

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum rechts der Isar

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. M. Molls)

**Auswirkungen von 3D konformaler Bestrahlung des  
Prostatakarzinoms auf intestinale Symptome, rektale  
Kontinenz, Lebensqualität und morphologisch-  
manometrische Veränderungen des Analkanals und  
Rektums**

Anne-Cathrin von der Au

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.- Doz. Dr. H.C.-W.E. Geinitz  
2. Univ.-Prof. Dr. J.E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 09.07.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.10.2009 angenommen.

## Inhaltsangabe

Inhaltsangabe.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung .....	9
1.1 Epidemiologie .....	9
1.2 Therapieoptionen.....	9
1.2.1 Strahlentherapie .....	10
1.2.1.1 Behandlungstechniken.....	10
1.2.1.2 Perkutane Strahlentherapie.....	10
1.2.1.3 Konformale Strahlentherapie.....	10
1.2.1.4 Neoadjuvante Hormontherapie .....	12
1.2.1.5 Rektumballonkatheter .....	13
1.3 Intestinale Symptome als Nebenwirkung der Strahlentherapie .....	13
1.3.1 Intestinale Symptome allgemein .....	13
1.3.2 Rektale Inkontinenz .....	15
1.4 Lebensqualität .....	17
2. Zielsetzung.....	20
3. Material und Methode.....	20
3.1 Studiendesign.....	20
3.2 Patientenrekrutierung .....	21
3.2.1 Retrospektive Gruppe .....	21
3.2.2 Prospektive Gruppe .....	23
3.2.3 Sonstige.....	24
3.3 Vorgehensweise der Befragung und Untersuchung .....	24
3.4 Dokumentations-/Fragebögen und Scores.....	25
3.4.1 Erkrankungsstatusbogen und Begleiterkrankungen .....	25
3.4.2 Rektale Symptomatik .....	25
3.4.3 Kontinenzscore nach Jorge und Wexner, modifiziert nach Vaizey .....	26
3.4.4 Rektaler Toxizitätsscore.....	26
3.4.5 Botherscore .....	26
3.4.6 Einteilung der Inkontinenz nach Parks .....	27
3.4.7 EORTC QLQ-C30.....	27
3.4.8 EORTC QLQ-PR25.....	29
3.4.9 QoL Score nach Rockwood für rektale Inkontinenz.....	29
3.4.10 Datenbank .....	30
3.4.11 Statistische Analyse.....	30
3.5 Diagnostik.....	31
3.5.1 Inspektion .....	31
3.5.2 Prokto- und Rektoskopie.....	31
3.5.2.1 Durchführung .....	31
3.5.2.2 Endoskopiescore nach Wachter et al. ....	31
3.5.3 Rektumanometrie und Feststellung einer Compliancestörung .....	32
3.5.4 Rektumendosonographie .....	34
3.5.5 Elektromyographie des M. sphincter ani externus.....	34
3.6 Therapie der Inkontinenz .....	35
3.6.1 Sphinkterstörung.....	35

3.6.2	Inkontinenz bei chronischer Diarrhöe .....	36
3.6.3	Compliancestörung .....	36
4.	Ergebnisse .....	37
4.1	Patienten .....	37
4.1.1	Retrospektives Kollektiv .....	37
4.1.2	Prospektives Kollektiv .....	38
4.2	Charakteristika des Kollektivs .....	38
4.3	Ergebnisse der Symptomscores deskriptiv .....	40
4.3.1	Inkontinenzscore nach Jorge und Wexner .....	40
4.3.1.1	Ergebnisse deskriptiv .....	40
4.3.1.1.1	Gesamtscore .....	40
4.3.1.1.2	Verteilung der einzelnen Fragen .....	40
4.3.1.2	Korrelationen mit anderen Scores .....	41
4.3.1.3	Wexnerscore im zeitlichen Verlauf .....	41
4.3.2	Einteilung der Inkontinenz nach Parks .....	42
4.3.2.1	Ergebnisse deskriptiv .....	42
4.3.2.2	Statistische Zusammenhänge anderer Merkmale mit der Parks- Einteilung für Inkontinenz .....	43
4.3.3	Rektaler Toxizitätsscore .....	46
4.3.4	Fragen bezüglich des Stuhlgangsverhaltens .....	47
4.4	Auswertung der Scores für Lebensqualität .....	48
4.4.1	Botherscore .....	48
4.4.2	EORTC QLQ-C30 .....	49
4.4.3	EORTC QLQ-PR25 .....	52
4.4.4	Rockwood QoL bei Stuhlinkontinenten .....	53
4.4.4.1	Ergebnisse deskriptiv .....	53
4.4.4.2	Statistische Analyse des Rockwood Score für Lebensqualität bei Stuhlinkontinenten .....	55
4.4.5	Korrelationen von Merkmalen mit dem Alter .....	56
4.4.6	Vergleich des EORTC QLQ-C30 der stuhlinkontinenten Patienten mit der altersentsprechenden deutschen Normalbevölkerung .....	56
4.4.7	Vergleich des EORTC QLQ-C30 des Diagnostikkollektivs mit der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung .....	58
4.4.8	Unterschiede der Charakteristika des Diagnostikkollektivs zum Kollektiv der Inkontinenten ohne Diagnostikwunsch .....	60
4.5	Diagnostik .....	63
4.5.1	Inspektion .....	64
4.5.2	Prokto-/Rektoskopie .....	64
4.5.3	Rektummanometrie .....	65
4.5.3.1	Ergebnisse deskriptiv .....	65
4.5.3.2	Statistische Analyse von Zusammenhängen anderer Merkmale mit der Rektummanometrie .....	67
4.5.4	Elektromyographie .....	67
4.5.5	Endosonographie .....	68
4.5.6	Pathophysiologische Ursachen der Stuhlinkontinenz .....	69
4.5.7	Auf die pathophysiologische Störung abgestimmte Therapievorschläge .....	70
4.6	Verlauf der Therapie .....	71
4.6.1	Psyllium/Flohsamenschalen .....	71
4.6.2	Trospiumchlorid .....	72
4.6.3	Biofeedback .....	72
5.	Diskussion .....	72
5.1.	Allgemeines .....	72
5.2	Diskussion und Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur .....	74
5.2.1	Rektale Inkontinenz .....	74

5.2.1.1 Häufigkeit und Schweregrad der rektalen Inkontinenz.....	74
5.2.1.2 Höhe des Wexnerscore im zeitlichen Verlauf .....	74
5.2 Ergebnisse der Untersuchung des Diagnostikkollektivs .....	76
5.2.2.1 Manometrie.....	76
5.2.2.2 Endosonographie.....	77
5.2.2.3 Zusammenfassung der pathophysiologischen Ursachen der radiogen bedingten Stuhlinkontinenz.....	78
5.2.3 Therapie der Stuhlinkontinenz .....	78
5.2.4 Einfluss von bestimmten Faktoren auf die rektale Inkontinenz .....	80
5.2.5 Lebensqualität .....	80
5.2.5.1 Vergleich der EORTC QLQ-C30 Werte mit denen der altersangepassten männlichen Normalbevölkerung.....	81
5.3 Kritische Bewertung der eigenen Arbeit.....	82
5.3.1 Telefonische Befragung .....	82
5.3.2 Geringe Anzahl an klinisch diagnostizierten Studienteilnehmern .....	82
5.3.3 Geringe Anzahl der ursachenabgeklärten Patienten für Therapiestudie.....	82
5.3.4 Retrospektiv angelegte Studie .....	83
5.3.5 Klinische Diagnostik nur bei symptomatischen Patienten.....	83
5.4 Relevanz der Ergebnisse für den klinischen Alltag .....	84
5.4.1 Nutzen der unterschiedlichen Scores für Stuhlinkontinenz und Lebensqualität ...	84
5.4.1.1 Inkontinenzscore nach Jorge und Wexner .....	84
5.4.1.2 Inkontinenzscore nach Parks .....	84
5.4.2 Lebensqualitätsscores .....	85
5.4.2.1 EORTC QLQ-C30 .....	85
5.4.2.2 Rockwoodscore für Lebensqualität bei stuhlinkontinenten Patienten .....	85
5.4.3 Behandlung der Stuhlinkontinenz.....	86
5.4.4 Aufklärung von Patienten vor der Bestrahlung .....	86
6. Zusammenfassung.....	86
7. Danksagung .....	88
8. Literaturverzeichnis .....	I
9. Anhang.....	X
9.1 EORTC QLQ-C30.....	XI
9.2 EORTC QLQ-PR25 .....	XIII
9.3 QoL Score nach Rockwood für rektale Inkontinenz .....	XV
9.4 Kontinenzscore nach Jorge und Wexner, modifiziert nach Vaizey .....	XVII
9.5 Rektaler Toxizitätsscore .....	XVII
9.6 Botherscore .....	XVIII
9.7 Dokumentationsbogen zur Erfassung der rektalen Kontinenz nach Strahlentherapie bei Prostatakarzinom.....	XIX
9.8 Dokumentationsbogen der gastroenterologischen Befunde mit Erhebungsbogen für Endoskopiescore nach Wachter et al.....	XXIV
9.9 Erhebungsbogen zur Beurteilung der Verträglichkeit von Trosipiumchlorid .....	XXVIII
9.10 Definition der Zeitangaben für Wexner- und rektalen Toxizitätsscore .....	XXIX

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Mechanismen für radiogen bedingte Stuhlinkontinenz: Direkt mit der Kontinenz in Verbindung stehende Kernaspekte (innerer Kreis) und assoziierte Faktoren [74].	16
Abbildung 2. Das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität [46]	18
Abbildung 3. Histogramm der Altersverteilung aller Befragten	38
Abbildung 4. Verteilung des Wexnerscores gesamt	40
Abbildung 5. Verteilung des Wexnerscores	41
Abbildung 6. Verteilung der Parks Gradeinteilung der Inkontinenz	42
Abbildung 7. Korrelation der Parkseinteilung der Inkontinenz mit dem Wexnerscore	43
Abbildung 8. Korrelation der Parkseinteilung der Inkontinenz mit dem Rektalen Toxizitätsscore	43
Abbildung 9. Korrelation der Parkseinteilung der Inkontinenz mit dem Botherscore für Veränderungen der Stuhlgewohnheiten	44
Abbildung 10. Korrelation der Parkseinteilung für Inkontinenz mit dem Botherscore für Stuhlinkontinenz	44
Abbildung 11. Korrelation der Parkseinteilung für Inkontinenz mit der Subscale Emotional Functioning bzw. Emotionale Funktion des EORTC C30	45
Abbildung 12. Korrelation der Parkseinteilung für Inkontinenz mit der Subscale Bowel Symptoms bzw. Verdauungsprobleme des EORTC QLQ-PR25	46
Abbildung 13. Verteilung der Fragen des rektalen Toxizitätsscores I (siehe auch Anhang)	46
Abbildung 14. Verteilung der Fragen des rektalen Toxizitätsscores II (siehe auch Anhang)	47
Abbildung 15. Verteilung der Fragen bezüglich des Stuhlgangsverhaltens	47
Abbildung 16. Zeitliche Verzögerung bei Stuhltrang	48
Abbildung 17. Verteilung ausgewählter Fragen des Botherscores	48
Abbildung 18. Mittelwerte der Globalen QoL und Funktionsskalen des EORTC C30	51
Abbildung 19. Mittelwerte der Symptomscores und Einzelitems des EORTC C30 II	51
Abbildung 20. Mittelwerte der Subscales des EORTC QLQ-PR25	53
Abbildung 21. Vergleich der Werte des EORTC QLQ-C30 der inkontinenten Patienten mit denen der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung	58
Abbildung 22. Vergleich der Werte des EORTC QLQ-C30 des Diagnostikkollektivs mit denen der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung	60
Abbildung 23. Vergleich der Durchschnittswerte der Subscale Bowel Symptoms des EORTC QLQ-PR25 des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten	61
Abbildung 24. Vergleich der Durchschnittswerte des rektalen Toxizitätsscores des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten	61
Abbildung 25. Vergleich der Durchschnittswerte des Wexnerscores des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten	62
Abbildung 26. Vergleich der Durchschnittswerte des Botherscores für Veränderungen der Stuhlgewohnheiten des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten	62
Abbildung 27. Vergleich der Durchschnittswerte des Botherscores Stuhlinkontinenz des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten	63
Abbildung 28. Verteilung des Wienerscores	65
Abbildung 29. Häufigkeiten von pathologischen Rektumanometriewerten	67
Abbildung 30. Häufigkeit eines pathologischen EMGs und Art der Pathologie	68
Abbildung 31. Häufigkeiten der pathophysiologische Ursachen der Stuhlinkontinenz	69
Abbildung 32. Häufigkeiten der Therapievorschläge	71

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Aufbau des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Quelle: Fayers P.M., Aaronson N.K. et al. 2001; The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3 <sup>rd</sup> Edition)).....	28
Tabelle 2. Patientencharakteristika.....	39
Tabelle 3. Statistische Darstellung der C30 Unterscores.....	49
Tabelle 4. Statistische Darstellung der Unterscores des PR25.....	52
Tabelle 5. Statistische Darstellung der Subscales des Rockwood Scores.....	55
Tabelle 6. Vergleich der Werte des EORTC QLQ-C30 der inkontinenten Patienten mit denen der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung.....	56
Tabelle 7. Vergleich der Werte des EORTC QLQ -C30 des Diagnostikkollektivs mit der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung.....	59
Tabelle 8. Charakteristika des Diagnostikkollektivs.....	64
Tabelle 9. Altersangepasste Normalwerte der Rektummanometrie in mmHg.....	66
Tabelle 10. Darstellung der Manometriewerte.....	66
Tabelle 11. Ursachen der Stuhlinkontinenz.....	70

## **Abkürzungsverzeichnis**

AB Argonbeamer

Abb. Abbildung

Al Appetite loss, engl. Appetitverlust

BF Biofeedback

BS Bowel Symptoms, engl. Verdauungssymptome

Con Constipation, engl. Obstipation

CF Cognitive Functioning, engl. Geistige Funktion

CT Computertomographie

CTV Clinical Target Volume, engl. klinisches Zielvolumen

Dia Diarrhöe

Dp Dyspnoe

DS Drangschwelle

EAS external anal sphincter, engl. äußerer Schließmuskel

EF Emotional Functioning, engl. Emotionales Befinden

EMG Elektromyographie

engl. Englisch

EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer

FACT Functional Assessment of Cancer Therapy

Fd Financial difficulties, engl. Finanzielle Schwierigkeiten

FSH Follikel stimulierendes Hormon

FSS Flohsamenschalen

GnRH Gonadotropin Releasing Hormon

GTV gross tumor volume, engl. Tumolvolumen

Gy Gray

HDR High Dose Rate

HVL Hypophysenvorderlappen

IAS internal anal sphincter, engl. Innerer Schließmuskel

ICRU International Commission on Radiation Units and Measurement

IMRT Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Ins Insomnia, engl. Schlaflosigkeit

IQOLA International Quality of Life Assessment Group

L Loperamid

lat. Lateinisch

LH Luteinisierendes Hormon

LHRH Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon

MLC Multi Leaf Collimatoren

MOS Medical Outcome Study

MRI Klinikum rechts der Isar

MRT Magnetresonanztomographie

n Anzahl

N & V Nausea and Vomiting, engl. Schwindel und Erbrechen

NW Nebenwirkung

PES Pankreasenzym-Substitution

PET Positronenemissionstomographie

PF Physical Functioning, engl. Körperliches Befinden

PNTML Pudendal Nerve Terminal Motor Latency, engl. Latenzzeit des N. pudendus

PS Perzeptionsschwelle

PSA Prostata spezifisches Antigen

PTV Planning Target Volume, engl. Planungsvolumen

QLQ Quality of Life Questionnaire, engl. Lebensqualitätsfragebogen

QoL Quality of Life, engl. Lebensqualität

® Eingetragenes und rechtlich geschütztes Markenzeichen

RD Ruhedruck

RF Role Functioning, engl. Rollenfunktion

RTx Radiation Therapy, engl. Strahlentherapie

SF Social Functioning, engl. Soziales Befinden

SFct Sexual Function, engl. Sexuelle Funktion

SI Stuhlinkontinenz

SPSS Statistical Package for Social Sciences

SQL Structured Query Language

Tab. Tabelle

TC Trosopiumchlorid

T-Kategorie Tumor-Kategorie

TNM Tumor – Nodes – Metastasen

TRP Treatment Related Problems, engl. Behandlungsassoziierte Beschwerden

US Urinary Symptoms, engl. Urologische Symptome

WHO World Health Organization, engl. Weltgesundheitsorganisation

ZD Zwickdruck

## **1. Einleitung**

### **1.1 Epidemiologie**

Das Prostatakarzinom ist in den Industriestaaten eine maßgebliche Ursache für Morbidität und Mortalität. In der Europäischen Union beträgt der Anteil des Prostatakarzinoms an allen malignen Neubildungen 12%, in den USA 29%. Die Inzidenz ist weiterhin steigend, selbst in Asien und Osteuropa, wo der Anteil bis dato stets geringer war als in Westeuropa und den Vereinigten Staaten. Gestiegene Lebenserwartung vor allem in den Industrieländern trägt sicherlich substantiell zum Anstieg der Inzidenz bei, da diese mit zunehmendem Alter stark ansteigt. Mit dem Alter erhöht sich ebenfalls die Sterblichkeitsrate, obgleich schwächer als die Inzidenzrate mit einer Zunahme von 2-8% alle fünf Lebensjahre [27]. Durch das steigende Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung wird auch der Krebsvorsorge zunehmende Bedeutung beigemessen, was sich speziell auf das Prostatakarzinom bezogen an der häufigeren Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) zeigt. Auch durch diese Maßnahme werden mehr bösartige Neubildungen entdeckt [7]. In der männlichen Bevölkerung stehen bösartige Neubildungen der Prostata weltweit an zweiter Stelle jedoch mit großen länderspezifischen Unterschieden [68]. In den westlichen Industriestaaten ist das Prostatakarzinom sogar die häufigste Neoplasie [53] und steht hinter dem Bronchuskarzinom an zweiter Stelle der tumorbedingten Todesursachen.

### **1.2 Therapieoptionen**

Für das lokalisierte Prostatakarzinom stehen zwei etablierte kurative Therapieoptionen zur Verfügung: Die radikale Prostatektomie sowie die hochdosierte Strahlentherapie [3]. Bisher konnte noch keine Überlegenheit einer der beiden Optionen bezüglich der Lebensverlängerung in einer großen randomisierten Studie mit zeitgemäßen Techniken belegt werden. Daher spielen bei der Wahl der Behandlungsmethode die zu erwartenden Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle: Vergleichende Studien der radikalen Prostatektomie mit der definitiven Strahlentherapie zeigen, dass die radikale Prostatektomie vorwiegend zu einer Beeinträchtigung der Funktion des urogenitalen Systems (Harninkontinenz, Impotenz) führt, während die Strahlentherapie eher die Darmfunktion beeinträchtigt [6, 61, 62, 76, 95, 105, 114].

Heutzutage kommen bei der Strahlentherapie im Allgemeinen konformale Techniken zur Anwendung, welche die Schonung der Risikoorgane (Blase, Enddarm) erlauben.

## **1.2.1 Strahlentherapie**

### **1.2.1.1 Behandlungstechniken**

Neben der fraktionierten perkutanen Strahlentherapie werden Patienten mit Prostatakarzinom auch mit Brachytherapie (High-Dose-Rate, Afterloading oder Spickung mit Jodseeds) behandelt. Das heißt, dass radiogene Substanzen temporär oder permanent direkt in die Prostata eingeführt werden.

### **1.2.1.2 Perkutane Strahlentherapie**

Bei der perkutanen Radiotherapie liegt die Primärstrahlenquelle außerhalb des Körpers des Patienten und gibt die Strahlen durch die Haut auf das zu behandelnde Gewebe ab. Die Grundlage der Bestrahlungsplanung basiert auf einem CT (Computertomographie)- Scan. Je dünner die Schichten der Computertomographie sind, desto besser lässt sich das Tumorgewebe von anderen Organen abgrenzen. Für spezielle Fragestellungen werden zur Therapieplanung auch MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie) oder auch PET (Positronen-Emissions-Tomographie) verwendet.

Heutzutage werden zur Bestrahlung ausschließlich Mehrfeldertechniken im Allgemeinen mit hochenergetischen Röntgenstrahlen ( $\geq 6$  MeV) am Linearbeschleuniger angewandt. Auf diese Weise kann das Tumorgewebe mit der notwendigen Strahlendosis bei gleichzeitiger Schonung der in der Umgebung liegenden Risikoorgane behandelt werden.

### **1.2.1.3 Konformale Strahlentherapie**

Die Bestrahlungsplanung erfolgt dreidimensional auf Basis einer CT in Bestrahlungsposition. Der Tumor, das mit der verschriebenen Dosis zu bestrahlende Gewebe und die benachbarten Risikoorgane werden in jeder CT-Schicht eingezeichnet, die Strahlenfelder festgelegt und die Dosisverteilung dreidimensional berechnet und optimiert. Somit kann der

Hochdosisbereich individuell an die Konfiguration des Tumors angepasst und die Risikoorgane geschont werden. Es können für alle in den einzelnen CT-Schichten konturierten Strukturen Dosis-Volumen-Histogramme erstellt werden. Diese geben genau an, mit welcher Dosis verschiedene Teilvolumina eines konturierten Organs oder Gewebes belastet werden.

Das mit der verschriebenen Dosis zu bestrahlende Gewebe umfasst normalerweise den im Planungs-CT sichtbaren Tumor oder das Gross Tumor Volume (GTV) sowie angrenzende Areale, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen mikroskopischen Tumorbefall haben. Dieses Gesamtvolumen wird Clinical Target Volume oder CTV genannt. Um Lagerungsungenauigkeiten oder Bewegung während der Bestrahlung zu kompensieren, wird bei der Bestrahlungsplanung ein Sicherheitssaum um das CTV berücksichtigt. Das CTV plus diesen Sicherheitssaum ergibt das Planungszielvolumen (PTV), für das die Dosis verschrieben wird. Bei der Bestrahlung sollte die Dosis nach ICRU 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements) [65], auf den Referenzpunkt bezogen, im Planning Target Volumen (PTV) ein Minimum von 95% der Referenzdosis nicht unterschreiten und maximal 107% betragen.

Die Umsetzung des Bestrahlungsplanes und die Übertragung des Zielpunktes (der Punkt im Bestrahlungsplan, an dem sich alle Zentralstrahlen der geplanten Bestrahlungsfelder kreuzen) auf den Patienten erfolgt entweder unter Röntgendurchleuchtung am Therapiesimulator oder mit einer virtuellen Simulation. Für diese virtuelle Simulation wird der Abstand des Zielpunktes zu einem vorher im Planungs-CT markierten Punkt berechnet und bei der Lagerung des Patienten am Strahlengerät berücksichtigt.

Zur Begrenzung der einzelnen Strahlungsfelder gibt es zwei unterschiedliche Methoden. Die eine besteht darin, für jede Strahlrichtung einen feldformenden Block aus einer Bleilegierung herzustellen. Dies kann durch Fräsen aus einem Block oder durch Gießen in eine vorher angefertigte Form geschehen. Nachteilig ist die aufwändige Handhabung der Blöcke durch das Personal. Eine andere Methode ist die Verwendung von Schwermetall-Lamellenkollimatoren (multi leaf collimator oder MLC), die im Kopf des Bestrahlungsgeräts integriert sind. Sie können computergesteuert für die gewünschte Feldform in Position gebracht werden. Der Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, dass aufgrund der Lamellendicke nur eine begrenzte Randgenauigkeit erreicht werden kann. Allerdings haben heutige Leafs nur noch eine Dicke von 0,25 bis 1cm.

Durch Markierungen auf der Haut des Patienten oder an geeigneten Lagerungshilfen (thermoplastische Masken etc.), die mit den im Bestrahlungsraum fest fixierten Lagerungslasern in Übereinstimmung gebracht werden, wird eine exakte, täglich reproduzierbare Lagerung an den Bestrahlungsgeräten erreicht. Diese Markierungen korrelieren mit dem Zielpunkt des Bestrahlungsplans. Die Lagerungslaser kreuzen sich im Isozentrum des Linearbeschleunigers. Die Behandlung kann beginnen, sobald die räumliche Lage des Zielpunktes mit dem Isozentrum des Linearbeschleunigers übereinstimmt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 3D konformale Strahlentherapie die Applikation höherer Dosen auf das Tumervolumen bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane erlaubt [63].

#### **1.2.1.4 Neoadjuvante Hormontherapie**

Maligne Prostataneoplasien besitzen Androgenrezeptoren und wachsen sexualhormonabhängig. Dies macht sie sensibel für antihormonelle Therapien. Sexualhormone wie Testosteron werden über einen komplizierten Regelkreis aus mehreren Vorstufen gebildet. Zu Beginn steht die pulsatile Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) durch den Hypothalamus. Diese regt den Hypophysenvorderlappen zur Bildung von Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikelstimulierendem Hormon (FSH) an. LH stimuliert die Bildung des Testosterons in den Leydig-Zwischenzellen und Thekazellen des Hodens, während FSH die Spermio-genese anregt.

Für die (neo-) adjuvante Hormontherapie werden GnRH-Agonisten, -Antagonisten oder Antiandrogene verwendet. GnRH-Agonisten wie Leuprorelin (=Trenantone®), Goserelin (=Zoladex®) oder Buserelin (=Profact®) besetzen die hypophysären GnRH-Rezeptoren kontinuierlich und verursachen nach initialer Stimulation der LH- und FSH-Sekretion einen Empfindlichkeitsverlust der gonadotropen Zellen des HVL (Hypophysenvorderlappen) mit nachfolgender Downregulation der GnRH-Rezeptoren. Als Folge kommt es nach ca. zwei bis drei Wochen zur LH-/ FSH-Abnahme mit gleichzeitigem Abfall der Sexualhormonspiegel auf Werte wie nach Kastration. Diese Hemmung ist nach Ende der Therapie reversibel. Zur Verhinderung des initialen Testosteronanstiegs (Flare-up Phänomen) muss die ersten vier Wochen parallel zum GNRH-Agonist ein Antiandrogen verabreicht werden.

Der klinische Stellenwert der GnRH- oder LHRH-Antagonisten wird in aktuellen klinischen Studien untersucht. Die Wirkstoffe (Abarelix, Cetrorelix und Teverelix) setzen direkt am hypophysären LHRH-Rezeptor an und blockieren diesen. Die Folge ist ein Abfall von follikelstimulierenden und luteinisierenden Hormonen ohne Flare-up Phänomen. Abarelix (Plenaxis®) hat 2005 die Zulassung für den deutschen Markt erhalten (Vertrieb ab 2008). Im Vergleich zu Leuprorelin führt Abarelix zu einem deutlich schnelleren Abfall des Testosteronspiegels. Langzeitdaten werden noch zeigen müssen, ob sich weitere Unterschiede bezüglich LHRH-Agonisten und -Antagonisten zeigen [100].

Antiandrogene wie Flutamid (=Fugerel®) oder Bicalutamid (=Casodex®) sind kompetitive Antagonisten der Androgenrezeptoren. Es handelt sich um nichtsteroidale Substanzen mit hochpotenten antiandrogenen Eigenschaften, die über diese pharmakologische Wirkung die Proliferation (den Progress) eines Prostatakarzinoms hemmen können [4].

### **1.2.1.5 Rektumballonkatheter**

Seit 1999 werden (anfangs nur unter Studienbedingungen) in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar Rektumballonkatheter bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms verwendet. Die Verwendung eines solchen erleichtert die Ziellokalisation, verringert Bewegungen der Prostata während der Behandlung und vergrößert signifikant den Abstand der Prostatahinterwand zur Rektumhinterwand. Aus diesem Grund können die Sicherheitsabstände zum Tumorgewebe kleiner gewählt werden [42, 111]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese Methode zu einer signifikanten Reduktion der Dosis auf das im Strahlenverlauf liegende Rektum führt und dadurch die rektalen Nebenwirkungen vermindern kann [89, 111].

## **1.3 Intestinale Symptome als Nebenwirkung der Strahlentherapie**

### **1.3.1 Intestinale Symptome allgemein**

Bei intestinalen Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden akute und chronische Symptome unterschieden. Akute Nebenwirkungen treten während der Bestrahlung bis etwa vier bis sechs Wochen nach deren Ende auf und sind häufig (50 bis 75%), aber von überwiegend geringerer Intensität [47, 119-121]. Im Allgemeinen klingen sie in den Wochen

nach Ende der Strahlentherapie wieder ab. Chronische Symptome beginnen definitionsgemäß mindestens 90 Tage nach Bestrahlungsende, können Monate bis Jahre nach Ende der Bestrahlung auftreten und unter Umständen längere Zeit persistieren. Schwere chronische Nebenwirkungen sind selten (< 5%) [121].

Zu den akuten Folgen in Bezug auf den Enddarm gehört die Strahlenproktitis, deren Symptome Erhöhung der Stuhlfrequenz, perianaler Schleimabgang, DiarrhÖe, schmerzhafter Stuhlgang, Urgesymptomatik und rektale Blutungen sind [119]. Unter einer Urgesymptomatik versteht man die Notwendigkeit zum sofortigen Toilettengang bei Stuhldrang, da der Stuhl ansonsten aufgrund der insuffizienten Rückhaltefunktion unkontrolliert abgeht. Blutungen treten meist ein- bis zweimal monatlich schmerzlos in geringer Menge auf und sistieren sehr häufig von selbst. Stuhlinkontinenz als Kurzzeitnebenwirkung (0,5 bis 3 Jahre nach Ende der Strahlentherapie) ist im Regelfall gering ausgeprägt und intermittierend. Vor allem ist die Kontinenz für Gase und flüssigen Stuhl betroffen, während totale fäkale Inkontinenz sehr selten ist [41].

Kurzzeitnebenwirkungen werden auf radiogene Proktitis und pathologische myogene Mechanismen, weniger auf neurogene Störungen zurückgeführt [119]. Als Langzeitfolgen konnten ebenfalls eine erhöhte Stuhlfrequenz, Drangsymptomatik, rektale Inkontinenz und fortbestehende Strahlenproktitis nachgewiesen werden [47, 116]. Von den intestinalen Symptomen zählen die chronisch intermittierenden perianalen Blutabgänge zu den häufigsten Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie [40, 112, 123]. Chronische Nebenwirkungen sind häufig neurogen, werden aber auch durch Schäden an den kleinen Blutgefäßen verursacht.

Akute intestinale Nebenwirkungen lassen in der Regel nach ein bis zwei Monaten an Schweregrad nach und sind meist selbstlimitierend. Währenddessen können chronische Folgen durchaus persistieren. Diese Arbeit widmet sich den chronischen Nebenwirkungen, vor allem den chronischen Folgen der Strahlentherapie bezüglich der fäkalen Kontinenz, da die rektale Kontinenz im Langzeitverlauf bisher wenig untersucht wurde. Auch über die kausale Pathophysiologie im anorektalen Bereich, die zu Stuhlinkontinenz führt, ist bis dato nur wenig bekannt. Auch aus diesem Grund existiert bis heute keine etablierte Therapie für radiogen bedingte fäkale Inkontinenz.

### 1.3.2 Rektale Inkontinenz

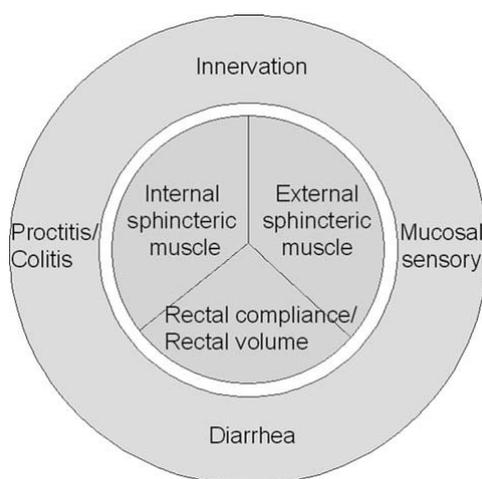
Das Vorhandensein einer intakten Stuhlkontinenz ist abhängig von einer Kombination aus normaler anorektaler Funktion, geordneter Motilität des Colons und ausreichender Stuhlkonsistenz. Unter Ruhebedingungen und während langsamer Rektumdehnung wird die Kontinenz vor allem durch tonische Kontraktion des M. sphincter ani internus (IAS oder Internus) unter geringer Mitwirkung von tonischen Kontraktionen des M. sphincter ani externus (IAS oder Externus) gewährleistet. Bei schneller rektaler Dehnung relaxiert der innere Schließmuskel (rektoanaler Inhibitionsreflex) und die Kontinenz wird vor allem durch reflektorische Kontraktionen des äußeren Schließmuskels aufrechterhalten. Diese Reflexantwort setzt eine intakte sensorische anorektale Funktion voraus [116]. Weiterhin bedarf die Kontinenzfunktion einer adäquaten Compliance der Rektumwand um eine ausreichende Stuhlmenge im Rektum aufnehmen zu können. Letztlich muss die Stuhlkonsistenz noch ausreichend fest sein um die Verschlussmechanismen nicht zu überfordern (Overflow-Inkontinenz).

Beim Vorliegen einer Stuhlinkontinenz wird zwischen einem unwillkürlichen Stuhlabgang (erst bereits eingetretener Abgang wird bemerkt) und einer Urge-Inkontinenz (heftiger Stuhldrang, der nicht ausreichend zurückgehalten werden kann) unterschieden. Ein unwillkürlicher Stuhlabgang weist auf eine Störung des M. sphincter ani internus oder der anorektalen Sensorik hin. Das Vorliegen einer Urge-Symptomatik spricht für eine Störung im Bereich des M. sphincter ani externus oder der Rektumcompliance [30, 49, 108].

Häufigster manometrisch zu erhebender Befund im allgemeinen inkontinenten Patientengut ist eine Erniedrigung des maximalen Zwickdrucks im Analkanal bei willkürlicher Kontraktion als Ausdruck einer Sphincter-Externus-Störung, seltener eine Erniedrigung des Ruhedrucks als Hinweis auf eine Sphincter-Internus-Störung [33, 49, 59, 64, 67, 77, 79, 101, 102]. Weitere manometrisch zu erhebende Mechanismen, die zur Entwicklung einer Inkontinenz beitragen können, sind Störungen im Bereich der anorektalen Sensorik [10, 15, 77, 94, 97, 101, 103], eine erniedrigte Rektumcompliance [31, 33, 78], sowie gelegentlich ein überschießender rektoanaler Inhibitionsreflex [51, 56, 90, 91, 103, 104]. Die beeinträchtigte Funktion des inneren und äußeren Schließmuskels kann dabei entweder auf muskulären Defekten [21, 24, 69, 83, 88, 92] und/oder auf einer gestörten Innervation im Rahmen einer autonomen Neuropathie (M. sphincter internus), einer Plexusschädigung (z.B. traumatisch oder radiogen) oder einer Pudendusneuropathie durch mechanische oder

stoffwechselbedingte Affektion beruhen [5, 19, 31, 32, 35, 52, 58, 75, 86, 98, 99, 107, 109, 115].

Ein etablierter Mechanismus für die radiogen bedingte Stuhlinkontinenz ist die Induktion einer Fibrose der Rektumwand mit konsekutiv verminderter Compliance [74]. Bei einer Compliancestörung ist die Dehnbarkeit des Rektums nicht mehr ausreichend gegeben. Damit ist keine Reservoirfunktion mehr vorhanden und bereits geringste Stuhlmengen lösen einen Defäkationsreiz aus. Der Defäkationsreiz bzw. die induzierten rektalen Kontraktionen „übersteigen“ den (normalen oder erniedrigten) Sphinkterdruck und führen so zur Stuhlinkontinenz. Daneben scheinen aber weitere Mechanismen eine Rolle zu spielen: Eine gestörte muskuläre Schließmuskelfunktion, eine sakrale Plexopathie, eine veränderte Sensorik, Proctitis bzw. Kolitis und eine radiogen induzierte Diarrhøe [60, 74, 117].



**Abbildung 1.** Mechanismen für radiogen bedingte Stuhlinkontinenz: Direkt mit der Kontinenz in Verbindung stehende Kernaspekte (innerer Kreis) und assoziierte Faktoren [74].

Die Diagnostik der Stuhlinkontinenz gliedert sich in Basisuntersuchungen sowie in spezifische Untersuchungsverfahren zur pathophysiologischen und ätiologischen Ursachenabklärung der Inkontinenz. Nach dem folgenden Schema wurde auch bei der klinischen Untersuchung in dieser Arbeit vorgegangen. Die Basisuntersuchungen umfassen dabei eine gezielte Anamnese (u. a. Schweregradeinteilung der Inkontinenz, Differenzierung in unwillkürlichen Stuhlabgang und Urge-Inkontinenz, Entbindungen, Vorerkrankungen, Operationen, Bestrahlung), die digitale Untersuchung, welche Hinweise auf die Sphinkterfunktion liefert und die Proktoskopie (Enddarmspiegelung zum Ausschluss spezifischer anorektaler Inkontinenzursachen). Die spezifischen Untersuchungsverfahren

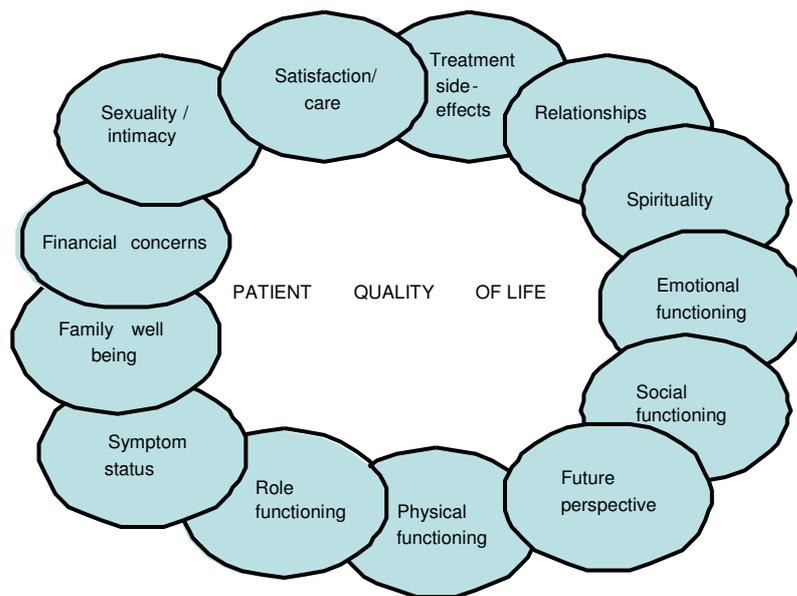
beeinhalten die anorektale Manometrie, die anorektale Endosonographie, sowie ein Sphinkter-Elektromyographie (Pudenduslatenzzeitmessung). Dabei zeigt die anorektale Manometrie die pathophysiologisch gestörte Funktion auf, während Endosonographie und die neurologischen Untersuchungen der Ursachenklärung dienen (Schließmuskeldefekte, Myopathien, neurogene Störung).

#### **1.4 Lebensqualität**

Die gesundheitsassoziierte Lebensqualität ist in den letzten Jahrzehnten zu einem wichtigen Forschungsbereich in der Onkologie geworden. Für Lebensqualität gibt es viele Definitionen. Eine anerkannte Definition veröffentlichte die WHO (World Health Organisation) 1993 folgendermaßen:

“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.” (WHOQOL Group, 1993)

Noch detaillierter gibt folgende Abbildung wieder, woraus sich Lebensqualität zusammensetzt:



**Abbildung 2.** Das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität [46]

Um die therapieassoziierte Lebensqualität von Patienten messen und vergleichen zu können, benötigt man ein standardisiertes Messinstrument, das in der Lage ist, das komplexe Konstrukt zu kategorisieren und quantitativ zu erfassen. Die häufigste und am besten innerhalb von Studien evaluierte Form der Erfassung von Lebensqualität sind standardisierte Fragebögen („Questionnaires“), die vom Patienten ausgefüllt werden. Wichtige Kriterien, die diese Fragebögen erfüllen müssen sind Objektivität, Praktikabilität, Reliabilität und Validität. Ergebnisse eines Fragebogens sind dann objektiv, wenn diese von der Person des Auswerters unabhängig sind. Praktikabilität bedeutet Nützlichkeit des Tests bzw. seiner Ergebnisse für beispielsweise die weitere Behandlung oder ähnliches. Ein Test ist reliabel, wenn sich die Ergebnisse, die man mit der Abfrage durch den Fragebogen erlangt hat, bei wiederholtem Ausfüllen genauso reproduzieren lassen. Die Validität eines Tests besagt, dass der Test dasjenige Merkmal, was er messen soll, auch tatsächlich und zuverlässig misst und nicht ein mit ihm verwandtes.

Es gibt verschiedene Arten von Lebensqualitätsfragebögen: Generische Fragebögen sollen gesundheitsassoziierte Aspekte bei der Bevölkerung ohne irgendwelche Einschränkungen erschließen. Beispielhaft zu nennen ist der SF-36. Dieser Fragebogen ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten [113]. Der SF-36 erfasst acht Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche

Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Der SF-36 ist das 1992 von Ware und Sherbourne autorisierte Produkt eines Teams im Rahmen der Medical Outcomes Study (MOS). Die meisten SF-36 Fragen wurden schon erprobten Fragebögen entnommen, die bereits zwei Jahrzehnte in Gebrauch waren. Aufgrund der fundierten Entwicklung (1985-1992) und der in den USA dokumentierten methodischen Güte des SF-36, wollte man diesen auch in anderen Ländern einsetzen. Um den Fragebogen international verfügbar zu machen, nahm 1991 eine internationale Arbeitsgruppe, inzwischen mit Mitgliedern aus mehr als 15 Ländern, ihre Tätigkeit auf. Zunächst entwickelte die International Quality of Life Assessment Group (IQOLA) ein Studienprotokoll, welches Festlegungen zur Übersetzung, psychometrischen Prüfung und Normierung des SF-36 enthält. Inzwischen liegen Übersetzungen in zehn Sprachen vor, unter anderem die deutsche Version von M. Bullinger und I. Kirchberger.

Ein anderer Typus von Fragebögen ist an eine Personengruppe mit gegebenen Bedingungen gerichtet: Zum Beispiel sind tumorspezifische Fragebögen zu nennen, die nur für onkologische Patienten erarbeitet wurden. Zu diesen gehört der EORTC QLQ-C30 [2]. Dieser Questionnaire wurde in einer 1986 begonnenen klinischen Studie von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erarbeitet, die 1962 von namhaften Onkologen gegründet wurde. Die Ziele der EORTC sind die Entwicklung, Durchführung, Koordinierung und Förderung der translatorischen und klinischen Forschung in Europa zur Verbesserung des Krebsmanagements und der damit zusammenhängenden Probleme durch die Verlängerung des Überlebens und der Lebensqualität des Patienten. Bei dem Konzept des Fragebogens wird von einem "integrated modular approach" gesprochen. D.h. das Basis- oder Core-Modul (C-30) für alle onkologischen Patienten kann durch weitere tumorspezifische Module ergänzt werden (z.B. das EORTC-PR25 für das Prostatakarzinom). Während der EORTC C30 überwiegend in Europa und Kanada verwendet wird, setzt man in den USA meist das Functional Assessment of Cancer Therapy scale oder kurz FACT ein. Dieser 1993 entwickelte Questionnaire enthält 33 items und soll die Lebensqualität bei Patienten evaluieren, die eine Anti-Krebs Therapie erhalten [17].

Im Allgemeinen werden Lebensqualitätsfragebögen nach einem ähnlichen Muster erstellt, wie die EORTC einen Questionnaire für Pankreaskarzinom-Patienten zusammengestellt hat [37]: Zu Beginn werden umfangreich Literatur und medizinische Datenbanken zur Erlangung von Hintergrundinformationen gesichtet. Weiterhin werden Interviews mit betroffenen Patienten und medizinischen Spezialisten geführt, um lebensqualitätsassoziierte Punkte

bezüglich genannter Krankheit zu sammeln. Im Folgenden werden diese Punkte durch Streichung sich überlappender Gesichtspunkte und Ähnliches reduziert. Dann werden diese Aspekte einer anderen Gruppe von Patienten und Spezialisten vorgelegt, um eine Rangordnung der lebensqualitätsassoziierten Kernpunkte vorzunehmen. Aus den überbleibenden Bereichen werden Module mit ähnlichem Thema zu einem provisorischen Fragebogen zusammengesetzt. Von Fachausschüssen wird diese finale Testversion revidiert und in unterschiedliche Sprachen übersetzt. Daraufhin wird, je nach Wunsch, auch in mehreren Ländern ein Pretest durchgeführt, um die Akzeptanz von Seiten der Patienten zu eruieren. Ebenfalls überprüft wird auf diese Weise, ob irrelevante Aspekte aufgeführt sind oder wichtige Dinge fehlen. Erst danach wird die endgültige Version festgelegt.

## **2. Zielsetzung**

Diese retrospektive Arbeit beschäftigt sich mit der detaillierten Erfassung von Stuhlinkontinenz als Langzeitnebenwirkung konformaler 3D Strahlentherapie des Prostatakarzinoms und deren Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten.

Im Besonderen werden die der radiogenen fäkalen Inkontinenz zu Grunde liegenden pathophysiologischen Störungen im Enddarm genauer untersucht.

Weiterhin wird eine auf die pathologischen Ursachen abgestimmte Therapie im longitudinalen Verlauf über ein Jahr auf Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft.

## **3. Material und Methode**

### **3.1 Studiendesign**

Patienten, die während eines bestimmten Zeitraums in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität wegen eines Prostatakarzinoms 3D konformal bestrahlt worden waren, wurden in der Nachbehandlung mit einem Fragebogen detailliert zu Erkrankungsstatus, Lebensgewohnheiten, allgemeiner Gesundheit, rektaler Symptomatik und Beeinflussung der Lebensqualität befragt.

Allen von rektaler Inkontinenz Betroffenen wurde eine klinische Untersuchung in der gastroenterologischen Abteilung des Klinikums Bogenhausen in München zur Klärung der pathophysiologischen Ursache mit darauf abgestimmter Therapieoption angeboten. Veränderungen der Symptomatik, eventuelle Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden sechs Wochen, drei, sechs und zwölf Monate nach Beginn erneut durch den anfänglichen Fragebogen festgehalten.

### **3.2 Patientenrekrutierung**

Das Patientenkollektiv besteht aus zwei Einzelkollektiven und einem, unabhängig von beiden Kollektiven, hinzugekommenen Patienten.

#### **3.2.1 Retrospektive Gruppe**

321 Patienten wurden zwischen Januar 1994 und einschließlich Mai 2000 wegen eines Prostatakarzinoms mit alleiniger definitiver konformaler Bestrahlung behandelt. 249 davon konnten in eine Studie zur Erhebung von Langzeitnebenwirkungen und Lebensqualität nach 3D konformaler Bestrahlung eines Prostatakarzinoms integriert werden [39]. In die Studie wurden all jene Patienten eingeschlossen, die bei Therapiebeginn einen freien Lymphknotenstatus (N0) und Fernmetastasenfreiheit (M0) aufwiesen. Eine neoadjuvante Hormontherapie mit Antiandrogenen, GnRH-Analoga oder Östrogenpräparaten durfte nicht länger als 12 Monate vor Beginn der Radiotherapie und nicht länger als 6 Monate nach Therapieende gegeben worden sein. Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von Organmetastasen und die Durchführung einer Langzeithormontherapie, eine stattgehabte Orchiektomie als Hormonentzugstherapie oder eine andauernde Chemo- oder Brachytherapie.

Bei der Bestrahlung wurde ein 6-15 MeV Photonen-Linearbeschleuniger mittels vier individuell für den Patienten festgelegter Behandlungsfelder (4-Felder-Box, „Andreaskreuz“ = vier seitlich schräge non-koplanare Felder, oder die Kombination aus beiden) benutzt. Die Patienten erhielten pro Bestrahlungsfraction eine Dosis von 1,8- 2 Gy. Bei den ersten 32 Patienten wurde für die 3D Planung das Axiom-Planungssystem (Siemens Inc. Erlangen, Germany), bei den übrigen Patienten das HELAX TMS Planungssystem (MDS Nordion, Ottawa, Canada) verwendet. Die Patienten wurden entsprechend ihrer

Tumorstadien, des Gradings und der Höhe des PSA-Wertes in Risikogruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko nach D' Amico eingeteilt [23].

Vor 2000 wurden Patienten mit sehr günstigen Tumorstadien (T1/2 und G1/2, PSA  $\leq$  10ng/ml) mit einer Gesamtdosis von 66-70 Gy bestrahlt. Bei diesen „low risk“- Patienten verzichtete man auf eine zusätzliche hormonelle Therapie. Alle anderen Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie mit darauf folgender Bestrahlung der Prostata inklusive der Samenbläschen mit 50 Gy und einem anschließenden Boost von 20 Gy auf die Prostata. Bei möglicher Samenblaseninfiltration durch den Tumor wurden diese und die Prostata mit einer Gesamtdosis von 60-70 Gy bestrahlt. Der Sicherheitssaum betrug vor dem Jahr 2000 nach dorsal 1,2 cm, in die anderen Richtungen jeweils 1,5 cm.

Seit 2000 gibt es die Möglichkeit, vor jeder Bestrahlungsfraktion einen mit 40 cm<sup>3</sup> Luft gefüllten Ballon in das Rektum des Patienten einzuführen, um eine bessere Immobilisation des Rektums während der Planung und Bestrahlung des strahlenempfindlichen Rektums zu gewährleisten. Hier betrug der Sicherheitssaum 1 cm in alle Richtungen, ohne Ballon 1,2 cm in alle Richtungen.

Ab dem Jahr 2000 erfolgte die Therapie nach einem Studienprotokoll einer Phase-II-Multi-Center-Studie. Die Dosis und das klinische Zielvolumen wurden den jeweiligen Risikogruppen angepasst. Patienten mit geringem Risiko (T1/T2a und G1 oder G2 und PSA vor Behandlungsbeginn  $\leq$  10 ng/ml) wurden mit 70 Gy auf die Prostata behandelt. Patienten mit mittlerem Risiko (T1/T2 und G3 und/oder PSA vor Behandlungsbeginn  $>$  10 ng/ml und  $\leq$  20 ng/ml) wurden mit 70 Gy auf die Prostata und die Basis der Samenbläschen bestrahlt. Hochrisikopatienten (T3 oder PSA vor Behandlungsbeginn  $>$  20 ng/ml und  $<$  50 ng/ml) erhielten 74 Gy auf die Prostata und die Basis der Samenbläschen. Patienten mit mittlerem und hohem Risiko wurde eine neoadjuvante Hormontherapie empfohlen. Der Sicherheitssaum für das geplante Zielvolumen betrug 1 cm in alle Richtungen, außer für Patienten, welche mit 74 Gy behandelt wurden. Hier wurde ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm nach dorsal bei den ersten 8 Gy eingehalten. Das gesamte Studienkollektiv erhielt eine maximale Dosis von 70,2 Gy [39].

Von den 321 Patienten konnten 249 im Rahmen einer anderen Doktorarbeit im Median 53 Monate nach Ende der Behandlung über Nebenwirkungen sowie Beeinträchtigung der

Lebensqualität befragt werden. 137 Patienten gaben zu dieser Zeit keine vollständige Kontinenz an, was sich an einem Wexnerscore von größer 0 darstellte. Davon konnten 99 erneut befragt werden. Zehn nahmen an der klinischen Diagnostik teil.

### **3.2.2 Prospektive Gruppe**

Von 148 Patienten, die aufgrund eines Prostatakarzinoms zwischen Januar 2001 und Dezember 2003 entweder primär oder additiv nach vorangegangener Prostatektomie konformal bestrahlt wurden, konnten 110 Patienten in eine longitudinale Studie unter anderem zur Erfassung der Lebensqualität eingeschlossen werden [41]. Diese Patienten waren eine Woche vor Bestrahlungsbeginn, vier, sechs und acht Wochen, sowie auch ein und zwei Jahre nach Ende der Behandlung befragt worden.

Keiner der Patienten wurde im Bereich der pelvinen Lymphknoten bestrahlt. Alle Patienten wurden mit 6-15 MeV Photonen aus einem Linearbeschleuniger über 4-5 individuell geformte Bestrahlungsfelder behandelt. Die Behandlungsdosis wurde nach ICRU 50 Richtlinien berechnet. Die Dosis der Bestrahlungsfraction betrug 2 Gy bei definitiver und 1,8 Gy bei postoperativer Therapie. Die 3D Planung wurde mit dem HELAX TMS System (Nucletron, Veenendaal, Netherlands) durchgeführt. Bei definitiver Therapie wurden die Dosis und das klinische Zielvolumen den jeweiligen Risikogruppen angepasst:

Patienten mit geringem Risiko (T1/T2a und G1 oder G2 und PSA vor Behandlungsbeginn  $\leq$  10 ng/ml) wurden mit 70 Gy auf die Prostata behandelt. Patienten mit mittlerem Risiko (T1/T2 und G3 und/oder PSA vor Behandlungsbeginn  $>$  10 ng/ml und  $\leq$  20 ng/ml) wurden mit 70 Gy auf das Prostatagebiet und die Basis der Samenbläschen bestrahlt. Hochrisikopatienten (T3 oder PSA vor Behandlungsbeginn  $>$  20 ng/ml und  $<$  50 ng/ml) erhielten 74 Gy auf das Prostatagebiet und die Basis der Samenbläschen. Patienten mit mittlerem und hohem Risiko wurde neoadjuvante Hormontherapie empfohlen. Der Sicherheitssaum für das geplante Zielvolumen betrug 1 cm in alle Richtungen, außer für Patienten, welche mit 74 Gy behandelt wurden. Hier wurde ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm nach dorsal bei den ersten 8 Gy eingehalten. Für Patienten mit adjuvanter oder additiver Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie beinhaltete das klinische Zielvolumen die Prostata und, im Fall von Infiltration, auch die Samenblasenloge. Ein Sicherheitssaum von 1 cm in alle Richtungen wurde bei der Planung des Zielvolumens mit eingerechnet. Die Gesamtdosis betrug im Allgemeinen 39,4 Gy. Die Einzeldosis lag bei 1,8 Gy.

110 Patienten nahmen an der Studie teil und 95 konnten noch nach Ablauf der zwei Jahre befragt werden. Allen Patienten, die bei der letzten Evaluation an Inkontinenzbeschwerden litten, wurden eine gezielte Befragung, sowie eine abklärende Untersuchung mit auf die pathophysiologische Ursache des Problems abgestimmtem Therapieversuch angeboten. Fünf Patienten wollten eine detaillierte Diagnostik.

### **3.2.3 Sonstige**

Ein Patient, der nicht zu den obigen Kollektiven gehörte, jedoch sehr unter Stuhlinkontinenz als Nebenwirkung seiner Bestrahlung des Prostatakarzinoms litt, wurde ebenfalls in die Studie aufgenommen. Der Patient erhielt keine neoadjuvante Hormontherapie. Er wurde radikal prostatektomiert (R1) und additiv bestrahlt. Als Tumorstadium wurde pT2a, N0, M0 festgestellt. (Es handelte sich um ein Adeno-Ca mit Gleasonscore 5.) Die Bestrahlung wurde von August bis September 1998 mit der Gesamtdosis von 59,4 Gy (50 Gy + 10 Gy Boost) und der Einzeldosis von 2 Gy durchgeführt. 92 Monate nach Ende der Therapie wurde er befragt und daraufhin im Klinikum Bogenhausen untersucht.

### **3.3 Vorgehensweise der Befragung und Untersuchung**

Allen Patienten wurde ein Brief mit Anschreiben, Fragebogen und bereits frankierten Rückumschlägen zugeschickt. Die Rücksenderate war jedoch so gering (6,7%), dass dazu übergegangen wurde, alle Patienten telefonisch zu kontaktieren und, wenn möglich, im selben Telefonat mit etablierten Fragebögen zu Erkrankungsstatus, Begleiterkrankungen etc. und standardisierten Scores zu rektalen Symptomen inklusive fäkale Inkontinenz sowie Lebensqualität zu befragen (siehe Anhang).

Wenn Patienten angaben, unter starken Inkontinenzbeschwerden zu leiden, wurde ihnen die Abklärung der Ursache ihrer Stuhlinkontinenz auf ambulanter Basis in der gastroenterologischen Abteilung des städtischen Klinikums Bogenhausen in München angeboten. Entschlossen sich Patienten zu dieser Diagnostik, wurden sie zu einem persönlichen Gespräch eingeladen, um mögliche Fragen und Bedenken zu klären, sowie Informationen über den Ablauf der Studie zu erhalten. Daraufhin wurde mit den Patienten ein Termin für die Untersuchung festgesetzt. Circa ein bis zwei Wochen (oder erneut bei Bedarf) nach der Diagnostik wurden die Patienten erneut kontaktiert, um das genaue Datum des

Therapiebeginns zu notieren. Nach Auswertung der Ergebnisse wurde der Arztbrief sowohl an die behandelnden Ärzte der Patienten sowie an die Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Onkologie des Klinikums rechts der Isar geschickt. Die Patienten erhielten auf diese Weise einen auf die pathophysiologische Ursache abgestimmten Therapievorschlagn. Nach sechs Wochen, drei, sechs und 12 Monaten wurden die Patienten erneut telefonisch mit dem Fragebogen befragt, um Therapieerfolg und Verträglichkeit festzuhalten bzw. gegebenenfalls einen Therapieabbruch und dessen Ursache zu registrieren.

### **3.4 Dokumentations-/Fragebögen und Scores**

#### **3.4.1 Erkrankungsstatusbogen und Begleiterkrankungen**

Neben dem aktuellen Status der Erkrankung wurden weitere Therapien nach Beendigung der Strahlentherapie abgefragt, sowie aktuelles oder vergangenes Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen und Lokal- oder PSA-Rezidiv. Außerdem wurde bei den Teilnehmern der klinischen Studie die Entwicklung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum dokumentiert, um gegebenenfalls ein biochemisches Rezidiv mit Notwendigkeit z.B. einer Hormontherapie nach Bestrahlung zu dokumentieren.

Begleitende Erkrankungen, Intoleranzen, stattgehabte Operationen und Zweittumoren, die die Stuhlinkontinenz beeinflussen können oder bei denen ein möglicher Wirkstoff der später vorgeschlagenen Medikamente kontraindiziert wäre, wurden über ja-/nein-Antwortmöglichkeiten abgefragt. Auch die Medikation der letzten 6 Monate, vor allem Wirkstoffgruppen, die Einfluss auf die rektale Kontinenz nehmen können, wurden notiert (siehe Anhang).

#### **3.4.2 Rektale Symptomatik**

Aus hauseigenen Prostatadokumentationsbögen wurde ein neuer Fragebogen erstellt, der Stuhlfrequenz und -konsistenz, Stuhl- und Schleiminkontinenz, Urgesymptomatik und weitere, das Stuhlgangsverhalten beschreibende, Fragen enthält (siehe Anhang).

### **3.4.3 Kontinenzscore nach Jorge und Wexner, modifiziert nach Vaizey**

Der Score von Jorge und Wexner ist ein standardisiertes Instrument zur Evaluierung der rektalen Kontinenz [56, 57]. Er besteht aus fünf Fragen: Unwillkürlicher Abgang von Stuhl fester und flüssiger Konsistenz, nicht beeinflussbares Entweichen von Winden, Nutzung von Vorlagen und die damit verbundene Veränderung des gewohnten Lebensstils konnten in fünf häufigkeitsdefinierten Graduierungen angegeben werden: von niemals (= 0), über seltenes (1 = < einmal monatlich) bzw. gelegentliches Vorkommen (2 = einmal pro Monat bis weniger als einmal wöchentlich), häufigerem Auftreten (3 = wöchentliches Auftreten) bis zu mindestens einmal täglicher Symptomatik (4  $\geq$  täglich). Die angegebenen Ziffern wurden zu einem Gesamtscore addiert, der von 0 (vollständige Kontinenz) bis 20 (totale Inkontinenz) reicht.

### **3.4.4 Rektaler Toxizitätsscore**

Dieser Score basiert auf der Befragung von über 300 Prostatakarzinompatienten, die seit 1994 am MRI (Klinikum rechts der Isar) behandelt wurden und dient zur differenzierten Erfassung der rektalen Toxizität nach Strahlentherapie [39].

Hierbei wurde nach dem Auftreten von rektalen Blutungen, Defäkationsschmerzen, Schleimbeimengungen zum Stuhl, Diarrhöen, Blähungen (Flatulenzen) und Bauchkrämpfen (Tenesmen), imperativem Stuhldrang (Urge), sowie nach einer Therapie für die Stuhlregulierung gefragt. Analog zum Inkontinenzscore von Jorge/Wexner wird nach zeitlicher Häufigkeit unterschieden und die Einzelwerte der Fragen zu einem Gesamtscore addiert. Hohe Werte beschreiben eine hohe, niedrige Werte eine geringe Toxizität und somit wenig Nebenwirkungen der Bestrahlung auf den Enddarm. Die Berechnung ist jedoch nur zulässig, wenn alle Fragen beantwortet wurden.

### **3.4.5 Botherscore**

Der Botherscore wurde in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Onkologie des Klinikums rechts der Isar 2001 zur Erfassung der subjektiven Belastung des Patienten durch die Nebenwirkungen der Strahlentherapie erstellt [39].

Speziell wurde nach der Stärke der Belastung durch Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, rektale Blutung, Stuhlinkontinenz, sowie Beschwerden beim Wasserlassen und Einschränkung der sexuellen Aktivität gefragt. Die Stärke der Beeinträchtigung kann durch Ziffern wiedergegeben werden. Hierbei bedeutet „0“, dass der Patient überhaupt nicht durch jeweilige Veränderungen gestört wurde. Dementsprechend besagt „1“ geringe, „2“ schwache, „3“ mäßige und „4“ starke Beeinträchtigung. In einer Freitextspalte konnte angegeben werden, welche Beschwerden dem Patienten jeweils am meisten zusetzen. Es wird kein Gesamtscore gebildet. Der markierte Wert für jede Einzelfrage ist der „Botherscore“ für die abgefragte Symptomatik.

### **3.4.6 Einteilung der Inkontinenz nach Parks**

Bei vorliegender Inkontinenz kann der Patient nach Grad 1 entsprechend Inkontinenz für Luft, Grad 2 Inkontinenz für flüssigen und Grad 3 Inkontinenz für festen Stuhl unterscheiden [14, 70].

### **3.4.7 EORTC QLQ-C30**

Der aus 30 Fragen (items) bestehende Dokumentationsbogen wird weltweit zur Erfassung der gesundheitsassoziierten Lebensqualität von Krebspatienten genutzt [2]. Es gibt 28 Fragen, die jeweils vier Antwortmöglichkeiten zulassen (überhaupt nicht - wenig - mäßig - sehr). Die Fragen 29 und 30 bewerten Lebensqualität und Gesundheitszustand in der letzten Woche und sind in eine sieben-Punkte-Skala gegliedert (1= sehr schlecht bis 7= ausgezeichnet). Die 30 Fragen werden zu fünf Funktions- und neun Symptomskalen zusammengefasst (s. Tab. 2). Aus den Antworten der einzelnen Items wird anhand einer Formel der Score einer jeden Subscala berechnet.

Insgesamt bedeuteten hohe Scores in den Funktionsskalen (alle beantworteten Skalen und Einzelfragen erreichen einen Wert zwischen 0 und 100) ein hohes Level an physikalischen, kognitiven, emotionalen oder sozialen Funktionen. Gleiches gilt für die Fragen nach globalem Gesundheitsstatus und Lebensqualität. Hohe Werte in den Symptomskalen und -fragen bedeuteten jedoch ein Vorhandensein von symptomatischen Problemen und Nebenwirkungen. Das EORTC schreibt den genauen Auswertungsmodus vor, welcher im Anhang einzusehen ist.

**Tabelle 1.** Aufbau des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Quelle: Fayers P.M., Aaronson N.K. et al. 2001; The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> Edition))

<b>Funktionsskalen</b>	
Physical functioning – Körperliche Funktion – PF	Items 1-5
Role functioning – Rollenfunktion – RF	Items 6, 7
Emotional functioning – Emotionales Befinden – EF	Items 21-24
Cognitive functioning – Kognitive Funktion – CF	Items 20, 25
Social functioning – Soziale Funktion – SF	Items 26, 27
<b>Symptomskalen</b>	
Fatigue – Erschöpfung – Fatigue	Items 10, 12, 18
Nausea/Vomiting – Übelkeit/Erbrechen – N & V	Items 14, 15
Pain – Schmerz – Pain	Items 9, 19
Dyspnoe – Kurzatmigkeit – Dp	Item 8
Insomnia – Schlafstörungen – Ins	Item 11
Appetite loss – Appetitmangel – Al	Item 13
Constipation – Obstipation – Con	Item 16
Diarrhoe – Durchfall – Dia	Item 17

Financial difficulties – Finanzielle Situation – Fd	Item 28
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>	
Global quality of life - Globaler Gesundheitsstatus- glob. QoL	Items 29-30

### 3.4.8 EORTC QLQ-PR25

Das sich noch in Erprobung befindliche prostataspezifische Modul des EORTC QLQ-C30, der PR25 Bogen, ist in drei Symptom- und eine Funktionsskala unterteilt und beinhaltet 25 Fragen (items) [2]. Es wird nach Beschwerden beim Wasserlassen, Verdauungsproblemen, therapieassoziierten Beschwerden und nach dem sexuellen Verhalten bzw. der sexuellen Funktion gefragt. Die Auswertung erfolgt analog zum C30 Bogen, wobei wiederum hohe Werte in den Funktionsskalen hohe Lebensqualität und hohe Werte in den Symptomteilkategorien stark ausgeprägte Symptome bedeuten. Alle Unterscores können ebenfalls Werte zwischen 0 und 100 annehmen.

### 3.4.9 QoL Score nach Rockwood für rektale Inkontinenz

Der Rockwood Score erfasst die Lebensqualität speziell bei stuhlinkontinenten Patienten und besteht aus 29 Fragen [85]. Zu Beginn wird der allgemeine Gesundheitszustand über fünf Antwortmöglichkeiten abgefragt. Am Schluss wird über sechs Antwortmöglichkeiten erfasst, wie oft im letzten Monat depressive Stimmungen auftraten. Bei den restlichen 27 items kann man in 4 unterschiedlichen Abstufungen angeben, wie stark diese Aussage auf den Patienten zutrifft. Aus den Einzelwerten werden vier Unterscores gebildet: Lifestyle, Coping/ Behaviour, Depression/Self Perception und Embarrassment. Diese können Werte zwischen 0 und 4 annehmen, wobei niedrige Scores eine schlechte und hohe Scores eine gute Lebensqualität widerspiegeln.

### **3.4.10 Datenbank**

Die gesammelten Daten aus den Fragebögen wurden zunächst in eine von einem Klinikintern erstellte SQL-Datenbank eingegeben, welche zur Auswertung in eine Access-Datenbank überführt wurde (Dissertation von Reinhard Thamm, 2003). Ausgeschleust wurde das Datenmaterial in SPSS-Tabellen zur Durchführung statistischer Untersuchungen.

### **3.4.11 Statistische Analyse**

Mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 15.0) wurde zur Untersuchung der statistisch relevanten Zusammenhänge einzelner Merkmale je nach Anzahl der zu vergleichenden Gruppen, der Art der beobachteten Merkmale und dem Vorliegen von Normal- oder beliebiger Verteilung die passenden statistischen Tests verwendet.

Im Allgemeinen wurde in dieser Arbeit mit non-parametrischen Tests für nicht-normalverteilte Merkmale gearbeitet, für den Vergleich des EORTC C30 wurde allerdings der t-Test verwendet, da hier die Abweichung von der Normalverteilung nur gering war.

Wurden bei zwei voneinander völlig verschiedenen Gruppen (zum Beispiel Parks Inkontinenz Grad I im Vergleich zu Grad II) quantitative Merkmale, bei denen keine Normalverteilung vorlag (zum Beispiel Rockwoodsubscales), gegenübergestellt, wurde der Mann-Whitney-Test verwendet, bei mehr als zwei Gruppen ohne Normalverteilung der Kruskal-Wallis-Test. Unabhängig von der Anzahl der zu vergleichenden voneinander unabhängigen Gruppen wurden statistische Zusammenhänge bei qualitativen Merkmalen über den Chi-Quadrat-Test überprüft. Die Signifikanz der Ergebnisse wurden bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Zur Überprüfung von Korrelation vieler quantitativer Merkmale untereinander wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  berechnet. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient (wie Wexner- oder Rockwoodscore mit anderen Merkmalen), bei normalverteilten Variablen wurde  $r$  nach Pearson bestimmt.

Die Grenze für mittleren Zusammenhang wurde bei  $r > 0,5$ , ausgeprägter Zusammenhang bei  $r > 0,6$  festgesetzt. Alle Tests wurden zweiseitig ausgeführt.

## **3.5 Diagnostik**

Die folgenden klinischen Untersuchungen wurden in der Gastroenterologischen Abteilung des Klinikums Bogenhausen durchgeführt.

### **3.5.1 Inspektion**

Vor Beginn der invasiveren Untersuchungen wurde der kutane Bereich um den Darmausgang auf Vorliegen eines Ekzems untersucht, was auf das Vorhandensein von Stuhlschmierer rückschließen ließe.

### **3.5.2 Prokto- und Rektoskopie**

#### **3.5.2.1 Durchführung**

Bei der Rektoskopie wurde ein flexibles Koloskop ca. 12 cm weit in das Rektum vorgeschoben und schrittweise bis zum Analkanal hinunterbewegt. Hierbei wurde besonders auf das Vorhandensein von Polypen geachtet. Durch das Inspizieren der Schleimhaut konnte der Endoskopiescore (siehe 3.5.4.2) erhoben werden. Für die Proktoskopie wurde ein starres Metallkoloskop zur Beurteilung des Analkanals in den After eingeführt.

#### **3.5.2.2 Endoskopiescore nach Wachter et al.**

Dieser Score ist ein Maß für radiogene Schleimhautschäden im Rektum [112]. Hierfür wurde die gesamte Länge des Rektums in Oberes, Mittleres und Unteres Drittel, sowie Anorektaler Übergang unterteilt. Jeder Bereich wurde auf Schleimhautschwellung, vorhandene Teleangiektasien, Ulzera, Strikturen und Nekrosen untersucht und je nach Schweregradeinteilung (siehe Anhang) eine Ziffer vergeben. Pro Lokalisation wurden jeweils die schlechteste Ausprägung respektive der höchste Schweregrad der Merkmale gewertet. Score 0 bedeutet Grad 1 Schleimhautschwellung ohne jede weitere Symptomatik. Score 1 wird bei Teleangiektasien Grad 1, Mucosenschwellung Grad 2 oder weniger und keinen weiteren Schäden vergeben. Score 2 haben Patienten mit Teleangiektasien Grad 2, Schleimhautschwellung Grad 3 oder weniger und keinen sonstigen Merkmalen. Ein

Scorewert von 3 heißt Teleangiektasien Grad 3, jeglicher Grad von Schleimhautschwellung, Ulzera Grad 1 und weder Nekrosen noch Strikturen. Score 4 wird bei Ulzeration Grad 2, jeglicher Ausprägung von Schleimhautschwellung und Gefäßneubildung, Strikturen Grad 1 und fehlender Nekrose vergeben. Ein Score 5 schließlich bedeutet Vorhandensein von Nekrose, Ulzera größer/gleich Grad 3, Strikturen größer/gleich Grad 2 und jeglicher Grad von Mucosaschwellung und Teleangiectasie [112].

### **3.5.3 Rektummanometrie und Feststellung einer Compliancestörung**

Der Patient konnte vor der anorektalen Manometrie normal essen und trinken. Auch Medikamente konnten in gewohnter Weise eingenommen werden. Allerdings musste die Rektumampulle zur Untersuchung leer sein. Dies sollte möglichst durch normalen Stuhlgang erreicht und durch digitale Untersuchung überprüft werden. Bei gefüllter Ampulle wurde den Patienten ein 67,5 ml Sorbitol Klistier eingeführt. Nach dem Abführen wurde zur Kontrolle nochmals digital untersucht. Durch die Applikation eines Klistiers ist nicht mit der Verfälschung der Messwerte zu rechnen.

In (wenn möglich Links-) Seitenlage des Patienten wurde ein wasserperfundierter Katheter mit acht radialen Sondenöffnungen etwa 6 cm in den Enddarm vorgeschoben. Da die Druckverhältnisse im Analkanal nicht zirkulär symmetrisch sind, war es notwendig, gleichzeitig mit mehreren radiär gegeneinander versetzten Druckaufnehmern zu arbeiten. Ein Druckmesser registrierte den Druck, der dem Wasserfluss entgegenwirkte. An der Spitze saß ein 100 ml fassender aufblasbarer Ballon, welcher die Füllung mit Stuhl mimte. Schrittweise wurde der Katheter um 0,5 bis 1 cm zurückgezogen, wobei drei Mal nach etwas Wartezeit für ein stabiles Druckniveau der Ruhe- und Zwickdruck gemessen wurde. Nach Ende der Messungen wurde der Mittelwert aus den erhobenen Werten gebildet.

Als Ruhedruck wurde der höchste Druck im Verlauf des Analkanals bei Entspannung, d.h. ohne willkürliche Anspannung, bezeichnet. Dieser wurde als Druckdifferenz im Vergleich zum atmosphärischen Druck angegeben. Der maximale Zwickdruck ist der größte willkürlich aufgebaute Kneifdruck beim Anspannen des M. sphincter ani externus, der zum Ruhedruck addiert wird.

Anschließend wurde das physiologische Vorhandensein des rektoanal Inhibitionsreflex oder auch Relaxation des Internus Sphinkters überprüft. Dieser galt als vorhanden, wenn bei

Rektumdehnung ein Druckabfall im Analkanal erfolgte und nach Beendigung der Dehnung der Druck wieder auf das Ausgangsniveau stieg. Das bedeutet, dass bei Distension des Rektums durch Stuhl, Gas etc. reflexartig der M. sphincter ani internus relaxiert, und so der Inhalt des Rektums in den Analkanal eintritt. Dieser Reflex hat folglich Einfluss darauf, dass Stuhl abgesetzt bzw. bei überschießendem Druckabfall die Kontinenz aufrechterhalten werden kann. Der Manometrikatheter wurde dabei so platziert, dass die Druckaufnehmer in der Ruhedruckzone und der Ballon im Rektum zum Liegen kamen. Der Ballon wurde nun in 10 ml Schritten gefüllt und zwischen den Schritten komplett entbläht. Kam es bis zu 250 ml nicht zu einem Druckabfall, galt der rektoanale Inhibitionsreflex als negativ.

Durch Vergrößern des Ballons wurde nun die Sensorik überprüft: In 10 ml Schritten mit kompletter Entblähung nach jedem Schritt wurde der Ballon mittels einer Spritze in maximaler Geschwindigkeit bis auf 100 ml aufgeblasen. Ab 100 ml wurde in 20 ml Schritten insuffliert. Sobald der Patient den Ballon im Enddarm erstmals wahrnahm, sollte er dies angeben. Analog wurde nun durch weiteres Befüllen des Ballons die subjektive Stuhldrang- und Schmerzschwelle gemessen. Hierfür wurde der Ballon in stets definiertem Abstand zum Sphinkter positioniert, in jedem Fall mehr als 3 cm proximal, meist bei 5 cm [73].

Compliance dient in der Physiologie als ein Maß für die Dehnbarkeit von Körperstrukturen. Sie wird zur Beschreibung und Quantifizierung der elastischen Eigenschaften der betrachteten Gewebe gebraucht. Die Compliance gibt eigentlich an, wie viel Gas oder Flüssigkeit man in eine umwandete Struktur füllen kann, bis der Druck um eine Druckeinheit ansteigt. Da dies bezüglich des Rektums schlecht objektiv messbar ist, beziehen sich die Angaben über eine rektale Compliancestörung auf eine pathologisch erniedrigte Stuhldrang- bzw. Schmerzschwelle aufgrund verminderter Dehnbarkeit des Gewebes im Enddarm.

Angesichts unterschiedlicher apparativer Ausstattung sollte jedes Labor seine eigenen Normalwerte an einer ausreichenden Anzahl darmgesunder Patienten unter definierten Bedingungen ermitteln. In der Gastroenterologischen Station des Klinikums Bogenhausen waren bei gesunden Probanden in der Zeit von April 1999 bis Oktober 2005 Normalwerte der Perfusionsmanometrie ermittelt worden. In die Studie eingeschlossen wurden 70 weibliche und 73 männliche gesunde Probanden jeglichen Alters. Voraussetzungen zu einem Einschluss waren anamnestisch normale anorektale Funktion, vollständige Stuhlkontinenz und regelmäßiger Stuhlgang (Minimum 3x/ Woche, Maximum 3x/ Tag). Frauen mit Z.n. Dammschnitt, Dammriss oder dem Einsatz einer Zange oder Saugglocke bei zurückliegenden Geburten konnten eingeschlossen werden, falls eine normale anorektale

Funktion vorlag. Ein Großteil der Probanden wurde vor einer anstehenden koloskopischen Untersuchung rekrutiert. Die Patienten durften jedoch vor der Untersuchung weder muskelrelaxierende noch sedierende Medikamente erhalten haben. Untersucht wurde mit einem 5 cm Durchmesser-Katheter, einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 ml pro Minute, dem atmosphärischen Druck auf Analkanalhöhe als Referenz-Nulllinie und schrittweisem Rückzug um 1 cm. Die Normwerte wurden nach Geschlecht und Altersgruppen getrennt ermittelt.

### **3.5.4 Rektumendosonographie**

Mit Hilfe einer transanal eingeführten Ultraschallsonde mit einer Schallfrequenz zwischen 6,5 MHz und 10 MHz können, durch operative Befunde bestätigt, mit hoher Sensitivität und Spezifität Defekte der Analsphinkteren dargestellt werden [72]. Das starre Endoskop mit zirkulärer Sonde, die es zulässt, ein 360-Grad-Bild zu erhalten, und Ballon mit Wasservorlauf an der Spitze, wurde in das Rektum eingeführt. Untersucht und festgehalten wurden die Dicke der Rektumwand und die Morphologie des äußeren und inneren Schließmuskels. Bei den Sphinkteren wurde überprüft, ob diese als Hinweis auf Atrophie verschmälert, fibrosiert oder anderweitig verändert waren.

### **3.5.5 Elektromyographie des M. sphincter ani externus**

Zum Nachweis einer neurogenen Schädigung des Kontinenzorgans wurde mit Hilfe einer Spezialelektrode mit konzentrischen Nadeln mit Doppelkanal-Neuromyograph die distale motorische Latenz des N. pudendus (PNTML), der u.a. den M. sphincter ani externus innerviert, bestimmt. Bei Vorliegen einer pathologischen PNTML kann von einer neurogenen Läsion ausgegangen werden. Genau betrachtet wurden hierfür die Eigenschaften der Aktionspotentiale wie Amplitude und Dauer, Vorhandensein von polyphasischen Potentialen, sowie von paradoxem „Feuern“ bei Anspannung [34].

Die Untersuchung wurde von einem Neurologen zur Erhebung der Aktionspotentialfrequenz während des Ruhezustands und des willkürlichen Zwickdrucks bzw. der maximalen Innervation durchgeführt. Bei maximaler Innervation während des Kneifens sollte ein dichteres Interferenzmuster der Aktionspotentiale als bei Entspannung zu sehen sein. Bei Sphinkterpathologie wäre dieses gelichtet.

Bei der Betrachtung eines einzelnen Aktionspotentials sollte im Normalfall eine einzelne Zacke mit einer Amplitude von etwa 1 mV auf dem Bildschirm zu sehen sein. Bei Sphinkterpathologie können polyphasische Potentiale oder eine Amplitudenveränderung auftreten. In solchen Ergebnissen zeigt sich eine chronisch neurologische Veränderung, in diesem Fall eine Pudendusneuropathie.

### **3.6 Therapie der Inkontinenz**

Die Therapie der Inkontinenz richtet sich nach der zugrunde liegenden pathophysiologischen Störung:

#### **3.6.1 Sphinkterstörung**

Bei einer isolierten neurogenen Sphinkterstörung wurde eine Beckenbodengymnastik mit Biofeedbacktherapie empfohlen. Bei der Biofeedback-Behandlung werden körperliche Funktionen dem Patienten kontinuierlich zurückgemeldet (z.B. optisch oder akustisch) und positive Änderungen dieser Körperfunktionen verstärkt, so dass die Patienten lernen können, diese Körperfunktionen zu beeinflussen [82].

Der Patient wird an einem Heimgerät angelernt, mit dem er nach einem vorgegebenen Trainingsprogramm jeden Tag 15-30 Minuten übt. Hierzu wird ein Analsensor eingeführt, der ein Oberflächen-EMG ableitet, das proportional zur Kontraktionsstärke des M. sphincter ani externus ist. Das Oberflächen-EMG-Signal wird dem Patienten über eine Lichtleiste auf dem Biofeedbackgerät angezeigt. Voraussetzungen für eine Biofeedback-Behandlung sind Kooperationsfähigkeit des Patienten, eine Restfunktion des externen Schließmuskels und eine Wahrnehmung rektaler Dehnungsreize.

Durch das Training soll die Kontraktionskraft des Analsphinkters gesteigert, die Latenz zwischen rektalem Dehnungsreiz und Schließmuskelerkontraktion verkürzt und die Wahrnehmung rektaler Dehnungsreize verbessert werden [72]. Biofeedback ist also ein nichtinvasives Behandlungskonzept, das erwiesenermaßen gute Resultate in 65-75% von Patienten mit geformtem Stuhl erzielt [20].

### **3.6.2 Inkontinenz bei chronischer Diarrhöe**

Bei Diarrhöe und hypersensitivem Rektum wurden Flohsamenschalen, lat. *Plantago ovata* oder *Psyllium* genannt, verordnet [71]. *Plantago ovata* ist ein stark ballaststoffhaltiges, Masse bildendes Laxans. Es absorbiert Wasser und dehnt sich aus, um dem Stuhl so vermehrt Menge und Feuchtigkeit zuzufügen. Die dadurch vermehrte Masse verbessert die Darmperistaltik. Klinische Indikationen sind: Obstipation, Stuhlinkontinenz, Hämorrhoiden, Ulzerative Kolitis, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus [18].

*Plantago ovata* ist (wegen fehlender Ileusgefahr) der erste Therapieschritt bei Strahlenenteritis mit Diarrhöe vor Gabe von Loperamid. Bei ausbleibender Besserung folgte die medikamentöse Therapie mit Loperamid. Loperamid ist ein Opioidderivat, verlangsamt also den Transit und hat zusätzlich die nützliche Eigenschaft den Ruhedruck im Analkanal zu erhöhen [11, 66, 122].

### **3.6.3 Compliancestörung**

Die Störung der Compliance ist die am häufigsten erwartete Form der Inkontinenz nach einer Strahlentherapie. Eine etablierte Therapie bei Compliance-Störung existiert bisher nicht. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass Spasmolytika wie Trospiumchlorid die Compliance erhöhen können [22].

Bei Vorliegen einer Compliancestörung wurde den Patienten eine Therapie mit Trospiumchlorid (3 x 5 mg täglich, Steigerung bis 3 x 15 mg täglich) angeboten. Bei Nicht-Ansprechen nach drei bis sechs Monaten erfolgte eine individuelle Weiterbehandlung gemäß gastroenterologischer Empfehlung. Lag neben einer Compliancestörung auch eine Sphinkterschwäche vor, so wurde zusätzlich zur medikamentösen Therapie die Beckenbodengymnastik mit Biofeedback eingeleitet.

Trospiumchlorid ist eine quartäre Ammoniumbase, die die Bluthirnschranke nicht passieren kann. Das Medikament ist in einer Dosierung von 3 x 10 mg bis 3 x 15 mg für die Anwendung von vegetativen Blasenfunktionsstörungen mit Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, Reflexinkontinenz oder bei einer Reizblase zugelassen. Kontraindikationen sind das Engwinkelglaukom, Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, mechanische Stenose im Magen-Darm-Kanal, Tachyarrhythmie, AV-Block

II./ III. Grades, Megakolon, akutes Lungenödem, schwere Zerebralsklerose und Myasthenia gravis. Bei Patienten mit Herzerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Schilddrüsenerkrankungen, benigner Prostatahyperplasie und schweren Magen-Darm-Erkrankungen muss die Anwendung von Trospiumchlorid sorgfältig abgewogen werden.

Die Nebenwirkungen von Trospiumchlorid ergeben sich größtenteils durch die hemmende Wirkung auf den Parasympathikus. Am häufigsten wird hierbei Mundtrockenheit bemerkt. Weitere Nebenwirkungen, die den Verdauungstrakt betreffen können, sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Verstopfung oder Erbrechen. Durch eine lähmende Wirkung auf die Muskulatur am Auge können Akkommodationsstörungen die Folge sein. Zusätzlich kann eine Abnahme der Schweißdrüsensekretion Rötungen der Haut und einen Wärmestau nach sich ziehen. Ferner können Miktionsbeschwerden, also Probleme bei der Entleerung der Harnblase, auftreten. Bei der Gabe von Trospiumchlorid kommt es nur sehr selten zu zentralnervösen Störungen wie Unruhe oder Halluzinationen [96].

Die Patienten wurden über die Kontraindikationen und potentiellen Nebenwirkungen von Trospiumchlorid informiert. Bestanden Kontraindikationen für Trospiumchlorid, so erfolgte die weitere Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuches mit anderen Substanzen. In der Gastroenterologischen Abteilung des Klinikums Bogenhausen in München besteht eine langjährige Erfahrung mit dem Einsatz von Trospiumchlorid zur Behandlung der Inkontinenz mit Compliancestörungen.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patienten**

#### **4.1.1 Retrospektives Kollektiv**

Von den 137 Patienten, die bei Erstbefragung einen Wexnerscore von über Null angegeben hatten, waren sieben Patienten an den Folgen des Prostatakarzinoms verstorben. 15 Patienten waren an anderer Ursache und zwei an unbekannter Ursache verstorben. 14 Patienten waren „lost of follow up“, das heißt, sie waren beim Einwohnermeldeamt nicht mehr gemeldet, telefonisch und/oder über den Postweg nicht mehr erreichbar oder konnten

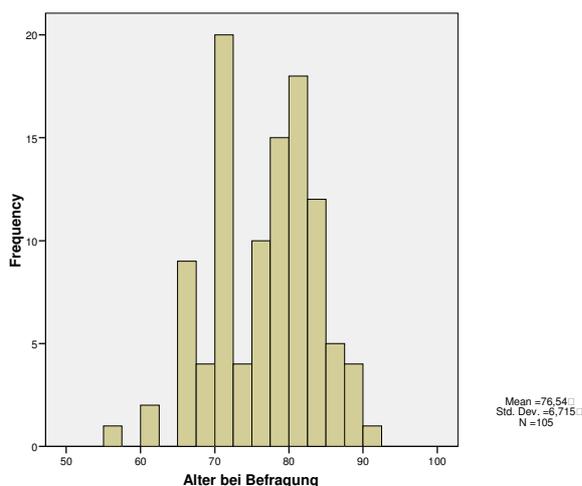
bzw. wollten keine Fragen mehr beantworten. 99 Patienten konnten befragt werden, wovon vier nur Wexner-, rektalen Toxizitäts- und Botherscore beantworten wollten. Von 99 befragten Patienten willigten 10 (10,1%) in eine weitere Abklärung ihrer Inkontinenzsymptomatik ein.

#### 4.1.2 Prospektives Kollektiv

Von den 95 Patienten, die ca. zwei Jahre nach Ende ihrer Bestrahlung befragt wurden, hatten 43 (45,3%) einen Wexnerscore über Null. All diesen war die Möglichkeit zur ursächlichen Abklärung ihrer Stuhlinkontinenz mit anschließender Therapie angeboten worden. Fünf Patienten (11,6%) wollten sich klinisch untersuchen lassen und konnten erneut befragt werden.

#### 4.2 Charakteristika des Kollektivs

Das gesamte Kollektiv wurde im Median 92 Monate nach Ende der Strahlentherapie befragt. Das mediane Alter aller Patienten bei Bestrahlung lag bei 69, bei Befragung bei 78 Jahren. 28,6% waren älter als 80 Jahre. Die genaue Verteilung zeigt dieses Histogramm:



**Abbildung 3.** Histogramm der Altersverteilung aller Befragten

Allgemeine Charakteristika des Kollektivs sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

**Tabelle 2.** Patientencharakteristika

	<b>Befragtes Kollektiv</b>
<b>n</b>	105
<b>Alter in Jahren (Median) zum Zeitpunkt der Befragung und Range</b>	78 (57-91)
<b>Definitive RTx</b>	101
<b>Additive RTx</b>	4
<b>Vergangene Zeit in Monaten nach Ende der RTx (Median) und Range</b>	92 (27-144)
<b>RTx– Dosis in Gray (Median) und Range</b>	70 (55,8-74)
<b>PSA – Rezidiv nach Phoenixkriterien [84]</b>	24
<b>PSA- Rezidiv nach Astrokriterien [1]</b>	42
<b>Metastasen zum Zeitpunkt der Befragung</b>	3
<b>Hormontherapie zum Zeitpunkt der Befragung</b>	19
<b>Neoadjuvante Hormontherapie</b>	78

In den folgenden Ergebnissen werden die Patienten nicht mehr hinsichtlich des Kollektivs unterteilt. 16 Patienten wollten sich klinisch untersuchen und therapieren lassen. Diese Patienten werden im Folgenden als „Diagnostikkollektiv“ bezeichnet.

## 4.3 Ergebnisse der Symptomscores deskriptiv

### 4.3.1 Inkontinenzscore nach Jorge und Wexner

#### 4.3.1.1 Ergebnisse deskriptiv

##### 4.3.1.1.1 Gesamtscore

Von insgesamt 105 befragten Patienten hatten 43 einen Wexnerscore von Null und 62 einen Score von größer Null. Die genaue Verteilung des Gesamtscores ist in folgender Graphik ersichtlich:

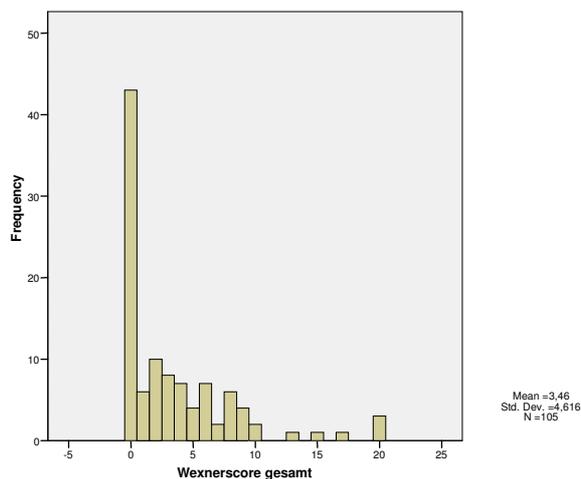


Abbildung 4. Verteilung des Wexnerscores gesamt

##### 4.3.1.1.2 Verteilung der einzelnen Fragen

Inkontinenz für festen Stuhl hatten fast 90% nie und etwas mehr als 5% täglich. An Inkontinenz für flüssigen Stuhl litten etwa 30% wenigstens einmal monatlich und häufiger. Genauso verhielt es sich bei unwillkürlichem Abgang von Winden. Eine Vorlage trugen 17,1% täglich. Ihren Lebensstil aufgrund von Stuhlinkontinenz mussten mehr als 10% täglich verändern.

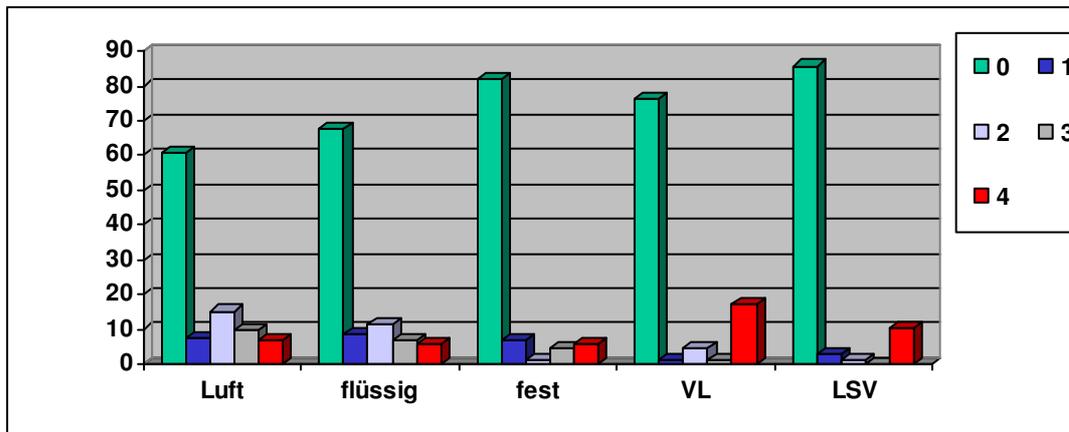


Abbildung 5. Verteilung des Wexnerscores

#### 4.3.1.2 Korrelationen mit anderen Scores

Es besteht ein mittlerer positiver Zusammenhang ( $r = 0,517$ ,  $p < 0,0001$ ) zwischen Wexnerscore und der Subscale Verdauungssymptome des Prostatamoduls PR25 für Lebensqualität. Das bedeutet: Je höher der Score nach Jorge und Wexner, also je schwerwiegender die Stuhlinkontinenz, desto höher die Gesamtsumme bei den Verdauungsproblemen, also desto ausgeprägter die pathologischen Symptome. Weiterhin gibt es eine mittlere positive Assoziation zwischen dem Wexnerscore und dem Rektalen Toxizitätsscore ( $r = 0,555$ ,  $p < 0,0001$ ). Je schlechter die Kontinenz, desto höher auch die Toxizität im Rektum, also desto mehr Symptome wie Blutung, Tenesmen, Flatulenz etc. Mittel bzw. stark korrelieren Wexnerscore und der Botherscore für Veränderungen der Stuhlgewohnheiten ( $r = 0,537$ ,  $p < 0,0001$ ) bzw. der Botherscore für Stuhlinkontinenz ( $r = 0,651$ ,  $p < 0,0005$ ). Steigende Inkontinenz hängt also mit steigender Beeinträchtigung zusammen.

#### 4.3.1.3 Wexnerscore im zeitlichen Verlauf

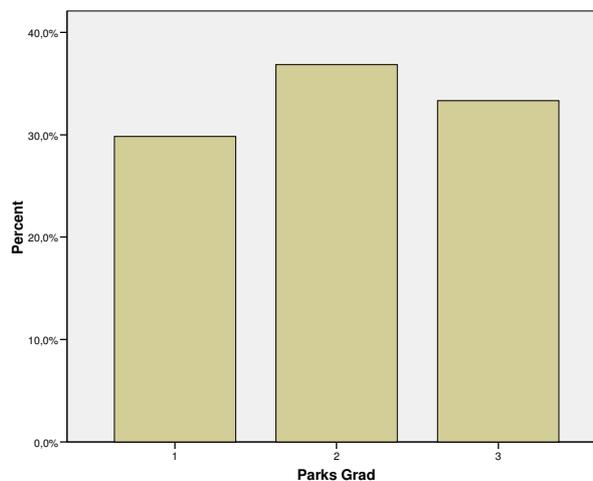
Die Erstbefragung der 99 Patienten des Retrospektiven Kollektivs war im Median 53 Monate nach Ende der Strahlentherapie durchgeführt worden. Der mittlere Wert des Wexnerscores betrug zu dieser Zeit 4,26. Bei der aktuellen Erhebung (im Median 92 Monate nach Bestrahlungsende) lag dieser Wert bei 3,26. Das ergibt einen signifikant niedrigeren Inkontinenzgesamtscore ( $p = 0,041$ ). Dies zeigt zwar schon deutlich, dass der Stärkegrad der Inkontinenzbeschwerden im Lauf der Zeit absinkt, doch noch offensichtlicher wird diese

Tatsache anhand der Zahl der Patienten, die nach 53 Monaten und aktuell eine Inkontinenz für festen und flüssigen Stuhl bzw. Luft haben: Nach 53 Monaten gaben 23 Patienten Inkontinenz für festen Stuhl, 45 für flüssigen und 71 für Luft an. Bei der aktuellen Erhebung waren es noch 17 Patienten mit unwillkürlichem Abgang von festem Stuhl, 29 von flüssigem und 37 von Luft.

## 4.3.2 Einteilung der Inkontinenz nach Parks

### 4.3.2.1 Ergebnisse deskriptiv

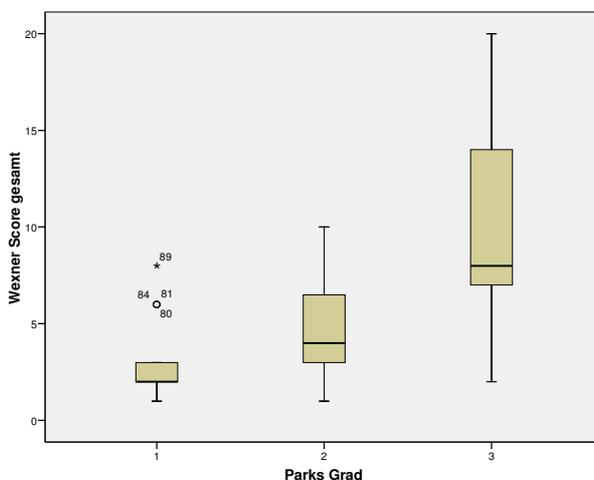
17 Patienten waren nach der Parkseinteilung Grad I-inkontinent, was Inkontinenz für Luft bedeutet. 21 Patienten litten an Inkontinenz für flüssigen Stuhl oder Parks-Inkontinenz Grad II und 19 verloren unwillkürlich festen Stuhl (Parks III-Inkontinenz). Anders ausgedrückt ist der Grad der Stuhlinkontinenz zu je einem Drittel auf Luft, flüssigen und festen Stuhl verteilt.



**Abbildung 6.** Verteilung der Parks Gradeinteilung der Inkontinenz

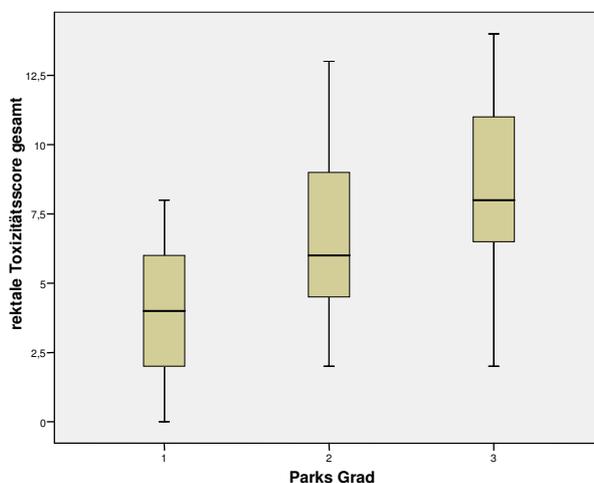
### 4.3.2.2 Statistische Zusammenhänge anderer Merkmale mit der Parks-Einteilung für Inkontinenz

Ein sehr ausgeprägter Zusammenhang besteht zwischen der Inkontinenz einteilung nach Parks und dem Wexnerscore. ( $p < 0,0001$ ). Je höher der Grad der Inkontinenz, also von Luft über flüssigen zu festem Stuhl, desto höher der Score nach Jorge und Wexner.



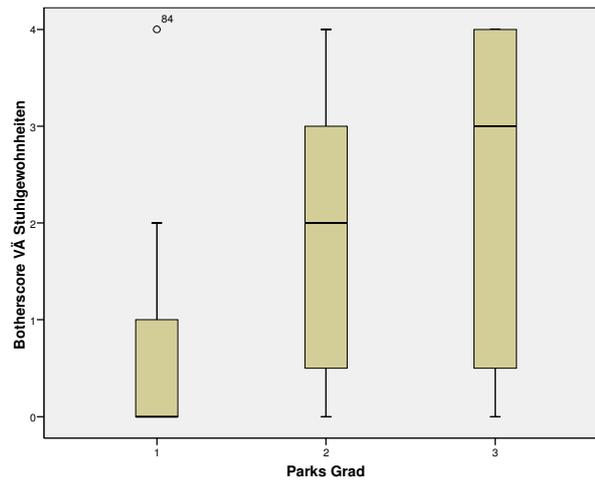
**Abbildung 7.** Korrelation der Parkseinteilung der Inkontinenz mit dem Wexnerscore

Auch zwischen Parks Einteilung und rektaler Toxizität gab es eine starke positive Verknüpfung ( $p = 0,002$ ). Je höher der Grad, desto größer der Rektale Toxizitätsscore.

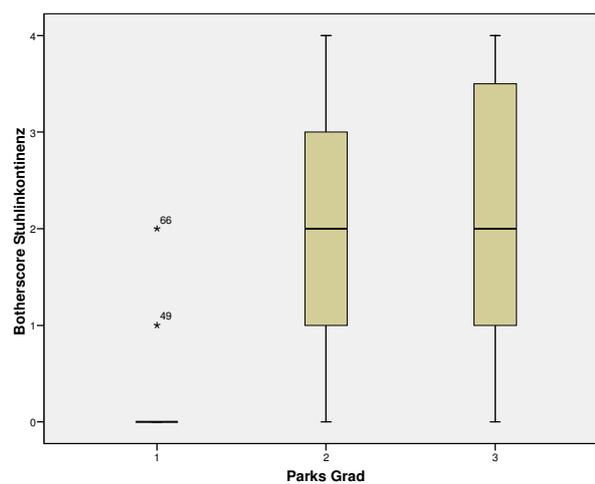


**Abbildung 8.** Korrelation der Parkseinteilung der Inkontinenz mit dem Rektalen Toxizitätsscore

Ein stark positiver Zusammenhang existiert auch zwischen steigendem Grad der Inkontinenz und den beiden Fragen des Botherscores, die sich auf intestinale Nebenwirkungen beziehen. Je schwerwiegender die Inkontinenz, desto stärker die Beeinträchtigung durch die Veränderungen der Stuhlgewohnheiten ( $p < 0,003$ ) und genauer durch Stuhlinkontinenz ( $p < 0,0005$ ).

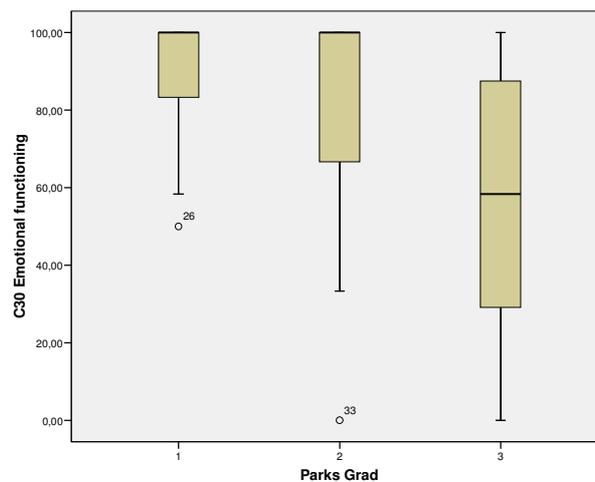


**Abbildung 9.** Korrelation der Parkseinteilung der Inkontinenz mit dem Botherscore für Veränderungen der Stuhlgewohnheiten



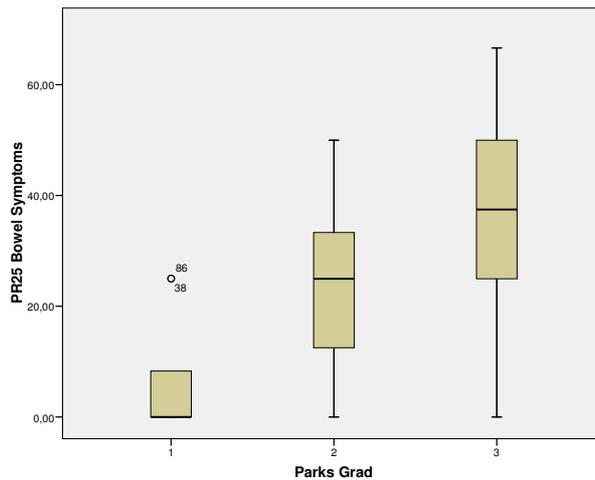
**Abbildung 10.** Korrelation der Parkseinteilung für Inkontinenz mit dem Botherscore für Stuhlinkontinenz

Ein negativer statistischer Zusammenhang liegt bei dem Grad der Inkontinenz und dem Subscore Emotionales Befinden (mit den Fragen: „ Fühlten Sie sich angespannt? Haben Sie sich Sorgen gemacht? Waren Sie reizbar? Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“) des QLQ-C30 Moduls für Lebensqualität vor. Bei steigendem Grad sinkt der Score also, was aussagt, dass z.B. Patienten, die an Inkontinenz für festen Stuhl leiden, in einer schlechteren Stimmungslage sind als Patienten, die nur flüssigen Stuhl verlieren.



**Abbildung 11.** Korrelation der Parkseinteilung für Inkontinenz mit der Subscale Emotional Functioning bzw. Emotionale Funktion des EORTC C30

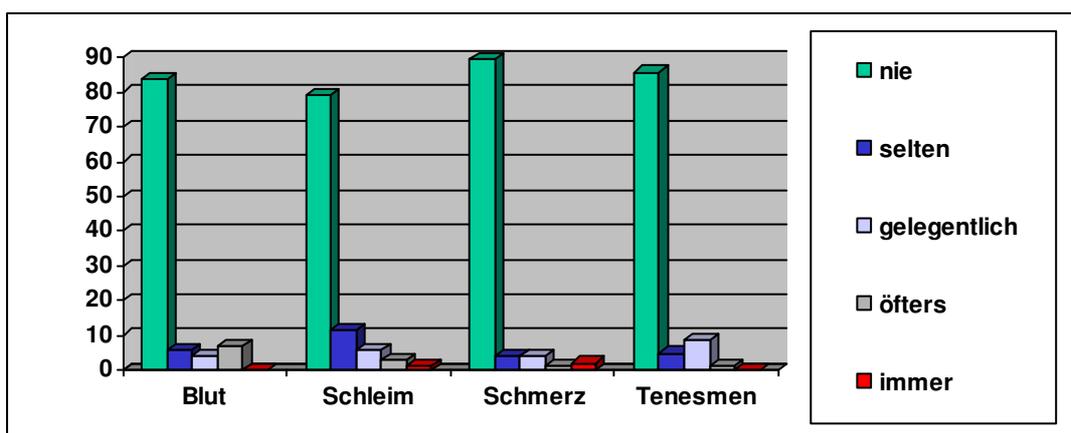
Besonders deutlich ist die positive Relation zwischen Parkseinteilung und der Untergruppe der Verdauungsprobleme des Prostata Moduls PR25 ( $p < 0,0001$ ). Patienten, die festen Stuhl verlieren, haben mehr pathologische Symptome bezüglich der Verdauung als Inkontinente für flüssigen Stuhl oder für Luft.



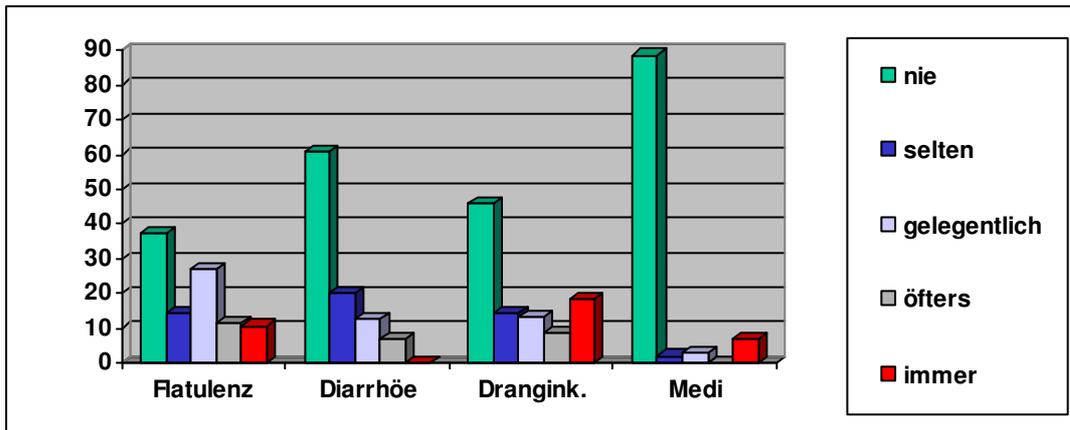
**Abbildung 12.** Korrelation der Parkseinteilung für Inkontinenz mit der Subscale Bowel Symptoms bzw. Verdauungsprobleme des EORTC QLQ-PR25

### 4.3.3 Rektaler Toxizitätsscore

Symptome waren meist intermittierend, selten täglich. Am häufigsten wurden Flatulenz, gefolgt von Urge und Diarrhöe genannt. Am häufigsten täglich traten Urge (18,1%) und Flatulenz (10,5%) auf. Andere Symptome kamen bei weniger als 5% der Patienten täglich vor. Diarrhöe trat bei 39% aller befragten Patienten (unabhängig von der Häufigkeit) auf.



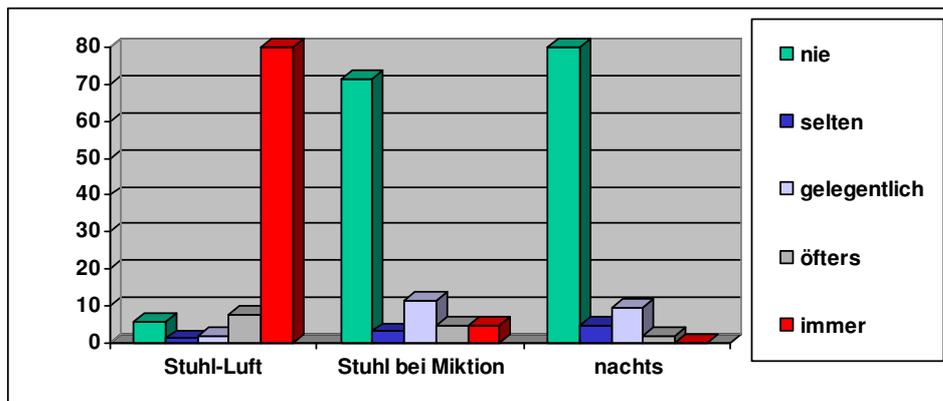
**Abbildung 13.** Verteilung der Fragen des rektalen Toxizitätsscores I (siehe auch Anhang)



**Abbildung 14.** Verteilung der Fragen des rektalen Toxizitätsscores II (siehe auch Anhang)

#### 4.3.4 Fragen bezüglich des Stuhlgangsverhaltens

Intermittierend konnten Patienten nicht unterscheiden, ob Stuhl oder Luft abgesetzt wurde. Die meisten hatten darüber stets die Kontrolle. Bei rund einem Drittel der Befragten wurde die Miktion von unwillkürlichem Stuhlgang begleitet. Nur wenige Patienten gaben nächtlichen Stuhlgang an. Etwa die Hälfte der Patienten konnte bei Drang den Stuhlgang mehr als eine Viertelstunde verzögern. Nur ein geringer Teil musste in kürzester Zeit Stuhl absetzen.



**Abbildung 15.** Verteilung der Fragen bezüglich des Stuhlgangsverhaltens

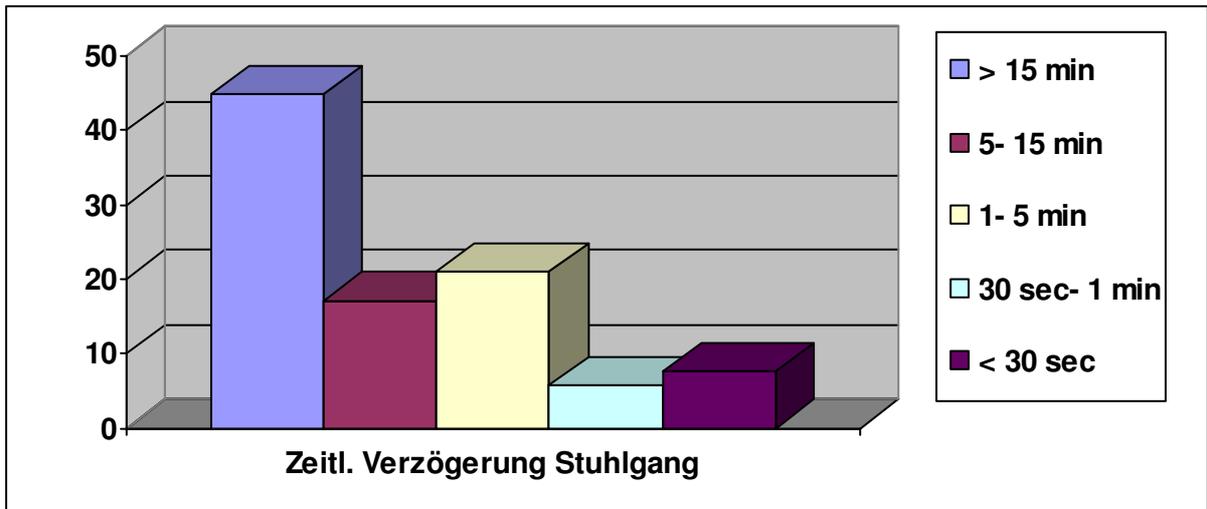


Abbildung 16. Zeitliche Verzögerung bei Stuhldrang

## 4.4 Auswertung der Scores für Lebensqualität

### 4.4.1 Botherscore

Die befragten Patienten fühlten sich in mittlerem Maß durch Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, genauer durch Stuhlinkontinenz, eingeschränkt. Jeweils fast zwei Drittel waren davon jedoch nicht betroffen. Nur wenige Patienten fühlten sich durch Blut im Stuhl oder eventuelle Behandlungsnebenwirkungen ihrer Prostatakrebsbehandlung beeinträchtigt. Nur je ein Fünftel gab in irgendeiner Form Einschränkungen durch Stuhlinkontinenz oder die Behandlung bzw. deren Nebenwirkungen an.

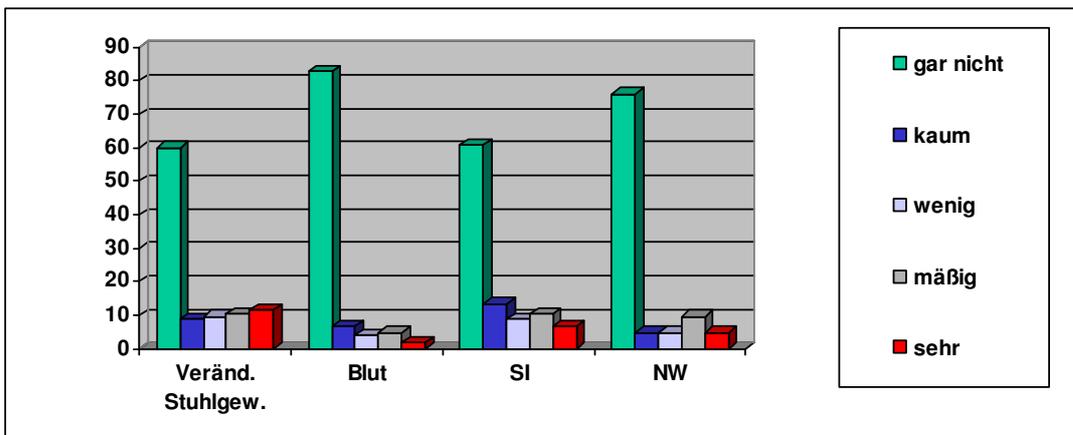


Abbildung 17. Verteilung ausgewählter Fragen des Botherscores

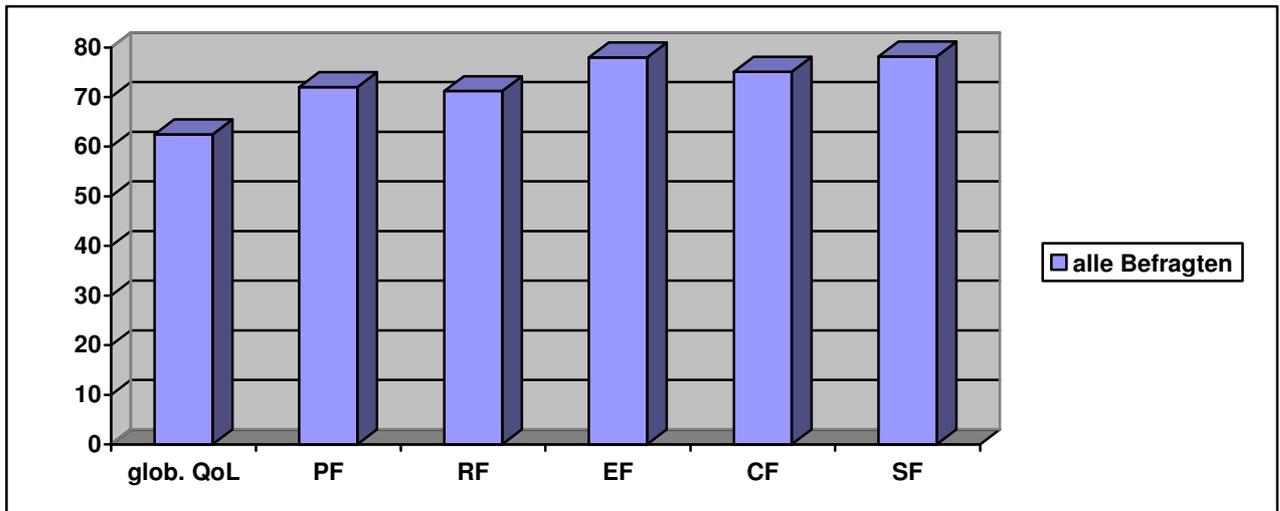
#### 4.4.2 EORTC QLQ-C30

Die Verteilung der Scores des QLQ-C30 der Patienten ist in folgender Tabelle 3, sowie in Abbildung 18 und Abbildung 19 wiedergegeben.

**Tabelle 3.** Statistische Darstellung der C30 Unterscores

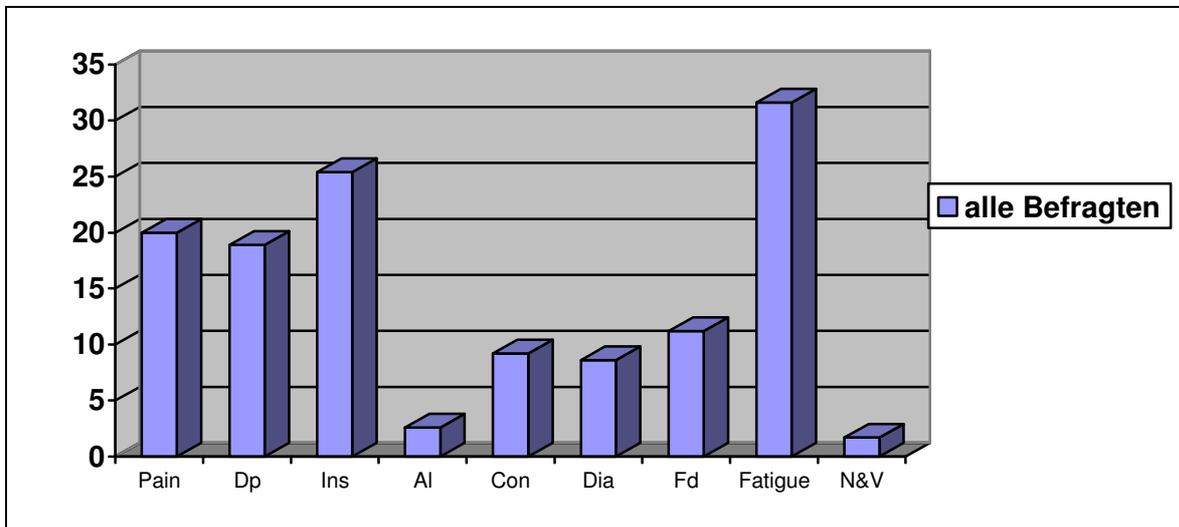
	<b>gültige Werte</b>	<b>fehlende Werte</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>globale QoL</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>62,5</b>	<b>66,7</b>	<b>19,2</b>
<b>Körperliche Funktion</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>72,0</b>	<b>80,0</b>	<b>25,7</b>
<b>Rollenfunktion</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>71,3</b>	<b>100</b>	<b>36,8</b>
<b>Emotionales Befinden</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>78,1</b>	<b>91,7</b>	<b>28,1</b>
<b>Kognitive Funktion</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>75,1</b>	<b>83,3</b>	<b>28,1</b>
<b>Soziale Funktion</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>78,2</b>	<b>100</b>	<b>31,7</b>
<b>Erschöpfung</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>31,6</b>	<b>22,2</b>	<b>29,5</b>
<b>Übelkeit/ Erbrechen</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>1,7</b>	<b>0,0</b>	<b>7,6</b>

<b>Schmerz</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>20,0</b>	<b>0,0</b>	<b>33,8</b>
<b>Kurzatmigkeit</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>18,9</b>	<b>0,0</b>	<b>28,8</b>
<b>Schlafstörungen</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>25,4</b>	<b>0,0</b>	<b>35,9</b>
<b>Appetitmangel</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>2,6</b>	<b>0,0</b>	<b>10,2</b>
<b>Obstipation</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>9,2</b>	<b>0,0</b>	<b>24,5</b>
<b>Diarrhöe</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>8,6</b>	<b>0,0</b>	<b>20,9</b>
<b>Finanzielle Situation</b>	<b>101</b>	<b>4</b>	<b>11,2</b>	<b>0,0</b>	<b>26,8</b>



**glob. QoL:** globale Lebensqualität  
**PF:** Körperliche Funktion  
**RF:** Rollenfunktion  
**EF:** Emotionales Befinden  
**CF:** Kognitive Funktion  
**SF:** Soziale Funktion

Abbildung 18. Mittelwerte der Globalen QoL und Funktionsskalen des EORTC C30



**Pain:** Schmerz  
**Dp:** Kurzatmigkeit  
**Ins:** Schlafstörungen  
**AI:** Appetitmangel  
**Con:** Obstipation  
**Dia:** Diarrhöe  
**Fd:** Finanzielle Situation  
**Fatigue:** Erschöpfung  
**N&V:** Übelkeit/ Erbrechen

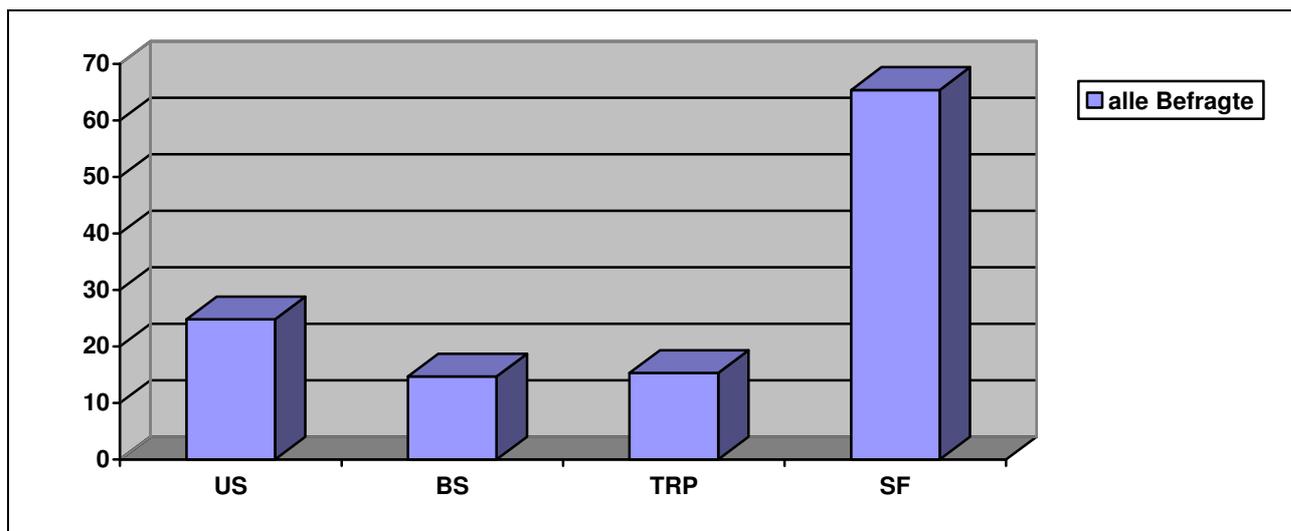
Abbildung 19. Mittelwerte der Symptomscores und Einzelitems des EORTC C30 II

#### 4.4.3 EORTC QLQ-PR25

Von 105 Befragten wollten vier diesen Fragebogen nicht ausfüllen. Die Subscale Sexuelle Funktion konnte nur bei sexueller Aktivität im letzten Monat berechnet werden. Diese Voraussetzung wurde nur von 13 Patienten erfüllt. Folglich beziehen sich die Werte für Sexuelle Funktion nur auf die 13 Patienten. Die Werte des EORTC QLQ-PR25 sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4.** Statistische Darstellung der Unterscores des PR25

	<b>Gültige Werte</b>	<b>Fehlende Werte</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Urologische Symptome</b>	101	4	24,8	16,7	22,3
<b>Verdauungssymptome</b>	101	4	14,8	0,0	19,4
<b>Behandlungsassoziierte Symptome</b>	101	4	15,3	11,1	15,7
<b>Sexuelle Funktion</b>	13	92	65,4	72,2	19,1



**US: Urologische Symptome**  
**BS: Verdauungssymptome**  
**TRP: Behandlungsassoziierte Beschwerden**  
**SF: Sexuelle Funktion**

**Abbildung 20.** Mittelwerte der Subscales des EORTC QLQ-PR25

#### 4.4.4 Rockwood QoL bei Stuhlinkontinenten

##### 4.4.4.1 Ergebnisse deskriptiv

Wie der Titel schon besagt, kann dieser Fragebogen nur von stuhlinkontinenten Patienten beantwortet werden. Insofern beziehen sich die medianen Scores und die Verteilung der Gesamtwerte der Subscales nur auf die an fäkaler Inkontinenz leidenden Patienten. Die medianen Scores für Lebensqualität (Lifestyle), Integration der Krankheit in den Alltag (Coping/Behaviour), Depression (Depression/Self Perception) und Schamempfinden (Embarassement) werden in

Tabelle 5 angegeben.

„Stuhlinkontinent“ waren für mich zum Zeitpunkt der Befragung Patienten, die tatsächlich Stuhl unwillkürlich absetzen. Erst später definierten wir Stuhlinkontinenz über die Zuteilung zum Inkontinenzscore nach Parks I bis III, also Inkontinenz für Luft, flüssigen oder festen Stuhl. Auf diese Weise kommt die relativ hohe Anzahl fehlender Werte für diesen Score zu Stande.

**Tabelle 5.** Statistische Darstellung der Subscales des Rockwood Scores

		Lifestyle	Coping/ Behaviour	Depression/ Self Perception	Embarasse ment
<b>n</b>	<b>gültig</b>	37	37	37	36
	<b>fehlend</b>	19	19	19	20
<b>Mittelwert</b>		2,8219	2,2200	3,0665	3,0375
<b>Median</b>		3,0000	2,0000	3,2900	3,0000
<b>Standardabweichung</b>		,84734	,68719	,93198	,87248
<b>Minimum</b>		1,00	1,00	1,00	1,00
<b>Maximum</b>		4,00	3,71	4,33	4,00

#### 4.4.4.2 Statistische Analyse des Rockwood Score für Lebensqualität bei Stuhlinkontinenten

Die Skala Lebensstil korrelierte stark mit der Sozialen Funktion des C30-Fragebogens ( $r = 0,668$ ,  $p < 0,0001$ ). Je niedriger (und damit schlechter) die Punktezahl der Skala Lebensstil war, desto niedriger war der Score der Sozialen Funktion. Je schlechter die Lebensqualität bezüglich der Lebensweise war, desto größer waren die Schwierigkeiten der Patienten im Zusammensein mit Familie und Freunden oder Bekannten aufgrund der Erkrankung.

Auch das Umgehen mit der Krankheit im Alltag hatte eine mittlere Kohärenz mit der Sozialen Funktion ( $r = 0,526$ ,  $p < 0,0001$ ). Genauso wie mit den Verdauungsproblemen ( $r = - 0,522$ ,  $p < 0,0001$ ). Je ausgeprägter die pathologischen Symptome bezüglich des Verdauungstraktes, desto niedriger (und damit schlechter) der Wert bei der Bewältigung der Inkontinenz im Alltag.

Die Skala Depression hat ebenfalls eine mittlere Korrelation zur Sozialen Funktion von  $r = 0,569$  ( $p < 0,0001$ ). Je niedriger der Wert und damit je ausgeprägter die depressive Stimmungslage wegen der rektalen Inkontinenz, desto größer war die Beeinträchtigung im Zusammensein mit anderen Menschen. Ein mittlerer Zusammenhang liegt auch zur globalen Lebensqualität des EORTC QLQ- C30 Fragebogens vor ( $r = 0,569$ ,  $p < 0,0001$ ). Wenn der Score der globalen QoL niedrig war, war das auch der Wert für Depression. In anderen Worten: Je stärker die Depression, desto schlechter die Lebensqualität.

Mittel korrelierten sowohl Coping/Behaviour als auch Depression/Selfperception mit dem Botherscore für Veränderungen der Stuhlgewohnheiten ( $r$  nach Spearman = 0,564,  $p < 0,0005$  bzw.  $r = 0,573$ ,  $p < 0,0005$ ).

#### 4.4.5 Korrelationen von Merkmalen mit dem Alter

Es konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen Alter und Höhe der einzelnen Scores festgestellt werden.

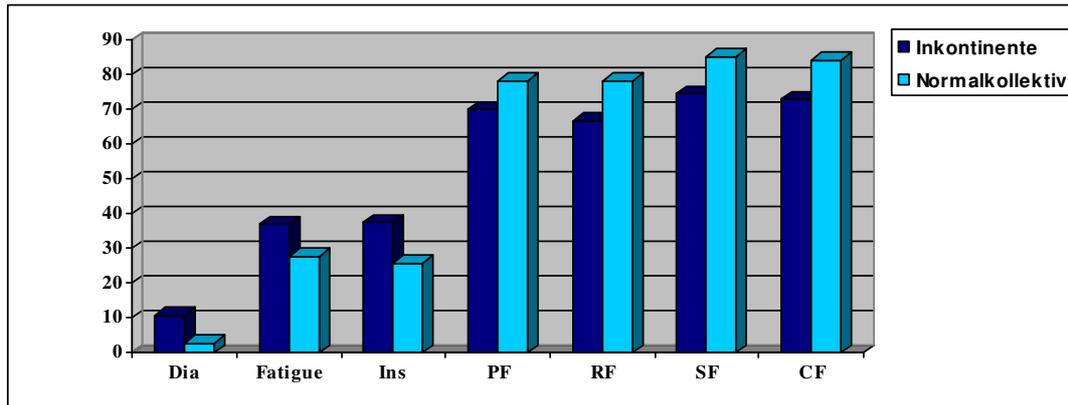
#### 4.4.6 Vergleich des EORTC QLQ-C30 der stuhlinkontinenten Patienten mit der altersentsprechenden deutschen Normalbevölkerung

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse des Lebensqualitätsfragebogens für Krebspatienten der stuhlinkontinenten Patienten ( $n = 56$ ) mit denen der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung verglichen [93]. Dieses Vergleichskollektiv schließt 100 deutsche Männer über 70 Jahre ein. Die Patienten mit rektaler Inkontinenz litten signifikant stärker an Diarrhöe ( $p = 0,010$ ), Erschöpfung ( $p = 0,033$ ) und Schlafstörungen ( $p = 0,044$ ). Diese Patienten hatten eine schlechtere Körperliche Funktion ( $p = 0,048$ ), Rollenfunktion ( $p = 0,049$ ), Soziale Funktion ( $p = 0,036$ ) und eine schlechtere Kognitive Funktion ( $p = 0,015$ ).

**Tabelle 6.** Vergleich der Werte des EORTC QLQ-C30 der inkontinenten Patienten mit denen der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung

	<b>Inkontinente Mittelwert</b>	<b>Inkontinente Standardabw.</b>	<b>Normalbevölkerung Mittelwert</b>	<b>Normalbev. Standardabw.</b>	<b>p- Wert</b>
glob. QoL	60,0	21,6	61,5	22,2	0,680
PF	70,2	27,8	78,3	15,6	0,048
RF	66,7	40,2	78,3	21,7	0,049

EF	73,2	31,3	81,5	18,8	0,074
CF	73,2	31,3	84,3	15,0	0,015
SF	74,7	34,5	85,3	18,3	0,036
Fatigue	36,9	31,1	27,8	0,3	0,033
N & V	2,1	9,0	2,3	7,6	0,883
Pain	22,3	36,1	27,0	23,1	0,382
Dp	22,0	30,0	18,7	18,5	0,457
Ins	37,5	39,2	25,7	24,4	0,044
AI	3,6	12,2	6,3	14,0	0,229
Con	13,1	29,2	8,3	11,8	0,243
Dia	10,7	21,2	2,7	10,4	0,010
Fd	16,7	32,4	9,0	17,8	0,104



<b>Dia:</b>	<b>Diarrhöe</b>
<b>Fatigue:</b>	<b>Erschöpfung</b>
<b>Ins:</b>	<b>Schlafstörungen</b>
<b>PF:</b>	<b>Körperliche Funktion</b>
<b>RF:</b>	<b>Rollenfunktion</b>
<b>SF:</b>	<b>Soziale Funktion</b>
<b>CF:</b>	<b>Kognitive Funktion</b>

**Abbildung 21.** Vergleich der Werte des EORTC QLQ-C30 der inkontinenten Patienten mit denen der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung

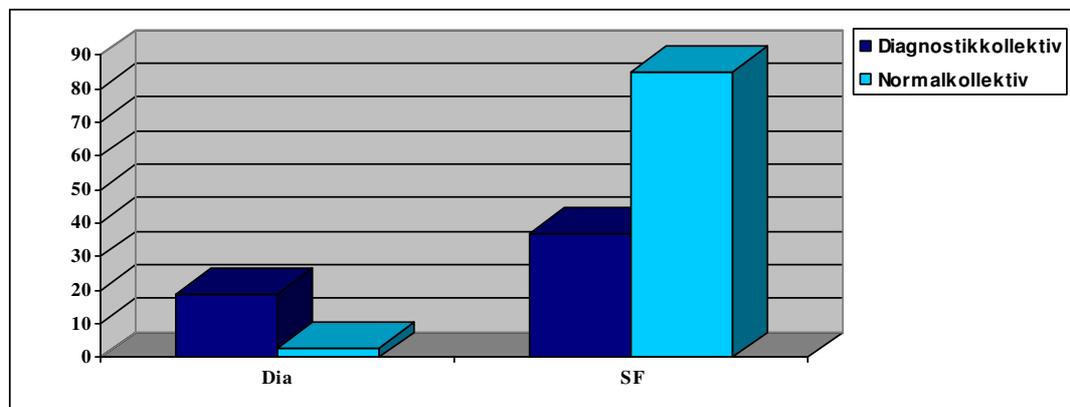
#### 4.4.7 Vergleich des EORTC QLQ-C30 des Diagnostikkollektivs mit der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung

Bei diesem Vergleich zwischen den Patienten, die die Stuhlinkontinenz-Diagnostik durchlaufen haben ( $n = 16$ ), und der altersangepassten männlichen deutschen Normalbevölkerung, zeigten sich ebenfalls einige statistisch signifikante Unterschiede: Das Diagnostikkollektiv litt an fast 10-fach stärker ausgeprägter Diarrhöe und war durch die Erkrankung oder deren Therapie um 50% stärker im Umgang mit Familie und Bekannten beeinträchtigt.

**Tabelle 7.** Vergleich der Werte des EORTC QLQ -C30 des Diagnostikkollektivs mit der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung

	<b>Diagn. Koll. Mittelwert</b>	<b>Diagn. Koll. Standardabw.</b>	<b>Normalbevölkerung Mittelwert</b>	<b>Normalbev. Standardabw.</b>	<b>p- Wert</b>
glob. QoL	56,5	27,8	61,5	22,2	0,437
PF	77,9	25,4	78,3	15,6	0,952
RF	66,7	36,5	78,3	21,7	0,251
EF	62,0	37,8	81,5	18,8	0,060
CF	66,7	36,5	84,3	15,0	0,076
SF	36,8	32,9	85,3	18,3	< 0,001
Fatigue	36,8	32,9	27,8	0,3	0,291
N & V	3,1	12,5	2,3	7,6	0,807
Pain	31,3	40,8	27,0	23,1	0,686
Dp	27,1	27,8	18,7	18,5	0,259
Ins	47,9	43,8	25,7	24,4	0,065
AI	6,2	13,4	6,3	14,0	0,979
Con	12,5	26,9	8,3	11,8	0,548
Dia	18,8	27,1	2,7	10,4	0,033

Fd	18,8	36,5	9,0	17,8	0,307
----	------	------	-----	------	-------

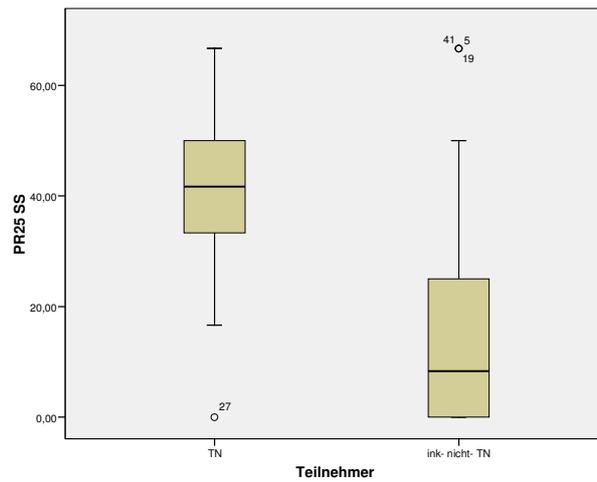


**Dia: Diarrhöe**  
**SF: Soziale Funktion**

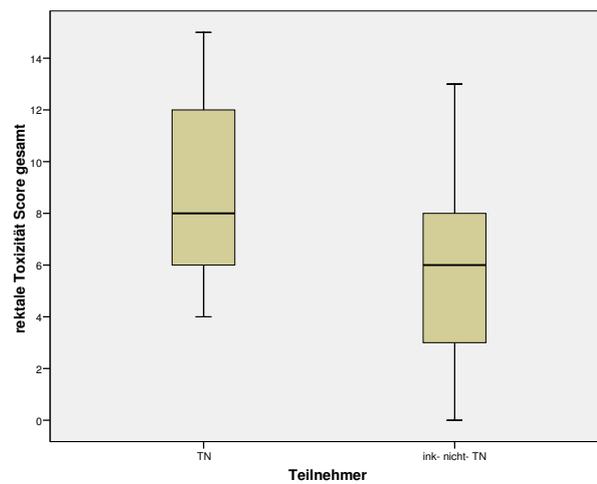
**Abbildung 22.** Vergleich der Werte des EORTC QLQ-C30 des Diagnostikkollektivs mit denen der altersentsprechenden männlichen deutschen Normalbevölkerung

#### 4.4.8 Unterschiede der Charakteristika des Diagnostikkollektivs zum Kollektiv der Inkontinenten ohne Diagnostikwunsch

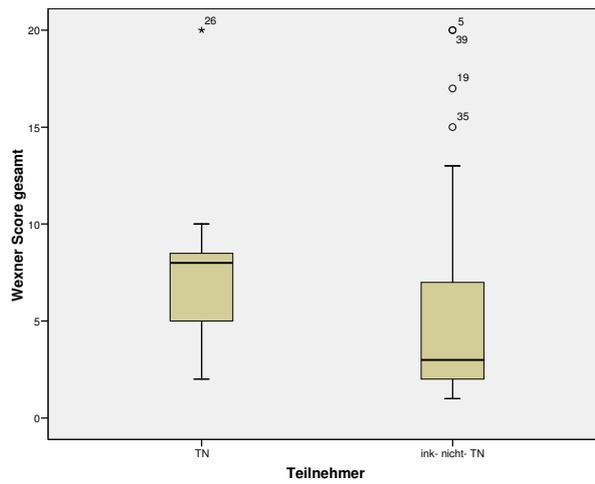
Von 57 Patienten mit Stuhlinkontinenz willigten 16 (28,1%) ein, sich klinisch untersuchen zu lassen. Patienten dieses Diagnostikkollektivs gaben mehr Stuhlsymptome in der Skala Bowel Symptoms des EORTC QLQ-PR25 ( $p < 0,0005$ , Abbildung 23), einen höheren rektalen Toxizitäts- ( $p = 0,018$ , Abbildung 24) und Wexnerscore ( $p = 0,024$ , Abbildung 25), sowie einen höheren Botherscore für Veränderungen der Stuhlgewohnheiten ( $p = 0,037$ , Abbildung 26) und Stuhlinkontinenz ( $p = 0,001$ , Abbildung 27) an, als die Patienten mit Inkontinenz ohne Diagnostik- und Therapiewunsch.



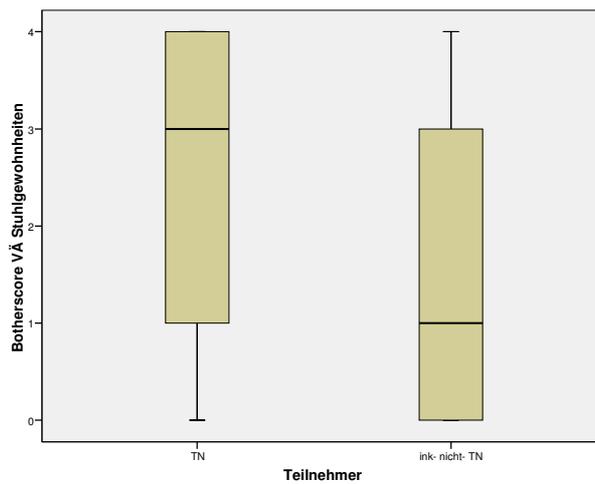
**Abbildung 23.** Vergleich der Durchschnittswerte der Subscale Bowel Symptoms des EORTC QLQ-PR25 des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten



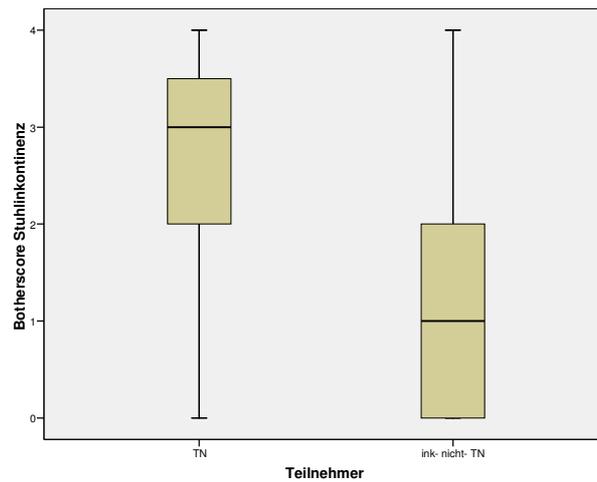
**Abbildung 24.** Vergleich der Durchschnittswerte des rektalen Toxizitätsscores des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten



**Abbildung 25.** Vergleich der Durchschnittswerte des Wexnerscores des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten



**Abbildung 26.** Vergleich der Durchschnittswerte des Botherscores für Veränderungen der Stuhlgewohnheiten des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten



**Abbildung 27.** Vergleich der Durchschnittswerte des Botherscores Stuhlinkontinenz des Diagnostikkollektivs und der restlichen inkontinenten Befragten

#### 4.5 Diagnostik

Hierbei geht es um die Ergebnisse der Untersuchungen bei dem Diagnostikkollektiv. Die Charakteristika dieses Kollektivs werden in folgender Tabelle dargestellt.

**Tabelle 8.** Charakteristika des Diagnostikkollektivs

	<b>Diagnostikkollektiv</b>
<b>n</b>	16
<b>Alter in Jahren bei Befragung (Median) und Range</b>	72 (57- 85)
<b>Definitive RTx</b>	12
<b>Additive RTx</b>	4
<b>Vergangene Zeit in Monaten nach Ende der RTx (Median) und Range</b>	75 (28- 145)
<b>RTx-Dosis in Gray (Median)</b>	70 (55,8- 74)
<b>PSA-Rezidiv nach Phoenixkriterien [84]</b>	4
<b>PSA-Rezidiv nach Astrokriterien [1]</b>	9
<b>Metastasen zum Zeitpunkt der Befragung</b>	2
<b>Hormontherapie zum Zeitpunkt der Befragung</b>	2
<b>Neoadjuvante Hormontherapie</b>	4

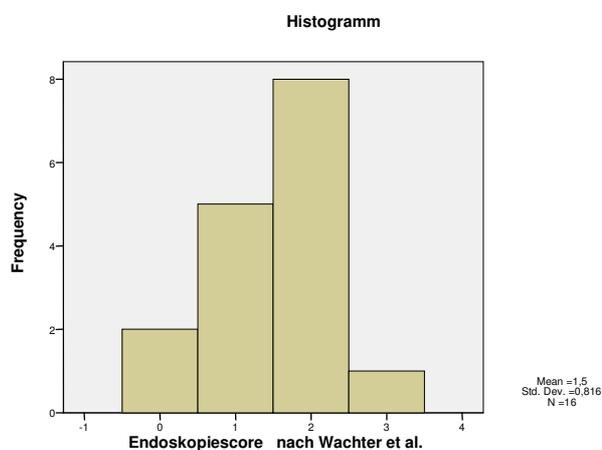
#### **4.5.1 Inspektion**

Von 16 untersuchten Patienten hatten 25% ein perianales Ekzem, was auf Stuhlschmierer rückschließen lässt.

#### **4.5.2 Prokto-/Rektoskopie**

Bei 31,3% der Untersuchten wurden Hämorrhoiden gefunden. Alle entsprachen Grad eins, was heißt, dass sie nicht spontan oder bei Defäkation prolapierten, von außen nicht sichtbar waren und reversibel sind [48]. Polypen waren bei 12,5% gesehen worden. Eine radiogene Proktitis lag bei 75% der Patienten vor. Die Diagnose der radiogenen Proktitis wurde endoskopisch bei Vorliegen von Teleangiektasien, Erythem etc. gestellt.

In untenstehender Abbildung lässt sich die Verteilung des Endoskopiescores von Wachter et al. für Schleimhautveränderung im Analkanal und Rektum einsehen. Der mediane Wert lag bei 2,0. 12,5% hatten einen Score von 0. 31,3% wurden dem Wert 1 zugeordnet, 50% hatten einen Score von 2 und 6,3% hatten Grad 3 Schleimhautschäden. Kein Patient hatte höhergradige Schäden, wie zum Beispiel Ulzera, Strikturen und/oder Nekrosen. Auffällig war, dass fast alle Pathologien im unteren Rektumdrittel auftraten. Es lag kein Mucosaschaden im oberen Rektumdrittel vor und im mittleren Drittel wurden nur Teleangiektasien und Schleimhautschäden Grad 1 festgestellt.



**Abbildung 28.** Verteilung des Wiener scores

Es gab keinerlei statistisch signifikante Korrelationen zwischen einer verstärkten Inkontinenzsymptomatik bzw. Lebensqualitätsbeeinträchtigung und den endoskopisch erhobenen Merkmalen.

## 4.5.3 Rektumanometrie

### 4.5.3.1 Ergebnisse deskriptiv

Zur Bestimmung, ob ein gemessener Ruhe- oder Zwickdruck bzw. die Perzeptions- und Drangschwelle pathologisch sind, wurden sie mit Werten eines altersentsprechenden Normalkollektivs (siehe Tabelle unten) verglichen.

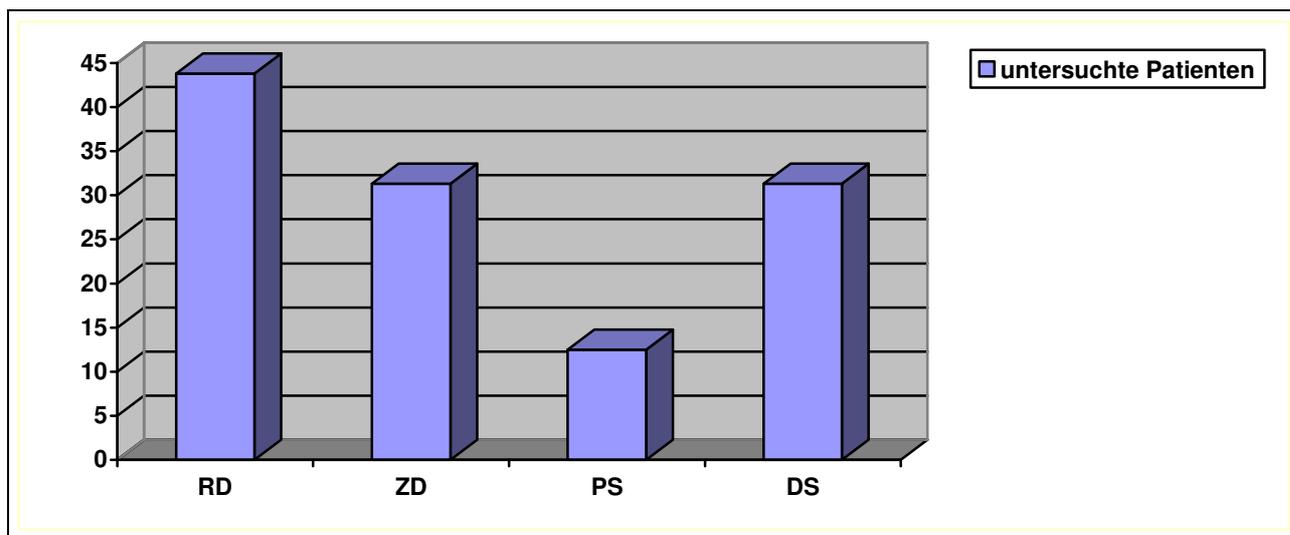
**Tabelle 9.** Altersangepasste Normalwerte der Rektummanometrie in mmHg

	bis 60 Jahre	bis 70 Jahre	> 70 Jahre
Ruhedruck (5% Perzentile)	50	40	40
Zwickdruck (5% Perzentile)	130	130	130
Perzeptionsschwelle (95% Perzentile)	40	60	60
Drangschwelle (5% und 95% Perzentile)	70 - 180	70 - 180	70 - 180

Anschließend ist die Graphik (Abbildung 29) mit dem prozentualen Anteil der pathologischen Druckwerte im Rektum zu sehen. 43,8% der Patienten hatten einen verminderten Ruhedruck. 31,3% der gemessenen Zwickdrücke bei willkürlichem Anspannen waren zu gering. 12,5% der Untersuchten hatten ein hypo- und 31,3% ein hypersensitives Rektum, gleichbedeutend mit erhöhter Perzeptions- und erniedrigter Drangschwelle. Sie nahmen also den Untersuchungsballon erst später wahr als gesunde Probanden (Hyposensitivität) bzw. verspürten bei geringerer Füllung bereits Stuhl drang (Hypersensitivität).

**Tabelle 10.** Darstellung der Manometriewerte

		Ruhe- druck	Zwick- druck	Perzeptions- schwelle	Drang- schwelle
<b>n</b>	<b>gültige Werte</b>	16	16	16	16
	<b>fehlende Werte</b>	0	0	0	0
<b>Mittelwert</b>		41,3563	155,6250	40,6250	81,5625
<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>		3,64432	12,81369	5,49384	8,95264
<b>Median</b>		43,0000	152,0000	37,5000	70,0000
<b>Standardabweichung</b>		14,57729	51,25476	21,97536	35,81055
<b>Varianz</b>		212,497	2627,050	482,917	1282,396
<b>Range</b>		56,00	163,00	80,00	125,00
<b>Minimum</b>		15,00	93,00	10,00	45,00
<b>Maximum</b>		71,00	256,00	90,00	170,00



**RD: Erniedrigter Ruhedruck**  
**ZD: Erniedrigter Zwickdruck**  
**PS: Erhöhte Perzeptionsschwelle**  
**DS: Erniedrigte Drangschwelle**

**Abbildung 29.** Häufigkeiten von pathologischen Rektumanometriewerten

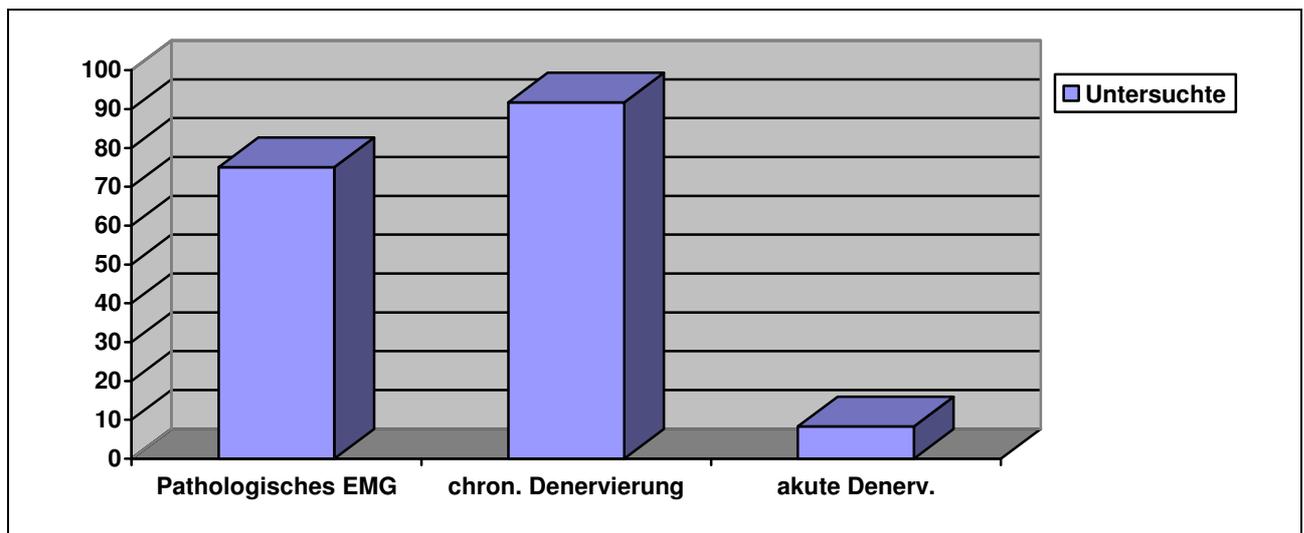
#### 4.5.3.2 Statistische Analyse von Zusammenhängen anderer Merkmale mit der Rektumanometrie

Es ergab sich ein relevanter Zusammenhang zwischen pathologischem Ruhedruck und Sphinkter-internus-Schaden ( $p = 0,009$ ) (Berechnung mit dem exakten Test nach Fischer). Weiterhin wurde (mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests) eine Zusammengehörigkeit von pathologischer Perzeptionsschwelle und erhöhtem Gesamtscore der rektalen Toxizität ( $p = 0,038$ ) gefunden. Der rektoanale Inhibitionsreflex war bei 93,8% aller Patienten vorhanden. Von allen gemessenen Werten waren 29,7% pathologisch und bei 68,8% aller Patienten wurde mindestens ein klassischer pathologischer Druckwert gefunden.

#### 4.5.4 Elektromyographie

Ein pathologisches EMG hatten elf Patienten (75%), bei zwei Patienten (12,5%) war es unauffällig und bei zwei weiteren (12,5%) konnte diese Untersuchung nicht durchgeführt

werden. Bei elf von zwölf Patienten (91,7%) wurden vermehrt polyphasische, teils verlängerte Aktionspotentiale oder pathologische Spontanaktivität als Zeichen für chronische Denervierung gefunden. Bei einem Patienten (8,3%) konnte ein gelichtetes Interferenzmuster als Zeichen einer akuten Denervierung festgestellt werden.



**Abbildung 30.** Häufigkeit eines pathologischen EMGs und Art der Pathologie

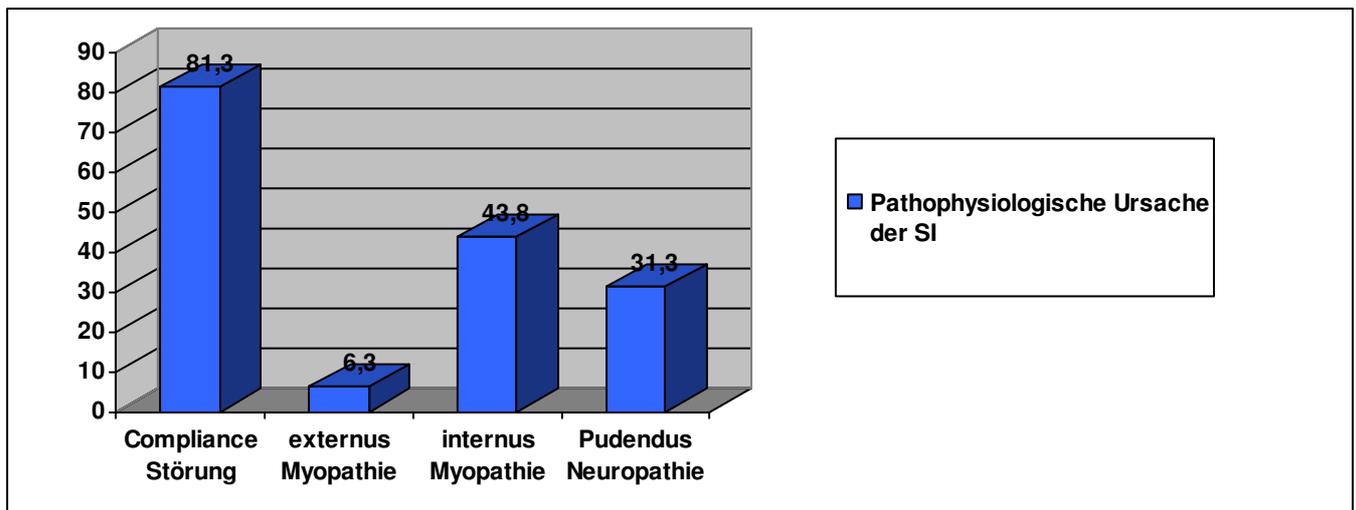
#### 4.5.5 Endosonographie

Hierbei wurde die Dicke der Rektumwand gemessen und die Morphologie des externen und internen Sphinkters beurteilt. Die Rektumwand war im Median 3,6 mm dick. Der M. sphincter ani externus war bei 6,3% der Patienten pathologisch. Das besagt, dass dieser verschmälert, atrophiert oder durch Narbengewebe ersetzt war. Der M. sphincter ani internus zeigte bei 68,8% eine pathologische Morphologie. Bei 56,3% der Patienten wurde eine Fibrosierung des inneren Schließmuskels festgestellt. Es wurde keinerlei Infiltration der Sphinkteren durch ein Lokalrezidiv gefunden.

#### 4.5.6 Pathophysiologische Ursachen der Stuhlinkontinenz

Bei dreizehn Patienten (81,3%) der Untersuchten lag eine Compliancestörung vor. Allerdings gab es bei 10 Patienten (62,5%) zusätzlich noch weitere Ursachen (siehe nachfolgende Abbildung und Tabelle).

Ein Mechanismus, den man bei der radiogen bedingten Compliancestörung des Rektums findet, ist die Induktion von hochamplitudigen Rektumkontraktionen bei Rektumdehnung. Der durch diese Kontraktionen entwickelte intrarektale Druck kann dabei so hoch sein, dass er selbst eine weitgehend intakte Schließmuskelfunktion übertrifft und somit der Stuhl nicht zurückgehalten werden kann. Außer einer Compliancestörung hatte ein Patient eine Diarrhöe aufgrund von exokriner Pankreasinsuffizienz und ein weiterer Patient eine Diarrhöe bei Z.n. Rektumresektion.



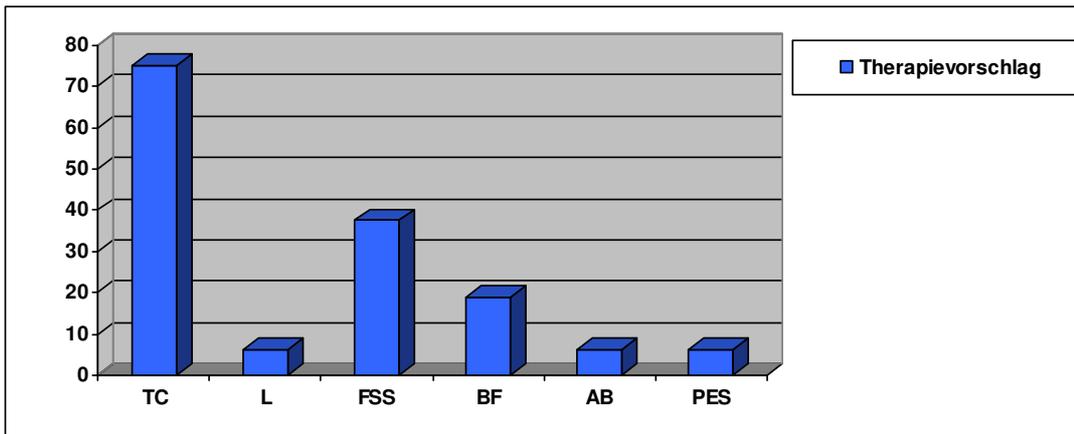
**Abbildung 31.** Häufigkeiten der pathophysiologische Ursachen der Stuhlinkontinenz

**Tabelle 11.** Ursachen der Stuhlinkontinenz

	Pathophysiologische Ursachen der Stuhlinkontinenz				
	Compliancestörung	Sphincter externus Schaden	Sphincter internus Schaden	Neuropathie	Anderes
<b>Patient 1</b>	ja	-	-	-	-
<b>Patient 2</b>	ja	-	-	ja	-
<b>Patient 3</b>	-	-	ja	ja	-
<b>Patient 4</b>	-	-	-	-	Induktion von Rektumkontraktionen
<b>Patient 5</b>	ja	-	-	-	-
<b>Patient 6</b>	ja	-	-	-	Diarrhöe bei exokriner Pankreasinsuffizienz
<b>Patient 7</b>	ja	ja	ja	ja	-
<b>Patient 8</b>	ja	-	ja	-	-
<b>Patient 9</b>	ja	-	ja	-	-
<b>Patient 10</b>	ja	-	-	ja	-
<b>Patient 11</b>	-	-	ja	ja	-
<b>Patient 12</b>	ja	-	-	-	Diarrhöe bei Z.n. Rektumresektion
<b>Patient 13</b>	ja	-	ja	-	-
<b>Patient 14</b>	ja	-	-	-	-
<b>Patient 15</b>	ja	-	-	-	-
<b>Patient 16</b>	ja	-	ja	-	-

#### 4.5.7 Auf die pathophysiologische Störung abgestimmte Therapievorschläge

Da 13 von 16 Patienten ursächlich an einer Compliancestörung litten, wurde als Hauptanteil der Therapievorschläge Trosipiumchlorid verschrieben. Sechs Patienten, bei denen eine Diarrhöe mitverantwortlich für die Inkontinenzsymptomatik gemacht wurde, wurde zu Psyllium bzw. Flohsamenschalen geraten, bei Misserfolg zu Loperamid. Drei Patienten wurde Biofeedbacktraining empfohlen. Bei einem Patienten erhoffte man sich Besserung von Blutungen durch eine Argonlaserbehandlung. Einem Patienten, der nebenbefundlich an exokriner Pankreasinsuffizienz litt, wurde eine Pankreasenzymsubstitution empfohlen.



**TC: Trospiumchlorid**  
**L: Loperamid**  
**FSS: Flohsamenschalen**  
**BF: Biofeedback**  
**AB: Argonbeamer**  
**PES: Pankreasenz. substitution**

**Abbildung 32.** Häufigkeiten der Therapievorschläge

## 4.6 Verlauf der Therapie

Sieben Patienten, denen eine Therapie empfohlen worden war, begannen nie mit dieser: Ein Patient verstarb vor Beginn der Therapie an den Folgen seines metastasierten Prostatakarzinoms. Drei Patienten hatten andere gravierende, für sie im Vordergrund stehende, gesundheitliche Probleme, zwei waren mit der Therapie nicht einverstanden und bei einem Patient war eine plötzliche Besserung seiner Symptomatik eingetreten. Von den sieben Patienten, die nie mit der Therapie begonnen haben, waren sechs Trospiumchlorid und einem Psyllium verordnet worden.

### 4.6.1 Psyllium/Flohsamenschalen

Drei Patienten war Psyllium verschrieben worden. Alle drei Patienten führten die Einnahme über zwölf Monate durch. Zwei von diesen drei gaben eine subjektive Verbesserung ihrer

Symptome an. Einer nahm keine Veränderung war. Es wurden keinerlei Nebenwirkungen festgestellt.

#### **4.6.2 Trospiumchlorid**

Trospiumchlorid wurde von sechs Patienten eingenommen. Drei Patienten brachen die Einnahme wegen überwiegend anticholinergen Nebenwirkungen (trockener Hals und Mund, Schwindel, harter Stuhl) nach sechs Wochen, drei Monaten bzw. drei Tagen ab. Bei einem Patienten wurde die Studie wegen Incompliance vorzeitig beendet, da er zweimal trotz ausführlicher Erklärung die Medikamenteneinnahme wegen für ihn ausreichender Besserung abbrach. Zwei Patienten nahmen das Medikament bei anhaltender Besserung der Symptomatik bis zum Ende der zwölf Monate ein.

#### **4.6.3 Biofeedback**

Insgesamt wurde drei Patienten eine Biofeedback-Behandlung empfohlen. Ein Patient hat nicht mit der Therapie begonnen, da sein Leidensdruck nicht hoch genug war. Ein weiterer hatte eine im Vordergrund stehende Dialyse und war dadurch, nach eigenen Angaben, zeitlich schon zu sehr eingebunden. Der Dritte hat die Behandlung nach wenigen Tagen wegen rektaler Blutungen und andauernder Diarrhöe bei Z.n. kurz davor gelaseter rektaler Blutgefäße abgebrochen.

### **5. Diskussion**

#### **5.1. Allgemeines**

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die sich mit Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms auseinandersetzen. Allerdings beschäftigen sich wenige mit der rektalen Kontinenz und deren pathophysiologischen Ursachen. Noch seltener wird das Auftreten der Symptomatik im zeitlichen Verlauf beobachtet.

Zusammenfassend wurden in dieser Arbeit 105 Patienten 92 Monate (medianer Beobachtungszeitpunkt) nach 3D konformaler Bestrahlung eines Prostatakarzinoms

bezüglich ihrer fäkalen Kontinenz und anderer pathologischer intestinaler Symptome befragt. Bei noch vorhandener Inkontinenzsymptomatik wurde eine abklärende Untersuchung mit nachfolgender Therapie angeboten und diese auf Wirksamkeit und Verträglichkeit im longitudinalen Verlauf über zwölf Monate kontrolliert. Zusätzlich wurde überprüft, in welchem Maße die Lebensqualität durch Spätfolgen der Strahlentherapie beeinflusst wurde.

16 der 105 befragten Patienten unterzogen sich einer umfangreichen Stuhlinkontinenzdiagnostik, die Manometrie, Elektromyographie, Endosonographie, sowie Prokto- und Rektoskopie einschloss. Auf die jeweiligen Ursachen bezogen wurde ein Therapieversuch gemacht und Wirksamkeit sowie Verträglichkeit dieser Behandlung bei regelmäßigen Follow up-Befragungen erhoben. Bisher existieren kaum Studien, die sich für die pathophysiologischen Ursachen der rektalen Inkontinenz als Langzeitnebenwirkung von Strahlentherapie des Prostatakarzinoms interessieren. Daher gibt es auch zu diesem Punkt sehr wenig Literatur, um unsere Ergebnisse mit anderen Autoren zu vergleichen.

Teil dieses Diagnostikkollektivs waren vier Patienten, die nach radikaler Prostatektomie zusätzlich bestrahlt worden waren. Die Literatur besagt, dass in diesen Fällen wegen der verringerten Strahlendosis keine bzw. kaum Nebenwirkungen auftreten. Aufgrund der erhobenen Scores und der Teilnahme an der Inkontinenzdiagnostik kann davon ausgegangen werden, dass auch geringere Dosen (Langzeit-) Nebenwirkungen hervorrufen.

Von den 105 befragten Patienten hatten 57 (54,3%) intermittierend eine Stuhlinkontinenz. Etwa ein Drittel litt an Inkontinenz für Luft, ein Drittel hatte unwillkürlich Abgang von flüssigem Stuhl und ein Drittel war inkontinent für festen Stuhl. Die stuhlinkontinenten Patienten hatten signifikant schlechtere Inkontinenz- und Toxizitätsscores, sowie einige wenige Lebensqualitätsscores, als die vollständig kontinente Gruppe. Doch nur 16 der 57 symptomatischen Patienten (28,1%) fühlten sich so stark beeinträchtigt, dass sie sich einer Diagnostik unterzogen. Auch dieses Kollektiv hatte signifikant schlechtere Scores als die restlichen inkontinenten Patienten.

Als pathophysiologische Ursache der radiogenen fäkalen Inkontinenz fand sich unter anderem durch Rektummanometrie bei über 80% eine anorektale Compliancestörung. Allerdings hatten über 60% noch zusätzliche Pathologien, vor allem eine Funktionsstörung des M. sphincter internus. Bei Compliancestörung wurde zur Einnahme von Trosipiumchlorid geraten. Von den 16 diagnostizierten Patienten führten nur neun (meist wegen anderer im Vordergrund stehender gesundheitlicher Probleme) die empfohlene Therapie durch.

Tropiumchlorid scheint wirksam, wurde aber wegen anticholinerger Nebenwirkungen von 50% der Patienten abgebrochen (drei von sechs Patienten).

## **5.2 Diskussion und Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur**

### **5.2.1 Rektale Inkontinenz**

#### **5.2.1.1 Häufigkeit und Schweregrad der rektalen Inkontinenz**

54,3% (57 von 105) der Befragten litten an irgendeiner Form der rektalen Inkontinenz. Jeweils etwa ein Drittel hatte eine Inkontinenz für Luft (n = 17), für flüssigen (n = 21) bzw. für festen Stuhl (n = 19). Der mediane Wexnerscore für Inkontinenz betrug 2,0. 61% hatten nie Inkontinenz für Luft, knapp 7% täglich. Zwei Drittel litten niemals an unwillkürlichem Abgang von flüssigem Stuhl, 6% täglich. Über 80% verloren niemals festen Stuhl, 6% jeden Tag mindestens einmal. 17% der Patienten trugen täglich Vorlagen und über 85% mussten ihren Lebensstil nicht auf Grund von Stuhlinkontinenz verändern. 40% aller befragten Patienten litten häufiger als einmal im Monat an einer Urge- Inkontinenz.

Da der Fokus auf der fäkalen Inkontinenzsymptomatik lag und nach so langer Zeit ein erstmaliges Auftreten sehr unwahrscheinlich gewesen wäre, wurden die Patienten, die bei Ersterhebung nach über vier Jahren keine rektale Inkontinenz angegeben hatten, nicht erneut befragt (Beschreibung der Kollektive siehe 3.2). Aus diesem Grund können keine Prävalenzdaten zum Vorliegen einer rektalen Inkontinenz angegeben werden. Insofern ist ein Vergleich bezüglich der Häufigkeit von Stuhlinkontinenz mit der Literatur nicht möglich, die sich stets auf alle in einem bestimmten Zeitraum bestrahlten Patienten mit und ohne Symptomatik bezieht.

#### **5.2.1.2 Höhe des Wexnerscore im zeitlichen Verlauf**

Im Laufe des Follow up veränderte sich die Höhe des Wexnerscores. Aussagen hierzu können anhand der 99 Patienten gemacht werden, die im Rahmen einer anderen Dissertation zu einem früheren Zeitpunkt evaluiert wurden. Dieser Score war zu früherer Zeit der Nachbeobachtungsperiode als Maß für die Intensität der rektalen Inkontinenz bei 99 der 105 Patienten (Retrospektives Kollektiv) abgefragt worden. Im Median 53 Monate (= 4,4

Jahre) nach Ende der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms betrug der mittlere Wexnerscore 4,26 [39]. Bei der aktuellen Erhebung nach 92 Monaten (= 7,7 Jahre) lag dieser bei 3,26. Der Schweregrad der Stuhlinkontinenz verbesserte sich also signifikant ( $p = 0,041$ ) mit der Zeit. Anschaulicher wird dies bei der Betrachtung folgender Zahlen: Vor 4,4 Jahren litten 23,2% der Patienten an Inkontinenz für festen und 45,5% für flüssigen Stuhl. Aktuell waren es noch 17,2% bzw. 29,4%. Bei 41,6% ging bei der Ersterhebung unwillkürlich Luft ab, nach 7,7 Jahren noch bei 37,5%.

Yeoh et al. hatten 35 Patienten mit lokalem Prostatakarzinom und medianem Alter von 68 Jahren vor der Therapie, 4-6 Wochen und 1,4 Jahre nach Ende der 2- und 3D Bestrahlung untersucht [116, 119]. 18 Patienten waren konventionell mit 55 Gy in 20 Fraktionen und 17 mit 64 Gy in 32 Fraktionen bestrahlt worden. Die Nebenwirkungen unterschieden sich allerdings bezüglich der beiden verwendeten Behandlungsschemata nicht. Akut litten 44% an einer Urge-Inkontinenz und 20% an unwillkürlichem Stuhlverlust (nach dem von Vaizey modifizierten Wexnerscore). Nach über einem Jahr waren es 50% und 26%. Die Symptomatik trat folglich nach 1,4 Jahren bei mehr Patienten auf, als nach einem Monat. Yeoh nimmt sogar an, dass der Schweregrad noch weiter zunimmt, da zum Erhebungszeitpunkt noch keine 24 Monate nach Therapieende vergangen waren. Kushawa et al. untersuchten 31 männliche Patienten, von denen 28 wegen Prostata-, drei wegen Blasenkarzinoms definitiv konformal mit der medianen Dosis von 64 Gy in 30 Fraktionen mit 3-Felder- Technik bestrahlt worden waren. Sie wurden bezüglich Proktitis mit dem Proktitis-Symptom-Questionnaire nach Talley et al. [106] und fäkaler Inkontinenz mit dem nach Vaizey modifizierten Wexnerscore (siehe Anhang) vor und sechs Wochen nach der Bestrahlung bzw. 25 Patienten sechs Monate nach Behandlung befragt. Bei beiden Erhebungszeitpunkten waren die Proktitis- und Stuhlinkontinenzsymptomscores signifikant angestiegen.

Bei Yeoh und Kushawa nahm der Schweregrad der Inkontinenz im Laufe der Nachbeobachtungszeit noch zu, was unseren Erkenntnissen widerspricht. Da in beiden Untersuchungen die Follow up Zeit wesentlich kürzer als in dieser Arbeit ist, lässt sich nicht extrapolieren, wie sich die Symptome im Langzeitverlauf entwickelt hätten. Weiterhin beinhalten die Studien erheblich weniger Patienten und das Kollektiv von Yeoh wurde konventionell bestrahlt, was den Vergleich mit unseren Daten schwierig macht. Aufgrund mehrerer Studien, die gezeigt haben, dass sich intestinale Symptome erst zwei bis drei Jahren nach Ende der Bestrahlung in voller Ausprägung manifestiert haben [12, 74], könnte man sogar schlussfolgern, dass der Schweregrad der untersuchten Symptome oben

genannter Untersuchungen noch einige Zeit zunehmen und schließlich, wie in dieser Arbeit, im weiteren Verlauf abnehmen wird.

## **5.2.2 Ergebnisse der Untersuchung des Diagnostikkollektivs**

### **5.2.2.1 Manometrie**

Die Rektummanometrie konnte zeigen, dass 43,8% der untersuchten Patienten einen erniedrigten Ruhedruck hatten. Regelmäßig wird dies in Untersuchungen bei Stuhlinkontinenz bzw. anderen anorektalen Störungen als Langzeitfolge von Bestrahlung des Beckenbereiches nachgewiesen (siehe unten). Weiterhin wurde bei 31,3% ein erniedrigter Zwickdruck und bei über 80% eine erniedrigte Compliance bzw. verminderte Dehnbarkeit der Rektumwand nachgewiesen. 12,5% der Untersuchten hatten ein hypo- und 31,3% ein hypersensitives Rektum, gleichbedeutend mit erhöhter Perzeptions- und erniedrigter Drangschwelle.

Bei Kushawa et al. (Behandlung siehe 5.2.1.2) wurde vor und sechs Wochen nach bzw. sechs Monate nach der Bestrahlung manometrische Untersuchungen (unserer Technik vergleichbar) der analen Schließmuskeln durchgeführt. Nach sechs Wochen hatte der Ruhedruck (nicht signifikant) abgenommen. Sowohl der mediane Ruhe- wie auch Zwickdruck waren nach sechs Monaten signifikant im Vergleich zu den Vorwerten gesunken [60]. Yeoh et al. hatten im Rahmen einer prospektiven Studie bei 35 Patienten mit lokalem Prostatakarzinom (Behandlungsschema siehe 5.2.1.2) vor der Bestrahlung, vier bis sechs Wochen und 1,4 Jahre danach manometrische Erhebungen durchgeführt. Die Ergebnisse der Manometrie unterschieden sich bezüglich der beiden unterschiedlichen Bestrahlungsregimes nicht. Sowohl Medianwerte für Ruhe-, Zwickdruck und rektale Compliance waren nach sechs Wochen im Vergleich zu vor Behandlungsbeginn erniedrigt [119]. Nach 1,4 Jahren hatten sich diese Werte wieder den Vorwerten angeglichen, allerdings war die rektale Sensitivität pathologisch erhöht, was sich in erniedrigter Perzeptions- und Drangschwelle zeigte [116]. Berndtsson et al. fanden bei 10 konformal bei Prostatakarzinom bestrahlten Patienten (vier perkutan mit einer medianen Dosis von 70 Gy in 35 Fraktionen und sechs kombiniert perkutan mit 50 Gy in 25 Fraktionen und Brachytherapie mit zwei Fraktionen mit je 10 Gy) im Median 22 Monate nach der Behandlung signifikant niedrigere Ruhe- und Zwickdrücke, eine niedrigere Drangschwelle

sowie eine signifikant niedrigere Compliance als bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe aus 10 Personen [9].

Die Ergebnisse dieser Studien korrelieren mit unseren Resultaten. Nur Yeoh fand bei einem Zeitpunkt (1,4 Jahre nach Bestrahlungsende), dass sich Ruhe- und Zwickdrücke im Vergleich zu den Werten vor Strahlentherapiebeginn wieder normalisiert hatten. Im Gegensatz zu uns haben oben genannte Autoren Patienten mit und ohne anorektale Symptome untersucht. Angegeben wurden stets nur mediane Druckwerte, weshalb nicht daraus hervorgeht, ob auch asymptomatische Patienten pathologische Druckwerte aufwiesen. Hätte man nur die symptomatischen Patienten mit hohem Leidensdruck untersucht, wären die Ergebnisse möglicherweise andere. Darauf weist auch hin, dass ein erhöhter Inkontinenz- und Urge-Score sechs Wochen nach Bestrahlung die einzigen signifikanten Prädiktoren für einen erniedrigten Ruhedruck nach 1,4 Jahren waren.

### **5.2.2.2 Endosonographie**

Die endosonographischen Untersuchungen in dieser Arbeit wurden fast gänzlich von einem sehr erfahrenen Sonographeur (über 1000 Endosonographien bei stuhlinkontinenten Patienten) durchgeführt. Es zeigte sich bei 68,8% unseres Diagnostikkollektivs eine pathologische Morphologie des inneren Schließmuskels bzw. genauer bei 56,3% eine Fibrose. Als pathologisch wurden eine veränderte Dicke (Atrophie, Verschmälerung) und Dichte (wie z.B. Fibrose) angesehen. 6,3% präsentierten eine pathologische Morphologie im äußeren Schließmuskel. Wie oben bereits beschrieben, wird die Stuhlkontinenz unter Ruhebedingungen und während langsamer Dehnung des Rektums hauptsächlich durch Kontraktionen des inneren Schließmuskels aufrechterhalten.

Yeoh et al. stellten nach sechs Wochen und 1,4 Jahren keinerlei Veränderungen in der Dicke beider Sphinkteren fest [116, 119]. In einer zweiten Studie mit einem anderen Patientenkollektiv (38 Patienten konventionell, 29 konformal bei lokalem Prostatakarzinom bestrahlt) hatte sich die Dicke des M. sphincter externus nach zwei Jahren verändert: Sie war nach 2D Bestrahlung vermehrt und nach 3D Therapie vermindert [118]. Berndtson fand 22 Monate nach Bestrahlungsende keinen Anhalt für Sphinkterabnormalität. Unsere Ergebnisse stimmen zum Großteil nicht mit den bisherigen Angaben in der Literatur überein. Möglicherweise bedeutet bei Yeoh Morphologie ausschließlich Dicke und es wurde nicht geprüft, ob sich das Muskelgewebe in seiner Dichte und somit seiner

Gewebezusammensetzung (z. B. fibrotisch) verändert hat. Vielleicht verändert sich die Dicke und/ oder restliche Morphologie erst nach dem Ablauf von zwei und mehr Jahren, was dann zu unseren Resultaten passen würde. Allgemein ist anzumerken, dass selbst ein sehr erfahrener Untersucher wie Yeoh widersprüchliche Ergebnisse in zwei seiner Studien fand.

### **5.2.2.3 Zusammenfassung der pathophysiologischen Ursachen der radiogen bedingten Stuhlinkontinenz**

Bei 81,3% des Diagnostikkollektivs lag eine anorektale Compliancestörung vor. Allerdings gab es auch zusätzliche Mechanismen, wie z. B. eine Funktionsstörung des inneren Schließmuskels bei 43,8%. Nur bei 6,3% war der äußere Schließmuskel betroffen. 31,3% waren von einer Pudendus- Neuropathie betroffen. 75% hatten eine radiogene Proktitis und 36% litten in unterschiedlicher Häufigkeit an Diarrhöe, was beides jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von Petersen nicht mit einer schwereren Stuhlinkontinenzsymptomatik assoziiert war. Petersen et al. halten ebenfalls eine anorektale Gewebeveränderung (gleichbedeutend mit Complianceänderung) sowie eine Neuropathie für die beiden wichtigsten Mechanismen, die eine rektale Inkontinenz nach Strahlentherapie verursachen [74].

### **5.2.3 Therapie der Stuhlinkontinenz**

Die Therapieempfehlung richtete sich allgemein, wie bereits beschrieben, nach der pathophysiologischen Ursache der rektalen Inkontinenz. In anderen Studien wurden bisher vorwiegend nur Stuhlinkontinenz-verschlimmernde Faktoren, wie Diarrhöe und Proktitis behandelt.

Da Diarrhöe nachweislich einen verschlechternden Effekt auf die rektale Kontinenz hat (auch wenn wir statistisch keine Korrelation mit den Inkontinenzscores zeigen konnten), ist deren Behandlung von großer Bedeutung. In dieser Arbeit wurde bei Diarrhöe zur Festigung der Stuhlkonsistenz Psyllium empfohlen. Besserte sich die Symptomatik nicht, so wurde auch das Opioidderivat Loperamid eingesetzt. Dies befürworten auch Petersen et al. [74].

Eine hämorrhagische nicht-ulzerierende Form der radiogenen Proktitis, die durch Telengieektasien u.ä. gekennzeichnet ist, fand sich bei dreiviertel des Diagnostikkollektivs

und musste nur bei Blutungen spezifisch durch Laserbehandlung, Unterspritzung etc behandelt werden. Dies war bei zwei Patienten vonnöten. Die ulzerierende Form der radiogenen Proktitis, wie sie bei anderen Autoren beschrieben ist, fand sich bei keinem unserer Patienten. Zur Behandlung dieser Proktitisart, die über Tenesmen und Diarrhöe die Stuhlkontinenz negativ beeinflussen soll, schlagen verschiedene Autoren 5-ASA [54, 80], topische Steroide [74], Vitamin A [29] oder hyperbare Sauerstoffbehandlung [8, 16, 26] vor.

Bisherige Medikamente wie Kortikosteroide hemmen mit einer Fibrose einhergehende entzündliche Reaktionen. Sie sind sinnvoll, wenn sie frühzeitig während der Entwicklung des fibrotischen Prozesses gegeben werden, können diesen aber nicht rückgängig machen [50]. Neuartige Therapieansätze wollen diesen Prozess gar nicht erst zum Entstehen kommen lassen. Um solche Therapiemöglichkeiten der radiogen bedingten Gewebeveränderungen verstehen zu wollen, muss man sich die histopathologischen Effekte der Strahlentherapie vergegenwärtigen:

Radiogene Enteritis und Proktitis werden histologisch durch eine Vaskulitis charakterisiert, die über eine Thrombose kleiner Arterien und Arteriolen zu Gefäßwandischämie führt [28]. Ischämie und Gefäßveränderungen wie Teleangieektasien prädisponieren für Blutungen, Schleimhautulzerationen, -nekrosen und -obstruktion, sowie submuköse Fibrose und Fistelentwicklung [44, 45]. Auch eine mögliche Infiltration von entzündlichen Zellen ist Teil der histopathologischen Reaktion auf die Bestrahlung. Molekularbiologisch werden durch die Bestrahlung Hydroxylradikale gebildet, die die Produktion von Zytokinen wie TGF (Transforming Growth Factor) stimulieren. Dieser führt zu Chemotaxis, Wachstum und Differenzierung von Fibroblasten, welche dadurch vermehrt Kollagen synthetisieren, was interstitiell in die intestinale Schleimhaut eingelagert wird. Eine Überexpression dieses TGF wurde bei Patienten mit radiogen bedingter Enteritis gefunden [110]. Auch andere Wachstumsfaktoren und inflammatorische Zytokine wie TNF (tumor necrosis factor) -  $\alpha$  und -  $\beta$  spielen bei der Entzündungsreaktion des Gewebes durch die Bestrahlung eine Rolle [13, 81].

Der Phosphodiesteraseinhibitor Pentoxifyllin führt zu Vasodilatation, erhöht die Erythrozytenelastizität und damit die Blutviskosität und wird deshalb bei peripheren Gefäßverschlusserkrankungen eingesetzt. Weiterhin unterdrückt es als Immunmodulator bestimmte Zytokinbildung wie TNF- $\alpha$  und TGF, die, wie oben bereits erläutert, zu Entzündungsreaktion und Fibrose führen. Tocopherol (Vitamin E) schützt als Antioxidans Zellmembranen vor Lipidperoxidation [87]. Da ein Strahlenschaden über reaktive

Sauerstoffmetaboliten zu inflammatorischen Gewebeprozessen und Fibrose führt, wirkt Tocopherol diesem entgegen. Die Kombination von Pentoxifyllin und Tocopherol hat synergistische Effekte auf Zellregeneration und extrazelluläre Matrix und zeigte in mehreren randomisierten und nicht-randomisierten Studien signifikante Effizienz bei radiogen bedingten Langzeitschäden wie Fibrose [25, 36, 43, 50]. Einige Studien haben sogar bei radiogener Proktitis gute Ergebnisse gezeigt [50]. Ein Behandlungsversuch der rektalen Inkontinenz steht noch aus. Diese Ergebnisse scheinen hoffnungsvoll, müssen aber noch weiter validiert werden und wären ein interessanter Ansatz für eine weitere Studie.

#### **5.2.4 Einfluss von bestimmten Faktoren auf die rektale Inkontinenz**

Es konnte kein Einfluss des Alters auf die Stuhlinkontinenz, auf andere intestinale Symptome bzw. auf Lebensqualitätsscores festgestellt werden. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Borghede und Hedelin [12]. Dies ist allerdings dadurch zu erklären, dass 85% aller Patienten unserer Studie 70 Jahre und älter sind und somit keine aussagekräftige Altersspanne vorliegt. Allgemein ist das Prostatakarzinom eine Erkrankung des älteren Mannes. Deshalb ist die Altersverteilung der Patienten der meisten Untersuchungen wahrscheinlich sehr homogen und die Patienten zum Großteil über 70 Jahre alt. Somit ist nicht verwunderlich, dass sich statistisch keine signifikante Auswirkung des Alters auf die Scores nachweisen lässt.

#### **5.2.5 Lebensqualität**

Die meisten Untersuchungen dieser Art beziehen sich auf eine kürzere Follow up-Zeit. Bei den Patienten in dieser Studie zeigte sich keine generelle Beziehung zwischen globaler Lebensqualität und intestinalen Symptomen. Bei einzelnen Unterskalen konnten Korrelationen festgestellt werden. So lag eine starke Assoziation vom Grad der Inkontinenz nach Parks und der Skala Emotionales Befinden des EORTC QLQ-C30 vor. Ebenfalls gab es eine mittlere Korrelation zwischen der Skala „Coping/Behaviour“ des Rockwood QoL Questionnaire und den „bowel symptoms“ des EORTC PR- 25 und „Depression“ des Rockwood- Fragebogens mit global QoL des EORTC QLQ-C30. Patienten hatten folglich umso mehr Schwierigkeiten, mit ihrer Erkrankung umzugehen, je mehr intestinale Symptome sie hatten und eine schlechtere Gesamtlebensqualität bei stärkerer Depression durch Stuhlinkontinenz.

Geinitz et al. stellten bei 249 Patienten 53 Monate nach Ende der Bestrahlung (Therapieregime in 5.2.4.1) eine Korrelation der globalen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 mit dem fäkalen Inkontinenzscore nach Wexner und den intestinalen Symptomen Urge bzw. Tenesmus fest [39]. Obwohl ein Großteil unserer Patienten aus dieser Patientengruppe stammt, konnten wir keine Korrelation von Symptomen mit globaler Lebensqualität feststellen. Möglicherweise haben sich die Patienten im Lauf der Zeit an die Symptomatik gewöhnt und/oder haben mit steigendem Alter einen anderen Lebensstil, mit dem die intestinale Problematik nicht mehr so stark interferiert.

### **5.2.5.1 Vergleich der EORTC QLQ-C30 Werte mit denen der altersangepassten männlichen Normalbevölkerung**

In dem Gesamtkollektiv unserer Studie waren 13 von 15 Unterscores vergleichbar mit den Werten der altersangepassten männlichen deutschen Normalbevölkerung. Die Prostatakarzinom-Patienten hatten nur signifikant höhere Werte für Diarrhöe und schlechtere Werte bei Sozialer Funktion. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus mehreren anderen Studien: Geinitz et al. verglichen die EORTC QLQ-C30 Scores von 249 konformal bei Prostatakarzinom bestrahlten Patienten (mediane Dosis 70 Gy, 1,8 Gy oder 2 Gy pro Fraktion, 99 unserer Patienten entstammen diesem Kollektiv) mit denen der altersangepassten männlichen Normalbevölkerung. Signifikante Unterschiede ergaben sich lediglich in drei Skalen: Die bestrahlten Patienten hatten eine schlechtere Kognitive Funktion, gaben weniger Schmerzen an und litten mehr an Diarrhöe als die Normalbevölkerung. In einer schwedischen Analyse zeigten 59 kürzlich wegen Prostatakarzinoms bestrahlte Patienten keine signifikanten Unterschiede in den meisten der QLQ-C30 Lebensqualitätsskalen im Vergleich zu gesunden altersangepassten Männern [38]. Die Patienten gaben nur eine schlechtere Soziale Funktion an. Auch Lilleby et al. beobachteten ein Jahr nach Therapieende eine ähnliche Lebensqualität (QLQ-C30) bei 154 bestrahlten Prostatakarzinom-Patienten wie bei norwegischen Männern über 40 Jahre [61]. Litwin et al. fanden zwei Jahre nach der Strahlentherapie ebenfalls keine Unterschiede bezüglich allgemeiner Lebensqualität (RAND Gesundheitserhebung) zwischen 56 Patienten nach Prostatakarzinombestrahlung und 273 altersangepassten Männern ohne vorangegangene Krebserkrankung [62]. Nur Johnstone fand bei Prostatakarzinom-Patienten mehr als 10 Jahre nach Bestrahlung eine niedrigere Lebensqualität (SF-36 Lebensqualitätsquestionnaire), als bei älteren Männern ohne Prostatakarzinom [55]. Ursächlich für diese erhöhte Langzeittoxizität könnte eine damals noch konventionelle

Bestrahlungstechnik (11/1978 bis 08/1988) im Vergleich zur heutigen 3D konformalen Bestrahlung sein.

## **5.3 Kritische Bewertung der eigenen Arbeit**

### **5.3.1 Telefonische Befragung**

Möglicherweise hat die Tatsache, dass die Fragebögen mit den Patienten telefonisch bearbeitet wurden, dazu geführt, dass durch die Frageweise andere Antworten gegeben wurden, als wenn die Patienten die Bögen alleine bearbeitet hätten. Zu Beginn der Studie wurden den Patienten die Questionnaires per Post zugesandt. In Folge einer sehr geringen Rücksenderate, wurde die Befragung dann telefonisch durchgeführt.

### **5.3.2 Geringe Anzahl an klinisch diagnostizierten Studienteilnehmern**

Anfänglich wurde mit wesentlich mehr Patienten gerechnet, die durch Stuhlinkontinenz so beeinträchtigt wären, dass sie sich einer detaillierten Ursachenabklärung unterziehen würden. Überraschenderweise fanden sich jedoch nur 16 Patienten. Dieses Ergebnis ist bezüglich der Langzeitverträglichkeit der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms sehr positiv. Dies lässt schlussfolgern, dass obwohl eine gering ausgeprägte fäkale Inkontinenz im Langzeitverlauf nicht selten ist, die Lebensqualität dadurch nicht so stark eingeschränkt wird, dass man sich einer aufwendigen Untersuchung unterzieht.

### **5.3.3 Geringe Anzahl der ursachenabgeklärten Patienten für Therapiestudie**

Von den 16 Teilnehmern, die mit Manometrie, Endosonographie etc. untersucht wurden, begannen nur 7 die empfohlene Therapie. Auch dies bestätigt erneut oben genannte Vermutung: Der Leidensdruck durch die Inkontinenzsymptomatik war nicht groß genug, um eine zeitlich aufwendige Therapie oder Nebenwirkungen eines Medikaments auf sich zu nehmen. Mehrmals standen auch andere Erkrankungen und Therapien für die Patienten im Vordergrund. Wiederum ist dies ein positives Resultat für die Behandlung des Prostatakarzinoms durch Strahlentherapie.

Allerdings lassen sich die Ergebnisse der Therapiestudie aufgrund der niedrigen Patientenzahl nur eingeschränkt verallgemeinern. Es konnten lediglich Tendenzen beobachtet werden. Beispielsweise die Tatsache, dass Trospiumchlorid gegen Compliancestörungen wirksam zu sein scheint, aber nebenwirkungsreich ist. Um diese Tendenzen zu objektivieren, sind neue Medikamentenstudien mit größerer Teilnehmerzahl erforderlich.

### **5.3.4 Retrospektiv angelegte Studie**

Da die Befragungen und Diagnostik retrospektiv durchgeführt wurden, lässt sich nicht trennen, welche Symptomatik bereits vor Behandlungsbeginn vorlag bzw. welche anorektalen Pathologien bezüglich Morphologie und Funktion schon vorbestehend waren und somit keine Folgen der Bestrahlung sind. Da vorbestehende Symptome in einigen Arbeiten prädisponierend für Langzeitnebenwirkungen waren [12, 116], ist die Kenntnis über diese wichtig, um chronische Bestrahlungsfolgen zukünftig zu minimieren.

Um dies zu ermöglichen, müssten longitudinale klinische Untersuchungen, sowie Symptom- und Lebensqualitätserhebung vor und nach der Radiotherapie durchgeführt werden.

### **5.3.5 Klinische Diagnostik nur bei symptomatischen Patienten**

Da nur Patienten mit einem Inkontinenzscore von  $>0$  (53 Monate nach RTx) eine klinische Diagnostik zur Abklärung ihrer Problematik angeboten wurde, können keine generellen Aussagen für alle Patienten zur anorektalen Morphologie und Pathophysiologie nach 3D konformaler Strahlentherapie gemacht werden.

## **5.4 Relevanz der Ergebnisse für den klinischen Alltag**

### **5.4.1 Nutzen der unterschiedlichen Scores für Stuhlinkontinenz und**

#### **Lebensqualität**

In dieser Arbeit wurden mehrere Scores zur Beschreibung der fäkalen Inkontinenzsymptomatik und Erfassung der Lebensqualität verwendet. Nicht alle haben sich als gleich aussagekräftig erwiesen.

##### **5.4.1.1 Inkontinenzscore nach Jorge und Wexner**

Zu Beginn dieser Arbeit legten wir die Definition für Stuhlinkontinenz für einen Wexnerscore von  $> 0$  fest. Dies hat sich im Laufe der Zeit nicht als sinnvoll erwiesen, da alle Einzelfragen mit derselben Gewichtung in den Gesamtscore eingehen. Somit hat ein Patient, der möglicherweise nur aus Reinlichkeit täglich eine Vorlage verwendet, bereits einen Score von 4, während ein Patient mit Inkontinenz für festen Stuhl, der öfter als einmal wöchentlich, aber seltener als täglich auftritt, nur einen Score von 3. Allerdings ist der Score nur bei niedrigen Werten nicht besonders aussagekräftig. Bei hohen Werten vermittelt er durchaus differenziert die Schwere der Symptomatik.

Zur Verbesserung wäre vorzuschlagen, dass die Einzelwerte der Fragen je nach Wichtigkeit mit einer Zahl multipliziert werden und schließlich wie gehabt die Einzelwerte der Fragen addiert werden.

##### **5.4.1.2 Inkontinenzscore nach Parks**

Dieser Score ist sehr leicht mit nur einer Frage zu erheben. Die Inkontinenz wird nur in Grad I, II und III eingeteilt, je nach Konsistenz des Stuhls, der unwillkürlich abgeht. Dabei ist er sehr leicht verständlich und aussagekräftig.

## **5.4.2 Lebensqualitätsscores**

### **5.4.2.1 EORTC QLQ-C30**

Dieser Fragebogen ist im europäischen Raum ein Standardinstrument zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität bei Krebspatienten. Allerdings stellten wir fest, dass es bezüglich der Werte der einzelnen Scores von stuhlinkontinenten Patienten des Diagnostikkollektivs und den restlichen inkontinenten Befragten ohne Diagnostikwunsch keine signifikanten Unterschiede gab. Selbst zwischen der Gesamtheit der Patienten mit eingeschränkter rektaler Kontinenz und den vollständig Kontinenten gab es nur sehr geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Scores. Dies könnte bedeuten, dass die Skalen des QLQ-C30 relativ gering sensitiv sind für Änderungen in bestimmten Subbereichen der Gesundheit des Patienten. Andererseits könnten unsere Ergebnisse auch dafür sprechen, dass die allgemeine Lebensqualität bzw. die jeweiligen Funktionen und Symptome durch den Grad der Stuhlinkontinenz unserer Patienten nicht sehr beeinträchtigt werden.

### **5.4.2.2 Rockwoodscore für Lebensqualität bei stuhlinkontinenten Patienten**

Die Fragen dieses Scores haben gute Aussagekraft. Leider ist die Durchführung und Auswertung noch nicht ganz ausgereift. Dieser Bogen kann nur von Stuhlinkontinenten ausgefüllt werden. Es sollte aber eine allgemein gültige Definition von Stuhlinkontinenz festgelegt und verwendet werden, damit die Ergebnisse auch in der Literatur vergleichbar sein können. Weiterhin sind die Einzelwerte (1 bis 4) der Fragen danach vergeben, wie zutreffend die jeweilige Antwort für den Patienten ist. Allerdings kann auch „nicht zutreffend“ angekreuzt werden. Zum Beispiel wird gefragt, ob man aufgrund von Stuhlinkontinenz nicht mehr auswärts übernachtet. Übernachtet derjenige aber aus anderen Gründen schon lange nur noch zu Hause, soll „nicht zutreffend“ markiert werden. Dies entspricht dem Wert „0“. Hat der Patient aber alle Fragen einer Skala mit „nicht zutreffend“ beantwortet, kann diese aufgrund des Auswertmodus nicht berechnet werden und fehlt, so als ob der Patient diese Frage vergessen hätte. Durch diese „nicht zutreffend“ = „0“ Antworten, sind die Scores für die jeweiligen Skalen auch nicht aussagekräftig und vergleichbar. Möglicherweise wird auch aus diesem Grund der Rockwoodscore selten bei anderen Autoren verwendet.

### **5.4.3 Behandlung der Stuhlinkontinenz**

Da bei über 80% der klinisch untersuchten Patienten eine Compliancestörung die pathophysiologische Ursache der Stuhlinkontinenz war, könnte man zukünftig bei Patienten mit fäkaler Inkontinenz als Langzeitnebenwirkung der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ohne aufwändige klinische Diagnostik einen Behandlungsversuch beginnen. Allerdings wäre es auch weiterhin sinnvoll, eine Ursachenabklärung zu veranlassen, da bei mehr als 60% der Patienten noch mindestens eine weitere Pathologie ursächlich für die Inkontinenz gefunden wurde.

### **5.4.4 Aufklärung von Patienten vor der Bestrahlung**

Obwohl rektale Inkontinenz als Langzeitnebenwirkung der Bestrahlung relativ häufig in dieser Untersuchung auftrat, ließ der Schweregrad im Lauf der Zeit deutlich nach und beeinträchtigte die Patienten nur gering in ihrer allgemeinen Lebensqualität. Dies zeigte sich im Vergleich der Werte für Inkontinente mit der Normalbevölkerung. Diese Ergebnisse könnten zukünftig bei Informations- und Aufklärungsgesprächen verwendet werden, um Patienten die Angst vor der Behandlung zu nehmen.

## **6. Zusammenfassung**

In dieser retrospektiven longitudinalen Studie wurden die rektale Inkontinenz und deren Ursachen als Spätnebenwirkung der konformalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit detaillierten standardisierten Scores und diagnostischen Instrumenten untersucht. Die 105 Patienten aus dieser Arbeit waren mit einer medianen Dosis von 70 Gy bestrahlt worden. 101 Patienten waren definitiv, vier additiv mit Radiotherapie behandelt worden. Die 105 Befragten rekrutierten sich aus zwei Kollektiven und einem zusätzlichen Patienten.

Bei der aktuellen Befragung gaben nur 54% eine eingeschränkte Kontinenz an. Zu einem früheren Evaluationszeitpunkt im Rahmen einer weiteren Dissertation hatten 99 der 105 Patienten eine Stuhlinkontinenz angegeben. Die Besserung der Inkontinenzsymptomatik im Zeitverlauf zeigt sich auch bei der genauen Betrachtung der speziellen Symptome:

Zum vorherigen Befragungszeitpunkt (4,4 Jahre nach Ende der Bestrahlung) litten 23% aller befragten Patienten an Inkontinenz für festen, 46% für flüssigen Stuhl und 42% an unwillkürlichem Luftabgang. Aktuell (7,7 Jahre nach Beendigung der Radiotherapie) waren es nur noch 17%, 29% bzw. 38%. Die meisten der symptomatischen Patienten waren von der rektalen Inkontinenz nur seltener als einmal wöchentlich betroffen.

Von den symptomatischen Patienten fühlten sich nur 28,6% so stark beeinträchtigt, dass sie die Ursache ihrer Inkontinenz abklären und eine Therapie in Anspruch nehmen wollten. Von 16 klinisch untersuchten Patienten lag bei 81,3% eine Compliancestörung als Ursache für die Beschwerden vor. Bei 62,5% waren weitere Ursachen an der Inkontinenz beteiligt, vor allem eine Sphinkter internus Myopathie. Zur Behandlung der Compliancestörung scheint Trospiumchlorid (Spasmex®) wirksam, da es bei fünf von sechs Patienten zu Besserung der Beschwerden führte. Die Rate der Abbrüche durch anticholinerge Nebenwirkungen war allerdings sehr hoch. Da die Patientenzahl in diesem Therapiekollektiv sehr gering war, sollte zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie der rektalen Inkontinenz nach Bestrahlung im Beckenbereich eine Studie im größeren Rahmen durchgeführt werden.

## **7. Danksagung**

Meiner Familie, ganz besonders meiner Mutter und Großmutter, danke ich für die mentale und moralische Unterstützung während dieser Arbeit und für die Korrektur.

Meinem Freund Daniel danke ich für die computertechnische und stets aufmunternde und motivierende Begleitung.

Meinen Freunden Johanna, Marc und Pauline vielen Dank für das Korrigieren und Zuhören, wann immer ich ein offenes Ohr gebraucht habe.

Herrn PD Dr. med. H. Geinitz danke ich sehr, dass er mein Interesse für wissenschaftliches Arbeiten geweckt hat. Danke vor allem für die Überlassung des Themas und die stets gute wissenschaftliche Betreuung sowie ausdauernde Korrektur dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. R. Thamm danke ich für die großartige Hilfsbereitschaft bei technischen Fragestellungen.

Herrn Prof. Dr. med. M. Molls danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie durchführen zu können.

## 8. Literaturverzeichnis

1. *Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(5): p. 1035-41.
2. Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., de Haes, J.C., and 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.
3. Akduman, B. and Crawford, E.D., *Treatment of localized prostate cancer. Rev Urol*, 2006. **8 Suppl 2**: p. S15-21.
4. Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, B., Starke, K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 9. 2005, München: Urban & Fischer.
5. Aubert, A., Mosnier, H., Amarenco, G., Contou, J.F., Gallot, D., Guivarc'h, M., and Malafosse, M., *[Post-surgical or traumatic anal incontinences. Prospective study in 40 patients explored by endorectal ultrasonography and electromyography]. Gastroenterol Clin Biol*, 1995. **19**(6-7): p. 598-603.
6. Bacon, C.G., Giovannucci, E., Testa, M., and Kawachi, I., *The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. J Urol*, 2001. **166**(5): p. 1804-10.
7. Bamberg, M., Molls Michael, Sack, Horst, ed. *Radioonkologie: Band 1*. Vol. 1. 2003, Zuckschwerdt Verlag: München. 315.
8. Bennett, M.H., Feldmeier, J., Hampson, N., Smee, R., and Milross, C., *Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD005005.
9. Berndtsson, I., Lennernas, B., and Hulten, L., *Anorectal function after modern conformal radiation therapy for prostate cancer: a pilot study. Tech Coloproctol*, 2002. **6**(2): p. 101-4.
10. Bielefeldt, K., Enck, P., and Erckenbrecht, J.F., *Sensory and motor function in the maintenance of anal continence. Dis Colon Rectum*, 1990. **33**(8): p. 674-8.
11. Bock, J.U. and Jongen, J., *[Diagnostic and therapeutic procedures in fecal incontinence in general practice of the surgically educated proctologist]. Zentralbl Chir*, 1996. **121**(8): p. 659-64.
12. Borghede, G. and Hedelin, H., *Radiotherapy of localised prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study. Radiother Oncol*, 1997. **43**(2): p. 139-46.
13. Braegger, C.P., Nicholls, S., Murch, S.H., Stephens, S., and MacDonald, T.T., *Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. Lancet*, 1992. **339**(8785): p. 89-91.
14. Browning, G.G. and Parks, A.G., *Postanal repair for neuropathic faecal incontinence: correlation of clinical result and anal canal pressures. Br J Surg*, 1983. **70**(2): p. 101-4.

15. Buser, W.D. and Miner, P.B., Jr., *Delayed rectal sensation with fecal incontinence. Successful treatment using anorectal manometry.* Gastroenterology, 1986. **91**(5): p. 1186-91.
16. Carl, U.M., Peusch-Dreyer, D., Frieling, T., Schmitt, G., and Hartmann, K.A., *Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen: what is the optimal number of HBO treatments?* Strahlenther Onkol, 1998. **174**(9): p. 482-3.
17. Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S.B., Winicour, P., Brannon, J., and et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.* J Clin Oncol, 1993. **11**(3): p. 570-9.
18. Ceranic, M., Kecmanovic, D., Pavlov, M., Sepetkovski, A., Kovacevic, P., Stamenkovic, A., Masirevic, V., and Rankovic, V., [*Plantago ovata*]. Acta Chir Iugosl, 2006. **53**(1): p. 9-11.
19. Cheong, D.M., Vaccaro, C.A., Salanga, V.D., Wexner, S.D., Phillips, R.C., Hanson, M.R., and Waxner, S.D., *Electrodiagnostic evaluation of fecal incontinence.* Muscle Nerve, 1995. **18**(6): p. 612-9.
20. Chiarioni, G., Bassotti, G., Stanganini, S., Vantini, I., and Whitehead, W.E., *Sensory retraining is key to biofeedback therapy for formed stool fecal incontinence.* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(1): p. 109-17.
21. Cuesta, M.A., Meijer, S., Derksen, E.J., Boutkan, H., and Meuwissen, S.G., *Anal sphincter imaging in fecal incontinence using endosonography.* Dis Colon Rectum, 1992. **35**(1): p. 59-63.
22. Czimmer, J., Suto, G., Kiraly, A., and Mozsik, G., *Otilonium bromide enhances sensory thresholds of volume and pressure in patients with irritable bowel syndrome.* J Physiol Paris, 2001. **95**(1-6): p. 153-6.
23. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J., and Wein, A., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-74.
24. Deen, K.I., Kumar, D., Williams, J.G., Olliff, J., and Keighley, M.R., *The prevalence of anal sphincter defects in faecal incontinence: a prospective endosonic study.* Gut, 1993. **34**(5): p. 685-8.
25. Delanian, S., Porcher, R., Balla-Mekias, S., and Lefaix, J.L., *Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis.* J Clin Oncol, 2003. **21**(13): p. 2545-50.
26. Denton, A.S., Andreyev, H.J., Forbes, A., and Maher, E.J., *Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis.* Br J Cancer, 2002. **87**(2): p. 134-43.
27. Djavan, B., *Editorial. Prostate cancer update.* BJU Int, 2007. **100** Suppl 2: p. 1.
28. Donner, C.S., *Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon.* Dig Dis, 1998. **16**(4): p. 253-61.
29. Ehrenpreis, E.D., Jani, A., Levitsky, J., Ahn, J., and Hong, J., *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy.* Dis Colon Rectum, 2005. **48**(1): p. 1-8.

30. Engel, A.F., Kamm, M.A., Bartram, C.I., and Nicholls, R.J., *Relationship of symptoms in faecal incontinence to specific sphincter abnormalities*. Int J Colorectal Dis, 1995. **10**(3): p. 152-5.
31. Farouk, R. and Bartolo, D.C., *The clinical contribution of integrated laboratory and ambulatory anorectal physiology assessment in faecal incontinence*. Int J Colorectal Dis, 1993. **8**(2): p. 60-5.
32. Felt-Bersma, R.J., Cuesta, M.A., Koorevaar, M., Strijers, R.L., Meuwissen, S.G., Dercksen, E.J., and Wesdorp, R.I., *Anal endosonography: relationship with anal manometry and neurophysiologic tests*. Dis Colon Rectum, 1992. **35**(10): p. 944-9.
33. Felt-Bersma, R.J., Klinkenberg-Knol, E.C., and Meuwissen, S.G., *Anorectal function investigations in incontinent and continent patients. Differences and discriminatory value*. Dis Colon Rectum, 1990. **33**(6): p. 479-85; discussion 485-6.
34. Ferrara, A., Lujan, J.H., Cebrian, J., Larach, S.W., Williamson, P.R., Arroyo, M., and Mills, J., *Clinical, manometric, and EMG characteristics of patients with fecal incontinence*. Tech Coloproctol, 2001. **5**(1): p. 13-8.
35. Fink, R.L., Roberts, L.J., and Scott, M., *The role of manometry, electromyography and radiology in the assessment of faecal incontinence*. Aust N Z J Surg, 1992. **62**(12): p. 951-8.
36. Fischer, M., Wohlrab, J., and Marsch, W., *Crux medicorum ulcerated radiation-induced fibrosis - successful therapy with pentoxifylline and vitamin E*. Eur J Dermatol, 2001. **11**(1): p. 38-40.
37. Fitzsimmons, D., Johnson, C.D., George, S., Payne, S., Sandberg, A.A., Bassi, C., Beger, H.G., Birk, D., Buchler, M.W., Dervenis, C., Fernandez Cruz, L., Friess, H., Grahm, A.L., Jeekel, J., Laugier, R., Meyer, D., Singer, M.W., and Tihanyi, T., *Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life*. Eur J Cancer, 1999. **35**(6): p. 939-41.
38. Fransson, P., Damber, J.E., Tomic, R., Modig, H., Nyberg, G., and Widmark, A., *Quality of life and symptoms in a randomized trial of radiotherapy versus deferred treatment of localized prostate carcinoma*. Cancer, 2001. **92**(12): p. 3111-9.
39. Geinitz, H., Zimmermann, F.B., Thamm, R., Erber, C., Muller, T., Keller, M., Busch, R., and Molls, M., *Late rectal symptoms and quality of life after conformal radiation therapy for prostate cancer*. Radiother Oncol, 2006. **79**(3): p. 341-7.
40. Geinitz, Z.F., Stoll P, Narkwong L, Kneschaurek P, Busch R et al., *Value of dose-volume histograms in estimating rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer*. Front Radiat Ther Oncol, 2000. **34**: p. 177-185.
41. Geinitz, Z.F., Thamm R, Scholz C, Keller M, Winkler C et al., *Fatigue, quality of life and treatment-related toxicity during conformal radiation therapy (CRT) of patients with prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(Supplement 2): p. 441.
42. Goldner, G., Geinitz, H., Wachter, S., Becker, G., Zimmermann, F., Wachter-Gerstner, N., Glocker, S., Potzi, R., Wambersie, A., Bamberg, M., Molls, M., Feldmann, H., and Potter, R., *3-D Conformal radiotherapy of localized*

- prostate cancer within an Austrian-German multicenter trial: a prospective study of patients' acceptance of the rectal balloon during treatment.* Wien Klin Wochenschr, 2006. **118**(7-8): p. 224-9.
43. Gottlobler, P., Krahn, G., Korting, H.C., Stock, W., and Peter, R.U., [*The treatment of cutaneous radiation-induced fibrosis with pentoxifylline and vitamin E. An empirical report*]. Strahlenther Onkol, 1996. **172**(1): p. 34-8.
  44. Haboubi, N.Y., Schofield, P.F., and Rowland, P.L., *The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis.* Am J Gastroenterol, 1988. **83**(10): p. 1140-4.
  45. Hasleton, P.S., Carr, N., and Schofield, P.F., *Vascular changes in radiation bowel disease.* Histopathology, 1985. **9**(5): p. 517-34.
  46. Hassan, I. and Cima, R.R., *Quality of life after rectal resection and multimodality therapy.* J Surg Oncol, 2007. **96**(8): p. 684-92.
  47. Hayne, D., Vaizey, C.J., and Boulos, P.B., *Anorectal injury following pelvic radiotherapy.* Br J Surg, 2001. **88**(8): p. 1037-48.
  48. Herold, A., [*Stage-adjusted treatment for haemorrhoidal disease.*]. Chirurg, 2008.
  49. Hill, J., Corson, R.J., Brandon, H., Redford, J., Faragher, E.B., and Kiff, E.S., *History and examination in the assessment of patients with idiopathic fecal incontinence.* Dis Colon Rectum, 1994. **37**(5): p. 473-7.
  50. Hille, A., Christiansen, H., Pradier, O., Hermann, R.M., Siekmeyer, B., Weiss, E., Hilgers, R., Hess, C.F., and Schmidberger, H., *Effect of pentoxifylline and tocopherol on radiation proctitis/enteritis.* Strahlenther Onkol, 2005. **181**(9): p. 606-14.
  51. Hoffmann, B.A., Timmcke, A.E., Gathright, J.B., Jr., Hicks, T.C., Opelka, F.G., and Beck, D.E., *Fecal seepage and soiling: a problem of rectal sensation.* Dis Colon Rectum, 1995. **38**(7): p. 746-8.
  52. Infantino, A., Melega, E., Negrin, P., Masin, A., Carnio, S., and Lise, M., *Striated anal sphincter electromyography in idiopathic fecal incontinence.* Dis Colon Rectum, 1995. **38**(1): p. 27-31.
  53. Jani, A.B., Master, V.A., Rossi, P.J., Liauw, S.L., and Johnstone, P.A., *Grade migration in prostate cancer: an analysis using the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry.* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2007. **10**(4): p. 347-51.
  54. Johnston, M.J., Robertson, G.M., and Frizelle, F.A., *Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review.* Dis Colon Rectum, 2003. **46**(2): p. 247-59.
  55. Johnstone, P.A., Gray, C., and Powell, C.R., *Quality of life in T1-3N0 prostate cancer patients treated with radiation therapy with minimum 10-year follow-up.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(4): p. 833-8.
  56. Jorge, J.M. and Wexner, S.D., *Etiology and management of fecal incontinence.* Dis Colon Rectum, 1993. **36**(1): p. 77-97.
  57. Jorge, J.M., Wexner, S.D., James, K., Nogueras, J.J., and Jagelman, D.G., *Recovery of anal sphincter function after the ileoanal reservoir procedure in patients over the age of fifty.* Dis Colon Rectum, 1994. **37**(10): p. 1002-5.
  58. Kafka, N.J., Collier, J.A., Barrett, R.C., Murray, J.J., Roberts, P.L., Rusin, L.C., and Schoetz, D.J., Jr., *Pudendal neuropathy is the only parameter differentiating leakage from solid stool incontinence.* Dis Colon Rectum, 1997. **40**(10): p. 1220-7.

59. Kuijpers, H.C. and Scheuer, M., *Disorders of impaired fecal control. A clinical and manometric study*. Dis Colon Rectum, 1990. **33**(3): p. 207-11.
60. Kushwaha, R.S., Hayne, D., Vaizey, C.J., Wrightham, E., Payne, H., and Boulos, P.B., *Physiologic changes of the anorectum after pelvic radiotherapy for the treatment of prostate and bladder cancer*. Dis Colon Rectum, 2003. **46**(9): p. 1182-8.
61. Lilleby, W., Fossa, S.D., Waehre, H.R., and Olsen, D.R., *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.
62. Litwin, M.S., Hays, R.D., Fink, A., Ganz, P.A., Leake, B., Leach, G.E., and Brook, R.H., *Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer*. JAMA, 1995. **273**(2): p. 129-35.
63. Mangar, S.A., Huddart, R.A., Parker, C.C., Dearnaley, D.P., Khoo, V.S., and Horwich, A., *Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer*. Eur J Cancer, 2005. **41**(6): p. 908-21.
64. McHugh, S.M. and Diamant, N.E., *Effect of age, gender, and parity on anal canal pressures. Contribution of impaired anal sphincter function to fecal incontinence*. Dig Dis Sci, 1987. **32**(7): p. 726-36.
65. Monti, A.F., Ostinelli, A., Frigerio, M., Cosentino, D., Bossi, A., Cazzaniga, L.F., Scandolaro, L., and Valli, M.C., *An ICRU 50 radiotherapy treatment chart*. Radiother Oncol, 1995. **35**(2): p. 145-50.
66. Musial, F., Enck, P., Kalveram, K.T., and Erckenbrecht, J.F., *The effect of loperamide on anorectal function in normal healthy men*. J Clin Gastroenterol, 1992. **15**(4): p. 321-4.
67. Neill, M.E., Parks, A.G., and Swash, M., *Physiological studies of the anal sphincter musculature in faecal incontinence and rectal prolapse*. Br J Surg, 1981. **68**(8): p. 531-6.
68. Nelen, V., *Epidemiology of prostate cancer*. Recent Results Cancer Res, 2007. **175**: p. 1-8.
69. Nielsen, M.B., Hauge, C., Pedersen, J.F., and Christiansen, J., *Endosonographic evaluation of patients with anal incontinence: findings and influence on surgical management*. AJR Am J Roentgenol, 1993. **160**(4): p. 771-5.
70. Parks, A.G., *Royal Society of Medicine, Section of Proctology; Meeting 27 November 1974. President's Address. Anorectal incontinence*. Proc R Soc Med, 1975. **68**(11): p. 681-90.
71. Pehl, B.B., Bittmann W, Cluss B, Emmert H, Fuchs M et al., *Stuhlinkontinenz. Diagnostisches und therapeutisches Stufenschema*. . Dtsch Arztebl, 2000. **97**(19): p. 1302-1308.
72. Pehl, C., Birkner B, Bittmann W, Cluss B, Emmert H, Fuchs M et al., *Stuhlinkontinenz. Diagnostisches und therapeutisches Stufenschema*. . Dtsch Arztebl, 2000. **97**(19): p. 1302-1308.
73. Pehl, C., Enck, P., Franke, A., Frieling, T., Heitland, W., Herold, A., Hinninghofen, H., Karaus, M., Keller, J., Krammer, H.J., Kreis, M., Kuhlbusch-Zicklam, R., Monnikes, H., Munnich, U., Schiedeck, T., and Schmidtman, M., *[Anorectal manometry]*. Z Gastroenterol, 2007. **45**(5): p. 397-417.

74. Petersen, S., Jongen, J., Petersen, C., and Sailer, M., *Radiation-induced sequelae affecting the continence organ: incidence, pathogenesis, and treatment*. Dis Colon Rectum, 2007. **50**(9): p. 1466-74.
75. Pfeifer, J., Salanga, V.D., Agachan, F., Weiss, E.G., and Wexner, S.D., *Variation in pudendal nerve terminal motor latency according to disease*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(1): p. 79-83.
76. Potosky, A.L., Legler, J., Albertsen, P.C., Stanford, J.L., Gilliland, F.D., Hamilton, A.S., Eley, J.W., Stephenson, R.A., and Harlan, L.C., *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.
77. Rao, S.S. and Patel, R.S., *How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders?* Am J Gastroenterol, 1997. **92**(3): p. 469-75.
78. Rasmussen, O., Christensen, B., Sorensen, M., Tetzschner, T., and Christiansen, J., *Rectal compliance in the assessment of patients with fecal incontinence*. Dis Colon Rectum, 1990. **33**(8): p. 650-3.
79. Rasmussen, O.O., Ronholt, C., Alstrup, N., and Christiansen, J., *Anorectal pressure gradient and rectal compliance in fecal incontinence*. Int J Colorectal Dis, 1998. **13**(4): p. 157-9.
80. Regueiro, M.D., *Diagnosis and treatment of ulcerative proctitis*. J Clin Gastroenterol, 2004. **38**(9): p. 733-40.
81. Reimund, J.M., Dumont, S., Muller, C.D., Kenney, J.S., Keding, M., Baumann, R., Poindron, P., and Duclos, B., *In vitro effects of oxpentifylline on inflammatory cytokine release in patients with inflammatory bowel disease*. Gut, 1997. **40**(4): p. 475-80.
82. Rief, W., Birbaumer, N (Hrsg.) . 2.Auflage, 2006. Stuttgart: , ed. *Biofeedback-Therapie. Grundlagen, Indikation und praktisches Vorgehen*. 2006, Schattauer Verlag: Stuttgart. 1-6.
83. Rieger, N.A., Sweeney, J.L., Hoffmann, D.C., Young, J.F., and Hunter, A., *Investigation of fecal incontinence with endoanal ultrasound*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(8): p. 860-4.
84. Roach, M., 3rd, Hanks, G., Thames, H., Jr., Schellhammer, P., Shipley, W.U., Sokol, G.H., and Sandler, H., *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(4): p. 965-74.
85. Rockwood, T.H., Church, J.M., Fleshman, J.W., Kane, R.L., Mavrantonis, C., Thorson, A.G., Wexner, S.D., Bliss, D., and Lowry, A.C., *Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(1): p. 9-16; discussion 16-7.
86. Roig, J.V., Villoslada, C., Lledo, S., Solana, A., Buch, E., Alos, R., and Hinojosa, J., *Prevalence of pudendal neuropathy in fecal incontinence. Results of a prospective study*. Dis Colon Rectum, 1995. **38**(9): p. 952-8.
87. Rudolph, R., Vande Berg, J., Schneider, J.A., Fisher, J.C., and Poolman, W.L., *Slowed growth of cultured fibroblasts from human radiation wounds*. Plast Reconstr Surg, 1988. **82**(4): p. 669-77.
88. Sailer, M., Leppert, R., Fuchs, K.H., and Thiede, A., *[Endo-anal sonography in diagnosis of fecal incontinence]*. Zentralbl Chir, 1996. **121**(8): p. 639-44.

89. Sanghani, M.V., Ching, J., Schultz, D., Cormack, R., Loffredo, M., McMahon, E., Beard, C., and D'Amico, A.V., *Impact on rectal dose from the use of a prostate immobilization and rectal localization device for patients receiving dose escalated 3D conformal radiation therapy*. Urol Oncol, 2004. **22**(3): p. 165-8.
90. Sangwan, Y.P., Collier, J.A., Barrett, R.C., Murray, J.J., Roberts, P.L., and Schoetz, D.J., Jr., *Prospective comparative study of abnormal distal rectoanal excitatory reflex, pudendal nerve terminal motor latency, and single fiber density as markers of pudendal neuropathy*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(7): p. 794-8.
91. Sangwan, Y.P., Collier, J.A., Schoetz, D.J., Jr., Murray, J.J., and Roberts, P.L., *Latency measurement of rectoanal reflexes*. Dis Colon Rectum, 1995. **38**(12): p. 1281-5.
92. Schafer, A., Enck, P., Heyer, T., Gantke, B., Frieling, T., and Lubke, H.J., *Endosonography of the anal sphincters: incontinent and continent patients and healthy controls*. Z Gastroenterol, 1994. **32**(6): p. 328-31.
93. Schwarz, R. and Hinz, A., *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.
94. Sentovich, S.M., Rivela, L.J., Blatchford, G.J., Christensen, M.A., and Thorson, A.G., *Patterns of male fecal incontinence*. Dis Colon Rectum, 1995. **38**(3): p. 281-5.
95. Shrader-Bogen, C.L., Kjellberg, J.L., McPherson, C.P., and Murray, C.L., *Quality of life and treatment outcomes: prostate carcinoma patients' perspectives after prostatectomy or radiation therapy*. Cancer, 1997. **79**(10): p. 1977-86.
96. Singh-Franco, D., Machado, C., Tuteja, S., and Zapantis, A., *Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence*. Clin Ther, 2005. **27**(5): p. 511-30.
97. Siproudhis, L., Bellissant, E., Juguet, F., Allain, H., Bretagne, J.F., and Gosselin, M., *Perception of and adaptation to rectal isobaric distension in patients with faecal incontinence*. Gut, 1999. **44**(5): p. 687-92.
98. Snooks, S.J., Henry, M.M., and Swash, M., *Anorectal incontinence and rectal prolapse: differential assessment of the innervation to puborectalis and external anal sphincter muscles*. Gut, 1985. **26**(5): p. 470-6.
99. Snooks, S.J., Henry, M.M., and Swash, M., *Faecal incontinence due to external anal sphincter division in childbirth is associated with damage to the innervation of the pelvic floor musculature: a double pathology*. Br J Obstet Gynaecol, 1985. **92**(8): p. 824-8.
100. Stanislaus, P., Seitz, M., Stadler, T., Stief, C., Staehler M., *Hormonentzugstherapie beim metastasierten Prostatakarzinom*. Krebsmedizin, 2008. **17**(1).
101. Sun, W.M., Donnelly, T.C., and Read, N.W., *Utility of a combined test of anorectal manometry, electromyography, and sensation in determining the mechanism of 'idiopathic' faecal incontinence*. Gut, 1992. **33**(6): p. 807-13.
102. Sun, W.M., Read, N.W., and Donnelly, T.C., *Impaired internal anal sphincter in a subgroup of patients with idiopathic fecal incontinence*. Gastroenterology, 1989. **97**(1): p. 130-5.

103. Sun, W.M., Read, N.W., and Miner, P.B., *Relation between rectal sensation and anal function in normal subjects and patients with faecal incontinence*. Gut, 1990. **31**(9): p. 1056-61.
104. Sun, W.M., Read, N.W., Miner, P.B., Kerrigan, D.D., and Donnelly, T.C., *The role of transient internal sphincter relaxation in faecal incontinence?* Int J Colorectal Dis, 1990. **5**(1): p. 31-6.
105. Talcott, J.A., Manola, J., Clark, J.A., Kaplan, I., Beard, C.J., Mitchell, S.P., Chen, R.C., O'Leary, M.P., Kantoff, P.W., and D'Amico, A.V., *Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy*. J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3979-86.
106. Talley, N.A., Chen, F., King, D., Jones, M., and Talley, N.J., *Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot trial*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(9): p. 1046-50.
107. Vaccaro, C.A., Cheong, D.M., Wexner, S.D., Nogueras, J.J., Salanga, V.D., Hanson, M.R., and Phillips, R.C., *Pudendal neuropathy in evacuatory disorders*. Dis Colon Rectum, 1995. **38**(2): p. 166-71.
108. Vaizey, C.J., Kamm, M.A., and Bartram, C.I., *Primary degeneration of the internal anal sphincter as a cause of passive faecal incontinence*. Lancet, 1997. **349**(9052): p. 612-5.
109. Vernava, A.M., 3rd, Longo, W.E., and Daniel, G.L., *Pudendal neuropathy and the importance of EMG evaluation of fecal incontinence*. Dis Colon Rectum, 1993. **36**(1): p. 23-7.
110. Vozenin-Brotons, M.C., Milliat, F., Sabourin, J.C., de Gouville, A.C., Francois, A., Lasser, P., Morice, P., Haie-Meder, C., Lusinchi, A., Antoun, S., Bourhis, J., Mathe, D., Girinsky, T., and Aigueperse, J., *Fibrogenic signals in patients with radiation enteritis are associated with increased connective tissue growth factor expression*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(2): p. 561-72.
111. Wachter, S., Gerstner, N., Dorner, D., Goldner, G., Colotto, A., Wambersie, A., and Potter, R., *The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(1): p. 91-100.
112. Wachter, S., Gerstner, N., Goldner, G., Potzi, R., Wambersie, A., and Potter, R., *Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma*. Radiother Oncol, 2000. **54**(1): p. 9-11.
113. Ware, J.E., Jr. and Sherbourne, C.D., *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
114. Wei, J.T., Dunn, R.L., Sandler, H.M., McLaughlin, P.W., Montie, J.E., Litwin, M.S., Nyquist, L., and Sanda, M.G., *Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(2): p. 557-66.
115. Wexner, S.D., Marchetti, F., Salanga, V.D., Corredor, C., and Jagelman, D.G., *Neurophysiologic assessment of the anal sphincters*. Dis Colon Rectum, 1991. **34**(7): p. 606-12.
116. Yeoh, E.E., Botten, R., Russo, A., McGowan, R., Fraser, R., Roos, D., Penniment, M., Borg, M., and Sun, W., *Chronic effects of therapeutic*

- irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(4): p. 915-24.
117. Yeoh, E.E., Holloway, R.H., Fraser, R.J., Botten, R.J., Di Matteo, A.C., Moore, J.W., Schoeman, M.N., and Bartholomeusz, F.D., *Anorectal dysfunction increases with time following radiation therapy for carcinoma of the prostate.* Am J Gastroenterol, 2004. **99**(2): p. 361-9.
  118. Yeoh, E.K., Holloway, R.H., Fraser, R.J., Botten, R., Di Matteo, A., Moore, J.W., Schoeman, M.N., and Bartholomeusz, D.L., *Anorectal function after three- versus two-dimensional radiation therapy for carcinoma of the prostate.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(1): p. 46-52.
  119. Yeoh, E.K., Russo, A., Botten, R., Fraser, R., Roos, D., Penniment, M., Borg, M., and Sun, W.M., *Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function.* Gut, 1998. **43**(1): p. 123-7.
  120. Zimmermann, F., Geinitz, H., and Molls, M., *[Radiotherapy of prostate carcinoma]*. Schweiz Rundsch Med Prax, 2001. **90**(38): p. 1632-40.
  121. Zimmermann, F., Gschwend, J, Molls, M., *Prostata. 2* ed. Radioonkologie Klinik, ed. M. Bamberg, Molls, M, Sack, H. Vol. 2. 2009, München: Zuckschwerdt Verlag. 1128.
  122. Zimmermann, F., Molls, M, ed. *Prostata. 1* ed. Radioonkologie, ed. M. Molls, Sack H. Vol. 2. 2004, Zuckschwerdt Verlag, : München. 692- 719.
  123. Zimmermann, F.B. and Feldmann, H.J., *Radiation proctitis. Clinical and pathological manifestations, therapy and prophylaxis of acute and late injurious effects of radiation on the rectal mucosa.* Strahlenther Onkol, 1998. **174 Suppl 3**: p. 85-9.

## **9. Anhang**

**9.1 EORTC QLQ-C30**

**9.2 EORTC QLQ-PR25**

**9.3 QoL Score nach Rockwood für rektale Inkontinenz**

**9.4 Kontinenzscore nach Jorge und Wexner, modifiziert nach Vaizey**

**9.5 Rektaler Toxizitätsscore**

**9.6 Botherscore**

**9.7 Dokumentationsbogen zur Erfassung der rektalen Kontinenz nach  
Strahlentherapie bei Prostatakarzinom**

**9.8 Dokumentationsbogen der gastroenterologischen Befunde mit  
Erhebungsbogen für Endoskopiescore nach Wachter et al.**

**9.9 Erhebungsbogen zur Beurteilung der Verträglichkeit von Trosipiumchlorid**

**9.10 Definition der Zeitangaben für Wexner- und rektalen Toxizitätsscore**



## 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 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

---

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
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 tagsüber 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:**

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
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.

---

<b>Während der letzten Woche...</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
31. Mussten Sie <b>tagsüber</b> häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie <b>nachts</b> 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 nachts 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 Harnabgang?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Schmerzen beim Wasser lassen?	1	2	3	4

---

### **Beantworten Sie diese Frage bitte nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen**

38. 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

**Während der letzten 4 Wochen...**

	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
47. Empfanden Sie die Gewichts <b>abnahme</b> als Problem?	1	2	3	4
48. Empfanden Sie die Gewichts <b>zunahme</b> 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

## QoL Score nach Rockwood für rektale Inkontinenz

1.) Wie schätzen Sie im Allgemeinen Ihre Gesundheit ein?

- 1        exzellent  
 2        sehr gut  
 3        gut  
 4        mäßig  
 5        schlecht

2.) Geben Sie für jede der Aussagen an, wie häufig sie aufgrund der Stuhlinkontinenz zutrifft. (Wenn Ihre Besorgnis einen anderen Grund als die Stuhlinkontinenz hat, dann kreuzen Sie „trifft nicht zu“ an.)

<b>Aufgrund der Stuhlinkontinenz...</b>	meistens	manchmal	selten	nie	trifft nicht zu
a. habe ich Angst auszugehen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
b. vermeide ich es, Freunde zu besuchen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
c. vermeide ich es, auswärts zu übernachten	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
d. ist es schwierig für mich z.B. ins Kino, Theater oder die Kirche zu gehen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
e. reduziere ich meine Nahrungsaufnahme, wenn ich vor habe aus dem Haus zu gehen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
f. wenn ich nicht zu Hause bin, versuche ich, mich in der Nähe einer Toilette aufzuhalten	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
g. ist es wichtig für mich, meinen Tagesablauf nach meinen Stuhlgewohnheiten zu planen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
h. vermeide ich es, zu reisen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
i. habe ich Sorge, nicht rechtzeitig eine Toilette zu erreichen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
j. habe ich das Gefühl keine Kontrolle über meine Darmfunktion zu haben	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
k. kann ich mein Stuhl drang nicht lange genug unterdrücken, um eine Toilette zu erreichen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
l. verliere ich Stuhl, ohne es zu bemerken	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
m. versuche ich, mich nahe einer Toilette aufzuhalten, um „Unfälle“ (ungewollten Stuhlabgang) zu vermeiden	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>

3.) Geben Sie an inwieweit Sie wegen unfreiwilligen Stuhlabgangs mit jeder der folgenden Aussagen zustimmen. (Wenn Ihre Besorgnis einen anderen Grund als unfreiwilliger Stuhlabgang hat, dann kreuzen Sie „trifft nicht zu“ an.)

	<b>Wegen unfreiwilligen Stuhlabgangs...</b>	trifft genau zu	trifft zum Teil zu	stimmt eher nicht	stimmt überhaupt nicht	trifft nicht zu
a.	schäme ich mich	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
b.	kann ich viele Dinge nicht tun, die ich gerne tun möchte	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
c.	habe ich Angst vor „Unfällen“ (ungewollten Stuhlabgang)	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
d.	fühle ich mich deprimiert	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
e.	mache ich mir Sorgen, dass andere meine Inkontinenz riechen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
f.	fühle ich mich nicht gesund	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
g.	genieße ich das Leben weniger	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
h.	habe ich weniger Geschlechtsverkehr als ich gerne möchte	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
i.	fühle ich mich anders als andere Menschen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
j.	denke ich immer an die Möglichkeit eines „Unfalls“ (ungewollten Stuhlabgang)	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
k.	habe ich Angst vor Geschlechtsverkehr	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
l.	vermeide ich es, mit Flugzeug oder Zug zu reisen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
m.	vermeide ich es auswärts Essen zu gehen	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
n.	halte ich zuerst Ausschau nach einer Toilette, wenn ich an einem unbekanntem Ort bin	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>

4.) Haben Sie sich im letzten Monat derartig traurig, entmutigt, hoffnungslos gefühlt oder hatten Sie so viele Probleme, dass Sie sich fragten, ob alles überhaupt der Mühe wert ist?

- 1  sehr – bis zu dem Punkt aufgeben zu wollen
- 2  häufig habe ich mich so gefühlt
- 3  immer mal wieder habe ich mich so gefühlt
- 4  manchmal - genügend um mich zu belasten
- 5  selten habe ich mich so gefühlt
- 6  überhaupt nicht

## Kontinenzscore nach Jorge und Wexner, modifiziert nach Vaizey

Im letzten Monat: Score \_\_\_\_\_

	Frequenz				
	nie	selten	gelegentlich	öfters	immer
Inkontinenz für					
festen Stuhl	0	1	2	3	4
flüssigen Stuhl	0	1	2	3	4
Luft/Flatus	0	1	2	3	4
Änderung des Lebensstils	0	1	2	3	4
				<b>Nein</b>	<b>Ja</b>
Tragen einer Vorlage				0	2
Medikamenteneinnahme				0	2
Verzögerung der Defäkation mindestens 15 min möglich				4	0

**nie:** 0x; **selten:** weniger als 1 x/Monat; **gelegentlich:** 1x/Monat oder mehr bis weniger als 1x/Woche; **öfters:** 1x/Woche oder mehr bis weniger als 1x täglich; **immer:** 1x/Tag oder öfter

## Rektaler Toxizitätsscore

Im letzten Monat: Score \_\_\_\_\_

	Frequenz				
	Nie	selten	gelegentlich	öfters	immer
Blut im Stuhl	0	1	2	3	4
Schleim im Stuhl	0	1	2	3	4
Schmerzen beim Stuhlgang	0	1	2	3	4
Schmerzhafte Bauchkrämpfe	0	1	2	3	4
Blähungen	0	1	2	3	4
Durchfall	0	1	2	3	4
Stuhl-Drang	0	1	2	3	4
Medikation zur Stuhlregulierung	0	1	2	3	4

**nie:** 0x; **selten:** weniger als 1 x/Monat; **gelegentlich:** 1x/Monat oder mehr bis weniger als 1x/Woche; **öfters:** 1x/Woche oder mehr bis weniger als 1x täglich; **immer:** 1x/Tag oder öfter

### Bother Score (Bezug: letzter Monat)

Wie sehr waren Sie durch Veränderungen der Stuhlgewohnheiten beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Welche Beschwerden beeinträchtigten Sie am meisten? \_\_\_\_\_

Wie sehr waren Sie durch Blutabgänge aus dem Enddarm beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Wie sehr waren Sie durch **Stuhlinkontinenz** beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Wie sehr waren Sie durch Beschwerden beim Wasserlassen beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Welche Beschwerden beeinträchtigten Sie am meisten? \_\_\_\_\_

Wie sehr waren Sie durch **Harninkontinenz** beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Wie sehr waren Sie durch Einschränkungen der sexuellen Aktivität beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Wie sehr machte Ihnen die Behandlung oder die Nebenwirkungen zu schaffen?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Was machte Ihnen am meisten zu schaffen? \_\_\_\_\_



## Teil 2 – Rektale Symptomatik / Kontinenz

Stuhlfrequenz tags \_\_\_\_\_ nachts \_\_\_\_\_

Bestehende rektale Symptome nach Strahlentherapie:

---

---

Lösen bestimmte Speisen rektale Inkontinenz aus?            nein            ja

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

---

\_\_\_\_\_ Nur Verschlechterung

Bestand die Symptomatik schon vor RT?

nein            ja            ja, aber verschlechtert

Lösen bestimmte Speisen eine rektale Blutung aus?            nein            ja

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

---

\_\_\_\_\_ Nur Verschlechterung

Bestand die Symptomatik schon vor RT?

nein            ja            ja, aber verschlechtert

Lösen bestimmte Speisen Diarrhö aus?            nein            ja

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

---

\_\_\_\_\_ Nur Verschlechterung

Bestand die Symptomatik schon vor RT?

nein            ja            ja, aber verschlechtert

Lösen bestimmte Speisen andere rektale Symptome aus?            nein            ja

Wenn ja, welche Symptome? \_\_\_\_\_

Wenn ja, welche Speisen? \_\_\_\_\_

---

\_\_\_\_\_ Nur Verschlechterung

Bestand die Symptomatik schon vor RT?

nein            ja            ja, aber verschlechtert

Wird eine Therapie rektaler Symptome nach RT durchgeführt?    nein    ja

Welche?: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ von: \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_

Laser/Beamerbehandlung    nein    ja    am: \_\_\_\_\_ Anzahl: \_\_\_\_\_

Therapie einer Stuhlinkontinenz?    nein    ja

Welche?: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ von: \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente gegen Durchfall (z.B. Imodium)?    nein    ja

Inkontinenz nach Parks: I (nur Wind)            II (flüssig/breiig)            III (fester Stuhl)

Können Sie zwischen Gasen und flüssigem/festem Stuhl unterscheiden?

Nie            selten            gelegentlich            öfters            immer \*

Geht beim Wasserlassen unfreiwillig Stuhl ab?

Nie            selten            gelegentlich            öfters            immer \*

Wie lange haben Sie Zeit, um bei Stuhldrang die Toilette zu erreichen?

> 15 Min.            5 – 15 Min.            1 – 5 Min.            30 s – 1 Min.            < 30 s

Müssen Sie nachts aufstehen, um Stuhlgang zu lassen?

Nie            selten            gelegentlich            öfters            immer (tgl.) \*

Seit wann besteht die rektale Inkontinenz? \_\_\_\_\_

Besteht Inkontinenz nur für Schleim?    nein    ja

Hatten Sie schon vor Bestrahlung eine Stuhlinkontinenz?    nein    ja

Wenn ja, hat sie sich durch die Strahlentherapie verschlechtert?

Nein            nur gering            mäßig            stark            sehr stark

Anzahl der Inkontinenzepisoden in den letzten 7 Tagen \_\_\_\_\_

\* Definiert wie bei Wexner-Score

\*

\*

Stuhlkonsistenz:    hart            klumpig            geformt            breiig            wässrig  
Besteht der Wunsch nach Therapie der Stuhlinkontinenz?            ja    nein

Therapie einer Harninkontinenz?    nein    ja            Welche?: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ von: \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_

**Teil 3 – Begleiterkrankungen:**

Diabetes mellitus	nein	ja	;	Sklerodermie	nein	ja
Dermatomyositis	nein	ja	;	multiple Sklerose	nein	ja
Hämorrhoidal-OP	nein	ja	;	wann: _____		
Fissur-/Fistel-OP	nein	ja	;	wann: _____		
M. Crohn	nein	ja	;	Colitis ulcerosa	nein	ja
AV-Block II./III.Grades	nein	ja	➡	Kontraindikation für Trosipium!!!		
Glaukom	nein	ja	➡	Kontraindikation für Trosipium!!!		
Abd. OP	nein	ja	;	wann: _____		

Welche: \_\_\_\_\_

Chron. Obstipation            nein            ja

Ist eine Lactose-/Fructose-/Sorbitolintoleranz bekannt            nein            ja

Andere \_\_\_\_\_ ;

Andere \_\_\_\_\_ ;

Gastrointestinaler Tumor    nein            ja            Art: \_\_\_\_\_

Stadium: \_\_\_\_\_            Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Behandlung: \_\_\_\_\_

Raucher    nein            ja            Menge: \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_

Geraucht bis: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_

Anzahl der Tassen Kaffee/Tag: \_\_\_\_\_

Einnahme von/Therapie mit:

Anticholinergikum	nein	ja	Spasmolytikum	nein	ja
Kalziumantagonist	nein	ja	Nitrat	nein	ja
Alpha Blocker	nein	ja	Benzodiazepin	nein	ja
Loperamid	nein	ja	Zytostatika	nein	ja
Amitriptylin	nein	ja	Laxantien	nein	ja

**Medikation der letzten 6 Monate (Präparat und Dosierung):**

---



---



---



---

## Dokumentationsbogen der gastroenterologischen Befunde

### 1) Inspektion

Stuhlverschmierung      nein      ja      Ausmaß \_\_\_\_\_

### 2) Prokto-/Rektoskopie

Hämorrhoiden      nein      ja      Grad \_\_\_\_\_

Polypen      nein      ja      Höhe \_\_\_\_\_

Schleimhautveränderungen: Siehe Wiener Score

### 3) Rektummanometrie

Ruhedruck      \_\_\_\_\_ (mm Hg)

Zwickdruck      \_\_\_\_\_ (mm Hg)

Perzeptionsschwelle      \_\_\_\_\_ (ml)

Drangschwelle      \_\_\_\_\_ (ml)

Rektoanaler Reflex vorhanden?      nein      ja      fraglich

### 4) EMG

pathologisch      nein      ja      Auffälligkeiten: \_\_\_\_\_

### 5) Endosonografie:

Äußerer Sphinkter pathologisch      nein      ja

Auffälligkeiten: \_\_\_\_\_

Innerer Sphinkter pathologisch      nein      ja

Auffälligkeiten: \_\_\_\_\_

Internus-Fibrose      nein      ja

Infiltration in die Sphinkteren?      nein      ja

Dicke der Rektumwand \_\_\_\_\_ cm

6) Pathophysiologische Ursache der Stuhlinkontinenz

Gestörte Compliance	nein	ja	
Sphinkter externus Schaden	nein	ja	
Sphinkter internus Schaden	nein	ja	
Nervale Schädigung	nein	ja	
Anderes	_____		

7) Empfohlene Therapie

Hygienische Maßnahmen nein ja Art \_\_\_\_\_

---

---

---

Umstellung der Diät nein ja Art \_\_\_\_\_

---

---

---

Trospiumchlorid nein ja Dosierung \_\_\_\_\_

Loperamid nein ja Dosierung \_\_\_\_\_

Amitriptylin nein ja Dosierung \_\_\_\_\_

Clonidin nein ja Dosierung \_\_\_\_\_

Beckenbodengymnastik nein ja

Biofeedback nein ja

Sacrale Nervenstimulation nein ja

OP nein ja

Art \_\_\_\_\_

Anderes \_\_\_\_\_

---

---

## Wiener Score

Einteilung des Rektums in 4 Abschnitte: anorektaler Übergang 0-4 cm ab ano, distales Rektum 4-8 cm ab ano (unterhalb der Prostata), mittleres Rektum 8-12 cm ab ano (in Höhe der Prostata), proximales Rektum mehr als 12cm ab ano (oberhalb der Prostata)

<b>Schleimhaut- schwellung</b>	<b>Teleangiektasie</b>	<b>Ulzera</b>	<b>Striktur</b>	<b>Nekrose</b>	<b>Score</b>
Fokale Rötung + Ödem	keine	Nein	Nein	Nein	<b>0</b>
diffuse nicht konfluierende Rötung + Ödem	einzelne	Nein	Nein	Nein	<b>1</b>
Diffuse konfluierende Rötung + Ödem	Multipel, nicht konfluierend	Nein	Nein	Nein	<b>2</b>
#Ja	Multipel, konfluierend	oberflächlich < 1cm <sup>2</sup>	Nein	Nein	<b>3</b>
Ja	Ja	oberflächlich > 1cm <sup>2</sup>	>2/3 des Durchmessers	Nein	<b>4</b>
Ja	Ja	tiefes Ulcus, Fistel, Perforation	< 2/3 des Durchmessers	Ja	<b>5</b>

	<b>Ano-rektaler Übergang Score/Ja/Nein</b>	<b>Unteres Drittel Score/Ja/Nein</b>	<b>Mittleres Drittel Score/Ja/Nein</b>	<b>Oberes Drittel Score/Ja/Nein</b>	<b>Rektum gesamt</b>
<b>Schleimhaut- schwellung</b>					
<b>Teleangiiek- tasie</b>					
<b>Ulzera</b>					
<b>Striktur</b>					
<b>Nekrose</b>					

<b>Gesamtscore</b>	
--------------------	--

Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_

## Beurteilung der Verträglichkeit von Trosipiumchlorid

Mundtrockenheit	nein	ja	Schweregrad ____
Appetitlosigkeit	nein	ja	Schweregrad ____
Übelkeit	nein	ja	Schweregrad ____
Verstopfung	nein	ja	Schweregrad ____
Erbrechen	nein	ja	Schweregrad ____
Akkommodationsstörungen	nein	ja	Schweregrad ____
Schweißdrüsensekretion reduziert	nein	ja	Schweregrad ____
Rötungen der Haut	nein	ja	Schweregrad ____
Wärmestau	nein	ja	Schweregrad ____
Miktionsbeschwerden	nein	ja	Schweregrad ____
zentralnervösen Störungen	nein	ja	Schweregrad ____

---

Abbruch wegen Nebenwirkungen	nein	ja
------------------------------	------	----

Einteilung des Schweregrads nach WHO-Kriterien

0 = keine

1 = leicht

2 = mittel

3 = interventionsbedürftig

4 = lebensbedrohlich

### Definition der Zeitangaben für Wexner- und Toxizitätsscore

<u>nie</u>	<u>nie</u>
selten	weniger als einmal im Monat
gelegentlich	einmal im Monat bis weniger als einmal pro Woche
öfters	einmal pro Woche bis weniger als einmal täglich
immer	mindestens einmal täglich