

Aus der Klinik für Urologie der Medizinischen Fakultät Charité-
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

DER EINFLUSS DER ADJUVANTEN RADIOTHERAPIE NACH
RADIKALER PROSTATEKTOMIE BEI LOKAL
FORTGESCHRITTENEM PROSTATAKARZINOM AUF DIE
KONTINENZ

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité-
Universitätsmedizin Berlin

Von

Heinz- Jürgen Uhlig
(Magdeburg)

Gutachter:

1. Priv.- Doz. Dr. B. Straub
2. Prof. Dr. M. Müller
3. Prof. Dr. R. Heicappell

Datum der Promotion 22.07.2009

FÜR MEINE ELTERN
IN LIEBEVOLLER ERINNERUNG UND DANKBARKEIT

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms	2
1.3 Anatomie der Prostata und Aufbau des Kontinenzsystems	2
1.4 Pathologie des Prostatakarzinoms	4
1.5 Lokale Ausbreitung und Metastasierungswege.....	4
1.5.1 Prämaligne Läsionen der Prostata.....	5
1.5.2 Histologische Klassifizierung und Differenzierung.....	6
1.5.3 Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem TNM-System (UICC 2002)..	7
1.5.3.1 T- Primärtumor.....	7
1.5.3.2 N-Regionäre Lymphknoten	9
1.5.3.3 M-Fernmetastasen	10
1.5.4 Einteilung der histologischen Befunde nach Gleason.....	10
1.6 Klinische Symptomatik des Prostatakarzinoms	11
1.7 Diagnostik des Prostatakarzinoms	11
1.8 Therapie des Prostatakarzinoms	13
1.8.1 Radikale Prostatovesikulektomie mit kurativer Zielsetzung	13
1.8.2 Therapie bei lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Prostatakarzinom.....	14
1.9 Strahlentherapie	15
1.9.1 Bestrahlungstechnik	15
1.9.2 Adjuvante Strahlentherapie	16
1.10 Nebenwirkungen der Prostatabestrahlung.....	16
1.11 Definition und Pathomechanismus der Post- Prostatektomie- Inkontinenz.....	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Fragestellung	18
2.2 Patientencharakteristika	18
2.3 Urodynamische Messmethode und apparative Ausstattung.....	21
2.4 Messgrößen.....	22
2.5 Untersuchungsbedingungen	22

2.6	Statistischer Test.....	23
3	Ergebnisse	24
4	Diskussion	28
5	Zusammenfassung	31
6	Literaturverzeichnis	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prostatakarzinomklassifikation [21]	6
Tabelle 2: Ausdehnung des Primärtumors.....	7
Tabelle 3: Regionäre Lymphknoten	9
Tabelle 4: Fernmetastasen	10
Tabelle 5: Akut- und Spätfolgen der adjuvanten Nachbestrahlung [51].....	17
Tabelle 6: Charakteristika der untersuchten Patienten	20
Tabelle 7: Nichtparametrische Tests: adjuvante Radiotherapie = ja.....	25
Tabelle 8: Nichtparametrische Tests: adjuvante Radiotherapie = nein.....	25
Tabelle 9: Nichtparametrische Tests: Mann- Whitney- Test.....	26
Tabelle 10: Auswertung der UDP post- und präoperativ (in cm H ₂ O)	27

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Epidemiologische Trends der häufigsten Karzinome beim Mann [2].....	1
Abbildung 2: Das Kontinenzsystem der Blase [13].....	3
Abbildung 3: Karzinogenese der Prostata. Wenn maligne Prostatazellen das Stroma infiltrieren, handelt es sich nicht mehr um prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN), sondern um ein manifestes Prostatakarzinom [19].	5
Abbildung 4: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – T1-Tumore [23]	7
Abbildung 5: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – T2-Tumore [23]	8
Abbildung 6: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – T3-Tumore [23]	8
Abbildung 7: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – T4-Tumore [23]	9
Abbildung 8: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – Lymphknotenmetastasen [23]....	9
Abbildung 9: Einteilung der histologischen Befunde [22].....	10
Abbildung 10: Lymphabflusssystem nach Jocham & Miller [45].....	14
Abbildung 11: Resektionsgrenzen nach Jocham & Miller [45].....	14
Abbildung 12: Urethradruckprofil	21
Abbildung 13: Perfusionskatheter.....	22
Abbildung 14: Vergleich der mittleren Urethraverschlußdrücke für Patienten mit bzw. ohne adjuvante Radiotherapie prä- und postoperativ.....	26

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist derzeit der häufigste bösartige Tumor innerhalb der männlichen Bevölkerung (siehe Abb. 1). In Deutschland werden derzeit jährlich über 58000 Prostatakarzinome diagnostiziert. Die Prostata ist mit 25,4% das Organ der häufigsten Lokalisation bösartiger Tumoren des Mannes. Das Prostatakarzinom ist für etwa 10,1% aller Krebstoten verantwortlich und steht somit an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Die Erkrankung tritt nur selten vor dem 50. Lebensjahr auf.

Die Tendenz der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland ist steigend. Die Zahl der geschätzten Neuerkrankungen hat sich binnen von acht Jahren mehr als verdoppelt. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der Anwendung neuer diagnostischer Methoden (PSA-Test). Dieses und auch die Absenkung des mittleren Alters lässt auf eine zeitlich vorverlegte Diagnosestellung schließen [1].

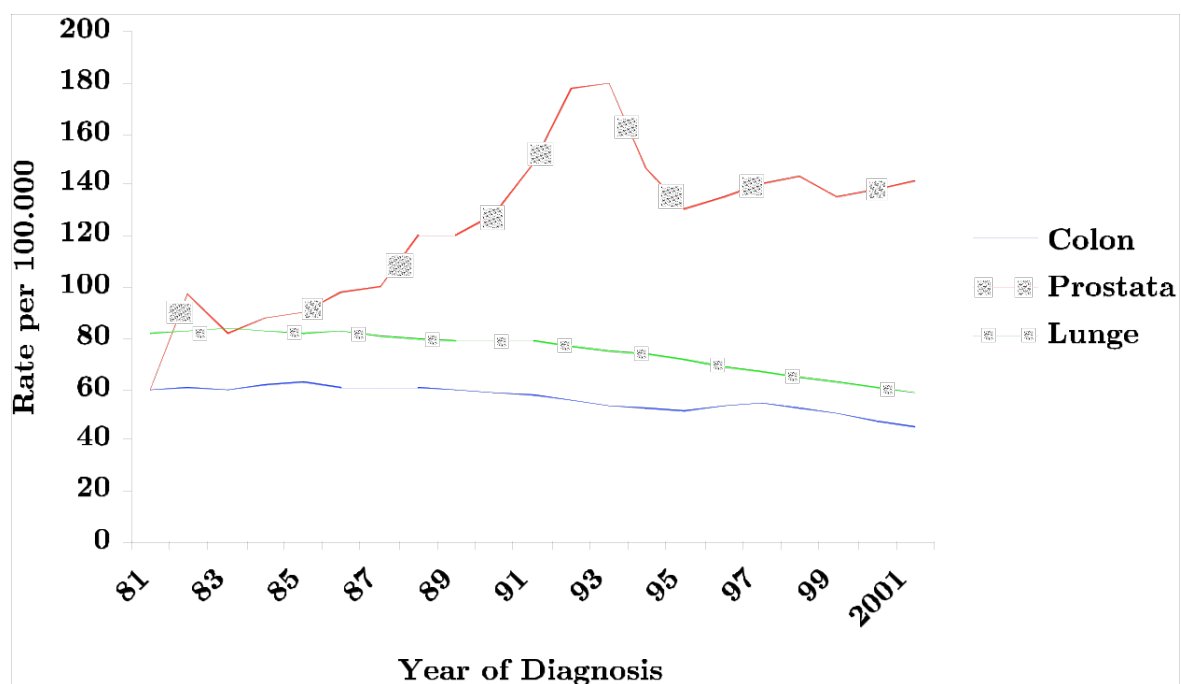


Abbildung 1: Epidemiologische Trends der häufigsten Karzinome beim Mann [2]

1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Der genaue Mechanismus, der zur Entstehung des Prostatakarzinoms führt, ist zurzeit noch weitestgehend ungeklärt. Neben ethnografischen Faktoren werden unter anderem vorwiegend diätetische und genetische Risikofaktoren diskutiert. Der höchste Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist jedoch das Alter. So steigt die Inzidenz mit zunehmendem Patientenalter an [3;4]. Ethnografische Studien zeigen, dass schwarze Amerikaner am häufigsten erkranken. Vergleichbar liegen deren Inzidenzraten etwa 30mal höher als bei Japanern. Auffällig ist der Anstieg der Prostatakarzinominzidenz, der in die USA eingewanderten Japaner. Dies könnte ein Hinweis auf Umwelt- und diätetische Faktoren sein [5]. Es scheint, dass die Ernährung die Entstehung eines Prostatakarzinoms beeinflusst. Dies könnte die niedrige Inzidenzrate der japanischen einheimischen Bevölkerung erklären [6]. Eine gemeinsame genetische Prädisposition und familiärer Häufung von Prostatakarzinomen wurde wiederholt beschrieben [7]. Dabei wurde beobachtet, dass bei Verwandten von Prostatakarzinompatienten ein dreimal höheres Risiko besteht, diesen Tumor zu entwickeln [8]. In diesem Zusammenhang gelang es, einen Defekt der Chromosomen 7, 10 und 16 nachzuweisen, die Tumorsuppressorgene enthalten können [9;10]. Dies zeigt, dass der Entstehung des Prostatakarzinoms multifaktorielle Ursachen zugrunde liegen und noch sehr viele Fragen zu klären sind.

1.3 Anatomie der Prostata und Aufbau des Kontinenzsystems

Die Prostata ist die größte akzessorische Geschlechtsdrüse des Mannes und besitzt unter normaler hormoneller Stimulation die Größe und Form einer Kastanie. Die normale Prostata wiegt etwa 20 g und umschließt die hintere Harnröhre, die etwa 2,5 cm lang ist. Sie liegt hinter der Symphyse. An der hinteren Fläche liegen die Vasa deferentia und die Samenblasen. Ventral wird sie durch die Ligg. puboprostatica, kaudal durch das Diaphragma urogenitale fixiert. Die Ductus ejakulatorii treten von hinten schräg in die Prostata ein und ziehen oberhalb des äußeren Blasenschließmuskels zu den Colliculus seminalis. Hier münden sie in die Harnröhre. Nach der Einteilung von Lowsley besteht die Prostata aus 5 Lappen, einem vorderen, einem hinteren, einem mittleren sowie einem rechten und einem linken Seitenlappen. Nach McNeal [11] lassen sich an der Prostata eine periphere Zone, eine zentrale Zone, eine Übergangszone, ein vorderes Segment und eine präprostatiche Sphinkterzone abgrenzen. Der Harnröhrenteil, der durch die Prostata zieht, wird als prostatiche Harnröhre bezeichnet. Vom Rektum ist die Prostata dorsal

durch zwei Lagen des Spatium recto prostaticus und durch Serosarudimente des Spatium retrovesicale getrennt (Denonvillier's Faszie). Diese stellt eine anatomische Barriere der Tumorausbreitung gegen das Rektum dar. Die arterielle Blutversorgung kommt aus der A. vesicalis, A. pudenda interna und A. rectalis medialis. Die Prostatavenen münden in den periprostatischen Plexus (Plexus Santorini), der Verbindung zu den tiefen dorsalen Venen des Penis und den Vv. iliacae internae unterhält [12].

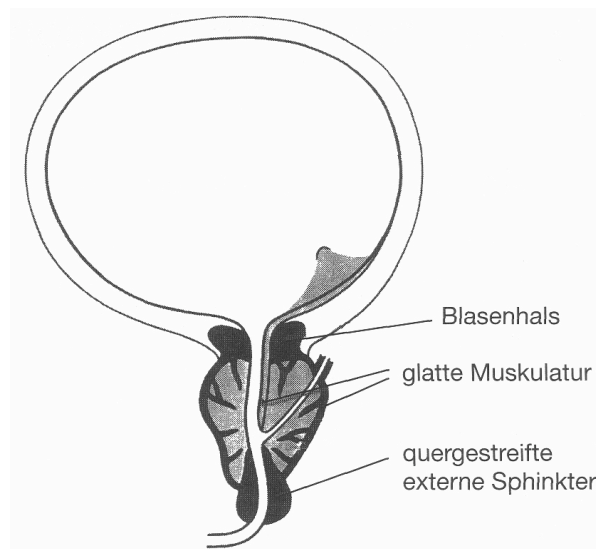


Abbildung 2: Das Kontinenzsystem der Blase [13]

In der Prostata werden drei Gefäßversorgungsgebiete ausgebildet: der Kapselplexus, die Parenchymgefäße und der periurethrale Plexus. Diese anastomosieren untereinander. Jeder einzelne Drüsenazinus ist mit Blutkapillaren versorgt, während die Kapillarversorgung im Interstitium nur spärlich ist.

Die Lymphgefäße der Prostata münden in die sakralen und vesicalen Lymphknoten der Aa. iliacae internae und Aa. iliacae externae. Neben diesem eigenen intraprostatischen Lymphabflußsystem finden sich insgesamt drei Lymphabflußstationen, die sich entlang der Obturatoriusregion, der A. iliaca interna bzw. communis und zuletzt paraaortal verlaufen.

Die Prostata wird durch sympathische und parasympathische Nervenplexus versorgt. Dabei entspringt der sympathische Teil, der Plexus prostaticus, aus dem Grenzstrang (Plexus pelvinus). Das Kontinenzsystem der Blase setzt sich aus dem quergestreiften Sphinktermechanismus der Harnröhre, dem M. sphincter externus (eigentlicher Schließmuskel), den periurethralen Anteilen der Beckenbodenmuskulatur (M. pubococcygeus) und Fasern der einzelnen Schichten des glatten

Detrusormuskels zusammen. Dabei umgeben die intramural in der Harnröhrenwandung gelegenen Fasern des quergestreiften M. sphincter externus die glattmuskulären Anteile der Harnröhrenwandung. Ihre Hauptmasse findet sich beim Mann im Bereich der membranösen Urethra, im Apexbereich der Prostata. Diese Tatsache ist für die postoperative Kontinenz, nach einer radikalen Prostatektomie, von entscheidender Bedeutung.

1.4 Pathologie des Prostatakarzinoms

Nach Mostofi [14] werden vier Kategorien des Prostatakarzinoms unterschieden. Dazu zählt das latente Prostatakarzinom, welches bei der Aufarbeitung der Prostata im Rahmen der Autopsie gefunden wird, nicht zum Tode führte und dem Sezierten zu Lebzeiten keine Symptome bereitete. Als histologischer Zufallsbefund bei der Aufarbeitung von Gewebematerial, welches durch eine transurethrale Prostatektomie (TUR-P) oder offene Adenomektomie im Rahmen einer OP einer benignen Prostatahyperplasie entfernt wurde, wird das inzidente Prostatakarzinom entdeckt. Ein erstmals als Metastase in Erscheinung tretendes Prostatakarzinom mit fehlender Symptomatik des Primärtumors und negativem rektalen Palpationsbefund kennzeichnet das okkulte Prostatakarzinom. Als Beleg für eine Metastase des Prostatakarzinoms ist hier der enzymhistochemische Nachweis von PSA. Das klinische manifeste Prostatakarzinom zählt neben dem okkulten Prostatakarzinom zu den Tumoren, die eine Therapie erfordern. Ein sicherer Hinweis für ein klinisch manifestes Prostatakarzinom ist ein „suspekter“ Prostatabefund in Verbindung mit einem PSA-Serumwert, der die 10 ng-Grenze überschreitet.

1.5 Lokale Ausbreitung und Metastasierungswege

Die Entwicklung des Prostatakarzinoms beginnt vorwiegend in der Peripherie der Drüse, so dass es erst spät zur Kompression der Urethra kommt. Das lokale Tumorwachstum kann zur rektalen Obstruktion mit Abnahme des Stuhlkalibers und zu Schmerzen bei der Defäkation führen. Bei invasivem Wachstum des Tumors, insbesondere perineural, können rektale und perineale Schmerzen hervorgerufen werden [15]. Die erste Station der lymphogenen Streuung sind die Lymphknoten in der Fossa obturatoria (Raum zwischen Symphyse, Arteria und Vena iliaca externa, Arteria iliaca interna und Nervus obturatorius). Dann folgen die präasacralen und inguinalen Lymphknoten und die Lymphknoten entlang der Arteria iliaca communis und der paraaortalen Region. Nachfolgend werden die mediastinalen supraclaviculären Lymphknoten betroffen.

Der bevorzugte Ort der hämatogenen Streuung ist das Skelettsystem. Dabei zeigt sich in erster Linie ein Befall der Lendenwirbelkörper, des proximalen Femurs, des Beckens, der thorakalen Wirbelkörper, der Rippen, des Humerus sowie des Schädels. Osteoblastische Metastasen werden bei ca. 85% der Patienten gefunden, die am Prostatakarzinom verstorben sind [16].

1.5.1 Prämaligne Läsionen der Prostata

Die prämaligen Läsionen wie prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) und atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) bezeichnen epitheliale und drüsige Normabweichungen der Prostata (siehe Abbildung 3). Die prämaligen Läsionen sind durch Proliferation kleiner Acini gekennzeichnet. Die AAH kann Vorläufer des kleinen azinären Karzinoms sein [17]. Sie wird bei der TUR-P in der zentralen Zone entdeckt. Die PIN hingegen tritt nur zu etwa 37% der Fälle in der zentralen Zone auf [18].

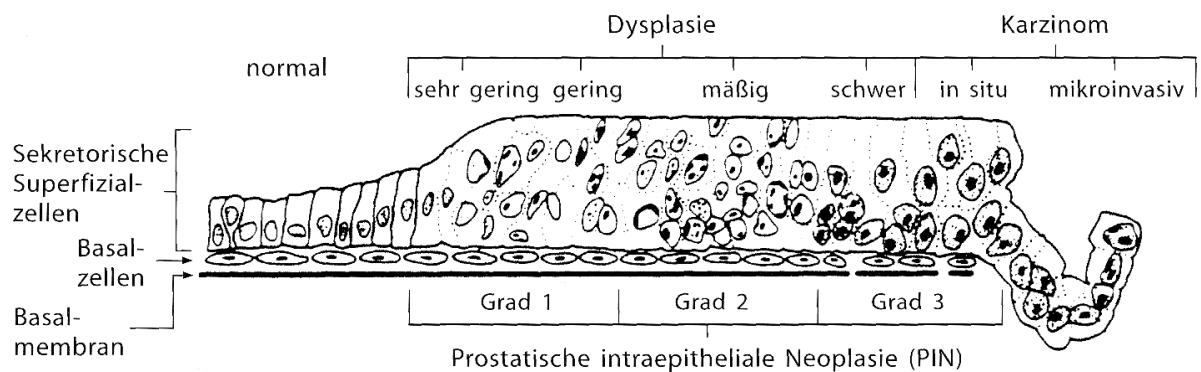


Abbildung 3: Karzinogenese der Prostata. Wenn maligne Prostatazellen das Stroma infiltrieren, handelt es sich nicht mehr um prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN), sondern um ein manifestes Prostatakarzinom [19].

Wie häufig sich aus einer PIN oder aus einer AAH ein klinisches Prostatakarzinom entwickelt, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch ungeklärt. Im Rahmen einer Rebiopsie wurden bei 33% bis 57% der Patienten innerhalb von vier Jahren ein Karzinom nachgewiesen [20]. Daher müssen Patienten mit einer PIN vom Urologen engmaschig kontrolliert werden.

1.5.2 Histologische Klassifizierung und Differenzierung

Es wurden mehrere Systeme zur histomorphologischen Einteilung des Prostatakarzinoms erarbeitet.

In der Bundesrepublik Deutschland wurde in der Vergangenheit die Klassifizierung des Prostatakarzinoms entsprechend den Kriterien von Dhom [21] (siehe Tabelle 1) bevorzugt. Bei der Klassifikation nach Dhom [21] wird zwischen organotypische Prostatakarzinome und organuntypische Prostatakarzinomen unterschieden. Die organotypischen Karzinome stellen, nach dieser Klassifikation, ca. 95% der Prostatakarzinome. Sie werden nach der Architektur der Tumorfornation weiter unterteilt in hoch differenzierte und weniger differenzierte Adenokarzinome und weiterführend in Karzinome mit kribriiformer (siebartiger) Architektur oder in undifferenzierte solide Karzinome [21].

International ist heute eine modifizierte WHO-Klassifikation gebräuchlich. 2002 wurde die weltweit anerkannte WHO-Klassifikation ausgehend von der ursprünglichen, aus dem Jahre 1989 stammenden Einteilung entwickelt (siehe Abbildung 4 - 8). Weiterhin erfolgt die histologische Beurteilung nach der Architektur der Tumordrüsen. Diese Einteilung der histologischen Befunde nach Gleason [22] (siehe Abbildung 9.) korreliert eng mit dem histopathologischen Differenzierungsgrad (Gleason-Score) der Tumore. Diese Einteilung wird vorwiegend zur Abschätzung der Prognose herangezogen.

Tabelle 1: Prostatakarzinomklassifikation [21]

Organotypische Prostatakarzinome	Organuntypische Prostatakarzinome
Uniform	Muzinöse Adenome
Hochdifferenziertes Adenokarzinom	Papillär-duktales Karzinom
Wenig differenziertes Adenokarzinom	Adenoid-zystisches Karzinom
Kribriiformes Karzinom	Karzinoid und kleinzelliges Karzinom
Undifferenziertes solides Karzinom	Transitionalzellkarzinom
Pluriform	Plattenepithelkarzinom
Hoch und wenig diff. Adenokarzinom	
Kribriiforme und solide Karzinome	
Kribriiforme Muster in anderer Kombination	
Karzinome mit mehr als zwei Mustern	

1.5.3 Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem TNM-System (UICC 2002)

1.5.3.1 T- Primärtumor

Tabelle 2: Ausdehnung des Primärtumors

TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1		Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in den bildgebenden Verfahren sichtbar ist
	T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des rezierten Gewebes
	T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) mehr 5% oder weniger des rezierten Gewebes
	T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2		Tumor auf die Prostata begrenzt
	T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
	T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
	T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3		Tumor durchbricht die Prostatakapsel
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
	T3b	Tumor infiltriert Samenblase (n)
T4		Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blase, Sphincter externus, Rectum, Levatormuskulatur, Beckenwand)

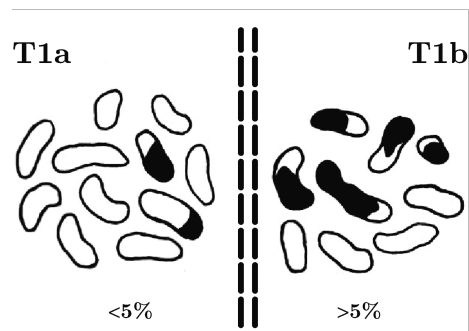


Abbildung 4: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – T1-Tumore [23]

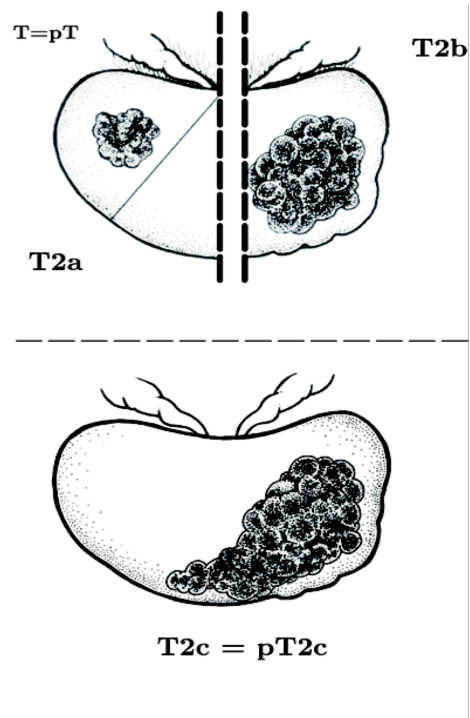


Abbildung 5: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – T2-Tumore [23]

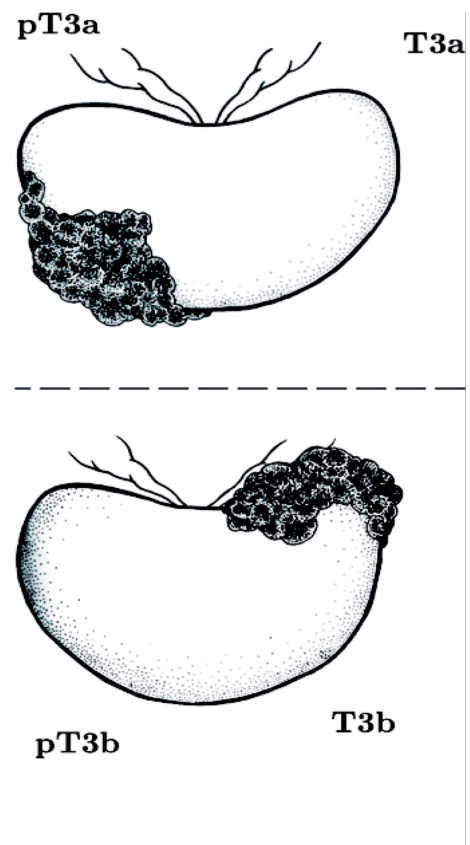


Abbildung 6: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – T3-Tumore [23]

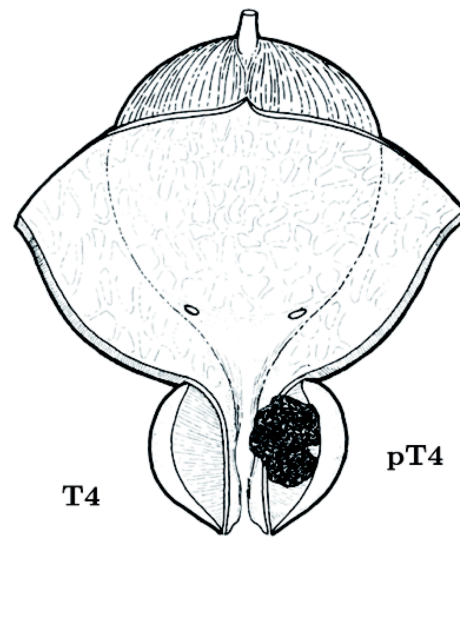


Abbildung 7: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – T4-Tumore [23]

1.5.3.2 N-Regionäre Lymphknoten

Tabelle 3: Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

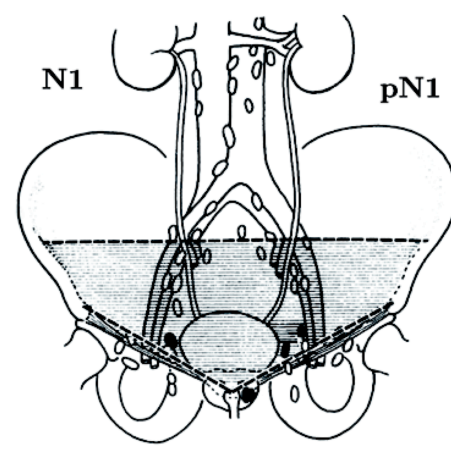


Abbildung 8: Grafische Darstellung der TNM-Klassifikation – Lymphknotenmetastasen [23]

1.5.3.3 M-Fernmetastasen

Tabelle 4: Fernmetastasen

MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
	M1a	Nicht regionärer Lymphknotenbefall
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	Andere Manifestation

1.5.4 Einteilung der histologischen Befunde nach Gleason

Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stroma-invasion
1	Einzel, rund	Mittel	Dicht gepackt	Scharf	Minimal
2	Einzel, gerundet, variabler als in Muster 1	Mittel	Bis zu 1 Drüsen-durchmesser von-einander entfernt	Weniger scharf	Mild
3	Einzel, unregelmäßig oder papilläres oder kribriiformes Epithel	Klein, mittel, groß	Mehr als 1 Drüsen-durchmesser von-einander entfernt	Schwer erkennbar	Mäßig
4	Verschmolzene glanduläre Massen oder "hypernephroid"	Mittel oder groß	Rundliche Massen mit glattem scharfen Rand	Schwer erkennbar	Ausgedehnt
5	Einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen oder wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose	Klein	Verschmolzen	Unschärf infiltrierend	Stark
			Anaplastische Epithelmassen	Unschärf infiltrierend	Sehr stark
			Rundliche Massen und Stränge mit glatten scharfen Rändern	Schwer erkennbar	Ausgedehnt

Abbildung 9: Einteilung der histologischen Befunde [22]

1.6 Klinische Symptomatik des Prostatakarzinoms

Im Frühstadium der Tumorerkrankung finden sich keine Symptome. Daher ist nur eine konsequent durchgeführte Vorsorgeuntersuchung in der Lage, den Tumor in sehr früher Entwicklungsphase zu erfassen [24]. Diese Auffassung über die Früherkennung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung hat bis heute Bestand. Diese Fragestellung war Bestandteil der ERSPC Studie (Europian Randomized Screening for Prostate Cancer).

„Nicht jedes früh erkannte Prostatakarzinom muss behandelt werden, aber das behandlungsbedürftige muss früh erkannt werden!“ lautet die Kernaussage der individuellen Vorsorge [25]. Das heißt, dass eine Therapie mit kurativer Intention gegen eine mögliche Übertherapie abgewogen werden sollte.

Erst im fortgeschrittenen Tumorstadium, bei tumorbedingter Größenzunahme der Prostata kann eine obstruktive Miktionsymptomatik auftreten.

Eine Verdrängung der Harnleiter kann die Folge einer lymphogenen Metastasierung sein und zu einer Harnstauungssymptomatik führen.

Die Metastasierung in das Skelettsystem und kann ischialgiforme Beschwerden oder Knochenschmerzen verursachen.

Zu einer Anämie und Gewichtsverlust kann es bei einer ausgedehnten ossären Metastasierung des blutbildenden Knochenmarkes kommen.

Die Rate der nicht heilbaren Prostatakarzinome (organüberschreitend oder metastasiert), bei symptomatischen Patienten, liegt zwischen 60% und 95% [26].

1.7 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Als diagnostische Maßnahmen stehen die digitale rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung der gewebespezifischen Marker (PSA), der transrektale Ultraschall (TRUS), die Prostatabiopsie, bildgebende Untersuchungsverfahren, Zystoskopie und die Lymphadenektomie zur Verfügung. Jeder dieser einzelnen Untersuchungsverfahren ist in seiner Sensitivität und Spezifität unterschiedlich zu bewerten. Erst die Kombination einzelner Diagnostika lässt eine genauere Aussage zu.

Der Stellenwert der DRU wird kontrovers diskutiert. Die Trefferquote der DRU unterliegt einer Interuntersuchervariabilität [27]. Die DRU hat zur Erkennung des Prostatakarzinoms eine Sensitivität zwischen 38% und 40% und eine Spezifität zwischen 84% und 96% [28]. Durch

dieses Untersuchungsverfahren werden Prostatakarzinome der peripheren Zone, der dorsalen Prostata, festgestellt. So werden 2-5% aller Prostatakarzinome erkannt. Davon sind bereits 50% lokal fortgeschritten. Die DRU ist eines der einfachsten, schonensten und günstigsten Untersuchungsverfahren [29].

Während die rektale Untersuchung eine hohe Spezifität für die Erkennung des Prostatakarzinoms aufweist, erreicht die Bestimmung des PSA die höchste Sensitivität. Die Bestimmung des PSA ergänzt die digitale rektale Untersuchung. Das PSA stellt keinen malignitätsspezifischen Marker dar, sondern einen gewebespezifischen Marker der Prostata. Das PSA wird in den Drüsenzellen der Prostata gebildet. Die Konzentration im Seminalplasma schwankt zwischen 0,3 ng/ml und 3 ng/ml und beträgt somit einen um den Faktor 1000 höheren Wert als im Serum. Die Hauptfunktion von PSA ist die Verflüssigung des Ejakulates. Die PSA Expression wird genetisch gesteuert und von Testosteron / Dihydrotestosteron stimuliert [30]. Testosteronmangel, z.B. nach Kastration, durch LHRH-Analoga oder Antiandrogene senkt das PSA [31]. Pro Gramm BPH- Gewebe werden 0,12-0,31 ng/ml PSA ins Serum abgegeben. Dieses ist bei der Verlaufskontrolle und Diagnostik zu beachten. Der PSA-Schwellenwert von 4 ng/ml wird zurzeit als Indikation zu einer weiteren Abklärung durch eine Biopsie gesehen [32].

Der Transrektale Ultraschall (TRUS) kann nur einen Teil tumorös veränderter intraprostatischer Areale zum Nachweis bringen. Er spielt bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms keine bedeutende Rolle. Der TRUS ist geeignet zu Nachweis eines nicht tastbaren Prostatakarzinoms und zur ultraschallgesteuerten Biopsie [33]. In Ergänzung zur DRE vermag der TRUS die Karzinomdetektionsrate um mehr als 50% zu steigern [34;35].

Die Prostatastanzbiopsie ist bei jedem Verdacht auf Prostatakarzinom indiziert. Bei einem palpablen Tumor ist die transrektale Feinnadelbiopsie schonend und treffsicher und erreicht durchschnittlich eine Sensitivität von 89%, eine Spezifität von 88%, einen positiven Vorhersagewert von 91% und einen negativen Vorhersagewert von 83% [36]. Zurzeit werden vorwiegend die transrektale und in besonderen Ausnahmefällen die perineale ultraschallgesteuerte Biopsieentnahmemethode im Rahmen der Diagnostik des Prostatakarzinoms angewandt. Von beiden Verfahren ist die transrektal ultraschallgesteuerte Biopsie mit einem Sprungfederbiopsiegerät das leistungsfähigste. [37;38]. So werden 96% der Karzinome bei der ersten Biopsie entdeckt. Serienbiopsien sind nicht sinnvoll, da nach primär negativen 6-fach-Biopsien die Wahrscheinlichkeit bei einer 2. Biopsie (19%), 3. Biopsie (8%) und 4. Biopsie (4%), einen Tumor nachzuweisen, abnimmt [39].

Gegenwärtig ist die Knochenszintigraphie das Standardverfahren zur Darstellung von Skelettmetastasen [40]. Laborchemische Parameter zur Erfassung von Knochenmetastasen ist die alkalische Phosphatase. Bei einem PSA unter 20 ng/ml (G1/G2) erscheint die Skelettszintigraphie jedoch nicht sinnvoll, da beim frühen Prostatakarzinom ein pathologischer Befund selten ist [41]. Unabhängig vom PSA-Wert sollte eine Skelettszintigraphie bei G3-Karzinomen sowie bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen durchgeführt werden [42].

1.8 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms (kurativ oder palliative Zielsetzung) orientiert sich am jeweiligen Tumorstadium in Verbindung mit dem Allgemeinzustand des Patienten und dem biologischen Alter. Die radikale Prostatvesikulektomie in Verbindung mit der pelvinen Lymphadenektomie oder die lokale Strahlentherapie mit einer begleitenden pelvinen Lymphadenektomie sind derzeit bei lokal begrenztem Tumor die gängigen Therapiemöglichkeiten. Die organbegrenzten Tumore sind zu über 90% durch die radikale Prostatektomie heilbar. Die nervenschonende, potenterhaltende Operationstechnik ist hier erfolgreich durchführbar [43].

Im Rahmen der lokalen Strahlentherapie ist die Brachytherapie eine weitere Therapiemöglichkeit bei Patienten mit auf das Organ lokalisiertem Tumor. Hierbei werden lokale Strahlenträger, Seeds, in das Organ implantiert.

Patienten mit einem Lymphknotenbefall und Fernmetastasen profitieren von einer lokalen Therapie nicht und bedürfen einer systemischen Therapie.

1.8.1 Radikale Prostatvesikulektomie mit kurativer Zielsetzung

Die radikale Prostatektomie umfasst die Entfernung der gesamten Prostata einschließlich ihrer „chirurgischen“ Kapsel und der Samenblasen, Ampullen und Ductus deferentes sowie der pelvinen Lymphknoten im Dreieck zwischen äußeren Iliacalgefäßen, Beckenboden, hypogastrischen Gefäßbündel rechts und links und die darüber liegende Denonvillier's - Faszie. Vorbedingung für die radikale Operation ist die histologische Diagnose, ein auf die Prostata beschränktes Karzinom (Stadium T1-T2) und eine voraussichtliche Lebenserwartung des Patienten von mehr als 10 Jahren. Harninkontinenz und Impotenz sind die häufigsten Langzeitkomplikationen. Auch in sehr erfahrenen Zentren liegt die Rate der Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie bei etwa 8% [44].

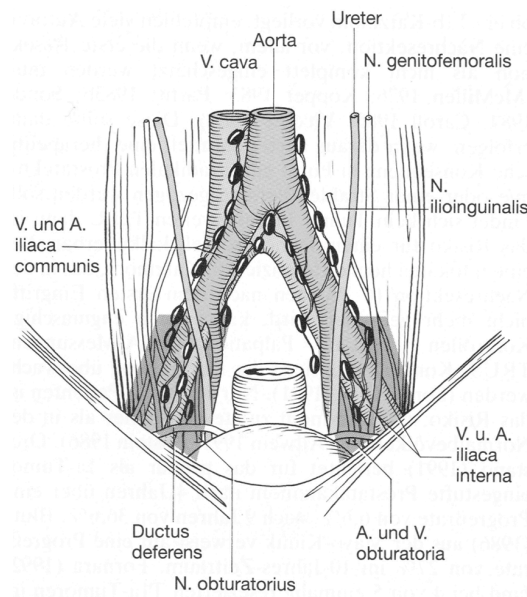


Abbildung 10: Lymphabflusssystem nach Jocham & Miller [45]

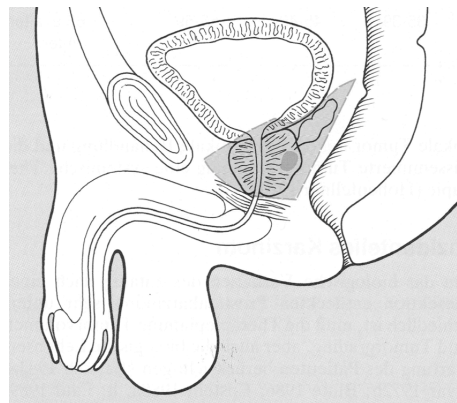


Abbildung 11: Resektionsgrenzen nach Jocham & Miller [45]

1.8.2 Therapie bei lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Prostatakarzinom

Die Therapie der Wahl des metastasierenden Prostatakarzinoms ist die palliative antiandrogene Therapie. Die androgene Wachstumsabhängigkeit der Tumorzellen geht auf die Entdeckung von Charles Huggins zurück, der dafür 1941 den Nobelpreis erhielt. Diese Therapie zeigt nur bei hormonsensitiven Tumorzellklonen (80%) seine Wirkung. Hormonresistente Tumorzellklone (20%) reagieren auf eine antiandrogene Therapie jedoch nicht. Es existieren verschiedene Möglichkeiten einer antiandrogenen Therapie. Diese unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus auf Rezeptorebene an den einzelnen androgensensitiven Zellen in der

Hormonregulation zwischen Hypothalamus und den Leydigzellen des Hodenparenchyms. Als angewandte Methoden der antiandrogenen Therapie kommen derzeit zur Anwendung: die bilaterale subkapsuläre Orchiektomie (Reduktion der androgenproduzierenden Leydigzellen), die Gabe von Flutamid oder Cyproteronacetat (kompetitive Hemmung der Androgenrezeptoren) und LH-RH-Agonisten (indirekte Hemmung der Testosteronproduktion). Trotz der palliativen Zielsetzung dieser Therapie konnte von Reiner [46] belegt werden, dass etwa 10 % der Prostatakarzinompatienten länger als 10 Jahre überleben.

1.9 Strahlentherapie

Die stadiengerechte Therapie des Prostatakarzinoms ist noch immer in Diskussion. Neben der radikalen Prostatektomie im frühen Tumorstadium und bei guter Differenzierung bietet sich die perkutane Bestrahlung an. Die Strahlenbehandlung bringt gleiche Überlebensraten, wenn sie in ausreichendem Maße hoch dosiert wird. Dabei erfolgt die Bestrahlung konformal in Mehrfeldertechnik, um Spätfolgen gering zu halten. Als adjuvante Therapie wird die Strahlenbehandlung nach radikaler Prostatektomie bei R1-Situation und/oder kapselüberschreitendem Wachstum eingesetzt. Bei persistierendem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie führt die Radiotherapie in 20 - 60% zu kompletten PSA- Remissionen nach median 25 - 40 Monaten, wobei optimale Ergebnisse bei PSA < 2,5 ng/ml erreicht werden [47].

1.9.1 Bestrahlungstechnik

Die gegenwärtigen Techniken der Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms sind von der onkologischen Ausgangssituation abhängig. Aus radioonkologischer Sicht kommen für die Bestrahlung des Prostatakarzinoms die primäre perkutane Strahlenbehandlung sowie die adjuvante perkutane Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie in Betracht. Die Therapie erfolgt in aller Regel in Mehrfeldertechnik. Der Vorteil dieser Bestrahlungstechnik ist die Applikation einer hohen Strahlendosis bei begrenzten Spätfolgen. Der Vorteil zum Beispiel der 4- Felder-Technik ist es, durch Konfiguration der seitlichen Felder, Harnblase und Rektum zu schonen [48]. Um die Aussparungen für die Risikoorgane richtig vornehmen zu können, muss die Ausdehnung des Primärtumors bzw. des Zielorgans 1. Ordnung genau bekannt sein. Die Bestrahlung erfolgt nach vorangegangener dreidimensionaler CT- Planung. Die Gesamtdosis für die adjuvante perkutane Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie beträgt 64,8 Gy (außerhalb der Studie) mit einer jeweiligen Einzeldosis von 1,8 Gy. Eine Verabreichung einer entsprechend

hohen Gesamtdosis von > 72 Gy ist in ihrem Therapieerfolg vergleichbar gut wie zum Beispiel die radikale Prostatektomie [49].

1.9.2 Adjuvante Strahlentherapie

Zur Verbesserung der Heilungschancen wird eine adjuvante perkutane Bestrahlung nach inkompletter Resektion eines Prostatakarzinoms bei pathologisch weit fortgeschrittenem Tumorstadium (R1/R2) durchgeführt. Der PSA-Wert kann sich dabei durchaus unterhalb der Nachweisgrenze befinden. Die Bestrahlungsdosis beträgt hierbei 60 - 66 Gy. Bei zu erwartender größerer Tumorlast ist jedoch eine höhere Bestrahlungsdosis notwendig. Die Prognose wird bei PSA- Werten ab 2 ng/ml bereits deutlich schlechter [50]. In der retrospektiven randomisierten Studie ARO 96-02 / AUO AP 09-95 konnte die Effizienz der adjuvanten perkutanen Bestrahlung mit einer Strahlendosis von 60 Gy belegt werden. Diese Nachbestrahlung begann 8 - 12 Wochen nach der radikalen Prostatektomie mit einer Einzeldosis von 2 Gy nach einer 3D-Planung. Das Zielvolumen war die Prostataloge mit Samenblasenregion. Hierunter kam es zu einer signifikanten Senkung des biochemischen Progresses [51].

1.10 Nebenwirkungen der Prostatabestrahlung

Die Risikoorgane bei der Bestrahlung der Prostata sind Harnblase und Rektum, Dünn- und Dickdarm, Urethra und Oberschenkelhälfte. Dabei sind die Spätfolgen der Strahlenbehandlung Zystitis, Proktitis, Urethrastriktor, Rektum-, Analstenose sowie Blasenschrumpfung.

Zur Erfassung der Folgen einer spezifischen onkologischen Therapie wurden Systeme erarbeitet, in denen die Nebenwirkungen dokumentiert werden können. Die Grundlage für das Erkennen therapiebedingter Nebenwirkungen und Folgezustände ist die standardisierte prospektive Dokumentation aller relevanten organspezifischen Parameter. So können prätherapeutische Befunde im Verlauf und nach der Therapie kontrolliert und mit den Ausgangsbefunden verglichen werden. Das LENT - SOMA Klassifikations- und Dokumentationssystem erfüllt hier weitgehend die Voraussetzungen und wird in Deutschland empfohlen. Ein internationaler Konsensus wurde für dieses Dokumentationssystem erarbeitet. In diesem System wird eine organspezifische Einstufung der Nebenwirkung in verschiedene Grade durchgeführt (Grad 1 - 2: geringe und mäßige Nebenwirkungen; Grad 3 - 4: ausgeprägte und lebensbedrohliche Nebenwirkungen). Bei der perkutanen primären Bestrahlung eines Prostatakarzinoms sowie bei der adjuvanten Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie sind hauptsächlich die Organe Harnblase und Rektum betroffen. Im Rahmen der ARO 96-02 / AUO AP 09-95 - Studie konnte

gezeigt werden, dass die Rate der Akut- und Spätfolgen der adjuvanten Nachbestrahlung mit einer Bestrahlungsdosis von 60 Gy im Bereich der Blase und des Rektums niedrig sind (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Akut- und Spätfolgen der adjuvanten Nachbestrahlung [51]

Akut	Rektum	Grad III	3%
		Grad II	12%
Spät	Blase	Grad II	5%
		Grad III	2%
	Rektum	Grad II	1%

1.11 Definition und Pathomechanismus der Post-Prostatektomie- Inkontinenz

Unter der Post- Prostatektomie- Inkontinenz (Stressinkontinenz) versteht man eine sphinkterbedingte Harninkontinenz, die in Folge eines insuffizienten Harnröhrenverschlussmechanismus nach einer Prostataoperation bei körperlicher Belastung auftritt. Das Harnröhrensegment oberhalb des quergestreiften Sphinktermuskels ist in diesem Fall operativ bedingt nicht erhalten. Für die Kontinenz unter Belastung ist jedoch das Vorhandensein dieses, in Ruhe geschlossenen, Harnröhrensegmentes oberhalb des quergestreiften Sphinktermuskels erforderlich, da nur hier eine Drucktransmission bei einer intraabdominellen Druckerhöhung auf die Harnröhre stattfinden kann [52]. Nach Stamey werden drei Schweregrade der Stressinkontinenz nach Symptomen unterschieden [53]:

- Grad 1: Harnverlust erst bei schwerer Belastung (Husten, Niesen, Lachen)
- Grad 2: Harnverlust bei leichter Belastung (Aufstehen, Gehen)
- Grad 3: Harnverlust im Liegen („totale Inkontinenz“)

2 Material und Methoden

2.1 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom, nach radikaler Prostatektomie, eine adjuvante perkutane Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy negativen Einfluss auf die postoperative Kontinenz hat.

2.2 Patientencharakteristika

Aus einem randomisierten Patientenkollektiv von 87 Patienten, die in der urologischen Abteilung des Klinikums Benjamin Franklin behandelt wurden und wegen eines Prostatakarzinoms im Zeitraum zwischen 09/95 und 11/98 radikal prostatektomiert wurden, stellten sich insgesamt 58 Patienten nach einem ausführlichem Aufklärungs- und Informationsgespräch einer Untersuchung zur Verfügung. Die Zustimmung erfolgte laut Studienprotokoll durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, der Freien Universität Berlin. Diese waren ebenso Teil des Patientenkollektivs der Studie ARO 96-02/AUO AP 09/95 (Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus „wait and see“ (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy).

Ziel dieser Studie war, im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Untersuchung zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit lokoregionär begrenztem Prostatakarzinom (pN0) nach radikaler Prostatektomie bei organüberschreitendem Karzinom (pT3a - c, pT4a) eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie mit einer Strategie des Abwartens ohne weitere Therapie („wait and see“) zu vergleichen. Eingeschlossen wurden Patienten mit und ohne positiven Schnitttrand (R0 oder R1).

Teilweise wird ein positiver Absetzungsrand (R1), vor allem apikal, mit einer extraprostatatischen Ausdehnung gleichgesetzt (=pT3); teilweise wird ein solcher Befund als Stadium pT2 mit positiven Rändern definiert (siehe Studienprotokoll Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus „wait and see“ (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomie). Aus diesem Grund sind in dem untersuchten Patientenkollektiv neben Patienten, bei denen ein pT3 R0-Tumor diagnostiziert wurde, auch Patienten mit einem pT2, R1 und pT4-Tumor enthalten.

Insgesamt wurden alle 87 Patienten aus der Studie angeschrieben und zu einem Interview einbestellt. Aus diesem Patientenkollektiv stellten sich insgesamt 58 Patienten zu einer UDP-Messung zur Verfügung.

28 Patienten aus diesem Kollektiv wurden adjuvant radiotherapiert. 30 Patienten erhielten keine adjuvante Radiotherapie. Die Messung des Urethradruckprofils (UDP) sowie das Patienten-Interview erfolgte bei der nicht bestrahlten Patientengruppe nach zwei Monaten postoperativ. Nach ca. einem halben Jahr, nach adjuvanter Radiatio, wurde die Messung des Urethradruckprofils (UDP) und ein Patienten-Interview der nach bestrahlten Patientengruppe durchgeführt. Von der Patientengruppe, die postoperativ bestrahlt wurde (28 Patienten), lagen präoperative UDP-Messwerte vor. In der Vergleichsgruppe wurden bei 7 Patienten keine präoperativen UDP Werte ermittelt.

Das Durchschnittsalter der beiden Gruppen unterschied sich mit 62,2 (51 - 74 Jahre) bzw. 63,4 Jahren (51 - 79 Jahre) nicht wesentlich. Der Follow up (Zeitraum zwischen prä- und postoperativer Messung sowie Messung nach erfolgter Nachbestrahlung) stimmte mit 21,5 Monaten (6 - 40 Monate) bzw. 23,2 Monaten (7 - 48 Monate) überein.

Unter den 28 adjuvant nachbestrahlten Patienten wurde bei einem Patienten ein pT2a-Stadium, bei acht Patienten das pT2b-Stadium, bei 13 Patienten ein pT3a-Stadium, bei 11 Patienten ein pT3b-Stadium und bei zwei Patienten ein pT4-Stadium diagnostiziert. Bei den 30 Patienten des nicht bestrahlten Vergleichskollektivs wurden bei zehn Patienten ein pT2a-Stadium, bei acht Patienten ein pT2b-Stadium, bei fünf Patienten ein pT3a-Stadium, bei fünf Patienten ein pT3b-Stadium und bei zwei Patienten ein pT4-Stadium diagnostiziert.

Das präoperativ-sonografisch ermittelte Prostatavolumen betrug bei den nicht nachbestrahlten Patienten im Durchschnitt 19,8 ml und bei dem Vergleichskollektiv 21,5 ml.

Tabelle 6: Charakteristika der untersuchten Patienten

	Gruppe I	Gruppe II
Radiatio	Nein	Ja
Anzahl der Patienten	30	28
Alter (Mittelwert) (a)	51-74 (62,2)	51-79 (63,4)
Follow up (Monate)	21,5	23,2
Prostatavolumen, Median (ml)	21,5	19,8
TNM- Klassifikation:		
pT2a	10	1
pT2b	8	8
pT3a	5	13
pT3b	5	11
pT4	2	2
pN1/N2	5	
Grading:		
G1		
G2	20	13
G3	10	15

2.3 Urodynamische Messmethode und apparative Ausstattung

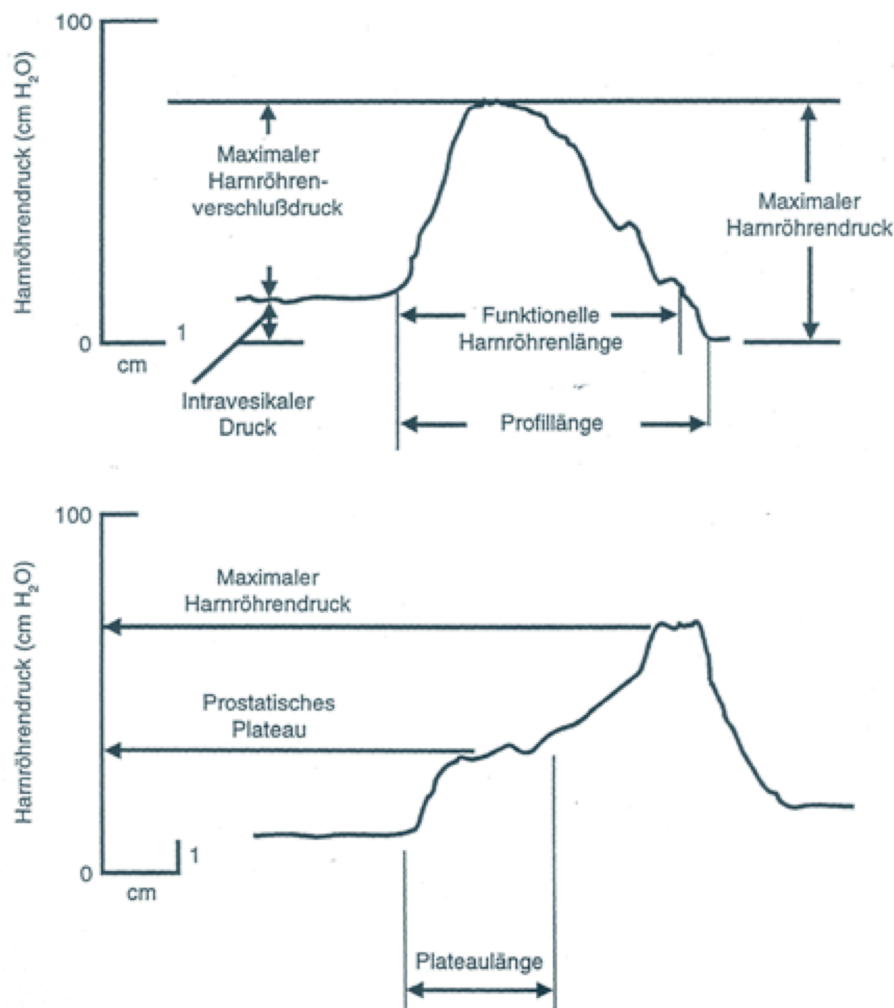


Abbildung 12: Urethradruckprofil

Die Messung des Urethradruckprofils (UDP) ist eine urodynamische Untersuchung, mit Hilfe derer quantitative Aussagen über den urethralen Druck getroffen werden können (z.B. Nachweis einer postoperativen Harnröhrenverschlusssuffizienz). Um den Uretherverschlussdruck zu erfassen, ist die simultane Aufzeichnung von Blasen- und Urethradruck erforderlich, da dieser sich aus der Differenz von Urethra- und Blasendruck ergibt (Abbildung 13). Zur kontinuierlichen Schreibung des Urethraprofiles kam ein Gerät zum maschinellen Katheterrückzug zur Anwendung, um eine Koordination von Rückzugsgeschwindigkeit und Registriereschwindigkeit zu ermöglichen und somit die funktionelle Urethralänge zu messen. Die UDP-Messung unserer Patienten wurde nach der Methode von Heidenreich/Beck durchgeführt (offene Messung unter Perfusion). Dabei handelt es sich um die

Perfusionsmanometrie mit einem dreilumigen 7-Charrière-Messkatheter (siehe Abbildung 14). Die Perfusion der Urethra erfolgte mit einer handelsüblichen pulsationsfreien Perfusionspumpe.

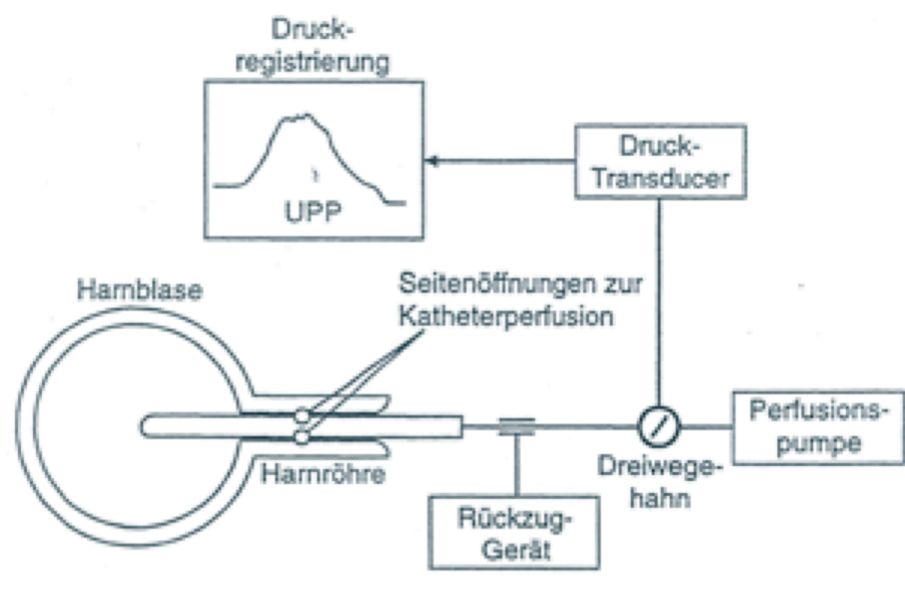


Abbildung 13: Perfusionskatheter

2.4 Messgrößen

Als Messgrößen wurden der intraurethrale Druck [cm H₂O] sowie die funktionelle Urethralänge [mm] bei gleichzeitiger Registrierung des intravesikalen Druckes und des errechneten maximalen Urethraverschlussdruckes [cm H₂O] erfasst.

2.5 Untersuchungsbedingungen

Während der Sphinkterometrie befanden sich die Patienten in liegender Position. Vor jeder Messung wurde ein Infektausschluss durchgeführt und nach vollständiger Entleerung der Blase über den Messkatheter eine Wassermenge von 100 ml aufgefüllt. Die Perfusorrate während der Messung lag bei 5 ml/min.

2.6 Statistischer Test

Die Beratung und die statistischen Auswertung erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Biomathematik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin Berlin.

Zur Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Proben durchgeführt. Der Mann-Whitney-Test („Mann-Whitney-U-Test" oder kurz „U-Test") ist ein parameterfreier, statistischer Test. Der U-Test ist ein Homogenitätstest. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen A und B (zum Beispiel eine unbeeinflusste und eine beeinflusste) zu derselben Grundgesamtheit gehören.

Es wurden die prä- und postoperativ gemessenen Urethroverschlussdrücke innerhalb eines Untersuchungsarmes gegenübergestellt und die asymptotische Signifikanz (p-Zahl) errechnet.

In einem weiteren Vergleich erfolgte die Gegenüberstellung der Urethroverschlussdrücke beider Untersuchungsarme. Hier wurde die asymptotische Signifikanz (p-Zahl) der präoperativen Werte aus beiden Patientenkollektiven ermittelt. In gleicher Weise wurde die asymptotische Signifikanz (p-Zahl) der postoperativ gemessenen Werte beider Patientenkollektive errechnet und verglichen. Die Signifikanzgrenze der Ergebnisse lag bei $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

28 Patienten wurden nach radikaler Prostatektomie einer adjuvanten Bestrahlung zugeführt. Davon benötigten 16 Patienten bei völliger Kontinenz keine Vorlagen, acht Patienten waren noch erstgradig und drei Patienten persistierend zweitgradig inkontinent. Lediglich bei einem Patienten lag eine Stressinkontinenz Grad 3 vor. Bei neun Patienten (75%) der postoperativ kontinenten Patienten war bereits bei Entlassung beziehungsweise innerhalb des ersten Monats eine vollständige Kontinenz erreicht, die durch die postoperative Radiotherapie nicht beeinflusst wurde. Der maximale Urethroverschlußdruck der Gruppe lag präoperativ im Durchschnitt bei 76,1 cm H₂O (64 - 134 cm H₂O) und postoperativ bei 68,8 cm H₂O (38 - 129 cm H₂O).

Dabei lagen die Werte bei den persistierend inkontinenten Patienten mit 38,45 cm H₂O und 84 cm H₂O postoperativ überwiegend niedriger als der Durchschnitt. Die postoperative funktionelle Urethralänge betrug hier durchschnittlich 25,6 mm (12 - 28 mm).

In dem Patientenkollektiv der 30 Patienten, die nach radikaler Prostatektomie nicht adjuvant nachbestrahlt wurden, berichteten 17 Patienten über vollständige Kontinenz, 11 Patienten gaben eine erst- und zwei Patienten eine höhergradige Inkontinenz an.

Auch bei dieser Gruppe bestand bei 11 Patienten (65 %) bereits bei Entlassung bzw. innerhalb eines Monats postoperativ und bei 13 Patienten (76,5 %) innerhalb von zwei Monaten vollständige Kontinenz. Der maximale Urethroverschlußdruck dieser Patienten lag hier präoperativ im Mittel bei 90,5 cm H₂O (29 - 181 cm H₂O), postoperativ bei 74,8 cm H₂O (20 - 126 cm H₂O). Auch hier bestätigte sich der Trend zu insgesamt niedrigen Werten bei persistierend inkontinenten Patienten mit einem maximalen Urethroverschlußdruck von im Mittel 67,2 cm H₂O postoperativ. Die postoperativ gemessene funktionelle Urethralänge betrug im Mittel 24,7 mm (12 - 35 mm).

In der Gegenüberstellung der Urethroverschlussdrücke innerhalb des Untersuchungsarmes der adjuvant bestrahlten Patienten konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,368$).

Tabelle 7: Nichtparametrische Tests: adjuvante Radiotherapie = ja

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
UDP POST-OP	Negative Ränge	15 ^a	16,17	242,50
- UDP PRÄ-OP	Positive Ränge	13 ^b	12,58	163,50
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	28		

a. UDP POST-OP < UDP PRÄ-OP

b. UDP POST-OP > UDP PRÄ-OP

c. UDP POST-OP = UDP PRÄ-OP

	UDP POST-OP- UDP PRÄ-OP
Z	-,900
asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,368

Die UDP-Drücke der post-OP untersuchten Patientengruppe, die keine adjuvante Behandlung erhalten hatte, wiesen im Gegensatz mit der adjuvant behandelten Patientengruppe signifikante Unterschiede auf ($p=0,038$).

Tabelle 8: Nichtparametrische Tests: adjuvante Radiotherapie = nein

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
UDP POST-OP	Negative Ränge	16 ^a	11,91	190,50
- UDP PRÄ-OP	Positive Ränge	6 ^b	10,42	62,50
	Bindungen	1 ^c		
	Gesamt	23		

a. UDP POST-OP < UDP PRÄ-OP

b. UDP POST-OP > UDP PRÄ-OP

c. UDP POST-OP = UDP PRÄ-OP

	UDP POST-OP- UDP PRÄ-OP
Z	-2,078
asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,038

Im Vergleich der präoperativ gemessenen UDP-Werte beider Gruppen untereinander beträgt die asymptotische Signifikanz $p=0,061$. In der Gegenüberstellung der postoperativ ermittelten Urethroverschlussdrücke beider Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen ($p=0,327$).

Tabelle 9: Nichtparametrische Tests: Mann-Whitney-Test

adjuvante Radiotherapie		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
UDP PRÄ- OP	ja	28	22,46	629,00
	nein	23	30,30	697,00
	Gesamt	51		
UDP POST- OP	ja	28	27,25	763,00
	nein	30	31,60	948,00
	Gesamt	58		

	UDP PRÄ- OP	UDP POST- OP
Mann-Whitney- U	223,000	357,000
Wilcoxon- W	629,000	763,000
Z	-1,875	-,981
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,061	,327

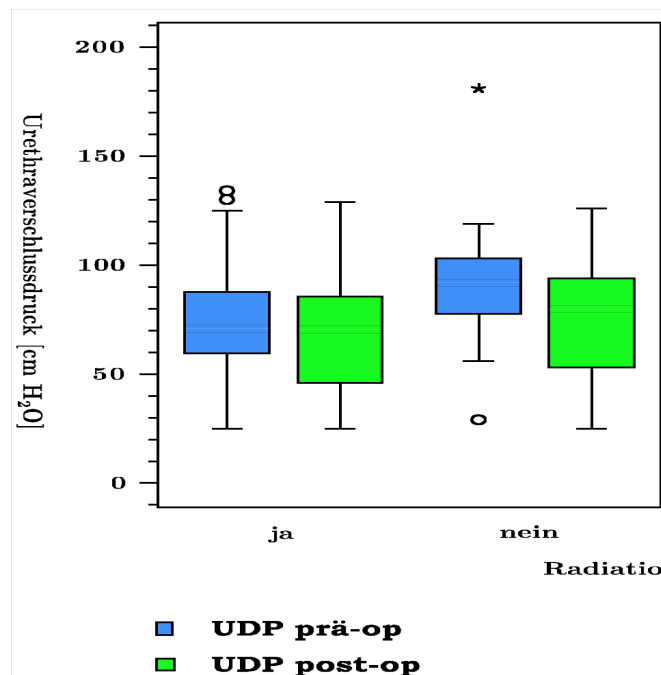
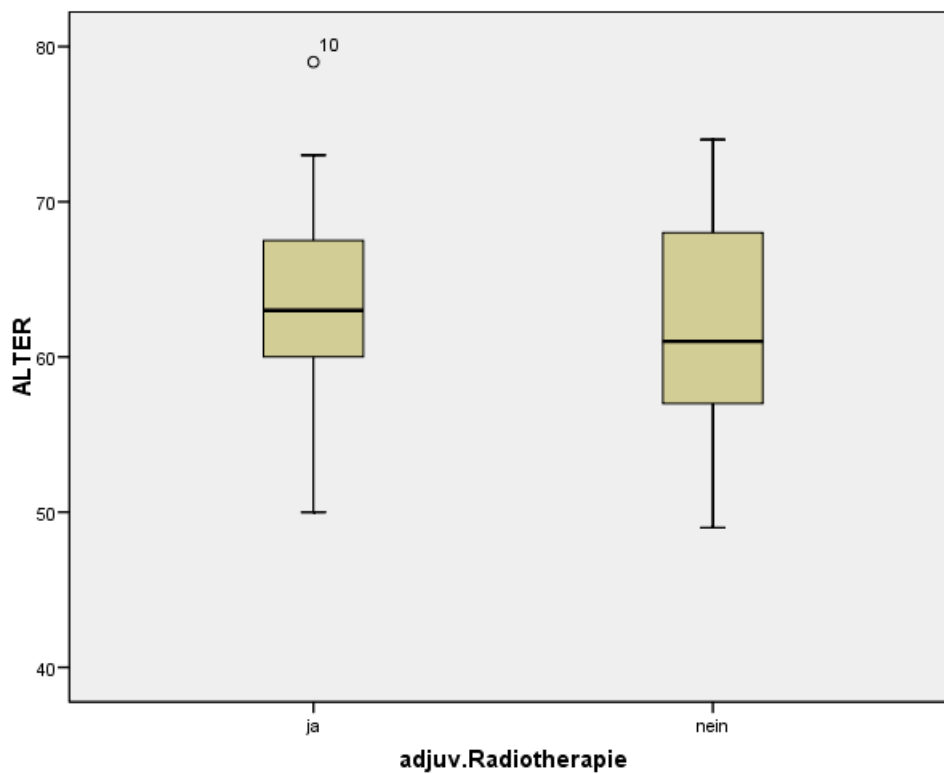


Abbildung 14: Vergleich der mittleren Urethroverschlussdrücke für Patienten mit bzw. ohne adjuvante Radiotherapie prä- und postoperativ

Tabelle 10: Auswertung der UDP post- und präoperativ (in cm H₂O)

	adjuvante Radiotherapie			
	ja		nein	
	UDP PRÄ- OP	UDP POST- OP	UDP PRÄ- OP	UDP POST- OP
Median	71	71	92	77
25. Perzentile	58	46	76	48
75. Perzentile	90	86	104	95
Minimum	25	25	29	20
Maximum	134	129	181	126
Mittelwert	76,11	67,79	90,57	74,80
Standardabweichung	29,73	26,28	29,97	29,72
Gültige N	N= 28	N= 28	N=23	N= 30

**Abbildung 15: Homogenität beider Vergleichsgruppen hinsichtlich des Alters**

4 Diskussion

Ziel einer adjuvanten Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie ist, die Häufigkeit eines Tumorprogresses bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom zu reduzieren. Dabei wird das Risiko einer Überbehandlung in Kauf genommen, da damit zu rechnen ist, dass ein Teil der adjuvant bestrahlten Patienten schon allein durch die Operation kurativ behandelt wurde.

Neben der Tumorkontrolle ist die Reduktion von Akut- und Spät komplikationen ein Primärziel der adjuvanten Radiotherapie. Die vorliegende Arbeit war Teil der Studie „Adjuvant radiotherapy versus wait and see“ (Arbeitsgemeinschaft Radio Onkologie 96 - 02 und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie AP 09/95). Dabei wurde untersucht, wie die adjuvante perkutane Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom die Kontinenz beeinflusst. Eingeschlossen wurden auch Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum und positivem Schnittrand (pT2, R1) sowie Patienten mit histologisch nachgewiesener Tumordinfiltration in die benachbarten Strukturen (pT4).

Es wurde eine Randomisation der Patienten in zwei Gruppen vorgenommen, wobei eine Gruppe mit 60 Gy adjuvant bestrahlt und die andere Gruppe ausschließlich nachbeobachtet wurde (wait and see). Bei beiden Patientengruppen wurde postoperativ, im Durchschnitt nach drei Monaten, ein Urethradruckprofil (UDP) ermittelt und im Rahmen eines Arzt-Patienten-Interviews der Kontinenzstatus erhoben.

In beiden Patientengruppen lagen von einigen, aber nicht von allen Patienten präoperative UDP-Messergebnisse vor. In der nicht mit einer adjuvanten Radiotherapie nachbehandelten Patientengruppe wurden bei 7 Patienten die präoperativen UDP – Werte nicht erfasst.

Insgesamt wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit 58 Patienten nachuntersucht. Von 28 adjuvant bestrahlten Patienten waren 16 vollständig kontinent, acht Patienten waren noch erstgradig inkontinent, bei drei Patienten bestand eine zweitgradige und bei einem Patienten eine drittgradige Inkontinenz.

In der behandelten Gruppe lag der präoperativ gemessene maximale Urethraverschlussdruck im Mittel bei 103 cm H₂O, der postoperativ gemessene Wert lag im Mittel bei 77,1 cm H₂O.

Demgegenüber waren von den 30 nicht bestrahlten Patienten 17 vollständig kontinent, 11 Patienten waren noch erst, ein Patient zweitgradig und ein Patient noch drittgradig inkontinent.

In dieser Gruppe lag der präoperativ gemessene maximale Urethraverschlussdruck im Mittel bei 90,5 cm H₂O, der postoperativ gemessene Wert betrug im Mittel 68,8 cm H₂O. Diese Ergebnisse

zeigen keine signifikanten Unterschiede des maximalen Urethroverschlussdruckes sowie der Kontinenz in der Gegenüberstellung beider Patientengruppen. Auffallend sind jedoch die niedrigeren postoperativ ermittelten Urethroverschlussdrücke der nicht adjuvant bestrahlten Patientengruppe im Vergleich zu denen der adjuvant nachbestrahlten Patienten. Die strahlenbedingte fibrotische Umwandlung des Gewebes im Bereich der Harnröhrenanastomose und eine damit einhergehende Veränderung der Elastizität des bestrahlten Gewebes könnten die höheren postoperativen Urethroverschlussdrücke der adjuvant bestrahlten Patientengruppe erklären.

Die Gruppe Hofmann / Gaensheimer [54] kam in einer nicht-randomisierten prospektiven Studie zu ähnlichen Aussagen. Hierbei wurde ein inhomogenes Patientenkollektiv von 36 Patienten nach radikaler Prostatektomie und positiven Tumorabsetzungsrandern mit einer mittleren Strahlendosis von 54 Gy bestrahlt. In dieser Untersuchung wurde keine urodynamische Messung durchgeführt, lediglich eine Evaluation hinsichtlich des Kontinenzgrades. Unter dieser Strahlendosis (54 Gy) wurde eine temporäre Inkontinenz innerhalb der ersten vier Monate nach der Bestrahlung beobachtet, die rückläufig war. Auch hier kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die perkutane Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie die Kontinenz nicht beeinflusst.

In einer weiteren randomisierten retrospektiven Studie von Petroski [55] wurde die Kontinenz nach radikaler Prostatektomie und Nachbestrahlung untersucht. Hier wurden zwei Patientenkollektive gegenübergestellt, wobei eine Gruppe adjuvant nachbehandelt wurde, die andere Gruppe wurde mit positiven Absetzungsrandern (R1- Resektion) einer Salvage-Bestrahlung zugeführt. Bei dieser Studie wurde der prä- und postoperative Urethroverschlussdruck nicht ermittelt. Angaben über die Bestrahlungsdosis lagen nicht vor. Es erfolgte eine Befragung der Patienten zur prä- und postoperativen Kontinenz und Inkontinenz. Hier berichteten die Patienten beider Gruppen über eine Verschlechterung der Kontinenz nach der Bestrahlung. Auffallend ist in dieser Studie der deutlich längere mittlere Beobachtungszeitraum, nämlich 60,2 Monate, als in unserer Studie.

In einer randomisierten Studie von Van Cangh [56] wurden 100 Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (N0, M0) radikal prostatektomiert wurden, untersucht. Davon wurden 48 Patienten adjuvant mit einer Dosis von 60 Gy zwischen der 12.- und der 16.-postoperativen Woche bestrahlt. 52 Patienten erhielten keine adjuvante Bestrahlung und wurden in einem Beobachtungsarm geführt. Der mittlere Follow-up lag bei 24 Monaten. Es erfolgte die Evaluation der Kontinenz im Rahmen eines Arzt-Patienten Interviews. Danach waren 77% der

postoperativ nachbestrahlten Gruppe und 83% der nicht nachbestrahlten Gruppe völlig kontinent. Auch in dieser Studie kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die adjuvante Radiotherapie die Kontinenz nicht wesentlich beeinflusst.

Studien mit vergleichbarem Studiendesign, bei denen das Urethradruckprofil als Parameter der Kontinenz herangezogen wurde, existieren derzeit nicht.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die adjuvante Radiotherapie mit 60 Gy innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 23 Monaten keinen Einfluss auf die Kontinenz hat.

5 Zusammenfassung

Die radikale Prostatektomie sowie die perkutane Radiotherapie sind bei dem organbegrenzt wachsenden Prostatakarzinom die derzeit unter kurativem Gesichtspunkt gängigen Therapien. Das präoperative Staging ist mit den derzeit zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln wie rektale Sonographie und CT in Hinblick auf die lokale Tumorausdehnung oft sehr ungenau zu erfassen. Daher wird bei dem präoperativen Staging die Tumorausdehnung oft unterschätzt. Unmittelbar postoperativ bei histologischem Nachweis einer pT3 (Kapselpenetration) und/oder R1 Situation (positiver Schnitttrand) und eines PSA- Wertes unterhalb der Nachweisgrenze ist das Vorhandensein eines Resttumors oder einer Lymphinvasion wahrscheinlich. In dieser Situation ist eine adjuvante Radiotherapie zur lokalen Tumorkontrolle (nach R1- Resektion) sowie zur Kontrolle des biochemischen Progresses erforderlich. Da auch im Falle eines histologisch gesicherten kapselüberschreitenden Tumorstadiums oft durch alleinige chirurgische Therapie eine kurative Behandlung erzielt wird, führt eine adjuvante Nachbestrahlung oft zu einer Überbehandlung. Aus diesem Grund müssen die Akut- und Spätfolgen der adjuvanten Radiotherapie so gering wie möglich sein.

In der vorliegenden Arbeit wird die Frage untersucht, ob eine adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Vorhandensein positiver Schnitttränder oder eines kapselüberschreitend wachsenden Tumors (pT3 oder R1-Situation) einen Einfluss auf die Kontinenz hat.

Dazu wurde bei einem randomisierten Kollektiv von 58 Patienten nach radikaler Prostatektomie das Urethradruckprofil gemessen sowie die Kontinenz im Rahmen eines Arzt- Patienten- Interviews evaluiert. 28 von 58 Patienten wurden in einem Untersuchungsarm lokal mit einer Strahlendosis von 60 Gy bestrahlt. Ein weiteres Patientenkollektiv von 30 Patienten wurde in einem Vergleichsarm nicht adjuvant bestrahlt. Der mittlere Beobachtungszeitraum beider Untersuchungsgruppen unterschied sich nicht (21,5 Monate bei den nicht bestrahlten und 23,2 Monate bei den bestrahlten Patienten). Der Vergleich der urodynamischen Messergebnisse und der Kontinenz beider Patientengruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Somit konnte auch hier gezeigt werden, dass die adjuvante Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie die Kontinenz nicht negativ beeinflusst.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Batzler W, Giersiepen K, Hentschel S, et al. Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends. Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin; 2008:70-74.
- 2 Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
- 3 Graefen M. Prostatakarzinom. Springer Lexikon Diagnose und Therapie. Springer Berlin Heidelberg 2006;1307-1316.
- 4 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 54: 8-29.
- 5 Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
- 6 Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995 141(8): 732 to 740
- 7 Lynch HT, Larsen A, Magnuson CW, et al. Prostate carcinoma and multiple primary malignancies: Study of a Family and 109 Consecutive Prostate Cancer Patients. *Cancer* 1966;19:1891-7.
- 8 Woolf CM. An investigation of the familiar aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* (13) 1960;13:744.
- 9 Carter BS, Ewing CM, Ward WS, et al. Allelic loss of chromosomes 16q and 10q in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:8751-5.
- 10 Sandberg AA. Cancer cytogenics for clinicians. *CA Cancer J Clin* 1994;44:136-59.
- 11 McNeal JE. The Prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J Urol* 1972;107:1008-16.
- 12 Tanagho EA, McAninch JW. *Smith's general urology*. Appleton and lange; 1988: 11.
- 13 Jonas U, Höfner K, Heidler H. *Urodynamik*. Georg Thieme Verlag Stuttgart; 1998:34.
- 14 Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992;70:235-53.
- 15 Johnson DE, von Eschenbach AC. Prostatic-arcinoma : a trilogy of clinical expressions. *South Med J* 1980;73:1304-7.
- 16 Huland H. *Urologie*. Springer Verlag Berlin; 1997:241.
- 17 Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis JrCJ. Malignant change in hyperplastic prostate glands: The AFIP experience. *Urology* 1989;34 (6 Suppl):49-51.
- 18 Epstein JI, Cho KR, Quinn BD. Relationship of severe dysplasia to stage A (Incidental) adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;65:2321-7.

- 19 Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987;59:788-94.
- 20 Bostwick DG, Murphy G. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia: The most likely precursor of prostate cancer. *Cancer* 1995;75:1823-36.
- 21 Dhom G. Pathologie des Prostata-Carcinoms. *Verh Dtsch Ges Urol* 1981;32:9-16.
- 22 Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-8.
- 23 Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage, Springer Verlag; 2005:283-291.
- 24 Alken CE. Frühdiagnose und Therapie des Prostatakarzinoms in Frage gestellt. *Dtsch. Ärzteblatt* 1979;11:702-6.
- 25 Arndt B, Kwiatkowski M, Recker F. Stand der Prostatakarzinomvorsorge. *Urologe A* 2008;47:969-74.
- 26 Steuber T, Graefen M, Huland H. Einfluss der PSA-Bestimmung auf Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms – eine aktuelle Standartbestimmung. *Blickpunkt der Mann* 2006; 4 (3):20
- 27 Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45:70-4.
- 28 Rübber H. *Uroonkologie*. Springer Medizinverlag Heidelberg; 2007:416.
- 29 Hammerer P, Luboldt HJ, Fichtner J, et al. Abklärung suspekter Befunde durch Biopsie. Folgeuntersuchungen bei negativer Biopsie. Leitlinien der Deutschen Urologen. AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 043/036 2002;33-6.
- 30 Hilz H. Molekulare Formel des PSA und ihre klinische Signifikanz. *Urologe A* 1995;34:275-82.
- 31 Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, et al. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1993;20:627-36.
- 32 Börgemann C, Rübber H. Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl* 2006; 103:A2399.
- 33 Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. Use of transrectal ultrasound in diagnosis , guidet biopsy, staging and screening of prostate cancer. *Urology* 1989;33 (6 Suppl):7-12.
- 34 Gustafsson O, Norming U, Almgard LE, et al. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. *J Urol* 1992 Dec;148:1827-31.
- 35 Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the american cancer society national prostate cancer detection project. *Cancer* 1996 Jan 1;77:150-9.

-
- 36 Ackermann R, Altwein JE, Faul P. Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms. Springer Verlag Berlin; 1991: 206.
 - 37 Engelstein D, Mukamel E, Cytron S, et al. A Comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer. *Br J Urol* 1994;74:210-3.
 - 38 Narayan P, Jajodia P, Stein R. Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: superior accuracy to fine needle aspiration. *J Urol* 1991;145:795-7.
 - 39 Keetch DW, Catalona WJ, Smits DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-4.
 - 41 Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546-51.
 - 42 Klatter T, Klatter D, Böhm M, et al. Die Skelettszintigraphie beim neu diagnostizierten Prostatakarzinom. *Der Urologe A* 2006;45:1293-1299.
 - 43 Hammerer P, Huland H. Nervenschonende radikale Prostatektomie erhält die Potenz. *Journal Onkologie. Zeitschrift Online-Ausgabe* 02-02.
 - 44 Wirth M, Hakenberg O, Fröhner M. Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. (Tab.21.27, Inzidenz von Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie: durch Operateure berichtete Daten, Literaturübersicht) *Uroonkologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg*; 2007:433.
 - 45 Jocham D, Miller K. *Praxis der Urologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart- New York*; 2002:146.
 - 46 Reiner WG, Scott WW, Eggleston JC. Long-term survival after hormonal therapy for stage D Prostatic Cancer. *J Urol* 1979;122:183-4.
 - 47 Lohr F, Wenz F. *Strahlentherapie kompakt. Urban und Fischer Verlag bei Elsevier*; 2003:142.
 - 48 Kim RY, Brascho DJ, Wilson EE. Use of ultrasound scan in prostatic I-125 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:1971-3.
 - 49 Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds /external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
 - 50 DEGRO e. V. R 14: Radiotherapie des Prostatakarzinoms, Leitlinien der Radiologie. DGMP; 1998. Report No.: 11.
 - 51 Wiegel T, Bottke D, Willich N, et al. Adjuvante Strahlentherapie vs. „wait and see“ bei Patienten mit pT3 Karzinom nach radikaler Prostatektomie. Randomisierte Phase III Studie (ARO 96-02 / AUO AP 09 / 05) 1995.

-
- 52 Thüroff JW, Wienhold D. Urologische Differentialdiagnose. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York; 1995: 346.
 - 53 Wettauer U, Rutishauser G, Sommerkamp H. Urologie. de Gruyter Verlag Berlin; 1995: 272.
 - 54 Hofmann T, Gaensheimer S, Buchner A, et al. An unrandomized prospective comparison of urinary continence, bowel symptoms and the need for further procedures in atients with and with no adjuvant radiation after radical prostatectomy. BJU 2003;92:360-4.
 - 55 Petroski RA, Warlick WB, Herring J, et al. External beam radiation therapy after radical prostatectomy: efficacy and impact on urinary continence. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004;7:170-7.
 - 56 Van Cangh PJ, Richard F, Castille Y, et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontineene after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. J Urol 1998;159:164-6.

Curriculum vitae

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht“

Danksagung

An dieser Stelle darf ich Herr PD Dr. med. Bernd Straub für die freundliche und geduldige Betreuung während der Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Für die liebevolle Unterstützung gilt mein besonderer Dank meiner Freundin Barbara Kallerhoff.

Erklärung

Ich, Heinz-Jürgen Uhlig, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: "Einfluß der adjuvanten Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom auf die Kontinenz." selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Salzburg, den 13. Mai 2009

Heinz-Jürgen Uhlig