer asymptomatischen Prostatitis und Entwicklung von benigner Prostatahyperplasie, Prostatakarzinom oder Infertilität (Nickel et al., 2001b). Die Forschungsgruppe um Irani sieht das hochgradig entzündete Prostatagewebe mit PCA im Rahmen einer radikalen Prostatektomie als einen wichtigen prognostischen Faktor für ein biochemisches Rezidiv an (Irani et al., 1999).

Prostatistische Inflammation kann auf Grund der PSA-Elevation mit einem PCA verwechselt werden. Insbesondere bakterielle Prostatitis beeinflusst den PSA-Anstieg (Dalton, 1989). Ca. 70% Patienten unter 50 mit akuter Prostatitis, ca. 15% der Patienten mit chronischer bakterieller Prostatitis, ca. 5% der Patienten mit chronischer abakterieller Prostatitis haben einen erhöhten PSA-Wert (Pansadoro et al., 1996).



**Abb. 4: Histologisches Beispiel einer Inflammation**

(Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo)

## 1.2 ATROPHIE

### 1.2.1 EPIDEMIOLOGIE DER ATROPHIE

Epidemiologisch gehört Atrophie zu den häufigsten benignen Läsionen der Prostata. In der Studie von Herawi und Kollegen wurden insgesamt 567 separate suspekte und atypische Foci von 345 Patienten mittels eines hochmolekularen Zytokeratins (HMWCK), einer  $\alpha$ -Methylacyl-CoA-Racemase (AMACR) und p63 in einem Referenzzentrum immunhistochemisch untersucht. Die häufigste Entität dabei war die Atrophie (203 von 567; 35.8%) (Herawi et al., 2005). Fast 90% der Autopsien von Männern im Alter von über 70 weisen eine Atrophie der Prostata auf (McNeal, 1988). Atrophie ist meistens mit dem biologischen Prozess des Alterns, aber auch bei jungen Männern idiopathisch oder als Folge von Pathologien, wie z.B. Folge einer Abszedierung oder einer chronischen Prostatitis, einer Ischämie, einer vorangegangenen Strahlen-, oder antiandrogenen Therapie assoziiert (Bostwick et al., 1982, McNeal, 1988, Têtu

et al., 1991, Civantos et al., 1995, Erbersdobler, 2013, Evans, 2018) oder auch einer Therapie mit 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (Iczkowski et al., 2005). Gardner und Culberson führten eine Autopsie von 51 jungen Männern im Alter von 19 und 29 Jahren durch und untersuchten proliferative Veränderungen der Prostata. Dabei konnten in 67% der untersuchten Prostaten multiple glanduläre und duktales Atrophien identifiziert werden, die häufig mit nodulärer prostatischer Hyperplasie durchmischt waren (Gardner&Culberson, 1987). In der Studie von Billis wurden hingegen 100 verstorbene Männer im Alter über 40 autopsiert. Hier wurde in 85 von 100 Prostaten eine Atrophie histopathologisch diagnostiziert. Diese ließ sich in eine simple, hyperplastische und sklerotische Atrophie subtypisieren und in 76.47% der Fälle bestand eine gemischte Form, von denen in 50.76% alle 3 Subtypen gleichzeitig identifizierbar waren (Billis, 1998).

### 1.2.2 DEFINITION, PATHOGENESE UND KLASSIFIKATION DER ATROPHIE

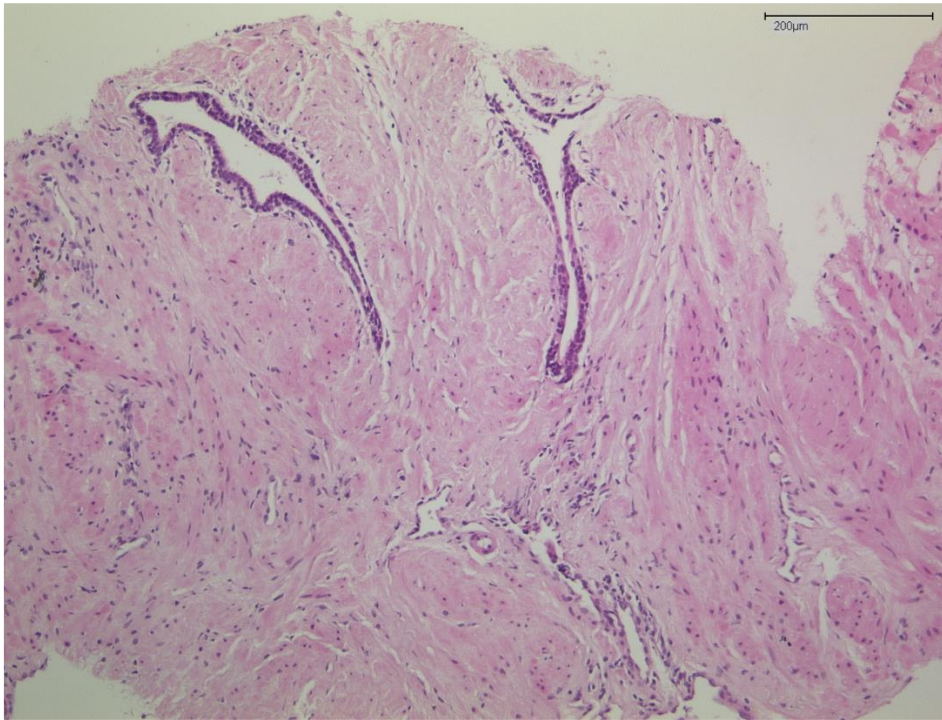
Verglichen mit einem normalen Epithel, enthalten die luminalen atrophischen Zellen definitionsgemäß unterschiedlich reduzierte Zytoplasmamengen. Gemeinsam für alle Typen von Atrophie sind zwei Epithelschichten von Basal- und Luminalzellen in Hämatoxylin- und Eosin (H&E)-gefärbten Präparaten nach immunhistochemischer Färbung für Basalzellspezifische Zytokeratine oder p63 (De Marzo, 2007). Atrophie ist häufig mit einer chronischen Inflammation assoziiert (Compérat et al., 2013), kann jedoch auch aktive Komponenten in Form von intraglandulären Neutrophilen enthalten (Srigley, 2004). Ungelöst bleibt die Frage, ob die Inflammation das Gewebe schädigt und dadurch eine Atrophie hervorruft oder eine Ischämie anderer Art die Atrophie mit einer sekundären Inflammation induziert (Tomas et al., 2007, Billis, 2010). Atrophie ist typisch für die periphere Zone (PZ) (Billis, 1998), kann jedoch selten auch in der zentralen (CZ) und Transitionalzone (TZ) vorkommen (Srigley, 2004). Die epitheliale Atrophie der Prostata wird in der Literatur in 2 Hauptgruppen unterteilt: diffus und fokal, wobei die diffuse Atrophie am häufigsten infolge einer Androgendeprivation entsteht (Civantos et al., 1995). Fokale Atrophieläsionen entstehen unabhängig von der Androgendeprivation und werden von einigen Autoren, auf Grund der hohen Zellproliferation, als Präkursoren von Prostatakarzinom angesehen (Franks, 1954, Putzi&De Marzo, 2000, Parsons et al., 2001) (siehe hierzu Kapitel 1.2.3).

Bereits 1954 erkannte Frank gewisse Muster einer fokalen Atrophie und teilte diese systematisch und morphologisch in 4 Gruppen ein: 1. Einfache Atrophie, mit oder ohne zystische Formation; 2. Sklerotische Atrophie; 3. Post-atrophische Hyperplasie mit einerseits

a. lobulärer Hyperplasie und andererseits b. sklerotischer Atrophie mit Hyperplasie und zuletzt 4. Sekundäre Hyperplasie (Franks, 1954). 2006 wurde eine moderne *Working-Group*-Klassifikation von fokalen Prostata-Atrophie-Läsionen erarbeitet. Dieses System basiert ausschließlich auf der Morphologie von Hämatoxylin- und Eosin (H&E)-angefärbten und im Formalin-fixierten Paraffin-eingebetteten Objektträgern (De Marzo et al., 2006). Dabei werden ebenfalls 4 morphologische Gruppen unterschieden:

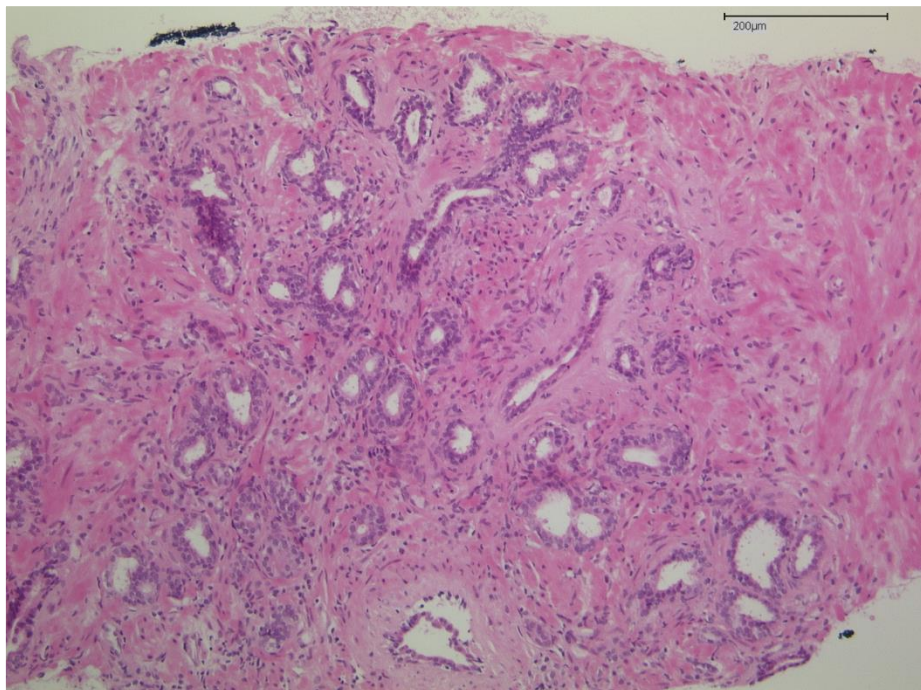
1. **Einfache oder lobuläre Atrophie:** mit wenig bis normal Zytoplasma, normaler Zahl von acinären Zellen, dilatierten und nicht runden Drüsen, wobei den atrophischen Drüsen die vaskularisierten Papillenfalten fehlen, dafür sind sie im Stroma, Epithel oder Lumen präsent und es zeigt sich teilweise ein Untergang von acinären und duktalem Zellen (De Marzo et al., 2006).
2. **Post-atrophische Hyperplasie (PAH):** mit vielen kleinen und runden amphophilen Acini, wobei hier die Läsionen niedrige quaderförmige Zellen mit sehr wenig Zytoplasma aufweisen sowie meistens akut und weniger chronisch entzündliche Zellen im Stroma, Epithel oder Lumen enthalten und teilweise eine leichte bis mäßige Zellkernvergrößerung haben (De Marzo, 2007). Das umliegende Gewebe ist meistens sklerotisch (Compérat et al., 2013).
3. **Einfache Atrophie mit zystischer Formation:** mit kaum vorhandenem Zytoplasma, breiten abgerundeten (>1 mm) und kleineren Acini, die Zysten-ähnlich aussehen, und nur sehr wenigen Entzündungszellen (De Marzo, 2007).
4. **Partielle Atrophie:** diese Kategorie erscheint bei geringer Vergrößerung nicht basophil mit klarem Zytoplasma (mehr als andere morphologische Kategorien und weniger als normales Epithel) und teilweise mäßiger Kernvergrößerung, was zu einer diagnostischen Verwechslung mit einem Adenokarzinom führen kann (Oppenheimer et al., 1998, De Marzo, 2007, Wang et al., 2008). Partielle Atrophie tritt sehr selten mit der Inflammation zusammen auf. Przybycin und Kollegen fanden Entzündungszellen in nur 1% aller Fälle mit partieller Atrophie (Przybycin et al., 2008).





**Abb. 5: Histologisches Beispiel einer einfachen Atrophie**

(Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo)



**Abb. 6: Histologisches Beispiel einer postatrophischen Hyperplasie**

(Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo)

### 1.2.3 BIOLOGISCHE UND KLINISCHE RELEVANZ DER ATROPHIE

Bereits in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts postulierten Frank und Liavåg, dass die Atrophie in der Pathogenese des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen kann (Franks, 1954, Liavåg, 1968). Ruska und Kollegen konstatieren, dass die PAH im Gegensatz zur einfachen Atrophie signifikant häufiger prominente Nucleoli ( $p < 0.0001$ ) und akute Inflammation ( $p < 0.0001$ ) und weniger chronische Inflammation aufweist, und die histochemische Anfärbung von DNA-Kernmitosen mit dem monoklonalen Proliferationsmarker Ki-67 (MIB-1) (Gerdes et al., 1983) in atrophnen Acini in PAH signifikant intensiver (27.5 Zellen/1000 Zellen) als in normalen Zellen (3.5 Zellen/1000 Zellen) ( $p = 0.0015$ ) ist (Ruska et al., 1998).

De Marzo und Kollegen differenzieren diese hyperproliferativen atrophischen Läsionen mit einer Inflammation, einer stets erhöhten GSTP1- und Bcl-2-Expression als eine neue morphologische Atrophie-Entität und suggerieren den Begriff *proliferative inflammatory atrophy* (PIA) (De Marzo et al., 1999). Die H&E-Morphologie ist nicht ausreichend, um die PIA-Läsionen zu definieren, zur Identifizierung sind vor allem immunhistochemische Marker der Proliferation und Differenzierung erforderlich (Srigley, 2004). Für De Marzo spiegelt die erhöhte GSTP1-Expression eine Antwort auf den erhöhten oxidativen Stress wider und die Bcl-2-Expression scheint für die sehr niedrige apoptotische Rate in PIA als eine Art „regenerative Läsion“ verantwortlich zu sein (De Marzo, 2007). Die Arbeit von Nakayama und Kollegen unter Leitung von De Marzo stellte eine signifikant höhere Hypermethylierung in den PIA-Läsionen als im normalen oder hyperplastischen Epithel ( $p = 0.049$ ) fest, welche typisch für high-grade PIN- und Adenokarzinom-Läsionen ist (Nakayama et al., 2003). Des Weiteren konnten Shah und Kollegen in PIA-Läsionen - verglichen mit einem normalen prostatistischen Gewebe oder einfachen Atrophie oder high-grade PIN - einen signifikant größeren Zugewinn am Chromosom 8c feststellen, was die Hypothese über PIA als Neoplasie-Vorläufer zu untermauern scheint (Shah et al., 2001). Die PIA könnte somit entweder direkt oder indirekt über eine Proliferation zu einer high-grade PIN-Läsion zur Entstehung von Prostatakarzinom führen (Putzi&De Marzo, 2000, De Marzo, 2007). Auch die Tatsache, dass Atrophie vor allem in der peripheren prostatistischen Zone auftritt, könnte diese Hypothese untermauern (Billis, 2010). Andere Forscher sehen keinen Zusammenhang zwischen PAH und PCA. Beispielsweise untersuchten Anton und Kollegen eine Kohorte von 272 Patienten, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, und identifizierten PAH in 32% (86 von 272) mit der Lokalisation von 91% in der PZ. 33 % der Herde zeigten PCA entweder innerhalb oder innerhalb von 2 Millimetern des PAH-Herdes. Für den Spiegelbildbereich der Prostata ohne PAH wurde PCA in 40 %

entweder innerhalb oder innerhalb von 2 Millimetern des Bereichs identifiziert ( $p = 0,19$ ). Die Schlussfolgerung war, dass PAH in der peripheren Zone zwar häufig vorkommt, jedoch nicht speziell mit PCA assoziiert ist. Des Weiteren lag in 88 % der PAH-Herde eine chronische Entzündung vor, was für die Autoren einen Zusammenhang zwischen einer chronischen Entzündung und PAH, jedoch nicht zwischen PAH und PCA widerspiegelt (Anton et al., 1999). Die aktuellen Forschungsarbeiten und Standartwerke betonen, dass zur abschließenden Beantwortung dieser Hypothese weitere Studien vonnöten sind (Humphrey, 2003, Billis, 2010). In der Studie von Billis und Kollegen konnte eine positive und statistisch signifikante Korrelation zwischen einem höheren Atrophieausmaß (*linear atrophy extent*) und der PSA-Elevation (gesamt und frei) festgestellt werden (Billis et al., 2007). Die Frage, warum atrophisierte prostatistische Zellen mehr PSA produzieren, wird im Kapitel 4.2 thematisiert. Eine ausgeprägte Atrophie kann also auch auf Grund eines erhöhten PSA-Wertes ein Prostatakarzinom imitieren. Jedoch nicht nur eine Atrophie kann mit einem Prostatakarzinom verwechselt werden, sondern auch ein Adenokarzinom der Prostata mit atrophischen Merkmalen kann irrtümlicherweise für einen benignen Prozess gehalten werden (Egan et al., 1997, Humphrey, 2017).

In der MRT-Diagnostik, welche aktuell zum Goldstandard der Abklärung der PSA-Elevation gehört, kann die Atrophie und/oder die Prostatitis eine mögliche Differentialdiagnose des Prostatakarzinoms darstellen. Die korrekte Diagnosestellung kann u.a. eine unnötige Biopsie der Prostata verhindern.

### 1.3 STELLENWERT DER MRT-DIAGNOSTIK IN BEURTEILUNG DER PROSTATITIS UND ATROPHIE

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata ist ein diagnostisches Medium zur besseren Detektion des Prostatakarzinoms. Diese wird im Rahmen von gezielten MRT-TRUS-Fusionsbiopsien, zur Vorbereitung von radikalen Prostatektomien und Evaluation der Tumorausdehnung (Staging) sowie zur präzisen Markierung und Planung einer Strahlentherapie angewandt (Hoeks et al., 2011). Zudem wird die MRT auch für die Detektion von Rezidiven nach einer Prostatektomie oder Radiotherapie verwendet (Haider et al., 2008, Cirillo et al., 2009, Pasquier et al., 2009, Yakar et al., 2010, Barentsz et al., 2012). Die MRT-Diagnostik ist mittlerweile ein fester Bestandteil der aktiven Überwachung und in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021)

sowie der EAU-Leitlinie (Mottet et al., 2023) etabliert. Zur präzisen Detektion des Prostatakarzinoms und Reduktion von falsch-positiven Befunden werden in den aktuellen Empfehlungen mehrere Sequenzen (multiparametrische MRT) verwendet: anatomische Sequenzen (T1-Wichtung und T2-Wichtung) in Verbindung mit funktionellen Sequenzen (diffusionsgewichtete Bildgebung und Kontrast-verstärkte Sequenz). Die hochauflösenden T2-gewichteten TSE- oder FSE-Sequenzen werden in der axialen und mindestens einer weiteren orthogonalen Ebene durchgeführt (Franiel et al., 2021). Ein Karzinom zeigt sich dabei klassisch in T2w als eine dunkle oder hypointense und signalarme Läsion (Herrmann et al., 2022). Zur Messung der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Körpergewebe und räumlich aufgelösten und präzisen Darstellung der Prostatakarzinome, welche eine erhöhte Zelldichte und limitierte Diffusion von Molekülen aufweisen, werden diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI) verwendet (Mueller-Lisse et al., 2011, Chen et al., 2014, Quentin et al., 2014). Der sog. *high b-value* - Parameter steht für die hohe Stärke der Diffusionswichtung, wobei eine Signalanhebung in den hohen b-Wert-Bildern für das Prostatakarzinom typisch ist (Quentin et al., 2014). Das Prostatakarzinom zeigt sich in hohen b-Wert-Bildern der DWI hyperintens also hell (Herrmann et al., 2022). Zur DWI gehört auch eine Parameterkarte (*map*) des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (*apparent diffusion coefficient*, ADC), welcher bei einem Prostatakarzinom erniedrigte Werte aufweist, was mit einer Diffusionsrestriktion einhergeht (Quentin et al., 2014, Herrmann et al., 2022). Zur signifikanten Verbesserung der MRT-Sensitivität bei Prostatakarzinomdetektion trägt die zusätzliche Verwendung der dynamisch Kontrast-verstärkten Sequenzen (*dynamic contrast enhanced*, DCE) (Hara et al., 2005, Delongchamps et al., 2011, Greer et al., 2017b, Demirel&Davis, 2018). Hier wird das Gewebe mit vermehrter Durchblutung unter Anwendung von Gadolinium dargestellt. Das kann u.A. für die Differenzierung zwischen einer Prostatitis (erhöhte Perfusion) und einem Prostatakarzinom (niedriger Vaskularisierungsgrad) hilfreich sein (Lovegrove et al., 2018). Histopathologisch korrelieren die DCE-Sequenzen mit Gefäßdichte und -Permeabilität, Perfusion, Gewebezellfraktion und Plasmavolumen (Dickinson et al., 2013).

Die Interpretation der MR-Bilder resultiert in einem standardisierten Score, welcher als *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1* (PI-RADS) bezeichnet wird (Turkbey et al., 2019). Bezogen auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (definiert als Gleason  $\geq 3+4$ ), drückt der PI-RADS die Wahrscheinlichkeit in einer Skala von 1 bis 5 aus:

PI-RADS 1 = klinisch signifikantes Prostatakarzinom ist sehr unwahrscheinlich,  
PI-RADS 2 = klinisch signifikantes Prostatakarzinom ist unwahrscheinlich,  
PI-RADS 3 = uneindeutiger Befund („*clinically significant cancer is equivocal*“),  
PI-RADS 4 = klinisch signifikantes Prostatakarzinom ist wahrscheinlich  
PI-RADS 5 = klinisch signifikantes Prostatakarzinom ist sehr wahrscheinlich (Barentsz et al., 2012).

De facto spielte die MRT keine etablierte Rolle bei der Beurteilung einer klinischen Prostatitis, u.a. auf Grund der Kosten und der fehlenden klinischen Konsequenz (Hutchinson&Lotan, 2017). Mit zunehmender Zugänglichkeit von MRT im klinischen Alltag wird diese jedoch nicht nur zur Abklärung der PSA-Elevation, sondern auch zur präzisen Diagnostik von Beschwerden im Beckenbereich immer häufiger angewandt. Zu erwähnen ist auch, dass in den letzten Jahren mehrere Arbeiten die Überlegenheit von MRT über CT und TRUS in Evaluation der Prostata und umgebenden anatomischen Strukturen gezeigt haben (wie z.B. Beurteilung der Harnblasenwand mit Tumortiefe, Position des Blasenhalses, Anatomie der Urethra, Signalintensität der Prostataläsionen, Anomalien des Beckenbodens, Struktur der Samenbläschen und des periprostatistischen Gefäßsystems, dessen Dilatation mit CPPS signifikant korreliert) (Nagel et al., 2013, Sah et al., 2015, Clemente et al., 2019).

Zunehmend werden in den Befunden teils fokale, teils diffuse Veränderungen erfasst, die das PCA imitieren können und die in der folgenden Fusionsbiopsie der Prostata Karzinom-negative Ergebnisse zeigen. Kitzing und seine Forschungsgruppe beschreiben 12 Entitäten, die in MRT das Prostatakarzinom imitieren können, u.a. benigne Prostatahyperplasie, Prostatitis, Atrophie und Nekrose (Kitzing et al., 2016). Laut Kitzing und Kollegen weist eine bakterielle Prostatitis in der MR-Bildgebung tendenziell eine niedrige T2-Signalintensität als PCA mit leichter bis mäßiger Diffusionsrestriktion auf. Die geschwollenen reaktiven Lymphknoten in MRT sprechen dabei zusätzlich für eine bakteriellen Prostatitis (Kitzing et al., 2016). In den Ergebnissen der Forschungsgruppe um Nagel zeigten sich die Resultate des medianen ADC einer normalen Prostata, einer chronischen Prostatitis, eines low-grade PCa (Gleason grade 2 oder 3) und eines high-grade PCa (Gleason grade 4 oder 5) entsprechend:  $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und  $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Nagel et al., 2013). Der ADC-Wert ist bei einer Prostatitis zwar signifikant höher als bei einem PCA ( $p < 0.001$ ), jedoch in der klinischen täglichen MRT-Befundung kommt es zu Überschneidungen und klare Kriterien zur Differenzierung von beiden Entitäten fehlen nach wie vor (Nagel et al., 2013). Die gleiche

Problematik besteht bei der Differenzierung zwischen einer fokalen Atrophie und PCA in MRT (Prando&Billis, 2009). Eine fokale Atrophie erscheint in der mpMRT mit geringer T2-Signalintensität mit moderater Diffusionsrestriktion und moderatem Kontrast-Enhancement auf DCE-Bildern, dabei zeigt sich normalerweise der Grad der Diffusionsrestriktion und des Kontrast-Enhancements weniger ausgeprägt als bei PCA (Kitzing et al., 2016).

Auch andere Faktoren, z.B. Lokalisation (PZ oder TZ) oder Alter beeinflussen die mpMRT der Prostata (Barentsz et al., 2012, Dickinson et al., 2013, Turkbey et al., 2019). Bura und Kollegen konnten zeigen, dass bei jungen Patienten ( $\leq 54$ ) mit falsch-positiven MRT-Befunden und PCA-negativen histopathologischen Befunden die normale periphere Zone eine signifikant niedrigere T2WI-Signalintensität, niedrigere ADC-Werte und diffuses Enhancement in DCE hat, was zu einer Fehlinterpretation der MRT-Befunde führen kann (Bura et al., 2021).

### 1.4 KONTEXT UND ZIELE DER STUDIE

Die präzisen und eindeutigen MR-morphologische Merkmale der Atrophie oder Inflammation fehlen. Nur wenige Studien beschäftigten sich bis jetzt mit der Frage nach MRT-auffälligen und in der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie PCA-negativen histopathologischen Befunden (Gold et al., 2019). Eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata schneidet in der Detektierbarkeit von klinisch relevanten PCA signifikant besser als eine kognitive systematische TRUS-gesteuerte Biopsie ab. Hierzu publizierte die Forschungsgruppe um Siddiqui die Daten zur Sensitivität, zum positiven prädikativen Wert (PPV) und zum negativen prädikativen Wert (NPV) von entsprechend 77%, 75% bzw. 70% zur Erkennung von klinisch signifikantem PCA (csPCa). Die Fusionsbiopsie diagnostiziert 30% mehr von high-risk-PCA vs. Standardbiopsie und 17% weniger von low-risk-PCA (Siddiqui et al., 2015). Die Daten der PROMIS- und PRECISION-Studie untermauern diese Zahlen (Ahmed et al., 2017, Kasivisvanathan et al., 2018). Dennoch sind in der modernen mpMRT-Diagnostik selbst bei PI-RADS 4 und 5-diagnostizierten Läsionen falsch-positive Befunde keine Seltenheit. Mehralivand et al. zeigten bei PI-RADS 5-Läsionen eine Bestätigung für csPCa in 72.4% und nur 22.1% bei PI-RADS 4-Läsionen (Mehralivand et al., 2017). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei anderen Autoren (Greer et al., 2017a, Rosenkrantz et al., 2017). Jyoti und Kollegen identifizierten in ihrer Studie die Inflammation statt PCA in ca. 60% von biopsierten PI-RADS 3-Läsionen, ca. 40% von PI-

RADS 4-Läsionen und 3% von PIRADS 5-Läsionen (Jyoti et al., 2017). Besseres Verständnis von so genannten *PCA-mimics*, wie z.B. Atrophie und Inflammation in der Prostata, führt zur Vermeidung von falsch-positiven MRT-Befunden und letztendlich von unnötigen Prostatabiopsien.

Das Ziel dieser Promotion ist eine retrospektive Analyse der MRT-Befunde in Korrelation mit einer histopathologischen quantitativen Auswertung von Atrophie und Prostatitis in einer Kohorte von Männern im unterschiedlichen Alter mit PSA-Elevation und einer Tumor-negativen MRT-TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 STUDIENDESIGN

Das im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit analysierte Kollektiv umfasste männliche Patienten im unterschiedlichen Alter, welche am Universitätsklinikum Düsseldorf zwischen 7/2015 und 11/2021 bei steigenden PSA-Werten eine mpMRT der Prostata erhielten und bei auffälligen MRT-Befunden einer gezielten (TB) und systematischen (SB) MRT-TRUS-Fusionsbiopsie der Prostata unterzogen wurden. Als auffällige MRT-Konstellation wurden die PI-RADS 2- bis 4-Befunde definiert. Bei allen Patienten konnte in der endgültigen histopathologischen Auswertung kein Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Um die Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten hinsichtlich MRT-Charakteristika und Histopathologie zu analysieren, wurde eine Subgruppe von Männern  $\leq 50$  spezifiziert. Die Daten von Patienten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem Medico am Universitätsklinikum Düsseldorf gewonnen. Die Extraktion der Daten wurde anonymisiert durchgeführt. Für die Nutzung der Daten lag ein positives Ethik-Votum der Ethikkommission mit der Studiennummer 2022-1819 der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor. Als erstes wurde die gewonnene Histopathologie hinsichtlich Atrophie und Inflammation quantitativ untersucht. Des Weiteren wurden die MRT-Befunde in der PZ und Indexläsion (IL, MRT-verdächtige Läsion für PCA) hinsichtlich diffuser Veränderungen in T2wI, des ADC -Wertes und der DCE-Positivität analysiert (Tabelle 1).

Indexläsion (IL)	
<b>T2w</b>	Diffuse Veränderungen in der T2 - gewichteten Magnetresonanzaufnahme der IL (0 oder 1)
<b>ADC</b>	ADC-Wert der IL
<b>DCE</b>	Positive oder negative Kontrastmittel-gestützte Magnetresonanzaufnahme in IL (0 oder 1)
Periphere Läsion (PZ)	
<b>T2w</b>	Diffuse Veränderungen in der T2 - gewichteten Magnetresonanzaufnahme der PZ (0 bis 2)
<b>ADC</b>	ADC-Wert der PZ
<b>DCE</b>	Positive oder negative Kontrastmittel-gestützte Magnetresonanzaufnahme in PZ (0 bis 2)

*0 = nein, 1 = ja, 0 bis 2; 0 = keine, 1 = partielle, 2 = starke*

**Tabelle 1: MRT-Charakteristika** (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1439034-1)

Bei PI-RADS 2-Befunden wurde die IL als eine charakteristische Läsion in der MRT-Bildgebung definiert (z. B. diffuse Veränderungen in T2w in der PZ oder ein Hyperplasiyeknoten in TZ). Als Letztes wurden die MRT-Charakteristika mit den histopathologischen Ergebnissen korreliert.



## 2.2 UNTERSUCHUNGEN

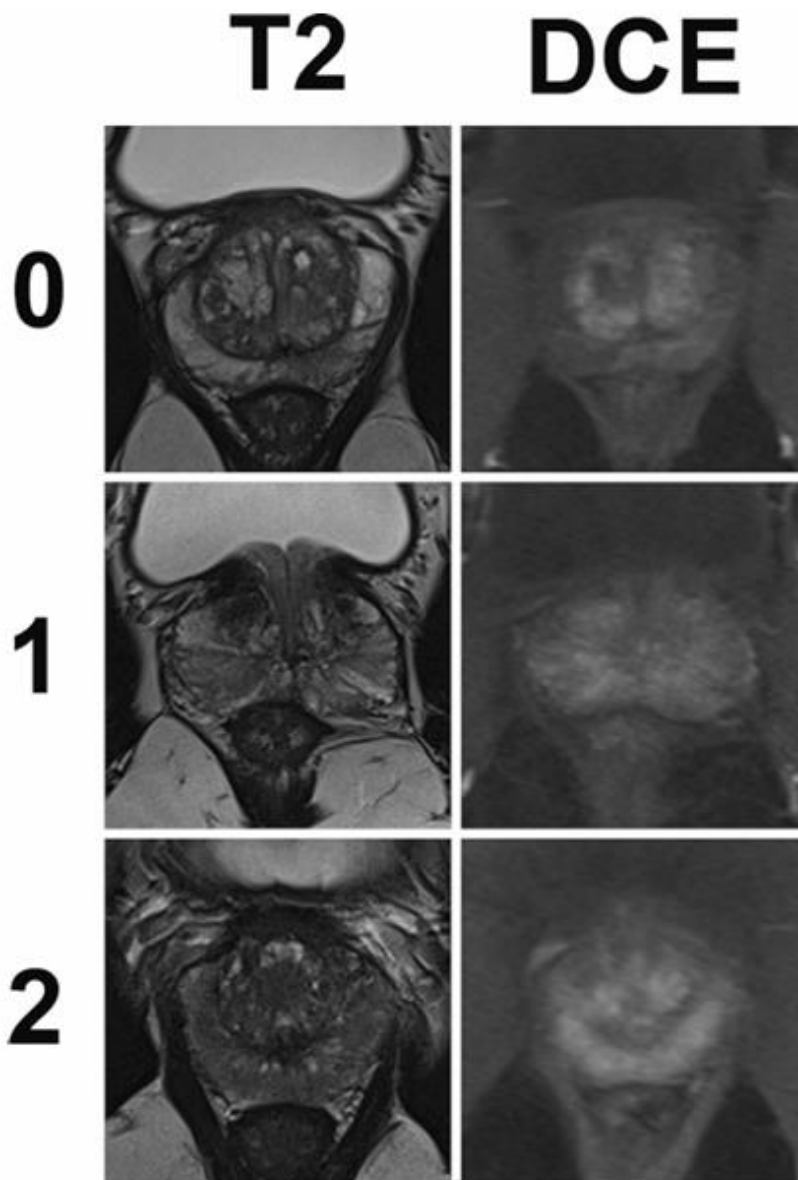
### 2.2.1 MRT

Die mpMRT der Prostata wurde mittels eines 3-Tesla-MRT-Scanners (MAGNETOM Prisma: n=57; MAGNETOM Trio: n=15; Siemens Healthineers, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) entweder mit einer 18-Kanal Phased Array Spule, kombiniert mit einer 32-Kanal-Spine-Spule, oder mit einer 60-Kanal-Phased-Array-Spule. Das MRT-Protokoll entsprach den Empfehlungen von PI-RADS Version 2.1 (Barentsz et al., 2012, Turkbey et al., 2019), unter Verwendung von:

1. T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenzen in 3 Ebenen (T2wI; axial: Schichtdicke  $0,5 \times 0,5 \times 3,0$  mm; Bildfeld 130 mm; koronal und sagittal: Schichtdicke  $0,5 \times 0,5 \times 3,0$  mm, Bildfeld 170 mm),
2. Diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI; Schichtdicke  $1,4 \times 1,4 \times 3,0$  mm; b-Werte 0/50, 500, 1000 s/mm<sup>2</sup>, hoher b-Wert 1800 s/mm<sup>2</sup>) und
3. Dynamischer kontrastverstärkter Bildgebung (DCE; Schichtdicke  $0,8-1,5 \times 0,8-1,5 \times 3,0$  mm, Akquisitionszeit 3 min, zeitliche Auflösung 7 s) (Blondin et al., 2020).

### 2.1.2 ANALYSE DER MRT-BILDER

Die gewonnenen Daten aus der mp-MRT-Bildgebung wurden vor der Biopsie von einem erfahrenen Radiologen mit einer Expertise von über 10 Jahren in Befundung von Prostata-MRT (L.S.) analysiert. Die Befundung wurde nach dem standardisierten Schema erfasst (Tabelle 2). Die MR-Eigenschaften auf T2w- und DCE-Bildern für die IL und PZ wurden von zwei erfahrenen Fachärzten für Radiologie (M.B., L.S.) erfasst. Die Beispiele für unterschiedliche MRT-Charakteristika finden sich in der Abb. 7.



**Abb. 7: Unterschiedliche Grade von T2- und DCE-MRT-Charakteristika in PZ** (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)

### 2.2.3 MRT-TRUS-GESTÜTZTE BIOPSIE DER PROSTATA

Das mikroskopisch analysierte prostatistische Gewebe im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels einer MRT-TRUS-gestützten Fusionsbiopsie der Prostata transrektal mit Hilfe eines UroNAV-Fusionsbiopsie-Systems (Philips Healthcare; Invivo Corporation, Gainesville, FL, USA) systematisch (je 12 Stanzten) und gezielt (je 2 Stanzbiopsien pro Areal) gewonnen.

<b>Befund:</b>	
<b>Voruntersuchungen:</b>	mpMRT der Prostata nach PI-RADS v2.1. Es liegen vor ggf. MRT-Voruntersuchungen vom ... (Datum), PI-RADS von...
<b>PSA-Wert</b>	aktueller Wert (ng/ml); Datum der Bestimmung; Verlaufswerte
<b>Prostatavolumen</b>	Länge x Breite x Höhe x 0,52 (ml) oder Volumetrie (DynaCAD, Philips Healthcare)
<b>PSA-Dichte</b>	Volumen/PSA-Wert (ng/ml/cm <sup>3</sup> )

## 2. Material und Methoden

<b>Technik</b>	MRT-Hersteller, Gerätetyp
<b>Vorbereitung</b>	Gabe von 20-40mg Busopan i.v.
<b>Bildqualität</b>	T2 (1-5), DWI (1-5), DCE (1-5), PI-QUAL (1-5)
<b>TZ mit anteriorem Stroma (AS):</b>	Beispiel: Moderate stromale und glanduläre Hyperplasie; fokal hypointenses Areal in den T2-gewichteten Bildern mit Diffusionsstörung rechts/links apikal anterior
<b>PZ inkl. CZ</b>	Beispiel: Erhaltene PZ mit teils streifigen Signalabsenkungen in T2wI
<b>Samenbläschen:</b>	auffällig/unauffällig
<b>Lymphknoten:</b>	keine pathologisch vergrößerten/pathologisch vergrößert
<b>Knochen:</b>	homogenes Knochenmarksignal
<b>Harnblase:</b>	Unauffällig/auffällig
<b>Sonstiges:</b>	Leistenhernie, Sigmadivertikulose etc.
<b>Definierte Areale:</b>	
<b>Regio:</b>	z.B. Areal 1: TZa apikal links oder Areal2: PZpl basal links
<b>Bildangabe:</b>	z.B. 5 Ima 11
<b>Ausdehnung:</b>	XX x XX x XX mm
<b>Kapselkontaktlänge:</b>	XX mm
<b>ADC-Wert (RESOLVE):</b>	XXX (gemessen durch Platzierung einer Region of Interest (ROI) im IL und einem repräsentativen Bereich der PZ)
<b>PI-RADS v2.1:</b>	Einzel-score: T2 X, DWI X, DCE X Läsionsscore: X
<b>Beurteilung:</b>	
<b>Konklusion:</b>	V.a. Prostatakarzinom in XX rechts/links basal/mittig/apikal. Gesamtklassifikation: PI-RADS X. MRT-Staging: cTX.

**Tabelle 2: Befundung der MR-Prostata nach Standard-Schema** (Blondin et al., 2020)

Die Biopsieentnahme erfolgte bei allen Patienten in der Steinschnittlage unter Lokalanästhesie mit einer ultraschallgesteuerten Injektion von je 5 ml Mecain 2 % in den Prostata-Samenblasen-Winkel rechts und links mit einer 0,85 mm x 15 cm langen Nadel. Vor jeder Biopsie wurde bei allen Patienten eine Urinprobe zum Gewinn einer Urinkultur asserviert. Alle Patienten erhielten periinterventionell von 7/2015 bis 10/2021 eine orale antibiotische Therapie entweder mit Ciprofloxacin 500mg morgens und abends für insgesamt 5 Tage oder Cefpodoxim 200mg ebenfalls für 5 Tage morgens und abends und zusätzlich seit 08/2021 präinterventionell eine Einmalgabe von Fosfomycin (Cai et al., 2017). Die Stanzen wurden entweder mit einer 18G-TrueCut Stanznadel oder mit einer automatischen 18 G x 25cm ProCut-Einmal-Stanzpistole (Bard Medical, Karlsruhe, Germany) durchgeführt. Die systematische Entnahme von je 12 Prostatabiopsien erfolgte nach einem festgelegten Schema:

- |                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. rechts lateral basal       | 7. links lateral basal        |
| 2. rechts lateral medial      | 8. links lateral medial       |
| 3. rechts lateral apikal      | 9. links lateral apikal       |
| 4. rechts paraurethral basal  | 10. links paraurethral basal  |
| 5. rechts paraurethral medial | 11. links paraurethral medial |
| 6. rechts paraurethral apikal | 12. links paraurethral apikal |



### 2.2.4 HISTOLOGIE

Das gewonnene Prostatagewebe von allen Patienten wurde nach den standardisierten Methoden des Institutes für Histopathologie am Universitätsklinikum Düsseldorf in 4% Formaldehydlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Anschließend wurden die Serienschritte mit Hämatoxylin und Eosin (HE) angefärbt, mikroskopisch untersucht, befunden und archiviert. Hierbei wurde in allen Stenzen im Vorfeld eine Malignität ausgeschlossen. Zum Zweck dieser Arbeit wurden alle Stanzpräparate aus dem Archiv im Institut für Histopathologie erneut aussortiert und gemeinsam mit einer erfahrenen Fachärztin für Pathologie (C.L.-C.) unter dem Mikroskop (Axioskop 40) von der Firma Zeiss hinsichtlich der histopathologischen Architektur systematisch einzeln gemäß den Richtlinien der *International Society of Urological Pathology* (ISUP) hinsichtlich PCA (Epstein et al., 2016), Prostatitis (Nickel et al., 2001b) und Atrophie (De Marzo et al., 2006) beurteilt. Zwecks quantitativer Auswertung wurde dabei das Ausmaß der Inflammation und Atrophie in jedem Stanzzyylinder aller systematischen und gezielten Biopsien prozentuell (von 0 bis 100%) berechnet. Das Fehlen einer Prostatitis wurde definiert, wenn weniger als 5 % Entzündungszellen pro Stanzzyylinder auftraten, und das Fehlen einer Atrophie, wenn weniger als 10 % von atrophischen Zellen pro Stanze auftraten.

### 2.2.5 STATISTISCHE ANALYSEN

Die analysierten Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  SD für normalverteilte Variablen (Alter, T2w-Veränderungen, DCE-Positivität und ADC) sowie als Medianwerte + IQR (PSA, PSAD, PI-RADS, Prostatavolumen und Inflammation- und Atrophie-Quantität) für nicht normalverteilte Variablen präsentiert. Statistische Analysen wurden mittels IBM SPSS® Statistics (Version 27, IBM Corp, Armonk, USA) durchgeführt. Zum Vergleich von Patientengruppen (junge und ältere Kohorte) wurde der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test verwendet. Für die Korrelationsanalyse wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Die statistische Signifikanz wurde als p-Wert  $\leq 0.05$  definiert.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

In diese Arbeit wurden 72 Patienten eingeschlossen. Davon waren 38 Patienten im Alter über 50 Jahren mit einem Tumor-negativen histopathologischen Ergebnis in Fusionsbiopsien zwischen dem 01/2019 und dem 11/2021 und 34 Patienten im Alter von  $\leq 50$  Jahren zwischen dem 07/2015 und dem 11/2021. Die Grundcharakteristika des Kollektivs wurden in der Tabelle 3 erfasst:

Anzahl		72
Alter [J]		53 $\pm$ 8
PSA [ng/ml]		5,4 (4,0 – 7,9)
Volumen [ml]		43 (33 – 57)
PSAD [ng/ml/ml]		0,13 (0,10 – 0,19)
PI-RADS	2	14
	3	41
	4	17

**Tabelle 3: Patientencharakteristika** (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1439034-1)

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 53. Der jüngste Patient war 45 und der älteste Patient 61. Der mediane PSA-Wert lag bei 5.4 ng/ml (4.0-7.9) bei einem medianen Prostatavolumen von 43 ml (33-57) und einer medianen PSAD von 0.13 ng/ml/ml (0.10-0.19). Von 72 Patienten wurden 14 mit PI-RADS 2, 41 mit PI-RADS 3 und 17 mit PI-RADS 4 diagnostiziert. In der PZ wurden insgesamt 50 Indexläsionen (IL) und in der TZ 22 IL biopsiert.

#### 3.2 HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE

Die Prostatitis wurde bei 32 Patienten (44%) identifiziert. 4 Patienten hatten eine primär fokale Prostatitis (13%). Die Atrophie wurde bei den meisten Patienten festgestellt (65%), von denen 22 Patienten (47%) mit einer primär fokalen Atrophie waren. Die SB hatte einen durchschnittlichen Anteil an Prostatitis und Atrophie von entsprechend 6% bzw. 10%. In TB zeigte sich die Prostatitis und Atrophie in entsprechend 9% bzw. 10%. Wenn nur die Prostatitis- und Atrophie-positiven Stenzen gezählt wurden, betrug der Anteil an Prostatitis und Atrophie entsprechend 9% und 17% (Tabelle 4). Das histopathologische Bild einer Atrophie zeigte sich insgesamt altersunabhängig.

	SB (Peripheral zone, PZ)	TB (Index lesion, IL)
Prostatitis [für alle Stanzen %]	6 ± 10	9 ± 16
Prostatitis [für Prostatitis-Stanzen%]	9 ± 10	10 ± 16
Atrophie [für alle Stanzen %]	10 ± 12	10 ± 19
Atrophie [für Atrophie – Stanzen %]	17 ± 13	12 ± 20

Tabelle 4: Histopathologische Ergebnisse

### 3.3 MRT-CHARAKTERISTIKA

Die MRT-Ergebnisse von IL und PZ sind in der Tabelle 5 zusammengefasst:

IL	T2w-Hypointensität		85% (61)
	DCE-Enhancement		86% (62)
	ADC [ $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ]		1099 ± 193
PZ	T2w-Hypointensität	<i>keine</i>	27,8% (20)
		<i>partielle</i>	55,5% (40)
		<i>starke</i>	16,7% (12)
	DCE-Enhancement	<i>keins</i>	37,5% (27)
		<i>partiell</i>	50,0% (36)
		<i>starkes</i>	12,5% (9)
ADC [ $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ]		1481 ± 286	

Tabelle 5: MRT-Ergebnisse (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1439034-1)

Es wurden identifiziert: 1. T2w-Hypointensität, 2. DCE-Enhancement und 3. niedrigerer ADC-Wert. Der mittlere ADC-Wert in IL und PZ betrug entsprechend  $1099 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  bzw.  $1481 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Beim Vergleich von PI-RADS mit der Histopathologie gingen höhere PI-RADS-Grade tendenziell mit zunehmender Prostatitis oder Atrophie einher (Tabelle 6).

		SB (PZ)		TB (IL)	
		Prostatitis % pro Stanze	Atrophy % pro Stanze	Prostatitis % pro Stanze	Atrophy % pro Stanze
PI-RADS	2	3,4 ± 2,7	3,8 ± 3,1	3,9 ± 8,4	3,6 ± 6
	3	6,0 ± 11,0	11 ± 13	9,2 ± 17	13 ± 21
	4	7,2 ± 9,3	11 ± 12	15 ± 19	16 ± 24

Tabelle 6: Vergleich zwischen PI-RADS mit Prostatitis- und Atrophie-Quantität (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1439034-1)

Die Analyse aller IL ergab keinen Unterschied zwischen PZ- und TZ-Läsionen hinsichtlich Prostatitis ( $9\% \pm 17\%$  vs.  $11\% \pm 14\%$ ,  $p=0.43$ ) und/oder Atrophie ( $12\% \pm 21\%$  vs.  $12\% \pm 18\%$ ,  $p=0.273$ ,  $p=0.27$ ) (Tabelle 7).

	PZ	TZ	p-value
<b>Prostatitis in % pro Stanze (TB)</b>	9,08 ± 17,2	10,6 ± 14,2	0,432
<b>Atrophy in % pro Stanze (TB)</b>	11,6 ± 20,6	12,3 ± 18,2	0,273

**Tabelle 7: Einfluss der IL-Lokalisation**

### 3.4 EINFLUSS DES PROSTATITIS- UND ATROPHIEUSMASSES

Höhere Prostatitis-Grade korrelierten mit dem höheren Alter (56 vs. 51,  $p=0.02$ ) und höheren PSA-Werten (6.2 vs. 4.7,  $p=0.02$ ). Es konnte keine Korrelation zwischen dem höheren Prostatitis-Ausmaß und der PSAD oder Prostatavolumen festgestellt werden (0.14 vs. 0.13,  $p=0.19$  und 50 ml vs. 47 ml,  $p=0.45$ ). Des Weiteren konnte keine Korrelation zwischen Prostatitisausmaß und PI-RADS, T2w, ADC oder DCE ( $p=0.08$ ,  $p=0.68$ ,  $p=0.58$  bzw.  $p=0.95$ ) festgestellt werden. Hinsichtlich des Einflusses der Atrophie auf klinische Parameter und MRT-Befunde konnte eine Korrelation zwischen dem höheren Atrophieausmaß und dem Alter (59 vs. 50,  $p<0.01$ ), sowie mit höherem PSA (7.2 vs. 4.6,  $p<0.01$ ) und höheren Prostatavolumina (59 vs. 42,  $p < 0.01$ ) festgestellt werden. Die PSAD war in beiden Gruppen vergleichbar (0.13 vs. 0.13,  $p=0.32$ ). Das Atrophieausmaß hatte einen Einfluss auf den PI-RADS (Anstieg,  $p=0,06$ ), korrelierte mit dem T2w-Wert (Abnahme), dem ADC-Wert (Anstieg) und der DCE-Positivität (Abnahme) (entsprechend  $p=0.05$ ,  $p=0.05$  bzw.  $p=0.01$ ) (Tabelle 8).

Prostatitis	Keine Prostatitis ( $<5\%$ pro Stanze)	Relevante Prostatitis ( $\geq 5\%$ pro Stanze)	p-value
<b>Anzahl</b>	44	28	
<b>Prostatitis in % pro Stanze (SB)</b>	0,93 ± 0,98	13 ± 12	<b>&lt;0,01</b>
<b>Alter</b>	51 ± 6,2	56 ± 9,4	<b>0,02</b>
<b>PSA [ng/ml]</b>	4,7 (3,7 – 6,9)	6,2 (5,0 – 11,0)	<b>0,02</b>
<b>PSAD [ng/ml/ml]</b>	0,13 (0,10 – 0,16)	0,14 (0,10 – 0,20)	0,19
<b>PI-RADS</b>	3 (2-3)	3 (3-4)	0,08
<b>Volumen [ml]</b>	47 ± 19	50 ± 23	0,45
<b>PZ T2w-Hypointensität (0-2)</b>	0,86 ± 0,67	0,93 ± 0,66	0,68
<b>PZ ADC [<math>\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}</math>]</b>	1478 ± 287	1484 ± 289	0,58
<b>PZ DCE-Enhancement (0-2)</b>	0,75 ± 0,69	0,75 ± 0,65	0,95



<b>Atrophie</b>	<b>Keine Atrophie (&lt;10% pro Stanze)</b>	<b>Relevante Atrophie (≥10% pro Stanze)</b>	<b>p-value</b>
<b>Anzahl</b>	47	25	
<b>Atrophie in % pro Stanze (SB)</b>	2,9 ± 2,4	23 ± 12	<b>&lt;0,01</b>
<b>Alter</b>	50 ± 5,3	59 ± 8	<b>&lt;0,01</b>
<b>PSA [ng/ml]</b>	4,6 (3,7-6,0)	7,2 (5,3 – 15)	<b>&lt;0,01</b>
<b>PSAD [ng/ml/ml]</b>	0,13 (0,09-0,17)	0,13 (0,10 – 0,19)	0,32
<b>PI-RADS</b>	3 (2-3)	3 (3-4)	0,06
<b>Volumen [ml]</b>	42 ± 15	59 ± 27	<b>0,01</b>
<b>PZ T2w-Hypointensität (0-2)</b>	1,00 ± 0,60	0,68 ± 0,63	<b>0,05</b>
<b>PZ ADC [<math>\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}</math>]</b>	1446 ± 303	1544 ± 242	<b>0,05</b>
<b>PZ DCE-Enhancement (0-2)</b>	0,89 ± 0,63	0,48 ± 0,65	<b>0,01</b>

**Tabelle 8: Einfluss des Prostatitis- oder Atrophieausmaßes auf klinische Parameter und MRT-Ergebnisse** (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1439034-1)

### 3.5 ALTERSSPEZIFISCHE KORRELATIONEN

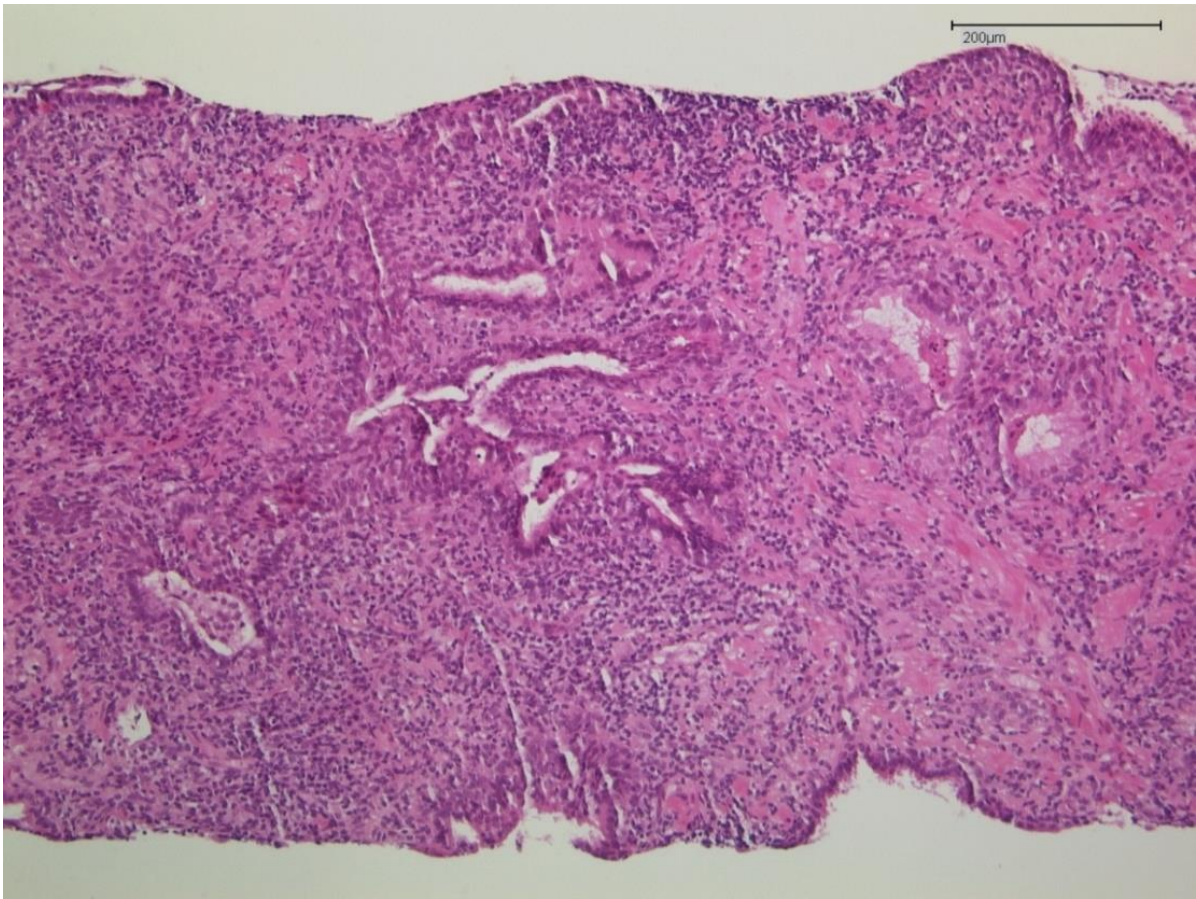
Bei der Analyse der Korrelation zwischen dem Alter und den klinischen, MRT- und histopathologischen Befunden wiesen jüngere Männer weniger Atrophie auf (6.5 vs. 13%,  $p < 0,01$ ) und weniger Prostatitis (3.8 vs. 7.3%,  $p = 0.03$ ). Prostatavolumen und PSA korrelierten mit dem zunehmenden Alter (41 vs. 55 ml,  $p = 0.02$  und 4.5 vs. 6.2,  $p < 0,01$ ), hingegen blieb die PSAD (0.13 vs. 0.13,  $p = 0,42$ ) gleich. Bei jüngeren Männern waren die PI-RADS-Werte tendenziell und ADC-Werte signifikant niedriger (3 (2-3) vs. 3 (3-4),  $p = 0.05$  und 1410 vs. 1544  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $p = 0.03$ ) (Tabelle 9).

Alter	Jüngere Männer (<50 Jahre)	Ältere Männer (≥50 Jahre)	p-value
Anzahl	34	38	
Alter	47 ± 1,5	58 ± 7,4	<0,01
PSA	4,5 (3,7 – 5,9)	6,2 (4,8 – 12)	<0,01
PSAD	0,13 (0,09 – 0,17)	0,13 (0,11 – 0,19)	0,42
Volumen	41 ± 13	55 ± 25	0,02
PI-RADS	3 (2-3)	3 (3-4)	0,05
PZ T2w-Hypointensität (0-2)	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,7	1,00
PZ ADC [ $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ]	1410 ± 303	1544 ± 257	0,03
PZ DCE-Enhancement (0-2)	0,8 ± 0,6	0,7 ± 0,7	0,26
Prostatitis in % pro Stanze (SB)	3,8 ± 7,5	7,3 ± 11	0,03
Atrophie in % pro Stanze (SB)	6,5 ± 11	13 ± 12	<0,01

**Tabelle 9: Korrelation zwischen dem Alter und klinischen Parametern, MRT- und histopathologischen Befunden** (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1439034-1)

Das Alter hatte keinen Einfluss auf DCE-Enhancement (0.8 vs. 0.7,  $p=0,26$ ) und T2w-Veränderungen (0.9 vs. 0.9,  $p=1,0$ ) (s. Tabelle 9).

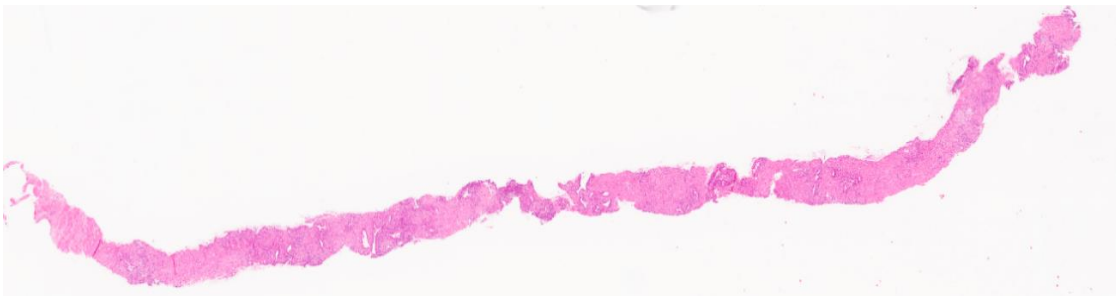
Ein 66-jähriger Patient mit einem PSA-Wert von 15 ng/ml und einem Prostatavolumen von 24 ml (PSAD 0,63 ng/ml/ml) wurde einer Fusionsbiopsie der Prostata unterzogen. Die histopathologische Analyse ergab eine Prostatitis. Die MRT zeigte eine partielle T2wI-Signalthypointensität in PZ, einen niedrigeren ADC-Wert von 1000 und ein positives DCE-Enhancement. Die IL befand sich in der linken mittleren posterolateralen peripheren Zone und wurde als PI-RADS 3 klassifiziert (s. Abb. 9, 10 und 11). In einem anderen Fall handelt es sich um einen 51-jährigen Patienten mit einem PSA-Wert von 4,9 ng/ml, einem Prostatavolumen von 49 ml und PSAD 0,10 ng/ml/ml. Die histopathologische Untersuchung zeigte ein normales unauffälliges Prostatagewebe. Die MRT zeigte eine generalisierte T2w-Signalthypointensität in PZ, ADC 1322 und DCE-Enhancement. Die IL befand sich in der linken mittleren posterolateralen und posteromedialen peripheren Zone und wurde als PI-RADS 3 klassifiziert (s. Abb. 12, 13 und 14). Bei einem anderen 52-jährigen Mann mit PSA von 3.62ng/ml, Prostatavolumen von 48 ml und PSAD von 0.07 ng/ml/cm<sup>3</sup> zeigte sich in der MRT eine schwere Hyperplasie in TZ, eine T2w-Hypointensität in PZ ohne DCE-Enhancement, ein ADC-Wert von PZ von  $1518 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und ein normales high b-value-Bild. Die IL befand sich in der linken mittleren posterolateralen PZ mit einem positivem DCE-Enhancement, ADC von  $1108 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und wurde als PI-RADS 3 klassifiziert. Histopathologisch zeigte sich eine Atrophie von 36% pro Stanze in PZ und eine Kombination aus Prostatitis (5%) und Atrophie (35%) in der IL (s. Abb. 15, 16, 17).



**Abb. 9: Histologisches Beispiel einer ausgeprägten Prostatitis**

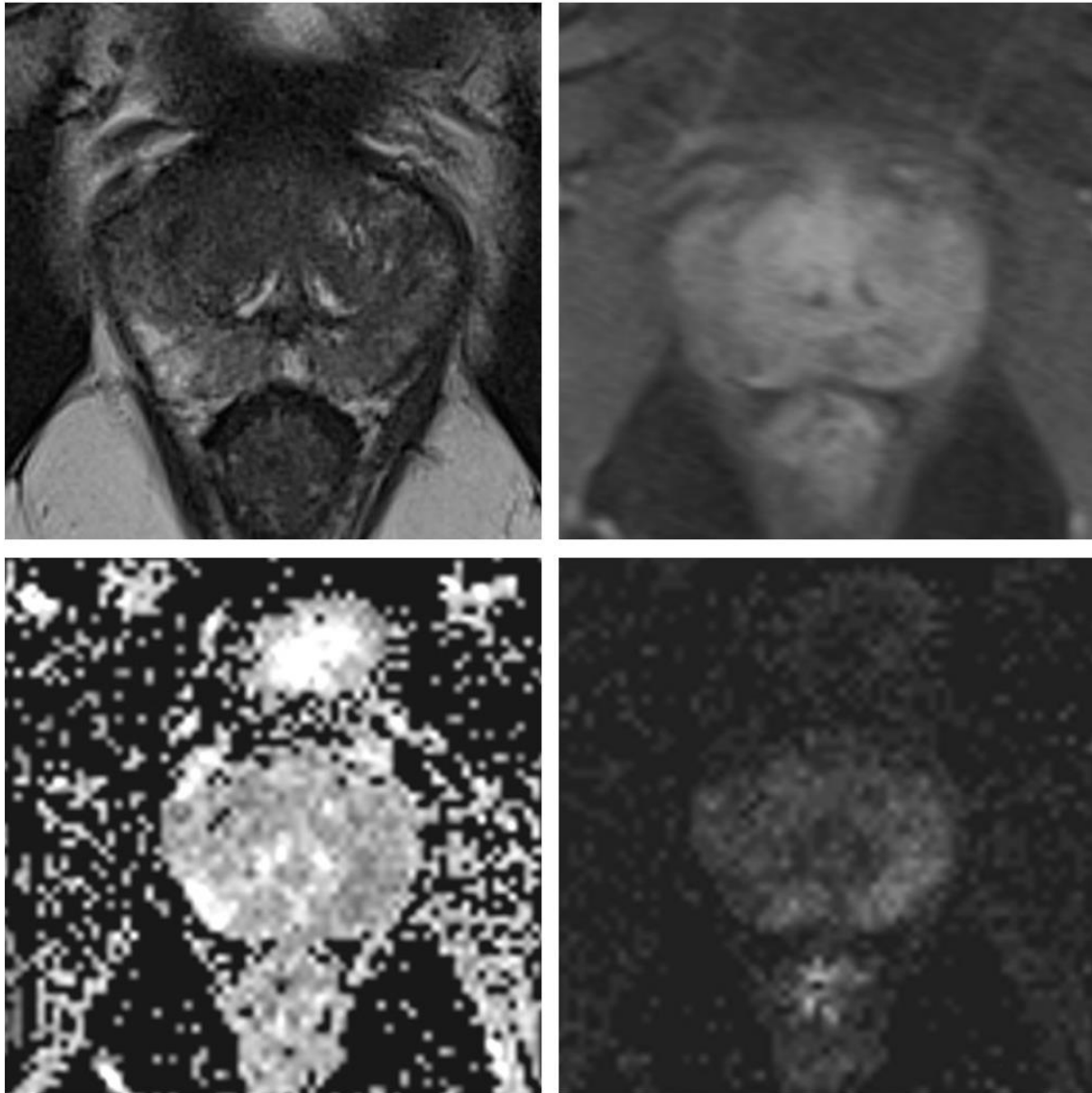
Ein 66-jähriger Patient mit PSA 15ng/ml, Prostatavolumen von 24ml (PSAD 0.63 ng/ml/cm<sup>3</sup>). Histopathologisch zeigte sich eine ausgeprägte Prostatitis (42%)

Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)



**Abb. 10: Ausgeprägte histopathologische Inflammation in der Stanze**

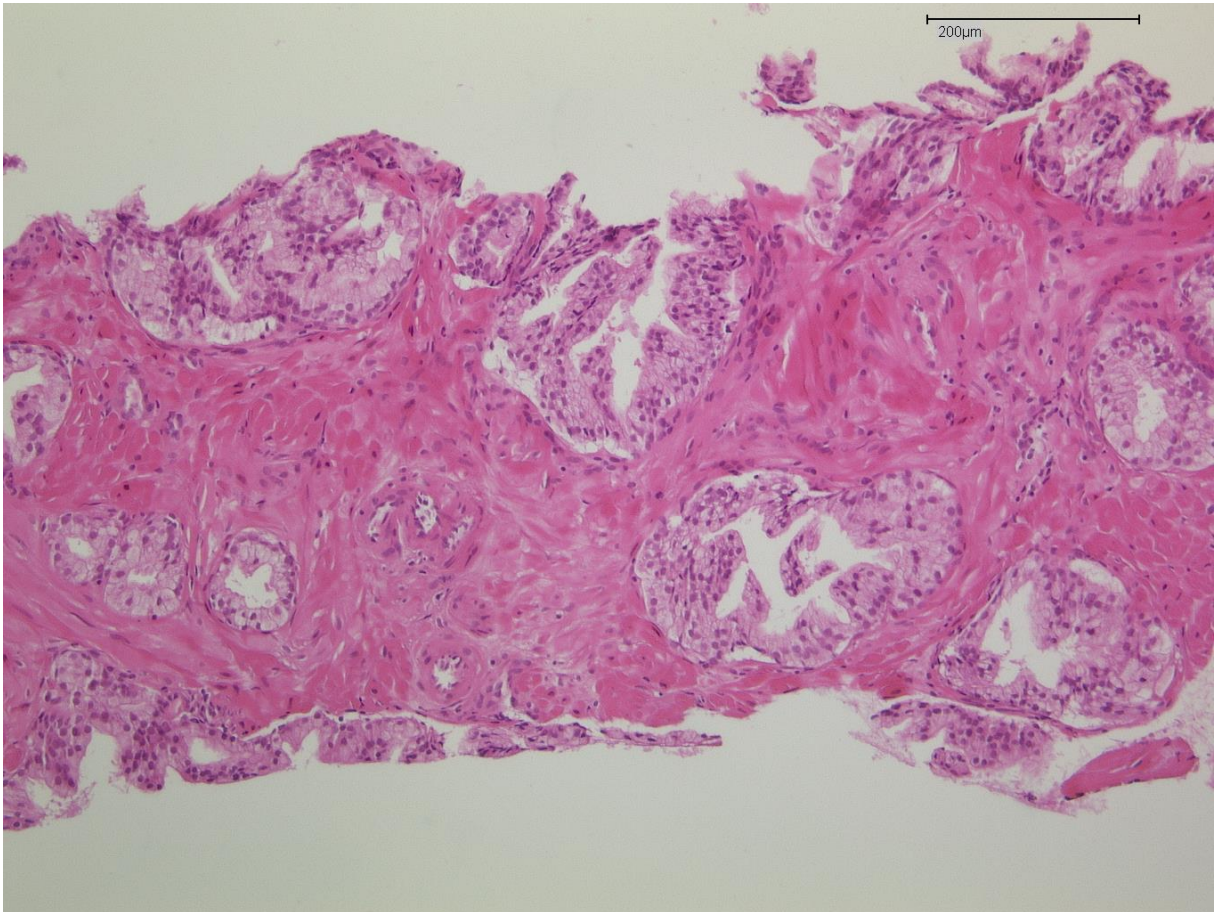
Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)



**Abb. 11:** Beispiel einer Korrelation zwischen Prostatitis und MRT-Befunden

Die MRT zeigte eine partielle T2w-Hypointensität von PZ (oben links) mit DCE-Enhancement (oben rechts) und einen niedrigen ADC-Wert von  $1000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (unten links) und leichte Hyperintensität auf dem *high b-value*-Bild (unten rechts). Die Indexläsion befand sich in der linken Mitte posterolateral in PZ und wurde als PI-RADS 3 klassifiziert (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)

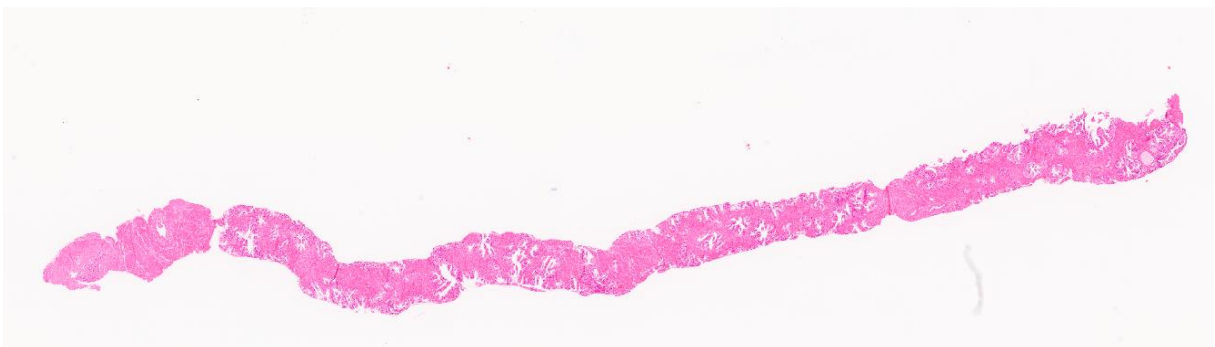




**Abb. 12: Histologisches Beispiel eines normalen prostatistischen Gewebes**

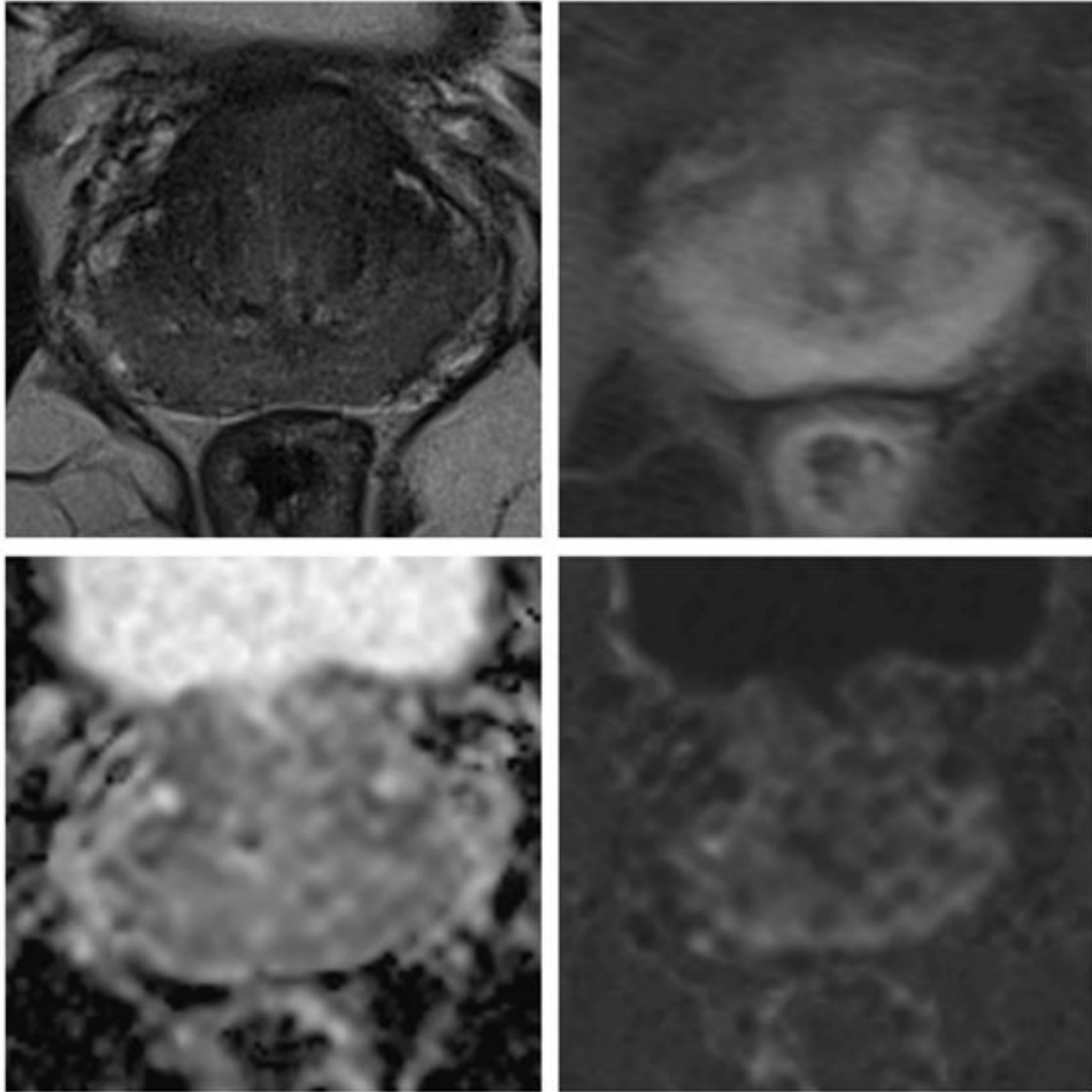
Ein 51-jähriger Mann mit PSA 4,9 ng/ml, einem Prostatavolumen von 49 ml (PSAD 0,10 ng/ml/cm<sup>3</sup>). Histopathologisch zeigte sich ein normales prostatistisches Gewebe

Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)



**Abb. 13: Normales prostatistisches Gewebe als Stanze**

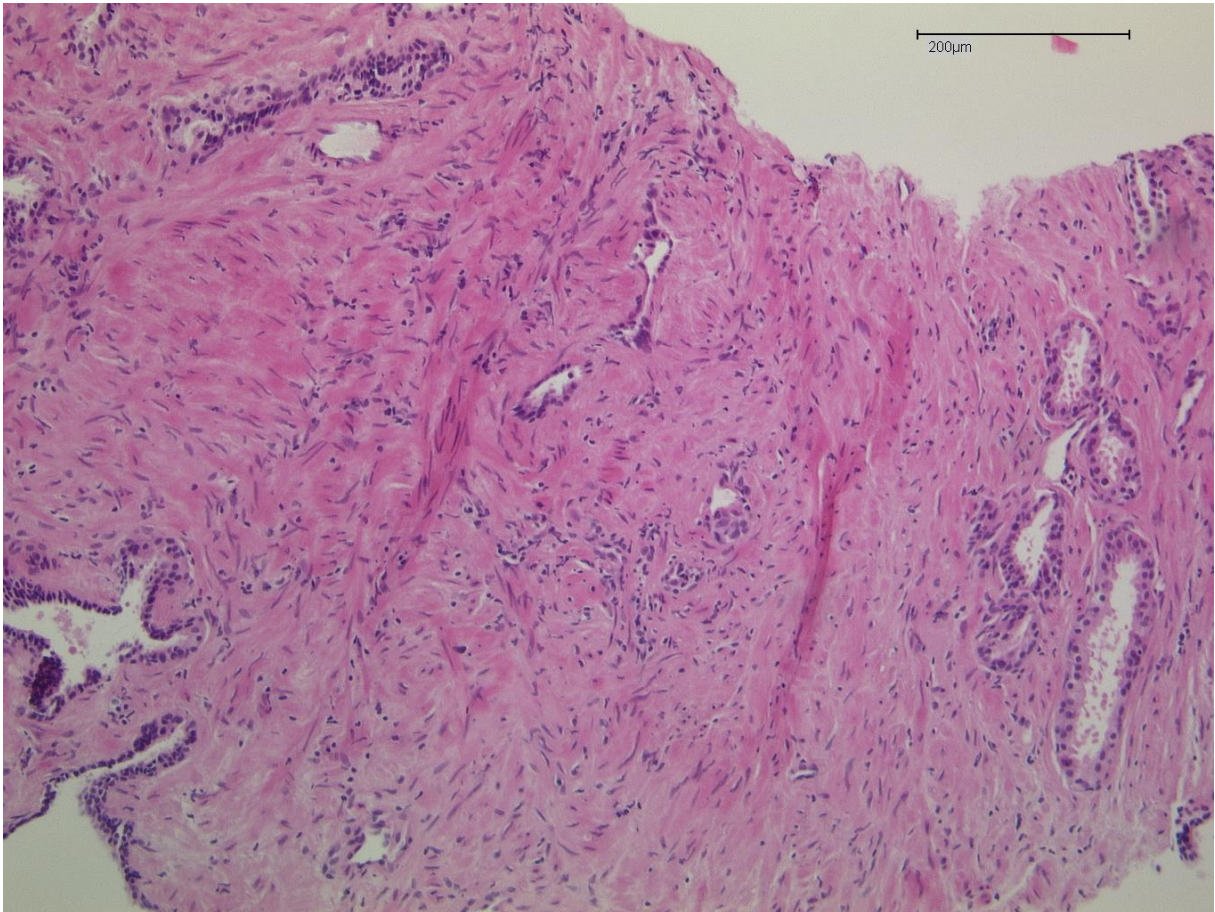
Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)



**Abb. 14: Beispiel einer fehlenden Korrelation zwischen Histologie und MRT-Befunden**

Die MRT zeigte eine generalisierte T2w-Hypointensität von PZ (oben links) mit DCE-Enhancement (oben rechts) und einen ADC-Wert von  $1322 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  (links unten). Es zeigte sich eine diffuse leichte Hyperintensität auf dem *high b-value*-Bild (rechts unten). Die Indexläsion befand sich in der linken Mitte posterolateral und posteromedial in der PZ und wurde als PI-RADS 3 klassifiziert (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)

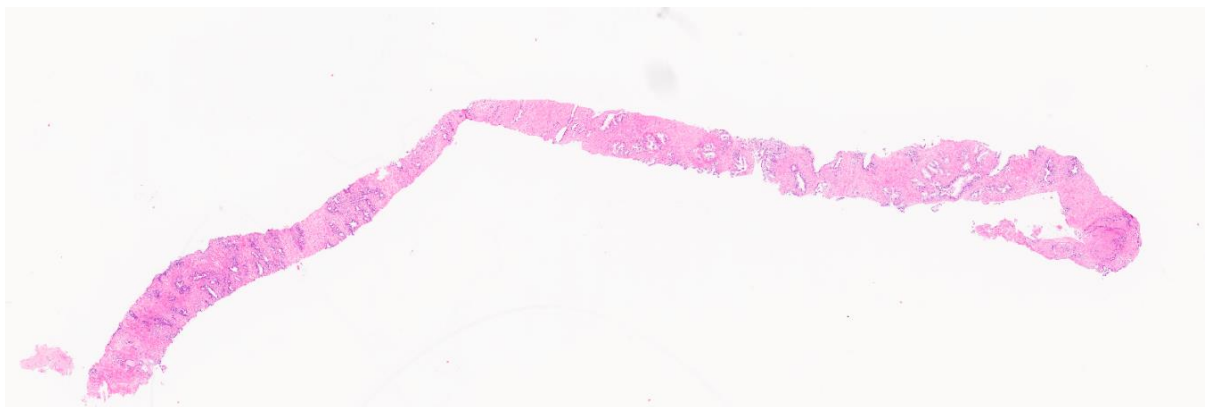




**Abb. 15: Histologisches Beispiel einer Atrophie**

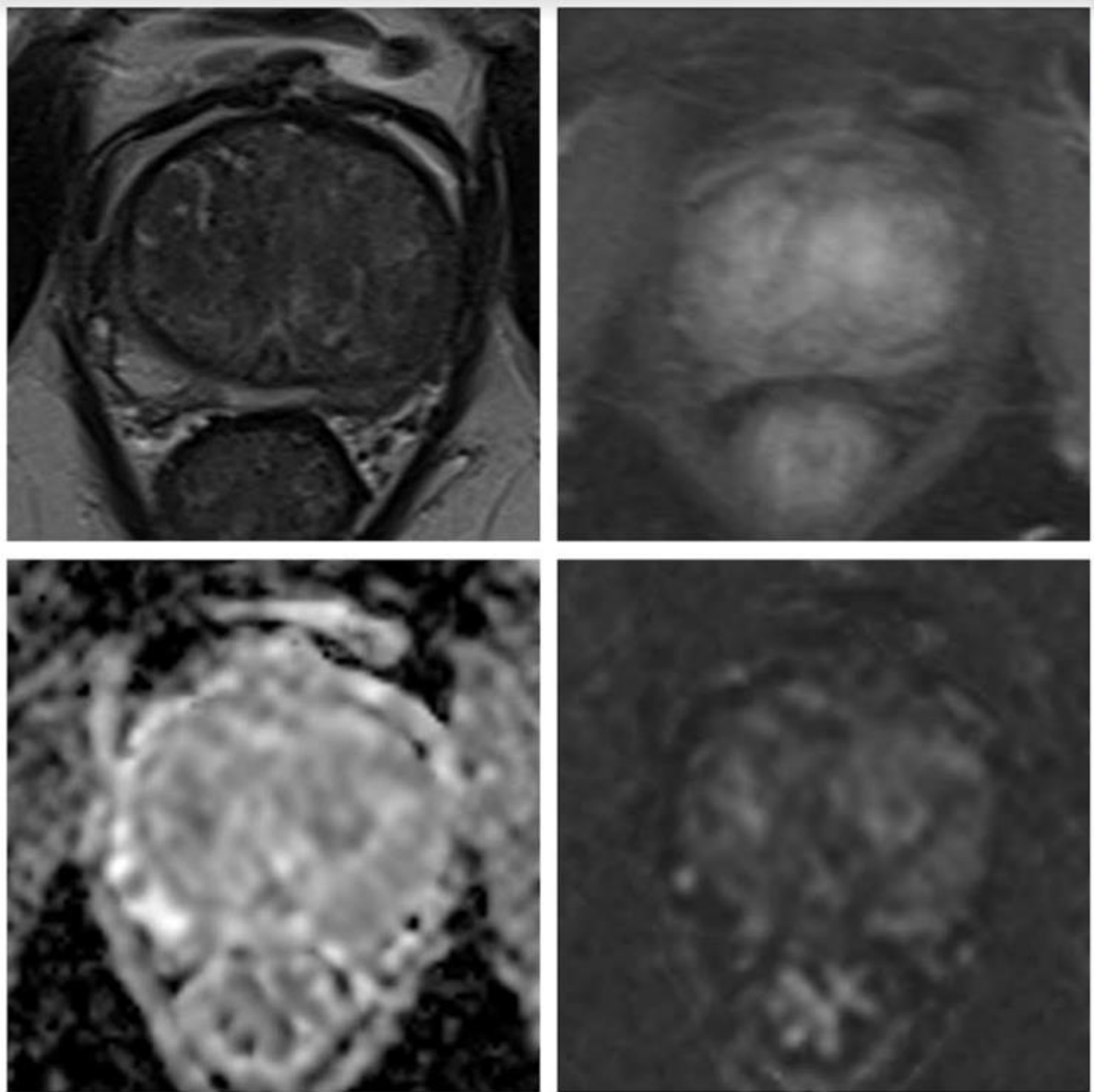
Ein 52-jähriger Patient mit PSA von 3.62ng/ml, Prostatavolumen von 48 ml und PSAD von 0.07 ng/ml/cm<sup>3</sup> mit Kombination aus Atrophie (36%) pro Stanze in PZ

Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)



**Abb. 16: Atrophie in der Stanze**

Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Cristina Cotarelo (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)



**Abb. 17: Beispiel einer Korrelation zwischen Atrophie und MRT-Befunden**

In der MRT zeigte sich eine T2w-Hypointensität in PZ (oben links) ohne DCE-Enhancement (oben rechts), ein ADC-Wert von PZ von  $1518 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  (unten links) und ein normales high b-value-Bild (unten rechts). Histopathologisch zeigte sich eine Atrophie von 36% (Abb. 15 und 16). Die IL befand sich in der linken mittleren posterolateralen PZ mit einem positivem DCE-Enhancement, ADC von  $1108 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  und wurde als PI-RADS 3 klassifiziert. Histopathologisch zeigte sich dabei eine Kombination aus Prostatitis (5%) und Atrophie (35%) (Al-Monajjed et al., 2023 - mit Erlaubnis von ELSEVIER IRELAND LTD; Lizenz: 1437004-1)



## 4. DISKUSSION

### 4.1 DISKUSSION ÜBER PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Die Daten der Patienten stammen aus der Klinik für Urologie, dem Institut für Pathologie und dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die Anzahl der Patienten mit einer Tumor-negativen Biopsie und auffälligen MRT-Befunden (72) in dieser Studie ist vergleichbar mit den Daten anderer Forschungsgruppen (Sheridan et al., 2018, Gordetsky et al., 2019, Hupe et al., 2020, Yamanaka et al., 2022, Wang et al., 2023).

Während andere Arbeiten (Benedetti, 2016, Benedetti et al., 2016, Kitzing et al., 2016, Bura et al., 2021) auch die Daten von älteren Patienten über 70 berücksichtigen, war der älteste Patient dieser Studie im Alter von 61. Der mittlere PSA-Wert (5,4 ng/ml) der Patienten in dieser Studie war leicht niedriger als in anderen Studien (Gordetsky et al., 2019, Yamanaka et al., 2022). Das mittlere Prostatavolumen und PI-RADS-Werte waren vergleichbar (Yamanaka et al., 2022), wobei es in dieser Studie keinen Patienten mit PI-RADS 5-Läsionen gab.

### 4.2 DISKUSSION ÜBER HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE

Die Häufigkeit von Atrophie und Prostatitis in dieser Studie korrespondiert mit den Daten anderer Forschungsgruppen. In den Ergebnissen der Forschungsgruppe um Hupe lag die Frequenz von stromalen, glandulären, vaskulären und inflammatorischen Alterationen in tumornegativen TB und SB bei 97% bzw. 79,2% (Hupe et al., 2020). Laut Billis kommt prostatiche Atrophie in bis zu 85 von 100 histopathologisch untersuchten Prostaten (Billis, 1998). Die histopathologische Evidenz von Prostatitis wird in der Literatur ebenfalls in bis zu 80% von chirurgischen Präparaten dokumentiert (Piovesan et al., 2009). In der Studie von Rourke und Kollegen (n=43) wurde Prostatitis in 37.2% von tumor-negativen Stanzungen (16/43) festgestellt (Rourke et al., 2019).

Ausgeprägte histopathologische Prostatitis und Atrophie korrelierten in dieser Studie mit höheren PSA-Werten. Dies stimmt mit den Daten anderer Studien überein. Beispielsweise stellt die Forschungsgruppe um Meert eine positive Korrelation zwischen PSA und ausgeprägter Prostatitis fest (Meert, 2017). Auch Billis konstatiert eine positive und statistisch signifikante Korrelation zwischen der Atrophieausprägung und dem Gesamt-PSA ( $r = 0.25$ ,  $p < 0.01$ ) sowie dem freien PSA ( $r = 0.20$ ,  $p = 0.02$ ) (Billis et al., 2007). Es stellt sich die Frage, warum eine Prostata mit ausgeprägten atrophischen Zellen mehr PSA produziert. Billis und

Kollegen postulieren, dass eine gestörte Signalkaskade zwischen den atrophierten Zellen möglicherweise eine physiologische Barriere schafft, welche den Austritt von signifikanten PSA-Mengen in den Kreislauf verhindert (Billis et al., 2007).

Die höhere Atrophieausprägung korrelierte in dieser Studie mit dem Prostatavolumen, jedoch nicht die Prostatitisausprägung. Dieses Ergebnis korrespondiert mit der Aussage einer anderen Studie, die eine starke positive Korrelation zwischen der Prostatagröße und dem Atrophieausmaß in der PZ der Prostata (Pearsonkoeffizient von 0.707 und  $p < 0.05$ ) feststellt (Frost et al., 2019). Interessanterweise konnte in der Studie von Billis und Kollegen keine Korrelation zwischen Atrophieausmaß und Prostatavolumen festgestellt werden (Billis et al., 2007). Möglicherweise liegt es daran, dass ein Atrophieausmaß von diversen Forschungsgruppen unterschiedlich quantifiziert wird. Hinsichtlich der fehlenden Korrelation zwischen Prostatitis und PSAD oder Prostatavolumen kommt die Forschungsgruppe um Piovesan zu einem ähnlichen Ergebnis ( $p = 0.124$ ) (Piovesan et al., 2009). Im Rahmen der Diskussion über die histopathologischen Ergebnisse sollte betont werden, dass die Aussage über das Prostatitis- oder Atrophie-Ausmaß in der gesamten Prostata auf Grund von Stanzen limitiert ist.

### 4.3 DISKUSSION ÜBER DIE KORRELATION ZWISCHEN PROSTATITIS- UND ATROPHIEAUSMASS UND MRT-BEFUNDEN

Prostatitis und Atrophie sind wichtigste *mimics* des Prostatakarzioms, die auf den T2w-Bildern normalerweise als hypodense fokale und diffuse Läsionen erscheinen und weitere MRT-Charakteristika (ADC, DCE) beeinflussen können (Weinreb et al., 2016). In der Studie von Nagel und Kollegen lagen mediane ADC-Werte für normales Prostatagewebe, Prostatitis, low-grade PCa und high-grade PCa bei  $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (SD  $\pm 0.21$ ),  $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $\pm 0.18$ ),  $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $\pm 0.15$ ) bzw.  $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $\pm 0.13$ ), wobei die medianen ADC-Werte von Biopsien mit Prostatitis signifikant höher waren als in Befunden mit low- und high-grade PCa ( $p < 0.001$ ) (Nagel et al., 2013). Auch in der Studie von Tamada und Kollegen wurden die ADC-Werte von Tumorregionen mit denen von normalen prostatistischen Regionen verglichen. Dabei waren die ADC-Durchschnittswerte von Tumorregionen in PZ ( $1.02 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) und TZ ( $0.94 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) signifikant niedriger als in den entsprechenden normalen Regionen ( $1.80 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  bzw.  $1.34 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $p$  jeweils  $< 0.0001$ ) (Tamada et al., 2008). Der ADC-Wert für Prostatitis in der Arbeit von Nagel stimmt mit dem gemessenen Wert in dieser Arbeit überein, welcher in der IL bei  $1100 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  lag und noch höher bei älteren Männern

mit starker Atrophie-Ausprägung war. Die höheren ADC-Werte sind somit ein möglicher Hinweis für das Vorliegen einer gutartigen Läsion (Al-Monajjed et al., 2023).

Die Frage, ob und wie das Prostatitis- und Atrophieausmaß die Befundung nach PI-RADS-Klassifikation beeinflusst, wird in dieser Arbeit im Gegensatz zu anderen Studien anders beantwortet. In dieser Studie ging der höhere PI-RADS tendenziell mit zunehmender Prostatitis oder Atrophie einher. Das Ausmaß von Prostatitis und Atrophie pro Stanze war bei Patienten mit PI-RADS 4 vierfach höher als bei Patienten mit PI-RADS 2 (Al-Monajjed et al., 2023). In den Studien von Jyoti und Merat korreliert der höhere PI-RADS mit Prostatakarzinom-Läsionen und PI-RADS 3-Läsionen hingegen seien typisch für eine ausgeprägte Prostatitis (Jyoti et al., 2017, Merat et al., 2021). Eine mögliche Erklärung für den scheinbaren Widerspruch ist zum Einen, dass in dieser Studie im Gegensatz zu Jyoti und Merat kein direkter Vergleich zwischen histopathologisch Tumor-positiven und -negativen Läsionen durchgeführt wurde und eine histopathologische Analyse von PI-RADS 5-Läsionen fehlte. Andererseits stehen die benignen Läsionen nicht im Fokus der Studie von Jyoti. Möglicherweise fiele die endgültige Aussage bei einer höheren Fallzahl und zusätzlichen PI-RADS 5-Läsionen anders aus. Weitere Analysen von PIRADS 4- und 5- Läsionen sind vonnöten, um die Frage abschließend zu beantworten. Die Analyse der IL ergab keinen Unterschied zwischen PZ- und TZ-Läsionen hinsichtlich Prostatitis ( $9\% \pm 17\%$  vs.  $11\% \pm 14\%$ ,  $p=0.43$ ) oder Atrophie ( $12\% \pm 21\%$  vs.  $12\% \pm 18\%$ ,  $p=0.273$ ,  $p=0.27$ ). Das korrespondiert wiederum mit den Ergebnissen von der Studie von Jyoti und Kollegen (Prostatitis in der TZ bei 52% und in der PZ bei 41% (Jyoti et al., 2017). Das Atrophieausmaß korrelierte in dieser Studie mit der niedrigeren T2w-Intensität, dem höheren ADC-Wert und dem niedrigeren DCE-Wert. Übereinstimmend damit demonstrierte die Arbeit von Lovegrove und Kollegen eine T2w-Hypointensität und ein moderates Enhancement in DCE- und DWI-Aufnahmen in den Regionen mit fokaler Atrophie in PZ (Lovegrove et al., 2018). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine andere Forschungsgruppe (De Visschere et al., 2017).

#### 4.4 DISKUSSION ÜBER ALTERSSPEZIFISCHE KORRELATIONEN

Das Alter korrelierte in dieser Studie mit dem zunehmenden Prostatavolumen und den steigenden PSA-Werten. Dies korrespondiert mit Ergebnissen anderer Forschungen (Collins et al., 1993, Putra et al., 2016, Cemil Uygur et al., 2019). Die Forschungsgruppe um Gustafsson rechnete das kalkulierte jährliche Prostatawachstum von 1.6% und jährliche PSA-Elevation von

2.4% aus (Gustafsson et al., 1998). Die PSAD hatte hingegen keine signifikante Korrelation dem Alter. Auch das stimmt mit anderen Studien überein (Meshref et al., 1995).

Bei den jüngeren Patienten war Prostatitis und Atrophie weniger ausgeprägt. Eine Studie konnte zeigen, dass PZ der Prostata eine zunehmende Atrophie bei älteren Männern aufweist (Liavåg, 1968). Die Arbeit von McNeal zeigte eine positive Korrelation zwischen dem Atrophieausmaß und dem Patientenalter, jedoch keine Unterschiede im histopathologischen Erscheinungsbild zwischen den älteren und jüngeren Patienten (McNeal, 1988).

Bei jüngeren Männern waren die PI-RADS- und die ADC-Werte signifikant niedriger (3 (2-3) vs. 3 (3-4),  $p=0,05$  und  $1,41$  vs.  $1,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $p=0,03$ ). Es zeigten sich bei ihnen ebenfalls diffuse hypointense Läsionen in den T2w-Bildern (0,9 vs. 0,9,  $p = 1,0$ ) und eine DCE-Positivität (0,8 vs. 0,7,  $p = 0,26$ ), allerdings ohne signifikanten Unterschied zur älteren Kohorte. Diese Ergebnisse stimmen teilweise mit den Aussagen der Studie von Bura und Kollegen überein, die einerseits ebenfalls signifikant niedrigere ADC-Werte bei jüngeren Patienten, andererseits jedoch, im Gegensatz zu dieser Studie, auch eine signifikant niedrigere T2w-Intensität demonstrierte (Bura et al., 2021). Die unterschiedlichen Aussagen zur T2w-Intensität, bezogen auf das Alter, lassen sich einerseits dadurch erklären, dass das Alter der älteren Kohorte in der Studie von Bura und Kollegen wesentlich höher war als in dieser Studie ( $>65$ ), andererseits dadurch, dass möglicherweise die T2w-Hypointensität in der PZ ein altersspezifisches Phänomen für jüngere Patienten ist und nicht aus einer Prostatitis oder Atrophie resultiert (Al-Monajjed et al., 2023).

#### 4.5 LIMITATIONEN DER STUDIE

Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Analyse mit nur 72 Patienten. Bezüglich des Alters der Patienten (der älteste Patient im Alter von 67) ergibt sich einer der Schwachpunkte dieser und anderen Arbeiten (Gordetsky et al., 2019) und die kritische Frage, ob sich 2 Kohorten gegeneinander vergleichen lassen, wenn das mittlere Alter der „jüngeren“ Gruppe nicht wesentlich von dem der „älteren“ Gruppe abweicht. Auch die Festlegung des cut-off-Alters von 50 scheint willkürlich.

Hinsichtlich der histopathologischen Analyse stellt sich die Aussage über das Prostatitis- oder Atrophieausmaß in der gesamten Prostata auf Grund von wenigen Stenzen limitiert dar. Des Weiteren zeigt sich hier ein Problem der präzisen Quantifizierung des Prostatitis- und Atrophieausmaßes (*extend*). Trotz aller Expertise besteht ein gewisser Grad an Subjektivität in der Evaluation der Atrophie- und Prostatitisausprägung, was zu einer eingeschränkten

Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien diesbezüglich führen kann. Auch die Anwendung von unterschiedlichen Definitionen der Atrophie- und Prostatitisentitäten in diversen Studien trägt zur limitierten Vergleichbarkeit bei.

In unserer Studie wurde zur Durchführung der Biopsie das DynaCAD- und Uronavsystem verwendet, bei welchem - wie auch anderen Systemen - ein medianer Fehler von 2-3 mm trotz aller Erfahrung der biopsierenden Person nicht ausgeschlossen werden kann (Westhoff et al., 2017). Bezogen auf unsere Studie, ergibt sich daraus ein limitierender Faktor, dass die auffälligen MRT-Areale statistisch gesehen teilweise nicht getroffen wurden (Al-Monajjed et al., 2023).

Eine wichtige Limitation der Studie stellt das Fehlen von PI-RADS 5-Fällen dar. Hier ist insbesondere die Aussage über eine Korrelation zwischen Prostatitis- und Atrophieausmaß und PIRADS-Klassifikation eingeschränkt. In der Studie von Sheridan und Kollegen zeigten sich 18% von allen PIRADS 5-Läsionen benigne. Von diesen 18% waren 39% mit benigner Prostatahyperplasie, 28% mit Inflammation, 5% mit normalen anatomischen Veränderungen und 28% unstimmig mit MRT-Befunden (Sheridan et al., 2018).

Des Weiteren fehlte in der aktuellen histopathologischen Analyse eine immunhistochemische Untersuchung für jede einzelne Biopsie. Dies ist jedoch für die Untersuchung von Proliferationsfaktoren und -Markern von diversen Atrophie- und Prostatitis-Entitäten und Evaluation deren Korrelation mit MRT-Befunden vonnöten. Weitere multizentrische randomisierte Studien mit einer höheren Patientenzahl, bessere Technologien zur objektiveren und präziseren histologischen „Messbarkeit“ der Atrophie und Prostatitis mit zusätzlicher Immunhistochemie sind nötig. Diese Daten sind dringend nötig, um histopathologisch harmlose gutartige Befunde von einem klinisch relevanten Prostatakarzinom bereits in der MRT-Untersuchung zu identifizieren und somit unnötige Biopsien und psychologische Belastung der Patienten zu vermeiden.

## LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL; <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [abgerufen am 12.10.2023].
- NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), [https://www.cottagehealth.org/app/files/public/7869d282-4e46-4889-94f9-406ace4f4310/CRH\\_Chronic\\_Prostatitis\\_Symptom\\_Index.pdf](https://www.cottagehealth.org/app/files/public/7869d282-4e46-4889-94f9-406ace4f4310/CRH_Chronic_Prostatitis_Symptom_Index.pdf) [abgerufen am 13.10.2023].
- Abdelatif OM, Chandler FW & McGuire BS, Jr. Chlamydia trachomatis in chronic abacterial prostatitis: demonstration by colorimetric in situ hybridization. *Hum Pathol.* 1991; 22(1): 41-44.
- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C & Emberton M. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017; 389(10071): 815-822.
- Al-Monajjed R, Radtke JP, **Thomas M**, Boschheidgen M, Drewes LR, Ullrich T, Rau T, Esposito I, Antoch G, Albers P, Lopez-Cotarelo C & Schimmöller L. Multiparametric MRI characteristics of prostatitis and atrophy in the peripheral zone in men without prostate cancer. *European Journal of Radiology.* 2023; 169: 111151.
- Aloia AL, Sfanos KS, Isaacs WB, Zheng Q, Maldarelli F, De Marzo AM & Rein A. XMRV: a new virus in prostate cancer? *Cancer Res.* 2010; 70(24): 10028-10033.
- Anton RC, Kattan MW, Chakraborty S & Wheeler TM. Postatrophic hyperplasia of the prostate: lack of association with prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23(8): 932-936.
- Banyra O, Ivanenko O, Nikitin O & Shulyak A. Mental status in patients with chronic bacterial prostatitis. *Cent European J Urol.* 2013; 66(1): 93-100.
- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V & Fütterer JJ. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012; 22(4): 746-757.
- Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Albanese S, Meacci F, Mazzoli S & Naber K. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J Urol.* 2014; 32(3): 737-742.
- Batstone GR, Doble A & Gaston JS. Autoimmune T cell responses to seminal plasma in chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Clin Exp Immunol.* 2002; 128(2): 302-307.
- Benedetti I, Bettin A & Reyes N. Inflammation and focal atrophy in prostate needle biopsy cores and association to prostatic adenocarcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2016; 24: 55-61.
- Bielecki R, Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Baltaziak M, Skawrońska M & Sokołowska M. The presence of Chlamydia trachomatis infection in men with chronic prostatitis. *Central European journal of urology.* 2020; 73(3): 362-368.
- Billis A. Prostatic atrophy. Clinicopathological significance. *Int Braz J Urol.* 2010; 36(4): 401-409.
- Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 1998; 11(1): 47-54.
- Billis A, Meirelles LR, Magna LA, Baracat J, Prando A & Ferreira U. Extent of prostatic atrophy in needle biopsies and serum PSA levels: is there an association? *Urology.* 2007; 69(5): 927-930.

- Blondin D, Schimmöller L, Quentin M, Arsov C, Eiber M, Franiel T, Hadaschik BA, Kristiansen G, Radtke J & Röhke M. *Prostata-MRT und MRT-gestützte Biopsie*. Bremen, International Medical Publishers; 2020.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Kranz J, Schubert S, Pilatz A, Veeratterapillay R & Wagenlehner F. Urological Infections. In: EAU Guidelines, ed. Annual EAU Congress, 2023 Milan. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2023.
- Bostwick DG, Egbert BM & Fajardo LF. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. *Am J Surg Pathol*. 1982; 6(6): 541-551.
- Bowen DK, Dielubanza E & Schaeffer AJ. Chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *BMJ Clin Evid*. 2015: 1802.
- Bruce AW & Reid G. Prostatitis associated with Chlamydia trachomatis in 6 patients. *J Urol*. 1989; 142(4): 1006-1007.
- Brünahl C, Dybowski C, Albrecht R, Riegel B, Höink J, Fisch M & Löwe B. Mental disorders in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *J Psychosom Res*. 2017; 98: 19-26.
- Bura V, Caglic I, Snoj Z, Sushentsev N, Berghe AS, Priest AN & Barrett T. MRI features of the normal prostatic peripheral zone: the relationship between age and signal heterogeneity on T2WI, DWI, and DCE sequences. *Eur Radiol*. 2021; 31(7): 4908-4917.
- Cai T, Gallelli L, Cocci A, Tiscione D, Verze P, Lanciotti M, Vanacore D, Rizzo M, Gacci M, Saleh O, Malossini G, Liguori G, Trombetta C, Rocco D, Palmieri A, Bartoletti R, Carini M, Wagenlehner FM, Naber K, Mirone V & Bjerkklund Johansen TE. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: fosfomicin trometamol, an attractive alternative. *World J Urol*. 2017; 35(2): 221-228.
- Carroll DE, Marr I, Huang GKL, Holt DC, Tong SYC & Boutlis CS. Staphylococcus aureus Prostatic abscess: a clinical case report and a review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 509.
- Cemil Uygur M, Erol D, Çetinkaya M, Güngen Y, Laleli Y & Altuğ U. The Correlation between Prostate-Specific Antigen and Age. *European Urology*. 2019; 32(4): 416-419.
- Chen J, Liu R & Tan P. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014; 24(8): 1929-1941.
- Chou YH, Tiu CM, Liu JY, Chen JD, Chiou HJ, Chiou SY, Wang JH & Yu C. Prostatic abscess: transrectal color Doppler ultrasonic diagnosis and minimally invasive therapeutic management. *Ultrasound Med Biol*. 2004; 30(6): 719-724.
- Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, Ortega C, Gabriele P & Regge D. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*. 2009; 19(3): 761-769.
- Civantos F, Marcial MA, Banks ER, Ho CK, Speights VO, Drew PA, Murphy WM & Soloway MS. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer*. 1995; 75(7): 1634-1641.
- Clemente A, Renzulli M, Reginelli A, Bellastella G, Bruscianno L, Biselli M, Schiavina R, Golfieri R & Cappabianca S. Chronic prostatitis/pelvic pain syndrome: MRI findings and clinical correlations. *Andrologia*. 2019; 51(9): e13361.
- Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers AC & Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol*. 1993; 71(4): 445-450.
- Compérat E, Varinot J & Srigley JR. Lésions bénignes mimant le cancer de la prostate. Challenges diagnostiques. *Annales de Pathologie*. 2013; 33(4): 237-246.
- D'Arcy F, Foley R, Perry A, Marignol L, Lawler M, Gaffney E, Watson RGW, Fitzpatrick JM & Lynch TH. No evidence of XMRV in Irish prostate cancer patients with the R462Q mutation. *European Urology Supplements*. 2008; 7(3): 271.

- Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*. 1989; 33(6): 465.
- Davis NG & Silberman M. Bacterial Acute Prostatitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- De Marzo AM. The Pathology of Human Prostatic Atrophy and Inflammation. In: Chung LWK, Isaacs WB & Simons JW (eds.) *Prostate Cancer: Biology, Genetics, and the New Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007.
- De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI & Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol*. 1999; 155(6): 1985-1992.
- De Marzo AM, Platz EA, Epstein JI, Ali T, Billis A, Chan TY, Cheng L, Datta M, Egevad L, Ertoy-Baydar D, Farre X, Fine SW, Iczkowski KA, Ittmann M, Knudsen BS, Loda M, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Mikuz G, Montironi R, Pikarsky E, Pizov G, Rubin MA, Samaratunga H, Sebo T, Sesterhenn IA, Shah RB, Signoretti S, Simko J, Thomas G, Troncoso P, Tsuzuki TT, van Leenders GJ, Yang XJ, Zhou M, Figg WD, Hoque A & Lucia MS. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(10): 1281-1291.
- De Visschere PJ, Vral A, Perletti G, Pattyn E, Praet M, Magri V & Villeirs GM. Multiparametric magnetic resonance imaging characteristics of normal, benign and malignant conditions in the prostate. *Eur Radiol*. 2017; 27(5): 2095-2109.
- Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, Beuvon F, Liberatore M, Zerbib M & Cornud F. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU International*. 2011; 107(9): 1411-1418.
- Demirel HC & Davis JW. Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions. *Turk J Urol*. 2018; 44(2): 93-102.
- Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin P, Kirkham AP, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib A, Tombal B, Villers A & Emberton M. Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization, and characterization: could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013; 37(1): 48-58.
- Egan AJ, Lopez-Beltran A & Bostwick DG. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21(8): 931-935.
- Egan KJ & Krieger JN. Psychological problems in chronic prostatitis patients with pain. *Clin J Pain*. 1994; 10(3): 218-226.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR & Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(2): 244-252.
- Erbersdobler A. Nichtneoplastische Veränderungen der Prostata: Warum sollten Pathologen sie kennen? *Der Pathologe*. 2013; 34(5): 429-435.
- Evans AJ. Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol*. 2018; 31(S1): 110-121.
- Franiel T, Asbach P, Beyersdorff D, Blondin D, Kaufmann S, Mueller-Lisse UG, Quentin M, Rödel S, Röthke M, Schlemmer HP & Schimmöller L. mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo*. 2021; 193(7): 763-777.
- Franks LM. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Pathol Bacteriol*. 1954; 68(2): 617-621.



- Frost JM, Smith LA, Sharma P & de Riese WT. Possible clinical implications of peripheral zone changes depending on prostate size. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(10): 1721-1726.
- Gardner WA & Culberson DE. Atrophy and proliferation in the young adult prostate. *J Urol*. 1987; 137(1): 53-56.
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H & Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983; 31(1): 13-20.
- Gill BC & Shoskes DA. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29(1): 86-91.
- Gold SA, Hale GR, Bloom JB, Smith CP, Rayn KN, Valera V, Wood BJ, Choyke PL, Turkbey B & Pinto PA. Follow-up of negative MRI-targeted prostate biopsies: when are we missing cancer? *World J Urol*. 2019; 37(2): 235-241.
- Gordetsky JB, Ullman D, Schultz L, Porter KK, Del Carmen Rodriguez Pena M, Calderone CE, Nix JW, Ullman M, Bae S & Rais-Bahrami S. Histologic findings associated with false-positive multiparametric magnetic resonance imaging performed for prostate cancer detection. *Hum Pathol*. 2019; 83: 159-165.
- Greer MD, Brown AM, Shih JH, Summers RM, Marko J, Law YM, Sankineni S, George AK, Merino MJ, Pinto PA, Choyke PL & Turkbey B. Accuracy and agreement of PIRADSv2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging*. 2017a; 45(2): 579-585.
- Greer MD, Shih JH, Lay N, Barrett T, Kayat Bittencourt L, Borofsky S, Kabakus IM, Law YM, Marko J, Shebel H, Mertan FV, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, Summers RM, Choyke PL & Turkbey B. Validation of the Dominant Sequence Paradigm and Role of Dynamic Contrast-enhanced Imaging in PI-RADS Version 2. *Radiology*. 2017b; 285(3): 859-869.
- Gustafsson O, Mansour E, Norming U, Carlsson A, Törnblom M & Nyman CR. Prostate-specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer--a study of a randomly selected population of 2,400 men. *Scand J Urol Nephrol*. 1998; 32(6): 373-377.
- Haider MA, Chung P, Sweet J, Toi A, Jhaveri K, Ménard C, Warde P, Trachtenberg J, Lockwood G & Milosevic M. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(2): 425-430.
- Haki Yüksel Ö, Urkmez A & Verit A. The role of Cajal cells in chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2016; 88(2): 133-135.
- Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M & Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate*. 2005; 62(2): 140-147.
- Herawi M, Parwani AV, Irie J & Epstein JI. Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(7): 874-880.
- Herrmann J, Kaufmann S, Zhang C, Rausch S, Bedke J, Stenzl A, Nikolaou K, Kruck S & Seith F. Multiparametrische MRT der Prostata. *Der Urologe*. 2022; 61(4): 428-440.
- Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, Campbell PL, Ludwig M, Weidner W & Schaeffer AJ. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology*. 2000; 56(6): 1025-1029.
- Hoeks CM, Barentsz JO, Hambroek T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, Scheenen TW, Vos PC, Huisman H, van Oort IM, Witjes JA, Heerschap A & Fütterer JJ. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011; 261(1): 46-66.
- Hood SV, Bell D, McVey R, Wilson G & Wilkins EG. Prostatitis and epididymo-orchitis due to *Aspergillus fumigatus* in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(1): 229-231.

- Humphrey PA. Atrophy. In: Humphrey PA (ed.) *Prostate pathology*. Chicago: American society for clinical pathology; 2003.
- Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(10): a030411.
- Hupe MC, Offermann A, Tharun L, Fürschke A, Frydrychowicz A, Garstka N, Shariat SF, Barkhausen J, Merseburger AS, Kramer MW & Perner S. Histomorphological analysis of false positive PI-RADS 4 and 5 lesions. *Urol Oncol*. 2020; 38(7): 636.e7-636.e12.
- Hutchinson R & Lotan Y. Cost consideration in utilization of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(3): 345-354.
- Iczkowski KA, Qiu J, Qian J, Somerville MC, Rittmaster RS, Andriole GL & Bostwick DG. The dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. *Urology*. 2005; 65(1): 76-82.
- Irani J, Goujon JM, Ragni E, Peyrat L, Hubert J, Saint F & Mottet N. High-grade inflammation in prostate cancer as a prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. Pathologist Multi Center Study Group. *Urology*. 1999; 54(3): 467-472.
- Ivanova T, Stief CG & Magistro G. Akute Prostatitis: Diese Diagnose wird weitgehend klinisch gestellt. *MMW - Fortschritte der Medizin*. 2022; 164(15): 41-43.
- Jagtap A, Das K & Safadi MF. A Rare Case of a Prostatic Abscess Secondary to a Mycoplasma hominis Infection. *Cureus*. 2022; 14(11): e31491.
- Jyoti R, Jina NH & Haxhimolla HZ. In-gantry MRI guided prostate biopsy diagnosis of prostatitis and its relationship with PIRADS V.2 based score. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017; 61(2): 212-215.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M & Moore CM. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1767-1777.
- Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI & Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol*. 1982; 54(6): 729-731.
- Kitzing YX, Prando A, Varol C, Karczmar GS, Maclean F & Oto A. Benign Conditions That Mimic Prostate Carcinoma: MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. *Radiographics*. 2016; 36(1): 162-175.
- Kohnen PW & Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol*. 1979; 121(6): 755-760.
- Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML & Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31(Suppl 1): 85-90.
- Krieger JN, Nyberg L, Jr. & Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama*. 1999; 282(3): 236-237.
- Krieger JN, Ross SO & Riley DE. Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection. *Urology*. 2002; 60(6 Suppl): 8-12; discussion 13.
- Lee D, Das Gupta J, Gaughan C, Steffen I, Tang N, Luk KC, Qiu X, Urisman A, Fischer N, Molinaro R, Broz M, Schochetman G, Klein EA, Ganem D, Derisi JL, Simmons G, Hackett J, Jr., Silverman RH & Chiu CY. In-depth investigation of archival and prospectively collected samples reveals no evidence for XMRV infection in prostate cancer. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44954.
- Lee DS, Choe HS, Kim HY, Kim SW, Bae SR, Yoon BI & Lee SJ. Acute bacterial prostatitis and abscess formation. *BMC Urol*. 2016; 16(1): 38.

- Liang W, Wu Z, Zhang G, Chen W, Hu X, Yang J, Meng J, Zeng Y, Li H & Shang X. A urine-based biomarker for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a retrospective multi-center study. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(5): 2218-2226.
- Liavåg I. Atrophy and regeneration in the pathogenesis of prostatic carcinoma. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica.* 1968; 73(3): 338-350.
- Lipsky BA, Byren I & Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(12): 1641-1652.
- Litwin MS. A review of the development and validation of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *Urology.* 2002; 60(6 Suppl): 14-18; discussion 18-19.
- Lovegrove CE, Matanhelia M, Randeve J, Eldred-Evans D, Tam H, Miah S, Winkler M, Ahmed HU & Shah TT. Prostate imaging features that indicate benign or malignant pathology on biopsy. *Transl Androl Urol.* 2018; 7(Suppl 4): 420-435.
- Magistro G, Wagenlehner FME & Pilatz A. Chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom. *Die Urologie.* 2023; 62(6): 590-596.
- Martinez-Fierro ML, Leach RJ, Gomez-Guerra LS, Garza-Guajardo R, Johnson-Pais T, Beuten J, Morales-Rodriguez IB, Hernandez-Ordoñez MA, Calderon-Cardenas G, Ortiz-Lopez R, Rivas-Estilla AM, Ancer-Rodriguez J & Rojas-Martinez A. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer. *BMC Cancer.* 2010; 10: 326-332.
- McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988; 12(8): 619-633.
- Meares EM & Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol.* 1968; 5(5): 492-518.
- Meert T, Baten, E. & van Renterghem, K. Clinical Importance of Histopathological Inflammation in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Study of 222 Patients. *Curr Urol.* 2017; 10(3): 150-153.
- Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, Sarpola A & Jarvelin M. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. *BJU Int.* 2000; 86(4): 443-448.
- Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL & Turkbey B. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol.* 2017; 198(3): 583-590.
- Merat S, Blumlein T, Klarhofer M, Nickel D, Singer G, Zollner FG, Schoenberg SO, Kubik-Huch RA, Hausmann D & Hefermehl L. Impact of Chronic Prostatitis on the PI-RADS Score 3: Proposal for the Addition of a Novel Binary Suffix. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(4).
- Meshref AW, Bazinet M, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, Dessureault J, Aprikian AG, Begin LR & Elhilali MM. Role of prostate-specific antigen density after applying age-specific prostate-specific antigen reference ranges. *Urology.* 1995; 45(6): 972-979.
- Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P & Kreutzer DL. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2002; 167(2 Pt 1): 753-756.
- Mottet N, Cornford P, Bergh RCNvd, Briers E, Eberli D, Meerleer GD, Santis MD, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Kwast THvd, Leenders GJLHv, Mason MD, O'Hanlon S, Oort IMv, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, Tilki D & Wiegel T. Prostate cancer. In: EAU Guidelines, ed. Annual EAU Congress, 2023 Milan. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2023.
- Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Zamecnik P, Schlemmer HP & Scherr MK. Diffusion-weighted MRI of the prostate. *Radiologie.* 2011; 51(3): 205-214.

- Nagel KN, Schouten MG, Hambrock T, Litjens GJ, Hoeks CM, ten Haken B, Barentsz JO &Fütterer JJ. Differentiation of prostatitis and prostate cancer by using diffusion-weighted MR imaging and MR-guided biopsy at 3 T. *Radiology*. 2013; 267(1): 164-172.
- Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG &De Marzo AM. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol*. 2003; 163(3): 923-933.
- Naslund MJ, Strandberg JD &Coffey DS. The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. *J Urol*. 1988; 140(5): 1049-1053.
- Nickel JC. Prostatitis: diagnosis and classification. *Curr Urol Rep*. 2003; 4(4): 259-260.
- Nickel JC. Prostatitis: myths and realities. *Urology*. 1998; 51(3): 362-366.
- Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31 Suppl 1(Supplement 1): 112-116.
- Nickel JC, Downey J, Hunter D &Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol*. 2001a; 165(3): 842-845.
- Nickel JC, Downey J, Young I &Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 1999; 84(9): 976-981.
- Nickel JC, True LD, Krieger JN, Berger RE, Boag AH &Young ID. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int*. 2001b; 87(9): 797-805.
- Oppenheimer JR, Wills ML &Epstein JI. Partial atrophy in prostate needle cores: another diagnostic pitfall for the surgical pathologist. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22(4): 440-445.
- Orhan I, Onur R, Ilhan N &Arđıçoglu A. Seminal plasma cytokine levels in the diagnosis of chronic pelvic pain syndrome. *Int J Urol*. 2001; 8(9): 495-499.
- Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Scarpone P, Sabatini G, Brisciani A &Laurettil S. Prostate-specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol*. 1996; 30(1): 24-27.
- Parsons JK, Nelson CP, Gage WR, Nelson WG, Kensler TW &De Marzo AM. GSTA1 expression in normal, preneoplastic, and neoplastic human prostate tissue. *Prostate*. 2001; 49(1): 30-37.
- Pasquier D, Hugentobler A &Masson P. Quel bilan d'imagerie avant une radiothérapie de rattrapage après prostatectomie radicale pour adénocarcinome prostatique ? *Cancer/Radiothérapie*. 2009; 13(3): 173-181.
- Piovesan AC, Freire Gde C, Torricelli FC, Cordeiro P, Yamada R &Srougi M. Incidence of histological prostatitis and its correlation with PSA density. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64(11): 1049-1051.
- Polascik TJ, Oesterling JE &Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol*. 1999; 162(2): 293-306.
- Pontari MA, Joyce GF, Wise M &McNaughton-Collins M. Prostatitis. *J Urol*. 2007; 177(6): 2050-2057.
- Pontari MA &Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2004; 172(3): 839-845.
- Prando A &Billis A. Focal prostatic atrophy: mimicry of prostatic cancer on TRUS and 3D-MRSI studies. *Abdom Imaging*. 2009; 34(2): 271-275.
- Przybycin CG, Kunju LP, Wu AJ &Shah RB. Partial atrophy in prostate needle biopsies: a detailed analysis of its morphology, immunophenotype, and cellular kinetics. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(1): 58-64.

- Putra IBOW, Hamid ARAH, Mochtar CA & Umbas R. Relationship of age, prostate-specific antigen, and prostate volume in Indonesian men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate International*. 2016; 4(2): 43-48.
- Putzi MJ & De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 2000; 56(5): 828-832.
- Quentin M, Schimmöller L, Arsov C, Rabenalt R, Antoch G, Albers P & Blondin D. Increased signal intensity of prostate lesions on high b-value diffusion-weighted images as a predictive sign of malignancy. *Eur Radiol*. 2014; 24(1): 209-213.
- Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lieber MM & Jacobsen SJ. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. *Epidemiology*. 2004; 15(1): 93-99.
- Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM & Jacobsen SJ. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. *J Urol*. 2002; 168(6): 2467-2471.
- Rohde V, Wasem J, Katalinic A & Aidelsburger P. *Prostataerkrankungen*, Berlin, Robert Koch-Institut; 2007.
- Rosenkrantz AB, Babb JS, Taneja SS & Ream JM. Proposed Adjustments to PI-RADS Version 2 Decision Rules: Impact on Prostate Cancer Detection. *Radiology*. 2017; 283(1): 119-129.
- Rourke E, Sunnapwar A, Mais D, Kukkar V, DiGiovanni J, Kaushik D & Liss MA. Inflammation appears as high Prostate Imaging-Reporting and Data System scores on prostate magnetic resonance imaging (MRI) leading to false positive MRI fusion biopsy. *Investig Clin Urol*. 2019; 60(5): 388-395.
- Ruska KM, Sauvageot J & Epstein JI. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22(9): 1073-1077.
- Sah VK, Wang L, Min X, Feng Z, Rizal R, Li L, Deng M, Liu J & Li H. Multiparametric MR imaging in diagnosis of chronic prostatitis and its differentiation from prostate cancer. *Radiology of Infectious Diseases*. 2015; 1(2): 70-77.
- Sakuma T, Hué S, Squillace KA, Tonne JM, Blackburn PR, Ohmine S, Thatava T, Towers GJ & Ikeda Y. No evidence of XMRV in prostate cancer cohorts in the Midwestern United States. *Retrovirology*. 2011; 8(1): 23-33.
- Schaeffer AJ. Epidemiology and demographics of prostatitis. *Andrologia*. 2003; 35(5): 252-257.
- Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 1999; 11(3-4): 205-211; discussion 213-216.
- Schneider H, Brähler E, Ludwig M, Hochreiter W, Collins MF, Eremenco S & Weidner W. Two-year experience with the german-translated version of the NIH-CPSI in patients with CP/CPPS. *Urology*. 2004; 63(6): 1027-1030.
- Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T & Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome - an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia*. 2003; 35(5): 258-262.
- Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA & Rubin MA. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol*. 2001; 158(5): 1767-1773.
- Sheridan AD, Nath SK, Aneja S, Syed JS, Pahade J, Mathur M, Sprenkle P, Weinreb JC & Spektor M. MRI-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 Category 5 Lesions Found False-Positive at Multiparametric Prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2018; 210(5): 218-225.
- Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ & Pinto PA. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*. 2015; 313(4): 390-397.

- Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Modern Pathology*. 2004; 17(3): 328-348.
- Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, Tanimoto D & Ito K. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 28(3): 720-726.
- Têtu B, Srigley JR, Boivin JC, Dupont A, Monfette G, Pinault S & Labrie F. Effect of combination endocrine therapy (LHRH agonist and flutamide) on normal prostate and prostatic adenocarcinoma. A histopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15(2): 111-120.
- Tomas D, Krušlin B, Rogatsch H, Schäfer G, Belicza M & Mikuz G. Different Types of Atrophy in the Prostate With and Without Adenocarcinoma. *European Urology*. 2007; 51(1): 98-104.
- Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J & Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019; 76(3): 340-351.
- Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH & DeRisi JL. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog*. 2006; 2(3): 211-225.
- Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH & DeRisi JL. Retraction: Identification of a Novel Gammaretrovirus in Prostate Tumors of Patients Homozygous for R462Q RNASEL Variant. *PLoS Pathogens*. 2012; 8(9): <https://doi.org/10.1371/annotation/7e2efc01-2e9b-4e9b-ae0-87ab0e4e4732>.
- Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R & Weidner W. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int*. 2007; 100(4): 733-737.
- Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, Perletti G, Houbiers JG, Weidner W & Nickel JC. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol*. 2013; 63(5): 953-959.
- Walter M, Sammer U & Kessler TM. Chronic pelvic pain syndrome: neurostimulation, neuromodulation and acupuncture. *Der Urologe*. 2012; 51(12): 1683-1691.
- Wang J, Zhang B, Jiao Y, Xu Z, Qian B & Wang Q. Involvement of prostatic interstitial cells of Cajal in inflammatory cytokines-elicited catecholamines production: Implications for the pathophysiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 503(2): 420-427.
- Wang W, Sun X & Epstein JI. Partial atrophy on prostate needle biopsy cores: a morphologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(6): 851-857.
- Wang YH, Liang C, Zhu FP, Zhou TR, Li J, Wang ZJ & Liu BJ. Improving the understanding of PI-RADS in practice: characters of PI-RADS 4 and 5 lesions with negative biopsy. *Asian J Androl*. 2023; 25(2): 217-222.
- Weidner W, Diemer T, Huwe P, Rainer H & Ludwig M. The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 19(6): 466-470.
- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC & Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016; 69(1): 16-40.
- Westhoff N, Siegel FP, Hausmann D, Polednik M, von Hardenberg J, Michel MS & Ritter M. Precision of MRI/ultrasound-fusion biopsy in prostate cancer diagnosis: an ex vivo

- comparison of alternative biopsy techniques on prostate phantoms. *World J Urol.* 2017; 35(7): 1015-1022.
- Yakar D, Hambroek T, Huisman H, Hulsbergen-van de Kaa CA, van Lin E, Vergunst H, Hoeks CM, van Oort IM, Witjes JA, Barentsz JO &Fütterer JJ. Feasibility of 3T dynamic contrast-enhanced magnetic resonance-guided biopsy in localizing local recurrence of prostate cancer after external beam radiation therapy. *Invest Radiol.* 2010; 45(3): 121-125.
- Yamanaka R, Sekino Y, Babasaki T, Kobatake K, Kitano H, Ikeda K, Goto K, Hayashi T, Teishima J, Takeshima Y, Honda Y, Awai K &Hinata N. Histopathological Analysis of False-positive Lesions in mpMRI/TRUS Fusion Prostate Biopsy. *In Vivo.* 2022; 36(1): 496-500.
- Yoon BI, Kim S, Han DS, Ha US, Lee SJ, Kim HW, Han CH &Cho YH. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother.* 2012; 18(4): 444-450.
- Zambrano A, Kalantari M, Simoneau A, Jensen JL &Villarreal LP. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. *Prostate.* 2002; 53(4): 263-276.

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Einflussfaktoren bei der Entstehung von CPPS.....	5
Abb. 2: NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI).....	7
Abb. 3: Management einer akuten und chronischen Prostatitis.....	9
Abb. 4: Histologisches Beispiel einer Inflammation .....	12
Abb. 5: Histologisches Beispiel einer einfachen Atrophie .....	15
Abb. 6: Histologisches Beispiel einer postatrophischen Hyperplasie .....	15
Abb. 7: Unterschiedliche Grade von T2- und DCE-MRT-Charakteristika in PZ .....	24
Abb. 8: Sektoren der Prostata in der schematischen Darstellung .....	26
Abb. 9: Histologisches Beispiel einer ausgeprägten Prostatitis.....	33
Abb. 10: Ausgeprägte histopathologische Inflammation in der Stanze.....	33
Abb. 11: Beispiel einer Korrelation zwischen Prostatitis und MRT-Befunden .....	34
Abb. 12: Histologisches Beispiel eines normalen prostatistischen Gewebes.....	35
Abb. 13: Normales prostatistisches Gewebe als Stanze .....	35
Abb. 14: Beispiel einer fehlenden Korrelation zwischen Histologie und MRT-Befunden ..	36
Abb. 15: Histologisches Beispiel einer Atrophie.....	37
Abb. 16: Atrophie in der Stanze .....	37
Abb. 17: Beispiel einer Korrelation zwischen Atrophie und MRT-Befunden .....	38



## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: MRT-Charakteristika .....	22
Tabelle 2: Befundung der MR-Prostata nach Standard-Schema .....	25
Tabelle 3: Patientencharakteristika .....	28
Tabelle 4: Histopathologische Ergebnisse .....	29
Tabelle 5: MRT-Ergebnisse .....	29
Tabelle 6: Vergleich zwischen PI-RADS mit Prostatitis- und Atrophie- Quantität .....	29
Tabelle 7: Einfluss der IL-Lokalisation .....	30
Tabelle 8: Einfluss des Prostatitis- oder Atrophieausmaßes auf klinische Parameter und MRT-Ergebnisse .....	31
Tabelle 9: Korrelation zwischen dem Alter und klinischen Parametern, MRT- und histopathologischen Befunden .....	32