

**Aus der  
Universitätsklinik für Urologie Tübingen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Stenzl**

**Lebensqualität nach radikaler Prostatovesikulektomie  
in Abhängigkeit vom intraoperativen Erhalt  
des Gefäß-Nerven-Bündels**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Michaela Mack  
aus  
Stuttgart  
2009**

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenriet

1. Berichterstatter: Professor Dr. K.-D. Sievert

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Habscheid

In Liebe meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>Verwendete Abkürzungen .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>4</b>
2.1	Das Prostatakarzinom .....	4
2.1.1	Epidemiologie .....	4
2.1.2	Ätiologie .....	5
2.1.3	Pathologie .....	7
2.1.4	Therapieoptionen .....	13
2.1.5	Nachsorge .....	16
2.1.6	Prognose .....	18
2.2	Radikale Prostatovesikulektomie .....	19
2.3	Postoperative Lebensqualität .....	21
2.4	Fragestellung .....	26
2.4.1	Präoperative Parameter .....	26
2.4.2	Perioperative Parameter .....	26
2.4.3	Fragebogen: EORTC QLQ-C30 und EORTC PR-25 .....	27
<b>3</b>	<b>Patienten, Material und Methodik .....</b>	<b>28</b>
3.1	Studiendesign .....	28
3.2	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien .....	29
3.3	Patientengut .....	29
3.4	Fragebögen .....	29
3.5	Auswertungsmodus .....	33
3.5.1	Hypothesenaufstellung .....	33
3.5.2	Kontingenztafel .....	34
3.5.3	Varianzanalyse .....	36
3.6	Datenschutz .....	36
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
4.1	Anzahl der ausgewerteten Patienten .....	38
4.2	Patienten .....	38
4.2.1	Operationszahlen der Jahre 2001 bis 2004 .....	38
4.2.2	Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten .....	39
4.3	Präoperative Parameter .....	39
4.3.1	Altersverteilung .....	39

4.3.2	Präoperative PSA-Werte .....	42
4.4	Perioperative Parameter .....	42
4.4.1	Operationsdauer .....	42
4.4.2	Tumorstadium .....	44
4.4.3	Gleason-Score .....	46
4.5	EORTC QLQ-C30 .....	46
4.5.1	Globale Lebensqualität .....	47
4.5.2	Körperliches Wohlbefinden .....	48
4.5.3	Rollenfunktion .....	49
4.6	EORTC PR25.....	50
4.6.1	Miktion.....	50
4.6.2	Unwillkürlicher Harnverlust.....	52
4.6.3	Sexuelle Aktivität.....	53
4.6.4	Potenz.....	55
4.6.5	Sexuelle Funktion.....	56
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>58</b>
5.1	Methodendiskussion.....	58
5.2	Präoperative und perioperative Parameter.....	59
5.3	Lebensqualität.....	64
5.4	EORTC QLQ-C30 .....	66
5.5	EORTC PR25.....	70
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungen und Tabellen .....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>95</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>96</b>

# 1 Verwendete Abkürzungen

AK	Arbeitskreis
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DRU	digital rektale Untersuchung
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HDL	High Density Lipoprotein
IGF 1	Insulin Like Growth Factor 1
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union international contre le cancer
WHO	World Health Organisation

## **2 Einleitung**

### **2.1 Das Prostatakarzinom**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Das Prostatakarzinom (PCa) steht weltweit an vierter Stelle der Krebsursachen beim Mann. Die Inzidenz- und Mortalitätsraten variieren jedoch zwischen den einzelnen Ethnitäten und Kontinenten sehr stark. In westlichen Ländern sind Inzidenz und Mortalität jeweils im Vergleich zu Entwicklungsländern höher [1]. Neben großen Unterschieden in Europa, haben im Vergleich zu südlichen Ländern Europas die skandinavische Länder eine höhere Inzidenz und Mortalität. In Norwegen ist die Mortalitätsrate zwei Mal so hoch wie in Spanien [2].

Das Prostatakarzinom ist bei Männern der häufigste bösartige Tumor in der Bundesrepublik Deutschland. Pro Jahr werden ca. 48.000 Neuerkrankungen und 12.000 Todesfälle registriert [3]. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland lag nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts im Jahr 2002 bei ca. 48.642 [4].

Das Prostatakarzinom betrifft in der Regel den älteren Mann. Das Durchschnittsalter, liegt bei Diagnosestellung bei 72 Jahren, wobei mehr als 75% über 65 Jahre alt sind [1].

Durch die Entdeckung und Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) stieg die Inzidenz lokalisierter Prostatakarzinome [5] bzw. nahm die Inzidenz metastasierten Erkrankungen ab [6]. Das PSA ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 30.000 Dalton, welches ausschließlich im Prostatagewebe gebildet wird. Es dient der Verflüssigung des Samens. Es wird im Serum mit Hilfe von Enzymimmuno- und Radioassay nachgewiesen werden. Der Serum-PSA-Wert kann bei einem Karzinom, einer benignen Prostatahyperplasie, einer Entzündung oder aufgrund einer rektalen Manipulation erhöht sein [7].

Die Diagnose loko-regionärer Prostatakarzinome nahm jährlich um 18,7% von 80/100.000 in der weißen Bevölkerung in den Jahren 1988 bis 1992 zu. Ab dem Jahr 1992 sank die Anzahl der lokoregionären Prostatakarzinome um ca. 9,8% jährlich [8]. Demgegenüber sank die Rate (11/100.000) der diagnostizierten metastasierten Prostatakarzinome in den Jahren 1988 bis 1992 jährlich um lediglich 1,3%, jedoch von 1992 bis 1995 um 17,9% jährlich. Im Einklang mit der verbesserten Diagnostik

der organbegrenzten Prostatakarzinome nahm der Prozentsatz radikal prostatektomierter Patienten von 7% im Jahr 1983 auf 32% im Jahr 1992 zu [8].

Die alterstandardisierte Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms liegt laut Robert-Koch-Institut im Jahre 2003 bei 24,0/100.000 (Europabevölkerung) [4].

Das statistische Bundesamt registriert im Jahr 2003 11.510 Todesfälle, welche an einem Prostatakarzinom verstorben waren. Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes, jedoch nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache.

Die seit Ende der 90iger Jahre beobachtete Rückläufigkeit der Mortalitätsrate führen Horninger et al. auf verbesserte Screening-Methoden und Therapieverfahren zurück [9]. Schröder et al. postulieren im November 2007, dass bis heute trotz Screening-Methoden keine signifikante Senkung der Mortalität beobachtet werden kann [10]. In Finnland und Norwegen gingen von 1998 bis 2004 die Mortalitätsraten jährlich um lediglich 1,9% beziehungsweise 1,8% zurück. In derselben Zeitspanne blieben die Mortalitätsraten in Island und Schweden gleich, in Dänemark nahmen sie weiter zu [5]. Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie aus den USA deuten einen möglichen Vorteil des PSA-Screening und der DRU im Hinblick auf die Mortalität an [11].

## **2.1.2 Ätiologie**

Die Ursachen für das PCa sind weitgehend ungeklärt. Als mögliche Risikofaktoren werden eine positive Familienanamnese, genetische und hormonelle Faktoren, das Alter, ethnische Zugehörigkeit, Umweltfaktoren und die Ernährung diskutiert.

Mehr als 90% aller Prostatakarzinome entstehen sporadisch. Wohingegen eine genetische Ursachen bei ca. 10% der Erkrankungen diskutiert wird [12].

### **2.1.2.1 Familiäre Häufung**

Männer mit einem Prostatakarzinom vor dem 55. Lebensjahr haben in 30-40% eine familiäre Vorbelastung, insgesamt liegt der Anteil des familiären Prostatakarzinoms bei 10%. Als Mechanismus kommen mehrere dominant vererbte Gene in Betracht. Männer mit erstgradigen Verwandten mit Prostatakarzinom haben ein doppeltes Risiko daran zu erkranken. Bei mehreren erkrankten erstgradigen Verwandten steigt das Risiko auf das 5 bis 11fache [13].

### **2.1.2.2 Hormone und Genetik**

Androgene stimulieren das Wachstum der Prostatakarzinomzelle. Testosteron gilt nicht als präkanzerogen, sondern als Tumorpromoter bei wachsenden Tumoren.

Shaneyfelt et al. kommen in ihrer Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass eine Testosteronkonzentration in der obersten Quartile das Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln um das 2,34-fache erhöht [14]. Genetische Polymorphismen des Androgenrezeptors erhöhen das Erkrankungsrisiko [15], [16].

### **2.1.2.3 Ethnik**

Ethnische Zugehörigkeit stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms dar. Männer afrikanischen Ursprungs erkranken häufiger als Weiße oder Asiaten. In Ostasien sind Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms im Vergleich zu Europa und Nordamerika niedriger. Die Zahlen lassen sich durch unterschiedliche Ernährung und Lebensführung, sowie genetische Faktoren teilweise erklären. Die genetische Prädisposition für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms der Schwarzafrikaner wird auf Grund der vergleichbaren Inzidenzen des Prostatakarzinoms bei Nigerianern und Amerikanern afrikanischen Ursprungs unterstützt [17].

### **2.1.2.4 Alter**

Die Wahrscheinlichkeit an Prostatakarzinom zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter und stellt somit den Risikofaktor mit der größten Bedeutung für die Erkrankung dar. Über Die histologisch latente Form des Prostatakarzinoms kann bei nahezu 30% aller Männer über 50 Jahren gefunden werden. Zwischen 60-70% aller Patienten, die älter als 80 Jahre sind haben ein klinisch relevantes Prostatakarzinom [1].

### **2.1.2.5 Umweltfaktoren**

Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken wird nicht nur durch genetische Faktoren, sondern auch durch Umweltfaktoren bedingt. Die Rolle der Umweltfaktoren wird durch Studien, die Inzidenzen von Immigranten untersuchen belegt [18], [19].

### 2.1.2.6 Ernährung

Protektive Faktoren sind nach dem heutigen Stand der Wissenschaft Lykopen [20], [21] Vitamin E [22], Isoflavone, Lignane, Selen [23] [24], vegetarische Ernährung, sportliche Aktivität,  $\beta$ -Carotin haltiges Obst und Gemüse.

Das in Tomaten, Papayas, Grapefruits und Wassermelonen enthaltenen Lykopen gehört zu der Familie der Carotinoide. Es ist ein Antioxidanz und erfüllt somit die Funktion eines Radikalfängers, indem es oxidierte zellschädigende Stoffe abfängt. Neben der antioxidativen Wirkung wird die IGF1-Synthesenhemmung vermutet [25].

### 2.1.3 Pathologie

Die Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und die daraus resultierende Möglichkeit der Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms war eine Revolution. Als Screening-Untersuchung entspricht dieses einer IGeL-Leistung. Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) können Ärzte ihren gesetzlich versicherten Patienten gegen Selbstzahlung anbieten. Mit diesem Blutdiagnostischen-Tool kam es zum Inzidenz-Anstieg wodurch das Prostatakarzinom in einem früheren Stadium seiner Progredienz erkannt [6], die Aktivität des Tumors beurteilt und rechtzeitig eine kurative Therapie angestrebt werden kann [8].

Der Prozentsatz organbegrenzter Tumoren bei Diagnosestellung erhöhte sich nach der Einführung des PSA-Tests von 40% auf 75%. Gleichzeitig sinken die Zahlen der positiven Absetzungsränder von 30% auf 14%, die der Samenblaseninfiltration von 18% auf 5%.

Die Serumwerte des PSA werden wie folgt eingeteilt:

Bereich	Serumwert PSA
Normwert	bis 4 ng/ml
Graubereich	4 – 10 ng/ml
Abklärungsbedürftig	> 10 ng/ml

**Tabelle 1:** Serumwerte des prostata-spezifischen Antigens = PSA

Bei Männern unter 60 Jahren sollte der Referenz-Cut-off-Wert zur Entscheidungsfindung, ob eine Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte oder nicht auf 2 ng/ml nach unten korrigiert werden [26].

Der PSA-Wert zeichnet sich im Bereich von > 10 ng/ml durch eine hohe Sensitivität von ca. 70% und einer Spezifität von ca. 80% aus.

Bei der Bestimmung des PSA-Wertes muss jedoch beachtet werden, dass das PSA ein organspezifischer und kein karzinomspezifischer Marker ist. Der PSA-Wert steigt aufgrund verschiedener Ursachen an. Beispiele hierfür sind ein Karzinom, eine benigne Prostatahyperplasie, eine Entzündung oder eine transurethralen sowie rektale Manipulation.

Verminderte Androgenaktivität oder Finasteride, 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer senken den PSA-Wert.

Als Voraussetzung zur adäquaten Beurteilung des PSA-Wertes wurden spezifische Werte festgelegt. Weiterhin müssen um den PSA-Verlauf adäquat beurteilen zu können die gleichen Essays zur Bestimmung verwendet werden. Unterschiedliche Testverfahren weisen zueinander nicht zu tolerierende Schwankungsbereiten auf, die sich an einander abgleichen lassen und somit keine korrekte Interpretation zulassen.

Die PSA<sub>v</sub> (v = velocity, dt.: Geschwindigkeit) gibt die Geschwindigkeit der PSA-Erhöhung in Abhängigkeit von der Zeit an. Er gilt als dynamischer Parameter und wird zur Beurteilung und zum Ausschluss der Differentialdiagnosen des Prostatakarzinoms betrachtet. Der Referenz-Cut-Off-Wert zur Durchführung einer Stanzbiopsie sollte bei Männern unter 60 Jahren auf 0,4 ng/ml/Jahr nach unten korrigiert werden [26].

Autoren konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen den gemessenen PSA-Werten und der PSA<sub>v</sub> pro Jahr feststellen [27]:

Gesamt PSA-Wert	PSA <sub>v</sub> -Wert > 2 ng/ml
< 2,5 ng/ml	1%
2,6 – 4,0 ng/ml	14%
4,1 – 10 ng/ml	31%
> 10 ng/ml	74%

**Tabelle 2:** Verhältnis Gesamt-PSA-Wert und PSA-Velocity > 2 ng/ml [27]

Ein erheblicher Nachteil der Bestimmung der Anstiegsgeschwindigkeit ist der relativ lange Zeitraum von zwei bis drei Jahren der benötigt wird um eine differentialdiagnostische Aussage machen zu können, siehe Tabelle 2.

Die  $PSA_d$  (d = densitiy, dt.: Dichte) wird aus dem Quotient PSA-Wert/ Prostatagröße ermittelt. Das Prostatavolumen wird mit Hilfe des TRUS bestimmt.

Die Aussagekraft des alterspezifischen PSA-Wertes wird heute noch kontrovers diskutiert. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass der PSA-Wert mit zunehmendem Alter und zunehmender BPH steigt [28], [29], [30]. Die Folgerung daraus ergibt, dass sich karzinomverdächtige Werte im Alter nach oben verschieben. Derzeit gibt es jedoch noch keinen Konsens den alterspezifischen Wert als allgemeingültigen Aussagewert anzuerkennen.

Das f-PSA (f = freies) wird bestimmt um die Aussagekraft des PSA-Wertes zu verbessern und um eine Differenzierung zwischen den einzelnen PSA-Serum-Bestandteilen treffen zu können. Die Bestandteile im Serum sind das freie PSA mit einem Anteil von ungefähr 10-40% und das komplexe PSA von ungefähr 60-90%.

Ist der Quotient aus f-PSA und t-PSA (Gesamt-PSA) kleiner als 15% des t-PSA, wird gegenwärtig davon ausgegangen, dass ein Prostatakarzinom vorliegt.

Liegt der Quotient f-PSA/t-PSA > 17% besteht eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 90% für eine BPH.

Ist der Quotient < 17%, so beträgt die Sensitivität 60% und die Spezifität 90% für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms.

Eine Gesamt-PSA-Konzentration von mehr als 10 ng/ml gilt als karzinomverdächtig und sollte mittels Biopsie abgeklärt werden. Ein Anstieg des PSA-Wertes von über 0,75 ng/ml in einem Jahr ist auch als Karzinom-Verdacht einzustufen.

Die PSA-Verdopplungszeit ( $PSA_{DT}$ ) gibt den Anstieg der PSA-Werte über einen bestimmten Zeitraum an. Die  $PSA_{DT}$  findet vor allem beim Monitoring nach initialer kurativer oder palliativer Therapie Verwendung [31]. Mit Hilfe der folgenden mathematischen Formel lässt sich die PSA-Verdopplungszeit über jeden gewünschten Zeitraum berechnen:

$$PSA_{DT} = t \cdot \log(2) / (\log(PSA_2) - \log(PSA_1))$$

- t: Zeit in Monaten zwischen den beiden PSA-Messungen  
 PSA<sub>1</sub>: anfänglich gemessener PSA-Wert  
 PSA<sub>2</sub>: letzter gemessener PSA-Wert  
 Log: Logarithmus zur Zahl 10

Die PSA-Verdopplungszeit beträgt bei Patienten mit einer BPH im Durchschnitt 12-15 Jahre, bei Patienten mit einem Prostatakarzinom im Durchschnitt 2-5 Jahre.

Eine PSA-Verdopplungszeit zwischen zwei und fünf Jahren kann als nur geringfügig beweisend für ein Prostatakarzinom interpretiert werden. Eine Verdopplungszeit von < 2 oder > 5 Jahren hat keinen Vorhersagewert. Weiterhin kann die PSA-Verdopplungszeit keinen Hinweis auf den Gleason-Score geben [32].

Eine kurze PSADT ist jedoch pathognomonisch für eine systemische Progression.

PSA-Wert	Definition	kritischer Serumwert
PSA v	Veränderungen des PSA-Wert über die Zeit	> 0,75 ng/ml/Jahr ist karzinomverdächtig
PSA d	PSA/ Prostatagröße	> 0,15 :karzinomverdächtig
altersspezifischer PSA	PSA-Wert in Abhängigkeit vom Lebensalter	Alter: Bereich: bis 40 1,4 ng/ml bis 50 2,0 ng/ml bis 60 3,1 ng/ml bis 70 4,1 ng/ml bis 120 4,4 ng/ml
f PSA/t PSA	Quotient aus freiem und Gesamt-PSA-Wert	< 0,15: karzinomverdächtig
PSADT	Exponentielle relative PSA-Zunahme in einem definierten Zeitintervall	BPH: ca. 12-15 Jahre PCa: 2-5 Jahre

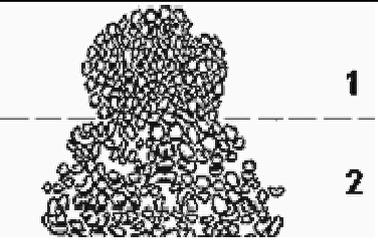
**Tabelle 3:** Übersicht über spezifische PSA-Werte, deren Definition und die zugehörigen kritischen Serumwerte

Die Einteilung nach pathohistologischer Aufarbeitung der Stenzen und des Operationspräparates erfolgt nach Gleason. Der Gleason-Score wurde in den 70er Jahren durch den amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason entwickelt.

Der Gleason-Score besteht aus zwei Summanden. Der erste Summand gibt den überwiegenden unter dem Mikroskop der Gewebeprobe festgestellten Differenzierungsgrad, der zweite Summand den am zweithäufigsten vorhandenen Differenzierungsgrad an.

Den einzelnen Summanden werden Werte zwischen 1 und 5 zugeordnet, der Score kann folglich Werte zwischen 2 und 10 annehmen.

Je größer der Gleason-Score der Gewebeprobe, desto aggressiver der Tumor. Bei gleichen Score-Werten müssen die einzelnen Summanden beachtet werden, da ein Score von 4+3=7 ungünstiger ist als ein Score von 3+4=7, da im ersten Fall ein höherer Anteil an aggressiven Zellen in der Gewebeprobe vorliegt. Ein dritter Gleason-Wert wird den Summanden in Klammern angefügt, wenn dieser Differenzierungsgrad zu 10% zusätzlich zu den ersten beiden Summanden beobachtet wird.

Gleason	Beschreibung	Histologie
1 und 2	Tumordrüsen gleichmäßig, rund, hellzellig, dicht gelagert, gleichmäßiger Abstand	
3	Tumordrüsen unregelmäßig gezackt, länglich, Abstand unregelmäßig, ohne Fusion	
4	Fusion von mindestens 4 Drüsen. Kribriforme Muster: unscharf begrenzt, infiltrativ, unregelmäßige Lamina Papilläre Muster: unscharf begrenzt, mucinöses PCa	
5	Kribriform mit Komedonekrosen Papillär-endometrioid mit Komedonekrosen Solid-anaplastisch ohne drüsige Differenzierung Solide mit abortiver Lumenbildung, Siegelringzellkarzinom, klein-zelliges Karzinom, sarkomatoides Karzinom	

**Tabelle 4:** Beschreibung der Histologie nach Gleason

Die TNM-Klassifikation ist eine Stadieneinteilung maligner Tumoren nach der Union international contre le cancer (UICC). In dieser Einteilung beschreibt „T“ die Ausbreitung des Primärtumors, „N“ das Vorhandensein oder Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen und „M“ das Vorhandensein von Fernmetastasen. Durch Angabe von Zahlen wird die anatomische Ausdehnung des malignen Prozesses angegeben.

<b>TNM-Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor vorhanden
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 resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5% des resezierten Gewebe
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. Bsp. wegen erhöhtem PSA-Wert) Tumor auf die Prostata begrenzt
T2	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2a	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
T2b	Tumor infiltriert beide Lappen
T2c	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
T3a	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T3b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)
T4	
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nicht regionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere Manifestation

**Tabelle 5:** TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms, 6. Auflage UICC 2002

Präoperativ wird die Klassifikation klinisch durch Bildgebung festgelegt und mit dem Präfix c = clinical versehen. Die postoperative Klassifikation erfolgt nach histopathologischer Untersuchung des Resektionspräparates und mit p = pathology als Präfix versehen. Die postoperativ histopathologische Klassifikation kann die präoperativ klinische Klassifikation ergänzen oder abändern.

Die postoperative TNM-Klassifikation soll durch das Grading (G) ergänzt werden. Grading ist die Bezeichnung für die histopathologische Differenzierung maligner Tumoren nach den Richtlinien der UICC. Der Malignitätsgrad des Tumors ist umso höher differenziert er ist umso höher Grading-Zahl.

Grading	Differenzierung
GX	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

**Tabelle 6:** Grading der histopathologischen Differenzierung nach den Richtlinien der UICC

#### 2.1.4 Therapieoptionen

Die verschiedenen Therapieoptionen in Abhängigkeit von der lokalen und systemischen Tumorausbreitung sind watchful waiting, radikale Prostatektomie und Strahlentherapie. Die Kriterien Differenzierungsgrad des Tumors, Komorbiditäten und eine eingeschränkte Lebenserwartung des Patienten werden zur Entscheidungsfindung herangezogen.

Die Therapieoption des watchful waiting wird nur Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung unter 10 Jahren, schlecht differenzierten und lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3) empfohlen [33]. Initial zur watchful waiting Strategie erfolgt ein Monitoring mit anschließend engmaschiger Verlaufskontrolle, vorausgesetzt der Patient wird gut informiert.

Nachteile dieser Therapieoption liegen in den häufigen Kontrollen und der nicht unerheblichen psychischen Belastung der Patienten. Oft ist eine begleitende

psychologische Betreuung erforderlich und kann die Lebensqualität erheblich einschränken.

Als mögliche Komplikationen sind obstruktive Miktionsbeschwerden zu nennen, deren Behandlung mit einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) erfolgt.

Die Strahlentherapie stellt zur Operation eine gleichwertige Therapie dar. Eine Studie der Cleveland Clinical Foundation konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieoptionen in Bezug auf PSA freies Überleben aufzeigen [34].

Die Strahlentherapie stellt einen kurativer Ansatz für die Tumorstadien T1 – T4N0M0 dar. Die Heilungschancen sinken auch bei der Strahlentherapie mit höheren PSA-Werten, höheren Differenzierungsgraden nach Gleason und steigenden Tumorstadien.

Vor Beginn der Therapie werden die Patienten bestimmten Risikogruppen zugeordnet, diese werden in low, intermediate und high risk unterteilt.

Nach dem Low-Risk-Profil werden Patienten mit Tumorstadien bis einschließlich cT2a/b, Gleason-Score bis 6 und PSA-Werten < 10 ng/ml therapiert. Es wird eine perkutane Strahlentherapie mit einer Dosis von 72Gy unter Einschluss der Prostata ohne Samenblasenbasis durchgeführt. Eine zusätzliche hormonablative Therapie erfolgt nur bei großem Prostatavolumen.

Nach dem Intermediate-Risk-Profil werden Patienten mit den Tumorstadien cT1 bis cT2a-c mit Gleason-Score von 7- 10 oder PSA-Werten von 10 – 20ng/ml therapiert. Eine laparoskopische Lymphadenektomie wird zu Beginn der Therapie durchgeführt. Wenn mindestens 12 Lymphknoten entfernt wurden und eine Metastasierung ausgeschlossen ist wird mit einer Dosis von 74Gy die Prostata und die Samenblasenbasis perkutan bestrahlt. Zusätzlich erfolgt kurzzeitig einen hormonablative Therapie. Eine Erhöhung der Strahlendosis kann die hormonablative Therapie ersetzen.

Konnten nicht mindestens 12 Lymphknoten entfernt werden oder war die Lymphadenektomie positiv so erfolgt 2 - 3 Monate vor der Strahlentherapie und konkurrent dazu eine hormonablative Therapie. Die perkutane Strahlentherapie beinhaltet eine Bestrahlung des Beckens mit einer Dosis von 50,4 Gy und eine Bestrahlung der Prostata mit 70,4 Gy.

Nach dem High-Risk-Profil werden alle Patienten mit cT3 und cT4 Tumorstadien, oder alle Gleason 7 - 10 und PSA-Werten 10 - 20 ng/ml, sowie alle Patienten mit

PSA-Werten > 20 ng/ml therapiert. Die perkutane Strahlentherapie beinhaltet die Bestrahlung des Beckens mit 50,4 Gy und die Bestrahlung der Prostata mit 70,4 Gy, sowie eine konkurrente hormonablative Therapie, welche noch 3 Jahre adjuvant erfolgt. Bei erheblich divergierender Risikokonstellation erfolgt eine perkutane Bestrahlung der Prostata und der Samenblasenbasis mit einer Dosis von 74 Gy. Zwei Monate vor der Bestrahlung und konkurrent dazu erfolgt eine Hormonablation. Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie sind die Zystitis, Urethritis, Proktitis und lokale Hautirritationen. Die Behandlung der Nebenwirkungen erfolgt symptomorientiert. Es kann keine definitive Aussage zu den Auswirkungen der Radiatio auf die erektile Funktion getroffen werden. Die Anzahl der Zweitkarzinome nach Bestrahlung steigen jedoch an. Die Durchführung einer multivariaten Datenanalyse mit Randomisierung der Patienten nach Alter, Komorbiditäten und Behandlungsjahr führt zu dem Ergebnis, dass vermehrt Zweitkarzinome der Blase, der Lunge und des Rektums nach vorausgegangener Bestrahlung auf Grund eines Prostatakarzinoms auftreten [35]. Die Operation bietet jedoch die Möglichkeit die Auswirkungen auch in Bezug auf die postoperative Zeit einzuschätzen.

Die Indikation zur radikalen Prostatovesikulektomie wird vor dem Hintergrund klinischer Daten gestellt. Der Tumor soll chirurgisch heilbar sein (Tumorstadien T1b, T1c oder T2). Die radikale Prostatovesikulektomie als Therapieoption des organbegrenzten Prostatakarzinoms soll eine vollständige Tumorentfernung ermöglichen und ist somit ein kuratives Verfahren.

Weiterhin sollte präoperativ kein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Weitere Kriterien um die Operation durchzuführen sind der Gleason-Score, die Lebenserwartung des Patienten, die mindestens 10 Jahre betragen sollte und der PSA-Wert, der <20 ng/ml [36], [37], [38], nach anderen Autoren < 10 ng/ml nicht übersteigen sollte. Die obere Altersgrenze liegt bei ca. 70 Jahren.

Bei Prostatakarzinomen mit cT1a Stadium und mäßig bzw. enddifferenzierten Tumoren wird eine radikale Prostatovesikulektomie empfohlen, jedoch muss der Patient über alle anderen möglichen Therapieoptionen wie watchful waiting, Strahlentherapie und Brachytherapie aufgeklärt werden.

Patienten mit T3-Tumoren können unter Umständen auch von einer radikalen Prostatovesikulektomie profitieren, wenn der präoperative PSA-Wert < 20 ng/ml ist, nach histopathologischer Aufarbeitung des Operationspräparates nur eine

geringfügige Kapselüberschreitung nachgewiesen werden kann, die Schnittränder R0 sind und der Gleason-Score  $< 8$  beträgt. T3-Tumoren erschweren die operative Tumorkontrolle und weisen ein höheres Risiko für Lymphknoten- und Fernmetastasierung auf, deshalb wird für dieses Patientenkollektiv eine kombinierte Strahlen-Hormontherapie als vergleichbares therapeutisches Konzept gesehen [39], [40].

Bei klinisch vermuteter Kapselüberschreitung sollte nicht operiert werden, da eine Tumorkontrolle in diesen Stadien erschwert ist und die Patienten ein höheres Risiko der Metastasierung aufweisen. Die empfohlene Option für diese Patienten ist die kombinierte Hormon-Strahlentherapie. Diese Therapieform erzielt im Vergleich zur Operation ähnliche Ergebnisse [40], [39].

Eine androgensuppressive Hormontherapie erfolgt bei lokal fortgeschrittenen Tumoren cT3-4 und bei bekannter Metastasierung. Diese Therapieform kann natürlich nur bei hormonsensitiven Prostatakarzinomen angewandt werden.

Die Hormontherapie muss immer als palliativer Therapieansatz gesehen werden, denn es können lediglich die Größe des Tumors und seiner Metastasen durch einen antiproliferativen Mechanismus verkleinert werden. Alle Patienten unter Hormonablation erleiden im Durchschnitt nach 18 Monaten einen Tumorprogress, der durch hormoninsensitive Karzinom-Anteile bedingt ist. Die Ursache der hormonrefraktären Karzinomanteile wird einer Mutation im Bereich der nukleären Androgenrezeptoren zugeschrieben [41].

### **2.1.5 Nachsorge**

Die Tumornachsorge richtet sich nach den unterschiedlichen Ergebnissen der präoperativen PSA-Werte, des postoperativen Tumorstadiums und dem postoperativen Gleason-Score.

Nach radikaler Prostatovesikulektomie werden Patienten mit PSA-Werten von  $\leq 0,2$  ng/ml ca. 3 Wochen postoperativ als tumorfrei eingestuft [42]. Ein persistierender PSA-Wert ist hinweisend auf positive Schnittränder oder eine präoperativ nicht erkannte Mikrometastasierung. Ein rasch ansteigender PSA-Wert wird als ein Hinweis auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen, ein langsam ansteigender PSA-

Wert oder eine lange Zeit bis zum Relaps als ein Hinweis auf ein Lokalrezidiv interpretiert.

Der PSA-Verlauf nach Radiatio ist durch einen deutlich langsameren Abfall des PSA-Serumwertes gekennzeichnet. Das Erreichen eines effektiven PSA-Nadirs  $< 0,5$  ng/ml kann in manchen Fällen bis zu drei Jahren dauern. Die PSA-Bestimmung innerhalb der ersten beiden Jahre nach Radiatio wird kontrovers diskutiert, Übereinstimmung besteht jedoch darin, dass ein wieder ansteigender PSA-Wert ein früher Hinweis auf ein Therapieversagen ist [43], [44], [45]. Als Therapieversagen wertet die amerikanische Gesellschaft für Strahlentherapie (ASTRO) nach Radiatio einen wieder ansteigenden PSA-Wert innerhalb von drei Kontrollen (Verdopplungszeit) unabhängig vom Nadir [46]. Auf eine lokale Tumorprogression ist ein PSA-Verdopplungszeit von 12 Monaten hinweisend, auf eine kombiniert lokalen und systemischen Progress ist eine PSA-Verdopplungszeit von drei Monaten hinweisend [45].

In beiden Fällen jedoch tritt ein Anstieg bereits schon Jahre vor klinisch manifestem Rezidiv auf [47]. Man sollte sich jedoch nicht auf die Bestimmung eines einzigen PSA-Wertes verlassen, sondern vor Einleitung einer fortführenden Therapie immer Mehrfachbestimmungen des Wertes vornehmen. Bei der Interpretation der postoperativen PSA-Werte müssen auch eventuelle zusätzliche Hormontherapien mit in Betracht gezogen werden, welche die Aussagekraft erheblich beeinträchtigen können.

Eine drei-monatige Behandlung mit einem LHRH-Analogen kann den PSA-Anstieg, der auf ein Rezidiv hinweisend ist um ein Jahr verzögern. Ein drei Wochen postoperativ nicht abfallender PSA-Wert ist hinweisend auf eine Mikrometastasierung oder R1-Resektion.

Um ein lokales Rezidiv von einem systemischen Rezidiv zu differenzieren muss neben dem PSA-Wert auch die Differenzierung des Primärtumors berücksichtigt werden [48]. In seltenen Fällen kann die Ausbildung eines Lokalrezidivs oder eine Metastasierung auf hämatogenem oder lymphogenem Weg ohne erkennbaren PSA-Anstieg erfolgen [48, 49], [50]. Diese Konstellation beschränkt sich aber in der Regel auf undifferenzierte Tumore mit organüberschreitendem Wachstum.

Eine suffiziente Tumornachsorge ist bei organbegrenztem Tumor, einem Gleason-Score  $< 8$  und unauffälligem klinischem Verlauf mit einem PSA-Monitoring nach 3, 6 und 12 Monaten im Anschluss an die Primärtherapie gewährleistet. Anschließend

sollte innerhalb der nächsten drei Jahre eine halbjährliche Tumornachsorge, danach sollten jährliche Kontrollen erfolgen [51].

Patienten mit einem hohen Gleason-Score sowie einem hohen PSA-Wert haben eine ungünstigere Ausgangsposition und sollten innerhalb des ersten Jahres alle drei Monate zur Nachsorge einbestellt werden. Die Nachsorge besteht bei diesen Patienten aus einer PSA-Kontrolle, DRU und als weiterführende Diagnostik eventuell eine ultraschallgezielte Biopsie, eine Knochenszintigraphie, ein CT oder ein MRT. Bei ungünstigeren Verläufen wie hohes Alter und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten sollen bei fehlender adjuvanter Therapieoption längere Nachsorgeintervalle erwogen werden.

Metastasen können durch entsprechende bildgebende Verfahren wie MRT, PET oder der Knochenszintigraphie diagnostiziert werden. Bildgebende Verfahren sind bei Patienten mit PSA-Werten  $< 4$  ng/ml, günstiger histologischer Differenzierung des Primärtumors und Beschwerdefreiheit nicht indiziert [51].

Zur Detektion von Lymphknotenmetastasen benötigen Patienten bei lokaler Behandlung mit kurativer Zielsetzung und unauffälligem klinischem Verlauf erst ab PSA-Werten von  $> 4$  ng/ml ein MRT.

Eine ossäre Metastasierung kann mit einer Knochenszintigraphie nachgewiesen werden. Bei symptomatischen Patienten, besonders bei Knochenschmerzen zum Ausschluss oder zur Diagnose ossärer Metastasen ist die Szintigraphie indiziert.

Bei Patienten mit PSA-Werten von 20 ng/ml wird bei günstigen primären Tumorparametern,  $\leq T3 N0 M0$  und Gleason-Score  $< 8$ , auf eine postoperative Knochenszintigraphie bei Beschwerdefreiheit verzichtet [52], [51].

### **2.1.6 Prognose**

Die unterschiedlichen Formen des Prostatakarzinoms sind für die Behandlung der betroffenen Patienten von Bedeutung. Hierbei spielen die genaue Kenntnis des feingeweblichen Typs und die Hormonempfindlichkeit eine wichtige Rolle.

Hinsichtlich der Prognose müssen langsam progrediente Formen des Prostatakarzinoms von aggressiv metastasierenden Formen unterschieden werden. Aggressive metastasierende Formen werden häufiger bei Betroffenen der jüngeren Altersklasse beobachtet.

## **2.2 Radikale Prostatovesikulektomie**

Die nervenschonende radikale Prostatovesikulektomie ist die Standardtherapie des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms (s. Kapitel 2.1.4).

Die Patienten profitieren von exzellenten onkologischen Langzeitergebnissen, sehr guten funktionellen Ergebnissen und einer geringen Morbidität (Kapitel 2.1.4). Die vermehrte Wahrnehmung von Screenings zur Krebsfrüherkennung führte in den letzten Jahren dazu, dass vermehrt organbegrenzte Tumoren diagnostiziert werden konnten. Somit kann beim größten Teil der Patienten die weiter modifizierte Operationstechnik mit Nervschonung angeboten und auch durchgeführt werden (Kapitel 2.1.3).

Die radikale Prostatovesikulektomie kann über unterschiedliche Zugänge durchgeführt werden. Je nach Zentrum und Operateur wird der perineale, der laparoskopische oder der retropubische extraperitoneale Zugang gewählt.

Am Universitätsklinikum Tübingen in der urologischen Klinik wird gegenwärtig die radikale Prostatovesikulektomie sowohl über die retropubische extraperitoneale Mini-Laparatomie wie auch laparoskopisch durchgeführt, die die Lymphadenektomie beinhaltet.

Der regionalen Lymphknotendisektion kommt neben dem optimierten pathologischen Staging ein therapeutischer Wert bei eventuell vorhandener Mikrometastasierung zu. Die radikale Prostatovesikulektomie umfasst die Entfernung der Prostata, der Samenbläschen, Teile des Blasenhalses und der Samenleiter.

### **2.2.1.1 Die Operation**

Die Operation erfolgt in Vollnarkose und unter Antibiose mit einem Cephalosporin der 3. Generation. Nach Lagerung des Patienten wird ein Darmrohr eingelegt, welches während der Operation hauptsächlich der Orientierung dient. Anschließend erfolgt die sterile Einlage eines transurethralen 16-Charr-Dauerkatheters.

Die mediane Miniunterbauchlaparotomie von der Symphyse in Richtung Nabel beträgt im Mittel 6 cm.

Der erste Schritt der Operation ist die extendierte pelvine Lymphadenektomie. Sie umfasst die Entfernung sämtlicher Lymphknoten hauptsächlich im Verlauf des Nervus obturatoris und der Vena und Arteria iliaca interna, externa und communis bis in den Bereich der ureteralen Gefäßkreuzung.

Um eventuell vorhandene Metastasierung ausschließen zu können werden suspekter Lymphknoten per Schnellschnitt histologie (Gefrierschnitt) in der Pathologie während der Operation analysiert.

Nach der Lymphadenektomie wird die Beckenbodenfaszie eröffnet, der Venenplexus umfahren und ligiert. Als weitere Schritte erfolgen die Präparation des neurovaskulären Bündels und die Freipräparation der Prostata. Nach Inzision der parapelvinen Faszie wird mit der Präparation des Gefäß-Nerven-Bündels im kraniodorsalen Bereich der Prostata begonnen und nach kaudal fortgesetzt. Die Nerven entlang der periprostatischen Faszie werden wenn möglich in situ erhalten. Nur bei organbegrenzten Tumoren (guter histologischer Differenzierung, Gleason  $\leq$  7) sollte die Nerverhaltung erfolgen. Wenn intraoperativ Tumore in den Gefrierschnitten nachgewiesen werden muss das korrespondierende neurovaskuläre Bündel entfernt werden. Mit der Darstellung des neurovaskulären Bündels stellt sich der Apex der Prostata dar, wobei die membranöse Urethra sichtbar wird. Nach der Durchtrennung im anterioren Verlauf wird der transurethral einliegende Katheter vorluxiert und durchtrennt. Im Weiteren dient er dazu, dass die Prostata nach kranial angehoben und der Harnröhrenstumpf von dem nach kaudal ziehenden dorsalen Apexanteil gelöst werden kann. Gegebenenfalls werden Schnellschnittbiopsien während dieses Operationsschrittes entnommen um die R0-Resektion zu sichern.

Die Prostata wird über den einliegenden Katheter unter Zug leicht angehoben, so dass das Bindegewebe zwischen Denonvillier-Faszie und Rektum präpariert werden kann. Nun erfolgt die Präparation der Samenbläschen und der Ductus deferentes auf der Rückfläche der Harnblase.

Nach Freilegung des vesikoprostatischen Übergangs wird das perivesikale Fett am Blasen Hals bis auf den Detrusor durchtrennt, dann erfolgt die intraprostatische blasenhals schonende Präparation. Die Absetzung der Prostata erfolgt nach Eröffnung des Blasen Halses zwischen 10 und 2 Uhr und der Identifikation der beiden Ostien.

Zunächst sorgfältige Wundinspektion. Blutstillung durch feine Umstechungen oder mit Hilfe der bipolaren Pinzette.

Bei gut erhaltenem Blasenhal, es keiner Rekonstruktion bedarf und die Schnellschnitte negativ sind, werden die Anastomosennähte in den Positionen 5, 7, 9, 11, 1 und 3 im Harnröhrenstumpf, unter Vermeidung den Sphinkter externus mit zu fassen, vorgelegt. Nach Einlage eines Silikonkatheters werden die Nähte zum Blasenhal chronologisch gestochen und anschließend ohne Zug geknüpft.

Nach dem Knüpfen der Anastomosennähte wird die Blase über den Katheter mit 100 ml Flüssigkeit gefüllt, um die Dichtigkeit der Anastomose zu prüfen.

Nach erneuter Wundinspektion auf Bluttrockenheit werden 2 21-Charr-Blake-Drainagen eingelegt. Anschließend folgt der schichtweise Wundverschluss mit intrakutaner Hautnaht und sterilem Wundverband.

Neben allgemeinen operationsbedingte Komplikationen sind postoperative Blutungen bzw. Lymphozelen als spezifische postoperative Operationsrisiken zu nennen.

Als Spätkomplikationen werden sexuelle Dysfunktion, Inkontinenz und Miktionsprobleme gesehen. Man geht heute davon aus, dass diese Spätkomplikationen durch das operative Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel stark beeinflusst werden können.

### **2.3 Postoperative Lebensqualität**

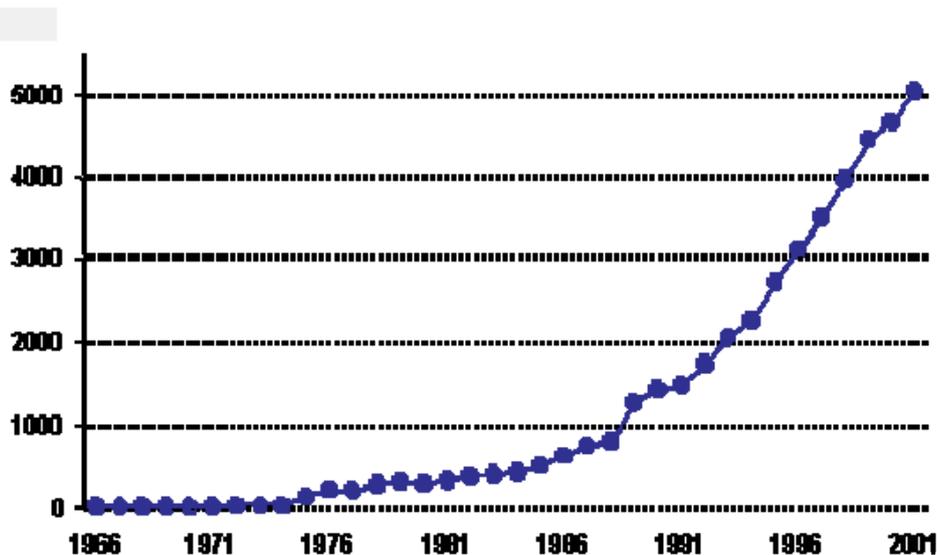
Die Lebensqualität ist als ein multidimensionales Modell definiert worden. Sie wird nicht als starres Gebilde sondern als ein subjektives dynamisches Modell gesehen.

Einflussfaktoren sind zahlreich und beinhalten die psychische, soziale, somatische, spirituelle und sozio-ökonomische Ebene.

Die Erfassung der Lebensqualität soll zum Ziel haben ein „objektives Maß“ des „subjektiven Empfindens“ zu entwerfen. Nach dem geltenden Prinzip der „Evidence based Medicine“ ist es notwendig, dass das Ziel erreicht wird den Effekt verschiedener Therapieschemata auf das subjektive Wohlbefinden ebenso empirisch überprüfen zu können wie die Verbesserung somatischer Parameter.

Die Entwicklung und Popularität der Lebensqualitätsforschung geht parallel mit der Weiterentwicklung der Medizin in den westlichen Industrienationen einher. Im Jahre 1966 wird in einem Editorial der *Annals for Internal Medicine* auf die Notwendigkeit hingewiesen der „wissenschaftlichen“ Medizin einen Parameter zur Seite zu stellen,

der die psychosozialen Aspekte ärztlichen Handelns erfasst [53]. Die breite klinische Anwendung der Lebensqualitätserfassung wird seit Anfang der 90er Jahre erfasst.



**Abbildung 1:** In *Medline* gelistete Publikationen mit dem Suchbegriff „Quality of life“ (modifiziert nach Rose, M. 2005 [54])

Der Begriff der Lebensqualität musste so definiert und operationalisiert werden, dass er einerseits den oben genannten Kriterien entspricht und gleichzeitig die Notwendigkeit eines empirisch nutzbaren Konstruktes erfüllt.

Im WHO-Studienprotokoll des Jahres 1993 findet sich folgende Definition: „ *Quality of life is defined as an individual’s perception of his/her position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person’s physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment.*”

Die heute üblichen Messinstrumente erfassen in der Regel nur den letzten Aspekt der oben genannten Definition. Die verschiedenen Aspekte des körperlichen und psychischen Befindens, der Funktionsfähigkeit im Alltag und der sozialen Einbindung der Patienten.

Abgebildet werden bio-psycho-soziale Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit des Patienten und werden als Ausdruck der Lebensqualität und nicht als Einflussfaktoren gesehen. Für den Ansatz des im Jahre 1948 von der WHO postulierten Begriffes der

„Gesundheit“ als ein vollständiges körperliches, seelisches und soziales Wohlbefinden hat sich heute der Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ etabliert.

Die reduktionistische Operationalisierung des Begriffes der „Lebensqualität“ in seinem Wortsinn stellt natürlich eine starke Vereinfachung dar im Vergleich zu dem was intuitiv unter Lebensqualität verstanden wird und führt oft zu Missverständnissen. Dies liegt darin begründet, dass viele von der WHO genannte Bereiche wie zum Beispiel die Verwirklichung individueller Ziele oder aktuelle Ereignisse ausgeklammert werden. Die große Divergenz der interindividuellen Definition dieser Bereiche macht die Formulierung eines gemeinsamen Nenners für die empirische Erhebung nahezu unmöglich [54]. Ein Konsens besteht heute darin, dass die Einschätzung der subjektiven Lebensqualität durch den Patienten selbst erfolgen soll. Falls der Patient nicht in der Lage sein sollte darf auf eine Fremdbeurteilung ausgewichen werden. Dies bringt die Gefahren der Fehleinschätzung des Beurteilers und der Möglichkeit divergenter Einschätzungen verschiedener Beurteiler mit dem subjektiven Urteil des Beurteilers mit sich.

Die konzeptionellen Ansätze der Konstrukt-Operationalisierung, die bei Untersuchungen angewandt werden unterscheiden sich wie folgende Tabelle zeigt.

Konzeptebene	Inhalt	Eigenschaften	Vorwiegendes Einsatzgebiet
Allgemeine/globale Lebensqualität „Quality of Life“ QOL	Aussagen über allgemeine Lebenssituation	hoch integriertes Einzelmaß; veränderungssensibel nur bei einschneidenden Lebensereignissen	medizinsoziologische und –psychologische Grundlagenforschung
gesundheitsbezogene Lebensqualität „Health Related Quality of Life“ HRQL	Aussagen über den allgemeinen Gesundheitszustand	mehrdimensionales Merkmalsprofil; veränderungssensibel bei gesundheitsrelevanten Ereignissen	klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen
erkrankungsbezogene Lebensqualität „Disease Specific/Related Quality of Life“ DRQL	Aussagen über spezifische Belastungen durch spezifische Erkrankungen oder Behandlungen	mehrdimensionales Merkmalsprofil; veränderungssensibel bei spezifischen Interventionen	klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Therapien
Utility Messungen	Aussagen über die Bedeutung der spezifischen Erkrankung für die <i>allgemeine</i> Lebenssituation	hoch integriertes Einzelmaß für Erkrankung <i>und</i> Lebensqualität	Gesundheitsökonomie, klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen oder Therapien

**Tabelle 7:** Beschreibung der Konstrukt-Operationalisierung nach Inhalten, Eigenschaft und vorwiegendem Einsatzgebiet

In denen für diese Arbeit erhobenen Daten wird unter anderem die allgemeine oder globale Lebensqualität erfasst. Dieser Ansatz geht davon aus, dass „Lebensqualität“ nur in ihrer „Gesamtheit“ erfasst werden kann. Diese Art der Befragung erfasst das Konstrukt Lebensqualität am besten im Wortsinn. Erfasst werden kann weder welche Bereiche der einzelne Patient als äußerst wichtig in Bezug auf seine Lebensqualität betrachtet noch welche Gewichtung den einzelnen Bereichen bemessen wird. Es wird die aktuelle Lebensqualität erfasst, diese Daten sind in der Regel nicht mit

früheren Daten oder Erhebungen vergleichbar. Die Beantwortung der Frage fordert den Patienten dazu auf, sich die Bereiche zu vergegenwärtigen, die er als bedeutsam für seine aktuelle Lebensqualität betrachtet (Familie, Freunde, Kreativität,...), sie nach seinen persönlichen Präferenzen zu beurteilen und zu gewichten um schließlich zu einer hoch integrierten Aussage über die aktuelle Lebensqualität zu kommen.

Die Interpretation der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität muss immer vor dem Bewusstsein erfolgen, dass die befragten Patienten eine sehr heterogene Gruppe sind und viele nicht erfassbare Faktoren eine nicht unerhebliche Rolle spielen und paradoxe Ergebnisse liefern können. Solche Faktoren können Komorbiditäten, Gesundheitszustand, Krankheit, soziale Stellung und Bildungsstand sein.

Einfluss auf die Lebensqualität haben objektive Faktoren wie Krankheitsschwere und Radikalität der Behandlung sowie subjektive Faktoren wie Persönlichkeitseigenschaften und Anpassungsprozesse. Bei körperlichen Erkrankungen werden je nach Eingreifen der Erkrankung in das Leben die erkrankungsbezogenen Veränderungen bei der Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität widergespiegelt. Es werden somit bei schweren oder gar lebensbedrohlichen Erkrankungen mit der Frage nach der allgemeinen Lebensqualität die stärksten Veränderungen durch die erfolgreiche Therapie erfasst. Der Einsatz dieses Konstruktes scheint daher bei leichten Erkrankungen weniger sinnvoll zu sein.

Es besteht eine geringe Korrelation zwischen objektiven Krankheitsparametern und subjektiver Lebensqualitätseinschätzung. Die paradoxen Befunde in der Lebensqualitätsforschung weisen darauf hin, dass Persönlichkeitsfaktoren und Coping-Strategien eine wesentliche Rolle im subjektiven Krankheitsempfinden spielen. Als Coping-Strategie wird die Art des Umgangs mit einem als bedeutsam und schwierig empfundenen Lebensereignisse oder einer Lebensphase bezeichnet. Die Lebensqualität ist auf der somatischen Ebene durch Veränderung der Realität und auf der Coping-Ebene durch Modifikation von Wertmaßstäben und Erwartungen beeinflussbar. Eine Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität nach einer Intervention muss nicht also nicht ausschließlich auf der Intervention beruhen. Die postoperative Lebensqualität eines Patienten hängt wesentlich vom präoperativen Ausgangsstadium ab. Wesentliche Faktoren sind das Tumorstadium,

das jüngere Alter, ein guter Allgemeinzustand vor Therapie und keine Komorbiditäten zu nennen.

Die Erfassung der postoperativen Lebensqualität kann mit Hilfe unterschiedlicher validierter Fragebögen ermittelt werden. In dieser Studie wird der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 und das ergänzende Prostatamodul EORTC P-25 zur Erfassung der Lebensqualität gewählt.

Der EORTC QLQ-C30 erfasst mit den Fragen 29 und 30 (siehe Anhang) die allgemeine/globale Lebensqualität, deren Eigenschaften in Tabelle 6 dargestellt sind. Die Auswahl des validierten Fragebogens erfolgte vor dem Hintergrund der Studienlage, zahlreiche Vergleichsmöglichkeiten sind gegeben.

## **2.4 Fragestellung**

Vor dem Hintergrund der nerverhaltenden Operationstechnik im Vergleich zur nicht nerverhaltenden Operationstechnik sollen in dieser Arbeit Fragen in Bezug auf präoperative Parameter, perioperative Parameter und die Lebensqualität diskutiert werden.

### **2.4.1 Präoperative Parameter**

- Wie gestaltet sich die Altersverteilung vor dem Hintergrund der Operationstechnik? Sind Patienten welche nicht nerverhaltend operiert wurden im Vergleich zu Patienten, die einseitig oder beidseitig nerverhaltend operiert wurden älter? Welche Verteilung ergibt sich bei der Zuordnung der Patienten zu den Gruppen < 65 Jahre und > 65 Jahre?
- Wie gestaltet sich die präoperative PSA-Wert-Verteilung? Zeigt die präoperative PSA-Wert-Verteilung, dass nicht nerverhaltend operierte Patienten im Vergleich zu einseitig und beidseitig nerverhaltend operierten Patienten höhere Werte aufweisen? Kann der PSA-Wert präoperativ Auskunft über das Tumorwachstum geben?

### **2.4.2 Perioperative Parameter**

- Zeigen sich signifikante Unterschiede in der Operationsdauer? Wird mehr Zeit für die nerverhaltende Operationstechnik in Anspruch genommen?

- Wie gestaltet sich die postoperativ Verteilung der T-Stadien? Wie gestaltet sich die postoperative Verteilung der T-Stadien in Abhängigkeit vom Nerverhalt?
- Gibt es Unterschiede zwischen dem präoperativ aus der Stanzbiopsie bestimmten Gleason-Score und dem postoperativ aus dem Prostatektomiepräparat bestimmten Gleason-Score?
- Welche postoperativen T-Stadien weisen die Patienten auf?

### **2.4.3 Fragebogen: EORTC QLQ-C30 und EORTC PR-25**

Die Fragebögen werden in Kapitel 3.4 erläutert. Hier im Folgenden werden die relevanten Fragen aufgeführt, welche mit Hilfe der Fragebögen aus- und bewertet werden können.

- Welche Auskunft gibt der Fragebogen EORTC QLQ-C30 über die allgemeine Lebensqualität, die körperliche Verfassung und die Rollenfunktion der Patienten in Abhängigkeit vom operativen Verfahren?
- Welche Auskunft gibt der Fragebogen EORTC PR-25 über Miktion, Kontinenz, sexuelle Aktivität, Potenz und die sexuelle Funktion der Patienten in Abhängigkeit vom operativen Verfahren?

### 3 Patienten, Material und Methodik

In dieser Arbeit untersucht retrospektiv die Lebensqualität nach radikaler Prostatovesikulektomie unter Berücksichtigung von prä-, intra- und postoperativen Parametern. Insbesondere ist die Auswirkung des Nerverhaltes auf die postoperative Lebensqualität im Hinblick auf Kontinenz, Miktion und Potenz Schwerpunkt dieser retrospektiven Analyse.

Es erfolgt die Datenerhebung aus den vorliegenden Patientenakten, die analog zum stationären Aufenthalt erstellt worden waren. Die Lebensqualität wurde subjektiv durch die Patienten mit Hilfe von validierten karzinomspezifischen Fragebögen der EORTC (siehe Anhang) eingeschätzt.

#### 3.1 Studiendesign

Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung von Patienten, die sich auf Grund eines Prostatakarzinoms an der Universitätsklinik Tübingen einer radikalen Prostatovesikulektomie unterzogen haben. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind folgendem Kapitel 3.2 zu entnehmen.

Der Beobachtungszeitraum beläuft sich auf 4 Jahre und umfasst die Zeitspanne von Januar 2001 bis Dezember 2004. In dieser Zeit waren 422 Patienten radikal prostatektomiert worden.

Nach Erhalt des Ethik-Votums erfolgt die Datenerhebung mittels Excel-Tabellen. Die einzelnen Bereiche werden in prä-, intra- und postoperative Parameter unterteilt.

Parameter	Auswertungsmerkmale
Präoperativ	Alter zum Operationszeitpunkt, PSA-Wert
Perioperativ	Operationsdauer, Tumorstadium, Gleason-Score

**Tabelle 8:** Parameter und deren Auswertungsmerkmale, welche aus den Patientenakten erhoben worden sind

Alle 422 Patienten werden mit dem standardisierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 angeschrieben, der Fragen bezüglich der Lebensqualität und des Wohlbefindens enthält, den die Patienten selbsteinschätzend und im Rückblick auf die letzten Wochen beantworten sollen. Gleichzeitig erhält der Patient das Zusatzmodul EORTC PR25 mit speziellen Fragen nach Potenz, Miktionsfunktion und Kontinenz enthält. Die Fragebögen finden sich im Anhang.

Nach Rücksendung der Fragebögen und deren Erfassung erfolgt die statistische Auswertung mit Hilfe des Programmes JMP 5.1 der Firma SAS, welches im November 2003 erschienen war.

### 3.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien sind eine erfolgte Prostatovesikulektomie am Universitätsklinikum Tübingen im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2004 auf Grund eines Prostatakarzinoms und die Rücksendung mindestens eines beantworteten Fragebogens oder beider beantworteter Fragebögen.

Als Ausschlusskriterien der retrospektiven Studie wurden die zum Zeitpunkt des Ausfülldatums laufende Behandlung anderer Malignome, Zweitkarzinome und ein palliativer Therapieansatz des Prostatakarzinoms gewertet.

### 3.3 Patientengut

264 Patienten sandten die Fragebögen ausgefüllt zurück. Somit setzt sich das untersuchte Kollektiv aus 264 Patienten zusammen. Die Patienten werden in 3 Gruppen aufgeteilt.

Gruppe	Nerverhalt	Anzahl
0	kein	106
1	einseitig	112
2	beidseitig	46

**Tabelle 9:** Beschreibung der Patienten-Gruppen

### 3.4 Fragebögen

Zur Erfassung der postoperativen Lebensqualität nach radikaler Prostatovesikulektomie werden validierte Fragebögen der European Organization of

Research and Treatment of Cancer (EORTC) versandt. In der Studie werden der validierte karzinomspezifische Lebensqualität-Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der spezifisch für Prostatakarzinome entwickelte Fragebogen EORTC QLQ-PR 25 verwendet.

### **EORTC QLQ C-30:**

Der validierte QLQ C-30–Fragebogen wurde von der EORTC und dem Referenzzentrum Lebensqualität in der Onkologie der Christian Albrechts-Universität Kiel entwickelt. Der 30 Fragen umfassende Bogen ist ein Erfassungsinstrument für allgemeine Lebensqualität, globale Lebensqualität, Funktions- und Symptomskalen werden abgedeckt.

Die einzelnen Fragen werden Skalen zugeordnet.

<b>Skala</b>	<b>Frage</b>
<u>1. Globale Lebensqualität</u>	
Globale Lebensqualität	29, 30
<u>2. Funktionsskalen</u>	
Körperliches Wohlbefinden	1 bis 5
Rollenfunktion	6, 7
Emotionales Befinden	21 bis 24
Kognitive Fähigkeiten	20, 25
Soziale Beeinträchtigung	26, 27
<u>3. Symptomskalen</u>	
Müdigkeit	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	14, 15
Schmerz	9, 19
Dyspnoe	8
Insomnia	11
Appetitlosigkeit	13
Obstipation	16
Diarrhoe	17
Finanzielle Schwierigkeiten	28

**Tabelle 10:** Beschreibung der Skalen des EORTC QLQ-C30 mit den zu den Skalen zugeordneten Einzelfragen

Die Beurteilung der Fragen des EORTC QLQ C-30 erfolgt mit Hilfe von Zahlen, die der Patient den einzelnen Fragen zuordnet.

Den Fragen 1-28 kann der Patient Zahlen von 1 bis 4 zuordnen. Die einzelnen Punktwerte sind durch Adjektive an der Kopfzeile des Fragebogens beschrieben.

Kann der Patient Zahlen von 1 bis 4 zuordnen, ist der Fragenkoeffizient 3. Den Fragen 1-28 wird folglich der Fragenkoeffizient 3 zugeordnet.

Zahl	Beschreibung
1	Überhaupt nicht
2	Wenig
3	Mäßig
4	Sehr

**Tabelle 11:** Beschreibung der Zahlen des EORTC QLQ-C30 der Fragen 1-28

Den Fragen 29-30 kann der Patient Zahlen von 1-7 zuordnen. Die Fragen sind als visuelle Ratingskala angeordnet, dem Wert 1 ist das Adjektiv „sehr schlecht“ zugeordnet, dem Wert 7 ist das Adjektiv „ausgezeichnet“ zugeordnet. Kann der Patient Zahlen von 1 bis 7 zuordnen, ist der Fragenkoeffizient 6. Den Fragen 29-30 wird folglich der Fragenkoeffizient 6 zugeordnet. Dies muss bei der Berechnung des Fragekoeffizienten (F) beachtet werden.

Zu Beginn der Auswertung wird ein Fragenkoeffizient (F) den einzelnen Skalen mit Hilfe der Zahlen zugeordnet.

Die Auswertung des EORTC QLQ C-30 erfolgt nach dem Schema:

1. Bildung eines Durchschnittwertes (DW):

$$DW = (F1 + F2 + \dots + Fn)/n$$

2. Transformation in einen standardisierten Punktebereich der Funktionsskalen:

$$\text{Punktwert} = \{1 - (DW - 1) / F\} * 100$$

3. Transformation in einen standardisierten Punktebereich der Symptomskalen:

$$\text{Punktwert} = \{(DW - 1) / F\} * 100$$

4. Transformation in einen standardisierten Punktebereich der globalen Lebensqualität :

$$\text{Punktwert} = \{(DW - 1) / F\} * 100$$

Die Maßeinheit der einzelnen Fragen und Skalen wird von 0 bis 100 angegeben.

Das Ergebnis der einzelnen Skalen ergibt einen Maximalwert von 100 Punkten.

Im Bereich der Funktionsskalen entspricht ein hoher Wert einem positiven Ergebnis.

Folglich entspricht ein hoher Wert der Skala „Globale Lebensqualität“ einem hohen Maß an Lebensqualität.

Im Bereich der Symptomskalen entspricht ein hoher Wert einem negativen Ergebnis.

Ein hoher Wert innerhalb dieser Skalen stellt also ein schwerwiegendes Problem für den Patienten oder schwerwiegende Symptome dar.

## EORTC PR-25:

Der Kernfragenbogen QLQ C-30 kann durch Modulskaletn ergänzt werden. In dieser Studie wurde das Prostatamodul PR-25 verwendet. Die Einzelfragen werden auch in diesem Fragebogen bestimmten Skalen zugeordnet:

Skalen	Frage
<u>1. Funktionsskala</u>	
Sexuelle Funktion	50 bis 55
<u>2. Symptomskalen</u>	
Miktion	31 bis 39
Darmfunktion	40 bis 43
Behandlungsbedingte Symptome	44 bis 49

**Tabelle 12:** Skalen des EORTC PR 25 mit den zu den Skalen zugeordneten Einzelfragen

Die Auswertung des EORTC PR 25 erfolgt auch mit Hilfe von Zahlen, die der Patient den einzelnen Fragen zuordnen kann. Den Fragen 31 bis 55 kann der Patient Zahlen von 1 bis 4 zuordnen. Den Zahlen im Prostatamodul sind Adjektive an der Kopfzeile jeder Seite zugeordnet. Die Auswertung erfolgt analog zur Auswertung des EORTC QLQ-C30.

Im Bereich der Funktionsskala (Sexuelle Funktion) entspricht ein hoher Wert einem positiven Ergebnis. Folglich ist die sexuelle Funktion bei hohen Werten wenig eingeschränkt.

Im Bereich der Symptomskalen (Miktion, Darmfunktion, behandlungsbedingte Symptome) entspricht ein hoher Wert einem negativen Ergebnis. Miktions- und Darmfunktion sind also beeinträchtigt und die Behandlung der Krebserkrankung zieht Beschwerden nach sich.

### 3.5 Auswertungsmodus

#### 3.5.1 Hypothesenaufstellung

Das Prinzip der statistischen Testverfahren besteht in der Bestätigung oder Verwerfung der postulierten Hypothesen.

Es werden Nullhypothesen ( $H_0$ ) oder Alternativhypothesen ( $H_1$ ) aufgestellt.  $H_0$  besagt, dass in der Grundgesamtheit kein Effekt existiert. Das Ziel der Auswertung des erfassten Patientenkollektives ist es  $H_0$  zu verwerfen.  $H_1$  besagt, dass der in der Stichprobe gefundene Effekt auch in der Grundgesamtheit existiert. Die einseitige Alternativhypothese  $H_1$  legt sich nicht auf einen bestimmten Wert fest, setzt jedoch ein Vorwissen über die Richtung des zu erwarteten Unterschiedes voraus. Die zweiseitige Alternativhypothese  $H_1$  hat zur Voraussetzung, dass sich die beiden Erwartungswerte unterscheiden. Unter einer einseitigen Alternativhypothese  $H_1$  stellt sich eher ein signifikantes Ereignis ein, der Fehler 2. Art ist geringer. Aus diesem Grund ist man generell bestrebt statistische Tests unter der einseitigen Hypothese durchzuführen.

Fehler 1.Art	Fragestellung	Signifikanz
$\alpha = 0,05$	<u>einseitig</u> : $H_1$ : A ist besser als B	<b>5%</b> aller Studien, bei denen A gegenüber B die stärkste Überlegenheit gezeigt hat
$\alpha = 0,05$	<u>zweiseitig</u> : $H_1$ : A und B unterscheiden sich	<b>2,5%</b> aller Studien, bei denen sich A besonders überlegen gezeigt hat, und zusätzlich <b>2,5%</b> der Studien, bei denen sich B besonders überlegen gezeigt hat

**Tabelle 13:** Beispiel für den Fehler 1. Art  $\alpha$  und die Abhängigkeit von der einseitigen oder zweiseitigen Fragestellung

Die Nullhypothese  $H_0$  und die einseitige Alternativhypothese  $H_1$  dieser Studie sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Hypothese	Beschreibung
Nullhypothese $H_0$	Keine Unterschiede zwischen Nerverhalt einseitig, Nerverhalt beidseitig und kein Nerverhalt
Einseitige Alternativhypothese $H_1$	Nerverhalt beidseitig ist besser als Nerverhalt einseitig, Nerverhalt einseitig ist besser als kein Nerverhalt

**Tabelle 14:** Hypothesen und deren Beschreibungen

Das Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert) bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass die Annahme der Nullhypothese in der Grundgesamtheit zutrifft, aber aufgrund der Stichprobe verworfen wird. Dieses Ergebnis ist in Wirklichkeit jedoch zufallsbedingt und wird trotzdem als signifikant bezeichnet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diesen Fehler heißt  $\alpha$  und ist frei wählbar, sie sollte immer klein gewählt werden um nur geringe Fehler beim Ablehnen der Hypothese zuzulassen. In dieser Arbeit wird mit  $\alpha = 0,05$ , folglich mit dem Signifikanzniveau von 5% ausgewertet.

In Abhängigkeit von der Fragestellung werden unterschiedliche Testverfahren angewandt um die entsprechenden p-Werte zu berechnen. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,01 und 0,05 werden als signifikant bezeichnet, Werte  $<0,01$  als hochsignifikant.

### 3.5.2 Kontingenztafel

Kontingenztafel stellen absolute Häufigkeiten bestimmter Merkmalsausprägungen dar. Es werden mehrere Merkmale (meist in zweidimensionalen Tafeln als Merkmal A und Merkmal B) miteinander verknüpft dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Vierfeldertest oder mit dem Chi-Quadrat-Test, wenn die Tafel mehr als 2x2 Felder hat. Kontingenztafeln haben sowohl Zeilen- (im folgenden Beispiel Merkmal B) als auch Spaltenüberschriften (im folgenden Beispiel Merkmal A) der Merkmalsausprägungen. Der Schnittpunkt der entsprechenden Spalte und Zeile gibt

den Wert an, der von den in der jeweiligen Spalte und Zeile angegebenen Merkmalen abhängig ist.

Merkmal B					Zeilensumme
Merkmal A					
			$n_{ij}$		$A_i$
Spaltensumme			$B_j$		$N$

**Tabelle 15:** Kontingenztafel für Merkmale A und B,  $n_{ij}$  = eine Zelle,  $A_j$  = zu  $n_{ij}$  zugehörige Zeilensumme,  $B_j$  = zu  $n_{ij}$  zugehörige Spaltensumme,  $N$  = Gesamtsumme der Spalten- und Zeilensumme

Bei Unabhängigkeit der Merkmale sollte sich nach dem Multiplikationsgesetz die Besetzung jeder Zelle als Produkt der zugehörigen Zeilen- und Spaltensumme ergeben, geteilt durch die Gesamtsumme  $N$ . Der Erwartungswert der Zelle mit den Indizes  $i, j$  lautet also wie folgt:

$$e_{ij} = A_i B_j / N$$

Abweichungen von  $e_{ij}$  beruhen entweder auf dem Zufall oder auf der Abhängigkeit der Merkmale A und B voneinander. Die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten wird getroffen, indem für jede Zelle der Ausdruck

$$(n_{ij} - e_{ij})^2 / e_{ij}$$

gebildet wird. Die Summe für alle Zellen der Kontingenztafel bildet die Testgröße  $X^2$ .

Die Nullhypothese wird verworfen, wenn die Testgröße  $\geq X^2$  für

$$f = (k-1)(l-1)$$

Freiheitsgrade ist. Die Anzahl der Ausprägungen des Merkmales A ist  $k$ , die Anzahl der Ausprägungen des Merkmales B ist  $l$ . Die Kontingenztafel enthält insgesamt  $k \cdot l$  Zellen ( $k$  Zeilen und  $l$  Spalten).

Der Freiheitsgrad ist ein Parameter eines Systems. Ein Parameter wird dann zu einem Freiheitsgrad, wenn er Mitglied in einer Summe ist, die das System beschreibt.

Diese Beschreibung muss folgende Eigenschaften haben:

- das System ist durch die Spezifizierung der Parameter eindeutig bestimmt.
- wird ein Parameter weggelassen, so ist das System nicht mehr eindeutig bestimmt.
- jeder Parameter kann verändert werden, ohne dass sich die anderen Parameter verändern.

Ein Freiheitsgrad ist niemals eine Funktion der anderen Freiheitsgrade des Systems.

### **3.5.3 Varianzanalyse**

Mit dieser Methode werden mehrere Stichproben miteinander verglichen. Der Name beruht auf dem Versuch die Streuung zwischen den Stichproben zu analysieren. Die Streuung der Stichproben ist sehr groß, wenn sich die Mittelwerte der Stichproben stark unterscheiden. Als Voraussetzung müssen die Werte der Stichproben normalverteilt sein und dieselbe Varianz aufweisen. Bei genügend großer Anzahl an Stichproben kommt die Varianzanalyse auch bei Verletzung der Voraussetzungen zu aussagekräftigen Ergebnissen.

Die einzelnen Stichproben werden unter Anwendung des F-Test als Gruppen bezeichnet.

Die Nullhypothese besagt, dass alle Stichproben aus einer Grundgesamtheit stammen und Unterschiede zufallsbedingt sind. Es existieren keine Gruppeneffekte bzw. sie haben den Betrag Null. Die Nullhypothese ist gültig, wenn die Werte zwischen den Gruppen sich nicht stärker unterscheiden als innerhalb einer Gruppe. Die Nullhypothese wird durch den Vergleich der Varianz zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen überprüft. Als Testgröße wird der Quotient F gebildet.

Die Alternativhypothese führt Unterschiede der Stichproben auf den Gruppeneffekt zurück, somit stammen nicht alle Stichproben aus einer Grundgesamtheit.

### **3.6 Datenschutz**

Der Ethikantrag wurde von der Ethikkommission, Leitung Prof. Dr. med Luft, am 8. Februar 2006 genehmigt. Die Projektnummer ist die 18/2006V.

Die ärztliche Schweigepflicht und der vertrauliche Umgang mit allen Daten wurden beachtet unter dem Aspekt der Auflagen des Datenschutzgesetzes. Daten wurden

ausschließlich in anonymisierter Form (Pat. Nr.1, 2, 3, ...) bearbeitet. Die Rücksendefreiumsschläge wurden ohne Absenderangaben versandt.

Erhobene Daten wurden ausschließlich mittels eines Rechners bearbeitet, der vom internen Kliniknetz abgekoppelt war. Zum Zwecke der Überwachung kann staatlichen Stellen Einblick in die persönlichen Krankenakten gewährt werden. Die dazu notwendige Patienten-Entblindungsliste wird verschlossen vom Betreuer Prof. Dr. med. K.-D. Sievert verwahrt.

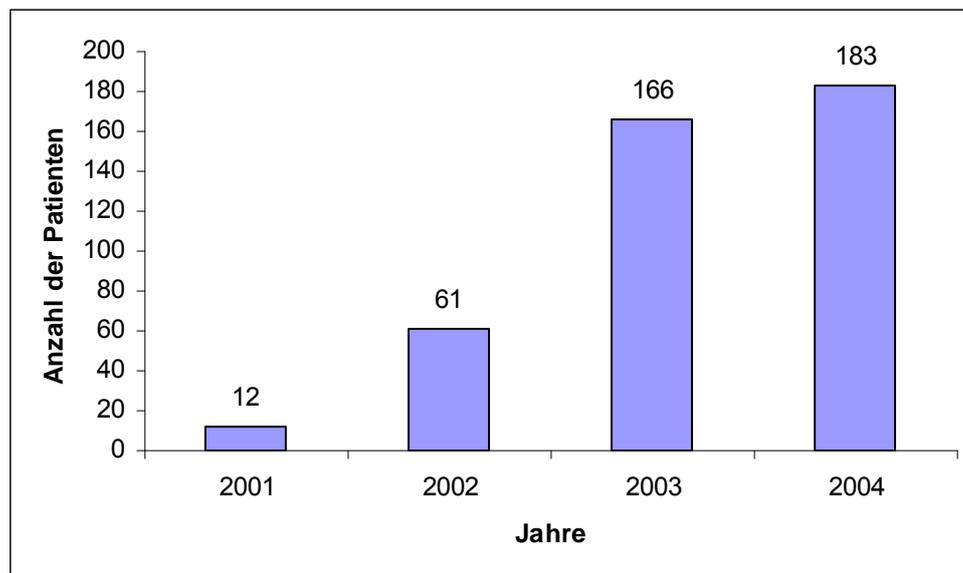
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Anzahl der ausgewerteten Patienten

In jedem einzelnen Abschnitt wird die Anzahl der ausgewerteten Patienten separat aufgeführt. Die unterschiedlichen Zahlen kommen durch nicht erfassbare Daten aus den Akten oder fehlende Informationen der Patienten aus den Fragebögen zustande. Somit werden nicht immer die 264 eingeschlossenen Patienten komplett ausgewertet.

### 4.2 Patienten

#### 4.2.1 Operationszahlen der Jahre 2001 bis 2004



**Abbildung 2:** Anzahl aller radikal prostatektomierten Patienten an der Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 2001 bis 2004

Die Anzahl der Operationen nimmt vom Jahr 2001 bis zum Jahr 2004 um das 15,25-fache zu. Das Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel innerhalb der einzelnen Jahre ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Jahr	Anzahl der Patienten gesamt	kein Nerverhalt	einseitiger Nerverhalt	beidseitiger Nerverhalt
2001	12	12	0	0
2002	61	21	32	8
2003	166	107	51	8
2004	183	68	61	54
<b>Gesamt</b>	<b>422</b>	<b>208</b>	<b>144</b>	<b>70</b>

**Tabelle 16:** Operatives Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel in den Jahren 2001 bis 2004

#### 4.2.2 Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten

264 von 422 angeschriebenen Patienten sandten ausgefüllte Fragebögen zurück und sind somit in die Studie eingeschlossen. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 62,56 % (siehe Kapitel 3.1).

Bei den folgenden Auswertungen muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten beide Fragebögen ausgefüllt haben. Manche Patienten haben lediglich einzelne Fragen nicht beantwortet. Daraus ergibt sich eine unterschiedliche Patientenanzahl innerhalb der verschiedenen Auswertungen. Es wird immer die ausgewertete Zahl angegeben.

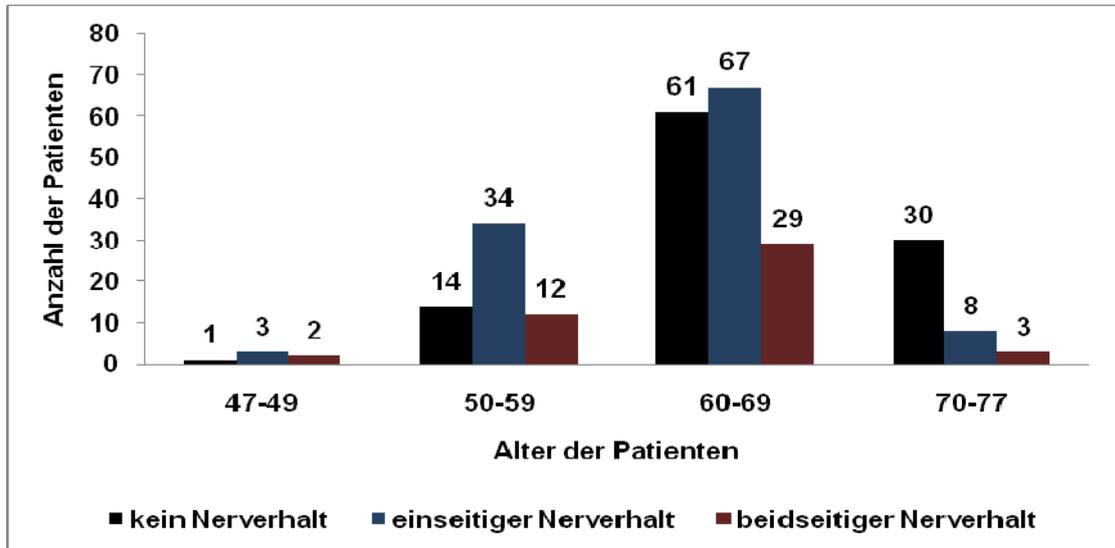
Jahr der Operation	Anzahl Patienten gesamt	Anzahl Patienten Auswertung	Jahre zwischen Operation und beantworten des Fragebogens
2001	12	6	4
2002	61	38	3
2003	166	91	2
2004	183	129	1
<b>Gesamt</b>	<b>422</b>	<b>264</b>	---

**Tabelle 17:** Anzahl der Patienten gesamt und Anzahl der Patienten, die in die Auswertung eingehen in Abhängigkeit der Jahre und der Zeitraum zwischen Operation und Ausfüllen der Fragebögen

## 4.3 Präoperative Parameter

### 4.3.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation ist folgender Abbildung zu entnehmen. Es werden n=264 Patienten ausgewertet.



**Abbildung 3:** Anzahl der Patienten in den Altersgruppen von 47-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-77 Jahre in Abhängigkeit vom Nerverhalt

Der Mittelwert der Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektives liegt bei 63,13. Der jüngste Patient ist 46 Jahre alt, der älteste Patient ist 77 Jahre alt, der Median liegt bei 63.

In Abhängigkeit vom operativen Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel ist der jüngste Patient ohne Nerverhalt 49, mit einseitigem Nerverhalt 46 und mit beidseitigem Nerverhalt 47 Jahre alt.

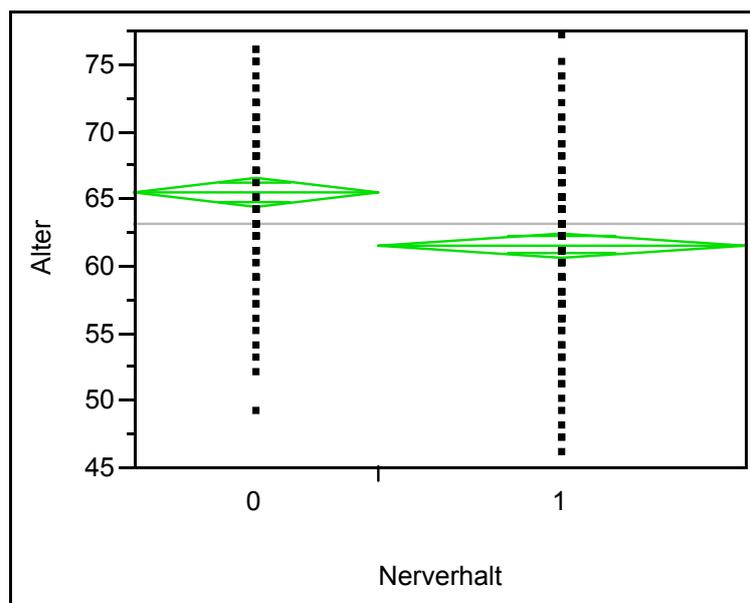
Der älteste Patient ohne Nerverhalt ist 76, mit einseitigem Nerverhalt 77 und mit beidseitigem Nerverhalt 74 Jahre alt.

Eine weitere Auswertung des Alters erfolgt mit der Varianzanalyse.

Variable	Beschreibung	Merkmal
Gruppe 0	kein Nerverhalt	nominal
Gruppe 1	Nerverhalt	nominal
Alter	Alter der Patienten	kontinuierlich

**Tabelle 18:** Variablen der Varianzanalyse mit Beschreibung und Zuordnung des Merkmals

Das Alter wird in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel ausgewertet. Es werden insgesamt n=264 Patienten ausgewertet



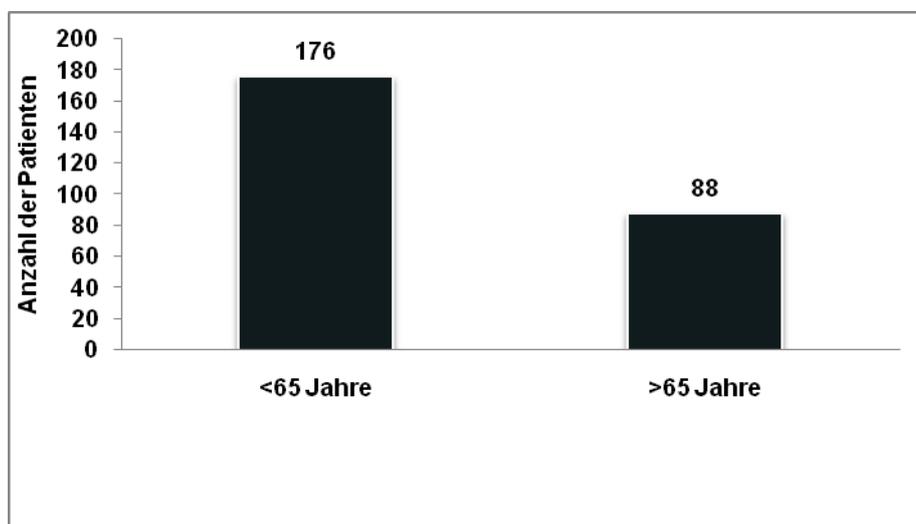
**Abbildung 4:** Varianzanalyse des Alters in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0=kein Nerverhalt, Gruppe 1=Nerverhalt

Die Analyse ergibt einen signifikanten p-Wert von  $<,0001$ .

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Varianzanalyse sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Gruppe	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
0	106	65,5	0,5
1	158	61,5	0,4

**Tabelle 19:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppen 0 und 1

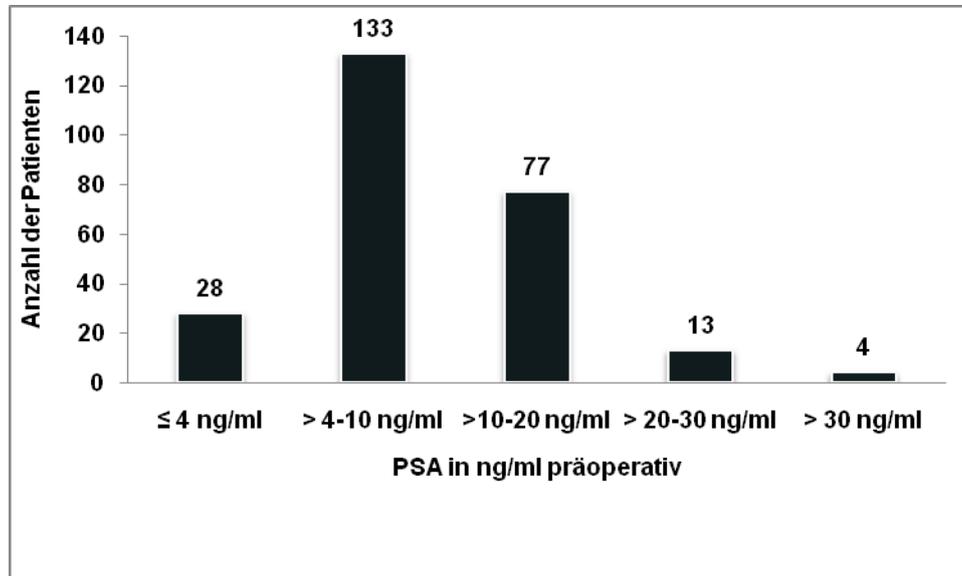


**Abbildung 5:** Verteilung der Patienten der Gruppe <65 Jahre und der Gruppe >65 Jahre

Die Einteilung der Patienten in Gruppen <65 Jahre und >65 Jahre ergeben folgendes Resultat. 176 Patienten sind älter als 65 Jahre, 88 Patienten sind jünger als 65 Jahre.

### 4.3.2 Präoperative PSA-Werte

Präoperative PSA-Werte können bei n=255 Patienten aus den Patientenakten erfasst werden.



**Abbildung 6:** Anzahl der Patienten in den Bereichen der PSA-Werte von  $\leq 4$  ng/ml,  $> 4-10$  ng/ml,  $> 10-20$  ng/ml,  $> 20-30$  ng/ml und  $> 30$  ng/ml

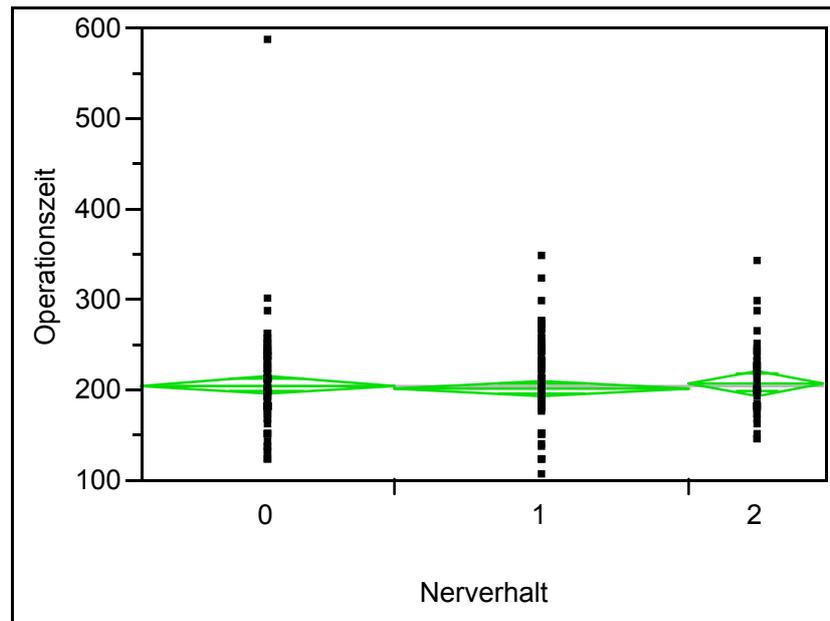
Der Mittelwert der präoperativen PSA-Werte des untersuchten Patientenkollektives liegt bei 9,87 ng/ml. Der niedrigste PSA-Wert liegt bei 0,11 ng/ml, der höchste PSA-Wert liegt bei 52,5 ng/ml, der Median liegt bei 8,40 ng/ml.

## 4.4 Perioperative Parameter

### 4.4.1 Operationsdauer

Die Operationsdauer kann bei n=232 Patienten aus den Akten erfasst werden.

Die Varianzanalyse (ANOVA = Analysis of variance) der Operationsdauer ergibt keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel ( $p=0.7762$ ).



**Abbildung 7:** Operationszeit in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0= keine Nerverhalt, Gruppe 1= einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2= beidseitiger Nerverhalt

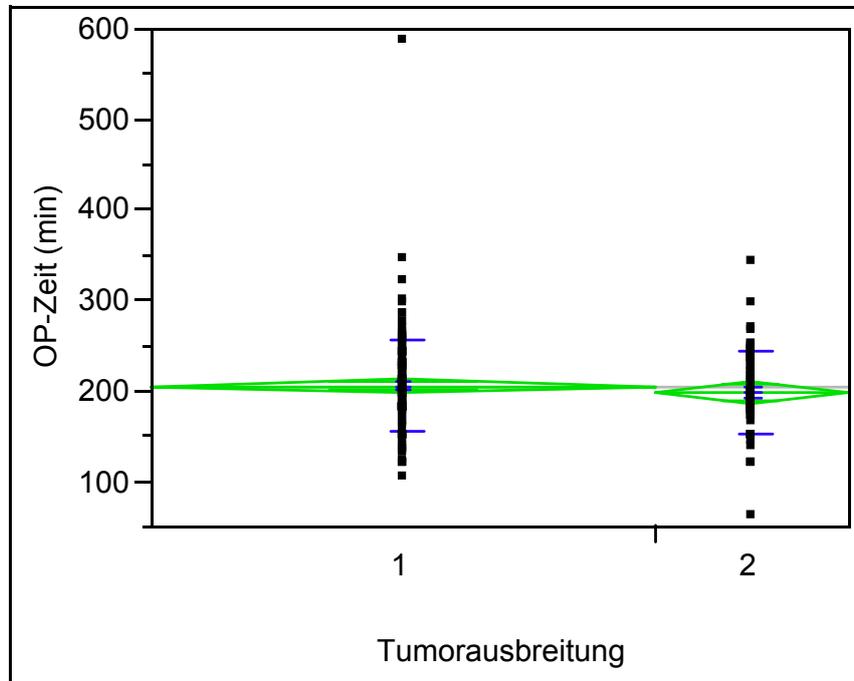
Die längste Operationsdauer beträgt 585 Minuten, die kürzeste Operationsdauer liegt bei 105 Minuten im ausgewerteten Patientenkollektiv (n=232).

Der Mittelwert aller nicht nerverhaltend operierten Patienten (n=86) liegt bei 205,04 Minuten die Standardabweichung bei 5,20.

Bei allen einseitig nerverhaltend operierten Patienten (n=100) liegen der Mittelwert bei 201,55 Minuten und die Standardabweichung bei 4,83.

Die Auswertung der beidseitig nerverhaltend operierten Patienten (n=46) ergab einen Mittelwert von 207,26 Minuten und eine Standardabweichung von 7,12.

Die Varianzanalyse der Operationsdauer bei n=232 Patienten in Abhängigkeit vom organbegrenzten und organüberschreitendem Tumorwachstum ergibt keinen signifikanten p-Wert (n=0,3371).



**Abbildung 8:** Operationszeit in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung, Gruppe 1= organbegrenzt Tumorwachstum, Gruppe 2= organüberschreitendes Tumorwachstum

Der Mittelwert aller organbegrenzten Tumorstadien n=168 liegt bei 205,09 Minuten, die Standardabweichung liegt bei 3,78.

Der Mittelwert aller organüberschreitenden Tumorstadien n=64 liegt bei 198,17 Minuten, die Standardabweichung liegt bei 6,12.

#### 4.4.2 Tumorstadium

Die Auswertung der postoperativen Verteilung der Tumorstadien kann bei n=262 Patienten erfasst werden. Die postoperative Verteilung des Tumorstadiums ist folgender Abbildung zu entnehmen.

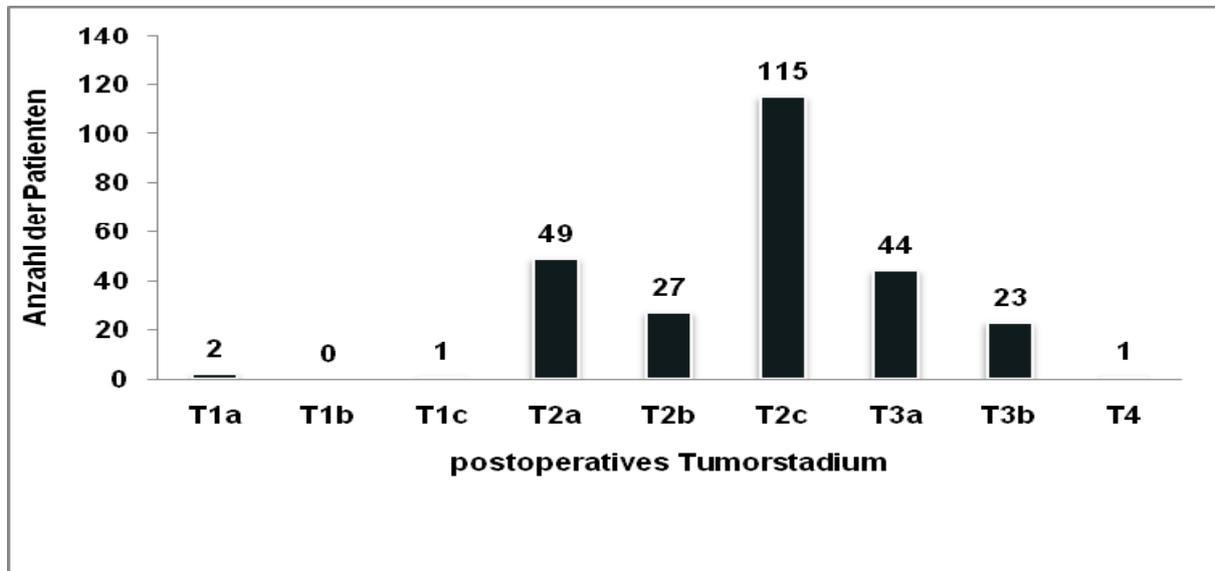
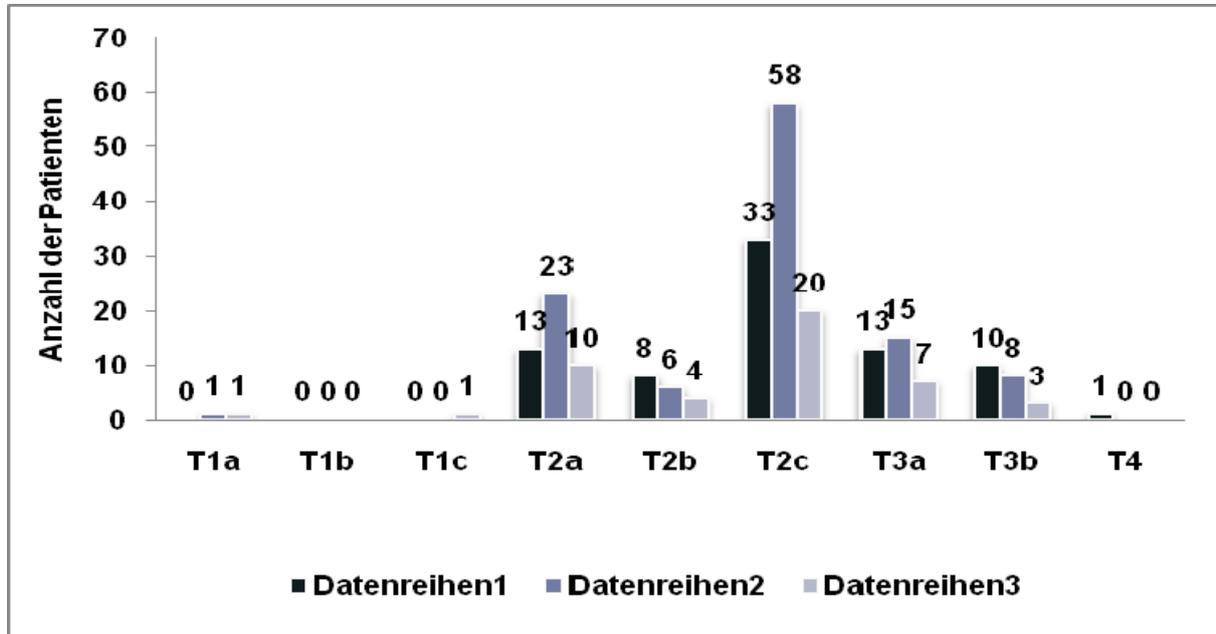


Abbildung 9: Anzahl der Patienten der postoperativen Tumorstadien

Die histologische Klassifikation der postoperativen Tumorpräparate in Abhängigkeit vom operativen Verfahren kann bei n=235 Patienten erfasst werden und ist aus Abbildung 10 zu ersehen.



**Abbildung 10:** Anzahl der Patienten der postoperativen Tumorstadien in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Datenreihe 1= kein Nerverhalt, Datenreihe 2= einseitiger Nerverhalt, Datenreihe 3= beidseitiger Nerverhalt

#### 4.4.3 Gleason-Score

Die Auswertung des Gleason-Score erfolgt lediglich bei n=212 Patienten, da nur bei diesen Patienten sowohl prä- als auch postoperative Gleason-Scores aus den Akten erfassbar waren.

Mit der Kontingenzanalyse wird der präoperativ aus der Stanzbiopsie bestimmte Gleason-Score mit dem aus dem Prostektomiepräparat bestimmte Gleason-Score in Vergleich gesetzt. Die markierten Felder der Tabelle entsprechen gleichen prä- und postoperativ bestimmten Gleason-Scores. Alle Felder unterhalb der Markierung entsprechen präoperativ zu niedrig bestimmten Gleason-Scores. Bei allen Feldern oberhalb der Markierung wird präoperativ ein zu hoher Gleason-Score bestimmt.

Gleason postoperativ Gleason präoperativ	3	4	5	6	7	8	9	10	gesamt
3	1	0	4	0	0	0	0	0	5
4	0	6	5	1	1	0	0	0	13
5	0	1	9	7	10	1	0	0	28
6	2	6	23	22	25	4	2	0	84
7	1	1	8	6	42	5	3	0	66
8	0	0	2	2	3	1	1	0	9
9	0	0	0	0	1	3	3	0	7
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
gesamt	4	14	51	38	82	14	9	0	212

**Tabelle 20:** Vergleich zwischen präoperativ aus der Stanzbiopsie bestimmten Gleason-Score und postoperativ aus dem Prostatektomie-Präparat bestimmten Gleason-Score

Prä- und postoperativ identisches Scores werden in 39,62% bestimmt. In 27,83% werden präoperativ zu niedrige Scores bestimmt. Präoperativ zu hohe Scores werden in 32,55% bestimmt.

#### 4.5 EORTC QLQ-C30

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt immer in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel. Die Aufteilung der Patienten in Gruppen in Abhängigkeit der Operationstechnik ist folgender Tabelle zu entnehmen und ist für die folgenden Auswertungen des Unterpunktes 4.4 und 4.5 gültig.

Die maximale Punktzahl eines errechneten Scores sind 100 Punkte.

Gruppe	Operationstechnik
0	nicht nerverhaltend
1	einseitig nerverhaltend
2	beidseitig nerverhaltend

**Tabelle 21:** Zuteilung des gesamten Patientenkollektivs n = 183 in die unterschiedlichen Gruppen in Abhängigkeit von der Operationstechnik

Es werden nur Funktionsskalen ausgewertet. Ein hoher Wert entspricht einem positiven Ergebnis.

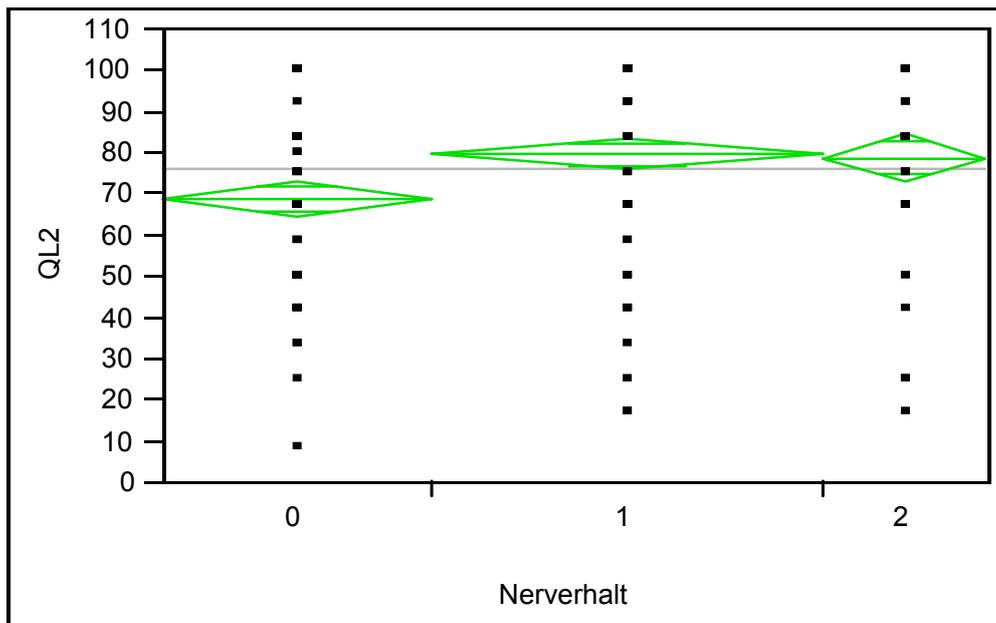
### 4.5.1 Globale Lebensqualität

Die globale Lebensqualität wird mit der Varianzanalyse ausgewertet.

Die Werte des Scores „globale Lebensqualität=QL2“ sind kontinuierliche Merkmale.

Nominale Merkmale sind die Werte der Gruppe.

Das Kollektiv der ausgewerteten Patienten ist n=232.



**Abbildung 11:** Varianzanalyse der Skala „globalen Lebensqualität“ = QL2 mit dem Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die Varianzanalyse ergibt einen signifikanten p-Wert von 0,009.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Varianzanalyse sind folgender Tabelle zu entnehmen.

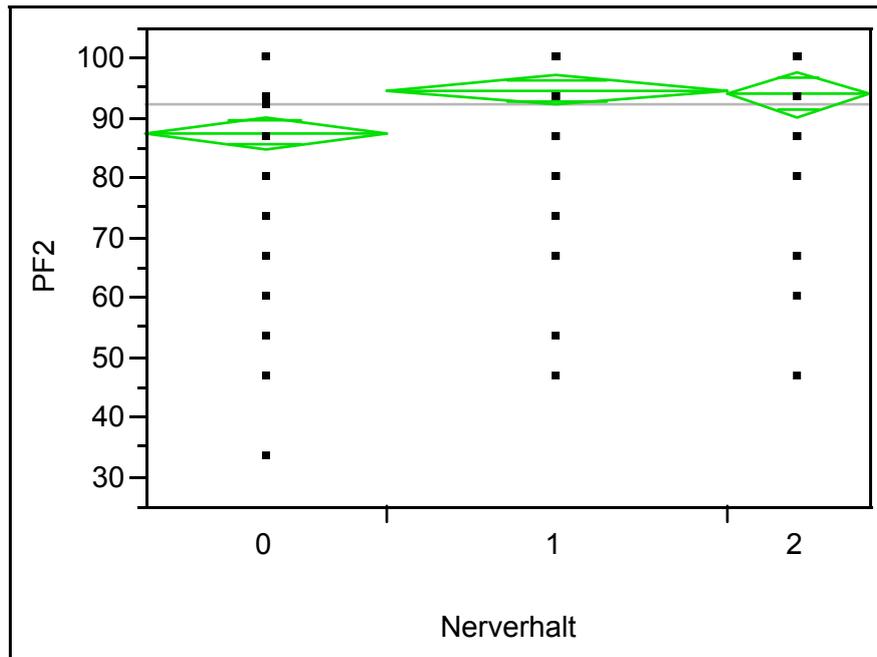
Gruppe	Beschreibung	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
0	kein Nerverhalt	76	68,88	2,25
1	einseitiger Nerverhalt	110	79,54	1,87
2	beidseitiger Nerverhalt	46	78,79	2,90

**Tabelle 22:** Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2

#### 4.5.2 Körperliches Wohlbefinden

Das körperliche Wohlbefinden wird mit der Varianzanalyse ausgewertet. Der Score „körperliches Wohlbefinden = PF2“ ist ein kontinuierliches Merkmal, die Gruppe ein nominales Merkmal.

Es können n=237 Patienten ausgewertet werden.



**Abbildung 12:** Varianzanalyse der Skala „körperlichen Verfassung“ = PF2 in Abhängigkeit vom Nerverhalt; Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die Varianzanalyse der körperlichen Verfassung in Abhängigkeit vom operativen Verfahren ergibt einen signifikanten p-Wert von 0,0005.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Varianzanalyse sind folgender Tabelle zu entnehmen.

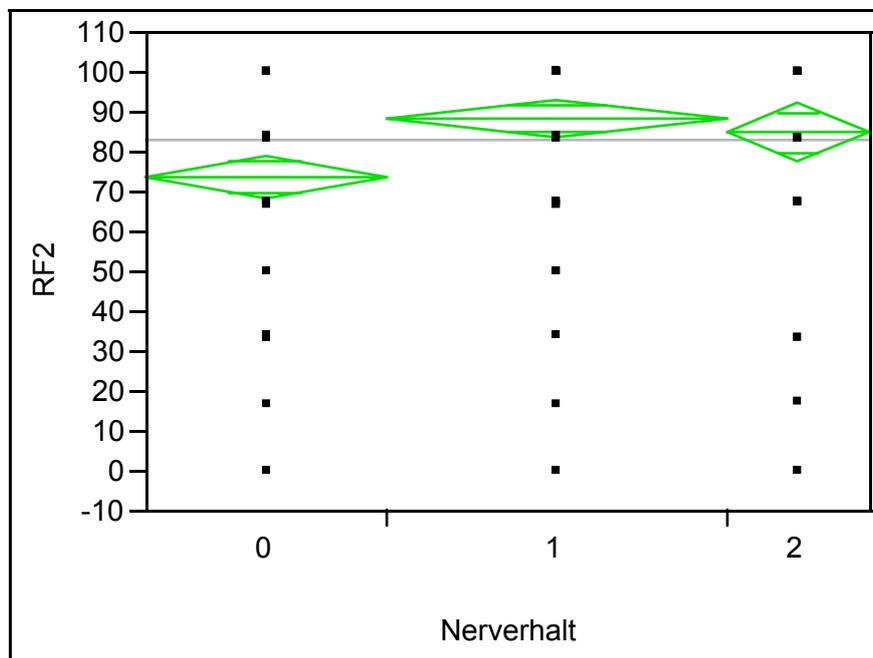
Gruppe	Beschreibung	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
0	kein Nerverhalt	79	87,46	1,45
1	einseitiger Nerverhalt	112	94,64	1,22
2	beidseitiger Nerverhalt	46	94,06	1,90

**Tabelle 23:** Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2

### 4.5.3 Rollenfunktion

Der Score der Rollenfunktion=RF2 wird mit der Varianzanalyse ausgewertet. Der Score ist ein kontinuierliches Merkmal, die Gruppe ein nominales Merkmal.

Es können insgesamt n=237 Patienten ausgewertet werden.



**Abbildung 13:** Varianzanalyse der Skala der „Rollenfunktion“ = RF2 in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die Varianzanalyse ergibt einen signifikanten p-Wert von 0,0004.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Varianzanalyse sind folgender Tabelle zu entnehmen.

<b>Gruppe</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
0	kein Nerverhalt	79	73,62	2,84
1	einseitiger Nerverhalt	112	88,39	2,38
2	beidseitiger Nerverhalt	46	84,78	3,72

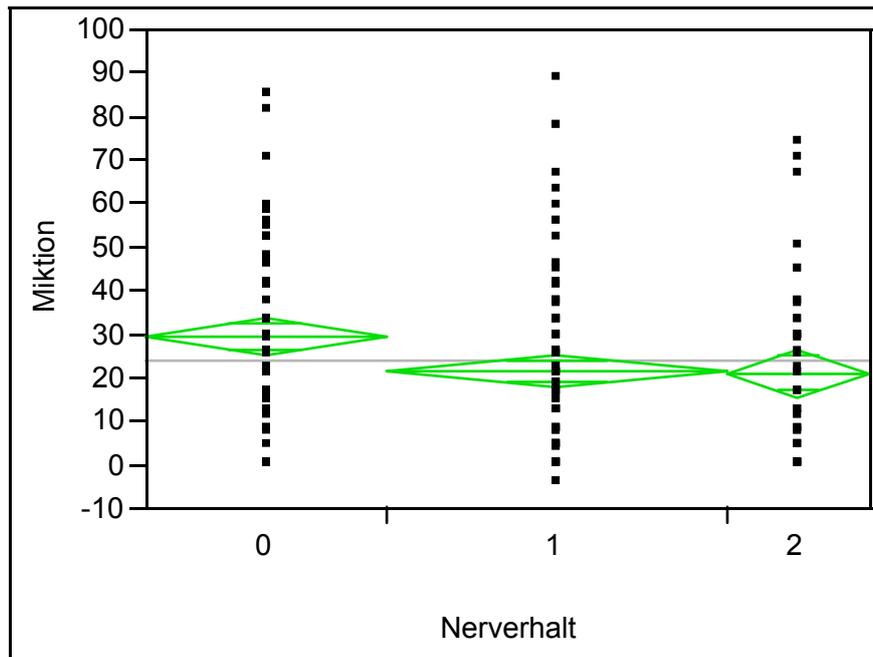
**Tabelle 24:** Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2

## 4.6 EORTC PR25

### 4.6.1 Miktion

Die Skala „Miktion“ ist ein kontinuierliches Merkmal, welches mit der Gruppe, einem nominalen Merkmal, verglichen wird. Die Auswertung erfolgt auch hier mit der Varianzanalyse.

Es werden insgesamt n=237 ausgewertet.



**Abbildung 14:** Varianzanalyse der Skala „Miktion“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

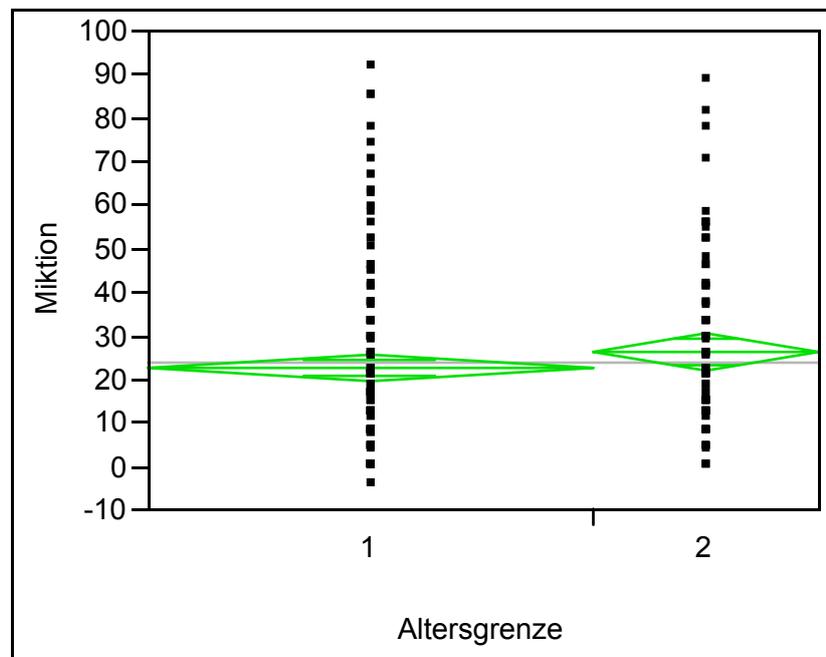
Die Auswertung der Miktion-Skala mit der Varianzanalyse ergibt einen signifikanten p-Wert von 0,0093.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Varianzanalyse sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Gruppe	Beschreibung	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
0	kein Nerverhalt	79	29,58	2,18
1	einseitiger Nerverhalt	112	21,49	1,83
2	beidseitiger Nerverhalt	46	20,95	2,86

**Tabelle 25:** Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2

Die Auswertung der Miktions-Skala erfolgt zusätzlich in Abhängigkeit von der Altersgrenze. Somit ändert sich wiederum das auszuwertende Patientenkollektiv auf n=182, da ein Patient keine Angabe zum Alter machte. Die Patienten werden in zwei Gruppen, < 65Jahre und >65 Jahre, eingeteilt.



**Abbildung 15:** Varianzanalyse der Skala „Miktion“ in Abhängigkeit von der Altersgrenze, Gruppe 1 = < 65 Jahre, Gruppe 2 = > 65 Jahre

Die Auswertung mit der Varianzanalyse ergibt einen nicht signifikanten p-Wert von 0,1515.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Varianzanalyse sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Gruppe	Beschreibung	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
1	Patienten < 65 Jahre	176	22,73	1,49
2	Patienten > 65 Jahre	88	26,45	2,11

**Tabelle 26:** Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2

#### 4.6.2 Unwillkürlicher Harnverlust

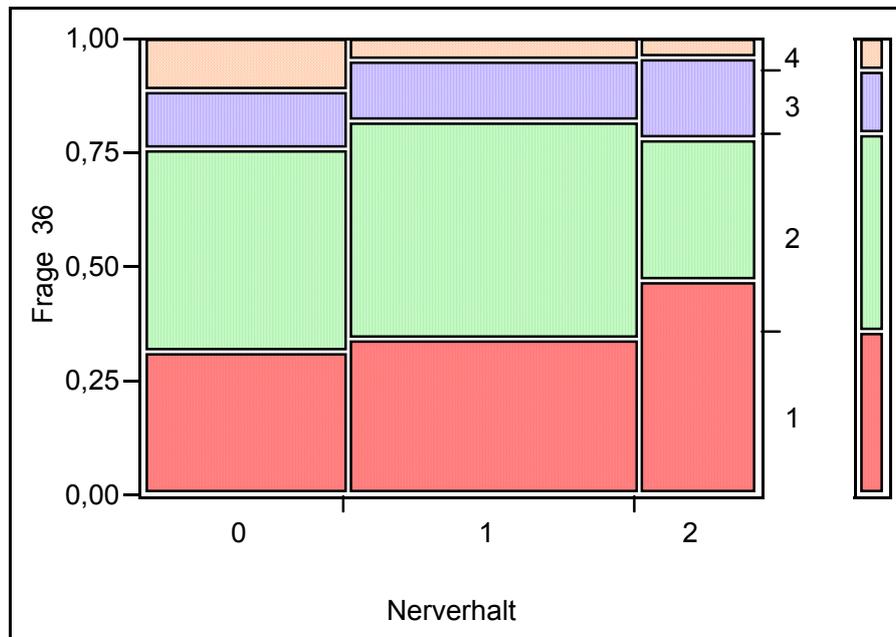
Der „unwillkürliche Harnverlust“ wird in dieser Studie mit den Antworten auf die Einzelfrage 36 des EORTC PR25-Fragebogens (siehe Anhang) ausgewertet. Es werden insgesamt n=235 Patienten ausgewertet.

Die Auswertung der beiden Nominal-Variablen erfolgt mit der Kontingenz-Analyse.

Antwortmöglichkeit Gruppe	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	gesamt
0	25	35	10	9	79
1	38	53	15	5	111
2	21	14	8	2	45
gesamt	84	102	33	16	235

**Tabelle 27:** Kontingenzanalyse der Frage 36 des EORTC PR25 zum „unwillkürlichen Harnverlust“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse der Tabelle 27 graphisch.



**Abbildung 16:** Kontingenzanalyse der Frage 36 zum „unwillkürlichen Harnverlust“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

### 4.6.3 Sexuelle Aktivität

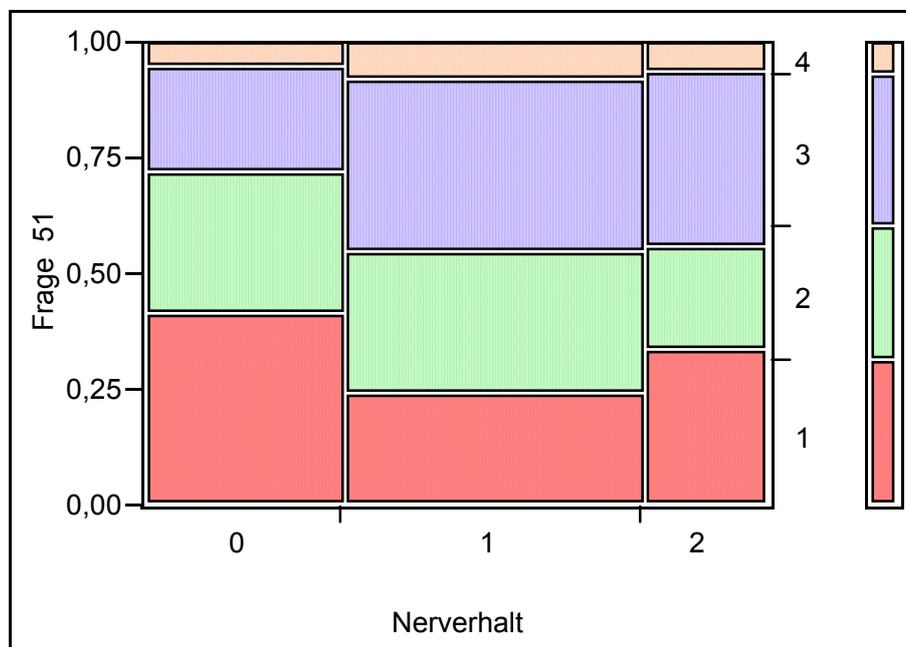
Die Frage 51 des EORTC PR25-Fragebogens exploriert die sexuelle Aktivität der Patienten mit und ohne Geschlechtsverkehr.

Die Auswertung erfolgt mit der Kontingenzanalyse, da die Variable der Frage 51 und die Gruppe nominal sind. Es werden insgesamt n=232 Patienten ausgewertet.

Antwortmöglichkeit Gruppe	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	Summe
0	31	23	17	4	75
1	27	34	42	9	112
2	15	10	17	3	45
<b>Summe</b>	73	67	76	16	232

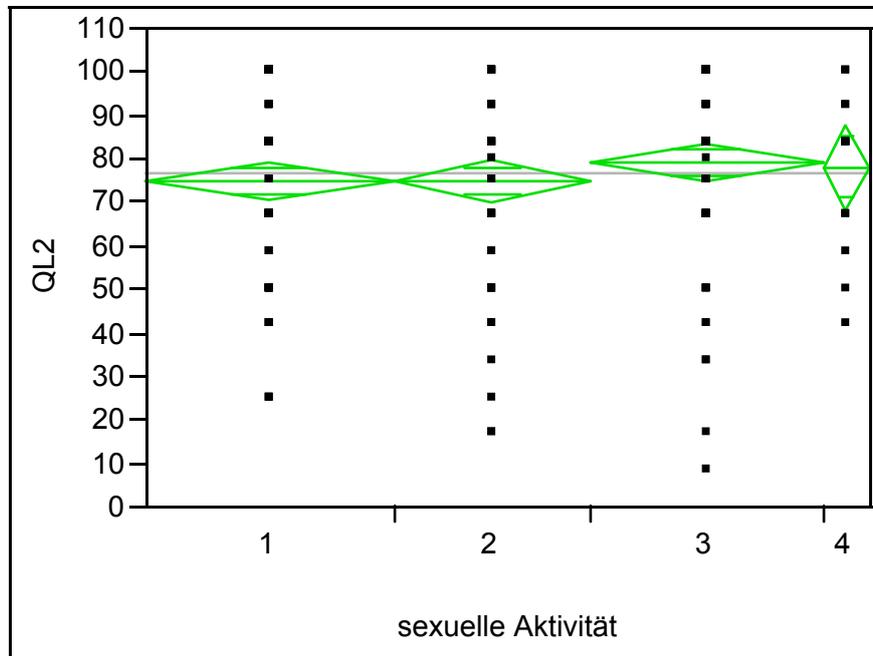
**Tabelle 28:** Kontingenzanalyse der Frage 51 des EORTC PR25 zur „sexuellen Aktivität“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse der Tabelle 28 graphisch.



**Abbildung 17:** Kontingenzanalyse der Frage 51 zur „sexuellen Aktivität“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Es folgt der Vergleich der Einzelfrage zur „sexuellen Aktivität“ mit dem Score „globale Lebensqualität = QL2“. Die Auswertung der nominalen und kontinuierlichen Variablen erfolgt mit der Varianzanalyse.



**Abbildung 18:** Varianzanalyse der Skala „globalen Lebensqualität = QL2“ in Abhängigkeit von der Einzelfrage „sexuellen Aktivität“, 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr

Die Varianzanalyse ergibt keinen signifikanten p-Wert von 0,4467. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Antwort	Beschreibung	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
1	überhaupt nicht	88	75,00	2,11
2	wenig	69	74,83	2,38
3	mäßig	82	79,22	2,18
4	sehr	16	78,11	4,94

**Tabelle 29:** Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Antwortmöglichkeiten auf die Frage 51 zur „sexuellen Aktivität“

#### 4.6.4 Potenz

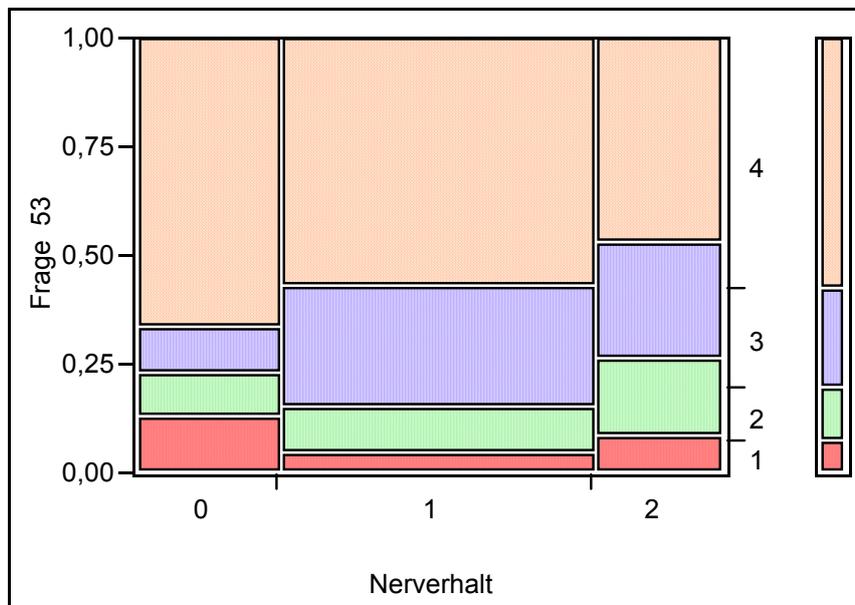
Die Potenz wird mit der Einzelfrage 53 des EORTC PR25-Fragebogens ausgewertet. Die Anzahl der Patienten  $n=157$ , welche diese Frage beantwortet haben ist geringer als die Gesamtzahl  $n=264$  der zurückgesandten Fragebögen, da Frage 53 nur dann von den Patienten beantwortet werden sollte, wenn sie in den letzten 4 Wochen sexuell aktiv waren.

Die Auswertung der beiden Nominal-Variablen erfolgt mit der Kontingenzanalyse.

Antwortmöglichkeit Gruppe	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	Summe
0	5	4	4	26	39
1	4	9	23	48	84
2	3	6	9	16	34
<b>Summe</b>	12	19	36	90	157

**Tabelle 30:** Kontingenzanalyse der Frage 53 zur „Potenz“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse der Tabelle 30 graphisch.

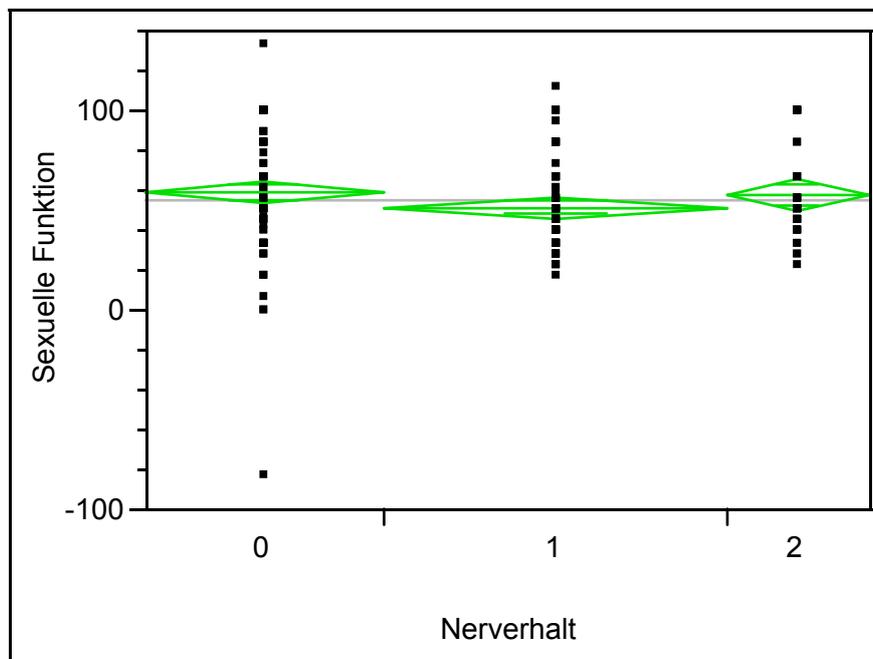


**Abbildung 19:** Auswertung der Frage 53 des EORTC PR25 zur „Potenz“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

#### 4.6.5 Sexuelle Funktion

Die "sexuelle Funktion" ist ein Score des EORTC PR25. Der Score ist ein kontinuierliches Merkmal, welches mit der Gruppe, einem nominalen Merkmal, verglichen wird. Die Auswertung erfolgt auch hier mit der Varianzanalyse.

Es können wiederum insgesamt nur n=236 Patienten ausgewertet werden.



**Abbildung 20:** Varianzanalyse des Scores „sexuelle Funktion“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die Auswertung der Varianzanalyse ergibt einen nicht signifikanten p-Wert von 0,0845. Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Gruppe	Beschreibung	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
0	kein Nerverhalt	78	59,32	2,92
1	einseitiger Nerverhalt	112	51,43	2,43
2	beidseitiger Nerverhalt	46	58,14	3,80

**Tabelle 31:** Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2

## **5 Diskussion**

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms ist für betroffene Patienten ein einschneidendes Ereignis. Die Entscheidung zur operativen Therapie wird begleitet von emotionalem Stress und die Problematik sich als Laie für eine Therapieoption zu entscheiden [55]. Die Operation hat Veränderungen der postoperativen Lebensqualität in unterschiedlichen Ebenen mit variablem Ausprägungsgrad zur Folge. Der Patient muss vor Festlegung der Therapie vollständig und aufrichtig über die möglichen Veränderungen aufgeklärt werden [56], [57]. Die Beratung vor der Operation hat einen signifikanten Einfluss auf das Wohlergehen des Patienten nach erfolgter Therapie [58].

Die radikale Prostatovesikulektomie ist eine gut tolerierte und akzeptierte Therapieoption [59]. Auch wenn die radikale Prostatovesikulektomie einige Komplikationen mit sich bringen kann, würden sich die meisten Patienten wieder für die OP entscheiden [60], [61], [62], [63], [64].

### **5.1 Methodendiskussion**

Die korrekte Erfassung aller Daten zu den einzelnen Patienten stellt allgemein ein Problem retrospektiver Studien dar.

Daten der Akten des Klinik-Archivs sind oft unvollständig. Leider können nicht alle unvollständigen schriftlichen Daten mit Hilfe des SAP-Programms der Klinik ergänzt werden.

Die präoperativen PSA-Werte sind in einigen Fällen nicht in die Akten eingetragen. Zudem sind weder das genaue Datum der Bestimmung des PSA-Wertes noch Verläufe dokumentiert. Die präoperative Vorhersage des Tumorstadiums wird erheblich beeinflusst, wenn das Vorgehen bei der Bestimmung des PSA-Wertes unbekannt ist. Es bleibt offen, ob Patienten vor der Bestimmung korrekt informiert wurden und welche Labormethoden zur Bestimmung verwendet worden sind.

Die Anzahl präoperativer Stanzbiopsien, dazugehörigen Gleason-Scores und Anteile des Tumors in den Stanzen sind nur lückenhaft dokumentiert und können daher leider nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

Vorteile der retrospektiven Analyse sind die relativ kürzere Studiendauer und der geringere finanzielle Aufwand.

Nachteile der retrospektiven im Vergleich zur prospektiven Analyse sind die Unvollständigkeit und Inhomogenität der Daten sowie das Fehlen eines standardisierten Untersuchungsprogramms.

Zahlreiche Faktoren nehmen Einfluss auf das Ergebnis der Fragebogenauswertung. Psychische und soziale Faktoren spielen eine Rolle. Das Wohlbefinden der Patienten zum Ausfüllzeitpunkt wird nicht erfasst. Man kann jedoch annehmen, dass Patienten mit positiver Stimmung tendenziell bessere Angaben zur Lebensqualität machen im Vergleich mit Patienten, die aus unbekanntem Gründen zum Ausfüllzeitpunkt eher negativer Stimmung sind.

Weiterhin bleibt unklar, ob alle Fragen ehrlich beantwortet werden. Gründe für eventuell bessere oder schlechtere Angaben können sein: Charaktereigenschaften der Patienten, Zufriedenheit der Patienten mit der ärztlichen Betreuung, Misstrauen gegenüber der Anonymität der Befragung, Verständnisprobleme oder von einzelnen Fragen peinlich berührt zu sein.

Es ist sehr wichtig die Lebensqualität zu erfassen, um die Qualitätssicherung und Kontrolle der Therapieformen zu gewährleisten. Die Auswertung muss immer vor dem Hintergrund der Richtigkeit der Angaben erfolgen. Ein Charakteristikum von Studien zur Lebensqualität ist, dass nicht jede Störgröße eliminiert werden kann.

Der Vergleich publizierter Studien mit den aufgearbeiteten Daten ist aufgrund von unterschiedlichen Studiendesigns und Studienpopulationen erschwert. Die verschiedenen Formen der Berechnung einzelner Ergebnisse erschweren direkte Vergleiche. Es wird gefordert, dass zusätzlich zu den randomisierten klinischen und gut geplanten Studien, welche Vergleiche mit der Normalbevölkerung als Kontrollgruppe evaluieren, die Forschung sich in der Zukunft standardisierte Methoden aneignen sollte, welche die verschiedenen Folgen einer Therapie standardisiert evaluieren können [65].

## 5.2 Präoperative und perioperative Parameter

Die Betrachtung der Altersverteilung des Patientenkollektivs erfolgt im Hinblick auf die Lebensqualität.

Die durchschnittliche Lebenserwartung eines Mannes in Deutschland liegt heute bei 75,81 Jahren [66].

Studien geben tumorspezifische Überlebensraten nach operativer Therapie eines Prostatakarzinoms von 90% nach 10 Jahren und 82% nach 15-35 Jahren an [67], [68], [69]. 13% aller Männer bekommen im Laufe ihres Lebens ein behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom. Die Zahlen zeigen deutlich, dass ein frühes und sicheres Screening des Prostatakarzinoms von erheblicher Bedeutung ist um in frühen Tumorstadien eine kurative Therapie anbieten zu können.

Die Relevanz der Lebensqualität vor dem Hintergrund der Überlebensraten und der Lebenserwartung wird deutlich bei Betrachtung der Zuordnung der Patienten in die Gruppen <65 Jahre und >65 Jahre, vergleiche Kapitel 4.3.1. Die Patienten benötigen eine adäquate Therapie, hoher Qualitätsstandards mit anschließend guter Lebensqualität.

Bessere prognostische Faktoren haben Männer mit Nerverhalt und jüngerem Lebensalter im Vergleich mit Patienten ohne Nerverhalt. Grundvoraussetzung dieser Annahmen muss jedoch eine R0-Resektion des Tumors sowie ein Tumorstadium <T2 sein. In der Gruppe der nerverhaltend operierten Patienten haben jüngere Patienten mit beidseitigem Nerverhalt die besten prognostischen Faktoren. Außerdem werden weniger häufig fortgeschrittene Tumoren beobachtet [70]. Vorliegende Studie zeigt, dass das Alter einen Einfluss auf die Operationstechnik hat und vorwiegend jüngere Patienten nerverhaltend operiert werden (Abbildung 4).

Die Operationsdauer unterscheidet sich in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel unter den Gruppen nicht signifikant.

Dieses Ergebnis kann darauf beruhen, dass die Präparation des Gefäß-Nerven-Bündels ähnlich viel Zeit in Anspruch nimmt wie ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Die Daten müssten unter Rücksichtnahme der einzelnen Operateure ausgewertet werden um eine gültige Aussage über die Operationsdauern machen zu können.

In Abhängigkeit vom organbegrenzten oder –überschreitenden Tumorwachstum ergibt die Auswertung auch keinen signifikanten Unterschied. Zudem werden Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum nach Möglichkeit nerverhaltend

operiert und die Präparation des Gefäß-Nerven-Bündels kann wie oben bereits erwähnt eine längere Operationsdauer in Anspruch nehmen. Hier stellt sich nun wiederum die Frage ob die Präparation des Gefäß-Nerven-Bündels dieselbe Zeit in Anspruch nimmt wie die Präparation eines Tumors mit dem T-Stadium >T2c. Diese Aspekte müssten vor dem Hintergrund der Erfahrung der einzelnen Operateure ausgewertet werden um eine definitive Aussage machen zu können.

Mit Einführung der PSA-Bestimmung in die alltägliche Praxis wurde ein Instrument geschaffen, welches zahlreiche Möglichkeiten der Orientierung in Diagnostik, Entscheidung zur Therapie, Therapiewirkung und Nachsorge aufweist. [71], [72].

Der PSA-Wert und die systematische Stanzbiopsie sind wertvolle präoperative Parameter, um auf ein organbegrenztetes Tumorwachstum zu schließen [73]. Die seitenspezifische Beurteilung ergibt verlässliche Parameter zur Entscheidungsfindung in Bezug auf das operative Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel [73].

Die Vorhersage des Tumorstadiums mit Hilfe von präoperativen PSA-Werten erfolgt mittels statistischer Verfahren wie die Tabelle nach Partin [74] oder die Vorhersage nach Kattan [75].

Studien zeigen, dass hohe PSA-Werte mit einer schlechteren Prognose der Erkrankung einhergehen und eine Korrelation zwischen Höhe des PSA-Wertes und Ausdehnung des Tumors besteht [76], [77], somit ist das prostata-spezifische Antigen ein wichtiger Parameter für Verlauf und Prognose des Prostatakarzinoms. Zum Beispiel sind 88% der Tumoren bei PSA-Spiegeln unter 4ng/ml sowie 78% aller Tumoren bei PSA-Spiegeln zwischen 4,1-10ng/ml organbegrenzt [78], [79]. Weiterhin gehen PSA-Werte zwischen 10-20ng/ml mit einer von 45%-igen Wahrscheinlichkeit eines T2-Tumors einher. Bei Werten >20ng/ml besteht lediglich nur noch eine 27%-ige Wahrscheinlichkeit eines T2-Tumors. Lymphknotenbefall und Samenblaseninfiltration finden sich bei 30% dieser Patienten [78].

Ergebnisse der Studie von Soloway et al. zeigen die wichtige Bedeutung der PSA-Bestimmung in Bezug auf rezidivfreies Überleben. Die Autoren zeigen, dass rezidivfreies Überleben nach Primärtherapie bei Patienten mit PSA-Werten >10ng/ml deutlich kürzer ist im Vergleich mit Patienten, deren PSA-Werte bei <10ng/ml liegen. Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist die Erkenntnis, dass der PSA-Wert eine unabhängige Bedeutung für die Weiterentwicklung des Tumors hat [80].

Die Tabelle nach Catalona et al. beinhaltet die Vorhersage eines organbegrenzten Tumorwachstums unter Berücksichtigung des prätherapeutischen PSA-Wertes [81]. Das untersuchte Patientenkollektiv wird mit den Werten der Tabelle nach Catalona et al. in Vergleich gesetzt. Die Vorhersage nach Catalona et al. und die Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs kann der folgenden Tabelle 32 entnommen werden. Die Vorhersage bei höheren PSA-Werten fällt im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich besser aus. Bei PSA-Werten > 10 ng/ml stimmen die Werte dieser Studie mit denen von Catalona et al. nicht überein. Somit resultiert aus einem höherem PSA-Wert nicht unbedingt organüberschreitende Tumorausdehnung. Ein erhöhtes PSA kann durch größeres Prostatavolumen, eine vorhandene Entzündung oder eine Manipulation vor der Bestimmung verursacht werden. Einen Einfluss kann auch die Bestimmungsmethode auf den PSA-Wert haben, zum Beispiel können länger stehende Blutproben einen artifiziell erhöhten PSA-Wert aufweisen. Die Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs können die Zahlen von Catalona et al. nicht exakt bestätigen oder gar komplett in Frage stellen. Weitere Studien sollten mit entsprechend großem Patientenkollektiv durchgeführt werden. Den Predelektionswerten von Catalona et al. wurden in der nachfolgenden Tabelle denen dieser Studie gegenüber.

<b>Präoperatives PSA</b>	<b>organbegrenzt nach Catalona (Vorhersage)</b>	<b>Patienten der Studie postoperativ</b>
0-4ng/ml	88%	74%
4-10ng/ml	78%	78%
10-20ng/ml	45%	70%
>20ng/ml	27%	65%

**Tabelle 32:** Vergleich der Vorhersage eines organbegrenzten Tumorwachstums unter Berücksichtigung des prätherapeutischen PSA-Wertes mit postoperativen histologischen Befunde nach radikaler Prostatovesikulektomie (n=262)

Die Beurteilung der Tumorausdehnung mit den präoperativen PSA-Werten wird kontrovers diskutiert. Kritiker dieser Vergleiche wiesen darauf hin, dass die Tumorausbreitung nicht adäquat eingeschätzt werden kann [82], [83] und dass PSA-Verlaufparameter keine sicher verwertbaren Ergebnisse im Bezug auf Überlebensraten darstellt [84].

Die angenommene Bedeutung des PSA-Wertes als organspezifischer Marker konnte nicht als absolut zuverlässiges Messinstrument zum Screening etabliert werden, Studien belegen, dass 15-20% aller Prostatakarzinome nicht mit einer Erhöhung des PSA-Wertes einher gehen [85]. Im Patientenkollektiv dieser Studie, dessen PSA-Werte erfasst werden konnten (n=262), liegt der Anteil der Karzinomen ohne PSA-Erhöhung bei 7,6%. Weitere Gründe für die nicht 100%-ige Zuverlässigkeit der PSA-Bestimmung sind zahlreiche Einflussfaktoren wie Erhöhung der Werte bei Manipulation, die Abhängigkeit vom Bestimmungsverfahren sowie erhöhte Werte, die nicht mittels Biopsie verifizierbar sind.

Trotzdem ist die Bestimmung des PSA-Wertes im Bereich der Krebsfrüherkennung ein sehr wichtiges Verfahren. Die weitere Forschung auf diesem Gebiet um differenziertere Aussagen über einzelne Werte wie zum Beispiel das f-PSA und Verläufe machen zu können sind Inhalt prospektiver Studien.

Der Gleason-Score ermöglicht den Differenzierungsgrad des Tumors zu standardisieren [86]. In Verbindung mit dem PSA-Wert ist der Gleason-Score präoperativ sehr wichtig zu Abschätzung der Tumorgroße.

Das rezidivfreie Überleben sowie die präoperative Prognose eines organbegrenzten Wachstums können mit dem Gleason-Score bestimmt werden [87], [88], [85].

<b>Gleason</b>	<b>rezidivfreies Überleben</b>
2-4	82%
5	88%
6	70%
7	50%
8-10	15%

**Tabelle 33:** Rezidivfreies Überleben in Prozent in Abhängigkeit vom Gleason-Score nach Helpap et al. [89]

Partin et al. berücksichtigen den Gleason-Score zur Vorhersage von organbegrenztem Wachstum, Samenblaseninfiltration, Kapselpenetration und Lymphknotenmetastasen. Partin kommt zu dem Ergebnis, dass bei entdifferenzierten Tumoren weniger pT2-Stadien aber häufiger eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen wird [90].

Ärzten wird auf dem Gleason-Score des Prostatektomie-Präparates basierend, das Ausmaß der kapsulären Penetration des Tumors und den Resektionsrändern das Risiko für ein fortschreitendes Tumorwachstum nach radikaler Prostatovesikulektomie exakter einschätzen zu können [86].

Die Bestimmung des Gleason-Scores hat auch Nachteile. Unterschiede zwischen Stanzbiopsien und Tumorpräparat werden in jedem zweiten Fall nachgewiesen [89], [91], [92]. auch im untersuchten Kollektiv können die in der Literatur angegebenen Zahlen der Differenz zwischen prä- und postoperativem Gleason-Score bestätigt werden. Prä- und postoperativ identisches Scores konnten lediglich in 39,62% der Fälle bestimmt werden. Präoperativ zu niedrige Scores wurden in 27,83% der Fälle und präoperativ zu hohe Scores in 32,55% der Fälle bestimmt. Somit lag der Unterschied zwischen Stanzbiopsie und Tumorpräparat bei 60,38%, also ca. 10% über dem in der Literatur angegebenen Wert (s. Kapitel 4.4.3).

Einstufungsfehler werden bei differenzierten Tumoren, Gleason-Score <7 in der Stanzbiopsie und Gleason-Score von 7 im Prostatektomie-Präparat beobachtet. Bei diesen Patienten kann nur in 11% ein organbegrenztes Wachstum nachgewiesen werden, welches sich auf das zu empfehlende Behandlungsverfahren auswirkt [91] Die präoperative Bestimmung des Gleason-Scores und seine Interpretation unter dem oben genannten Vorwissen ist für die Prognose des Tumorstadiums ein Aspekt von erheblicher Bedeutung [93], [91].

Abschließend kann man sagen, dass die Bestimmung der Differenzierung des Prostatakarzinoms präoperative nach Gleason erfolgen sollte, da dieses Instrument eine sehr praktikable Vorhersagemethode ist [89], [88], [90], [94], [95].

### **5.3 Lebensqualität**

Die Bedeutung der Lebensqualität in der medizinischen Behandlung gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Autoren fordern schon seit einigen Jahren die Verbesserung und Etablierung der Lebensqualitätsforschung in der modernen

medizinischen Forschung [96], [97], [98]. Modelle, welche die Folgen der Behandlungsformen in den verschiedenen Lebensbereichen aufzeigen können, sollen den Patienten bei der Entscheidungsfindung zur Therapie unterstützen [99], [98]. Die Lebensqualität stellt neben Überlebenszeiten einen weiteren bedeutungsvollen Aspekt zur Beurteilung und Qualitätssicherung [100] der Therapieformen dar. Die Relevanz der Lebensqualität zeigt sich in den zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema (s. Abbildung 1).

In der Onkologie werden vorwiegend 3 Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität verwendet, der EORTC QLQ C30, der SF 36 (Short Form 36) und der FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy). Die Vorteile der einzelnen Messinstrumente sind in folgender Tabelle enthalten.

Messinstrument	EORTC QLQ C30	SF36	FACT
Beschreibung	Europäischer Standard in der Onkologie	Standard für nicht onkologische Fragestellungen	Nordamerikanischer Standard in der Onkologie
Vorteil	Kernfragebogen mit diagnose/behandlungsspezifischen Modulen	Normwerte für Gesunde	größte Sammlung spezifischer Module

**Tabelle 34:** Vergleich der drei Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität

In vorliegender Studie wird der SF36-Fragebogen nicht verwendet, da eine onkologische Fragestellung bearbeitet wird. Der FACT umfasst die größte Sammlung spezifischer Module und kann bei onkologischen Fragestellungen Anwendung finden, jedoch ist dieser Fragebogen der Standard in Nordamerika. Die Entscheidung den Fragebogen der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) zu verwenden wurde vor dem Hintergrund der Erfahrung des Universitätsklinikums Tübingen mit diesem Messinstrument getroffen und der Tatsache, dass die EORCT-Fragebögen in Europa den Standard darstellen und den Vergleich mit anderen Studien ermöglichen.

Die EORTC wurde 1962 gegründet mit dem Ziel die Krebsforschung in Europa zu leiten und zu koordinieren. Die „Study Group Quality of Life“ wollte einen „Core Questionnaire“ zur Erfassung der Lebensqualität von Tumorpatienten entwickeln. Die

Anforderungen waren einen tumorspezifischen, multidimensionalen, ausreichend psychometrischen, kurzen, von Patienten selbst ausfüllbaren, kulturell übergreifenden Fragebogen mit vorwiegend Skalen und wenigen Einzelfragen zu erstellen. Die Entwicklung des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30 wurde in den 90er Jahren abgeschlossen, der bereits in 24 Sprachen erhältlich ist.

Zur Ergänzung können an den Kernfragebogen spezifische Zusatzfragenteile sogenannte Module angehängt werden. Module sind für das Prostatakarzinom, Lungenkarzinom, Mammakarzinom, Kolorektale Karzinom, Ösophaguskarzinom, zur Palliativmedizin und zur Patientenzufriedenheit verfügbar [101].

Das Prostatamodul wird von Bestmann et al. in einer empirischen Metaanalyse mit 950 Patienten untersucht. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass der EORTC PR25-Fragebogen ein verlässliches und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom ist [102].

Ziel der vorgelegten retrospektiven Studie ist die Erfassung der postoperativen Lebensqualität der Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC PR25.

Die EORTC-Fragebögen sind etablierte, in zahlreichen Studien eingesetzte Instrument zur Erfassung der Lebensqualität [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111]. Das Messinstrument der EORTC wird von den Patienten im Allgemeinen gut akzeptiert, da das Ausfüllen der Fragebögen mit geringem Zeitaufwand von durchschnittlich 15 Minuten erfolgen kann. Zusätzlich werden weder Vorinformationen noch spezielle Kenntnisse benötigt, um die einzelnen Fragen beantworten zu können [101].

#### **5.4 EORTC QLQ-C30**

Die Lebensqualitätsforschung unterliegt der kontinuierlichen Weiterentwicklung. Die Thematik wird jedoch zunehmender wahrgenommen und für wichtig befunden. Moderne Lebensqualitätsforschung erfasst die Prävalenz und den Schweregrad von Symptomen, deren Auswirkungen und die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der Patienten [96].

Die Erfassung der Lebensqualität bei Prostatakarzinom-Patienten hat sich in den letzten zehn Jahren erheblich weiterentwickelt. Die Bedeutung der Lebensqualität und deren Erfassung in Bezug auf das Prostatakarzinom gewinnt immer mehr Anerkennung [96], [112].

Die meisten publizierten Studien schließen Patienten mit Frühkarzinomen ein, seltener sind Studien bezüglich fortgeschrittenem Prostatakarzinom [96]. Im Frühstadium der Erkrankung haben die Patienten meist keine oder nur wenige Symptome. Lebensqualität wird bei diesen Patienten oft mit Angst vor der Behandlung [113], [55] und mit behandlungsbedingten Folgen wie Veränderungen in Bezug auf die Miktion, Darmfunktion und die Sexualität in Zusammenhang gebracht. Autoren wie Bhatnagar und Adolfsson fordern die Erfassung der Lebensqualität mit verschiedenen Messinstrumenten weiter zu verbessern und auch aufeinander abzustimmen, insbesondere die Ergebnisse der verschiedenen Instrumente [96], [65]. Die Kenntnisse über die Prozesse, die zur Entscheidungsfindung eines Patienten für die jeweilige Therapie bzw. die Vorgehensweise bei der Informationsvermittlung um , müssen erweitert werden [96], [114], [55].

Zahlreiche Studien gehen auf die Technik der radikalen nerverhaltenden Prostatovesikulektomie ein und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen [115], [116], [117], [60], [118], [112], [119], [120], [121], [122], [123], [124].

Die globale/allgemeine Lebensqualität ist definiert als eine subjektive Einschätzung der allgemeinen Lebenssituation durch den Patienten ( s. Tabelle 7). Diese wird nach radikaler Prostatovesikulektomie in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Lebensqualität nach nerverhaltender Operationstechnik muss immer vor dem Hintergrund der Diskussion um die nicht ausreichend geklärte Anatomie der Verläufe der Nerven, welche eine übermittelnde Funktion für die Erektion haben, betrachtet werden [125], [126], [127], [128].

Djozic et al. betrachten die nerverhaltende Prostatovesikulektomie als einen Schritt zur besseren postoperativen Lebensqualität [115]. Die Voraussetzung ist das Gefäß-Nerven-Bündel während der Operation nicht zu verletzen. Bei vorsichtiger Vorgehensweise erfahrener Operateure können exzellente Ergebnisse im Hinblick auf die Kontinenz (bis zu 100%), erhaltenen Potenz (bis zu 70%) und eine bessere Lebensqualität bei Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum im Vergleich zu Patienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum erzielt werden [115].

Überzeugende postoperative Ergebnisse nach einseitigem Nerverhalt im Vergleich mit nicht nerverhaltend operierten Patienten in Bezug auf Lebensqualität und sexuelle Funktion präsentieren Gralnek et al. bereits im Jahr 2000 [116].

Beidseitiger Nerverhalt im Vergleich mit einseitigem Nerverhalt kann eine bessere allgemeine Lebensqualität, besonders im Bereich der sexuellen Funktion zur Folge haben [117].

Einige Autoren berichten, dass die operative Therapie des Prostatakarzinoms keinen Einfluss auf die globale Lebensqualität hat [60], [118], [112], [119], [120], [121].

Arai et al. vergleichen mit Hilfe der Fragebögen der EORTC Patienten vor radikaler Prostatovesikulektomie mit Patienten ca. ein Jahr nach radikaler Prostatovesikulektomie und kommen zu dem Ergebnis, dass keine Unterschiede der Gruppen bezüglich der globalen Lebensqualität vorliegen [112], wie 2 Jahre nach OP festgestellt wurde [118].

In der Studie von Bestmann et al. werden Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie mit einer Referenzgruppe, die sich aus einem randomisiert ausgewählten Kollektiv aus deutschen Männern zwischen 45 und 75 Jahren zusammensetzt, in Vergleich gesetzt. Der Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität ist der EORTC QLQ-C30. Für beiden Gruppen ergab sich keine signifikanten Unterschied beim Lebensqualität-Scores [122].

Die Ergebnisse von Bestmann et al. aus dem Jahr 2007 [122] bestätigte die 1995 von Litwin et al. [123] und 1999 von Lilleby et al. [129] präsentiert Daten, welche bereits den EORTC QLQ-C30 für die Lebensqualität verwendeten [123].

Soderdahl et al. kommen auch zu der Schlussfolgerung, dass invasive Therapieverfahren eine geringe Auswirkungen auf die globale Lebensqualität haben [124].

In der Literatur werden jedoch auch gegenteilige Ergebnisse präsentiert. Eton et al. erfassten die Lebensqualität von Patienten kurz nach Behandlung eines lokalisierten

Prostatakarzinoms und kommen zu dem Schluss, dass radikal prostatektomierte Patienten ein erhöhtes Risiko für Defizite in der globalen Lebensqualität haben [130]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ergeben einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel. Die Mittelwerte der 3 Gruppen der Skala „globale Lebensqualität“ unterscheiden um ca. 11 Punkte, (Kapitel 4.5.1). Somit kann vorliegende Studie zeigen, dass eine Nerven- und Gefäßschonung im untersuchten Kollektiv einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität nach der Operation hat.

Um jedoch eine definitive Aussage zur Änderung der postoperativen globalen Lebensqualität in Abhängigkeit vom Nerverhalt machen zu können sollte eine prospektive Studie mit Erfassung der Lebensqualität vor und nach der operativen Therapie erfolgen. Bei genügend großer Anzahl an Patienten könnte abschließend eine verlässliche Aussage getroffen werden. Da für das vorliegende Patientenkollektiv präoperativ die Lebensqualität nicht erfragt wurde (retrospektive Studie) ist eine exakte Aussage zur Interpretation der Ergebnisse der „globalen Lebensqualität“ nicht möglich.

Schwarz et al. befragten 2041 Patienten der Normalbevölkerung mit dem EORTC QLQ-C30 zur körperlichen Belastung im Alltag [131]. Vorliegendes Patientenkollektiv wird mit den Werten der Normalbevölkerung verglichen.

Skala	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 2	Daten der Normalbevölkerung
körperliche Verfassung	87,46	94,64	94,06	92

**Tabelle 35:** Vergleich der Mittelwerte der Skala „körperliches Wohlbefinden“ von Schwarz et al. [131] mit vorliegendem Patientenkollektiv; Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die Karzinompatienten ohne Nerverhalt geben im Vergleich zur Normalbevölkerung in der Differenz 4,54 Scorepunkte weniger an. Das Patientenkollektiv der nerverhaltend operierten Patienten geben im Vergleich 2,64 Scorepunkte mehr an. Die Differenz der Angaben der Scorepunkte ist jedoch im Vergleich zur maximalen Punktezahl 100 gering.

Die Betrachtung der Gruppen untereinander ergibt einen signifikanten p-Wert von  $p=0,0005$  bei Auswertung der Skala „körperliches Wohlbefinden“ mit der Varianzanalyse. Somit empfinden Patienten unter Nerverhalt ihr körperliches Wohlbefinden für besser als Patienten ohne Nerverhalt.

Man kann nun annehmen, dass die Patienten ohne Nervschonung eventuell vor der Operation ein schlechteres körperliches Wohlbefinden im Vergleich mit Patienten mit Nervschonung hatten, oder dass ein organüberschreitender Tumor mehr Einfluss auf das körperliche Wohlbefinden nimmt als ein organbegrenzter Tumor.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung jedoch weisen die Werte der Studie keine große Differenz auf. Im Gegensatz dazu kommen Davison et al. zu dem Schluss, dass postoperativ das „körperliche Wohlbefinden“ der Patienten beeinträchtigt wird [132].

Die Skala „Rollenfunktion“ bezieht sich auf Einschränkungen oder die Unfähigkeit dem Beruf oder den normalen täglichen Arbeiten, wie zum Beispiel Gartenarbeit oder Auto waschen nachzugehen. Der maximal erreichbare Punktwert für die Skala „Rollenfunktion“ liegt bei 100.

Skala	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 2	Daten der Normalbevölkerung
Rollenfunktion	73,62	88,39	84,78	89,8

**Tabelle 36:** Vergleich der Mittelwerte der Skala „Rollenfunktion“ von Schwarz et al. [131] mit vorliegendem Patientenkollektiv; Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt

Die schlechteren Angaben der nicht nerverhaltend operierten Patienten kann mit dem höheren Alter der Patienten und einem eventuell größeren T-Stadium des Tumors in Verbindung gebracht werden. Im Vergleich mit den Angaben der Normalbevölkerung von Schwarz et al. [131] liegen die nicht nerverhaltend operierten Patienten deutlich darunter. Das vorliegende Patientenkollektiv der Gruppe 0 gab im Schnitt 16,18 Scorepunkte (s. Tabelle 36) von maximal 100 Scorepunkten weniger an. Die Patienten ohne Nerverhalt geben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung somit an, ihrer „Rollenfunktion“ im Alltag in geringerem Ausmaße gerecht zu werden.

Alle einseitig nerverhaltend operierten Patienten geben im Schnitt 1,41 Scorepunkte weniger im Vergleich zur Normalbevölkerung an, die beidseitig nerverhaltend operierten geben im Schnitt 5,02 Scorepunkte weniger an. Das bessere Abschneiden der einseitig nerverhaltend operierten Patienten ist schwierig einzuordnen. Vielleicht führt eine höhere Präzision der Präparation des einen Gefäß-Nerven-Bündels im Vergleich zur Schonung beider Seiten zu diesem Ergebnis. Die Ausübung der täglichen Arbeiten ist also bei allen nerverhaltend operierten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht eingeschränkt. Eine mögliche Erklärung könnte das jüngere Alter der Gruppen 1 und 2 sein und dass Patienten zum Zeitpunkt der Operation noch voll im Berufsleben integriert sind und nach abgeschlossener Therapie wieder Vollzeit im alten Beruf arbeiten können. Auch Davison et al. kommen zu dem Schluss, dass die Operation der radikalen Prostatektomie die „Rollenfunktion“ betroffener Patienten im Alltag beeinträchtigt [132].

## 5.5 EORTC PR25

Das primäre Ziel der radikalen Prostatovesikulektomie ist die vollständige Entfernung des Tumors. Jedoch wird immer mehr Wert auf die Minimierung postoperativer Morbidität gelegt. Vor allem die Verbesserung der postoperativen Inkontinenz und der erektilen Dysfunktion gewinnen immer mehr an Bedeutung [60].

Die Berichte über die Komplikationen nach radikaler Prostatovesikulektomie sind sehr inhomogen [60]. Autoren mahnen an, dass suffizientere Informationen über die Auswirkungen der Therapie des Prostatakarzinom auf die Lebensqualität nötig sind um die Entscheidungsfindung im Hinblick auf die Therapie verbessern zu können [133], [114], [112], [120], [115].

Das Prostatamodul erfasst speziell Symptome und Probleme nach Behandlung eines Prostatakarzinoms. In Studien findet dieses Modul Verwendung und Bestmann et al. kommen zu dem Schluss, dass es sich um ein valides Erfassungsinstrument handelt [102].

Die Miktionsfunktion wird durch die operative radikale Prostatovesikulektomie beeinflusst. Die allgemeine Miktionsfunktion wird mit Hilfe der Skala „Miktionsfunktion“ erfasst. Aspekte wie Diurie, Nykturie, schmerzhaftes Wasser lassen und starker Harndrang werden eruiert.

Studien geben die Verschlechterung der Miktionsfunktion in unterschiedlichem Maße an [112], [134]. Stanford et al. geben eine Abnahme der Miktionsfunktion in Abhängigkeit vom Alter an [135]. Das Alter der operierten Patienten spielt eine große Rolle, da Männer der Normalbevölkerung in höherem Alter ähnliche Probleme wie radikal prostatektomierte Patienten angeben [118]. Eine starke Beeinträchtigung der Miktionsfunktion nach radikaler Prostatovesikulektomie in 6,6% der Fälle berichteten Patienten in den USA [134].

Der Miktions-Score erbrachte einen signifikanten Unterschied  $p$ -Wert=0,0093 bei der Miktionsfunktion in Abhängigkeit vom operativen Verfahren am Gefäß-Nerven-Bündel. Die Angaben der Patienten in den Gruppen ergeben unterschiedliche Mittelwerte (Kapitel 4.6.1). Bei dem untersuchten Patientenkollektiv muss davon ausgegangen werden, dass die postoperative Miktionsfunktion in Abhängigkeit von der operativen Technik steht. Der Nerverhalt hat für den Patienten eine bessere postoperative Miktionsfunktion zur Folge.

In Abhängigkeit von der Altersgrenze ergibt die Auswertung keinen signifikanten Unterschied. Die Patienten werden nach dem Alter <65 Jahre und >65 Jahre unterteilt (Kapitel 4.6.1). Die Miktionsfunktion kann bereits durch das Alter beeinträchtigt gewesen sein. Der Fragebogen erfasst jedoch nicht die Verhältnisse vor der Operation, wodurch ein Vergleich zur postoperativen Miktion nicht erfolgen kann, weshalb zukünftig die Miktionsfunktion präoperativ erfasst werden sollte, um diesen Sachverhalt in den korrekten Kontext setzen zu können.

Angaben in der Literatur zur postoperativen Inkontinenz reichen von 0,3% bis zu 65,6%. Niedrige Inkontinenz-Raten werden jedoch für erfahrene Operateure angegeben [60].

Ein Jahr nach der Operation berichtet Stav et al. über ein Kontinenz von 72% aller Patienten, welches anderer Studien entspricht [136].

Bei Betrachtung eines 4-Jahres-Intervalls nach Therapie eines Prostatakarzinoms im Frühstadium bleibt die Lebensqualität relativ stabil im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, während die Miktionsfunktionsstörungen weiterhin eine signifikante Einschränkung darstellen [137].

Bei Erfassung der Inkontinenz-Raten vor und nach radikaler Prostatovesikulektomie berichten Korfage et al., dass 12% aller Patienten bereits vor der Therapie über Inkontinenz berichten und 31% nach einem 52-monatigen Intervall nach der Therapie [99].

In den präsentierten Daten wird die Frage nach unwillkürlichem Harnverlust von 84 Patienten, unabhängig vom Nerverhalt, der insgesamt 235 Patienten verneint. Dies entspricht einer Kontinenzrate von 35,74%.

In Abhängigkeit vom operativen Verfahren geben 31,65% aller nicht nerverhaltend operierten Patienten an überhaupt keinen unwillkürlichen Harnabgang zu haben.

In der Gruppe der einseitig nerverhaltend operierten geben dies 34,32%, in der Gruppe der beidseitig nerverhaltend operierten Patienten geben dies 46,67% an.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können somit in Bezug auf den unwillkürlichen Harnverlust einen Vorteil der Patienten mit Nerverhalt feststellen (Kapitel 4.6.2). Die Rate des unwillkürlichen Harnverlustes der vorliegenden Daten liegt ungefähr im mittleren Bereich der allgemeinen Literaturdaten bezüglich der Kontinenz [60].

Die Inzidenz der erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatovesikulektomie wird im Bereich von 11-87% angegeben [60], [134], höhere Potenz-Raten werden für erfahrene Operateure angegeben [60].

Studien geben einen signifikanten Zusammenhang zwischen radikaler Prostatovesikulektomie und erektiler Dysfunktion an [135] oder erektile Dysfunktion in variablem Ausprägungsgrad von 40% [60]. Im Anschluss an eine nicht nerverhaltende Prostatovesikulektomie wird bei den meisten Patienten eine erektile Dysfunktion beobachtet [138]. Verschiedene Faktoren bedingen die postoperativen Probleme der Erektionsfähigkeit. Diese beinhalten Patientenalter, intraoperatives Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel, Tumorstadium und vorhandene Komorbidität [139].

Schover et al. postulieren, dass die große Mehrheit der Patienten in den Jahren nach Therapie sexuelle Aktivität nicht primär anstreben. Faktoren, welche das Follow-up der Patienten entscheidend beeinflussen sind die Gewichtung der Sexualität und eine funktionierende sexuelle Partnerschaft und wie hoch die Prioritäten in diesen Bereichen von den einzelnen Betroffenen gesetzt werden. Diese Prioritäten haben mehr Einfluss auf die postoperative sexuelle Zufriedenheit als das Alter oder medizinische Faktoren [140].

Korfage et al. berichten über ein Patientenkollektiv, das präoperativ in 33% eine erektile Dysfunktion angab und 52 Monate nach Therapie mit 88%. Sie stellten fest, dass eine erektile Dysfunktion, die ein Jahr postoperativ besteht als bleibend erachtet werden muss [99].

In der Studie von Penson et al. wurden 1.288 Männer nach radikaler Prostatovesikulektomie untersucht. 60 Monate nach Therapie hatten 28% der Männer eine Erektion, unter der Geschlechtsverkehr möglich war. Sildenafil ist ein PDE-5 Hemmer zur Unterstützung der Erektionsfunktion, der in dieser Studie verwendet wurde. 45% der Patienten berichten, dass Sildenafil nach Einnahme entweder „ein bisschen“ oder sogar „sehr viel“ Wirkung zeigt. Die Untersucher kommen zu der Schlussfolgerung, dass sexuelle Dysfunktion ein gängiges Problem der Patienten auch Jahre nach Therapie bleibt [141]. Die erektile Dysfunktion führt weiterhin zu einer abnehmenden Aktivität des Sexuallebens [118].

Talcott et al. berichten, dass der Nerverhalt und vorwiegend der einseitige Nerverhalt die postoperative sexuelle Funktion nicht in dem Maße verbessern wie viele berichten. Als Gründe nehmen sie an, dass Männer mit bereits präoperative

bestehender Impotenz und fortgeschritteneren Tumoren weniger häufig nerverhaltend operiert werden. Einige der berichteten Vorteile einer nerverhaltenden Operationstechnik sind folglich auf das selektierte Patientengut zurückzuführen und nicht auf die Technik an sich [70].

Ohne pharmakologische Unterstützung wurde in einer Studie mit 172 Patienten mit nerverhaltender Operation die Potenz-Rate ein Jahr nach Therapie mit 46,5% angegeben, [136].

Dennoch besteht ein Einfluss auf die globale Lebensqualität. Ramsawh et al. berichteten, dass Männer mit Implantation einer Penisprothese im Rahmen der radikalen Prostatovesikulektomie eine bessere globale Lebensqualität, bessere erektile Funktion und eine höhere Frequenz sexueller Kontakte im Vergleich mit einer Gruppe an Männer, welche im Rahmen der Operation keine Prothese implantiert haben. Sie stellen die These auf, dass die Implantation einer Prothese eine erstrebenswerte Option für Patienten wäre, bei denen keine nerverhaltende Operationstechnik erfolgen kann [142].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen leider keinen signifikanten Unterschied unter Gruppen bei der Auswertung der Frage nach Problemen bei der sexuellen Aktivität und Potenz (Kapitel 4.6.3 und 4.6.4).

Überhaupt keine Probleme mit der Erektion zu haben geben lediglich 12 der 157 ausgewerteten Patienten an, dies entspricht ca. 7,64% des Kollektivs. Auffällig ist, dass 12,82% (n=5) aller nicht nerverhaltend operierten Patienten angeben keine Erektionsprobleme zu haben (Kapitel 4.6.4).

Diese Ergebnisse werfen viele Fragen auf. Die Operationstechnik und deren Dokumentation müssen kritisch hinterfragt werden. Besteht die Möglichkeit, dass doch Nerven geschont werden und sollte diesbezüglich in Zukunft genauer präpariert werden? Die Dokumentation des Nerverhaltes muss exakter erfolgen. Schon bei Erfassung der Daten aus Patientenakten fällt auf, dass nicht in jedem Operationsbericht das Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel dokumentiert ist. Die Psyche der Patienten muss bei der exakten Auswertung und vor allem Beurteilung der Erektionsfunktion bedacht werden. Die Information des Vorgehens am Gefäß-Nerven-Bündel und deren Wirkung auf den Patienten sollte erfasst werden um zu wissen mit welchen Erwartungen der Patient nach Hause geht und anschließend seine Erektionsfunktion beurteilt. Man kann von der Annahme ausgehen, dass ein Patient mit beidseitigem Nerverhalt und dem Wissen darüber eine höhere Erwartung,

im Vergleich zu einem Patienten ohne Nerverhalt, an die Funktionsfähigkeit seiner Erektion und ausführbaren Geschlechtsverkehr hat.

Der Fragebogen eruiert die Möglichkeit der Benutzung von Hilfsmitteln nicht. Die Interpretation der Ergebnisse kann also nicht von der Tatsache ausgehen, dass von den Patienten keine Hilfsmittel verwendet werden. Die Anwendung von Hilfsmitteln würde die Ergebnisse in Bezug auf die Erektionsfunktion natürlich verfälschen.

Die anatomischen Verhältnisse und der exakte Verlauf der Nerven entlang der Prostata sind zurzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen. Histologische Färbungen von Großflächenschnitten der Prostatektomiepräparate legen nahe, dass der bisher angenommene Verlauf des neurovaskulären Bündels dorsolateral der Prostata so nicht zutrifft. Vielmehr scheint es, dass sich die Nerven in ihrem Verlauf von basal nach apikal bis weit auf den ventralen Aspekt des Organs erstrecken [143]. Weiterhin sollte die Frage geklärt werden ob es doch noch weitere Nerven gibt, die nicht entlang der Prostata verlaufen und eine nicht unerhebliche Funktion bei Kontinenz und Erektion haben.

Es sind demnach noch Fragen ungeklärt und soll Inhalt zukünftiger Studien sein, diese Fragen zu klären um eine endgültige Aussage machen zu können und eventuell die Operationstechnik je nach Studienlage neu zu überdenken. Ein weiterer Punkt, der noch geklärt werden muss ist die Festlegung des Zeitpunktes der funktionellen Untersuchung. Wie lange vor und nach der Operation muss die funktionelle Untersuchung erfolgen, um validierte Aussagen machen zu können.

Die Erwartungshaltung des Patienten nach nerverhaltender Prostatovesikulektomie kann sehr groß sein. Inwiefern wirken sich solche Erwartungshaltungen auf Befragungen und Untersuchungen aus? Definitiv muss vor der Operation eine eventuell bereits bestehende erektile Dysfunktion ausgeschlossen werden.

Die sexuelle Funktion der Patienten mit einseitigem und beidseitigem Nerverhalt unterscheidet sich im Vergleich zu Patienten ohne Nerverhalt nicht. Die Auswertung der Skala ergibt nahezu identische Mittelwerte und einen nicht signifikanten p-Wert von 0,0845, vergleiche Kapitel 4.6.5.

Die Studie von Davison et al. unterscheidet nicht zwischen nerverhaltender und nicht nerverhaltender Operationstechnik. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die sexuelle Funktion postoperativ abnimmt [132]. Weiterhin berichten die Patienten sich weniger männlich zu fühlen, weniger Freude an Sexualität zu empfinden,

Schwierigkeiten zu haben eine Erektion zu bekommen und aufrechtzuerhalten und Unbehagen bei sexueller Intimität seit der Operation zu empfinden [132].

Als Resultat ist zu folgern, dass die nerverhaltende Operation des Prostatakarzinoms noch weiter verbessert werden muss. Dazu sind genaue Kenntnis der an der Erektion beteiligten Nerven und deren exakte Verläufe notwendig. Bei Klarheit der Anatomie und erfahrenen Operateuren können die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf die Erektionsfunktion erweitert und eventuell in Frage gestellt werden. Es ist wichtig in Zukunft eine standardisierte Evaluation dieses Operationsverfahrens zu erstellen, möglicherweise mit einer gut geplanten klinischen Studie mit großem Patientenkollektiv. Einige Aspekte wie Potenz, Kontinenz und Lebensqualität haben einen hohen Stellenwert und müssten im Vorfeld eruiert werden, damit eine exaktere Interpretation möglich ist. Eine solch aufwändig geplante Studie kann für die Patienten und für die medizinische Wissenschaft und Therapie einen großen Benefit bedeuten.

## 6 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Die Einführung der PSA-Bestimmung als wichtiger diagnostischer Parameter führte zu einer Verschiebung von organüberschreitendem hin zu organbegrenztem Tumorwachstum bei Diagnosestellung. Bei der operativen Therapie des Prostatakarzinoms steht die Radikalität der Operation an erster Stelle, mit dem Ziel den Tumor komplett zu entfernen. Da vermehrt organbegrenzte Tumoren diagnostiziert werden wird die Operationstechnik verbessert und intraoperativ das Gefäß-Nerven-Bündel erhalten. In Abhängigkeit vom Tumorwachstum sollte die Nerverhaltung nicht, einseitig oder beidseitig erfolgen.

Ziel dieser Studie ist es die postoperative Lebensqualität der Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie zu beurteilen. Anhand der Krankenakten werden zahlreiche prä- und perioperative Daten erfasst. Die Auswertung dieser Daten und der Lebensqualität erfolgt in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel.

Die allgemeine Lebensqualität der Patienten unterscheidet sich postoperativ nicht von derjenigen der Allgemeinbevölkerung. Diese Studie unterstützt somit die Aussage von Bestmann et al., dass es keine Unterschiede im Vergleich mit der Normalbevölkerung gibt. Die operative Technik wirkt sich folglich nicht auf die allgemeine postoperative Lebensqualität aus.

Die Skalen „körperliches Wohlbefinden“ und „Rollenfunktion“ zeigen bei allen nerverhaltend operierten Patienten vergleichbare Werte zur Normalbevölkerung, alle nicht nerverhaltend operierten Patienten geben schlechtere Werte an. Das Ergebnis stimmt nur bei der Gruppe der nicht nervschonend operierten Patienten mit der Studie von Davison et al. aus dem Jahre 2007 überein.

Die Auswertung der allgemeinen Miktionsfunktion ergibt keinerlei Unterschied zwischen den Operationstechniken. Der unwillkürliche Harnabgang wird von 42,7% aller nicht nerverhaltend operierten Patienten, von 32% der einseitig bzw. 25,3% der beidseitig nerverhaltend operierten Patienten angegeben. Die in der Literatur

angegeben Zahlen von 0,3% bis hin zu 65,6% Inkontinenz werden von den vorliegenden Zahlen bestätigt.

Eines der Hauptbeschwerden stellt die postoperative erektile Dysfunktion dar. In der Literatur wird die Inzidenz der postoperativen erektilen Dysfunktion von 11-87% angegeben. Das gesamte Patientenkollektiv dieser Studie gibt in lediglich 11% der Fälle an keinerlei Erektionsproblem zu haben. Somit entsprechend die Zahlen der Studie auch in diesem Punkt den allgemeinen Literaturangaben.

Die hohe Akzeptanz und die gute bis sehr gute postoperative Lebensqualität der Prostatovesikulektomie und die hervorragende Tumorkontrolle bei Patienten mit lokal begrenztem oder fortgeschrittenem Tumorwachstum macht sie zu einer optimalen Therapieoption. Alternativverfahren wie Radiatio oder Hormonablation müssen sich mit ihr messen lassen.

## 7 Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1:	In Medline gelistete Publikationen mit dem Suchbegriff „Quality of life“ (modifiziert nach Rose, M. 2005 [52]).....	22
Abbildung 2:	Anzahl aller radikal prostatektomierten Patienten an der Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 2001 bis 2004 .....	38
Abbildung 3:	Anzahl der Patienten in den Altersgruppen von 47-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-77 Jahre in Abhängigkeit vom Nerverhalt .....	40
Abbildung 4:	Varianzanalyse des Alters in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0=kein Nerverhalt, Gruppe 1=Nerverhalt .....	41
Abbildung 5:	Anzahl der Patienten der Gruppe <65 Jahre und der Gruppe >65 Jahre...42	
Abbildung 6:	Anzahl der Patienten in den Bereichen der PSA-Werte von $\leq 4\text{ng/ml}$ , $> 4\text{-}10\text{ng/ml}$ , $> 10\text{-}20\text{ng/ml}$ , $> 20\text{-}30\text{ng/ml}$ und $> 30\text{ng/ml}$ .....	42
Abbildung 7:	Operationszeit in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0= keine Nerverhalt, Gruppe 1= einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2= beidseitiger Nerverhalt.....	43
Abbildung 8:	Operationszeit in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung, Gruppe 1= organbegrenztetes Tumorwachstum , Gruppe 2= organüberschreitendes Tumorwachstum .....	44
Abbildung 9:	Anzahl der Patienten der postoperativen Tumorstadien .....	45
Abbildung 10:	Anzahl der Patienten der postoperativen Tumorstadien in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Datenreihe 1= kein Nerverhalt, Datenreihe 2= einseitiger Nerverhalt, Datenreihe 3= beidseitiger Nerverhalt .....	45
Abbildung 11:	Varianzanalyse der Skala „globalen Lebensqualität“ = QL2 mit dem Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt .....	47
Abbildung 12:	Varianzanalyse der Skala „körperlichen Verfassung“ = PF2 in Abhängigkeit vom Nerverhalt; Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt.....	48
Abbildung 13:	Varianzanalyse der Skala der „Rollenfunktion“ = RF2 in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt .....	49
Abbildung 14:	Varianzanalyse der Skala „Miktion“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt.....	50
Abbildung 15:	Varianzanalyse der Skala „Miktion“ in Abhängigkeit von der Altersgrenze, Gruppe 1 = < 65 Jahre, Gruppe 2 = > 65 Jahre .....	51

Abbildung 16:	Kontingenzanalyse der Frage 36 zum „unwillkürlichen Harnverlust“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt.....	53
Abbildung 17:	Kontingenzanalyse der Frage 51 zur „sexuellen Aktivität“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt.....	54
Abbildung 18:	Varianzanalyse der Skala „globalen Lebensqualität = QL2“ in Abhängigkeit von der Einzelfrage „sexuellen Aktivität“, 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr .....	54
Abbildung 19:	Auswertung der Frage 53 des EORTC PR25 zur „Potenz“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt.....	56
Abbildung 20:	Varianzanalyse des Scores „sexuelle Funktion“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt .....	57
Tabelle 1:	Serumwerte des prostata-spezifischen Antigens = PSA .....	7
Tabelle 2:	Verhältnis Gesamt-PSA-Wert und PSA-Velocity > 2 ng/ml [26] .....	8
Tabelle 3:	Übersicht über spezifische PSA-Werte, deren Definition und die zugehörigen kritischen Serumwerte .....	10
Tabelle 4:	Beschreibung der Histologie nach Gleason .....	11
Tabelle 5:	TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms, 6. Auflage UICC 2002 .....	12
Tabelle 6:	Grading der histopathologischen Differenzierung nach den Richtlinien der UICC.....	13
Tabelle 7:	Beschreibung der Konstrukt-Operationalisierung nach Inhalten, Eigenschaft und vorwiegendem Einsatzgebiet.....	24
Tabelle 8:	Parameter und deren Auswertungsmerkmale, welche aus den Patientenakten erhoben worden sind .....	28
Tabelle 9:	Beschreibung der Patienten-Gruppen .....	29
Tabelle 10:	Beschreibung der Skalen des EORTC QLQ-C30 mit den zu den Skalen zugeordneten Einzelfragen.....	30
Tabelle 11:	Beschreibung der Zahlen des EORTC QLQ-C30 der Fragen 1-28.....	31
Tabelle 12:	Skalen des EORTC PR 25 mit den zu den Skalen zugeordneten Einzelfragen.....	32
Tabelle 13:	Beispiel für den Fehler 1. Art $\alpha$ und die Abhängigkeit von der einseitigen oder zweiseitigen Fragestellung .....	33
Tabelle 14:	Hypothesen und deren Beschreibungen .....	34

Tabelle 15:	Kontingenztafel für Merkmale A und B, $n_{ij}$ = eine Zelle, $A_j$ = zu $n_{ij}$ zugehörige Zeilensumme, $B_j$ = zu $n_{ij}$ zugehörige Spaltensumme, $N$ = Gesamtsumme der Spalten- und Zeilensumme ..... 35	35
Tabelle 16:	Operatives Vorgehen am Gefäß-Nerven-Bündel in den Jahren 2001 bis 2004..... 39	39
Tabelle 17:	Anzahl der Patienten gesamt und Anzahl der Patienten, die in die Auswertung eingehen in Abhängigkeit der Jahre und der Zeitraum zwischen Operation und Ausfüllen der Fragebögen..... 39	39
Tabelle 18:	Variablen der Varianzanalyse mit Beschreibung und Zuordnung des Merkmals ..... 40	40
Tabelle 19:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppen 0 und 1 ..... 41	41
Tabelle 20:	Vergleich zwischen präoperativ aus der Stanzbiopsie bestimmten Gleason-Score und postoperativ aus dem Prostatektomie-Präparat bestimmten Gleason-Score..... 46	46
Tabelle 21:	Zuteilung des gesamten Patientenkollektivs $n = 183$ in die unterschiedlichen Gruppen in Abhängigkeit von der Operationstechnik .... 47	47
Tabelle 22:	Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2 ..... 48	48
Tabelle 23:	Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2 ..... 49	49
Tabelle 24:	Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2 ..... 50	50
Tabelle 25:	Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2 ..... 51	51
Tabelle 26:	Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2 ..... 52	52
Tabelle 27:	Kontingenzanalyse der Frage 36 des EORTC PR25 zum „unwillkürlichen Harnverlust“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt ..... 52	52
Tabelle 28:	Kontingenzanalyse der Frage 51 des EORTC PR25 zur „sexuellen Aktivität“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt ..... 53	53
Tabelle 29:	Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Antwortmöglichkeiten auf die Frage 51 zur „sexuellen Aktivität“ ..... 55	55
Tabelle 30:	Kontingenzanalyse der Frage 53 zur „Potenz“ in Abhängigkeit vom Nerverhalt, Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt ..... 55	55

Tabelle 31:	Beschreibung, Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen 0,1 und 2 .....57
Tabelle 32:	Vergleich der Vorhersage eines organbegrenzten Tumorwachstums unter Berücksichtigung des prätherapeutischen PSA-Wertes mit postoperativen histologischen Befunde nach radikaler Prostatovesikulektomie (n=262) ...62
Tabelle 33:	Rezidivfreies Überleben in Prozent in Abhängigkeit vom Gleason-Score nach Helpap et al. [87].....63
Tabelle 34:	Vergleich der drei Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität .....65
Tabelle 35:	Vergleich der Mittelwerte der Skala „körperliches Wohlbefinden“ von Schwarz et al. [129] mit vorliegendem Patientenkollektiv; Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt .....69
Tabelle 36:	Vergleich der Mittelwerte der Skala „Rollenfunktion“ von Schwarz et al. [129] mit vorliegendem Patientenkollektiv; Gruppe 0 = kein Nerverhalt, Gruppe 1 = einseitiger Nerverhalt, Gruppe 2 = beidseitiger Nerverhalt ..... 70

## 8 Literaturverzeichnis

1. Reiter, R.E. and J.B. deKernion, *Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer.*, in *Campbell's Urology*, P.C. Walsh, et al., Editors. 2002, Saunders: New York.
2. Landis, S.H., et al., *Cancer statistics, 1999*. *CA Cancer J Clin*, 1999. **49**: p. 8.
3. [www.focus.de/gesundheit/ratgeber/krebs/symptome/tid-5501/prostatakrebs\\_aid\\_53228.html](http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/krebs/symptome/tid-5501/prostatakrebs_aid_53228.html).
4. <http://193.175.81.10/servlet/Trends>.
5. Kvale, R., et al., *Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(24): p. 1881-7.
6. Newcomer, L.M., et al., *Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994*. *J Urol*, 1997. **158**: p. 1427.
7. De Angelis, G., et al., *Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker*. *Rev Urol*, 2007. **9**(3): p. 113-23.
8. Hankey, B.F., E.J. Feuer, and L.X. Clegg, *Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer - part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality and survival rates*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**: p. 1017.
9. Horninger, W., et al., *Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study*. *Can J Urol*, 2005. **12 Suppl 1**: p. 7-13.
10. Schroder, F.H., et al., *Early Detection of Prostate Cancer in 2007 Part 1: PSA and PSA Kinetics*. *Eur Urol*, 2007.
11. Bergstralh, E.J., et al., *Population-based case-control study of PSA and DRE screening on prostate cancer mortality*. *Urology*, 2007. **70**(5): p. 936-41.
12. Steinberg, G.D., B.S. Carter, and T.H. Beaty, *Family history and the risk of prostate cancer*. *Prostate* 1990. **17**: p. 337.
13. Gronberg, H., L. Damber, and J.E. Damber, *Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study*. *Cancer*, 1986. **77**(1): p. 138-143.
14. Shaneyfelt, T., et al., *Hormonal predictors of prostate cancer: A meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**: p. 847.
15. Ross, R.K., M.C. Pike, and G.A. Coetzee, *Androgen metabolism and prostate cancer: Establishing a model of genetic susceptibility*. *Cancer Res*, 1998. **58**: p. 4497.
16. Henderson, B.E. and H.S. Feigelson, *Hormonal carcinogenesis*. *Carcinogenesis*, 2000. **21**: p. 427.
17. Osegbe, D.N., *Prostate cancer in Nigerians: Facts and nonfacts*. *J Urol*, 1997. **157**: p. 1340.
18. Muir, C.S., J. Nectoux, and J. Staszewski, *The epidemiology of prostate cancer. Geographical distribution and time-trends*. *Acta Oncol*, 1991. **30**: p. 133.
19. Shimizu, H., R.K. Ross, and L. Bernstein, *Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County*. *Br J Cancer*, 1991. **63**: p. 963.
20. DiMascio, P., S. Kaiser, and H. Sies, *Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher*. *Arch Biochem Biophys*, 1989. **274**: p. 532.
21. Giovannucci, E., *Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer: Review of the epidemiologic literature*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**: p. 317.

22. Heinonen, O.P., D. Albanes, and J. Virtamo, *Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**: p. 440.
23. Clark, L.C., B. Dalkin, and A. Krongrad, *Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: Results of a double-blind cancer prevention trial*. Br J Urol, 1998. **81**: p. 730.
24. van den Brandt, P.A., R.A. Goldbohm, and P. van't Veer, *A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**: p. 224.
25. Karas, M., et al., *Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells*. Nutr Cancer, 2000. **36** (1): p. 101-11.
26. Moul, J.W., et al., *Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening*. J Urol, 2007. **177**(2): p. 499-503; discussion 503-4.
27. Yu, X., et al., *The association between total prostate specific antigen concentration and prostate specific antigen velocity*. J Urol, 2007. **177**(4): p. 1298-302; discussion 1301-2.
28. Chung, B.H., et al., *Relationship between serum prostate-specific antigen and prostate volume in Korean men with benign prostatic hyperplasia: a multicentre study*. BJU Int, 2006. **97**(4): p. 742-6.
29. Vesely, S., et al., *Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms*. Scand J Urol Nephrol, 2003. **37**(4): p. 322-8.
30. Roehrborn, C.G., et al., *Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia*. Urology, 1999. **53**(3): p. 581-9.
31. <http://www.medical-tribune.at/dynasite.cfm?dssid=4169&dsmid=60028&dspaid=420763>.
32. Spurgeon, S.E., et al., *Assessment of prostate-specific antigen doubling time in prediction of prostate cancer on needle biopsy*. Urology, 2007. **69**(5): p. 931-5.
33. Adolfsson, J., G. Steineck, and P.O. Hedlund, *Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term followup*. J Urol, 1999. **161**(2): p. 505-508.
34. Kupelian, P.A., *Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy*. J Clin Oncol, 2002. **20**(16): p. 3376-3385.
35. Bhojani, N., et al., *External-beam radiation therapy increases the rate of secondary malignancies relative to radical prostatectomy in men with prostate cancer*. J Urol, 2008. **179**: 113(abstract 318).
36. Epstein, J.I., *Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings*. J Urol, 1998. **160**(6 Pt 2): p. 2407-2411.
37. Morgan, W.R., E.J. Bergstralh, and H. Zincke, *Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer*. Urology, 1993. **41**(2): p. 113-120.
38. van den Ouden, D., W.C. Hop, and F.H. Schröder, *Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy*. J Urol, 1998. **160**(4): p. 1392-1397.

39. Fallon, B. and R.D. Williams, *Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma*. Urol Clin North Am, 1990. **17**(4): p. 853-866.
40. Hodgson, D., P. Warde, and M. Gospodarowicz, *The management of locally advanced prostate cancer*. Urol Oncol, 1998. **4**: p. 3-12.
41. Culig, Z., *Androgen receptor mutations in carcinoma of the prostate: significance for endocrine therapy*. Am J Pharmacogenomics, 2001. **1**(4): p. 241-249.
42. Maulard-Durdux, C., *Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients*. Cancer, 1996. **77**(6): p. 1144 -1148.
43. Kaplan, I.D., R.S. Cox, and M.A. Bagshaw, *Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: followup*. J Urol, 1993. **149**(3): p. 519-522.
44. Crook, J.M., *Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen*. Cancer, 1997. **79**(2): p. 328-336.
45. Hancock, S.L., R.S. Cox, and M.A. Bagshaw, *Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University*. J Urol, 1995. **154**(4): p. 1412-1417.
46. *Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **37**(5): p. 1035-1041.
47. Walsh, P.C., A.W. Partin, and J.I. Epstein, *Cancer control and quality of life following anatomical retropubic prostatectomy: results at 10 years*. J Urol, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1831 - 1836.
48. Seidman, A.D., *Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostatic cancer*. J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 931 - 934.
49. Raghavan, D., *Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer*. Br J Cancer, 1993. **72**(5 Pt 1): p. 625 - 628.
50. Abell, F., J. Wilkes, and L. Divers, *Oral cyclophosphamide (CTX) for hormone refractory prostate cancer (HRPC)*. Prom Am Soc Clin Oncol (ASCO), 1995. **14**: p. 646.
51. 

[http://www.uroweb.org/fileadmin/user\\_upload/Guidelines/07\\_Prostate Cancer\\_2007.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/07_Prostate_Cancer_2007.pdf).
52. Frazier, H.A., *Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy*. J Urol, 1993. **149**(3): p. 516 - 518.
53. Elkinton, J.R., *Medicine and the quality of life*. Ann.Intern.Med., 1966. **64**(3): p. 711-714.
54. Rose, M., et al., „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ein Teil „Allgemeiner Lebensqualität?“. In M. Bullinger & U. Ravens-Sieberer (Eds.), *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive*. . Jahrbuch der medizinischen Psychologie. Vol. 18 2000, Göttingen: Hogrefe. 206-221.
55. Gwede, C.K., et al., *Treatment decision-making strategies and influences in patients with localized prostate carcinoma*. Cancer, 2005. **104**(7): p. 1381-90.
56. Jo, Y., et al., *Radical prostatectomy versus high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: effects on health-related quality of life*. BJU Int, 2005. **96**(1): p. 43-7.

57. Penson, D.F. and M.S. Litwin, *The physical burden of prostate cancer*. Urol Clin North Am, 2003. **30**(2): p. 305-13.
58. Kirschner-Hermanns, R. and G. Jakse, *Quality of life following radical prostatectomy*. Crit Rev Oncol Hematol, 2002. **43**(2): p. 141-51.
59. Krupski, T., et al., *Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer*. Urology, 2000. **55**(5): p. 736-42.
60. Alivizatos, G. and A. Skolarikos, *Incontinence and erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review*. ScientificWorldJournal, 2005. **5**: p. 747-58.
61. Khan, M.A., et al., *Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003*. Urology, 2003. **62**(1): p. 86-91; discussion 91-2.
62. Boyd, B.G., et al., *Assessment of patient concern and adequacy of informed consent regarding infertility resulting from prostate cancer treatment*. Urology, 2006. **68**(4): p. 840-4.
63. Korfage, I.J., et al., *Side-effects of treatment for localized prostate cancer: are they valued differently by patients and healthy controls?* BJU Int, 2007. **99**(4): p. 801-6.
64. Knoester, P.A., et al., *Fertility issues for men with newly diagnosed prostate cancer*. Urology, 2007. **69**(1): p. 123-5.
65. Bhatnagar, V., et al., *Estimating the risk of long-term erectile, urinary and bowel symptoms resulting from prostate cancer treatment*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2006. **9**(2): p. 136-46.
66. [www.ipcture.de/daten/demographie\\_deutschland.html](http://www.ipcture.de/daten/demographie_deutschland.html).
67. Gibbons, R.P., *Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term surgical results and current morbidity*. NCI Monogr, 1988(7): p. 123-6.
68. Gibbons, R.P., et al., *Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term results*. J Urol, 1989. **141**(3): p. 564-6.
69. Zincke, H., et al., *Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer*. J Urol, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1850-7.
70. Talcott, J.A., et al., *Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(15): p. 1117-23.
71. Coley, C.M., et al., *Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests*. The American College of Physicians. Ann Intern Med, 1997. **126**(5): p. 394-406.
72. Coley, C.M., et al., *Early detection of prostate cancer. Part II: Estimating the risks, benefits, and costs*. American College of Physicians. Ann Intern Med, 1997. **126**(6): p. 468-79.
73. Graefen, M., et al., *A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy*. J Urol, 2001. **165**(3): p. 857-63.
74. Partin, A.W., et al., *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. Urology, 2001. **58**(6): p. 843-8.
75. Kattan, M.W., *Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer*. Curr Opin Urol, 2003. **13**(2): p. 111-6.

76. Kleer, E., et al., *Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade.* Urology, 1993. **41**(3): p. 207-16.
77. Ehreth, J.T., et al., *Prostate-specific antigen obtained under optimal conditions determines extracapsular adenocarcinoma of the prostate.* Br J Urol, 1995. **75**(1): p. 21-5.
78. Kupelian, P.A. and J. Katcher, *Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer.* Urology, 1996. **48**: p. 249.
79. Zoort, L.V., et al., *Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves.* J Urol, 1994. **152**: p. 2037-2042.
80. Soloway, M.S. and E.Z. Neulaender, *Failure of radical retropubic prostatectomy.* 94th Annual Meeting of the AVA in Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. Urologe A, 1999. **39**: p. 14-21.
81. Catalona, W.J., et al., *Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves.* J Urol, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 2037-42.
82. Noguchi, M., et al., *Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer.* J Urol, 2001. **166**(1): p. 104-9; discussion 109-10.
83. Noguchi, M., et al., *Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers.* J Urol, 2000. **164**(5): p. 1596-600.
84. Etzioni, R.D., et al., *Is prostate-specific antigen velocity useful in early detection of prostate cancer? A critical appraisal of the evidence.* J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(20): p. 1510-5.
85. Babaian, R.J., et al., *Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best.* Urology, 1993. **41**(5): p. 421-5.
86. Epstein, J.I., et al., *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up.* Am J Surg Pathol, 1996. **20**(3): p. 286-92.
87. Conrad, S., et al., *Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma.* J Urol, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 521-5.
88. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.* J Urol, 1974. **111**(1): p. 58-64.
89. Helpap, B. and I. Sinicina, *Diagnostische Maßnahmen zu Therapieplanung des Prostatakarzinoms, Informationsaustausch zwischen Patient- Urologe-Pathologe., in Urologe A.* 2002. p. 121-127.
90. Partin, A.W., et al., *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update.* Jama, 1997. **277**(18): p. 1445-51.
91. Koksai, I.T., et al., *Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens.* Eur Urol, 2000. **37**(6): p. 670-4.
92. Susan, E., et al., *Correlation of 18-gauge biopsy with prostatectomy.* Arch. Path./LaG. Med., 1994. **118**.
93. Vögeli, T., *Operative Therapie des Prostatakarzinoms, in Zeitschriften Praxis Verlag Hans Huber, Bern.* 2001. p. 1516-1522.

94. Ackerman, D.A., et al., *Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy*. J Urol, 1993. **150**(6): p. 1845-50.
95. Graefen, M., et al., *Indikationsstellung und Ergebnisse der radikalen Prostatektomie*, in *Urologe A*. 2003. p. 1203-121.
96. Adolfsson, J., *Health-related quality-of-life assessments in patients with advanced cancer of the prostate*. Pharmacoeconomics, 2003. **21**(4): p. 241-7.
97. Fossa, S.D., *Quality of life in prostate cancer: what are the issues and how are they measured?* Eur Urol, 1996. **29 Suppl 2**: p. 121-3.
98. Potosky, A.L., et al., *Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(19): p. 1582-92.
99. Korfage, I.J., et al., *Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer*. Int J Cancer, 2005. **116**(2): p. 291-6.
100. Biermann, C. and T. Küchler, *Lebensqualität in der urologischen Onkologie*, in *Urologe A*. 1999. p. 189-200.
101. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
102. Bestmann, B., et al., *Validation of the German prostate-specific module*. World J Urol, 2006. **24**(1): p. 94-100.
103. Guzelant, A., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30*. Eur J Cancer Care (Engl), 2004. **13**(2): p. 135-44.
104. Doehn, C. and D. Jocham, *[Quality of life in urologic oncology: new aspects]*. Onkologie, 2003. **26 Suppl 4**: p. 30-4.
105. Montazeri, A., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30): translation and validation study of the Iranian version*. Support Care Cancer, 1999. **7**(6): p. 400-6.
106. Kyriaki, M., et al., *The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: validity and reliability in a Hellenic sample*. Int J Cancer, 2001. **94**(1): p. 135-9.
107. Curran, D., et al., *Baseline quality of life of patients with advanced prostate cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group (GUT-CCG)*. Eur J Cancer, 1997. **33**(11): p. 1809-14.
108. Hjerstad, M.J., et al., *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire*. J Clin Oncol, 1995. **13**(5): p. 1249-54.
109. Zhao, H. and K. Kanda, *Testing psychometric properties of the standard Chinese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30)*. J Epidemiol, 2004. **14**(6): p. 193-203.
110. Silpakit, C., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30): validation study of the Thai version*. Qual Life Res, 2006. **15**(1): p. 167-72.

111. Hjerstad, M.J., et al., *Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3)*. J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 1188-96.
112. Arai, Y., et al., *Patient-reported quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer*. Int J Urol, 1999. **6**(2): p. 78-86.
113. Bisson, J.I., et al., *The prevalence and predictors of psychological distress in patients with early localized prostate cancer*. BJU Int, 2002. **90**(1): p. 56-61.
114. Arai, Y., Y. Aoki, and H. Maeda, [Quality of life after radical prostatectomy]. Nippon Rinsho, 1998. **56**(8): p. 2098-102.
115. Djozic, J., *The nerve sparing radical prostatectomy--a step to better quality of life-surgical aspects*. Acta Chir Iugosl, 2005. **52**(4): p. 63-7.
116. Gralnek, D., et al., *Differences in sexual function and quality of life after nerve sparing and nonnerve sparing radical retropubic prostatectomy*. J Urol, 2000. **163**(4): p. 1166-9; discussion 1169-70.
117. Haffner, M.C., et al., *Health-related quality-of-life outcomes after anatomic retropubic radical prostatectomy in the phosphodiesterase type 5 ERA: impact of neurovascular bundle preservation*. Urology, 2005. **66**(2): p. 371-6.
118. Deliveliotis, C., et al., *Prostate operations: long-term effects on sexual and urinary function and quality of life. Comparison with an age-matched control population*. Urol Res, 2004. **32**(4): p. 283-9.
119. Braslis, K.G., et al., *Quality of life 12 months after radical prostatectomy*. Br J Urol, 1995. **75**(1): p. 48-53.
120. Davis, J.W., et al., *Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality*. J Urol, 2001. **166**(3): p. 947-52.
121. Perez, M.A., et al., *Quality of life and sexuality following radical prostatectomy in patients with prostate cancer who use or do not use erectile aids*. Urology, 1997. **50**(5): p. 740-6.
122. Bestmann, B., et al., *Prostate-specific symptoms of prostate cancer in a German general population*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2007. **10**(1): p. 52-9.
123. Lilleby, W., et al., *Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **43**(4): p. 735-43.
124. Soderdahl, D.W., et al., *Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients undergoing invasive treatments for localized prostate cancer*. J Endourol, 2005. **19**(3): p. 318-26.
125. Takenaka, A., et al., *Pelvic autonomic nerve mapping around the prostate by intraoperative electrical stimulation with simultaneous measurement of intracavernous and intraurethral pressure*. J Urol, 2007. **177**(1): p. 225-9; discussion 229.
126. Eichelberg, C., et al., *Nerve distribution along the prostatic capsule*. Eur Urol, 2007. **51**(1): p. 105-10; discussion 110-1.
127. Holzbeierlein, J., M. Peterson, and J.J. Smith, *Variability of results of cavernous nerve stimulation during radical prostatectomy*. J Urol, 2001. **165**(1): p. 108-10.
128. Strasser, H. and G. Bartsch, [Anatomic basis for the innervation of the male pelvis]. Urologe A, 2004. **43**(2): p. 128-32.
129. Litwin, M.S., et al., *Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer*. Jama, 1995. **273**(2): p. 129-35.

130. Eton, D.T., S.J. Lepore, and V.S. Helgeson, *Early quality of life in patients with localized prostate carcinoma: an examination of treatment-related, demographic, and psychosocial factors*. *Cancer*, 2001. **92**(6): p. 1451-9.
131. Schwarz, R. and A. Hinz, *Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population*. *Eur J Cancer*, 2001. **37**(11): p. 1345-51.
132. Davison, B.J., A.I. So, and S.L. Goldenberg, *Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer*. *BJU Int*, 2007.
133. Penson, D.F. and M.S. Litwin, *Quality of life after treatment for prostate cancer*. *Curr Urol Rep*, 2003. **4**(3): p. 185-95.
134. Karakiewicz, P.I., et al., *Erectile and urinary dysfunction after radical prostatectomy for prostate cancer in Quebec: a population-based study of 2415 men*. *Eur Urol*, 2004. **46**(2): p. 188-94.
135. Stanford, J.L., et al., *Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study*. *Jama*, 2000. **283**(3): p. 354-60.
136. Stav, K., et al., *[Long-term follow-up of radical retropubic prostatectomy for prostate cancer in 400 consecutive patients]*. *Harefuah*, 2005. **144**(9): p. 602-4, 680.
137. Miller, D.C., et al., *Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(12): p. 2772-80.
138. Trinchieri, A., et al., *Prospective comprehensive assessment of sexual function after retropubic non nerve sparing radical prostatectomy for localized prostate cancer*. *Arch Ital Urol Androl*, 2005. **77**(4): p. 219-23.
139. Kendirci, M. and W.J. Hellstrom, *Current concepts in the management of erectile dysfunction in men with prostate cancer*. *Clin Prostate Cancer*, 2004. **3**(2): p. 87-92.
140. Schover, L.R., et al., *Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma*. *Cancer*, 2002. **95**(8): p. 1773-85.
141. Penson, D.F., et al., *5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study*. *J Urol*, 2005. **173**(5): p. 1701-5.
142. Ramsawh, H.J., et al., *Quality of life following simultaneous placement of penile prosthesis with radical prostatectomy*. *J Urol*, 2005. **174**(4 Pt 1): p. 1395-8.
143. Sievert, K.D., et al., *The Periprostatic Autonomic Nerves-Bundle or Layer?* *Eur Urol*, 2008.

## 9 Anhang

GERMAN



### EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr): 31

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke ausser Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden





## EORTC QLQ - PR25

Patienten klagen oft über die folgenden Symptome und Probleme. Geben Sie bitte an, in welchem Umfang diese Symptome und Probleme während der letzten Woche bei Ihnen aufgetreten sind. Markieren Sie bitte die Zahl, die Ihrem Fall am ehesten entspricht.

Während der letzten Woche...	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie <u>tagsüber</u> häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie <u>nachts</u> häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Wenn Sie Harndrang verspürten, mussten Sie sich dann beeilen, auf die Toilette zu kommen?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schwierigkeiten, genug Schlaf zu bekommen, weil Sie <u>nachts</u> häufig aufstehen mussten, um Wasser zu lassen?	1	2	3	4
35. War es schwierig für Sie, aus dem Haus zu gehen, weil Sie in der Nähe einer Toilette bleiben mussten?	1	2	3	4
36. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnebgang?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
38. Beantworten Sie diese Frage bitte nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen. Empfanden Sie es als Problem, eine Inkontinenzhilfe zu tragen?	1	2	3	4
39. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Blasenprobleme eingeschränkt?	1	2	3	4
40. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Darmprobleme eingeschränkt?	1	2	3	4
41. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Abgang von Stuhl?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
43. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
45. Hatten Sie schmerzende oder vergrößerte Brustdrüsen oder Brustwarzen?	1	2	3	4
46. Hatten Sie Schwellungen in Ihren Beinen oder Knöcheln?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten 4 Wochen...	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. Empfanden Sie die Gewichtsabnahme als Problem?	1	2	3	4
48. Empfanden Sie die Gewichtszunahme als Problem?	1	2	3	4
49. Haben Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder der Behandlung weniger männlich gefühlt?	1	2	3	4
50. Hatten Sie Interesse an Sex?	1	2	3	4
51. Waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4

---

BEANTWORTEN SIE DIE NÄCHSTEN VIER FRAGEN BITTE NUR, WENN SIE WÄHREND DER LETZTEN 4 WOCHEN SEXUELL AKTIV WAREN

52. Konnten Sie Sex genießen?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten?	1	2	3	4
54. Hatten Sie Probleme mit dem Samenerguss (z.B. trockene Ejakulation)?	1	2	3	4
55. War Ihnen bei sexueller Intimität oder dem Gedanken an sexuelle Intimität unwohl?	1	2	3	4

## **10 Danksagung**

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Karl-Dietrich Sievert danke ich sehr für die Überlassung des Themas. Bei allen Problemen und Hindernissen mit denen ich zu kämpfen hatte stand er mir immer mit Rat, Tat und großartiger Unterstützung bei. Ich möchte mich insbesondere für die zügigen Korrekturen, die zahlreichen Anregungen zu Änderungen und die immer sehr freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Dipl. biol. Jörg Hennenlotter bin ich für die Hilfe zur Durchführung, seine Hilfsbereitschaft und die Unterstützung zu Beginn der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Ein spezieller Dank geht an meine Familie, die mich immer bei der Durchführung der Arbeit unterstützt und bestärkt hat. Immer wieder wurde ich trotz aller Probleme und Widrigkeiten bei der Durchführung, mit denen ich zu kämpfen hatte, neu ermutigt und bestärkt.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. David Schilling, der mich immer wieder und unermüdlich ermutigte an meiner Arbeit weiterzuschreiben.

## 11 Lebenslauf

### Persönliche Informationen

Name	Michaela Mack
Geburtstag	12.10.1982
Geburtsort	Stuttgart
Staatangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

### Schulbildung

1989-1990	Grundschule in Leinfelden-Echterdingen
1990-1993	Grundschule in Neckartenzlingen
1993-2002	Gymnasium in Neckartenzlingen

### Medizinische Ausbildung

2002	Eberhard-Karls-Universität Tübingen
8/2004	Physikum
4/2005	Beginn der Doktorarbeit
25.11.2008	Ärztliche Prüfung (2.Staatsexamen)

### Famulaturen

3/2005	Praxis Dr. Datz, Tübingen: Dermatologie
8/2005	Universitätsklinik Tübingen: Urologie
3/2006	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau: Neurochirurgie
8/2006	Praxis Dr. Wurm, Reutlingen: Urologie
3/2007	Universitätsklinik Tübingen: Pädiatrie