

1. Vorbemerkungen

Die Ergebnisse dieser kumulativen Habilitationsschrift basieren auf Untersuchungen, die ich an der Klinik für Urologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (Direktor: Prof. Dr. med. S.A. Loening) in Berlin und am Department of Pathology and Laboratory Medicine des Mount Sinai Hospitals in Toronto, Kanada (Direktor: Prof. Dr. E.P. Diamandis) gemeinsam mit Doktoranden, Mitarbeitern und Postdoktoranden durchgeführt habe. An den Untersuchungen waren insgesamt fünf Doktoranden beteiligt, von denen zum gegenwärtigen Zeitpunkt drei die Dissertation erfolgreich abgeschlossen haben. Weiterhin arbeiteten an den Untersuchungen technische Mitarbeiter des Mount Sinai Hospitals und der Forschungsabteilung der Klinik für Urologie mit. Im Mittelpunkt meiner Forschungstätigkeit steht die Validierung von neuen Biomarkern zur Erkennung des Prostatakarzinoms (PCa) mit dem Schwerpunkt der Anwendung von artifiziellen neuronalen Netzwerken (ANN).

Die hier vorgestellten Ergebnisse wurden in den letzten Jahren in *peer reviewed* Zeitschriften publiziert und auf nationalen und internationalen Kongressen vorgetragen. Auf Grund der Publikationstätigkeit auf dem Gebiet des Tumormarkers prostataspezifisches Antigen (PSA) und der Nutzung von ANN wurde ich von Herausgebern mehrerer Bücher und Zeitschriften gebeten, Übersichtsartikel zu den Thematiken PSA oder ANN zu erarbeiten. Diesem Wunsch bin ich gern nachgekommen. Zwei dieser Arbeiten wurden in diese Habilitationsschrift eingefügt.

Ich habe mich entschieden, 11 von mir als Erstautor verantwortete Originalarbeiten und zwei Übersichtsarbeiten (im Text als **Artikel Nr. E1-E13** markiert) zu den Themen PSA und andere Marker des PCa sowie ANN in diese Habilitationsschrift aufzunehmen. 11 dieser Arbeiten publizierte ich in den Jahren 1996 bis 2005. Die beiden anderen Arbeiten befinden sich im Druck. Die erste Publikation entstand dabei bereits im Rahmen meiner Dissertation von 1995-1998. In die kumulative Habilitationsschrift fließen außerdem die Ergebnisse und Meinungen ein, die ich als Erstautor in weiteren 2 Übersichtsartikeln, 2 Buchbeiträgen und 6 „Briefen an den Herausgeber“ verschiedener Zeitschriften zusammengestellt habe. In weiteren 42 Arbeiten zu dieser Thematik bin ich Ko- oder Erstautor. Da diese Arbeiten stets eine enge Kooperation zwischen mehreren Wissenschaftlern erfordert haben, ist zur Darstellung der Gesamtproblematik des von mir gewählten Themas auch der Einbezug von Ergebnissen aus diesen Untersuchungen gerechtfertigt. Im eigenen Literaturverzeichnis 7.2 (ab Seite 35) habe ich deshalb zur besseren Übersicht diese Arbeiten hinsichtlich Erstautorenschaft bzw. Koautorenschaft erneut aufgelistet. Um diese 65 Veröffentlichungen von den 23 weiteren Arbeiten in meiner Gesamtpublikationsliste zu zum Teil anderen wissenschaftlichen Themen besser abgrenzen zu können, sind die nicht in der Habilitationsschrift zitierten Arbeiten *kursiv* aufgelistet. Somit werden insgesamt 65 Arbeiten, an denen ich als Erst- oder Koautor beteiligt war, in der Habilitationsschrift in den Kapiteln 3. „Prostataspezifisches Antigen (PSA)“ und 4. „Artifizielle neuronale Netzwerke und neue Serummarker für das PCa“ sowie 5. „Neue Tumormarker des PCa im Gewebe“ zusammengefasst. Diese Kapitel bestehen jeweils aus einem einleitenden Abschnitt und

einer Beschreibung der eigenen Publikationen. In der Einleitung der jeweiligen Kapitel werden die Grundlagen und der aktuelle Kenntnisstand kurz dargestellt. Dabei wird nur auf die wesentlichen Veröffentlichungen ab 1979 Bezug genommen. Im Anschluss an die Einleitung erfolgt die Darlegung der Ergebnisse von eigenen Arbeiten als Erstautor oder Koautor einschließlich der Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf Literaturdaten. Die entsprechenden Literaturangaben erfolgen im Kapitel 7.1 (ab Seite 28).

Bewusst habe ich darauf verzichtet, Grundlagen, Methodik und Diskussion der Einzelergebnisse detailliert darzustellen. Dazu möchte ich auf die entsprechenden Publikationen verweisen. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse lediglich skizziert. Besonderer Wert wird aber auf die entscheidenden Aussagen gelegt, die ich der Übersichtlichkeit wegen in den Einzelkapiteln diskutiert habe. Um Wiederholungen zu vermeiden, habe ich von einer separaten zusammenfassenden Diskussion abgesehen. Die wichtigsten Aspekte meiner Untersuchungen habe ich mit einem Ausblick für zukünftige Aufgabenstellungen in der abschließenden Zusammenfassung verbunden.

2. Einleitung und Zielstellung

Das PCa weist seit einigen Jahren die höchste Rate an Neuerkrankungen pro Jahr in der westlichen Welt auf. So werden für 2005 in den USA 232090 Neuerkrankungen (33% aller neuentdeckten Karzinome) bei einer Mortalitätsrate von 30350 Personen (10% aller tumorbedingten Todesfälle) vorhergesagt [1]. In Deutschland steigen Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung derzeit sogar weiterhin an. Eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung ist notwendig, um bei lokal begrenztem PCa mittels radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie eine kurative Therapie einzuleiten. Dabei ist das PSA für die frühzeitige Entdeckung der wichtigste Serummarker [2]. Erhöhte Werte des PSA im Serum und ein auffälliger Prostataastbefund sind mögliche Zeichen eines PCa und bedürfen der weiteren diagnostischen Abklärung. Die endgültige Diagnose kann nur anhand der histologischen Untersuchung einer bioptisch gewonnenen Gewebeprobe erfolgen. Da gutartige Prostataerkrankungen ebenfalls PSA-Erhöhungen hervorrufen, wird bei ca. 60-80% aller durchgeführten Prostatastanzbiopsien kein Karzinom nachgewiesen. Eine hohe Anzahl von Biopsien sind demnach unnötig [2]. Es entstehen dadurch enorme Kosten. Außerdem bedeutet eine Biopsie für den Patienten eine erhebliche Belastung. Die Zielstellung meiner Forschungstätigkeit war und ist es deshalb, Selektionskriterien auf der Basis nichtinvasiver Verfahren zu entwickeln und zu verbessern, um diese sogenannten unnötigen Biopsien zu reduzieren, ohne die Diagnostik hinsichtlich ihrer Sicherheit zu beeinträchtigen.

Diese Habilitationsschrift bezieht sich auf die Bewertung neuer Serumentumormarker und deren Einsatz in verschiedenen Klassifikationsmodellen zur verbesserten PCa-Diagnostik sowie auf die Erkennung und Beschreibung neuer Marker des PCa auf RNA-Ebene.

Dabei beinhaltet der erste von drei Forschungsschwerpunkten die Suche und Evaluierung neuer Serumparameter zur verbesserten Detektion des PCa. Mit dem seit Mitte der 90er Jahre messbaren freien PSA und dem dann gebildeten Quotienten zum Gesamt-PSA, dem prozentualen freien PSA