

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

(%fPSA), konnte die diagnostische Spezifität um ca. 20-25% im Vergleich zur Gesamt-PSA-Messung verbessert werden. Im folgenden Kapitel 3. „Prostata-spezifisches Antigen (PSA)“ werden neben den relevanten Arbeiten zum %fPSA die eigenen Studien v.a. zu den klinischen Einflussfaktoren und zur Bewertung des %fPSA sowie zur Elimination des PSA und seiner molekularen Formen aufgezeigt.

Der zweite Schwerpunkt meiner Forschungstätigkeit ergibt sich aus der gemeinsam mit Dr. Cammann aus dem Institut für Medizinische Biometrie (Charité Campus Mitte) entwickelten Klassifikationsmethode, die neben dem PSA und dem neuen Marker %fPSA zusätzliche Einflussfaktoren des %fPSA wie das Alter und das Prostata-volumen berücksichtigt. Der Aufbau der ANN und deren Etablierung im klinischen Alltag sowie die Erprobung neuer Serummarker innerhalb der ANN zur weiteren Spezifitätsverbesserung gegenüber dem %fPSA wird im Kapitel 4. „Artifizielle neuronale Netzwerke und neue Serummarker für das PCa“ neben einleitenden Bemerkungen zum ANN erläutert und bewertet.

Der dritte Schwerpunkt bezieht sich auf die Detektion neuer Tumormarker des PCa im Gewebe. Generell ist bei der Entwicklung von potentiellen Tumormarkern zunächst deren Analyse auf RNA-Ebene zum Nachweis einer unterschiedlichen Expression im Tumor- und Normalgewebe sinnvoll. Daraufhin können dann für eine möglicherweise spätere praktische Nutzung die entsprechenden Proteine ausgewählt werden. Im Kapitel 5. „Neue Tumormarker des PCa im Gewebe“ sind neben einer Einführung zur Methodik der quantitativen Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion unter Nutzung des LightCycler-Systems die eigenen Ergebnisse mit neuen potentiellen Tumormarkern im Prostata-gewebe wie z.B. dem Hepsin beschrieben.