

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar  
(Direktor der Klinik: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)**

## **Anforderungen an eine klinische Datenbank beim Harnblasenkarzinom: Datenbanktheorie und Auswahl der Parameter**

**Heike Ulla Schönwälder**

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. K. Herkommer
2. Univ.-Prof. Dr. K. A. Kuhn

Die Dissertation wurde am 13.04.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.10.2011 angenommen.



*Für meine Familie*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Fragestellung . . . . .	10
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1. Datenbanktheorie . . . . .	12
2.1.1. Einleitung in die DB- Theorie . . . . .	12
2.1.2. Komponenten eines Datenbanksystems . . . . .	13
2.1.3. Eigenschaften eines DBMS . . . . .	19
2.1.4. Verschiedene Formen von Datenbanksystemen . . . . .	26
2.1.5. Erstellung einer DB mit Hilfe des Entity-Relationship-Modells . . . . .	34
2.1.6. Die medizinische Datenbank . . . . .	36
2.2. Harnblasenkarzinom . . . . .	37
2.2.1. Pathologie . . . . .	37
2.2.2. Histopathologische Klassifikation . . . . .	39
2.2.3. Genetisches Entstehungsmodell . . . . .	43
2.2.4. Klinische Einteilung . . . . .	44
2.2.5. Diagnostik . . . . .	46
2.2.6. Therapie . . . . .	47
2.2.7. Lebensqualität nach Blasenresektion . . . . .	51
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>54</b>
3.1. Anamnese . . . . .	55
3.2. Labor . . . . .	59
3.3. Zystoskopie . . . . .	60
3.4. Urin . . . . .	61
3.5. TUR-B/ Nachresektion . . . . .	61
3.6. Histologie . . . . .	62
3.7. Staging . . . . .	63

3.8. Operativ . . . . .	64
3.9. Nichtoperative Therapien . . . . .	65
3.10. Postoperativ . . . . .	66
3.11. Follow-up . . . . .	67
3.12. Sterbedaten . . . . .	67
<b>4. Diskussion</b>	<b>68</b>
4.1. Nutzen und Zielsetzung der Datenbank . . . . .	68
4.2. Diskussion der Risikofaktoren . . . . .	71
4.2.1. Rauchen . . . . .	72
4.2.2. Noxen am Arbeitsplatz . . . . .	76
4.2.3. Gebrauch von Schmerzmitteln . . . . .	79
4.2.4. Cyclophosphamid und Chlornaphazin . . . . .	81
4.2.5. Haarfärbemittel . . . . .	82
4.2.6. Familiäre Prädisposition . . . . .	84
4.2.7. Ernährungsfaktoren . . . . .	84
4.2.8. Bestrahlung des Beckens . . . . .	89
4.2.9. Schistosomiasis und andere Infektionen des Harntraktes . . . . .	90
4.2.10. Balkannephropathie . . . . .	92
4.3. Diskussion der Diagnostik . . . . .	93
4.3.1. Fluoreszenz-Zystoskopie . . . . .	93
4.3.2. Urinmarker . . . . .	95
4.4. Diskussion der Therapie . . . . .	103
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>110</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>112</b>
<b>A. Anhang: Schema ERM für das Harnblasenkarzinom</b>	<b>147</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>155</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.	Datenbank Schema . . . . .	14
2.	Definitionen der Begriffe anhand Karteikarten . . . . .	15
3.	Drei-Ebenen-Architektur . . . . .	19
4.	1:n-Beziehung der Daten . . . . .	28
5.	netzwerkartiges DB-Modell: n:m-Beziehung . . . . .	28
6.	Das relationale DB-Modell: Organisation der Daten in Tabellen . . . . .	29
7.	Eindeutige Identifizierung durch den Schlüssel . . . . .	30
8.	Beispiel einer Datenbank-Anfrage mit SQL . . . . .	32
9.	Erstellung eines Entity-Relationship-Modells . . . . .	35
10.	Stark vereinfachtes Entity-Relationship-Modell . . . . .	36
11.	Tumorausdehnung nach T-Stadium . . . . .	39
12.	Wichtige genetische und epigenetische Defekte . . . . .	43
13.	Benutzeroberfläche unserer Datenbank . . . . .	55
A.	Entwurf des ERM für das Harnblasenkarzinom . . . . .	148

# Tabellenverzeichnis

1.	Beschreibung des Primärtumors durch die T-Kategorie . . . . .	40
2.	N-Kategorie zur Beteiligung regionärer Lymphknoten . . . . .	40
3.	Beschreibung der Fernmetastasen in der M-Kategorie . . . . .	40
4.	R-Klassifikation zur Beschreibung des Resektionsausmaß . . . . .	41
5.	Tumor-Grading nach WHO, 1973 . . . . .	41
6.	Verändertes Tumor-Grading nach WHO, 2004 . . . . .	42
7.	Risikostratifizierung anhand von Merkmalen des Primärtumors . . . . .	45
8.	Mögliche Komplikationen nach radikaler Zystektomie . . . . .	66
9.	Gruppeneinteilung potentieller Karzinogene der IARC . . . . .	72



# Verzeichnis der Abkürzungen

## Medizinische Abkürzungen

Abk.	Bezeichnung
BCA	Blasenkarzinom
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and nutrition
IARC	International Agency for Research on Cancer
MIBC	muskelinvasives Blasenkarzinom
NMIBC	nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom
OR	OddsRatio
RC	radikale Zystektomie
TUR	transurethrale Resektion
UICC	Union internationale contre le cancer
WCRF	World Cancer Research Fund International
WHO	World Health Organisation

## Informatische Abkürzungen und Definitionen

Abk.	Bezeichnung /Definition
Attribut	Spalte einer Relation, Datenfeld, ein Wert
Datendatei	alle Karteikarten eines Kastens, Gesamtzahl der Datensätze einer Einheit
Datenfeld	jede einzelne Eintragung eines Datensatzes, entspricht den einzelnen Angaben auf einer Karteikarte
Datenmodell	legt die Beziehungen zwischen den Daten fest ( <i>hierarchisch, netzwerkartig, relational</i> )
Datensatz	alle Angaben einer Karteikarte, Gesamtzahl der Datenfelder einer Einheit
Datentyp	definiert die Eigenschaften der Daten, die angegeben werden können: <i>alphanumerisch, numerisch</i> usw.
DB	Datenbank, Menge der zu verwaltenden Daten
DBMS	Data Base Management System, Datenbankverwaltungssystem, Programm zur Verwaltung, Kontrolle und Manipulation der Daten
DBS	Datenbanksystem
<i>field</i> (engl.)	Datenfeld
mengenorientiert	mit nur einer Anweisung kann mehr als ein Tupel verändert, gelöscht oder eingefügt werden
RDBMS	relationales Datenbankmanagementsystem
<i>record</i> (engl.)	Datensatz
Relation	Tabelle mit Reihen und Spalten
Spalte	Reihe von oder besser: mehrere Werte
Tupel	Zeile einer Relation

# 1. Einleitung

Die Menge der Daten, die in der Medizin anfallen, benötigt eine schnelle effiziente Art der Verwaltung in elektronischer Form. Eine der Aufgaben der elektronischen Datenverarbeitung in Krankenhäusern ist die Unterstützung der täglichen klinischen Arbeit, daneben werden vor allem an der Universität klinik-interne Datenbanken verwendet. Ihr Zweck besteht neben der Digitalisierung der Krankengeschichten darin, in Zukunft auf Basis der dokumentierten Parameter relevante klinische, qualitätssichernde und ökonomische Fragestellungen wissenschaftlich untersuchen zu können.

In der Urologischen Abteilung der Universitätsklinik rechts der Isar der TU München wird seit einiger Zeit daran gearbeitet, für die verschiedenen im Urogenitaltrakt auftretenden Karzinome klinische Datenbanken zu entwickeln.

Da jede Karzinom-Art eine andere Entwicklungsgeschichte mit eigenen Risikofaktoren, Symptomen und Therapieformen aufweist, muß in der entsprechenden Datenbank die Auswahl der Parameter spezifisch und sinnvoll für die jeweilige Krankheit erfolgen, ohne redundante oder nicht zutreffende Informationen zu enthalten.

Über den krankheitsspezifischen Teil hinausgehend beinhaltet die Datenbank Angaben, die für ökonomische und im Bereich des Qualitätsmanagement liegende Fragen eine Rolle spielen.

Um die Daten für jede Krankheit schnell analysieren zu können, besteht die Notwendigkeit einer sinnvoll durchdachten Datenbank mit Parametern, die auf dem aktuellen Stand des Wissens beruhen und bei neuen Entwicklungen aktualisiert werden können.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Erstellung einer klinischen Datenbank für Patienten mit einem Karzinom der Harnblase.

Sie ist in drei Teile eingeteilt:

- **Datenbanktheorie** allgemein und speziell auf die Medizin bezogen
- **das Harnblasenkarzinom**, seine Risikofaktoren, Erscheinungsformen, Diagnostiktechniken, Behandlung und Nachsorge
- **die klinische Datenbank bei Harnblasenkarzinom** als Fusion beider Teile

Allen Datenbanken gemeinsam ist, dass sie überall dort, wo in großen Mengen Daten anfallen, auf dauerhafte, effiziente und widerspruchsfreie Art und Weise Informationen verarbeiten sollen. Der weitere Aufbau richtet sich nach den Anforderungen, die die Datenbank erfüllen soll. Das im Volksmund *Datenbank* genannte Datenbanksystem bildet den Rahmen für die Gesamtheit kleinerer Informationseinheiten, die eigentliche Datenbank, und das dazugehörige Datenbankmanagementsystem (DBMS) als Verwaltungssoftware. Die Daten der Datenbank tauchen in Form unterschiedlicher Datentypen auf, beispielsweise alphanumerische, numerische oder Bild-Daten. Sie werden für den Anwender unsichtbar auf einem Speichermedium abgelegt und nach einer bestimmten Hierarchie organisiert. Der Zugriff auf sie kann nur über die Verwaltungssoftware, das DBMS, erfolgen. Dies dient der Sicherung der Widerspruchsfreiheit (Konsistenz).

Das Datenbankmanagementsystem (DBMS) ist für die effiziente Verarbeitung und Strukturierung sowie für raschen, konsistenten Import und Export der Daten verantwortlich und muss entsprechend eine Vielzahl von Eigenschaften besitzen. Die effiziente Verarbeitung wird durch Datenspeicherung und -sicherung, Zugriffskontrolle und Datensicherheit ermöglicht. Ferner sind für die Datenverarbeitung die Verwaltung der Metadaten und Anwendungsunterstützung wichtig. Ersteres bedeutet, dass die Daten mit zusätzlichen Informationen versehen werden, die beispielsweise über ihre Erzeugungszeit, Zugriffsrechte und Eigenschaften Auskunft geben. Letzteres beschreibt einen Typus von Befehlen innerhalb der Software, die nach dem Auslösen einer bestimmten Aktion weitere automatisierte Vorgänge in Gang setzen und so die Arbeit mit der Datenbank vereinfachen. Der reibungslose Import und Export setzt verschiedene *views* (Benutzersichten), Mehrbenutzerfähigkeit, einfache Datenbanksprachen und Anfrageoptimierung voraus. Alle diese Eigenschaften dienen der stringenten Abwicklung von Transaktionen mit Wahrung der Datenkonsistenz. Die

Strukturierung der Daten erfolgt anhand des in das Datenbankmanagementsystem implementierten Datenbankmodells (DBM). Es legt die Beziehungen zwischen den Daten fest, die möglichst naturgetreu die reellen Beziehungen zwischen den Objekten in der Umwelt abbilden sollen. Die wichtigsten Datenbankmodelle sind das hierarchische, das netzwerkartige, das relationale und als Mischform das objektrelationale DBM. Die letzteren beiden werden heutzutage am häufigsten verwendet. Angesichts der vielfältigen geforderten Fähigkeiten stellt das Datenbankmanagementsystem eine entsprechend komplex aufgebaute Software aus drei verschiedenen Ebenen (3-Ebenen-Architektur) dar.

Die Umsetzung von der reinen Datensammlung in eine organisierte Datenbank findet mit Hilfe der Informationsmodellierung in drei Schritten statt. Der erste Schritt, die Datenanalyse, muss besonders sorgfältig durchgeführt werden, da sich Fehler in dieser Prozessphase später potenzieren. Sie umfasst die exakte Definition des Ausschnitts aus der realen Welt, der abgebildet werden soll, und die genaue Dokumentation der Informationsanforderungen und der notwendigen Datenverarbeitungsvorgänge. Der sich anschließende zweite Schritt wird auch konzeptueller Entwurf genannt. Er legt auf der anwendungsorientierten Ebene die Informationsstruktur fest, die auf Basis der Informationsstrukturen der realen Welt auf abstrakte Weise dargestellt wird. Das am meisten verwendete Hilfsmittel hierfür ist das Gegenstand-Beziehungs-Modell (Entity-Relationship-Modell, ER-Modell). Es ist noch unabhängig vom später verwendeten Datenbankmodell. Im dritten Schritt findet die Implementierung des Gegenstand-Beziehungs-Modells in eines der Datenbankmodelle statt, im Falle der vorliegenden Datenbank in das relationale DBM. Entsprechend wird das Gegenstand-Beziehungs-Modells in die für relationale Datenbankmodelle typische Darstellungsform mit Tabellen, Tupeln und Attributen umgewandelt.

Das Harnblasenkarzinom (BCA) ist **epidemiologisch** nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste maligne Tumor im Urogenitalsystem und der häufigste maligne Tumor im Harntrakt [140]. Seine Inzidenz steigt ab dem 40. Lebensjahr proportional mit dem Alter an und zeigt einen Gipfel um das 70. Lebensjahr. Nach der Häufigkeitsverteilung steht es bei Männern nach Lungen-, Prostata- und Kolonkarzinom an vierter Stelle, entsprechend 8,6% aller Krebsneuerkrankungen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren. Bei Frauen ist es für 3,5% der Neuerkrankungen an Krebs verantwortlich und findet sich an sechsthäufigster Stelle. Im Durchschnitt erkranken Frauen mit 73 Jahren.

In Deutschland ist die Inzidenz steigend und liegt für Frauen bei 16,9/ 100.000 und für Männer bei 46,8/ 100.000. Dementsprechend erkranken hierzulande jedes Jahr 25.950 Personen neu an einem Blasenkarzinom (RKI 2006), in den USA 70.980 [140]. Männer sind etwa drei Mal häufiger betroffen als Frauen. Der Geschlechterunterschied wächst mit steigendem Alter [114, S. 202].

Auch im Ausland erkranken fast immer mehr Männer als Frauen neu an Blasenkrebs (England 3,6:1, Japan 2:1, USA 1,6:1). Eine Ausnahme davon stellen die neuseeländischen Maori dar, bei denen aus unbekanntem Gründen häufiger Frauen betroffen sind.

Zwischen den europäischen Ländern gibt es für beide Geschlechter zusammen erhebliche Unterschiede in der Inzidenz. Bei einem Anstieg um 50% zwischen 1939 und 1971 [114, S. 202] ist sie in industrialisierten Gebieten höher als in ländlichen Bereichen. So gibt es am wenigsten neue Fälle in Lettland und Slowenien [145, S. 63]. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Stadien liegt für Männer bei 78% und für Frauen bei 72%. Die Prognose wird erheblich von der histologischen Wachstumsform beeinflusst. Die Mehrzahl der Tumoren gilt bei gut differenzierter, papillärer und nicht-muskelinvasiver Wachstumsform als genetisch stabil. Davon unterschieden wird eine kleinere Gruppe schlecht differenzierter invasiv wachsender Tumore mit deutlich schlechterer Prognose. Zu dieser Gruppe wird auch das Carcinoma in situ gerechnet. Beiden Formen werden unterschiedliche Entstehungspfade zugrundegelegt (s.u.).

3,5% aller Todesfälle werden durch das Harnblasenkarzinom verursacht. Die Mortalität zwischen den Industrieländern variiert mit Werten von 3 bis 8,5% stark [145, S. 63]. In Deutschland beträgt sie bei Frauen 4,8 und bei Männern 8,5 pro 100.000 (RKI 2006). In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass in Deutschland jedes Jahr etwa 5.000 Personen an einem Blasenkarzinom versterben. Bei Männern sind seit 10 Jahren die Mortalitätsraten sinkend [145, S. 63]. Ein Patient mit Blasenkarzinom verliert durchschnittlich drei Jahre an Lebenserwartung [145, S. 63f.]. Das Risiko, an Harnblasenkrebs zu erkranken, ist deutlich durch die ethnische Zugehörigkeit, die Herkunft und geographische Einflüsse bestimmt. Weiße Amerikaner erkranken doppelt so häufig wie schwarze und in einigen asiatischen Ländern wie Japan, Indien oder China tritt die Krankheit nur sehr selten auf [145, S. 63].

**Ätiologisch** spielt familiäre Vererbung beim BCA nur eine untergeordnete Rolle. Neben vielen Krankheitsfällen unbekannter Ursache [145, S. 64] gibt es verschiedene, teils schon lange bekannte Risikofaktoren.

Der größte *bestätigte* Risikofaktor ist das Rauchen [371]. Etwa ein Drittel der Bla-

senkarzinome ist mit dem Rauchen korreliert. Unklar ist dabei die Risikosteigerung je nach Typ der Tabakprodukte und der Dauer und Art des Konsums. Industrielle Noxen stellen die zweite große Gruppe der bestätigten exogenen Karzinogene dar. Sie werden seit Mitte des 19. Jahrhunderts hinsichtlich ihrer Rolle bei der Blasenkrebsentstehung untersucht. Meist gehören sie zum Typ der aromatischen Amine. Zu diesen gehört Benzidin als ehemals weitverbreitete Grundlage für Azo-Farbstoffe, die größte Gruppe der synthetischen Farben. Aromatische Amine benötigen zur Tumorinduktion eine gewisse Expositionszeit (ca. 2 Jahre) [88] Nach einer Latenzzeit von 10 bis 40 Jahren können sie über die karzinogenen Metabolite 1-Naphthylamin und 2-Naphthylamin zu einem Karzinom führen. In Europa wurden die chemischen Berufsnoxen weitestgehend verboten. Das Ausmaß der beruflich bedingten Krebsentstehung variiert mit dem Grad der Industrialisierung. In den hochindustrialisierten Ländern ist die berufliche Exposition für bis zu einem Viertel der Blasenkarzinomfälle verantwortlich [96]. Es kann als Berufskrankheit anerkannt werden.

Weitere als *sicher* geltende Risikofaktoren sind alkylierende Zytostatika wie Cyclophosphamid, langjähriger Phenacetinabusus und chronische Entzündungen aufgrund von Pilzen, Bakterien oder Parasiten (Balkan-Nephropathie, Schistosomiasis) [139]. Urinstase und Restharnbildung beispielsweise infolge von Urolithiasis, Tragen eines Dauerkatheters oder anderen chronischen Obstruktionen von Blase und abführenden Harnwegen zählen ebenfalls dazu.

Daneben stehen weitere exogene und endogene Faktoren als krebsauslösend *im Verdacht*: Passivrauchen, der Gebrauch beziehungsweise berufliche Umgang mit bestimmten Haarfärbemitteln, die Anwendung künstlicher Süßstoffe und der Konsum von Kaffee aus gerösteten Kaffeebohnen. Alkohol scheint keine Rolle zu spielen [238].

Als *fragliche* Risikofaktoren gelten hoher Nitrit- oder Arsengehalt sowie Chlorierung des Trinkwassers.

Unklar ist momentan, inwieweit Ernährungsfaktoren und eine geringe Aufnahme von Flüssigkeit bei der Karzinogenese eine Rolle spielen oder ob der Konsum von manchen Vitaminen und Mikronährstoffen einen protektiven Effekt aufweist [237, 41].

**Histologisch** sind mehr als 90% der Harnblasenkarzinome Urothel- oder Transitionalzellkarzinome. Das Urothel kleidet die Innenräume von Nierenbecken, Urether, Blase und proximaler Urethra aus. Die Tatsache, dass die allermeisten Urothelkarzinome in der Blase zu finden sind, lässt darauf schließen, dass die prolongierte Einwirkzeit von Karzinogenen an dieser Stelle dafür verantwortlich ist [365].

Seltenere histologische Formen sind das Plattenepithelkarzinom, das in Ost-Afrika und dem Mittleren Osten oft infolge einer Bilharziose auftritt, Adenokarzinome und undifferenzierte Karzinome. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose findet sich bei etwa 75% der Patienten ein nicht-muskelinvasives, bei 20% ein muskelinvasives Karzinom und in 5% der Fälle hat es bereits metastasiert (Hautmann S. 202).

Das typische **Erstsymptom** des BCAs ist in 75% der Fälle die schmerzlose Makrohämaturie, die meist sämtliche Urinportionen eines Miktionsvorganges umfasst (totale Makrohämaturie). Zudem kann als Erstsymptom eine Dysurie auftreten. In einem Drittel der Fälle, vornehmlich bei Carcinoma in situ (CIS) oder intramural wachsenden Tumoren kann sie das einzige Symptom darstellen, wodurch es die Gefahr einer Fehlinterpretation gibt. Als Spätsymptome gelten Flankenschmerz, Anämie, Beinschwellung und andere, die auf organübergreifendes, obstruierendes Wachstum oder Metastasen hinweisen. Sie fallen möglicherweise erst innerhalb der körperlichen und der Labor-Untersuchungen auf, die am Beginn jeder **Blasentumor-Diagnostik** stehen. Die diagnostische Standard-Methode invasiver Art ist die Zystoskopie. Bei einer Hämaturie wird sie spätestens dann durchgeführt, wenn eine Entzündung bei steriler Urinkultur und fehlender Symptomatik unwahrscheinlich ist, die Hämaturie rezidivierend vorkommt oder Zweifel an der vorher gestellten Diagnose bestehen. Im Fall der Primärmanifestation eines Blasentumors wird meist einzeitig mit der Zystoskopie eine transurethrale Resektion (TUR) mit kurativer Zielsetzung durchgeführt. Die differenzierte Entnahme von verdächtigem Gewebe und von einer Biopsie am Rand des Tumors sind wichtig für die Prognose und den sicheren Nachweis einer vollständigen Tumorentfernung. Ebenfalls im Rahmen der Zystoskopie erfolgt das Gewinnen von Urin, der einer zytologischen Untersuchung unterzogen wird. Bei hoher Spezifität von 90-95% liegt die Sensitivität dieser Untersuchung bei niedrig differenzierten Tumoren bei 90%, dagegen bei hoch differenzierten unter 30%. Keiner der zahlreichen verfügbaren Urintests ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt für die klinische Routine-Anwendung empfohlen.

Gibt es in der Zystoskopie einen Verdacht auf CIS, so erfolgt zusätzlich ein Blasenmapping mit Entnahme von Biopsien an verschiedenen Stellen des Blasenurothels. Zur verbesserten Sichtbarkeit dieser Areale werden im Rahmen der Fluoreszenz-Zystoskopie als fluoreszierender Photosensitizer Hexaminolävulinsäure (HAL) und eine Blaulicht-Quelle eingesetzt. Nach der TUR legt man innerhalb einer histologischen Untersuchung T-Kategorie und Grading fest. Die N- und M-Kategorien werden bei Verdacht auf ein muskelinvasives Karzinom mit Hilfe der Ausbreitungsdiagnostik



festgelegt. Diese umfaßt bildgebende Untersuchungsverfahren wie Sonographie, Infusionsurogramm, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronenemissionstomographie und Röntgenthorax zur Beurteilung von Niere, Blase, Leber, Lunge und Retroperitoneum.

Die **Therapie**-Entscheidung hängt von der Invasivität des Tumors ab. Es werden nicht-muskelinvasive und muskelinvasive Tumore unterschieden.

Bei den **nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen** (NMIBC) findet eine stadien- und risikoadaptierte Therapie statt. Um das Risiko von Rezidivbildung und Progression zu vermindern, wird die TUR adjuvant durch intravesikale Chemo- oder Immuntherapie ergänzt. Die Therapeutika werden bis zu sechs Stunden nach TUR in die Blase instilliert (Frühinstillation). Je nach Risikoprofil des Tumors wird anschließend individuell angepasst eine Langzeittherapie (Induktions- und Erhaltungstherapie) durchgeführt.

Die verbreitetsten Präparate für die topische Chemotherapie sind Mitomycin C, Epirubicin und Doxorubicin. Eine einmalige intravesikale Chemotherapie ist bei allen NMIBC sinnvoll. Induktions- und Erhaltungstherapie erfolgen je nach Risikoprofil.

Die Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guerin (BCG) stellt beim CIS und anderen high risk-Tumoren wie dem T1G3-Tumor die Therapie der Wahl dar. Nach der Frühinstillation von BCG kann je nach Tumor über einen Zeitraum bis zu 3 Jahren eine Erhaltungstherapie erfolgen. Bei frühem Rezidiv eines T1G3-Tumors oder therapierefraktärem CIS ist eine Zystektomie indiziert. Kontraindikationen der BCG-Immuntherapie sind Immunsuppression, akute Entzündung, Hämaturie, traumatische Katheterisierung und aktive Tuberkulose.

Aktuell wird eine Vielzahl neuer Substanzen und veränderter Dosierungsschemata für die intravesikale Therapie untersucht, darunter Eoquin (Apaziquon), Vinorelbin, Suramin, Docetaxel und Gemcitabin. Zweck ist, bei gleichbleibender Effektivität die Nebenwirkungen zu reduzieren und unter den vielen verschiedenen Formen der Erhaltungstherapie für jeden Tumor-Typ die am besten geeignete zu identifizieren [288].

Die Standardtherapie des **muskelinvasiven Blasenkarzinoms** (MIBC) mit kurativer Intention ist die radikale Zystektomie (RC) [307]. Die Mortalitätsrate liegt bei 3% und die Komplikationsraten variieren innerhalb der ersten 30 Tage nach OP zwischen 25 und 57% [306]. Sowohl Männer als auch Frauen profitieren von nerverhaltenden Operationstechniken bezüglich der postoperativen Tages- und Nacht-Kontinenz und der Sexual- Funktion. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Stadien nach RC liegt bei etwa 50% [102, 101]. Bei differenzierter Betrachtung der Stadien liegt sie für pT2-

Tumore bei 66%, für pT3-Tumore bei 35% und für pT4-Tumore bei 27% [126]. Daran wird die Abhängigkeit der Prognose von Grading und Tumorstadium sowie dem Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung deutlich. Folglich führt die sorgfältige, ausgedehnte Resektion der lokalen Lymphknoten (LK) zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens [178, 150]. Die genaue Ausdehnung der Resektion und die Anzahl der zu entfernenden LK sind noch nicht definiert [304] und Gegenstand aktueller Studien, darunter der LEA-Studie [14]. Ebenfalls im experimentellen Stadium befindet sich die Detektion okkulten nodulärer Mikrometastasen durch die Anwendung von Tumormarkern wie Uroplakin II, Mucin 2 und 7 und CK 20, welche die Anwesenheit von Karzinomzellen im Gewebe nachweisen können [167, 255]. Eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie sollte laut EAU-Leitlinien bei allen muskel-invasiven Blasenkarzinomen erwogen werden, unabhängig von der Wahl der definitiven Therapie. Bei lokal fortgeschrittenem Tumor (pT3/4) oder Lymphknoten-Metastasen (N+) kann adjuvant eine Chemotherapie mittels GemCis durchgeführt werden.

Das Spektrum der verfügbaren **Harnableitungen** umfaßt kontinente und inkontinente (nasse) Formen. Zu den nassen Verfahren gehören Ileum-Conduit, Kolon-Conduit und Ureterocutaneostomie. Der Urin wird, ohne im Körper gespeichert zu werden, nach außen fortgeleitet und in einem Stoma-Beutel aufgefangen. Bei den kontinenten Formen kommen entweder der M. sphincter urethrae oder der Analsphinkter zum Einsatz oder die Konstruktion eines kontinenten Haut-Stomas zur Selbstkatheterisierung in die Bauchwand. Zu dieser Gruppe zählen die orthotopen Ersatzblasen aus Darmanteilen (Ileum-Neoblase, ileozökale Neoblase, orthotope Kolon-Ersatzblase), die Ureterosigmoideostomie sowie Ileozökal-Pouch und Mainz-Pouch II. Obwohl momentan die orthotope Ileum-Neoblase die verbreitetste Form der Harnableitung darstellt [103], kann anhand der aktuellen Literatur keine Empfehlung für eine bestimmte Form der Harnableitung oder zur Auswahl eines bestimmten zu verwendenden Darmsegmentes gemacht werden [115, 92].

**Blasenerhaltende Verfahren** mit kurativer Intention kommen bei organbegrenztem Wachstum eines MIBC nur für ein gut informiertes Patientenkollektiv mit hoher Compliance in Frage. Es wird dann ein trimodales Therapiekonzept verfolgt [192]. Dieses besteht aus TUR mit eventueller Re-TUR, gefolgt von Chemo- und Strahlentherapie. Die Selektionskriterien umfassen Unifokalität und frühes Stadium des Tumors sowie vollständige Tumorentfernung in der TUR [259, 260]. Der Therapieerfolg muß sorgfältig zystoskopisch überwacht und im Falle persistierender oder rezidivie-

render Erkrankung eine Salvage-Zystektomie durchgeführt werden [375].

Bei ausgewählten Patienten kann die Zystektomie auch palliativ sinnvoll sein, eventuell in Verbindung mit der Resektion von Solitärmetastasen.

Bei inoperablen Patienten mit organüberschreitendem BCA ist die kombinierte Radiochemotherapie angezeigt. Sie ist weniger effektiv als die Zystektomie, aber wirksamer als die alleinige Radiotherapie.

Bei einem **metastasierten BCA** wird eine Polychemotherapie nach dem MVAC- oder dem GemCis-Schema durchgeführt. Das GemCis-Schema zeichnet sich bei vergleichbaren Ansprechraten durch ein sehr viel besseres Nebenwirkungsprofil gegenüber dem MVAC-Schema aus. Daher ist es aktuell das am meisten verwendete Regime [352, 258]. Mit dem Ziel eines präoperativen Downsizing und Downstaging kann es neoadjuvant eingesetzt werden. Bei Nicht-Ansprechen des Tumors auf das GemCis-Schema kann das neue Vincaalkaloid Vinflunin verwendet werden. Es wurde 2009 als erstes Zytostatikum von der European Medicines Agency (EMA) für die **Zweitlinientherapie** des metastasierten, progredienten BCAs zugelassen, nachdem eine europäische multizentrische randomisierte Phase III-Studie eine statistisch signifikante mediane Verlängerung der Überlebenszeit festgestellt hatte [27]. Sie betrug nach Behandlung mit Vinflunin und *best supportive care* durchschnittlich 2,6 Monate mehr als nach einer reinen Supportivtherapie. Eine andere einarmige Phase II-Studie an 57 Cisplatin-vorbehandelten Patienten mit metastasiertem BCA beobachtete eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes nach Gabe von Vinflunin bei 49% der Patienten [26]. Vinflunin ist gut nierenverträglich und kann auch bei einer Kreatinin-Clearance unter 60ml/min eingesetzt werden [17]. Sehr kritisch gesehen wird die für eine palliative Zweitlinientherapie relativ hohe Toxizität.

Andere in der Erprobung befindlichen Substanzen für die perioperative Chemotherapie mit teils vielversprechenden Ergebnissen sind die Taxane und Permetrexed, ein Folsäureantagonist [145, S.116]. Wie die anderen Chemotherapeutika wirken sie jedoch relativ unspezifisch sowohl auf Karzinom- als auch auf gesunde Zellen.

Einen neuartigen gezielteren Ansatz verfolgt die **Target-Therapie**. Hierbei werden durch verschiedene neue Substanzen und humanisierte Antikörper gezielt molekulare Signalkaskaden blockiert, welche in der Karzinomzelle zu ungehemmtem Wachstum, Umgehung der Apoptose, Angiogeneese, Infiltration und Metastasierung führen und so Tumorentwicklung und -ausbreitung fördern. Haupt-Angriffspunkt stellt die Phosphorylierungskette der Zelle dar, in der die Kinasen durch Phosphorylierung von Messenger-Molekülen die Signaltransduktion in Gang setzen. Durch Blockade der

Kinasen werden Signalübermittlung und folglich Zellproliferation und Angiogene-  
se verhindert.

Die drei Hauptgruppen der Target-Therapeutika mit jeweils einer Auswahl aktuell  
untersuchter Substanzen sind:

- Tyrosinkinase-Rezeptor-Inhibitoren: Sunitinib, Sorafenib, Lapatinib, Pazopanib
- mTOR-Inhibitoren: Temsirolimus, Everolimus
- VEGF-Antikörper: Bevacizumab, Plinitumumab

Dem aktuellen Wissensstand entsprechend scheint der Einsatz der Target-  
Therapeutika vor allem in Kombination mit den klassischen Zytostatika sinnvoll zu  
sein, weil erstere sich als Monosubstanzen in Studien als nicht ausreichend wirksam  
erwiesen haben. Die kombinierten Therapieregime führen in den altbekannten Kon-  
zentrationen jedoch zu erhöhter Toxizität. Folglich sollten zukünftig die Dosierungs-  
schemata verändert werden. Gleichzeitig wird in Zukunft auf Seite der Patienten die  
Identifizierung von molekularen Prognosefaktoren und Tumoreigenschaften von ele-  
mentarer Bedeutung sein, um trotz des schnellen Wissenszuwachses über neue Sub-  
stanzen und die sehr unterschiedlichen Response-Raten jedem Patienten die für ihn  
beste Therapie zukommen lassen zu können.

## 1.1. Fragestellung

Die Fragestellung der vorgelegten Dissertation ist die Definition der Anforderungen an  
eine klinische **Datenbank bei Harnblasenkarzinom** und die sinnvolle Auswahl ihrer  
Parameter. Die Recherche ergab, dass sich weder informatische noch medizinische  
oder medizin-informatische Fachliteratur mit dem Thema klinischer Datenbanken be-  
schäftigt hat. So stellt die hier vorgestellte klinische Datenbank die Zusammenfüh-  
rung des informatischen Abschnittes **Datenbank-Theorie** und des medizinischen Ab-  
schnittes **Das Harnblasenkarzinom** dar.

Die Auswahl der Parameter hängt von der Zielsetzung der Datenbank ab. Ihre Ziele  
umfassen Informationen zu klinischen, betriebswirtschaftlichen und gesundheitsöko-  
nomischen beziehungsweise volkswirtschaftlichen Fragen, ferner zum klinik-internen  
Qualitätsmanagement und zur Lebensqualität nach Blasenentfernung. Die Parame-  
ter zu den Teilen *Risikofaktoren*, *Diagnostik* und *Therapie* wurden anhand der aktuel-  
len Datenlage ausgewählt. Die Darstellung ihrer Auswahl findet sich im Diskussions-

Teil der Dissertation. Entsprechend tauchen dort auch Parameter auf, die letztlich aufgrund mangelnder Evidenz keinen Eingang in die Datenbank hatten. Bei noch fraglicher Datenlage oder bestätigter Evidenz wurde der jeweilige Parameter in der Datenbank berücksichtigt. Ferner enthält die Datenbank im Abschnitt *Follow-up* Fragebögen für die Erfassung der Lebensqualität mit Ileumconduit oder Ileum-Neoblase, zu welcher bisher noch keine validen wissenschaftlichen Untersuchungen existieren [91].

Unter der Überschrift *Ergebnisse* wird die Datenbank mit ihrem Aufbau und den so ausgewählten Parametern präsentiert.

Die Eingabe von Daten (Import) findet zwecks einfacher Bedienbarkeit über die einem Karteikasten ähnelnde Benutzeroberfläche statt. Sie stellt auf externer Datenbank-Ebene die vornehmlich genutzte Benutzersicht dar. In ihrem oberen Bildausschnitt finden sich die Patientenstammdaten, die gleichzeitig auf externer, sichtbarer und logischer, unsichtbarer Datenbank-Ebene die nachfolgend eingegebenen Daten eindeutig identifizieren. So wird Redundanz vermieden und die Konsistenz bewahrt. Die Benutzeroberfläche ist dem klinischen Vorgehen entsprechend in zwölf Abschnitte unterteilt, mit der Anamnese beginnend und der Nachsorge und den Sterbedaten abschließend. Durch diesen chronologischen Aufbau wird die Einarbeitung des Endanwenders vereinfacht. Jeder Abschnitt kann einzeln aufgerufen werden. Innerhalb eines Abschnittes werden die einzelnen diagnostischen und therapeutischen Schritte dokumentiert. Die Antwortmöglichkeiten werden dabei in Auswahllisten vorgegeben, um die statistische Auswertbarkeit zu gewährleisten. Mit dem gleichen Ziel sowie zur verbesserten Übersichtlichkeit stehen die jeweils häufigsten Parameter zum Ankreuzen zur Verfügung. Daneben gibt es Leerfelder zur Dokumentation nicht vorgegebener Antwortmöglichkeiten.

Bei der Dateneingabe laufen permanent auf logischer Ebene unsichtbare Plausibilitätsprüfungen mit, so dass fehlerhafte, widersprüchliche oder unzureichende Angaben ausgeschlossen werden. Insbesondere für die spätere Auswertung der Daten im Rahmen klinischer Studien ist dies elementar, um valide Studienergebnisse zu erhalten und der stichprobenartigen Korrektheitsprüfung der Daten standzuhalten.

Die später stattfindende Datenabfrage (Export) erfolgt nicht wie die Eingabe durch den Endnutzer. Das Stellen von Suchanfragen in SQL obliegt vielmehr informatisch vorgebildetem Personal. Die Nutzung des Systems und das Formulieren konkreter zu untersuchender Fragestellungen sind nicht mehr Thema dieser Arbeit.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Datenbanktheorie und die Medizinische DB

#### 2.1.1. Einleitung in die DB- Theorie

In unserer Zeit spielt die Verwaltung von und der Zugriff auf Information eine immer wichtigere Rolle. Nach Statistiken der amerikanischen *Library of Congress* verdoppelt sich alle fünf Jahre die Informationsmenge der in Büchern abgelegten Information [154, S. 17].

Die Informationen werden heute nicht mehr wie früher auf Papier abgelegt, sondern in elektronischer Form zur Verfügung gestellt. Das hat zur Folge, dass die Menge an Information unüberschaubar wird und es effizienter Werkzeuge für die Verwaltung der und Arbeit mit dieser Information bedarf. Dafür werden immer mehr Datenbankmanagementsysteme (DBMS) eingesetzt. Das Anwendungsfeld der DBMS ist riesig und umfasst Unternehmen, Kliniken, Politik, Banken, Versicherungen, Verwaltungen und viele weitere Einrichtungen und Institutionen.

Geschichtlich gilt die Erfindung der Lochkarte durch Hermann Hollerith im Jahre 1889 in den USA als Beginn der Datenbank- Entwicklung. Sie diente zur schnelleren Abwicklung einer Volkszählung in den USA.

Mitte des 20. Jahrhunderts ging die technologische Entwicklung mit der Erfindung der ersten Festplatte 1956 und der Inbetriebnahme des ersten hierarchischen DBMS 1965 zügig voran. Kurz nachdem als weiteres prärelationales DBMS das erste *netzwerkartige Datenbanksystem* angewendet wurde, veröffentlichte Edgar Codd 1970 das *Relationenmodell*. Dies war ein bedeutender Fortschritt, denn erstmals konnten innerhalb eines DBMS die logischen Informationsstrukturen von den physischen Zugriffsmechanismen getrennt werden.

Fünf Jahre später folgte die Publikation der *Drei-Ebenen-Architektur* durch das *American National Standards Institute* als Referenz für Datenbanksysteme. 1979 erschien als erstes kommerzielles relationales DBMS *Oracle* auf dem Markt, Mitte der 80er

Jahre wurde die erste standardisierte Version der Abfragesprache *SQL* veröffentlicht. Kurz darauf erschien die erste theoretische Schrift über *objektorientierte DBMS*, die Weiterentwicklung des Relationenmodells, das komplexere Datenstrukturen zu verwalten vermag. Aus diesen beiden DBMS entstand die Mischform des *objektrelationalen DBMS*.

Nach der Erfindung des Internets an der European Organisation for Nuclear Research CERN in Genf 1989 und seiner Verbreitung ab Mitte der 1990er Jahre kam der Bedarf auf, Inhalte von Webseiten dynamisch zu erzeugen. Dafür wurde eine Vielzahl von Technologien zur Anbindung von DB entwickelt und die Zahl der DB-Benutzer stieg stark an [166, S. 41]. Dabei wurde der Markt hauptsächlich von einigen wenigen Anbietern kommerzieller DB-Software-Hersteller beherrscht (Oracle, IBM, Microsoft mit SQL-Server).

In den folgenden Jahren ab 2000 begannen sich dagegen kostenlose OpenSource-DBMS zu verbreiten, als bekanntestes Beispiel ist hier MySQL zu erwähnen, das weltweit millionenfach verwendet wird.

Parallel dazu wurden DB in weiteren, neuen Gebieten verwendet, so zum Beispiel als *Scientific Databases* in Biologie oder Medizin. Diese dienen vor allem der Katalogisierung und Veröffentlichung von Forschungsergebnissen.

Einer der aktuellen Forschungstrends in Bezug auf Datenbanken liegt in der Verarbeitung von Datenströmen (data streams). Dabei sind auch Anwendungen in der Medizin betroffen, denn bei Datenströmen handelt es sich um Daten, die bei der Beobachtung der Umwelt gewonnen werden, also auch beim Patienten-Monitoring in Kliniken [166, S. 43]. Dafür werden Datenstrommanagementsysteme (DSMS) entwickelt, die eine Verarbeitung der Ströme ermöglichen, ohne diese persistent in einer herkömmlichen DB zu halten.

### 2.1.2. Komponenten eines Datenbanksystems

Der auch mit der Abkürzung DBS verwendete Begriff Datenbanksystem ist eine Bezeichnung für ein System, mit dem elektronische Daten verwaltet werden.

Ein DBS wird dann eingesetzt, wenn große Mengen von Daten gespeichert werden sollen, und zwar auf eine Weise, die die folgenden drei Bedingungen erfüllt:

- Dauerhaftigkeit
- Effizienz

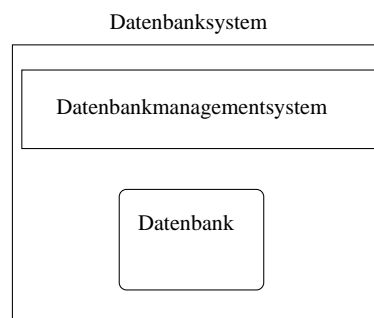
– Widerspruchsfreiheit

Sie sind die Voraussetzung dafür, dass anhand bestimmter, auswählbarer Kriterien aus den Datenmengen für verschiedene Arten von Benutzern oder auch Anwendungsprogrammen die in einer Suchanfrage formulierten Teilinformationen bereitgestellt werden können. Da die Ansprüche an die Art der Darstellung unterschiedlich sind, werden je nach Benutzer die gelieferten Daten in unterschiedlichen Formen dargestellt. Für die unterschiedlichen Darstellungsformen ist ebenfalls das DBS zuständig.

Es existieren verschiedene Formen von Datenbanksystemen, die innerhalb des Datenbestandes die Beziehungen der einzelnen Daten zueinander festlegen. Diese Beziehungen sollen möglichst wahrheitsgetreu denjenigen zwischen den realen Objekten entsprechen, die durch die gespeicherten Daten dargestellt werden. Zur Beschreibung der Beziehungen werden innerhalb des DBS Datenmodelle festgelegt. Dazu gehören unter anderem das hierarchische, das netzwerkartige und das relationale Daten(bank)modell. Eine Auswahl der wichtigsten wird weiter unten besprochen, auf das relationale Datenmodell aufgrund seiner starken gegenwärtigen Verbreitung ausführlich eingegangen.

Jedes DBS besteht aus zwei Hauptkomponenten:

Die in der Datenbank zusammengefassten Daten und das Datenbankverwaltungssystem (engl. Data Base Management System, DBMS) [231, S. 293].



**Abbildung 1.:** DBS= DB + DBMS

In der informatischen Literatur wird je nach Autor der Begriff DBS oft mit dem DBMS gleichgesetzt, manchmal werden sogar auch die Begriffe DBS und Datenmodell synonym verwendet.



## Datenbank - DB

Eine Datenbank (engl. database) bildet den Rahmen für die eigentliche Menge der zu verwaltenden Informationen, die Daten. Je nach Definition bezeichnet der Ausdruck *eine Datenbank* alle Daten, die von der zugehörigen Software verwaltet werden, oder aber nur die inhaltlich zusammengehörenden Daten.

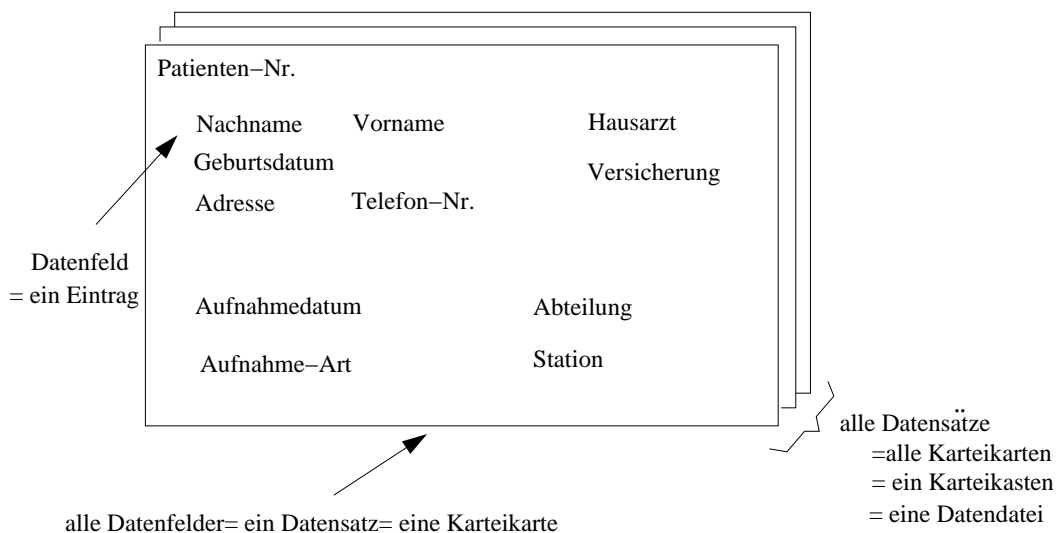
Eine Datenbank dient dazu, Daten zu speichern, zu organisieren, mit ihnen zu rechnen oder sie miteinander zu verbinden. Dabei können sie in Form von Nummern, Wörtern, Zeitangaben oder ganzen Textteilen angegeben werden. Diese Aufgaben wurden vor dem Zeitalter der Informatik, das die Möglichkeiten der elektronischen Datenverarbeitung mit sich brachte, von nach bestimmten Kriterien geordneten Karteikarten übernommen.

Auf die Terminologie der heutigen Datenbanksysteme übertragen wird eine jede Eintragung, z.B. Vorname, Nachname, Adresse usw. auf einer solchen Karteikarte als (Daten-)Feld bezeichnet.

Alle diese einzelnen Eintragungen zusammengenommen heißen Datensatz und entsprechen allen Angaben einer einzigen Karteikarte.

Alle Datensätze oder Karteikarten eines Kastens werden wiederum Datendatei genannt.

Für eine Datenbank braucht man mindestens eine solche Datendatei, entsprechend einem Kasten mit Karteikarten. Die meisten der heutigen Datenbanken setzen sich jedoch auf komplexe Weise aus mehreren Datendateien zusammen [231].



**Abbildung 2.:** Definitionen der Begriffe anhand Karteikarten

## Daten

Nach Kudraß [166] repräsentieren Daten Informationen, die in einem bestimmten Kontext interpretiert werden. Auf der Grundlage von Codierregeln wird dazu die Information in Zeichen oder Zeichenketten umgeschrieben. Als Zeichencodierung dienen dabei beispielsweise der ASCII-Code (American Standard Code for Information Interchange) oder ISO646. Neben den ursprünglichen Informationen enthalten die Daten dadurch zusätzliche Elemente, die für die maschinelle Verarbeitung erforderlich sind. Die so umgesetzten Informationen werden dadurch als Daten maschinell les- und verarbeitbar.

Kudraß [166] unterscheidet drei verschiedenen Arten von Daten:

- strukturierte Daten (z.B. Telefonbücher, Adresslisten)
- semistrukturierte Daten (Produktkataloge, Patientenakten)
- unstrukturierte Daten (Textdokumente, digitale Bilder)

Nach seiner Definition wird ein Bestand inhaltlich zusammengehöriger Daten, der auf einem Datenträger persistent abgelegt ist, *Datei* (file) genannt. Persistent bedeutet, dass die Daten länger existieren als die Laufzeit des jeweiligen Programmes andauert, in dem sie verarbeitet werden. Das Gegenteil davon nennt man transient. Daneben werden verschiedene *Datentypen* unterschieden [231]: Dazu beschreibt man vor dem Anlegen einer Datendatei die einzelnen Datensätze, das heisst, es wird einmal eindeutig festgelegt, welche Felder ein Datensatz enthalten und wie diese beschaffen sein sollen. Dabei werden auch die maximale Länge der möglichen Einträge und der Datentyp festgelegt, in dem sie angegeben werden müssen. Die folgenden Datentypen zählen zu den wichtigsten [231, S. 292]:

- *Alphanumerisch*: Es können Groß- und Kleinbuchstaben, Sonderzeichen und die Zeichen von 0 bis 9 verwendet werden. Mit letzteren kann man keine Rechenoperationen durchführen.
- *Numerisch*: Hier werden die Zahlen 0 bis 9 mit Dezimalkomma oder -punkt verwendet. Rechenoperationen sind möglich.
- *Datum*: Achtstellige Leerfelder erlauben das Einsetzen des Datums.
- *Text/Bild*: In Leerfeldern können Informationen in Form längerer Texte gespeichert werden, daneben existiert in modernen DBS die Möglichkeit zum Speichern und Aufrufen von Bildern.

Für den Anwender unsichtbar wird der Datenbestand auf einem Speichermedium abgelegt und durch eine Speicherhierarchie organisiert. Diese gewährleistet unter anderem die Existenz eines Pufferpools, eines Zwischenspeichers, der für schnelle Datenbankzugriffe unverzichtbar ist.

Anwendungsprogramme oder andere Anwender können auf den Datenbestand nur über die dazugehörige Software, das DBMS, zugreifen. Dadurch wird die Konsistenz der Daten gewährleistet, das bedeutet deren Widerspruchsfreiheit innerhalb der Datenbank.

### **Datenbankmanagementsystem - DBMS**

Das DBMS ist eine Verwaltungssoftware, die eigens für das DBS installiert und konfiguriert wird. Sie ist einerseits für die interne Speicherung und Zugriffskontrolle auf die Daten verantwortlich, andererseits legt sie durch das Datenbankmodell die Strukturierung der Daten fest, also die Art, in der die Daten gespeichert, verknüpft und verwaltet werden. Daneben wird eine Datenbanksprache zur Verfügung gestellt, mit deren Hilfe Verwaltung und Abfrage der Daten möglich sind.

Es handelt sich bei einem DBMS um ein sehr komplexes Software-System, das die unten beschriebenen Anforderungen erfüllen muss, um bei den Datenbankanwendungsprozessen ein Mindestmaß an Funktionalität und Geschwindigkeit zu gewährleisten.

Auf seinen Aufbau bezogen weist ein DBMS je nach Abstraktionsniveau drei verschiedene Ebenen auf [275, S. 122], [69, S. 57]. Diese heißen auch Sicht-Ebenen oder Drei-Ebenen-Architektur:

- die *externe Ebene* beschreibt die Daten aus Sicht des Nutzers und beschränkt den Zugriff auf den für die entsprechende Anwendung relevanten Anteil der DB (Benutzersichten). Es kommen Teile der Gesamtinformation zur Darstellung.
- die *konzeptionelle Ebene*, das heißt die logische Gesamtsicht auf die Daten in ihrer Gesamtheit und deren Beziehungen untereinander. Sie wird in der Datendefinitionssprache erstellt und bestimmt DB-Struktur und folglich die Abfragemöglichkeiten.
- die *interne Ebene*, das bedeutet die physische Datenorganisation, die Art der Speicherung von Daten und deren Beziehungen und die Art des Zugriffs darauf.

Im Allgemeinen sind die Daten auf einem Hintergrundspeicher abgelegt [154, S. 19].

### Drei-Ebenen-Architektur

Durch sie wird der grundlegende Aufbau eines DBS beschrieben. Dem Prinzip *Separation of Concerns* für Datenbanken folgend wurde sie 1975 vom Standards Planning and Requirements Committee (SPARC) des American National Standards Institute (ANSI) entwickelt. Sie umfasst drei Ebenen (siehe auch Abb. 3).

Auf der *internen Ebene* definiert man ein internes oder auch physisches Schema. In diesem sind Beschreibungen über die physische Speicherung der Daten und die Zugriffspfade enthalten.

Auf der *logischen Ebene* liegt das konzeptuelle Schema. In ihm ist die Struktur der gesamten Datenbank für alle Benutzer festgelegt. Während es die Details der physischen Speicherung verbirgt, beschreibt es Datentypen, Beziehungen, Operationen und Integritätsbedingungen. Auf dieser Ebene wird, unabhängig von den Speicherstrukturen, ein abstrahierendes Datenbankmodell eingesetzt, zum Beispiel das relationale DBM.

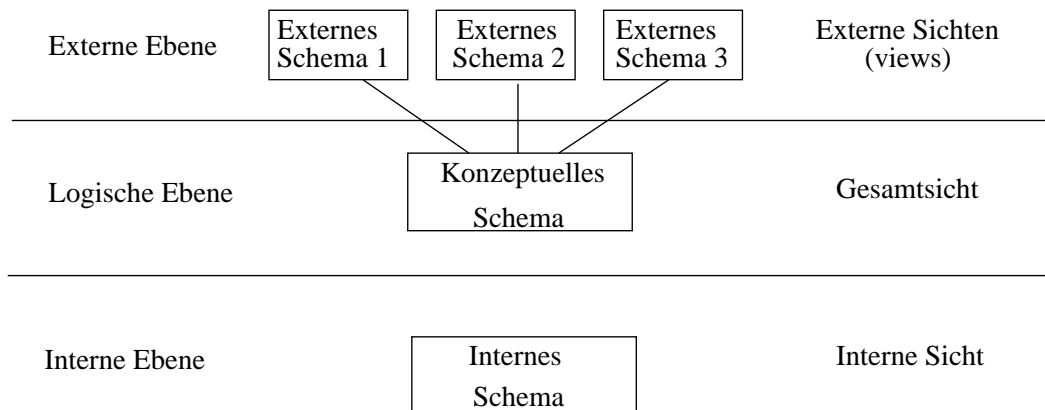
In der *externen Ebene* ist eine Reihe externer Schemata oder *views* (Benutzersichten) beschrieben, die auf dem konzeptuellen Schema basieren. Jede Benutzersicht beinhaltet einen bestimmten Ausschnitt aus dem gesamten Datenbestand, der für eine bestimmte Benutzergruppe angezeigt wird.

Zwischen den verschiedenen Schemaebenen werden Abbildungen (mappings) festgelegt. Mit ihrer Hilfe werden in beide Richtungen zwischen den Ebenen Transformationen von Anfragen und Datendarstellung ermöglicht.

Die drei Ebenen eines DBMS garantieren ein gewisses Maß an Datenunabhängigkeit. Entsprechend der drei unterschiedlichen Ebenen existieren zwei Stufen der Unabhängigkeit:

- physisch: Eine Modifikation der physischen Speicherstruktur lässt die logische Ebene, also das DB-Schema, unverändert. Beispielweise kann nachträglich ein Index zum schnelleren Auffinden bestimmter Daten eingebaut werden. Heutige DBS erfüllen allermeistens die physische Datenunabhängigkeit.
- logisch: kleine Änderungen innerhalb des DB-Schemas wie Umbenennung von Eigenschaften sind möglich, die sich in der Definition der Benutzersichten nicht

niederschlagen. Rein konzeptuell ist die logische Datenunabhängigkeit nur bei kleinsten Modifikationen möglich.



**Abbildung 3.:** Drei-Ebenen-Architektur [166, S. 29].

Das bekannteste und heutzutage am häufigsten verwendete Modell heisst *Relationales Datenbankmanagementsystem*, abgekürzt RDBMS (siehe 2.1.4).

### 2.1.3. Eigenschaften eines DBMS

#### Datenspeicherung und -sicherung

Für die *Datenspeicherung* werden die Daten in der durch das DB-Modell festgelegten Form auf einem Speichermedium abgelegt. Dabei muss gewährleistet sein, dass alle von den Anwendungen benötigten Daten einheitlich verwaltet werden können. Jedes logische Datenelement, z.B. der Name eines Patienten, wird daher nur an einer einzigen Stelle in der Datenbank gespeichert.

Die einzige Ausnahme, in der dies anders sein und ein Element an mehr als einer Stelle gespeichert werden darf, liegt im Falle einer *kontrollierten Redundanz* vor. Durch die kontrollierte Mehrfachspeicherung kann die Verarbeitung von Anfragen verbessert werden. Das DBMS muss aufgrund der Art der Speicherung fähig sein, eine Vielzahl komplexer Beziehungen zwischen den Daten zu definieren und zusammenhängende Daten schnell und effizient miteinander zu verknüpfen [166, S. 23].

Zum Zwecke der *Datensicherung* muss das DBMS bei auftretenden Hard- oder Software-Fehlern fähig sein, wieder einen korrekten Datenbankzustand herzustellen (Recovery). Daneben dient das regelmässige Sichern des Datenbestandes auf einem

alternativen Speichermedium in Form von Sicherheitskopien dem Erhalt der Daten. (Backup)

### **Verwaltung der Metadaten**

Im DBMS sind zusätzliche Informationen abgelegt, die als *Metadaten* oder auch Datenkatalog (Data Dictionary) bezeichnet werden. Sie umfassen Informationen über die Daten, zum Beispiel Erzeugungszeit und Eigentümer von Tabellen, Beschreibung der Tabellen und ihrer Spalten [166].

### **Datensicherheit und Zugriffskontrolle**

Ebenfalls zu den Metadaten gehören Angaben über die Zugriffsrechte von Benutzern. Dazu zählt neben dem Schutz vor Datenverlust auch der Schutz gegen unerlaubten Zugriff. Durch das Festlegen von Regeln kann der unautorisierte Zugang zu gespeicherten Daten oder auch zu bestimmten *views* verhindert werden (access control). Dies ist für die Sicherheit der Daten unerlässlich, unabhängig davon, ob es sich um personenbezogene Daten handelt, die dem Datenschutz unterliegen, oder um klinik-, institutions- beziehungsweise firmenspezifische Daten.

### **Transaktionen**

Das Transaktionskonzept stellt eine weitere wichtige Säule der Datensicherung dar, und zwar indem es sicherstellt, dass Daten trotz Änderungen und gleichzeitigen Zugriffen von mehreren Seiten korrekt erhalten bleiben.

Der Begriff *Transaktion* stammt aus der Informatik und beschreibt eine Folge von mehreren aufeinanderfolgenden Datenbankänderungen, die als eine logische Einheit betrachtet werden und als Ganzes ausgeführt werden sollen. Dies wird als *Prinzip der Atomarität* bezeichnet und bedeutet, dass die Operationsfolge entweder vollständig bis zum Ende oder überhaupt nicht ausgeführt werden soll. Es werden dadurch unbeabsichtigte Wettlauf- und Konkurrenzsituationen vermieden.

Zusätzlich soll der Effekt der Datenbankänderung nach erfolgreicher Durchführung permanent in der Datenbank gespeichert werden, was das *Prinzip der Dauerhaftigkeit* erfüllt.

Um möglichst viele Transaktionen in möglichst kurzer Zeit ausführen zu können, kommt ein Transaktionssystem zum Einsatz, das die einzelnen Transaktionen in ihre

Operationen, das heisst ihre kleinstmöglichen Einheiten, aufspaltet und diese zu einer Historie zusammensetzt. Dies ist der Plan, der die Ausführungsreihenfolge der einzelnen Operationen angibt.

Das Transaktionssystem muss bei der Ausführung die **ACID**-Kriterien sicherstellen, damit konfliktfrei mit der DB gearbeitet werden kann [200, S. 209]:

- Atomarität (engl. **A**tomicity): Eine Transaktion ist unteilbar. Sie wird entweder ganz oder gar nicht ausgeführt. Bei Abbruch der Transaktion ist das System unverändert.
- Konsistenz (engl. **C**onsistency): Wenn der Datenbestand vor einer Transaktion in einer konsistenten (widerspruchsfreien) Form war, muss er es nach deren Ende auch sein.
- Isolation (engl. **I**solation): Das gleichzeitige Ausführen mehrerer Transaktionen zum gleichen Zeitpunkt darf diese untereinander nicht beeinflussen.
- Dauerhaftigkeit (engl. **D**urability): Die Wirkungen einer vollständig ausgeführten Transaktion auf den Datenbestand müssen von Dauer sein, ihre Effekte dürfen nicht versehentlich verloren gehen oder mit der Zeit verblassen.

### Datenkonsistenz und deren Wahrung

Konsistenz oder auch Integrität bedeutet in der Informatik die *Widerspruchsfreiheit von Daten*. Durch die Konsistenzkontrolle wird die Korrektheit von Datenbankinhalten und die korrekte Durchführung von Änderungen gewährleistet.

Für diesen auch Integritätssicherung genannten Vorgang werden *Integritätsbedingungen* (engl. Constraints) festgelegt, die während der Laufzeit der Anwendungen vom System kontrolliert werden. Dies sind Regeln, die bestimmen, wie die Daten verändert werden dürfen. Vom DBMS überwacht wird so sichergestellt, dass beim Einfügen, Löschen oder Verändern von Daten diese fehlerfrei vorliegen und sich nicht gegenseitig widersprechen.

Ein Zustand, in dem mindestens eine Integritätsbedingung verletzt wird, gilt als nicht konsistent. In diesem Fall muss die gesamte Transaktion so zurückabgewickelt werden, dass der vorherige Zustand der Daten wiederhergestellt wird (Rollback).

Wie weiter oben beschrieben ist Konsistenz eines der vier ACID-Kriterien, die die Regeln beschreiben, nach denen innerhalb des Datenbanksystems Transaktionen

vorgenommen werden dürfen. Nach einer solchen Reihe von Operationen muss die Datenbank von einem konsistenten in einen anderen konsistenten Zustand überführt worden sein. Während des Ausführens der einzelnen Operationen kann jedoch die Konsistenz zeitweise durchaus verletzt sein.

Daneben existiert auch noch der Begriff der Speicherkonsistenz. Er bezieht sich auf die physische Integrität der Datenbank, das heisst auf die intakte Speicherung der Strukturen und Inhalte.

### **Anwendungsunterstützung**

Zur Unterstützung der Arbeit mit Datenbanken werden vom DBS Werkzeuge zur Verfügung gestellt, die in Folge einer bestimmten auslösenden Aktion automatisierte Vorgänge in Gang setzen.

Ein Beispiel hierfür ist ein *Trigger*. Er ist als gespeichertes Programmelement eine der Funktionen eines RDBMS. Nach einer bestimmten Art von Befehlen, meist beim Einfügen oder Ändern von Daten, wird er automatisch aufgerufen. Einmal ausgelöst erlaubt bzw. verhindert er den entsprechenden Befehl und führt gegebenenfalls weitere folgerichtige Vorgänge aus.

Angewendet wird er hauptsächlich zur Wahrung der Integrität der Daten (Datenkonsistenz, siehe oben). Er kann bei seiner Ausführung seinerseits andere Trigger anstoßen und so eine ganze Reihe von Verarbeitungsprozessen auslösen. Dies ist oft erwünscht, manchmal aber auch unerwünscht, so dass eine kleine Änderung an einer Tabelle gelegentlich zu großen Funktionsproblemen der Datenbank führt.

Ein zweites Beispiel für ein Werkzeug zur Anwendungsunterstützung ist eine sogenannte *gespeicherte Prozedur* (Stored Procedure). Unter einem bestimmten Namen werden Anweisungsabläufe auf dem Server gespeichert, die dann durch einmaliges Aufrufen ausgeführt werden. Es handelt sich also um einen eigenständigen Befehl, der eine Reihe von gespeicherten Befehlen ausführt. Dadurch wird für den Nutzer die Notwendigkeit, viele einzelne Befehle geben zu müssen, stark verringert, und da weniger Datenaustausch zwischen Server und Nutzer stattfindet, die Leistung des DBS gesteigert.



## Datenbanksprachen

Um mit dem Datenbanksystem kommunizieren, also Abfragen oder Manipulationen vornehmen zu können, wird dem Benutzer oder dem Anwendungsprogramm vom DBMS eine Datenbanksprache zur Verfügung gestellt.

Unter der Vielzahl der existierenden Datenbanksprachen ist für die momentan am meisten verwendeten, relationalen Datenbanksysteme die Sprache SQL (engl. Structured Query Language) im Augenblick die verbreitetste.

Sie wurde ursprünglich anfang der 1970er Jahre bei IBM unter dem Namen SEQUEL zur Abfrage eines firmeneigenen DBMS erfunden und ist nach ANSI (American National Standards Institute) und ISO (International Organization for Standardization) standardisiert [200, S. 209].

Ihr Aufbau ist relativ einfach, ihre Begrifflichkeit an die englische Umgangssprache angelehnt. Die Arbeitsweise relationaler Datenbanksprachen und somit auch von SQL ist *mengenorientiert* und *deskriptiv*.

*Mengenorientiert* bedeutet, dass eine einzige SQL-Anfrage eine ganze Reihe von Operationen innerhalb des DBS auslösen kann, ohne dass die einzelnen Suchschritte vom Anwender selbst ausprogrammiert werden müssen.

Auch der *deskriptive* Charakter einer relationalen DB-Sprache erspart dem Anwender viel Programmierfähigkeit. Die gewünschten Informationen werden allein durch das Festlegen der gesuchten Eigenschaft offengelegt. Als Ergebnis bekommt man direkt eine Resultattabelle, ohne dass zusätzlich Zugriffspfade, Verarbeitungsabläufe und Navigationswege spezifiziert werden müssen.

Die deskriptiven Sprachelemente ermöglichen also einem gelegentlichen Nutzer ohne tiefere Kenntnisse über die innere Struktur von DB seine gewünschten Auswertungen selbstständig durchzuführen, zumal die Befehle der natürlichen Sprache nahestehen. Der Anwender gibt lediglich eine seinen Vorstellungen entsprechende Selektionsbedingung an, das DBS übernimmt dann das Durchsuchen der DB und das Bereitstellen der Resultattabelle. Dies ist eine bedeutsame Weiterentwicklung gegenüber den herkömmlichen prozeduralen DB-Sprachen [200].

SQL stellt wie auch andere DB-Sprachen eine Vielzahl von Befehlen zur Definition von Datenstrukturen, zur Manipulation von Datenbeständen und zur Abfrage von Daten zur Verfügung.

Wie andere Datenbanksprachen auch setzt sie sich aus mindestens drei unter-

schiedlichen Kategorien zusammen, die den jeweiligen Einsatzbereich innerhalb des DBS beschreiben [231, S. 297]:

- Datenverarbeitungssprache (engl. **Data Manipulation Language**, DML) Sprachelemente oder Befehle zum Abfragen, Einfügen, Ändern und Löschen von den Nutzdaten des eigentlichen Datenbestandes.
- Datenbeschreibungssprache (engl. **Data Definition Language**, DLL) Sprachelemente oder Befehle zum Verwalten (Anlegen, Ändern und Löschen) der Datenstrukturen und zur Definition des Datenbankschemas
- Datenaufsichtssprache (engl. **Data Control Language**, DCL) Sprachelemente oder Befehle für die Kontrolle des Zugriffs und zum Steuern der Zugangsberechtigungen

In SQL sind alle diese Kategorien einer Datenbanksprache durch ein Nebeneinander verschiedener Anweisungen vereinigt. Inzwischen ist sie die Standard-Abfragesprache für RDBMS geworden.

### **Anfrage-Optimierung**

Mit Hilfe der Befehle der Data Manipulation Language DML können Daten abgefragt und manipuliert werden.

Dazu wird die *relationale Algebra* herangezogen. Sie ist theoretische Grundlage und formaler Rahmen für Abfragesprachen innerhalb relationaler Datenbanken. In den 1970ern von Edgar F. Codd entdeckt, hat sie die Welt der Datenbanken revolutioniert.

Durch die relationale Algebra werden mathematische Operationen definiert, anhand derer sich Abfragen auf relationale Schemata anwenden lassen. So enthält sie die Operatoren Vereinigung, Subtraktion, kartesisches Produkt, Projektion und Selektion [200, S. 208]. Mit ihrer Hilfe lassen sich Relationen miteinander verknüpfen, filtern, reduzieren oder man kann komplexere Informationen daraus extrahieren. Die Ergebnisse werden ebenfalls in Form von Relationen angegeben.

Die Anfrage wird zunächst in die logischen Operationen der relationalen Algebra übersetzt. Im nächsten Schritt werden diese in sogenannte *Datenbankoperatoren* implementiert. Das ist derjenige Teil des Abfragesystems, der für die einzelnen Teilschritte

der Abfrage verantwortlich ist. Durch ihn wird also die erforderliche logische Operation der relationalen Algebra über den tatsächlichen Daten ausgeführt.

Die Auswahl des Datenbankoperators und die Reihenfolge der Ausführung erfolgen mit Hilfe eines Ausführungsplanes. Dieser wird durch einen weiteren, besonders komplexen Teil der Datenbanksoftware erstellt, den *Anfrageoptimierer*.

Er ist derjenige Teil des Datenbankmanagementsystems, der für eine Datenabfrage den optimalen Ausführungsplan berechnet. Auf Basis statistischer Erfahrungswerte über die gespeicherten Daten ermittelt er bei niedrigst möglichem Verbrauch von Rechenzeit und Speicherbedarf die bestmögliche Vorgehensweise für die jeweilige Operation.

Entsprechend ist die Effizienz des Gesamtsystems sehr vom Anfrageoptimierer abhängig. Der von ihm erstellte Ausführungsplan wird meist in Form eines *Operatorbaumes* dargestellt. Zum weiteren Beschleunigen der Suchanfrage werden *Indizes* verwendet. Dabei handelt es sich um übergeordnete Arten der Kennzeichnung der einzelnen Daten des Datenbestandes.

Ein Datenbank-Index ist ein Verweis, der Beziehungen zwischen den Spalten einer oder mehrerer Tabellen zueinander definiert. Es existiert also eine von der Datenstruktur getrennte Index-Struktur. Mit ihrer Hilfe lassen sich die Datenbestände um ein Vielfaches schneller sortieren und durchsuchen. Dies ist vor allem bei der Verarbeitung komplexer Informationen wie in relationalen DBMS von elementarer Bedeutung. Das Indizieren bestimmter Daten wird durch das Datenbankschema durchgeführt, kann aber innerhalb dessen später vom Administrator verändert werden.

### **Benutzersichten**

Datenbankzugriffe erfolgen grundsätzlich durch viele verschiedene Arten von Benutzern mit unterschiedlichen Kenntnissen. Für all diese unterschiedlichen Benutzerklassen sind verschiedene *views* nötig, die bestimmte Ausschnitte aus dem Datenbestand enthalten und ihn in einer für die jeweilige Anwendung benötigten Form strukturieren. Währenddessen werden Informationen, die für den jeweiligen Nutzer nicht notwendig sind oder zu denen er nicht zugangsberechtigt ist, verborgen gehalten.

Die Sichten sind im externen Schema der Datenbank definiert. Dabei handelt es sich um die externe Ebene der Drei-Ebenen-Architektur des DBS, in der die vielen verschiedenen anwendungsspezifischen Ausschnitte beschrieben werden. Sie sind jeweils für eine bestimmte Benutzergruppen interessant und kommen entsprechend zur Darstellung, währenddessen bleiben die restlichen Daten im Verborgenen [166,

siehe oben, Abschnitt DBMS].

### **Mehrbenutzerfähigkeit**

Im Fall mehrerer gleichzeitiger Zugriffe durch verschiedene Anwender auf die gleichen Daten vergibt das DBMS für jede Operation Berechtigungen.

Konkurrierende Transaktionen mehrerer Benutzer zum gleichen Zeitpunkt werden dadurch synchronisiert, so dass eine gegenseitige Beeinflussung vermieden wird (concurrency control). Dies wäre beispielsweise beim gleichzeitigen Schreiben auf gemeinsam genutzten Daten der Fall. Es werden dadurch Konkurrenzsituationen vermieden, zum Beispiel der gleichzeitige Verkauf von Konzertkarten für dieselben Plätze ausgehend von zwei unterschiedlichen Filialen eines zentral organisierten Kartenvorverkaufunternehmens.

Als wichtigstes Basisprinzip gilt hierbei wieder das weiter oben beschriebene Transaktionskonzept, nach dem Aktionen entweder vollständig oder überhaupt nicht ausgeführt werden und dem die ACID-Kriterien zugrundeliegen.

Zu den Berechtigungen im engeren Sinne zählen die *Sperren* (locks), womit das Sperren des Zugriffs auf eine Ressource gemeint ist. Solange die Sperre besteht, ist diese Ressource exklusiv nur für den gegenwärtigen Nutzer oder Prozess zugänglich und es ist garantiert, dass kein anderer Prozess die Ressource ändert oder liest.

Die zwei grundlegenden Arten von Sperren sind der Read-Lock, bei dem eine Ressource, die gerade gelesen wird, nicht verändert werden, wohl aber von anderen Nutzern gelesen werden kann, und der Write-Lock. Bei letzterem wird das Lesen oder Schreiben einer Ressource verhindert, da sie verändert werden soll. Nach Abschluss des Prozesses wird die Sperre wieder aufgehoben. Prozesse, denen wegen einer Sperre der Zugriff verweigert wurde, müssen in einer Art Warteschlange, die nach unterschiedlichen Prinzipien organisiert sein kann, auf die Wiederfreigabe warten.

In Datenbanken ist vor allem das hierarchische Locking verbreitet. Dabei werden einzelne Ressourcen zu größeren logischen Einheiten zusammengefasst, die folglich als gesamte Einheit gesperrt werden können. Abhängig von der Art der Datenbank, der Änderungshäufigkeit und der Zahl gleichzeitiger Nutzer können z.B. ein Datenfeld, ein Datensatz, eine Datei oder die gesamte DB gesperrt werden.

#### **2.1.4. Verschiedene Formen von Datenbanksystemen**

Das DB-Modell speichert wie oben erwähnt nicht nur die reinen Daten, sondern auch die Beziehungen zwischen ihnen. Es bildet also die theoretische Grundlage einer DB. Dadurch soll ein möglichst realitätsgetreues Bild der Objekte und ihrer Stellung zueinander gespeichert und abgebildet werden. Die Beschreibung der Beziehungen erfolgt durch das Daten(bank)modell [231, S. 293].

Die verbreitetsten Modelle sind:

- hierarchisches Datenbankmodell
- Netzwerkmodell
- relationales Datenbankmodell

### Hierarchisches Datenbankmodell

In hierarchisch organisierten DBS bestehen zwischen den Daten Beziehungen, die mit einer Eltern-Kind-Beziehung vergleichbar sind: jedes Kind-Objekt lässt sich grundsätzlich immer einem und nur einem einzigen Eltern-Objekt zuordnen. Mathematisch ausgedrückt können die Datensätze nur in 1:N- Beziehungen zueinander stehen [166], [231, S. 293].

Beispielsweise hat eine Klinik mehrere Abteilungen, ein Unternehmen mehrere Kunden oder ein Arzt mehrere Patienten. Im Alltag sind also hierarchische Beziehungen weit verbreitet, auch wenn sich nicht alle realen Beziehungen mit dem hierarchischen Modell beschreiben lassen. Deswegen wurde das Netzwerk-Modell entwickelt.

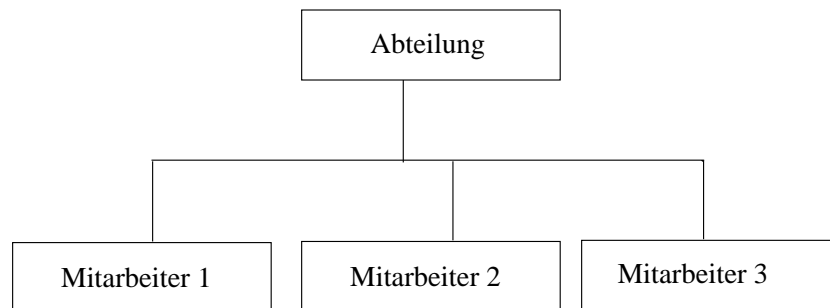


Abbildung 4.: 1:n-Beziehung der Daten

### Netzwerkartiges Datenbankmodell

Das *Netzwerk-Modell* ist dem hierarchischen Modell ähnlich. Der Unterschied zwischen beiden besteht darin, dass ein Kind-Objekt Beziehungen zu mehr als nur einem Eltern-Objekt haben kann, also in vernetzten N:M-Beziehungen [166], [231, S. 294].

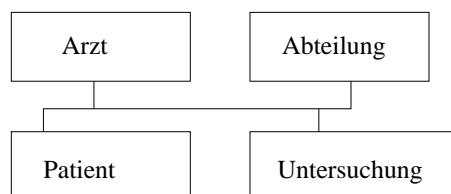
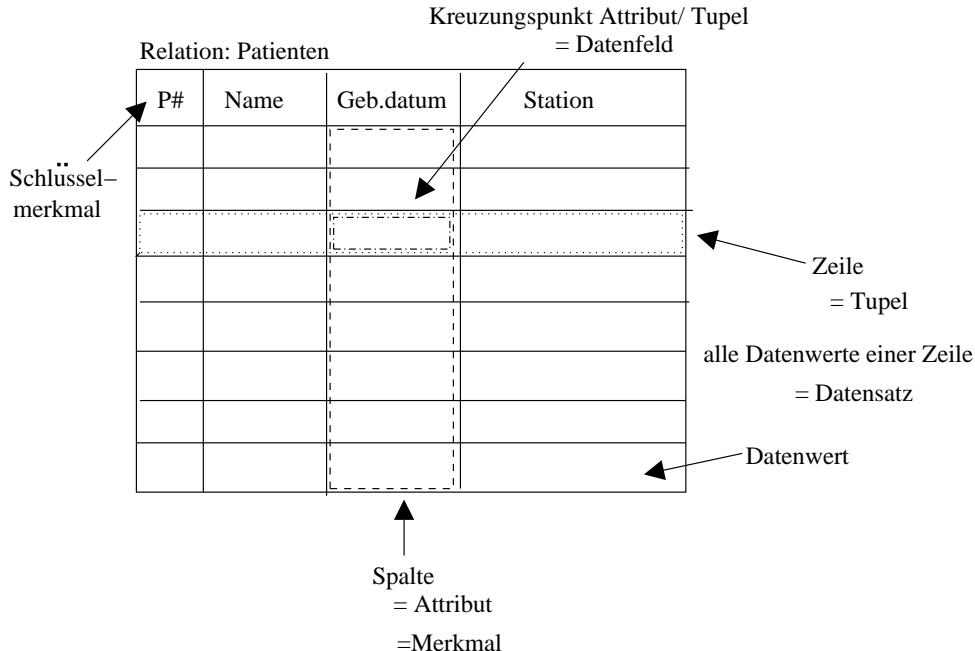


Abbildung 5.: netzwerkartiges DB-Modell: n:m-Beziehung

## Relationales Datenbankmodell

Das *relationale Datenbankmodell* ist gegenwärtig das verbreitetste Datenmodell. Es wurde 1970 bei IBM mit dem Ziel entwickelt, in der Benutzung einfacher als die beiden vorhergehenden Datenbankmodelle zu sein [231, S. 294].

Der Begriff einer relationalen Datenbank geht auf einen Artikel mit dem Titel *A relational model for Large Share Data Banks* von E.F. Codd zurück, der im Jahre 1970 erschienen ist. Relationale Datenbanken kann man auch als *auf Tabellen basierende Datenbanken* bezeichnen. Das bedeutet, dass sich alle Daten in Form von eindeutig benannten Tabellen speichern lassen. Diese werden auch *Relationen* genannt und sind zweidimensional mit einer festen, aber erweiterbaren Anzahl von Spalten und einer variablen Anzahl von Reihen organisiert. Reihen nennt man auch *Tupel*. Sie entsprechen den Datenobjekten der realen Welt, zum Beispiel Patienten. Dagegen bezeichnet man Spalten auch als *Attribute*, sie geben die Eigenschaften der Datenobjekte an, beispielweise Patienten-Identifikationsnummer oder -Namen [154, S. 25]. Jeder Kreuzungspunkt von Attribut und Tupel in einer Relation entspricht einem Datenfeld. Die Reihen einer Relation entsprechen den Datensätzen, die wiederum aus mehreren Datenfeldern bestehen (siehe Abb. 6).



**Abbildung 6.:** Das relationale DB-Modell: Organisation der Daten in Tabellen

Zusammenfassend versteht man unter einer Tabelle oder Relation eine Menge von

Tupeln, die tabellenförmig dargestellt werden und die folgenden Eigenschaften erfüllen [200, S. 3]:

- Die Tabelle verfügt über einen eindeutigen Tabellennamen.
- In der Tabelle ist jeder der Merkmalsnamen eindeutig und bezeichnet eine bestimmte Spalte mit der gewünschten Eigenschaft.
- Die Anzahl der Merkmale (Attribute, Spalten) und diejenige der Tupel (Zeilen) ist beliebig.
- Weder Anordnung der Spalten noch Anordnung der Zeilen ist innerhalb der Tabelle von Bedeutung.
- Eines der Merkmale oder eine Merkmalskombination identifiziert eindeutig die Tupel innerhalb der Tabellen und wird als *Primärschlüssel* bezeichnet.

So ist in einer Tabelle die übersichtliche Darstellung mehrerer Datensätze gleichzeitig möglich.

### Begriff des Schlüssels

Ein (*Identifikations-*)*Schlüssel* (identification key) innerhalb einer Tabelle ist ein Merkmal oder eine minimale Merkmalskombination, durch die die einzelnen Datensätze innerhalb einer Tabelle eindeutig identifiziert werden [200]. Dies ist für die Verknüpfung von Daten unerlässlich, die in den zahlreichen unterschiedlichen Relationen einer DB abgespeichert sind.

Patienten

P#	Name	Geb.datum	Abteilung

Schlüssel-  
merkmal

**Abbildung 7.:** Eindeutige Indentifizierung durch den Schlüssel

Die beiden Charakteristika, die ein Schlüssel haben muss, sind *Eindeutigkeit* und *Minimalität* [200, S. 209].



*Eindeutig* bedeutet, dass verschiedene Tupel oder Zeilen keine identischen Schlüssel aufweisen dürfen, dass also durch ihn eindeutig nur ein einziger Datensatz einer Relation definiert wird.

Der Ausdruck *minimal* bezieht sich auf Schlüssel, die aus einer Merkmalskombination bestehen und bedeutet, dass keines dieser Merkmale gelöscht werden kann, ohne dass die Eindeutigkeit der Identifikation verloren geht. Anders herum ist jedes einzelne der definierenden Merkmale für eine fehlerfreie, eindeutige Identifikation des dazugehörigen Datensatzes unverzichtbar.

Es existieren *künstliche* und *natürliche Schlüssel*.

Als *natürlicher Schlüssel* werden natürliche Eigenschaften des beschriebenen „Objektes“ bezeichnet, zum Beispiel eine Nummer mit personenbezogenen Bestandteilen als Identifikationsmerkmal, wie etwa eine Patientennummer, die das Geburtsdatum des Patienten enthält. Entsprechend können natürliche Schlüssel mit den Vorgaben des Datenschutzes in Konflikt geraten.

*Künstliche Schlüssel* sind dagegen ausschliesslich fiktive Bezeichnungen, zum Beispiel rein numerische Patientennummern. Vor allem bei personenbezogenen Daten scheuen sich die Menschen aus ideellen Gründen gegen die Vergabe von „Nummern“ als identifizierende Merkmale. Daher sollte ein künstlicher Schlüssel anwendungsneutral und ohne jede Bedeutung sein. Denn sobald aus den Datenwerten eines Schlüssels irgendeine Art von Sachverhalt abgeleitet werden kann, kann sich der Interpretationsspielraum erweitern und der Schlüssel verliert unter Umständen seine Eindeutigkeit [200, S. 2].

Das getrennte Speichern einer Vielzahl an Informationen, die in Form der Tabellen in übersichtlichen und leicht handhabbaren, kleinen Einheiten abgelegt werden, lässt also eine kombinierte und gleichzeitig reduzierte Darstellung innerhalb einer einzigen Tabelle und somit Antworten auf unterschiedliche Datenbankabfragen zu.

### **SQL in relationalen Datenbankmanagementsystemen**

Als Abfragesprache wird vom relationalen DBMS die schon weiter oben erwähnte, international standardisierte Sprache SQL zur Verfügung gestellt. [200, S. 4].

Sie setzt als Abfragemittel die Operationen der relationalen Algebra in Gang. Mit deren Hilfe lassen sich die Tabellen so verändern, dass die Fragen des Anwenders beantwortet werden können.

Bei einer Suchanfrage folgt SQL einem einfachen Grundmuster und kann mit Hilfe

der relationalen Operatoren ganz bestimmte Zeilen oder Tupel einer Tabelle auswählen und zu einer neuen Tabelle zusammenfassen.

Jede Suchanfrage beginnt mit dem Befehl:

- Selektiere (select)...ein Merkmal
- aus (from) der Tabelle ... (Tabellenname)
- wobei (where)... (Angabe eines Kriteriums).

Dieser Ausdruck wirkt auf eine oder mehrere Tabellen und erzeugt als Ergebnis eine Tabelle mit den entsprechenden Angaben. Als Beispiel:

- SELECT das Merkmal Patientename
- FROM der Tabelle Patienten
- WHERE Abteilung Urologie

Patienten

P#	Name	Abteilung
P287	Maier	Chirurgie
P14	Huber	Urologie
P33	Krause	Urologie
P194	Schmidt	Innere II

Beispiel einer Abfrage: Selektiere die Patienten aus der Urologie

Formulierung in SQL:

```
SELECT Name
FROM Patienten
WHERE Abteilung= Urologie
```

Resultat-Tabelle:

P#	Name	Abteilung
P14	Huber	Urologie
P33	Krause	Urologie

**Abbildung 8.:** Beispiel einer Datenbank-Anfrage mit SQL

Nach Dugas und Schmidt [69, S. 58] und Ortmann [231, S. 296] gehören die folgenden Befehle zu den Basisoperationen aus SQL:

- *CREATE*: es wird ein neuer Index, eine neue Tabelle oder eine neue Sichtebene geschaffen
- *INSERT*: dient zum Einfügen von Daten in eine Tabelle
- *DELETE*: dient dem Löschen von Daten oder Datenzeilen aus einer Tabelle
- *UPDATE*: ändert Daten(sätze) in einer Tabelle
- *SELECT*: ist der Grundbegriff zum Auswählen der zu manipulierenden Daten
- *PROJECT*: bestimmte Spalten einer Tabelle werden zu einer neuen zusammengefasst
- *JOIN*: es können zwei Tabellen miteinander verbunden werden, die über gemeinsame Attribute verfügen.

**Zusammenfassend** hat ein relationales DBMS im Gegensatz zu nicht-relationalen DBS folgende Eigenschaften [200, S. 8]:

- strukturierte Datenorganisation mit Relationen als klare formale Grundlage, wodurch ein widerspruchsfreier DB-Entwurf und saubere Datenstrukturen garantiert werden
- mengenorientierte Sprachschnittstelle zur Datendefinition und -manipulation innerhalb des RDBMS, deskriptive DB-Sprache zur Abfrage, was Benutzungs- und Effizienzvorteile hat
- große Datenunabhängigkeit durch Trennung von Daten und Anwendungsprogramm, physische Änderungen im RDBMS möglich ohne Notwendigkeit einer darauffolgenden Änderung der Anwendungsprogramme
- Mehrbenutzerbetrieb möglich, parallel ablaufende Aktionen behindern sich nicht gegenseitig und bewahren die Korrektheit der Daten
- Hilfsmittel vorhanden zur Wahrung der Datenintegrität, also Schutz vor Zerstörung, Verlust, unbefugtem Zugriff und Missbrauch sowie zur korrekten Speicherung

Da nichtrelationale DBS diese Eigenschaften nicht oder nur teilweise erfüllen, hatten die relationalen DBMS in den letzten Jahren eine sehr erfolgreiche Entwicklung

auf dem Markt, deren Ende nicht absehbar ist. Auch in Bezug auf die Leistungsfähigkeit (performance) werden sie immer besser, was der mengenorientierten Verarbeitung zu verdanken ist.

### 2.1.5. Erstellung einer DB mit Hilfe des Entity-Relationship-Modells

Um von der reinen Sammlung von Daten zu einer organisierten DB zu kommen, nimmt man die *Informationsmodellierung* zu Hilfe. Sie beschäftigt sich mit der formalen Beschreibung des Datenbestands und hat als einer der wichtigsten Teile im Prozess des Datenbankentwurfs entscheidenden Einfluss auf die Qualität der DB [166, S. 45]. Voraussetzung für eine später einwandfrei funktionierende DB sind ein sauberer Entwurf und eine streng systematische Entwurfsmethodik, da sich Fehler, die bei Anforderungsanalyse oder Entwurfsphase begangen werden, potenzieren [154, S. 29,30].

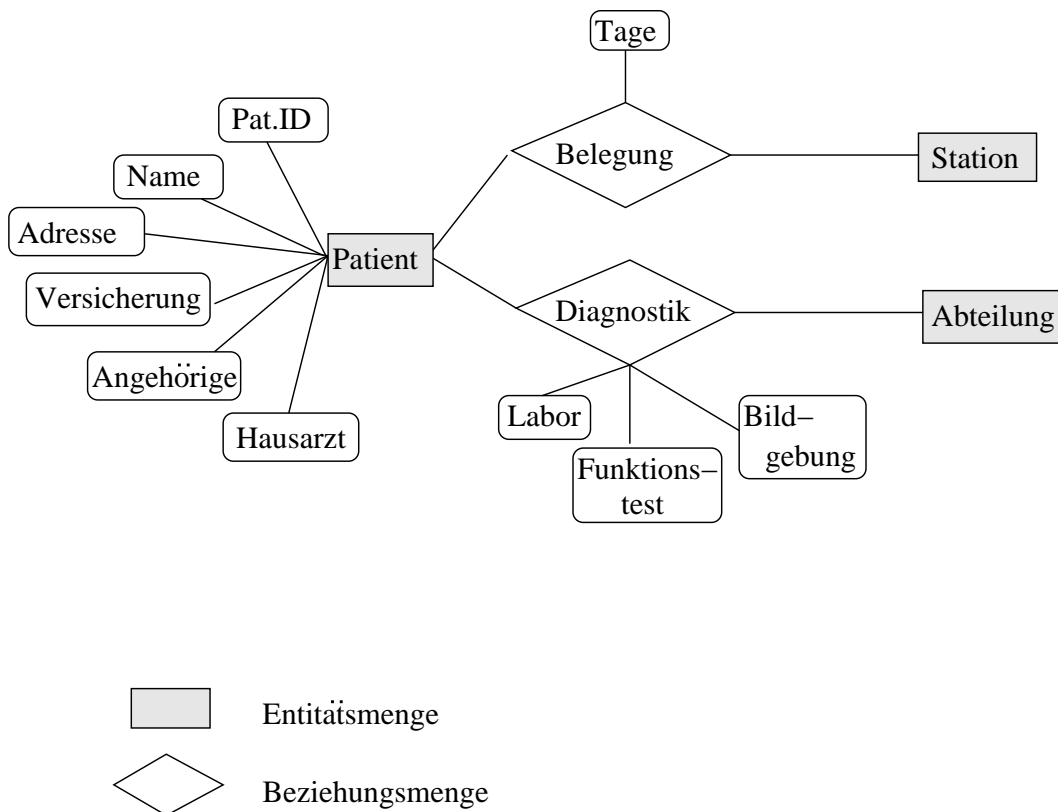
Im Prozess der Datenbank-Erstellung sind zur Beschreibung eines Ausschnittes aus der realen Welt bis hin zur Festlegung der eigentlichen Datenbank drei Schritte nötig [200, S. 50]:

- Datenanalyse
- Entwurf eines Gegenstand-Beziehungs-Modells (Entity-Relationship-Modell, ERM)
- dessen Überführung in ein relationales DB-Schema

Die am Anfang stehende Datenanalyse muss als Basis der späteren DB besonders sorgfältig durchgeführt werden. Sie beinhaltet die genaue Dokumentation der Informationsanforderungen, die exakte Definition des relevanten Ausschnittes aus der realen Welt und die Berücksichtigung der notwendigen Datenverarbeitungsvorgänge. Das daraus resultierende Entwurfsdokument heisst *Pflichtenheft* [154, S. 31].

Anschließend kommt es zum *konzeptuellen Entwurf*, das heisst, die Informationsstruktur wird auf der anwendungsorientierten Ebene festgelegt. Hierfür wird allermeistens das Entity-Relationship-Modell (Gegenstand-Beziehungs-Modell) benutzt. In ihm können die Informationsstrukturen der realen Welt als Resultat des konzeptuellen Entwurfes auf abstrakte Weise dargestellt werden (siehe Abb. 9).

Entitäten entsprechen Objekten oder Gegenständen der realen Welt oder unserer Vorstellung, sie werden durch Merkmale charakterisiert und zu Entitäts- oder Gegenstandsmengen zusammengefasst [200, S. 161f.]. Auch als Datenklassen bezeichnet werden sie graphisch durch Rechtecke dargestellt. Die Beziehungen zwischen ihnen werden als Rhomben gezeichnet [275, S. 216]

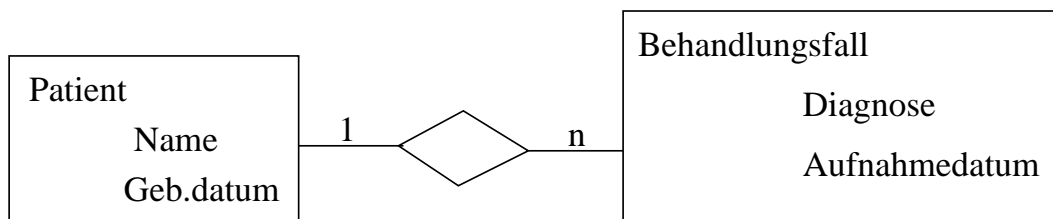


**Abbildung 9.:** Erstellung eines Entity-Relationship-Modells

Der Entwurfsschritt zum Entity-Relationship-Modell ist noch völlig unabhängig vom eingesetzten DB-Modell. Dieses kommt erst einen Schritt später zum Tragen, wenn das Entity-Relationship-Modell in das entsprechende Datenbankmodell implementiert wird, zum Beispiel ins relationale DBMS. Das Entity-Relationship-Modell wird in diesem Fall in Relationen mit Tupeln und Attributen umgewandelt [154, S. 29f.].

Der Entwurf eines ERMs für eine Datenbank beim Harnblasenkarzinom mit spezifischen Erklärungen und den ausgewählten Parametern findet sich im Anhang (siehe A).

Analog zu den schon beschriebenen Datenbanktypen können die Beziehungen zwischen den Relationen sowohl einer 1:1-Beziehung, als auch einer 1:n- beziehungsweise n:m-Beziehung entsprechen. Einem Eintrag aus einer Tabelle kann höchstens ein Eintrag aus der zweiten Tabelle zugeordnet werden (1:1) beziehungsweise einem Eintrag können mehrere Einträge aus der zweiten Tabelle zugeordnet werden (1:n). In der n:m-Beziehung entstehen netzwerkartige Verknüpfungen, in denen mehreren Einträgen der ersten mehrere Einträge der zweiten Tabelle zugeordnet werden können. Dadurch werden komplexere Zusammenhänge darstellbar. Die Art der Beziehung wird im Entity-Relationship-Modell mit arabischen Ziffern angegeben [69, S. 58f.] (siehe Abb. 10).



**Abbildung 10.:** Stark vereinfachtes Entity-Relationship-Modell: Die Rechtecke entsprechen Datenbanktabellen, die Raute stellt die Beziehung zwischen den Tabellen her.

### 2.1.6. Die medizinische Datenbank

Medizinische Datenbanken gehören zu den sogenannten *FachDatenbanken*. In ihnen wird fachgebundenes Wissen systematisch dokumentiert. Heutzutage ist das medizinische Wissen in etwa 1000 teils frei zugänglichen, teils zugangsbeschränkten FachDatenbanken dargelegt.

Es existieren grundsätzlich zwei unterschiedliche Typen von FachDatenbanken: *Referenz-* und *FaktenDatenbanken*.

Erstere enthalten Sekundärinformation, also Verweise auf die Primärinformationen. Zu diesem Typus gehören unter anderem *LiteraturDatenbanken*, die indirekt auf Reviews, Studien und andere wissenschaftliche Veröffentlichungen verweisen. Paradebeispiel hierfür im medizinischen Bereich ist die LiteraturDatenbank MEDLINE mit bibliographischen Verweisen auf Zeitschriftenartikel.

Die zweite Art, wissenschaftliches Wissen darzustellen, erfolgt innerhalb von *FaktenDatenbanken*, die direkt die Primärinformation enthalten. Primärinformationen

sind beobachtete oder gemessene Daten, die in Form von Volltexten in der Fakten-DB gespeichert werden.

Als Beispiel hierfür dienen die GenBank aus der Biologie oder die PubChem aus der Chemie, die Beschreibungen, Formeln und Reaktionen chemischer Substanzen enthält. Daneben existieren Bilddatenbanken zur Archivierung digitaler oder digitalisierter Abbildungen wie zum Beispiel die dermatologische Bilddatenbank DERMIS.

Ebenfalls zu den medizinischen Datenbanken gehören diejenigen, die in Krankenhäusern verwendet werden mit Informationen über den Patienten wie seine Stammdaten, Laborbefunde, Versicherungsangaben, Untersuchungsergebnisse und ähnliches. Sie bilden als systematische Dokumentation individueller Krankheitsverläufe die Grundlage für unterschiedlichste Anforderungen:

Sie unterstützen die klinische Arbeit von Ärzten und anderen beteiligten medizinischen Berufsgruppen, bilden die Grundlage für epidemiologische und betriebswirtschaftliche Fragestellungen und dienen der Qualitätskontrolle. Je nach Zielsetzung der Datenbank muß während der Anforderungsanalyse die Auswahl der dokumentierten Parameter festgelegt werden.

## 2.2. Das Harnblasenkarzinom

### 2.2.1. Pathologie

In der Blase gibt es gutartige und bösartige Tumore, die jeweils vom Epithel oder vom Mesenchym ausgehen. Primäre Blasentumore gehen direkt von der Blase aus, wohingegen es sich bei den sekundären um Tumore oder Metastasen anderer Organe handelt, die die Blase von außen infiltrieren.

Mesenchymaler Genese sind in benigner Form unter anderem das *Fibrom*, *Myom*, *Leiomyom*, *Hämangiom* und *Neurinom*, maligner Dignität sind *Leiomyosarkome*, *Fibrosarkome*, *Osteochondrosarkome* und *Rhabdomyosarkome*.

Zu den primären Blasentumoren epithelialen Ursprungs zählen das gutartige *Papillom* und das bösartige *Urothelkarzinom*.

## Histologische Formen

Die histologische Klassifikation der WHO von 2004 teilt die Urothel-Läsionen nach klaren histomorphologischen Kriterien in folgende Unterkategorien ein:

- **Flache nicht-invasive urotheliale Läsionen:** epitheliale Hyperplasie, urotheliale Atypie, urotheliale Neoplasie Low Grade und High Grade, CIS.
- **Papilläre nicht-invasive Läsionen:** Papillom, papilläre urotheliale Neoplasie niedrig malignen Potentials (PUNLMP), nichtinvasives papilläres Low-Grade-Karzinom, nichtinvasives papilläres High-Grade-Karzinom
- **invasives Urothelkarzinom:** nach TNM-Klassifikation T1-Tumore mit Überschreitung der Lamina propria, T2-Tumore mit Invasion in die Muskularis propria (s.u.), T3, T4
- **weitere Tumorentitäten:** Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, undifferenziertes Karzinom, Urachuskarzinom

In über 90% der Fälle findet sich ein vom Übergangsepithel ausgehendes *Urothelkarzinom*, weiterhin gibt es wie schon beschrieben in 3-5% der Fälle *Plattenepithelkarzinome* und in je 2-3% *Adenokarzinome* und *undifferenzierte Karzinome* [122]. Das PUNLMP, das als Entität erstmals 1998 von WHO und International Society of Urological Pathologists (ISUP) eingeführt wurde, überschreitet die Dicke des gesunden Urothels und ist einem Papillom ähnlich, hat aber eine erhöhte zelluläre Proliferation zueigen. Es wird als weitgehend benigne betrachtet. Bei einem Follow-up von fünf Jahren nach Resektion kommen in 35% Rezidive und in 3% ein Stadienprogress vor. Nach der WHO-Klassifikation von 1973 (s.u.) entspricht dies dem Rezidiv- und Progressrisiko von TaG1-Tumoren. Daher steht der Nutzen der neuen Entität PUNLMP in Frage [145, S. 75].

Als Sonderform wird das *Carcinoma in situ* angesehen, das zu den flachen nicht-invasiven urothelialen Läsionen gehört. Es ist sehr oft niedrig- bis undifferenziert und besitzt, obwohl es die Lamina propria mucosae nicht überschreitet, eine hohe Rezidiv- und Progressionstendenz. Es kommt häufig als Begleiterscheinung bei papillären Tumoren vor, seltener als primäre Erkrankung. In 75% kommt es im weiteren Verlauf zu einem Progress, der mit einer 5-Jahres-Mortalität von 60% einhergeht [114, S. 208].

Morphologisch sehen Blasenkarzinome vorwiegend papillär-zottig aus und wachsen multifokal bevorzugt an Blasen hinterwand, Seitenwänden und Trigonum [291, S. 294].

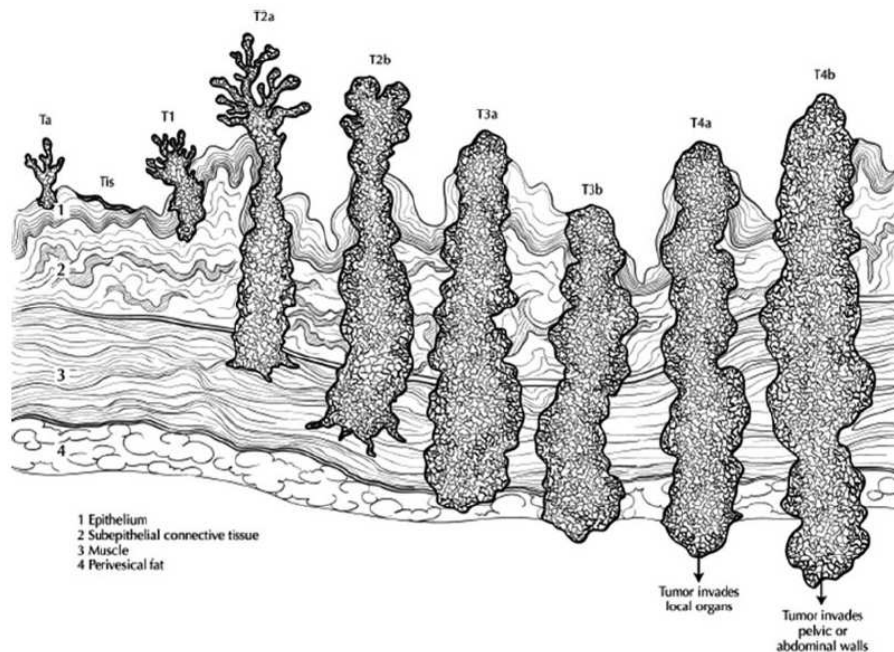


## 2.2.2. Histopathologische Klassifikation

### Staging

Die UICC (*Union internationale contre le cancer*) hat 2004 eine überarbeitete Version der TNM-Klassifikation für Harnblasenkarzinome herausgegeben. Da es sich primär um eine klinische Klassifikation handelt, die auf klinischer Untersuchung, Bildgebung und Endoskopie basiert, bedarf es zur endgültigen Diagnosesicherung einer histopathologischen oder zytologischen Untersuchung.

Die T-Kategorie bezieht sich auf die lokale bzw. organüberschreitende Tumorausdehnung, die N-Kategorie auf den Lymphknotenbefall und die M-Kategorie auf Metastasen.



**Abbildung 11.:** Tumorausdehnung nach T-Stadium (aus Wu 2005: *Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways*)

Je nach histologisch nachgewiesener Eindringtiefe in die Submucosa gibt es eine weitergehende Differenzierung des Stadiums pT1 in pT1a/b/c, die vor allem beim T1G3-Tumor prognostische Bedeutung hat [290, 367, 11, 123].

**TNM- Klassifikation Harnblasenkarzinom (UICC 1997, 2003)****Tabelle 1.: Beschreibung des Primärtumors durch die T-Kategorie**

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Ta	nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltrierte subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltrierte Muskulatur
T2a	oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	äußere Muskulatur
T3	Tumor infiltrierte perivesikales Fettgewebe
T3a	mikroskopisch
T3b	makroskopisch
T4	Tumor infiltrierte umliegende Organe
T4a	Tumor infiltrierte Prostata oder Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltrierte Becken- oder Bauchwand

**Tabelle 2.: N-Kategorie zur Beteiligung regionärer Lymphknoten**

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	solitär, größte Ausdehnung befallener LK: 2cm oder weniger
N2	multipel, größte Ausdehnung: 2 bis 5cm
N3	solitär/multipel, größte Ausdehnung: über 5cm

**Tabelle 3.: Beschreibung der Fernmetastasen in der M-Kategorie**

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
MX	Fernmetastasen sind nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Davon abgesehen existieren die G- und die R-Klassifikationen. Erstere beschreibt den Erfolg einer Resektion anhand der Vollständigkeit des entfernten Tumors und letztere seinen Differenzierungsgrad.

### R- Klassifikation

**Tabelle 4.: R-Klassifikation zur Beschreibung des Resektionsausmaß**

Stadium	Beschreibung
RX	Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumoren kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor

### Grading

Die Dignität eines Tumors wird sowohl histologisch als auch zytologisch untersucht. Das Festlegen der Dignitätsklasse erfolgt immer anhand des am schlechtesten differenzierten Teils des Tumors, unabhängig davon, welchen Anteil am Gesamttumor er darstellt. Je weniger entdifferenziert das Gewebe ist, desto schwieriger ist die Zuordnung. Die Reproduzierbarkeit des Gradings ist ohnehin mit 60-70% schlecht. Auch die zytologische Beurteilung von Blasenpflüssigkeit im Rahmen einer Zystoskopie ist bei Low Grade-Tumoren nur in 30-60% korrekt, da die Tumorzellen dieser Dignität dem gesunden Urothel sehr ähnlich sind.

### G-Klassifikation

**Tabelle 5.: Tumor-Grading nach WHO, 1973**

Stadium	Beschreibung
GX	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	Gut differenziert
G2	Moderat differenziert
G3	Schlecht differenziert

Um die Unsicherheit bei der Beurteilung moderat differenzierter Tumore zu reduzieren, wurde die WHO- Klassifikation von 1973 in den darauffolgenden 30 Jahren

verändert. Es wurden klare histomorphologische Kriterien festgelegt und die Einteilung entsprechend modifiziert. Die veränderte Klassifikation wurde 2004 veröffentlicht [288]. Damit wird das Ziel verfolgt, für Urologen, Pathologen und Onkologen eine einheitliche, gleichermaßen verwendbare Klassifikation zu schaffen. Die Interobservervariabilität ist dadurch zwar gesunken, aber immer noch hoch [195]. Die neue Klassifikation versucht, die verschiedenen Klassen nach den verschiedenen genetischen Alterationen zu definieren und so molekulargenetische und pathologische Erscheinungen innerhalb der Klassen zu vereinigen [333]. Sie unterscheidet *nichtinvasive* und *invasive* Tumore (siehe Tab. 6). Auf die G-Klassifikation bezogen existieren laut

### WHO-Grading 2004

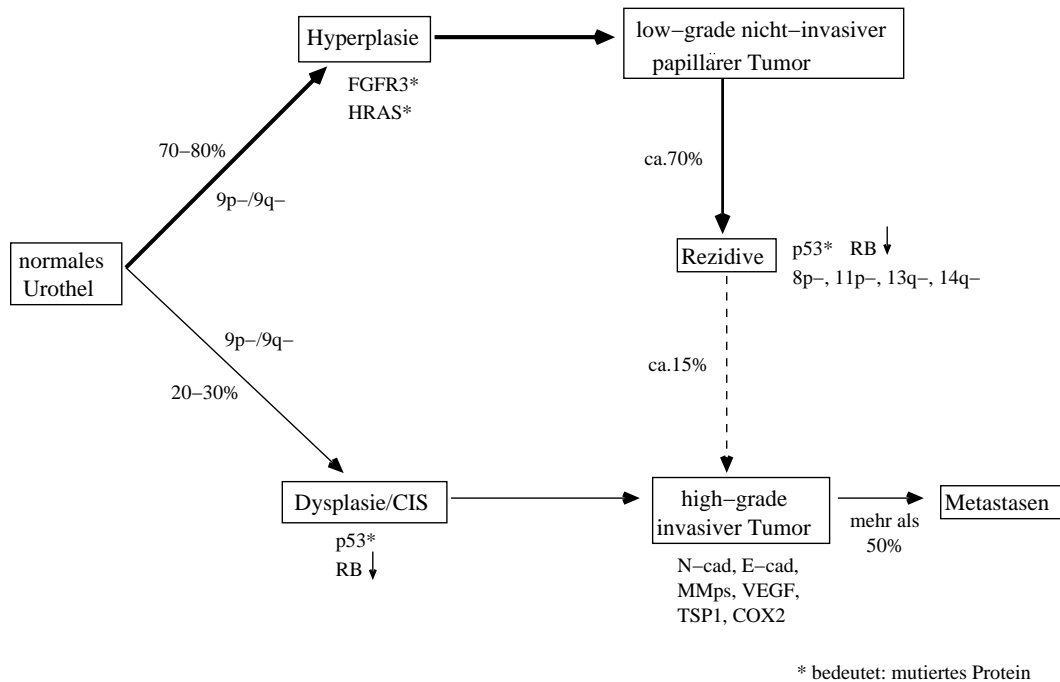
**Tabelle 6.: Verändertes Tumor-Grading nach WHO, 2004**

Kategorie	histologische Beschreibung
Flache nichtinvasive urotheliale Läsionen	
	epitheliale Hyperplasie
	urotheliale Atypie
	urotheliale Dysplasie
Nichtinvasive Tumore	Carcinoma in situ
	Urotheliales Papillom
	Papilläre urotheliale Neoplasie niedrig maligner Potenz (PUNLMP)
	Papilläres urotheliales Low-Grade-Karzinom
	Papilläres urotheliales High-Grade-Karzinom
Invasive Tumore	
	Invasion der Lamina propria (T1) Low Grade oder High Grade
	Invasion der Muscularis propria (ab T2) Low Grade oder High Grade

WHO-Kriterien seit 2004 nur noch zwei Klassen: *low-grade* und *high-grade*. Im klinischen Alltag hat sich das neue Grading-System noch nicht vollständig durchgesetzt. Im histopathologischen Befund sollten übergangsweise beide Einteilungen angegeben werden [16]. Analog werden im weiteren Verlauf dieser Dissertation beide Klassifikationen angegeben, da viele klinische Studien und Empfehlungen noch auf der WHO-Klassifikation von 1973 basieren.

### 2.2.3. Genetisches Entstehungsmodell

Die beiden Haupt-Phänotypen, low-grade nichtinvasives Papillom und invasiver Tumor, haben ein extrem unterschiedliches biologisches Verhalten und entsprechend sehr unterschiedliche Prognosen [365]. Jedem Phänotyp wird sein spezifischer molekulargenetischer Entstehungspfad zugrundegelegt [165, 245] (siehe Abb. 12).



**Abbildung 12.:** Wichtige genetische und epigenetische Defekte der verschiedenen Entstehungswege der urothelialen Tumorgenese, modifiziert nach Wu

Low-grade nichtinvasive Tumore werden durch Mutationen in den Genen für *v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog* (HRAS) und *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR3) charakterisiert. Sie entwickeln sich aus Hyperplasien des Urothels und gelten als genetisch stabil. In etwa 30% weisen sie einen Verlust der Heterozygotität (LOH) in Chromosom 9p21 oder andere Alterationen im selben Chromosom auf. Häufig ist LOH die einzige genetische Veränderung nicht-muskelinvasiver Low-Grade-Tumore [145] (S. 67). In 9% finden sich bei ihnen p53-Mutationen [297].

Dagegen entstehen die invasiven Tumoren aus den Vorstufen Dysplasie und CIS. In 65% finden sich bei ihnen Defekte in den tumorsupprimierenden p53- und pRb-

*pathways*, in 12% LOH von Chromosom 9 [61]. Die Invasion und Progression des Tumors scheint ein multifaktorieller Prozess zu sein, der von Mikroveränderungen in der Umgebung gefördert wird. Auf der Basis der Entstehungswege und ihrer Schlüssel-moleküle fußt die Erforschung von Tumormarkern und Angriffspunkten für die Target-Therapie.

#### 2.2.4. Klinische Einteilung

Der überwiegende Teil (75-85%) der BCAs ist bei Diagnosestellung nicht-muskelinvasiv. Früher wurden diese Tumoren als *oberflächlich* bezeichnet, weil sie oberhalb des M. detrusor vesicae liegen. Die molekularen Eigenschaften, das biologische Verhalten und entsprechend die Behandlungsempfehlungen können sich bei Ta- und T1-Tumoren jedoch erheblich voneinander unterscheiden. Die WHO-Klassifikation von 2004 schlägt daher vor, T1-Tumoren nicht mehr als *oberflächlich*, sondern als *invasiv* zu bezeichnen [145, S. 89]. Folglich werden die Blasenmalignome in *nicht-muskelinvasiv* und *muskelinvasiv* eingeteilt. Die Unterscheidung zwischen nicht-muskelinvasiven (CIS, Ta, T1), muskel-invasiven (T2, T3) und metastasierten Blasenmalignomen spielt eine Rolle für die Therapie.

#### Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (NMIBC)

Der WHO-Klassifikation von 2004 folgend fallen darunter die Klassen pTa, pTis und T1. Sie verteilen sich zu 70% in Stadium Ta, zu 20% in Stadium T1 und zu 10% in Stadium Tis. [288]. Untereinander weisen die drei Klassen sehr stark variierendes Verhalten bezüglich ihrer Neigung zu Rezidivbildung und Tumorprogression auf. Dies führt man auf die unterschiedlichen molekularbiologischen Eigenschaften zurück (s.o.).

Ein Tumorprogress, also die Entwicklung eines muskelinvasiven BCAs aus einem nicht-muskelinvasiven Tumor, ist je nach Tumorklasse mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit zu erwarten: 5% der Patienten mit einem Ta-Tumor Low Grade und 50% jener mit einem T1G3-Tumor müssen damit rechnen [124, 157]. Patienten mit Ta High Grade-Tumoren (Ta G3) haben ein Progress-Risiko ähnlich jener mit T1-Tumoren [125]. Der Tumorprogress hängt prognostisch am meisten von den Parametern Tumorstadium, Tumorgrad und Vorhandensein von CIS ab, welche die biolo-

gische Aggressivität des Tumors bestimmen [320].

Das Risiko eines Rezidivs ist weniger vom Grading bestimmt [211]. Statt dessen werden neben dem Tumorstadium Multifokalität, vorhergehende Rezidivrate, Tumorstatus in der Kontrollzystoskopie und Tumorgöße als Determinanten des Rezidivrisikos angesehen [230, 7, 320, 339]. In Abhängigkeit von diesen Tumoreigenschaften entwickelt sich in mehr als 50% der Fälle innerhalb des ersten Jahres nach vollständiger TUR eines NMIBC ein Rezidiv [278]. In 7 bis 40% der Fälle kommt es unter diesen Rezidiven nach fünf Jahren zu einem Tumorprogress [168].

Die *European Association of Urology* (EAU) hat in ihren Leitlinien zwecks Prognoseabschätzung und Therapiefindung Risikoprofile für die nicht-muskelinvasiven BCAs definiert [309]:

**Tabelle 7.: Risikostratifizierung anhand von Merkmalen des Primärtumors**

<b>Risiko</b>	<b>Beschreibung</b>
Low Risk	monofokal, Ta, G1, Durchmesser unter 3cm
High Risk	T1, G3, multifokal, schnell rezidivierend, CIS
Intermediate Risk	allen anderen Tumore (Ta-1, G1-2, multifokal, Durchmesser über 3cm)

Das geringste Rezidiv- und Progressrisiko tragen folglich Patienten mit kleinen, unifokalen TaG1-Tumoren, das höchste Risiko findet sich bei Patienten mit multifokal auftretenden T1G3-Tumoren, die im umliegenden Urothel zusätzlich Dysplasien oder CIS haben.

### **Muskelinvasives Harnblasenkarzinom (MIBC)**

Die Gruppe MIBC umschließt Tumore der Stadien pT2 bis pT4. Nach Studien der 1950er Jahre gehen muskelinvasive Harnblasenkarzinome mit prämaligen oder malignen Veränderungen fast im gesamten Blasen-Urothel einher (Hautmann S. 210). Das histopathologische Äquivalent sind *Dysplasien* und *Carcinoma in situ* [61]. Dies entspricht dem aktuellen Wissensstand über die zwei verschiedenen molekularen Entstehungswege der BCA-Entstehung (siehe Abb. 12). Ohne Therapie versterben mehr als 85% der Patienten innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung [247]. Therapie der Wahl ist die radikale Zystektomie (RC). Nach RC liegt das Fünfjahres-Gesamtüberleben aller Tumorstadien etwa bei 50% [145, S. 104]. Bei T2-Tumoren

liegt es etwa bei 80%, bei T3-Tumoren bei 50-60% und ist damit deutlich von der Infiltrationstiefe und vom LK-Status beeinflusst [102, 101]. Die krankheitsspezifische 5-JÜR bei pT2 liegt etwa bei 90%, bei organüberschreitendem BCA (über T3b) ist sie deutlich niedriger.

Postoperativ gilt als aussagekräftigster Prognoseparameter neben dem LK-Status seit kurzer Zeit die Lymphgefäßinvasion im Zystektomiepräparat [226]. Die Abhängigkeit der Prognose vom LK-Status wird anhand mehrerer Studien deutlich: Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor und negativen LK (pT3b, N0, M0) haben eine krankheitsspezifische ÜR von 50-62%, bei positiven LK sinkt sie rasant auf 7 bis 31% [303, 219].

### 2.2.5. Diagnostik

#### Urinzytologie und Zystoskopie

Die Urinzytologie ist die nicht-invasive Standarduntersuchung zur Diagnose und Nachkontrolle eines BCAs. Sie erfordert keinerlei Vorbereitung auf Seite des Patienten und ist das beste Instrument zur Detektion von CIS [183]. Ihre Stärke liegt in einer sehr hohen Spezifität von mehr als 90% [338]. Ihre Sensitivität ist dagegen vor allem bei low grade- Tumoren sehr viel schlechter. Generell hängt die Interpretation der Urinzytologie sehr vom Erfahrungsschatz des Pathologen ab [183].

Der Diagnosesicherung dient die Zystoskopie mit Entnahme von Biopsien und anschließender histopathologischer Untersuchung. Die transurethrale Resektion (TUR) schließt sich entweder in gleicher Sitzung an die Zystoskopie oder wird in einem zweizeitigen Verfahren durchgeführt und ist gleichzeitig ein diagnostisches, prognostisches und therapeutisches Instrument. In der Nachsorge müssen in regelmässigen Abständen Kontrollzystoskopien, eventuell mit TUR gemacht werden.

Zystoskopie und TUR sind invasiv und relativ aufwändig. Die Zystoskopie kann mit flexiblen oder starren Endoskopen und entweder mit Weißlicht oder mit Blaulicht unter Zuhilfenahme fluoreszierender Substanzen wie 5-Aminolävulinsäure (5ALA) oder dem *prodrug* Hexylaminolävulinsäure (HAL) durchgeführt werden [155]. Durch das Sichtbar-Machen von Gewebe mit erhöhtem Stoffwechsel wird die Erkennbarkeit flacher Urothelläsionen wie CIS verbessert, so dass die Effektivität der Resektion bei oberflächlichen und frühen invasiven Tumoren steigt [67]. Dieses Vorgehen wird auch Photodynamische Diagnostik (PDD) genannt. Ihr Nutzen wurde vielfach untersucht und wird kontrovers diskutiert.



### Urinmarker

Es sind viele Substanzen im Urin identifiziert worden, die beim Blasenkarzinom als Tumormarker dienen könnten und ihre Identifizierung ist ein schnell wachsendes wissenschaftliches Feld. Tumormarker bieten die Möglichkeit einer frühen akkuraten Diagnose, Identifizierung von rezidivgefährdeten Patienten, zur Vorhersage, welcher Tumor auf welche Art von Therapie am besten reagiert, und verraten so Informationen über Tumorbiologie und Prognose. Aus diesen diagnostischen und prognostischen Anwendungsmöglichkeiten ergibt sich ihre Relevanz. Die Marker können nach biologischer Klasse eingeteilt werden:

- Mikrosatelliten-assoziierte Marker
- Proto-Onkogene/Onkogene
- Tumorsuppressor-Gene
- Zellzyklusregulatoren
- Angiogenese-assoziierte Faktoren
- Adhäsionsmoleküle an die extrazelluläre Matrix

[183, 106] Keiner der in den letzten Jahren untersuchten Marker zeigte in der klinischen Praxis ausreichende Sensitivität und Spezifität für die Identifikation der verschiedenen Tumortypen [351], zumindest nicht soweit, um die herkömmlichen Untersuchungen in Diagnostik und Nachsorge zu ersetzen. Zu ihrer Ergänzung können dagegen einige von ihnen verwendet werden. Eine Auswahl an Tumormarkern wird im Diskussteil der Dissertation behandelt.

### 2.2.6. Therapie

#### Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom

Die Standardbehandlung ist die *transurethrale Resektion* (TUR). Adjuvant stehen je nach Risikoprofil und Anamnese zur Wahl:

- einmalige intravesikale Früh-Instillation von Mitomycin C, Epirubicin oder Doxorubicin

- topische Chemotherapie im Langzeiteinsatz mit Beginn 2 Wochen nach TUR für 6-8 Wochen einmal wöchentliche Gabe (Induktion), anschließend für 6-12 Monate einmal pro Monat (Erhaltung)
- intravesikale Immuntherapie mit BCG mit Induktions- und Erhaltungsdosis bis zu 36 Monaten nach Protokoll der *South West Oncology Group* oder anderen Schemata
- radikale Zystektomie (fakultativ bei high risk T1G3-Tumoren)

NMIBC ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Therapien, Nachsorge-Strategien und stark variierendem Outcome [336]. Den Leitlinien der EAU (Link: <http://www.uroweb.org/?id=217&tyid=1> Stand: 23.11.2010 [72]) entsprechend erfolgt als Standardtherapie aller NMIBC eine TUR. Sie wird entweder parallel zur diagnostischen Fluoreszenz-Zystoskopie oder mit etwas zeitlichem Abstand durchgeführt. Dabei werden der Tumor und verdächtig erscheinende Bezirke möglichst vollständig entfernt. Unter Umständen besteht die Notwendigkeit zu einer zweiten TUR, wenn sich die erste Resektion als inkomplett herausstellt, wenn es sich um große oder multiple Tumore handelt, der Pathologe im Resektat kein Muskelgewebe vorfindet oder die histologische Begutachtung einen high grade Tumor oder ein T1-Stadium offenbart [39]. Die zweite TUR muss sich innerhalb von zwei bis sechs Wochen [16] an die erste anschließen. Nach drei Monaten erfolgt die erste Kontroll-Zystoskopie, die in unterschiedlichen Abständen wiederholt wird. Bei Tumorfreiheit erfolgen die nächsten nach 9 Monaten und danach einmal jährlich für fünf Jahre [16]. Mehr als die Hälfte der Patienten erleidet nach kompletter TUR innerhalb eines Jahres ein Rezidiv [278]. Zwischen 7 und 40% bekommen innerhalb von fünf Jahren nach TUR einen Progress [168]. Rezidive nach TUR begründet man einerseits durch neu entstandene Tumore bei entsprechendem Risikoprofil (s.u.), ferner durch nicht entferntes bzw. nicht detektiertes oder detektierbares bzw. übersehenes Tumorgewebe oder aber durch eine von der TUR verursachte unmittelbare Tumorzellverbreitung in gesundes Urothel. Für die individuelle Vorhersage von Rezidiv- und Progressrisiko bei Patienten mit Ta- und T1- Tumoren haben Sylvester et al. anhand von EORTC-Studien Nomogramme entwickelt [320], auf denen das oben beschriebene prognostische Risikoprofil der EAU-Leitlinien basiert (s. Abschnitt NMIBC, Teil Material und Methoden). Die Autoren legen folgende sechs klinische und pathologische Faktoren zugrunde:

- Anzahl der Tumore

- Tumorgröße
- vorhergegangene Rezidivrate
- T-Stadium
- Vorhandensein von CIS
- Grading

Mit Hilfe dieses Auswertungssystems wollen die Autoren klinisch tätigen Urologen ein Instrument zur Verfügung stellen, das das individuelle Progress- und Rezidiv-Risiko abschätzen kann, um eine Grundlage für die Diskussion mit dem Patienten über die Therapieentscheidung zu bilden und Behandlung und Nachsorge möglichst nach seinen Wünschen durchzuführen. Es kann über die Internetseite der EORTC heruntergeladen werden (Link: <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/> Stand: 22.11.2010 [73]).

Ziel der topischen Therapie ist kurzfristig, mit Hilfe einer Frühinstillation die Tumorzellimplantation zu vermeiden, und langfristig durch Induktions- und Erhaltungstherapie, okkulte Karzinomzellen zu vernichten. So versucht man eine Tumorprogression zu vermeiden und jene Fälle zu reduzieren, in denen eine radikale Zystektomie notwendig wird.

Deshalb werden zusätzlich zur TUR kurzfristige oder länger dauernde topische Chemo- oder Immuntherapien durchgeführt. Bei *geringem* Risiko erachtet man eine einmalige Frühinstillation zur Rezidivprophylaxe als ausreichend. Liegt ein *intermediäres* Risiko vor, so wird zusätzlich eine chemotherapeutische Behandlung in Form einer Induktionstherapie und/oder einer Erhaltungstherapie durchgeführt. Bei relativ einheitlichem Schema für die Induktionsbehandlung gibt es für die Erhaltungstherapie eine große Anzahl möglicher Schemata, bei denen unklar ist, welches das wirksamste darstellt.

Patienten mit *hohem* Rezidiv- und Progressionsrisiko werden mit einer BCG-Erhaltungstherapie therapiert. Momentan werden verschiedene Modifikationen dieser Therapie untersucht, um bei gleicher Effektivität die Nebenwirkungsrate zu senken [288].

### **Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinom**

Die Standardtherapie bei MIBC der Stadien T2 und T3 stellt die Zystektomie inklusive Dissektion der pelvinalen Lymphknoten (RC) dar, ebenso bei jenen Tumoren, die die

Prostata infiltrieren (pT4a) [145, S. 99]. Beim Mann umschließt sie die Entfernung von Blase, Prostata und Samenblasen, bei der Frau neben der Blase die vordere Scheidenwand, Adnexen, Uterus und Urethra. Letztere wird belassen, wenn ein orthotoper Blasenersatz geplant ist. Integrierter Bestandteil der RC ist die pelvine Lymphadenektomie. Sie ist für die Prognose von elementarer Bedeutung [150], obwohl die exakte erforderliche Ausdehnung der LK-Resektion noch nicht bekannt und Gegenstand aktueller Studien ist [14].

Neuere prognostische Parameter sind die Lymphknoten-Dichte und die Lymphgefäßinvasion (*lymphatic vessel invasion*, LVI) [226]. Unter LK-Dichte versteht man die Anzahl der positiven LK im Verhältnis zur Anzahl der resezierten LK. Eine LK-Dichte unter 20% hat signifikant höheres rezidivfreies Überleben als Patienten mit einer LK-Dichte über 20% [305].

Fast die Hälfte der Patienten mit MIBC entwickelt innerhalb von 2 Jahren nach radikaler Zystektomie eine Fernmetastasierung [145, S. 112]. Daher erscheint eine zusätzliche perioperative Therapie erstrebenswert. Weitere Therapieoptionen stellen eine Radiotherapie oder multimodale Behandlungsformen dar.

- **neoadjuvante Chemotherapie** Die neoadjuvante Chemotherapie zielt auf eine Verbesserung der Überlebenschancen ab durch präoperatives *Downsizing* und *Downstaging* des Tumors, ferner durch frühzeitiges Vernichten okkult systemischer Metastasen. Der wichtigste Prognose-Parameter ist das Erreichen eines präoperativen pT0-Status. Angesichts jüngerer Studienergebnisse, die die Steigerung der Überlebenschancen um 5 bis 8% präsentierten, wird nach EAU-Leitlinien die Erwägung einer neoadjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie bei MIBC empfohlen, unabhängig davon, welche Therapieform letztlich angestrebt wird [309].
- **adjuvante Chemotherapie** Eine adjuvante Chemotherapie nach dem GemCis-Schema kommt für Patienten mit organüberschreitendem BCA oder postoperativer Lymphknotenbeteiligung in Betracht.
- **primäre Chemotherapie** Die primäre systemische Chemotherapie stellt die Therapie der Wahl bei metastasiertem Blasenkarzinom dar.
- **Radiotherapie (RTX)** Die RTX bringt nach aktueller Meinung schlechtere Überlebensdaten als eine operative Blasenentfernung [145, S. 106], obwohl das Urothelkarzinom als gut strahlensensibel gilt. Kandidaten für eine primäre RTX sind Patienten mit schlechten AZ oder schweren Komorbiditäten.

- **Blasenerhalt** Mit blasenerhaltendem Ansatz kommen folgende Therapieoptionen in Frage: TUR plus BCG-Behandlung, Blasenteilresektion, Chemotherapie, Radiotherapie, multimodale Formen (zum Beispiel Radiochemotherapie) [145, S. 104], [232].

### Therapie des metastasierten Harnblasenkarzinom

In diesem Fall kommt als Therapie eine primäre systemische Chemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin über 2-4 Zyklen in Frage. Diese beiden Substanzen sind bei vergleichbaren Überlebensraten dem bis Ende der 1990er Jahre benutzten Regime MVAC durch ein mildere Nebenwirkungen überlegen [145, S. 111]. Der Einsatz der Poly-Chemotherapie in Form einer Kombination aus Cisplatin/ Carboplatin, Taxanen und Gemcitabine bei metastasiertem BCA verdoppelt bei einer 3-JÜR von 20-25% die mediane Überlebenszeit auf 12 Monate [235]. In Einzelfällen kann die Resektion solitärer Fernmetastasen innerhalb eines multimodalen Therapieansatzes mit systemischer Chemotherapie das progressionsfreie Überleben verlängern [177]. Bei Versagen einer platinbasierten Chemotherapie kann im Rahmen der secondline-Therapie seit 2009 Vinflunin verwendet werden. Es ist als erstes Zytostatikum für diese Indikation zugelassen worden. Wermutstropfen sind die relativ hohen Toxizitätsgrade 2 und 3 in bis zu 50% der Fälle: Die Lebensqualität ist unter Therapie vergleichbar mit *best supportive care* [226].

### 2.2.7. Lebensqualität nach Blasenresektion

#### Die verschiedenen Blasenrekonstruktionsarten

Es gibt nach radikaler Zystektomie je nach onkologischer Situation, Wünschen und Krankheitsverständnis des Patienten sowie seinem Alter, klinischen Zustand und Nierenfunktion und in Abhängigkeit davon, welcher Darmabschnitt für die Konstruktion einer Ersatzblase verwendet wird, eine Vielzahl nasser oder kontinenter Möglichkeiten der Harnableitung:

- Ileum-Neoblase, Ileozökale Neoblase, orthotope Kolon-Ersatzblase
- Ileum-Conduit, Kolon-Conduit
- Ureterosigmoideostomie, Ureterocutaneostomie

– Ileozökal-Pouch, Mainz-Pouch II

Die heutzutage am meisten verwendete Form der Harnableitung ist die orthotope Neoblase, unabhängig von Geschlecht und LK-Status des Patienten [103]. Ferner werden das Ileumconduit, die Ureterosigmoideostomie, die Ureterokutaneostomie und als Ersatzblase mit kontinentem Haut-Stoma der Mainz Pouch II angewendet.

Der Vergleich von Ileumneoblase mit Ileumconduit an den Universitäten Bern und Ulm in einem Operationszeitraum von 1984 bis 2006 ergab bei beiden Ableitungsformen gute funktionelle Langzeitergebnisse, vorausgesetzt, die Patienten wurden vorher sorgfältig selektiert und einer regelmässigen Nachsorge zugeführt [116]. Eine andere Studie untersuchte die Langzeitergebnisse von über 800 Patienten, die in den Jahren von 1985 bis 2005 ein Ileozökal-Reservoir (Mainz Pouch I) mit kontinentem umbilikalen Stoma erhielten. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 7,6 Jahre. Bei vorher gut selektierten Patienten mit Fähigkeit zur Selbstkatheterisierung stellt diese Ableitungsform den Autoren zufolge eine sehr zufriedenstellende, optisch unauffällige und sichere Option in den Fällen dar, für die eine orthotope Form der Harnableitung nicht möglich, nicht gewünscht oder kontraindiziert ist [360].

Im Jahr 2005 wurde eine große evidenzbasierte Analyse der in MEDLINE veröffentlichten Publikationen auf englisch, deutsch, französisch, spanisch und italienisch zum Thema Lebensqualität bei verschiedenen Harnableitungsformen durchgeführt [91]. Es wurden alle Studien eingeschlossen, die Conduits, kontinente Ableitungen durch die Haut und orthotope Neoblasen in Bezug zur Lebensqualität setzten. Sie wurden den Richtlinien des *Oxford Center of Evidence-based Medicine* entsprechend nach Evidenzgraden bewertet. Trotz der Vielzahl existierender Studien ist ihre Qualität hinsichtlich der verwendeten Methoden und Patientenselektion überwiegend zweifelhaft. Mit nur wenigen Studien, die einen höheren Evidenzgrad als III erreichten, kam die Mehrzahl der Untersuchungen zu der Aussage, dass die allgemeine Lebensqualität nach radikaler Zystektomie unabhängig von der Art der Harnableitung gut ist. Entsprechend kann keine Schlußfolgerung bezüglich der Überlegenheit der kontinenten Ableitungsformen gegenüber der inkontinenten Conduits mit Tragen eines Stomabeutels gezogen werden [91]. Der wahre Einfluß, den die Wahl der Harnableitungsform auf Lebensqualität und Wohlbefinden des Patienten hat, ist somit aktuell noch unklar [103]. Für die Zukunft fordern die Autoren übereinstimmend gut designte randomisierte Studien zu dieser Fragestellung.

**Fragebögen zur Erfassung der postoperativen Lebensqualität**

Nach einer Zystektomie beträgt der Grad der Erwerbsminderung 80-90% [291] (S.299). Es existieren keine Studien, die die Arten der Harnableitung nach Zystektomie vergleichen [92]. 2004 wurde eine kleine retrospektive Studie über weibliche Sexualität nach RC veröffentlicht [350]. Zur Evaluation von Kontinenz, sexueller Funktion und Lebensqualität wurde in der Urologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar auf Basis der internationale standardisierten Fragebögen *Quality of Life Questionnaire C30* [1], *Female Sexual Function Index* und *International Index of Erectile Function* ein Fragenkatalog entwickelt, der den Vergleich orthotoper Neoblasen mit Ileumconduits ermöglicht und an alle Patienten mit einer solchen Harnableitung drei und sechs Monate postoperativ verschickt wird.

### 3. Ergebnisse

Die Datenbank wird für den Anwender unsichtbar in einem relationalen DB-Modell in Form von Tabellen organisiert. Das zugrundeliegende ER-Modell findet sich am Anhang (siehe A).

Die auf dem Bildschirm sichtbare Benutzeroberfläche besteht aus einem immer gleichbleibenden Teil mit Persönlichkeitsangaben des Patienten im oberen Bildausschnitt. Darunter findet sich eine Reihe mehrerer auswählbarer Reiter in der Reihenfolge des klinischen Vorgehens, innerhalb derer die einzelnen Diagnose- und Behandlungsschritte dokumentiert werden:

- Anamnese
- Labor
- Zystoskopie
- Urinuntersuchung
- TUR-B/ Nachresektion
- Histologie
- Staging
- Operativ
- Nichtoperative Therapien
- Postoperativ
- Follow-up
- Sterbedaten



(siehe auch Abb. 13).

Patient	Nachname		Vorname			Hausarzt		Urologe		
	Geb.		Nr.							
Anamnese	Labor	Zystoskopie	Urin	TUR-B	Histo	Staging	Operativ	Therapie	Postoperativ	Follow-up

**Abbildung 13.:** Benutzeroberfläche unserer Datenbank

Im Folgenden wird auf einzelnen Rubriken mit ihren jeweiligen Parametern eingegangen.

### 3.1. Anamnese

In der Datenbank befindet sich analog zum Vorgehen in der Klinik eine in vier Abschnitte aufgeteilte Anamnese:

- allgemeine Anamnese
- soziobiographische Anamnese
- Blasentumor-spezifische Anamnese
- Risikofaktoren

#### Allgemeine Anamnese

Die allgemeine Anamnese bezieht sich im Hinblick auf eine eventuelle Operationsplanung auf allgemeine Punkte wie Körpergröße und -gewicht, Allergien, Voroperationen und -erkrankungen im Urogenitaltrakt sowie am restlichen Körper sowie auf bestehende oder abgelaufene systemische Erkrankungen. Aus dem gleichen Grund

sind bereits durchgeführte urologische Untersuchungen und deren Ergebnisse samt Angabe des Zeitpunktes von Interesse.

### **Soziobiographische Anamnese**

Ätiologisch wegweisend ist unter Umständen die soziobiographische Anamnese. Sie enthält neben Familienstand und Anzahl der Kinder den Beruf und die Familienanamnese.

Die seit langem bekannten und identifizierten Berufsnoxen können nach möglicherweise schon Jahrzehnte zurückliegender Exposition zu Blasenkarzinomen führen. Ferner gibt es den Verdacht, dass noch nicht alle Blasenkrebs-auslösenden Noxen bekannt sind. Somit ist auch heute noch mit berufsbedingten Harnblasenkarzinomen zu rechnen. Beim Erheben der Anamnese ist es vor allem bei Patienten mit Transitionalzellkarzinom wichtig, alle Berufe zu erfragen, die irgendwann im Laufe des Lebens für sechs Monate oder länger ausgeführt worden sind [96, 95].

In unserer Datenbank sind die gefährdetsten Arbeitsbereiche innerhalb einer Dropdown-Liste auswählbar:

- Aluminiumindustrie
- Angestellte in chemischen Laboratorien
- Angestellte in der Gasproduktion von Kokereien
- Angestellte in der gummiverarbeitenden Industrie
- Angestellte in der Farbindustrie
- Maler
- Druckindustrie
- Friseure
- Kammerjäger
- Kunststoffindustrie
- Stahlindustrie
- Mechaniker

- Transportwesen
- Textil- und Lederindustrie

In Hinblick auf Balkannephropathie und Schistosomiasis sind Informationen über Herkunft und Auslandsaufenthalte in Endemiegebieten relevant. Sie finden sich in Form eines leeren Textfeldes zur freien Eingabe beziehungsweise als Auswahlliste mit den Endemiegebieten beider Krankheiten zur Auswahl.

Wie im Diskussions-Teil dieser Dissertation besprochen, gibt es die These, dass in manchen Familien eine genetische Prädisposition vererbt wird. Um dies in Zukunft zu erkennen und verantwortliche Gene zu identifizieren sowie die krankheitsassoziierte Morbidität und Mortalität zu dokumentieren, finden in unserer Datenbank die verstorbenen väterlichen und mütterlichen Verwandten Erwähnung. Dazu werden das jeweilige Todesjahr mit dem erreichten Alter und die Erkrankung angegeben, die zum Tod geführt hat.

## Risikofaktoren

Die wichtigsten Risikofaktoren werden in unserer DB zum Ankreuzen zur Verfügung gestellt: Zigarettenkonsum, Berufsnoxen, Medikamente, chronische Harnwegsinfekte, Radiatio. Das Rauchen von Zigaretten ist der wichtigste wissenschaftlich bestätigte Risikofaktor. Um hier in Zukunft Antworten auf noch offene Fragen zu erhalten, wird in unserer DB die Expositionsdauer in Form von *pack years*, der Zeitraum des Konsums, die Art der gerauchten Tabakprodukte und eventuelles Passivrauchen dokumentiert.

Zweiter Hauptrisikofaktor ist die Exposition gegenüber den Berufsnoxen. Innerhalb einer Auswahl-Liste stehen die folgenden Kategorien zusammengefasster Noxen zur Auswahl:

- Abgase/ Verbrennungsprodukte (Diesel, Kohle)
- Aromatische Amine
- Farben/Farbstoffe/Lacke
- Haarfärbemittel
- Herbizide/ Insektizide

- Holzbearbeitungsmittel
- Nitrosamine/Mykotoxine
- Öle/ Ölprodukte
- Teer-(produkte)

Regelmässige längerfristige Einnahme bestimmter phenacetinhaltiger bzw. Misch-Analgetika kann zu Analgetikanephropathie und infolge andauernder Irritation des Urothels zu Harnblasentumoren führen. Nach Chemotherapie mit Cyclophosphamid kann es ebenfalls zu einem BCA kommen. Die Einnahme kann einschliesslich der Angabe von Zeitpunkt, -menge und -dauer dokumentiert werden. Als Substanzen stehen zur Verfügung:

Chlornaphazin, Phenacetin und Cyclophosphamid.

Vorausgegangene Strahlenbehandlungen im Beckenbereich zählen ebenfalls zu den bestätigten und altbekannten Risikofaktoren. Wenn die *Radiatio* in unserer DB als Risikofaktor angekreuzt wird, erscheint ein zusätzliches Eingabe-Feld für die Dokumentation von Zeitraum, Grund und Dosierungsschema.

Als Risikofaktor geringerer Evidenz, den es weiterhin zu untersuchen gilt, steht der Gebrauch von Haarfärbemitteln im Raum. Die private gelegentliche Verwendung ist von häufigem professionellen Umgang abzugrenzen. Um diesen Verdacht zukünftig bestätigen oder widerlegen zu können, werden in der Datenbank neben der Art des Gebrauchs (privat/ beruflich), die Dauer/ Häufigkeit der Anwendung und die Farbe abgefragt. Zusätzlich müsste die Art des Mittels erfragt werden, da nur oxidierende permanente Kolorationen, deren Inhaltsstoffe zu P-Phenylendiamin metabolisiert werden, in vitro als karzinogen gelten. Es ist zweifelhaft, ob dies im klinischen Alltag umgesetzt werden kann.

Chronische Infekte der Harnblase infolge von Blasenentleerungsstörungen können durch Ankreuzen angegeben werden. Bei Ankreuzen dieses Risikofaktors erscheint ein zusätzliches Eingabefeld zur Dokumentation des Grundes: (Dauer-) Katheterträger, rezidivierende Blasensteine, Schistosomiasis/ Bilharziose, unbekannte Ursache der Infekte.

Risikofaktoren geringerer Wahrscheinlichkeit, die trotzdem anamnestisch erhoben werden, finden sich in Form einer Auswahlliste: Analgetika- Nephropathie, Balkan-Nephropathie, HIV/ AIDS, Prune-belly-Syndrom, TBC, Multiple Sklerose, Querschnittslähmung und Echinokokkose.

## Blasentumorspezifische Anamnese

Ein Harnblasenkarzinom zeigt selten spezifische Symptome, meist handelt es sich um eine zufällige Entdeckung. In diesem häufiger vorkommenden Fall eines asymptomatischen Zufallsbefundes werden in der Datenbank der Anlass der Arztkonsultation und die darauf folgende Untersuchung angegeben, die zur Diagnose Blasentumor geführt haben.

Für die selteneren symptomatischen Fälle enthält die Datenbank die beiden häufigsten Symptome zum Ankreuzen:

- schmerzlose Makrohämaturie
- Dysurie

Unspezifische bzw. fortgeschrittene Symptome wie Miktionsbeschwerden unterschiedlicher Art, B-Symptomatik, Flankenschmerzen, Harnstauungsniere, tumorbedingte Obstruktion und Tumor- oder Metastasenschmerzen können aus einer Auswahlliste ausgesucht werden.

Im Fall eines Tumorrezidivs gibt man die Dauer der Rezidivfreiheit und im Fall eines Zweittumors dessen Lokalisation, Symptome und Erstdiagnose und die bisher erfolgte Therapie an.

## 3.2. Labor

Die prä- und die postoperativen bzw. -interventionellen Laboruntersuchungen umfassen das Blut und den Urin. Im Blut werden folgende Parameter bestimmt:

- Gerinnungsprofil (Quick/INR, PTT)
- ein kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hb, Hkt, MCH, MCV, MCHC)
- die Blutgruppe
- bei Männern der PSA-Wert

Im Serum untersucht man:

- die Elektrolyte

- die Nierenretentionswerte
- die Leberwerte
- Gesamtprotein
- Glucose
- CRP

Beim Urin werden die Ergebnisse des Teststreifentests und der mikrobiologischen Untersuchung dokumentiert.

Für die Angabe sämtlicher Labor-Parameter in der DB sind beschriftete Leerfelder mit jeweils dazugehöriger Einheit vorgesehen.

### 3.3. Zystoskopie

In dieser Kategorie werden neben dem Datum der Blasenspiegelung die Art des verwendeten Endoskops, die Verwendung eines Fluoreszenz-Markers und die Option des einzeitigen Vorgehens mit einer transurethralen Resektion angegeben. Die folgenden Bezirke der Harnblase werden je nach Aussehen des Urothels bei der Inspektion unterschieden und in die beiden Befundarten *unauffällig* oder *verdächtig* unterteilt: Trigonum, rechte und linke Seitenwand, Hinterwand, Vorderwand, Blasendach, Blasen Hals, Blasenauslaß, prostatistische Urethra und Ureterostien. Wird an einer der Lokalisationen ein verdächtiger Befund festgestellt und angegeben, so öffnen sich dahinter weitere Angabefelder: Der Befund wird in Diagnosekategorien visuell differenziert, die Anzahl der Herde und die dazugehörige Wachstumsform sowie die Ausbreitungsart in uni- oder multifokal werden beschrieben. Die Diagnosekategorien umfassen nicht tumoröse Erkrankung, Papillom, Papillomatose, Dysplasie, tumoröse Raumforderung, bullöses Ödem oder Schleimhauteinblutung. An Wachstumsformen sind folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben: papillär-exophytisch, solide-infiltrierend, gestielter oder breitbasiger Tumor. Abschließend wird die Gesamtzahl der Herde angegeben.

### 3.4. Urin

Der für die zytologische Untersuchung benötigte Urin wird entweder bei einer Spontanmiktion oder im Zuge der Zystoskopie als Blasenspülurin gewonnen. Beide Arten sind als Angabe-Optionen enthalten. Die im Urin befindlichen Zellen werden in der Datenbank wie im Befund des Zytologie-Labors beschrieben: Normalurothel, Entzündungszellen, Urothelcarcinomzellen Grad 1, Urothelcarcinomzellen Grad 3, kein Zellenachweis, nicht aussagekräftig beziehungsweise wiederholungsbedürftig. In einem leeren Bemerkungsfeld können andere Uringewinnungsarten wie zum Beispiel die Entnahme aus einem liegenden Katheter angegeben werden. Bezüglich der Anwendung von Urinmarkern zur Früherkennung und Nachsorge müssen an dieser Stelle wahrscheinlich bald neue für die klinische Anwendung als geeignet befundene Urin-tests hinzugefügt werden, die sich momentan noch in der Erprobungsphase befinden.

### 3.5. TUR-B/ Nachresektion

Am Beginn dieser Rubrik wird festgelegt, ob es sich um die erste TUR oder eine Nachresektion (Re-TUR) handelt. Ist letzteres der Fall, so wird die Anzahl der vorausgegangenen Resektionen nebst Datum, Ort und histologischem Ergebnis kurz dokumentiert und automatisch eine auf der Identifikations-Nummer der dazugehörigen TUR basierende ergänzende Nummer für die aktuelle Nachresektion vergeben. Die Angabemöglichkeiten der vorausgegangenen histologischen Befunde entsprechen jenen der Sektion Histologie dieser Datenbank (s.u.). Der Aufbau der Datenbank stellt an dieser Stelle durch fortlaufende Nummerierung sicher, dass alle TURs und Re-TURs in der korrekten Reihenfolge mitsamt Ergebnis der vorausgegangenen feingeweblichen Untersuchungen gespeichert und laufend ergänzt werden können. Die Grundangaben umfassen Durchführungsdatum und -ort, Art der Narkose und Zielsetzung (kurativ, palliativ, explorativ). Bei palliativer Therapie können die Verwendung von Laser und sein Typ genannt werden. Die Dokumentation der differenzierten Tumorsektion beinhaltet die drei Bereiche exophytischer Tumoranteil, Tumorgrund bis Blasenmuskulatur und benachbarte Wandanteile zum Ankreuzen. Eine anschließend erfolgte Quadrantenbiopsie wird unter Angabe der folgenden Indikations-Optionen dargelegt: V. a. CIS, V. a. Tumorstadium T1/G3, positive Urinzytologie, suspekt erscheinende Urothelareale. Die zytostatische oder immuninduktive Instillationsbehandlung erscheint in Form einer Auswahlliste mit den meistgenutzten Sub-

stanzen Mitomycin C, Doxorubicin, Epirubicin beziehungsweise BCG und Interferon. An dieser Stelle scheinen angesichts neuer Erkenntnisse baldige Aktualisierungen wahrscheinlich.

Ebenfalls in dieser Sektion werden die Problemsituationen während und Komplikationen nach TUR abgehandelt. Erstere beziehen sich auf die schwer einsehbare und mühsam zu resezierende Lokalisation des Tumors in der Nähe oder innerhalb eines Harnleiterostiums, in der Blasenseitenwand oder in einem Divertikel, während letztere frühe und späte Komplikationen wie Blasenperforation, Blutung, Harnstauungsniere, Harnröhrenläsion, Inkontinenz und Blasentamponade umfassen.

### 3.6. Histologie

Dieser Abschnitt registriert die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Resektate aus den vorausgegangenen TURs und Re-TURs. Am Beginn steht die Histologie-Nummer. Diese wird auf der TUR-Identifikationsnummer beziehungsweise der Nachresektionsnummer aufgebaut und automatisch vergeben. Das ergänzende Nummerierungssystem dient der Systematik und Eindeutigkeit der Befundverwaltung. Ein kurzer allgemeiner Teil bezieht sich auf die jeweilige Anzahl an Biopsien aus differenzierter Tumorsektion und Quadrantenbiopsie. Ihre Begutachtung wird im darauffolgenden differenziert dargestellt. Zu jeder Biopsie werden die Lokalisation ihrer Herkunft innerhalb der Blase (exophytischer Tumoranteil, solider Tumoranteil, Tumorgrund, Seitenwand links, Seitenwand rechts, Hinterwand, Blasen Hals, Trigonum, rechtes Ostium, linkes Ostium, Vorderwand, Blausenauslaß, prostatistische Urethra) und innerhalb des Diagnoseprozesses (Tumorsektion, Blasenmapping, Nachresektion) beschrieben. Daran schließt sich die histopathologische Beurteilung von Wachstumsform, Ausbreitungsart, Anzahl und Durchmesser der Herde an, gefolgt von einer Auswahlliste der histologischen Diagnosen mit folgenden Bezeichnungen:

- urotheliales Papillom
- urotheliales Papillom invertierter Typ
- nichtinvasive urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potential (PUNLMP),
- nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom low grade



- nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom high grade
- urotheliales Carcinoma in situ
- infiltrierendes Urothelkarzinom
- Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung
- Plattenepithel-Karzinom
- villöses Adenom
- Adenokarzinom
- Adenokarzinom mit siegelringzelliger Differenzierung
- Leiomyom
- Leiomyosarkom
- Rabdomyosarkom
- neuroendokriner Tumor
- hämatopoetischer Tumor
- lymphatischer Tumor

Als anatomische Strukturen einer möglichen Infiltration stehen Prostata, Samenblase, Vagina, Uterus, Rektum und Beckenwand zur Auswahl, ferner die vaskuläre Infiltration, Lymphangiosis und Meningeosis carcinomatosa. Zusätzlich wird der mögliche Kapseldurchbruch von Lymphknoten dargestellt.

Am Ende dieses Abschnitts steht die Festlegung von pathologischem T- und G-Stadium.

### **3.7. Staging**

Die Datenbank enthält die folgenden bildgebenden Verfahren, die gegebenenfalls zum Tumor-Staging durchgeführt werden: Ausscheidungsurogramm, Sonographie, Skelett-Szintigramm, Röntgen-Thorax, Spiral-CT, MRT und Cholin-PET-CT. Zur genauen Beschreibung der jeweiligen Untersuchungsbefunde beinhaltet diese Sektion sehr ausführliche Auswahllisten möglicher Befunde. Am Ende steht die Determination von klinischem N- und M-Stadium.

### 3.8. Operativ

Anfangs sind einige allgemeine Parameter wie ASA-Kategorie, Datum und Dauer der Operation, Operateur und Anzahl der Assistenten anzugeben, ferner die Indikation sowie ein möglicher blasenerhaltender Ansatz, die Arten der Anästhesie und des Nerverhalts sowie der chirurgische Zugangsweg. Das Ausmaß der pelvinen Lymphadenektomie (PLA) wird in den Kategorien radikal, modifiziert oder keine beschrieben, zusätzlich gibt man eine mögliche Teilnahme an der LEA-Studie mit jeweiligem Behandlungsarm an. Die Art der Operation findet sich in einer Liste zum Ankreuzen, wodurch verschiedene Operationselemente gleichzeitig zur Verfügung stehen und die kombinierte übersichtliche Dokumentation erfolgen kann:

- Blasenteilresektion oder radikale Zystektomie
- Urethrektomie und/ oder Prostatektomie
- Hysterektomie, Ovarektomie rechts/links, Adnektomie rechts/links, Resektion der Vaginalwand
- Adhäsiolyse und/ oder Omentektomie
- Resektion des Rektosigmoids
- roboterassistierte laparoskopische Zystektomie
- Nephroureterektomie

Sonstige, seltener zum Einsatz kommende Operationsarten sind Nephrektomie, Adrenalektomie, Cavotomie, Splenektomie, Leberteileresektion, Pankreasteileresektion und Exenteration. Sie stehen in einer Auswahlliste zur Verfügung.

Die Schnellschnittuntersuchung der Absetzungsränder ist für den weiteren OP-Verlauf und die Prognose des Patienten von großer Bedeutung. Das Schnellschnitt-Ergebnis wird für rechten und linken Harnleiter und Harnröhre jeweils getrennt beschrieben: tumorfrei, Dysplasie, CIS, Tumor, Lymphangiosis carcinomatosa, Infiltration in die Umgebung, Fibrose. Die Angabe-Option bei Notwendigkeit einer Nachresektion und das dazugehörige Schnellschnitt-Ergebnis finden sich direkt im Anschluß, ebenso eine mögliche Infiltration von Nachbarorganen wie Rektum, Prostata, Uterus, Vagina, Samenblasen, Beckenwand oder der Gefäße.

Innerhalb einer Auswahlliste erscheinen die Formen der Harnableitung mit folgenden

Optionen: Ileum-Neoblase, Ileum-Conduit, Ureterocutaneostomie, Ureterosigmoideostomie, Ileozökale Neoblase, orthotope Kolonersatzblase, Ileozökal-Pouch, Mainz-Pouch II oder Kolon-Conduit. Der intraoperative Flüssigkeitshaushalt, die Menge an Spül- und Saugerflüssigkeit und der Blutverlust werden bilanziert und zusammen mit eventuell intraoperativ benötigten Erythrozytenkonzentraten und *fresh frozen plasma* dokumentiert. Nach Eingabe möglicher intraoperativer Komplikationen wie Läsionen an Vena cava oder anderen Gefäßen, Leber, Milz, Nieren, Darm, Nerven oder Pleura, ferner intraoperative Lungenembolie und Herzstillstand werden der Resektionsstatus und die gegebenenfalls korrigierte TNM-Klassifikation sowie der Lymphknotenstatus abschließend definiert.

### 3.9. Nichtoperative Therapien

Für die Beschreibung einer perioperativ oder palliativ durchgeführten Chemo- oder Radiotherapie steht diese Sektion zur Verfügung.

Die systemische Chemotherapie wird durch die Angabe der geplanten und tatsächlich durchgeführten Zyklus-Anzahl und seiner Länge, die Indikation und das Behandlungsschema charakterisiert. Die vorgegebenen Schemata sind die folgenden: Gemcitabin-Cisplatin, Gemcitabin-Carboplatin, Gemcitabin Mono, Gemcitabin-Cisplatin+ Sorafenib (SUSE), Gemcitabin-Cisplatin+ Placebo und Paclitaxel (Taxol)-Gemitabin. Im Zusammenhang mit dem Bedarf an Studien zur Target-Therapie werden Angaben über die Teilnahme an der SUSE- oder anderen Studien ermöglicht.

Neben der Option, einen Krankheits-Progress und seinen Zeitpunkt anzugeben, erfolgt aus einer Auswahlliste die Nennung der Nebenwirkungen: abdominelle Schmerzen, Anämie, allergische Hautreaktionen, Alopezie, Appetitlosigkeit, Arthralgie, Bradykardie, Dyspnoe, Erbrechen, Erhöhung der Leberwerte, Fatigue, Fieber, grippeähnliche Symptome, Hämaturie, Hyperurikämie, Kopfschmerzen, Krämpfe, Leukopenie, Myalgie, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Neutropenie, Ototoxizität, periphere Ödeme, periphere Neuropathie, Rückenschmerzen, Schläfrigkeit, Schüttelfrost, Thrombozytopenie, Übelkeit.

Dem Normalfall des kombinierten Auftretens mehrerer Nebenwirkungen entgegenkommend können aus dieser Liste verschiedene Symptome gewählt werden. Ein sehr ähnliches Schema steht für die Radiotherapie zur Verfügung, das Informationen über Indikation, Dosierung und Durchführungszeitraum und Behandlungserfolg enthält.

### 3.10. Postoperativ

Hier finden sich Informationen über die postoperative Aufenthaltsdauer im Aufwachraum und auf Intensivstation sowie die Gesamtaufenthaltsdauer in der Klinik in Tagen mit Angabe von Aufnahme- und Entlassungsdatum. Daneben steht eine Reihe postoperativer Früh- und Spät komplikationen zur Auswahl, die wie folgt voneinander unterschieden werden:

**Tabelle 8.: Mögliche Komplikationen nach radikaler Zystektomie**

Postoperative Komplikationen	
Frühkomplikationen	Spät komplikationen
Abszess, Atemnot, Azidose, Hämatom, Harnwegsinfekt, Ileus, Kreatinin-Anstieg, Lungenembolie, Lymphozele, Nachblutung, Niereninsuffizienz, Platzbauch, Pneumonie, Subileus, sekundäre Wundheilung, Thrombose, Wundinfektion	Erektionsstörungen, Harnsteine in Darmersatzblase, Ileum-Conduit, Harnleiter oder Nieren, Harnstauungsniere(n), Harnwegsinfekt, Inkontinenz, Miktionsstörungen, Narbenhernie, Restharnbildung, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Urinstau, Verdauungsstörungen

Anschließend wird darüber informiert, wie lange der Zeitraum bis zur Wiederaufnahme von Arbeit war und welchem Schweregrad diese Arbeit entsprach. Dabei steht die prozentuale Verteilung in schwere und leichte körperliche Arbeit sowie Schreibtischarbeit zur Auswahl, die in der Summe 100% ergeben soll. Neben der Anerkennung als Berufskrankheit werden die Minderung der Erwerbstätigkeit nach gesetzlicher Unfallversicherung und der Grad der Behinderung nach Schwerbehindertengesetz in Prozent dargelegt, ebenso der Bedarf an Schmerzmitteln, ihre Substanzgruppe, Einnahmedauer und Dosierung sowie die Notwendigkeit zur Harnalkalisierung mit Kaliumcitrat oder Natriumbicarbonat. Zur Objektivierung des prä- und postoperativen Zustandes des Patienten finden sich Karnofsky-Index und ECOG-Score mit jeweils 2 Eingabefeldern für prä- und postinterventionellen Wert in Prozent beziehungsweise mittels der arabischen Ziffern eins bis fünf.

### 3.11. Follow-up

Das Follow-up umfasst die Untersuchungen zur Nachsorge sowie Fragebögen zur Lebensqualität. Die Nachsorge-Untersuchungen werden nummeriert und mit Durchführungsdatum und durchführendem Arzt dokumentiert. Urinzytologie und Zystoskopie werden mit den dazugehörigen Befunden dokumentiert, des Weiteren der Krankheitsstatus, eventuelle Spätkomplikationen und Beschwerden und die Präsenz von Lokalrezidiv oder Metastasen.

Daneben finden sich in dieser Sektion Fragebögen zur Analyse der Lebensqualität nach Zystektomie. Es handelt sich um umfangreiche Fragebögen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten und Skalierungen zur Darstellung von Qualitäten und Zutreffenswahrscheinlichkeiten mit etwa 50 Fragen. Sie werden in regelmässigen Abständen nach Blasenentfernung sowohl an männliche als auch an weibliche Patienten verschickt und dienen der Evaluierung der Lebensqualität nach Anlage einer orthotopen Ileumneoblase oder eines Ileum-Conduits. Zur Beschreibung des allgemeinen Gesundheitszustands sind Fragen des QLQ C30 der EORTC enthalten. Über die sexuelle Funktionsfähigkeit geben bei Frauen der *Female Sexual Function Index* und bei Männern der *International Index of Erectile Function* Auskunft. Ferner finden sich Informationen über die Zufriedenheit des Patienten mit der bei ihm angelegten Form der Harnableitung anhand von Fragen zur Kontinenz bei Neoblase beziehungsweise zur Stoma-Versorgung bei Conduit.

### 3.12. Sterbedaten

Als letzte Sektion der Datenbank findet sich die Dokumentation von Todeszeitpunkt und -Ursache. Im Zusammenhang mit einem Harnblasenkarzinom ist es von Interesse, ob die Erkrankung die Todesursache war oder der Patient aus anderen Gründen verstorben ist.

## 4. Diskussion

### 4.1. Nutzen und Zielsetzung der Datenbank

Die im Verlauf einer stationären Behandlung auftretende Vielzahl klinischer Daten eines an einem Harnblasenkarzinom erkrankten Patienten hinsichtlich Anamnese, Diagnostik, Therapie und Nachsorge bedarf einer effizienten computergestützten Speicherung und Verarbeitung in Form einer widerspruchsfreien, aktualisierbaren Datenbank.

Die Notwendigkeit einer solchen Datenbank liegt in den in letzter Zeit stark gestiegenen Anforderungen an die Dokumentation von Daten, ihre Verfügbarkeit und an auf ihrer Kombination basierender Informationen im Gesundheitswesen.

Aufgrund der einfachen Datenbankstruktur in Form von durch die Verwendung von Schlüsseln eindeutig identifizierbaren [200], verknüpften Relationen [231, 166] kann die Bereitstellung individualisierter Auskünfte erheblich vereinfacht werden. Voraussetzung für die Verfügbarkeit, Auswertbarkeit und Austauschbarkeit der Daten sind neben den schon genannten Datenbankeigenschaften eine weit verbreitete Software, ein einfacher Datenbank-Aufbau basierend auf einem bekannten Datenbankmodell (wie dem relationalen Datenbankmodell [154, 231]), vorgegebene Antwortmöglichkeiten sowie eine anwenderfreundliche Abfragesprache [200]. So können durch Formulieren einer Suchanfrage mittels SQL (Abb. 8) effizient und zeitnah die Bedürfnisse der vielfältigen klinikinternen und -externen Fragensteller befriedigt werden, deren Hauptanliegen die Qualitätskontrolle ist.

Nach dem *Curriculum Ärztliche Qualitätssicherung* (4. Auflage 2007) der Bundesärztekammer (Link: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.120.1116.4714> Stand: 15.02.2011 [42]) „darf nicht die Sammlung von Daten (Datenfriedhöfe) im Vordergrund eines Qualitätsmanagementverfahrens stehen, sondern... die zügige Auswertung, um möglichst schnell geeignete Verbesserungen erkennen und einleiten zu können. Auch... der Software-Auswahl kommt große Bedeutung zu, da Daten nur dann zuverlässig erhoben werden können, wenn sie vollständig und richtig

#### 4.1. NUTZEN UND ZIELSETZUNG DER DATENBANK KAPITEL 4. DISKUSSION

sowie einer statistischen Auswertung leicht zugänglich sind und den Bedürfnissen des Datenschutzes Rechnung getragen wird. Bei der Erfassung von Daten müssen leicht verständliche und eindeutige Begriffe der Feldbeschreibungen verwendet werden. Die Führung des (Daten-)Erfassers durch die Folge der Eingabefelder muss selbsterklärend gestaltet sein, damit Fehleingaben unwahrscheinlich werden.“ (S.36).

Der *klinikerne* Nutzen der Datenbank umfasst das Verfügbarmachen einfach handhabbarer Programme für die computergestützte Dokumentation durch ungeschultes Personal sowie die Kommunikation und den Datenaustausch der urologischen mit anderen Abteilungen, beispielsweise während der Diagnose-Phase mit dem Pathologischen und Radiologischen Institut sowie bei Multimorbidität mit Gynäkologie, Innerer Medizin oder anderen Fachrichtungen. So ist fächerübergreifendes effizientes Arbeiten durch das Zusammenführen von Befunden und automatisches Erstellen von Arztbriefen denkbar. Für das interne Risikomanagement können Leistungs-, Fall- und Komplikationsstatistiken erstellt und interne Audit- und Selbstbewertungsverfahren sowie die Arbeit klinikeigener Kommissionen und Ausschüsse unterstützt werden. Ferner wird die interne Qualitätskontrolle durch die Auswertung bestimmter Indikatoren wie Komplikationsraten oder Patientenzufriedenheit ermöglicht. In betriebswirtschaftlicher Hinsicht ist die Verweildauer als Indikator seit Einführung der Fallpauschalen besonders wichtig zur Effizienzkontrolle. Allerdings muss, „um eine allzu einseitige Diskussion von Qualitätsfragen ausschließlich unter der Zielsetzung von Effizienzsteigerung und Kostendämpfung zu vermeiden, ein breiter gesellschaftlicher Konsens über die Definition der Versorgungsqualität, über die Ziele der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen und über die Angemessenheit der anzuwendenden Methoden zur Erreichung der Ziele hergestellt werden.“ (Curriculum Ärztliche Qualitätssicherung der Bundesärztekammer, 4. Auflage 2007, S.10 [42]).

Besonders für eine Universitätsklinik ist die Kombination von Forschungsergebnissen aus wissenschaftlichen Laboren mit Daten aus der klinischen Arbeit relevant.

*Klinikextern* nützt die Datenbank verschiedenen außenstehenden Leistungsbringern und Institutionen des Gesundheitssystems.

Der Kommunikation und Kooperation dient der auch internetbasierte Datenaustausch mit anderen Kliniken, Fach- und Hausärzten, Pflege- und Reha-Einrichtungen, Krankenkassen und falls notwendig Apotheken und Sanitätshäusern.

Die Kontrolle von Prozessen und ihrer Qualität sowie Prüfungen der Kliniken erfol-

gen anhand von Auswertungen der klinischen Daten durch Aufsichtsbehörden und Kontrollinstitutionen sowie durch die Kostenträger. Die externe Qualitätssicherung umfasst Vergleiche zwischen verschiedenen Kliniken (Benchmarking) auf Basis der Qualitätsindikatoren mit dem Ziel der Prozessoptimierung. Ein Indikator wird als Ergebnis einer Prozessanalyse definiert und dient dem Prozess-Monitoring. Als Beispiel für einen Indikator steht die Lebensqualität der Patienten nach radikaler Zystektomie in Abhängigkeit von der verwendeten Art der Ersatzblase (siehe Abschnitt 2.2.7).

Juristische Grundlage der externen Qualitätskontrolle und ihre Veröffentlichung bilden die Paragraphen 135a und 137 des Sozialgesetzbuches V (Link: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-493/QSKH-RL\\_2010-10-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-493/QSKH-RL_2010-10-21.pdf) , Stand: 17.02.2011 [89]). Das zentrale Beratungs- und Beschlussgremium heißt *Gemeinsamer Bundesausschuß*, an dessen Richtlinien sich alle Kliniken und Ärzte halten müssen. Neben Sammlung, Validierung und Auswertung der Daten auf Länderebene durch die jeweiligen Landesärztekammern erfolgt die jährliche bundesweite Datenauswertung durch die *Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung*. Das Ergebnis der Auswertung reflektiert das eigene Qualitätsniveau, welches mit einem von Ärzte-Fachgruppen festgelegten nationalen Referenzbereich verglichen wird. Bei Abweichungen wird ein „strukturiertes Dialog“ mit der Klinik initiiert, in dessen Rahmen Begründungen und Verbesserungsbemühungen verlangt werden (Link: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-493/QSKH-RL\\_2010-10-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-493/QSKH-RL_2010-10-21.pdf) , S.9, Stand: 17.02.2011 [89]). Zusätzlich müssen die Kliniken, der Richtlinie des *Gemeinsamen Bundesausschuß* folgend, alle zwei Jahre in einem externen Qualitätsbericht die Ergebnisse ihres Qualitätsmanagements veröffentlichen.

Neben der Unterstützung bei der Optimierung der Qualitätskontrolle und beim Benchmarking besteht der Nutzen der Datenbank in der Dokumentationshilfe für Aussen-darstellung und Öffentlichkeitsarbeit der Abteilung sowie für Zertifizierungen und Akkreditierungsprozesse der Klinik, beispielsweise bei der Anerkennung als Organzentrum.

Für die leistungsbringenden Institutionen des Gesundheitssystems bedeutet ein funktionierendes Qualitätsmanagement neben steigender Qualitätsfähigkeit der Organisation mit höherer Effizienz und Effektivität die Möglichkeit, mit Ressourcen vielfältiger Art durch integrierte Versorgungsformen und bessere Kooperation mit anderen Institutionen sparsamer umgehen zu können. Die Position der Klinik am Markt wird gestärkt und die Zufriedenheit und Motivation der Mitarbeiter gesteigert, so dass es zu weniger Fluktuationen kommt und Abläufe auch auf Stationsebene sinnvoller gestaltet



werden können. Durch die bessere Versorgungsqualität kommt es zu optimierten Behandlungen, so dass die Patienten von steigender Lebensqualität profitieren. Für die Allgemeinheit dient eine funktionierende Qualitätskontrolle des Gesundheitssystems der Information und Transparenz und stellt die „bedarfsgerechte und wirtschaftliche Patientenversorgung auf hohem Niveau“ sicher (Curriculum Ärztliche Qualitätssicherung der Bundesärztekammer, 4. Auflage 2007, S.49 [42]).

Als unterstützendes Dokumentations-Werkzeug des Qualitätsmanagements dient die entworfene Datenbank allen diesen erwähnten Zielen.

## 4.2. Diskussion der Risikofaktoren

### Vorbemerkung

Die Blase als Reservoir-Organ ist besonders anfällig für Stoffe, die aus der Umgebung aufgenommen und entweder durch Metabolisierung zu Karzinogenen werden oder es per se sind. Wenn diese wasserlöslich sind und im Urin ausgeschieden werden, haben sie während ihrer Verweildauer in der Blase Zeit, neoplastisch auf das Urothel einzuwirken.

Gesicherte Blasenkarzinogene aus der Gruppe der aromatischen Amine (Arylamine), die über die Umgebung aufgenommen werden können, sind polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe wie 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, 4,4-Methylen-2-chloranilin, Benzidin und Dichlorbenzidin. Weitere sind Auramin, Magenta, Orthodiaminid und Orthotolidin sowie Chlornaphazin, Cyclophosphamin und Phenacetin.

Sie wurden bei verschiedenen industriellen oder landwirtschaftlichen Tätigkeiten verarbeitet oder freigesetzt, als Medikamente eingesetzt oder entstehen beim Verbrennen von Tabak. So wurden sie als Antioxidantien in der Produktion von Schmier-Ölen und Gummi und als Pestizide verwendet, entstehen als Zwischenprodukte in der Herstellung von Azo-Farbstoffen und als Nebenprodukte in der chemischen Industrie und Aluminiumverarbeitung. Auf Arylaminen basierende Farbstoffe waren vor allem in der Textilindustrie weitverbreitet. Raucher kontaminieren die Umgebungsluft damit [348]. Die *International Agency for Research of Cancer* (IARC), eine Abteilung der WHO, gibt regelmässig eine Liste mit potentiellen Karzinogenen heraus. Sie sind je nach Grad ihrer Karzinogenität in fünf unterschiedliche Kategorien eingeteilt (siehe Tab.9).

Eine seit längerem anerkannte These bei Karzinomentstehung nach Exposition ex-

**Tabelle 9.: Gruppeneinteilung potentieller Karzinogene der IARC**

<b>Gruppe</b>	<b>Beschreibung</b>
Gruppe 1	karzinogen für den Menschen
Gruppe 2A	wahrscheinlich karzinogen für den Menschen
Gruppe 2B	möglicherweise karzinogen für den Menschen
Gruppe 3	Karzinogenität für den Menschen nicht klassifizierbar
Gruppe 4	wahrscheinlich nicht karzinogen für den Menschen

terner Noxen ist, dass genetische Polymorphismen der Metabolisierungsenzyme die individuelle Anfälligkeit modifizieren [135]. Dadurch erklärt man, warum eine Person nach Einwirkung eines externen Karzinogens ein Karzinom entwickelt, während eine andere nach gleicher Exposition gesund bleibt.

#### 4.2.1. Rauchen

Das Rauchen stellt den bestuntersuchten und meistbestätigten Risikofaktor für das Auftreten eines Harnblasenkarzinoms dar [179, 31]. Verglichen mit dem Risiko der nichtrauchenden Normalbevölkerung haben Ex-Raucher ein 2-fach höheres Risiko, Raucher ein 2- bis 4-fach höheres und starke Raucher sogar ein bis 5-fach höheres Risiko zu erkranken [371, 8]. Bei kumulativ gleicher Anzahl von Packungsjahren scheint das Rauchen weniger Zigaretten über eine längere Zeit risikobehafteter zu sein als starkes Rauchen über einen kurzen Zeitraum [19].

Bezogen auf die Geschlechtszugehörigkeit haben Frauen bei gleichem Zigarettenkonsum wahrscheinlich ein höheres Erkrankungsrisiko als Männer [47]. Bei Männern ist die Hälfte aller BCAs und bei Frauen etwa ein Drittel bis ein Fünftel auf das Rauchen zurückzuführen [370, 372]. Von den urologischen Patienten wissen nur 36% über den Zusammenhang zum Rauchen Bescheid [221].

Der Unterschied zwischen den geschlechtsbezogenen Inzidenzen scheint nur teilweise durch Rauchen erklärbar zu sein, wobei die Faktoren, die die Differenz erklären, unbekannt sind [120].

Der genaue Mechanismus der Karzinogenese durch externe Noxen im Blasen-Urothel ist unbekannt [346]. Verschiedene Substanzen wurden untersucht: *Acrolein* ist ein im Zigarettenrauch enthaltener Stoff, der auch als toxischer Metabolit von Cyclophosphamid als Karzinogen auf das Urothel wirkt und im Rattenmodell die Blasenkarzinomentstehung initiiert [60]. *Arylamine* wie 3- und 4-Aminobiphenyl [264]

kommen sowohl als Berufsnexe als auch in Haarfärbemitteln und Tabakrauch vor [369]. Daneben werden *Nitrosamine*, *polyzyklische aromatische Hydrokarbone* und *freie Sauerstoffradikale* als im Zigarettenrauch enthaltene Karzinogene verdächtigt [189, 8]. Zusätzlich wird eine individuelle Anfälligkeit durch genetische Polymorphismen in DNA-Reparaturgenen [311] und durch die genetische Kontrolle der aktivierenden und entgiftenden Enzyme postuliert [368].

Arylamine werden erst nach der Aktivierung durch hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme zu Karzinogenen. [8]. Die Entgiftung erfolgt ebenfalls in der Leber durch eine N-Acetyl-Transferase und Glutathion-S-Transferasen. Ein genetischer Mangel oder Polymorphismus der entgiftenden Enzyme wurde bei rauchenden Patienten nachgewiesen. Am bekanntesten sind hier der *slow-acetylator*-Genotyp und der *Glutathion-S-Transferase-homozygoter-Nullgenotyp* [368]. Es wird vermutet, dass bei Frauen der *slow-acetylator*-Genotyp und bei Männern der Glutathion-S-Transferase M1-Nullgenotyp die größere Rolle spielt [198]. In etwa 30% der Fälle ist ein solcher genetisch bedingter Enzymmangel an der Karzinomentstehung beteiligt [87, 293]. Da Rauchen ein so eindeutiger Risikofaktor ist, versuchen Wissenschaftler seit längerem, durch Differenzierung des Tabak-Typs und die Art der Tabak-Produkte (Pfeife, Zigarre, Zigarette, Zigarillo) genauere Erkenntnisse über Mechanismus und Risikoprofil zu erlangen. Daneben wird in manchen Studien berücksichtigt, ob mit Filter oder filterlos geraucht und wie tief der Rauch inhaliert wird. Andere Studien widmen sich dem Passivrauchen.

### **Tabak-Typ**

Verschiedene, vor allem ältere Studien differenzieren zwischen hellem (*blond* oder *flue-cured tobacco*, heißluftgetrocknet) und dunklem Tabak (*dark* oder *air-cured tobacco*, luftgetrocknet).

Die meisten heutigen Zigaretten enthalten eine Mischung aus hellen und dunklen Tabaksorten. Andere Tabakprodukte und Zigaretten zum Selbstdrehen bestehen eher aus dunklem Tabak. In einer französischen Studie konsumierten sogar mehr als 80% der Raucher dunklen Tabak [213].

In den 1980er Jahren stellte man fest, dass es für die Risikosteigerung einen Unterschied macht, ob heller oder dunkler Tabak konsumiert wird [347]. Übereinstimmend stellen alle Studien beim Rauchen dunklen Tabaks ein höheres Risiko für ein Blasenkarzinom fest als beim Rauchen hellen Tabaks.

In einer Studie [345] findet sich unter Rauchern dunklen Tabaks ein 2- bis 3-fach höheres Risiko im Gegensatz zu denen, die hellen Tabak konsumieren (siehe auch [344]). Der Rauch dunklen Tabaks enthält zwei- bis fünffach höhere Konzentrationen von aromatischen Aminen [21], entsprechend ist der Blutspiegel an 4Aminobiphenyl-Hämoglobinaddukten bei diesen Rauchern um das 1,5-fache und die Exkretion mutagener Stoffe im Urin um das 1,8-fache höher.

Die Autoren der Studie [345] postulieren, dass dunkler Tabak sowohl in frühen als auch in späten Phasen der Blasenkarzinogenese auf das Urothel einwirkt. Sie halten dies als Grund dafür, dass Raucher dunklen Tabaks nach dem Aufgeben auch nach Jahren nicht auf das Basisrisiko zurückgelangten, so wie es bei Ex-Rauchern hellen Tabaks der Fall war.

Damit übereinstimmend kommt eine Studie [59] mit 954 männlichen Patienten zu dem Ergebnis, dass sich die Entwicklung zwischen Rauchern hellen und dunklen Tabaks nach der Beendigung des Rauchens unterschiedlich verhält:

Nach Ende des Rauchens dunklen Tabaks nahm das Risiko zwar anfangs sehr schnell ab, war aber 15 Jahre später noch immer höher als bei hellem Tabak. Zum gleichen Ergebnis kommen Vineis et. al. [346]. Sie konstatieren in ihrer Studie, dass bei dunklem Tabak das Aufgeben des Nikotingenusses mit einer fast sofort einsetzenden Risikominderung assoziiert ist, die aber nach drei Jahren auf gleichem Niveau stagniert und nicht viel weiter abfällt. Eine andere Studie widerspricht der Theorie des sinkenden Risikos bei Nikotinkarenz, sondern stellt bei dunklem Tabak sowohl direkt nach Ende der Exposition wie auch Jahre später ein unverändert erhöhtes Risiko wie zu Zeiten des Konsums fest [213].

Dunkler Tabak entfaltet seine schädigende Wirkung vor allem beim Inhalieren des Rauches [59] und scheint neben der doppelten bis dreifachen karzinogenen Wirkung gegenüber hellem Tabak [65] sowohl in der frühen als auch in der späten Phase der Karzinogenese einen vermutlich irreversiblen Effekt zu haben [344, 213]. Im Gegensatz dazu verhält sich heller Tabakrauch harmloser.

Eine französische Studie bringt den experimentellen Beweis, dass im Urin von Rauchern dunklen Tabaks zweimal so viel mutagene Substanzen enthalten sind wie bei hellem Tabak. Damit ist das Blasen-Urothel ersterer verstärkt karzinogenen Substanzen ausgesetzt, womit die Autoren das unterschiedliche Risiko der beiden Tabaksorten erklären [193]. Generell existiert die Hypothese, dass für den Gehalt an aromatischen Aminen im Rauch der Stickstoffgehalt im Tabak und seine Verbrennungstemperatur verantwortlich sind [298].

Eine spanische Studie von 1991 kommt zu dem Schluß, dass Zigaretten mit Filter und Light-Zigaretten ein geringeres Risiko haben als filterlose. Nach Korrektur der Inhalationstiefe komme es hier zu keinem beachtenswerten Unterschied in der Risikosteigerung zwischen hellem und dunklem Tabak. Laut den Autoren legt dies nahe, dass bei der Untersuchung dieses Zusammenhanges das Inhalationsmuster zu berücksichtigen sei. Eine Analyse des sinkenden Risikos in der Zeit nach Aufgeben des Rauchen ergab eine mögliche karzinogene Wirkung der unterschiedlichen Noxen an verschiedenen Zeitpunkten im Prozess der Krebsentstehung [188].

### **Art der Tabakprodukte und Passivrauchen**

Neben Zigaretten beschäftigen sich verschiedene Studien mit anderen zu rauchenden Tabakprodukten, vornehmlich mit Zigarren und Pfeifen. Die *International Agency for Research of Cancer* kommt im Rahmen der EPIC-Studie 2010 (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) an über 100.000 Männern aus fünf europäischen Ländern zu dem Ergebnis, dass Raucher von Zigarren oder Pfeife ein geringeres BCA-Risiko als Zigarettenraucher haben. Die Autoren begründen dies durch eine geringere Inhalationstiefe. Trotzdem sei Pfeife oder Zigarre keine sichere Alternative zur Zigarette [196]. Damit übereinstimmend resultiert aus einer anderen Studie, dass das Rauchen von Pfeife oder Zigarre eine karzinogene Wirkung auf die Blase habe, die geringer sei als jene von Zigaretten [244]. Zu keiner Assoziation zwischen Zigarre- oder Pfeife-Rauchen und Risikosteigerung finden [370] in einer großen niederländischen Kohortenstudie mit mehr als 120.000 Probanden.

Das Passivrauchen findet sich in der IARC-Liste in Klasse 1, sicher karzinogen (Link: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf> Stand: 22.11.2010 [136]). In der schon zitierten Kohortenstudie untersuchten Zeegers et al. den Zusammenhang zwischen Zigaretten, Zigarren, Pfeife und Passivrauchen mit dem Risiko für ein Blasenkarzinom.

Anhand eines Fragebogens über Krebs-Risikofaktoren und die Datenauswertung von Blasenkarzinom-Fällen aus Krebsregistern über die sechs darauf folgenden Jahre hinweg kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass nur das Rauchen von Zigaretten, nicht aber von Zigarren, Pfeife oder das Passivrauchen mit steigendem Risiko assoziiert sei [370].

Weitere Untersuchungen über das Passivrauchen spiegeln die widersprüchliche

Datenlage wider. Tendenziell scheint es nicht mit einem gesteigerten Risiko einer BCA-Entstehung einherzugehen [334, 176], wobei die Interpretation der vorhandenen Literatur schwierig sei [327]. Eine Studie [144] fand, dass passivrauchende Frauen ein gesteigertes Risiko hatten, während dies auf Männer nicht zutraf. Insgesamt scheinen mehr Studien notwendig zu sein, um eine Assoziation zwischen BCA und Passivrauchen zu verifizieren oder zu widerlegen [6].

### **Rauchen bei diagnostiziertem Blasenkarzinom**

Beim nicht-muskelinvasiven tabakassoziierten Urothelkarzinom haben diejenigen Patienten, die nach der Diagnose das Rauchen aufgeben, eine bessere rezidivfreie Überlebensrate als diejenigen, die weiterräumen [78, 51]. So profitieren Patienten mit einem BCA zu jedem Zeitpunkt ihrer Krebserkrankung vom Beenden des Rauchens.

*Schlußfolgernd* enthält unsere klinische Datenbank aufgrund der Relevanz des Rauchens als Risikofaktor einen ausführlichen Anamneseteil zu diesem Thema. Er enthält auch Angabefelder für die Art und Menge der gerauchten Tabakprodukte und dient als Basis für die vielfältigen noch unbeantworteten Fragestellungen.

### **4.2.2. Noxen am Arbeitsplatz**

Die berufliche Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien ist der zweitwichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Blasenkarzinoms. Gegenwärtig verursacht die Exposition gegenüber Berufsnoxen in den westlichen Ländern 5 bis 25% der Harnblasenkarzinome [228]. In aufstrebenden Entwicklungsländern kann die Inzidenz lokal und zeitlich begrenzt sehr viel höher sein [348].

In Klasse 1 der Humankarzinogene teilt die International Agency for Research of Cancer die folgenden Berufsnoxen ein: 4-Aminobiphenyl, Benzidin und Färbemittel, die über Benzidin verstoffwechselt werden, Stäube in der Lederverarbeitung, Methylbischloroanilin, unraffinierte Mineralöle, 2-Naphthylamin, Ruß (unverbrannter Kohlenstoff), o-Toluidin und die Produktionsprozesse der Auramin- und Magenta-Herstellung.

Ebenfalls in Klasse 1 fällt die berufliche Exposition als Maler, Friseur, Eisen- und Stahlgießer, Schornsteinfeger und Arbeiter in der Gummi-Produktion.

In den Kategorien 2A und 2B, wahrscheinlich bzw. möglicherweise karzinogen, befinden sich Angestellte chemischer Reinigungen, Feuerwehrmänner, Personen, die mit arsenfreien Insektiziden oder in der Petroleum-Veredelung arbeiten sowie Drucker. (Link: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf> Stand: 22.11.2010 [136])

Schon 1865 wurde erstmals in Deutschland das erhöhte Blasenkarzinom-Risiko unter Arbeitern beschrieben, die mit Magenta- und Auramin-Farbstoffen auf Teerbasis in Berührung kamen [251, 358]. Als Reaktion darauf wurden vor allem in Großbritannien zahlreiche epidemiologische Studien durchgeführt. Dabei identifizierte man mehrere aromatische Amine, deren Expositionsdauer und -intensität positiv mit dem Erkrankungsrisiko korrelierten. Darunter befanden sich Fuchsin, Auramin, Benzidin, Anilin und 2-Naphthylamin. 2-Naphthylamin wurde 1949, Benzidin 1967 verboten.

Im Folgenden wird auf einige ausgewählte Berufsnoxen und gefährliche Arbeitsbereiche näher eingegangen.

### **2-Naphthylamin in der Gummiverarbeitung**

2-Naphthylamin ( $\beta$ -Naphthylamin) wurde in großen Mengen als Anti-Oxidans in der Gummiverarbeitung verwendet. Experimentell bewiesen wurde die karzinogene Wirkung von 2-Naphthylamin auf die Blase erstmalig im Jahr 1938. In einem Versuch mit Hunden entwickelten die Tiere Blasenkarzinome, nachdem sie mit 2-Naphthylamin gefüttert worden waren [129]. Das daraus resultierende Verbot von 2-Naphthylamin in vielen Ländern verbesserte die gesundheitliche Lage der Arbeiter zusehends [50, 348].

Eine Untersuchung an exponierten britischen Arbeitern [45] kommt zu dem Ergebnis, dass 2-Naphthylamin etwa 200mal stärker karzinogen wirkt als 1-Naphthylamin. Zum gleichen Ergebnis kam ein vergleichender Hunderversuch [248]. Auch heute noch muß bei (ehemaligen) Arbeitern aus der Gummi-Industrie mit berufsbedingten Blasenkarzinomen gerechnet werden [357, 162].

Die größte Studie an 11.000 Arbeitern, die sich je mit diesem Thema beschäftigt hat, findet eine erhöhte SMR (standardised mortality ratio) sowohl für die Tätigkeiten *Lagerung und Verschiffung* als auch für *generelle Arbeit* in der Gummiverarbeitung [316]. Kleinere Untersuchungen kommen zu demselben Ergebnis [58, 295]. Je länger die Arbeit gemacht wurde, desto höher war das Risiko [57].

Ein anderes karzinogenes aromatisches Amin, das in der Gummiverarbeitung verwendet wurde, ist 4-Aminobiphenyl. Die ersten Fälle, über die 1955 berichtet wurde,

betrafen ein 4-Aminobiphenyl-verarbeitendes Unternehmen. Von den 171 beschäftigten Arbeitern erkrankten 19 an einem Blasenkarzinom [201]. Zwei von ihnen waren weniger als zwei Jahre exponiert. 4-Aminobiphenyl ist heute ein wichtiges Karzinogen im Zusammenhang mit Rauchen [298]. Es gibt weitere Stoffe, die in der Gummiverarbeitung verwendet werden und die möglicherweise ebenfalls zu einem erhöhten BCA-Risiko beitragen. So wurden verschiedene Nitrosamine, die im Tierversuch stark karzinogen wirken, an manchen Arbeitsplätzen in der Gummiindustrie nachgewiesen [96].

### **Benzidin**

Benzidin, das am stärksten karzinogen wirkende aromatische Amin, wurde früher in sehr großem Ausmaß in der Farbstoffherstellung und als Härter in der Gummiproduktion verwendet. Innerhalb Europas war eine der wichtigsten Produktionsstätten die IG Farben in Leverkusen [94]. In einer Analyse von 1991 wurde entdeckt, dass 92 der 331 dort exponierten Arbeiter ein Blasenkarzinom entwickelt hatten [94]. Die Dokumentation dieser Fälle war sehr wichtig für die Anerkennung als Berufskrankheit und das Geltendmachen von Entschädigungsansprüchen [95]. Andere deutsche Produktionsstätten waren Frankfurt-Hoechst, Ludwigshafen und Wolfen. 1971 wurde Benzidin offiziell in Deutschland verboten.

Über weitere Blasenkarzinomfälle in Verbindung mit Benzidin wurde aus China berichtet [30]. Bi et al. berichteten von 30 Blasenkarzinom-Erkrankungen in einer Kohorte von fast 2.000 chinesischen Arbeitern. Das bedeutet ein 30-fach gesteigertes Risiko. Eine andere Studie an 784 benzidinexponierten Arbeitern berichtet von einem 35- bis 75-fach erhöhten Risiko, letzteres in Zonen besonders hoher Belastung [190]. Die Berücksichtigung des hohen karzinogenen Potentials von Benzidin ist für die Beurteilung des Blasenkarzinomrisikos auch bei Arbeitern wichtig, die geringeren Konzentrationen ausgesetzt sind. In Europa wurde Benzidin in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts von der *International Labour Organization* als karzinogen anerkannt, 1967 wurde es erst in Großbritannien und darauf folgend in anderen westlichen Ländern verboten [348]. Währenddessen ist die arbeitsschutzrechtliche Situation in China und anderen Ländern mit industrieller Verarbeitung von Benzidin und Chemikalien aller Art nicht geregelt.



### Weitere in Verdacht stehende Substanzen und Berufsgruppen

Weitere Berufsnoxen sind o-Toluidin in Farben und Herbiziden, polyzyklische aromatische Hydrocarbone aus der Aluminium-Industrie, Azo-Farbstoffe und Farben in Textil- und Lederindustrie und Substanzen, die bei unvollständiger Verbrennung entstehen. Als Berufskrankheit anerkannter Blasenkrebs wird entsprechend bei Gas-Arbeitern, Malern und Friseuren beobachtet. Dabei scheint sich neben der gesunkenen Anzahl von durch Berufsnoxen verursachten BCA-Fällen das Spektrum der gefährdeten Berufsgruppen verschoben zu haben, seitdem die Arbeitsbedingungen in den letzten Jahrzehnten verbessert wurden. Aktuell sind laut Kogevinas [161] Berg- und Metallarbeiter, Mechaniker und Menschen, die mit Transporteinrichtungen arbeiten, dem höchsten Risiko ausgesetzt. Die tiefergehende Beschreibung aller verdächtigten und bestätigten Berufsnoxen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

*Schlußfolgernd* ist trotz des Rückganges der Inzidenz berufsnoxeninduzierter BCAs in den letzten Jahrzehnten weiterhin mit solchen Fällen zu rechnen: neben den oft jahrzehntelangen Latenzen sind offenbar noch nicht alle Karzinogene identifiziert [233].

Deshalb enthält unsere Datenbank Raum für eine umfangreiche Berufsanamnese mit Angabemöglichkeiten für Dauer und Zeitpunkt der Exposition in gefährlichen Arbeitsbereichen wie Stahl- und Aluminiumindustrie, chemischen Laboratorien, Gasproduktion in Kokereien, gummiverarbeitender und Kunststoffindustrie, Farb-, Textil-, Leder- und Druckindustrie. Ebenso sind die Berufe des Malers, Friseurs, Mechanikers und Kammerjägers sowie die Beschäftigung im Transportwesen als Risikoberufe enthalten.

### 4.2.3. Gebrauch von Schmerzmitteln

#### Phenacetin und phenacetinhaltige Misch-Analgetika

Phenacetin ist ein aromatisches Amid mit N-hydroxylierten Metaboliten, das eng verwandt ist mit bekannten karzinogenen Naphthylaminen, die als Berufsnoxen eine Rolle spielen [28]. Auf der Liste der *International Agency for Research of Cancer* steht es sowohl als Monosubstanz als auch als Schmerzmittelgemisch in Klasse 1, den Humankarzinogenen.

Seit 1965 ist bekannt [28], dass chronischer Mißbrauch von Phenacetin und phenacetinhaltigen Misch-Analgetika zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines

Transitionalzell-Karzinoms in der Blase führt [243, 240].

In den darauffolgenden Jahren wurden viele Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse dazu führten, dass Phenacetin in der BRD seit 1986 nicht mehr als Fertigarzneimittel im Handel ist. Auch Medikamentenanfertigungen mit Phenacetin gelten als bedenklich. Herstellung und Abgabe sind verboten. Das Risiko steigert sich nach jahrelanger Einnahme bis um das vierfache [79, 81].

Der Mechanismus der krebserzeugenden Wirkung auf das Urothel ist unklar. Es könnte sich entweder wie bei der Analgetika-Nephropathie um einen chronischen Gewebeschaden handeln oder um genotoxische Metabolite, die durch DNA-Läsionen Genmutationen verursachen [240]. Laut Bengtsson et al. [28] tritt das Karzinom oft erst mit einer gewissen Latenz nach Beendigung der Schmerzmitteleinnahme auf. In ihrer *Göteborg-Studie* ergab sich ein mittlerer Einnahmezeitraum über 17 Jahre mit einer zusammengerechneten Gesamtdosis von mehreren Kilogramm Phenacetin. Ähnliche Zeiträume und Dosierungen ergab eine andere Studie aus Skandinavien mit einem mittleren Einnahmezeitraum von 21 Jahren, einer Tumorinduktionsdauer von 30 Jahren und einer durchschnittlichen Gesamtdosis an Phenacetin von 7,1kg [147]. Hinsichtlich dieser Ergebnisse und dem über lange Jahre freien Verkauf der Substanz forderten Mihatsch et al. [210] die Verschreibungspflicht und regelmässige urinzytologische Untersuchungen bei Phenacetin-mißbrauchenden Patienten. Eine australische Studie mit einer Dauer von 23 Jahren findet nach der Einschränkung des freien Verkaufs phenacetinhaltiger Analgetika eine sinkende Inzidenz und Mortalität des BCAs [197].

### **Paracetamol, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antiphlogistika**

In Anbetracht der karzinogenen Wirkung von Phenacetin war die Untersuchung seiner Metaboliten von besonderem Interesse:

Paracetamol ist ein Metabolit des Phenacetins, der im englischen Sprachraum auch Acetaminophen genannt wird. Obwohl es eine unklare Datenlage bezüglich einer BCA-Risikosteigerung gab, zeigen neuere Studien keine Risikoveränderung [83, 80, 90].

Die Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika hat bei anderen Krebsarten im Rahmen von Studien eine protektive Wirkung gezeigt [113], so vor allem Acetylsalicylsäure bei Malignomen des Gastrointestinaltrakts, ohne dass bisher eine allgemeine Empfehlung zur präventiven Einnahme ausgesprochen werden kann [20, 62]. Daraufhin untersuchte man ihre Wirkung auch in Bezug auf das BCA. Die Datenlage ist

inkonsistent:

Eine mittlere Risikominderung um 19% fand eine Studie aus den USA [48]. Laut den Autoren wirkten die verschiedenen NSAIDs je nach Substanzklasse unterschiedlich stark risikomindernd:

Essigsäurederivate wie Diclofenac zeigten die stärkste protektive Wirkung, Acetylsalicylsäure und Oxiceam eine bedeutend schwächere. Ein etwas weniger differenziertes, aber mit einer Risikominderung übereinstimmendes Ergebnis erzielten Fortuny et al. [81].

Zeitgleich fanden Genkinger et al. [90] keinen risikomodifizierenden Effekt: die in korrekter Dosierung eingenommenen NSAIDs wirkten bei Männern über einen Einnahmezeitraum von mehr als sechs Jahren weder risikosteigernd noch -mindernd auf das BCA-Risiko.

*Abschließend* ist Phenacetin als eindeutiger Risikofaktor in unserer Datenbank präsent. Andere risikomodifizierende Medikamente haben aufgrund mangelnder Evidenz keine Berücksichtigung in der DB erhalten.

#### 4.2.4. Cyclophosphamid und Chlornaphazin

Generell sind alkylierende Substanzen, die in der Rheumatologie und Onkologie als Zytostatika angewendet werden, in der Lage, beim Menschen iatrogene Zweitmalignome zu verursachen.

Das Zytostatikum Cyclophosphamid, das in der Rheumatologie verwendet wird, ist seit längerem als Risikofaktor für ein BCA bekannt. Es steigert dosisabhängig das Risiko bis um das 9-fache [256]. Seiner Hauptnebenwirkung, der hämorrhagischen Zystitis, wird durch die Gabe von Mercaptoethansulfonat (MESNA) wirksam vorgebeugt. Entsprechend ist auch die Inzidenz von BCAs nach der Gabe von Cyclophosphamid gesunken.

Es wird diskutiert, ob bei Patienten mit M. Wegener, zu deren Behandlung das Medikament vornehmlich verwendet wird, erst dessen Gabe zur Karzinomentstehung führt oder ob sie durch ihre Grunderkrankung von vornherein ein gesteigertes Risiko für ein BCA haben [119, 159].

Auch von Chlornaphazin, einem Therapeutikum für Patienten mit Polycythämie und M. Hodgkin, ist seit langem bekannt, dass es dosisabhängig karzinogen auf den Menschen wirkt. In der IARC-Liste steht es in Klasse 1, den sicher karzinogenen Stoffe.

Es verursacht in 30% der Fälle ein Harnblasenkarzinom [325, 174, 270]. Meist geschieht dies mit einer gewissen Latenz [256].

*Abschließend* sind die beiden Stoffe seit langem bestätigte Risikofaktoren. Dementsprechend findet sich in unserer Datenbank sowohl Raum für zugrundeliegende onkologische oder rheumatologische Erkrankungen als auch für die Dokumentation einer Therapie mit ihnen.

#### 4.2.5. Haarfärbemittel

Die Datenlage zur Risikosteigerung für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms durch den privaten oder professionellen Gebrauch von Haarfärbemitteln ist seit Jahren widersprüchlich. Es existieren dazu zahlreiche epidemiologische Studien. Die Liste der *International Agency for Research of Cancer* enthält in Klasse 2A, wahrscheinlich karzinogen, die berufliche Exposition als Friseur oder Barbier, der private Gebrauch von Haarfärbemittel findet sich in Klasse 3.

Oxidierende permanente Haarfärbemittel enthalten verschiedene, in vitro teils mutagen oder karzinogen wirkende Stoffe (beispielsweise Aminophenole und Hydroxyphenole). Schlüsselsubstanz ist das *P-Phenylendiamin*, ein Arylamin. [8]. In Anwesenheit von Peroxiden findet eine chemische Reaktion statt, um färbende Oligomere zu bilden. Unter Anwendungsbedingungen wird nur eine geringe Dosis von 0,1-0,5% des enthaltenen P-Phenylendiamin von der Haut absorbiert [34]. Die Aktivierung zum chemischen Karzinogen erfolgt durch eine N-Hydroxy-Arylase [8]. Es entstehen Zwischenprodukte, die zu den aromatischen Aminen gehören.

Die Entgiftung aromatischer Amine erfolgt durch die drei verschiedenen Enzymfamilien der Cytochrom-P450-Monooxygenasen, N-Acetyltransferasen und Glutathion-S-Transferasen, die sich verteilt in Leber, Haut und Urothel befinden.

Je nach Genotyp der Enzyme kann ihre Aktivität unterschiedlich sein und so durch unterschiedlich schnellen Abbau der Karzinogene das Krebsentstehungsrisiko modifizieren [85, 293]. Die Entstehung von Blasenkrebs ist wahrscheinlich bei Menschen mit dem *Slow-acetylator*-Genotyp begünstigt, vor allem wenn als zusätzliche Quelle aromatischer Amine geraucht wird [8].

Nachdem in den 1970er Jahren in Nagetierversuchen herausgefunden wurde, dass verschiedene aromatische Amine aus oxidierenden Haarfärbemitteln nach lebenslanger oraler Gabe bei den Versuchstieren karzinogen wirkten, wurden mehrere Kolorationsprodukte in der EU verboten [34]. In den Versuchen ist der Effekt auf den

menschlichen Organismus unklar geblieben.

Obwohl manche Studien von einem erhöhten Risiko berichten [131, 71], insbesondere unter Friseuren [111, 86], zeigt die Mehrzahl der modernen Studien keine relevante Risikosteigerung gegenüber der Normalbevölkerung [34, 324, 203, 181, 160, 63].

Keine Assoziation findet auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 [153], die 11 Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie berücksichtigt. Sie findet weder für beide Geschlechter jeweils einzeln oder zusammengefasst noch bei permanenter oder gelegentlicher Verwendung von Haarfärbemitteln einen Zusammenhang zur Blasenkrebsentstehung. Es sollte allerdings im Kopf behalten werden, dass die Latenzzeit mehr als 20 Jahre betragen kann [34].

Eine andere Studie zeigt die über vier Jahre lang gesammelten Daten. Die Autoren unterzogen die Probanden innerhalb einer Fall-Kontroll-Untersuchung einem ausführlichen Interview zu ihren Gebrauchsgewohnheiten von Haarfärbemitteln. Sie differenzierten dabei den Produkttyp, die Geschlechter und die Dauer der Anwendung.

Bei den Männern wurde unabhängig vom Produkttyp eine statistisch nicht signifikante Minderung des Risikos gefunden, demgegenüber war bei Frauen das Risiko bei permanenten und ausspülbaren Mitteln moderat erhöht. Dabei war die statistische Genauigkeit eingeschränkt. Keine Risikosteigerung wurde bei Frauen und dem Gebrauch halbpermanenter Produkte festgestellt. Bei den permanenten Mitteln fanden sich besonders auffällige ORs bei jungem Alter bei der ersten Verwendung und bei längerer und häufigerer Anwendung, ohne dass klare Tendenzen ausgemacht werden konnten.

Laut den Autoren fehlen Studien zu den verschiedenen Farben und Arten von Haarfärbemitteln, die auf dem Boden einer möglichen genetischen Prädisposition zur Entwicklung von Blasenkrebs führen [10, 261]. Andere Studien widersprechen der Theorie einer individuellen Prädisposition [160].

*Zusammenfassend* lässt sich sagen, dass anhand der aktuellen Datenlage keine Risikoabschätzung gemacht werden kann. Aus diesem Grund ist das Haarefärben sowohl in Form professionellen als auch privaten Gebrauchs als Risikofaktor in der klinischen DB enthalten. Bei der Dokumentation der Verbrauchsgewohnheiten der Patienten kommt es auf genaue Angaben über Produkttyp, Farbe, Dauer, Häufigkeit und Zeitpunkt der Anwendung an, was im klinischen Alltag und vor allem bei privatem Gebrauch aufgrund des Erinnerungsvermögens/ Verlässlichkeit der Patientenangaben problematisch sein kann.

### 4.2.6. Familiäre Prädisposition

Die schon beschriebenen externen Noxen erklären nur einen Teil der Blasenkarzinom-Erkrankungen. Die Ursache des größeren Anteils der Fälle bleibt unerkannt. Die meisten betroffenen Patienten haben keine weiteren BCA-Fälle in der Familie.

Im Falle einer familiären Häufung steigt für erstgradige Verwandte erkrankter Personen das Risiko auf 2,0 [215]. Dabei ist unklar, ob dies durch vererbte genetische Faktoren oder Umweltfaktoren verursacht ist, die mehrere Familienmitglieder betreffen. Mueller et al. schlußfolgern, dass familiärer Blasenkrebs entweder sehr selten ist oder ätiologisch fälschlicherweise zu oft der Exposition gegenüber externen Noxen zugerechnet wird. Daher sei er möglicherweise in der Wissenschaft unterrepräsentiert. Des weiteren sei es durch die Interaktion zwischen Umwelt- und genetischen Faktoren wie Enzym-Polymorphismen problematisch, die zugrundeliegenden genetischen Komponenten zu identifizieren. Laut Kiemeneij könnten Untersuchungen derer, bei denen es eine familiäre Häufung gibt, zu besserem Verständnis über die Pathogenese der Krankheit und Identifizierung verantwortlicher Gene führen [156]. Mueller fordert hierzu eine *genome wide association study* für das Blasenkarzinom, um die Rolle der verdächtigten genetischen Entstehungspfade für die Karzinogenese und die Interaktionen zwischen Umwelt und individueller Genetik zu klären.

*In der Zusammenschau* wird erkennbar, dass in den seltenen Fällen familiärer Vererbung die verantwortlichen Gene und der jeweilige Anteil von Umwelt und Genetik und ihrer Interaktionen miteinander nicht bekannt sind. Deshalb findet sich in unserer Datenbank ein Verzeichnis, in dem familiäre Krebserkrankungen dokumentierbar sind. Mit seiner Hilfe lassen sich betroffene Familien erkennen und wie bei Mueller et al. [215] Stammbäume als Grundlage weiterer Untersuchungen erstellen.

### 4.2.7. Ernährungsfaktoren

#### Konsum künstlicher Süßungsmittel

Künstliche Süßstoffe wie Saccharin, Cyclamat und Aspartam standen im Verdacht, krebsauslösend zu sein, nachdem in Tierversuchen infolge der Gabe hoher Dosen von Saccharin das Blasenkrebs-Risiko bei Ratten gestiegen war (siehe *World Cancer Research Fund International Report*, Kap.4, S.81). Unter experimentellen Bedingungen konnte die karzinogene Wirkung mancher künstlicher Süßungsmittel nachge-

wiesen werden, wenn sie in so exzessiv hohen Dosierungen verwendet wurden, wie Menschen sie unter natürlichen Bedingungen weder in Speisen noch in Getränken konsumieren. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien zeigen, dass der Konsum künstlicher Süßungsmittel keinen Effekt auf das Krebsrisiko hat, auch nicht beim Harnblasenkarzinom.

### **Geröstete Kaffeebohnen und Tee**

Die *International Agency for Research of Cancer* stuft Kaffee bezüglich des Krebsrisikos der Harnblase in Stufe 2B zu den möglicherweise karzinogenen Stoffen ein. Villanueva et al. beobachteten ein leicht erhöhtes BCA-Risiko unter Kaffeetrinkern [343], das eventuell auf den Störfaktor Rauchen zurückzuführen ist. Eine kleine kanadische Fall-Kontroll-Studie fand ebenfalls das Risiko durch Kaffee statistisch nicht-signifikant erhöht [363]. Bei Zeegers et al. resultierte möglicherweise eine leichte Risikosteigerung bei männlichen Kaffeetrinkern, bei Frauen fand sich ein inverser Effekt. Tee-Konsum wirkte risikomindernd [373]. Eine Untersuchung aus Uruguay zeigte Hinweise auf eine Risikosteigerung durch den Konsum von Tee, Kaffee und Mate. Bei Mate war diese proportional mit Dauer und Menge des Konsums. Diese Studienergebnisse wurden in einer Kontroll-Untersuchung mit lebenslangen Nichtrauchern bestätigt. Dadurch wurde den Autoren zufolge das Rauchen als Störfaktor ausgeschaltet [300]. Eine große aktuelle Meta-Analyse [12] über das Risiko zur Krebsentstehung in verschiedenen Organen durch den Konsum von Kaffee findet je nach Organ sehr unterschiedliche Effekte von protektiv bis deutlich krebsassoziiert. Bezüglich des Blasenkarzinoms spricht der Autor die Vermutung aus, dass der erhöhte Kaffeekonsum unter Männern und innerhalb bestimmter Bevölkerungsgruppen risikosteigernd sei. Er stützt sich dabei auf vier Publikationen aus den Jahren 2001 bis 2007 [373, 342, 300, 329].

*Abschließend* lässt sich keine valide Aussage bezüglich der Risikosteigerung durch den Konsum gerösteter Kaffeebohnen machen.

### **Flüssigkeitsaufnahme und Chlorierung von Trinkwasser**

Angesichts der Überlegung, dass wasserlösliche Karzinogene durch die längere Kontaktzeit mit dem Blasenurothel besonders günstige Bedingungen zur Tumorinduktion haben, stellt sich die Frage, ob eine Steigerung der Harnmenge durch vermehrte Flüssigkeitsaufnahme, Gabe von Diuretika oder anderen harntreibenden Mitteln mit

konsekutiv gesteigerter Urinausscheidung protektiv auf die Entwicklung eines BCA wirken könnte.

Anders herum ausgedrückt ist fraglich, ob eine reduzierte Trinkmenge und eine niedrige Miktionsfrequenz Risikofaktoren für die BCA-Entwicklung darstellen.

Die Datenlage dazu ist heterogen: Eine aktuelle multizentrische Fall-Kontroll-Studie an etwa 1.900 Probanden findet für eine Miktion von mindestens zwei Mal pro Nacht eine statistisch signifikante Risikominderung um 40 bis 50%. Dies galt sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Der protektive Effekt fand sich unabhängig vom Ausmaß der tagsüber aufgenommenen Flüssigkeitsmenge. Bei Rauchern wurde das dadurch erhöhte Risiko durch zweimalige nächtliche Miktion gemindert. Den Autoren zufolge stützt dies die These, dass das BCA-Risiko von der Kontaktzeit zwischen Karzinogenen im Urin und Blasenurothel abhängig ist. Sie schlußfolgern, dass eine erhöhte Miktionsfrequenz in Verbindung mit einer Steigerung der Flüssigkeitszufuhr den Effekt von Urin-Karzinogenen auf das BCA-Risiko möglicherweise vermindere [287]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen weitere Untersuchungen:

Jiang et al. vermuten nach ihrer Studie an fast 1600 Probanden eine leichte Risikoreduktion durch mehr als sechs Gläser Wasser pro Tag [143]. Bei Michaud et al. fand sich bei einer Wasser-Aufnahme von mehr als 1400 ml/d eine inverse Beziehung zum BCA-Risiko gegenüber einer Aufnahme von weniger als 400 ml/d [206]. Zeegers et al. kamen zu dem Schluß, dass die Gesamthöhe der Flüssigkeitsaufnahme keinen Einfluß auf das Risiko habe [373]. Eine andere ausführliche Fall-Kontroll-Studie mit etwa 8000 Teilnehmern differenziert nach Art und Herkunft der Flüssigkeit bzw. des Wassers und unterteilt die Probanden je nach aufgenommener Menge in verschiedene Gruppen. Die Resultate werden nach Beruf, Ausbildung, Alter, Geschlecht und Raucher-Status korrigiert und sehen folgendermaßen aus: Die tägliche Aufnahme von mehr als 2 l Leitungswasser steigerte das Risiko vor allem bei Männern. Keine Risikosteigerung wurde nach Aufnahme abgepackten Wassers und Flüssigkeiten beobachtet. Die Autoren schlußfolgern daher, dass sich im Leitungswasser chemische Blasen-Karzinogene befinden [342].

Tatsächlich entstehen bei der Trinkwasseraufbereitung und -desinfektion mit Chlor oder Chlorbleichlauge als Nebenprodukte Trihalogenmethane, auch *desinfection by-products* genannt. Sie wirken im Tierversuch mutagen und karzinogen [242]. Ihr Grenzwert liegt bei 50 micorgramm/l Trinkwasser.

Das Ergebnis einer spanische Metaanalyse von sechs Fall-Kontroll-Studien stärkt die Hypothese einer Risikosteigerung nach Langzeitexposition gegenüber Desinfek-



tionsnebenprodukten im Leitungswasser in Konzentrationen, die in vielen Industrieländern gegenwärtig üblich sind [340]. Das relative Risiko bei Männern stieg auf  $OR=1,44$  bei einer Belastung höher als 50 microgramm/liter. Zugrundegelegt waren Angaben von 8.000 Probanden, die mindestens 70% der geforderten 40 Jahre vor Zeitpunkt des Interviews Trihalogenmethanen ausgesetzt waren. Die kumulative Dosis an Trihalogenmethanen wurde durch die Kombination der durchschnittlichen jährlichen Trihalogenmethan-Level je nach Region und die individuelle Menge des täglich konsumierten Leitungswasser abgeschätzt. Eine andere Studie findet eine Risikosenkung durch die erhöhte Aufnahme von Flüssigkeit, die nicht mit der Menge enthaltener Trihalogenmethane korreliert [206].

Da nicht nur die enterale, sondern auch inhalative und transdermale Zufuhr eine Rolle spielen, gibt es durch Duschen, Baden und Schwimmen theoretisch zusätzliche Quellen von Trihalogenmethanen [342]. In einer spanischen Fall-Kontroll-Untersuchung über drei Jahre an etwa 2.500 Patienten fand sich eine Erhöhung des Blasenkarzinom-Risikos nach Langzeitexposition gegenüber Trihalogenmethanen in Wasser, die dort in Konzentrationen üblich jener in industrialisierten Ländern enthalten waren [341].

Generell ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Desinfektionsnebenprodukten und Krebsrisiko schwierig. Die Interpretation der Studienergebnisse ist aus verschiedenen Gründen problematisch:

Die Quantität der tatsächlichen individuellen Schadstoffbelastung und viele potentielle Störfaktoren werden in den Studien nicht oder nur näherungsweise berücksichtigt, da es sich um ökologische, nicht normierte Studien unter natürlichen Bedingungen handelt. Die Ergebnisse bestätigen oft die Hypothese, dass weitere Untersuchungen mit exakterem Studiendesign und genauen Definitionen notwendig seien. Eine falsche Klassifizierung der Probanden aufgrund von ungenauer retrospektiver Quantifizierung des exakten Expositionslevel ist wahrscheinlich [242].

Weitere Unklarheiten im Zusammenhang mit der Aufnahme von Flüssigkeit ergeben sich durch den Gehalt von Nitraten im Trinkwasser. Sie sind auch als Konservierungsmittel in der Nahrung enthalten. Nitrate selbst sind harmlos, ihre Gefahr liegt in der Reduktion zu Nitriten mit konsekutiver Entstehung potentiell karzinogener Nitrosamine. Der Grenzwert für Nitrate im Trinkwasser liegt nach deutscher Trinkwasserverordnung bei 50 mg/l. Es gibt sowohl Studien, die von einer positiven Korrelation zwischen der Inzidenz von Urothelkarzinomen und dem Nitratgehalt im Trinkwasser berichten [359, 349], als auch welche, die trotz biologischer Plau-

sibilität selbst bei Langzeit-Exposition keine Assoziation zu einem erhöhten Risiko fanden [105, 355, 374]. Die Problematik der retrospektiven Quantifizierung der Exposition und der fehlenden Standardisierung ökologischer Studien trifft wie bei der Trinkwasser-Chlorierung auch hier zu.

*Letztlich* ist die Wirkung von Nitraten, chloriertem Trinkwasser und reduzierter Flüssigkeitsaufnahme auf das Blasenkarzinomrisiko weder bestätigt noch widerlegt.

### Aufnahme von Arsen

Die *International Agency for Research of Cancer* listet Arsen und anorganische arsenhaltige Verbindungen in Klasse 1, sicher karzinogen (Link: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>, Stand: 22.11.2010 [136]). Laut des *World Cancer Research Fund International Report* (Kap.4, S.148 (86)) birgt Arsen im Trinkwasser in begrenzter (*limited* bis *suggestive*) Evidenz einen Risiko-Anstieg für die Entwicklung eines BCAs (Link: <http://www.dietandcancerreport.org/?p=er&JServSessionIdr004=14zvbn67s2.app245a>, Stand: 22.11.2010 [364]).

Der Mensch nimmt Arsen entweder über die Luft oder übers Trinkwasser auf. Der Grenzwert für Arsen im Trinkwasser liegt laut WHO-Empfehlung und EU-Richtlinie bei 10 microgramm/l (Link: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:330:0032:0054:DE:PDF> Stand: 22.11.2010 [250]). Er wird in vielen Regionen Europas, der USA, Lateinamerikas und Asiens immer noch überschritten [265, 53]. Grund sind die Auswaschungen aus arsenhaltigen Erdschichten, die drei- oder fünfwertige Arsen-Anionen ins Grundwasser befördern. Weltweit trinken bis zu 100 Millionen Menschen arsenbelastetes Wasser, die vor allem in Regionen mit entsprechendem geologischen Aufbau der Erdschichten und in Entwicklungsländern leben. Dort wurde in Brunnenbauprojekten das Grundwasser als Trinkwasserquelle urbar gemacht, um der bakteriellen Gefährdung durch das Oberflächenwasser zu entgehen. Die Folge sind chronische Arsenvergiftung mit Haut- und Gefäßschäden (*Black foot disease*) und die Entwicklung von Karzinomen der Haut, Lunge, Leber und Blase. Durch Oxidation und Ausfällung kann das Problem chemisch behoben werden. In der Galvanik können Verarbeitungsprozesse von Metallen temporär zu 1000-fach erhöhten Luftkonzentrationen an Arsen mit konsekutiv um das Vielfache erhöhten Urin-Arsen-Spiegeln unter den Galvanik-Arbeitern führen.

Während die dosisabhängige Risikosteigerung bei hohen Konzentrationen vielfach bewiesen wurde [55], ergibt die Literaturrecherche in MEDLINE für niedrigere Kon-

zentrationen bis 100 microgramm/l Arsen im Trinkwasser widersprüchliche Daten: Aus einer Untersuchung, bei der der Arsengehalt von Fußnägeln bestimmt wurde, resultierte kein Effekt auf das Krebsrisiko bei Vergleich zwischen höchster und niedrigster Konzentration [209]. Eine aktuelle Fall-Kontroll-Studie findet keine Risikoerhöhung durch eine lebenslängliche Exposition gegenüber Arsen von mehr als 10 microgramm/l verglichen mit einer Exposition von unter 1 microgramm/l der Kontrollgruppe [202]. Vor 15 Jahren kamen Bates et al. zum gleichen Ergebnis [23]. Eine Metaanalyse zum Gehalt von Arsen im Trinkwasser zeigt, dass die niedrige Dosierung unter 100 microgramm/l zu keiner Risikosteigerung führte [212]. Die Autoren einer anderen Fall-Kontroll-Studie vermuten aufgrund ihres Ergebnisses, dass Rauchen als Co-Karzinogen bei Arsen-Exponierten zu einer Risikosteigerung führen könnte [149], während bei Nichtrauchern trotz Arsen-Exposition keine Risikoveränderung beobachtet wurde. Steinmaus et al. teilen diese Einschätzung [308]. Eine teils geringe Risikoerhöhung fanden mehrere Studien nach einem Vergleich der niedrigsten mit den höchsten Expositionslevels [52, 169, 22]. In einer Studie war diese Erhöhung statistisch signifikant [55]. Generell sind Studieninterpretation und Risikoabschätzung aufgrund der retrospektiven quantitativen Arsenabschätzung und oft kleinen Studienpopulationen mit kurzen Nachbeobachtungszeiträumen schwierig. Um zu größerer Aussagekraft zu gelangen, werden größere Fall-Kontroll-Studien gefordert [44].

*Fazit:* Die Evidenzlage bezüglich einer Risikosteigerung bei geringen Arsenkonzentrationen ist inkonsistent. Bei höheren Konzentrationen gibt es Beweise dafür, dass Arsen Blasenkrebs verursachen kann. Für Konzentrationen unter 100 microgramm/l resultiert aus dem großen Zugewinn epidemiologischer Daten in den letzten Jahren der aktuelle Wissensstand, demzufolge das BCA-Risiko niedrig bis vernachlässigbar ist [273]. Deshalb erfolgt in unserer Datenbank keine Erhebung der Qualität des konsumierten Wassers. Hinweise auf eine Exposition höherer Konzentrationen geben die Informationen über die Herkunft des Patienten.

#### 4.2.8. Bestrahlung des Beckens

Die Bestrahlung der Beckenregion kann nach jahrelanger Latenz zu Zweitmalignomen in allen Organen innerhalb des Strahlenfeldes führen, so auch zu einem BCA. Einem Report der *United Nations Commission on the Effect of Ionizing Radiation* folgend ist der Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und Entstehung eines

Harnblasenkarzinoms vielfach belegt [108]. In folgenden Studien wurde dieser Zusammenhang nach Strahlentherapie von Zervix- und Prostata-Karzinomen dokumentiert [37, 49, 284]. Unklar ist, wie sich Geschlecht und Alter bei Exposition auf das Risiko auswirken [108].

*Deshalb* kann in unserer Datenbank eine vorausgegangene Strahlentherapie des Beckens mit Indikation, Zeitpunkt und Dauer sowie der Dosis angegeben werden.

#### 4.2.9. Schistosomiasis und andere Infektionen des Harntraktes

Die Daten über Infektionen der Nieren, Harnwege und Blase als Risikofaktor für ein BCA sind heterogen. Pathogenetisch wird für die Karzinomentstehung im Urothel die Nitrosaminbildung der beteiligten Bakterien verantwortlich gemacht.

Ein großes Review [2], das 40 Studien mit einschliesst, untersucht den Zusammenhang mit bakteriellen, viralen und durch Parasiten verursachten Infektionen:

- **HPV:** Anhand der aktuellen Literatur ist zur chronischen Infektion als Risikofaktor keine abschliessende Aussage möglich.
- **HIV:** Eine Infektion scheint nicht mit der Entstehung von Blasenkrebs assoziiert zu sein. Die geringe Anzahl von 15 berichteten BCA-Fällen bei HIV in der durchgesehenen Literatur, die unabhängig von Krankheitsprogress-Markern auftraten, lässt in den genannten Fällen auf ein zufälliges Aufeinandertreffen der beiden Krankheiten schliessen.
- **humanes Polyoma-Virus 1:** Obwohl im Tierversuch karzinogen, gibt es wenig Evidenz für einen Zusammenhang mit dem BCA.
- **Herpes simplex-Virus:** Studien zeigen keine Korrelation zum BCA. Andersherum wird durch Krebs verändertes Urothel leichter als nicht-neoplastisches von HSV befallen.
- **Schistosoma haematobium:** Die chronische Infektion ist mit erhöhtem Risiko für die Bildung eines BCA assoziiert.

Eine Infektion mit *Schistosoma haematobium* in der Anamnese ist mit einem steigenden BCA-Risiko verbunden, wenn auch laut einer ägyptischen Studie nur 16% der BCA-Fälle innerhalb des Landes darauf zurückzuführen sind und in 70% kein

Transitionalzell-, sondern ein Plattenepithelkarzinom daraus entsteht. Das Rauchen stellt damit einen sehr viel bedeutenderen Risikofaktor dar [25]. Aktuell werden Urinmarker gesucht, die fähig sind, die Wahrscheinlichkeit eines Schistosoma-assoziierten BCAs oder Vorstufen davon vorauszusagen. Während die Aufbereitung der Proben in einem gut ausgestatteten Zentrallabor erfolgen muss, bereitet das Sammeln der Proben auch unter schwierigen Bedingungen keine Probleme und ist für Entwicklungshilfe-Programme geeignet. Den Autoren zufolge könnten zukünftig durch die Identifizierung geeigneter Marker unzählige schistosoma-assoziierte BCA-Fälle mit Todesfolge verhindert werden [283].

Eine Risikosteigerung durch Infektionen des Harntrakts fanden Kantor et al. bei Patienten, die drei oder mehr Infektionen im Harntrakt durchgemacht hatten (relatives Risiko 2,0) [148]. Auch Blasensteine gingen mit einer Risikoerhöhung einher (relatives Risiko 1,8), wohingegen Nierensteine keinen Effekt hatten.

Zu einem diametral entgegengesetzten Ergebnis kam eine aktuelle Studie [142] mit 1586 Patienten:

Vorausgegangene Infekte des Harntraktes gingen bei Frauen unerwarteterweise mit einem verminderten BCA-Risiko einher. Als eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis nennen die Autoren die Zytotoxizität der zur Infekt-Behandlung verwendeten Antibiotika.

Die Kopenhagen-Studie zeigt weder durch Nieren-Infekte, Blasen-Infekte oder Blasensteine eine nennenswerte Risikosteigerung. Erst unter verkomplizierenden Bedingungen wie Nierensteinen nebst Harnwegsinfekt sahen die Autoren ein steigendes Risiko [158]. Eine andere große Fall-Kontroll-Studie [141] mit etwa 1300 Probanden kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Harntraktinfektionen in der Krebsentstehung keine bedeutende Rolle spielen.

Eine andere Studie [366] versucht mittels eines Rattenversuches, den Effekt einer chronisch persistierenden Infektion auf die Karzinogenese in der Blase zu imitieren. Dazu wurden, einem HWI oder der vermehrt bei (Dauer-)Katheterträgern vorkommenden Situation nachempfunden, zwei Mal pro Woche hitzegetötete E.coli-Bakterien in karzinogen vorbehandelte Ratten-Blasen instilliert.

Als Resultat fanden sich eine signifikant gesteigerte Tumorgenese bei den so behandelten Tieren, eine erhöhte Anzahl an Tumoren pro Blase und eine chronische Inflammation mit Neutrophilen-Ansammlungen und verstärkter Kapillarproliferation im Tumorstroma. Schlußfolgernd konstatieren die Autoren, dass die Zellproliferation durch die E.coli-Bestandteile beschleunigt werde.

Eine andere, prospektive Untersuchung im Rahmen der *Health Professionals Follow-up Study* zum Zusammenhang zwischen Gonorrhoe und einem Blasenkarzinom fand ein 2,4-fach erhöhtes Risiko bei männlichen Patienten nach Gonorrhoe [208]. Ein Review [207] betont die Tendenz in der Literatur, Entzündungen mit für die Entstehung von BCAs verantwortlich zu sehen. Die Autoren fordern zukünftige Studien mit Schwerpunkt auf Risikofaktoren für Entzündungen und eine mögliche genetische Prädisposition für deren Entwicklung, außerdem Entzündungsmarker, die noch vor der Krebsentstehung gemessen und als Früherkennungs- und Risikoeinschätzungsinstrument eingesetzt werden könnten.

*In der Zusammenschau* zeigen die unterschiedlichen Studienergebnisse, dass die Assoziation zwischen BCA und Harnwegsinfekten zwar nicht durchgehend bestätigt, aber dennoch sehr wahrscheinlich ist. Es fehlt genaues Wissen über die Bedingungen, unter denen die Karzinogenese initiiert oder zumindest gefördert wird, und entsprechend exaktere Erkenntnisse für Behandlung und Beratung in der Klinik. Daher werden in unserer klinischen Datenbank Vorhandensein, Dauer und Häufigkeit sowie prädisponierende Konditionen für Infektionen dokumentiert.

#### 4.2.10. Balkannephropathie

Die Balkan-Nephropathie oder auch *DEFN* (Danubian endemic familial nephropathy) geht neben einer interstitiellen Nephritis, die zu terminaler Niereninsuffizienz führt, häufig auch mit einem erhöhten Risiko für Transitionalzellkarzinome der Harnwege einher, insbesondere der Blase. Sie tritt endemisch in einigen Regionen des Donautales und dessen Seitentälern im Balkan auf: in Bosnien, Kroatien, Serbien, Bulgarien und Rumänien. Ihre räumliche Verteilung, die seit 50 Jahren unverändert ist, und die lange Latenz lassen vermuten, dass es sich um eine durch Umweltfaktoren hervorgerufene Krankheit handelt [18].

Die Erkrankung mit dem plötzlichen Beginn und der langsamen Progression ins Nierenversagen wurde in den 1950er Jahren zum ersten Mal beschrieben. In den darauffolgenden Jahrzehnten konnte die Ursache trotz zahlreicher Untersuchungen nicht vollständig geklärt werden [301].

Aktuell existieren dazu drei verschiedene Theorien [302]:

- Hypothese der Aristolochia-Säure: in den Pflanzenwurzeln der Gattung der Osterluzeigewächse sind bis zu einem Prozent Aristolochiasäuren enthalten. Die

Pflanzen wachsen als Unkraut auf den Feldern der ärmlichen Endemiegebiete. Die Aristolochiasäuren sind karzinogen und nephrotoxisch und stellen nach langjährigem Verzehr von Brot aus Mehl ungereinigten Weizens einen wichtigen Risikofaktor für die Balkan-Nephropathie und das oft damit einhergehende BCA dar [98].

- Hypothese der Mykotoxine: Die während Wachstum und Lagerung auf Getreide, Hülsenfrüchten und anderen Lebensmitteln wachsenden Schimmelpilze bilden toxische Pilzgifte. Darunter findet sich die Gruppe der Ochratoxine, deren Vertreter Ochratoxin A das wichtigste und häufigste Mykotoxin darstellt. Es gilt als karzinogen und wird für die Entstehung der Balkan-Nephropathie mitverantwortlich gemacht. Seine Aufnahme erfolgt ebenfalls enteral in Form von verunreinigtem Mehl.
- Hypothese der Braunkohle aus dem Erdzeitalter Pliozän: Diese sucht die Ursache in langjähriger Exposition gegenüber polyzyklischer aromatischer Hydrokarbone und anderen toxischen organischen Verbindungen, die aus Braunkohlevorkommen in der Nachbarschaft der betroffenen Dörfer ausgewaschen werden und über das Trinkwasser in den Menschen gelangen.

Zusätzlich hierzu wird von einer ererbten genetischen Anfälligkeit ausgegangen. Zukünftige Forschung solle den Autoren zufolge Gene, Proteine und molekularbiologische Mechanismen ins Visier nehmen, die die zugrundeliegenden Prädisposition der Balkannephropathie erklären können [302].

*Schlußfolgernd* wird anhand der Literaturangaben die Bedeutung der Balkannephropathie als Risikofaktor für das BCA klar. Auch wenn die Erkrankung in unseren Breiten nicht endemisch ist, sollte sie bei entsprechendem klinischen Bild als Differentialdiagnose im Kopf behalten werden und in der Anamnese die Herkunft des Patienten und längere Aufenthalte in betroffenen Gebieten erfragt werden. Aus diesem Grund ist die Balkannephropathie als Risikofaktor in unserer Datenbank enthalten.

## 4.3. Diskussion der Diagnostik

### 4.3.1. Fluoreszenz-Zystoskopie

Der Nutzen der Fluoreszenz-Zystoskopie, die man auch als photodynamische Diagnostik bezeichnet, wird trotz ihrer weitverbreiteten Anwendung kontrovers diskutiert. Einige *single-center* Studien fanden bezüglich rezidivfreies Überleben und Vollständigkeit der Resektion in der Fluoreszenz-Zystoskopie einen Vorteil gegenüber der konventionellen Weißlichtzystoskopie [77, 67]. Eine Sensitivitätssteigerung durch die Verwendung von HAL als Photosensitizer konnte auch bei Schmidbauer et al. [271] festgestellt werden: hier erkannte man bis zu 28% mehr an CIS, die sonst nicht erkennbar gewesen waren. Hungerhuber et al. [133] fanden in einer Studie über sieben Jahre an 875 Patienten die Sensitivität der photodynamischen Diagnostik zur Detektion flacher Läsionen bestätigt. Hinsichtlich rezidiv- und progressionsfreies Überleben konnte die erste prospektive randomisierte Multi-center-Studie zum Vergleich von Fluoreszenz- und Weißlichtzystoskopie keinen Unterschied zwischen beiden Methoden nachweisen [274]. Diese Studie untersuchte 300 Patienten und ihr Outcome 12 Monate nach Intervention, wobei nur 21% der Patienten CIS und/oder Dysplasien beziehungsweise high grade-Tumore hatten.

Bei einer Sensitivität von über 90% ist die Spezifität der Fluoreszenz-Zystoskopie durch falsch-positive Befunde limitiert. So werden neben anderen benignen Veränderungen auch entzündliche Zustände des Urothels detektiert, wie sie nach intravesikaler Therapie auftreten können [146]. Bezüglich des Einflusses der beiden Methoden auf das krankheitsfreie Langzeitüberleben der Patienten gibt es keine validen Ergebnisse [107, 146, 310]. Beim zukünftigen Studiendesign sollten Endpunkte formuliert werden, die die positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch die untersuchte Methode beweisen [226]. Es werden mehr prospektive randomisierte Multicenter-Studien zum Nutzen der Fluoreszenzdiagnostik im Langzeitverlauf gefordert [214, 107].

Während die American Urological Association (AUA) und das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die photodynamische Diagnostik nicht in ihre Leitlinien zum Management nicht-muskelinvasiver BCAs aufgenommen haben (Link: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm> Stand: 22.11.2010 [9]), findet sich in den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) eine deutliche Empfehlung für die photodynamische Diagnostik. Ziel ist die Erkennung und Resektion von Dysplasien oder CIS mit verminderten



Rezidiv- und Residualtumorraten. Laut EAU ist die Indikation zur photodynamischen Diagnostik gegeben bei klinischem und nachgewiesenem Verdacht auf ein BCA durch einen Befund in der Zystoskopie, eindeutige Urin-Zytologie oder Bildgebung (Link: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> Stand: 22.11.2010 [72]).

### 4.3.2. Urinmarker

Die genaue molekulare Kenntnis der Tumorzellbiologie von BCAs ist eng mit der Identifizierung von als Biomarker geeigneten Schlüssel-molekülen verbunden (siehe Abb. 12). Letztere könnten klinisch tätigen Ärzten zu detaillierterer Prognose und optimierten Therapiestrategien verhelfen, die letztlich das Outcome und die Lebensqualität betroffener Patienten verbessern würden.

Die Identifizierung geeigneter Markersubstanzen ist ein sich rasch entwickelndes wissenschaftliches Feld. Seine Relevanz ergibt sich aus der immensen psychologischen und wirtschaftlichen Belastung, die das BCA für den einzelnen Patienten wie auch für die gesamte Gesellschaft bedeutet. Es gehört aufgrund seiner aufwändigen Nachsorge zu den kostenintensivsten Krebsarten in den entwickelten Ländern [286], die Hauptkosten entfallen dabei auf NMIBC mit hoher Rezidivneigung [38]. Die Kosten von Diagnose bis einschliesslich Nachsorge liegen pro Patient in den USA zwischen 96.000 und 187.000 US Dollar [38]. Daneben bedeuten die je nach Tumorstadium und -grad unterschiedlich langen Zeitintervalle zwischen den Kontrollzystoskopien und ihre Invasivität einen nicht unerheblichen psychischen Stress für die Patienten. Eine bestimmte Gruppe von ihnen wird über die onkologische Sicherheit hinaus übertherapiert, andere erleiden trotz Therapie Rezidive oder einen Progress. Die Differenzierung zwischen BCAs ohne Rezidiv- und Progressneigung gegenüber solchen mit schlimmerem klinischen Verlauf wäre eine wünschenswerte Eigenschaft eines zukünftigen Biomarkers. Als nicht-invasives einfach zu gewinnendes biologisches Material steht der Urin zur Verfügung. Es gibt aber auch Marker, die aus Blasengewebe, Lymphknoten, Rückenmark oder Blut extrahiert werden. Daneben gibt es weitere Anforderungen an einen geeigneten Marker, die in ihrer Gesamtheit sehr heterogen sind: Er soll für Screening und Erstdiagnose geeignet sein, der Verlaufsbeobachtung dienen und frühzeitig Erkenntnisse über Rezidive, Progress und biologisches Potential des Tumors liefern. Dadurch sollen Therapieerfolg oder -versagen vorhersagbar und die Behandlungsstrategien verbessert werden. Dazu hat der ideale Tumormarker

folgende Eigenschaften zu erfüllen: technisch einfache, nicht-invasive Anwendung, Reliabilität sowie hohe Sensitivität und Spezifität. Eine hohe Spezifität ist vor allem bei einem Einsatz als Screening-Werkzeug wichtig, um zu viele falsch-positive Ergebnisse und unnötige Diagnostik zu vermeiden. Bei der Tumornachsorge und Rezidivfrüherkennung ist eine hohe Sensitivität zur Detektion jedes einzelnen Rezidivs erforderlich [183]. Eine andere Einteilung als jene nach biologischer Klasse unterscheidet lösliche (urinbasierte) und zellassozierte (zellbasierte) Marker, je nachdem, ob Urinproben oder im Urin vorhandene Zellen analysiert werden [183]. Aufgrund der Vielzahl potentieller Urinmarker kann im Rahmen dieser Dissertation nur eine begrenzte Zahl besprochen werden. Zunächst wird auf eine Auswahl zellassoziierter Marker eingegangen:

Die *Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung* (FISH) heißt auch UroVysion-Test und basiert auf der Detektion genetischer Alterationen von im Urin vorhandenen Zellen, darunter Aneuploidie, Genamplifikation, chromosomale Anomalien oder Verlust der Heterozygotität (LOH). In einer Metaanalyse zur Untersuchung von Urinmarkern zwecks Rezidivüberwachung wurden für die FISH eine mediane Sensitivität von 79% und eine mediane Spezifität von 70% errechnet [338]. Differenziert betrachtet lagen die Sensitivitäten in einer Studie von Halling bei 36% für G1-Tumore, 76% für G2-Tumore und 96% für G3-Tumore [109]. Die Spezifität lag bei 98%. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine verblindete Multicenterstudie aus den USA [269]. Der UroVysion-Test ist sehr vielversprechend, vornehmlich bei Patienten mit CIS, dorthingehend verdächtiger Zytologie oder hohem Risiko, es zu entwickeln [84]. In vielen Fällen sagt er ein Rezidiv vor seiner Erkennbarkeit in der Zystoskopie voraus. In der Forschungsgemeinschaft fehlt jedoch ein Konsens darüber, ob in solchen Fällen bereits mit der Therapie begonnen werden oder der zystoskopische Nachweis abgewartet werden sollte. Bei positivem Testergebnis liegt entweder eine neoplastische Transformation oder ein instabiles Urothel mit Tendenz zu maligner Entartung vor. Entsprechend ist einer der Nachteile der FISH die fehlende Standardisierung der Aussagekraft eines positiven Testergebnisses. Weitere Schwächen sind die niedrige Sensitivität bei der Detektion von low grade-Tumoren, der hohe Analyse-Aufwand und der Bedarf an speziell ausgebildetem Personal zur Testdurchführung [66, 183].

Die *Mikrosatelliten-Analyse* stellt ein Verfahren zur Detektion krebsassoziierter Genveränderungen dar, einschließlich Chromosomenveränderungen, Mikrosatelliten-Instabilität (Zugewinn eines Allels) und LOH (Deletion eines Allels). DNA-Mikrosatelliten sind hochpolymorphe kurze Tandem-*repeats* mit jeweils zwei bis

vier Basenpaaren, die im gesamten Genom vorkommen [356]. Um Mikrosatelliten-Veränderungen beim BCA zu entdecken, wird DNA aus Zellen im Urin extrahiert und unter Verwendung von DNA-Primern für ein Muster bekannter Mikrosatelliten in einer *polymerase chain reaction* (PCR) prozessiert. Die Sensitivität ist umso höher, je mehr Mikrosatelliten-Marker verwendet werden. Daher ist es wichtig, mindestens 15 bis 20 Marker für verschiedene Loci zu verwenden [183]. Eine aktuelle prospektive *multicenter* Studie fand in der Mikrosatelliten-Analyse starke Vorhersagekraft für eine zukünftige Rezidivbildung [330], die Sensitivität war jedoch nicht hoch genug für den Routine-Einsatz. Weitere Limitationen stellen der fehlende Konsens bezüglich Typ und Anzahl der zu untersuchenden Marker sowie der hohe technische und personelle Aufwand dar. In der Nachsorge würde die Mikrosatelliten-Analyse verglichen mit der konventionellen Nachsorge aus Zystoskopie und Urinzytologie nur dann eine kostengünstige Alternative darstellen, wenn ihre Sensitivität höher und ihre Kosten niedriger wären [64]. Nach Einschätzung einer anderen Gruppe verfügt die Mikrosatellitenanalyse unabhängig von Tumorgrad und -stadium über exzellente Sensitivität und Spezifität [337, 338]. Für G1, G2- und G3-Tumore lagen die Sensitivitäten jeweils bei 67%, 86% und 93% bei einer Spezifität von 88%. Den Autoren zufolge kann das experimentelle Stadium dieses Ansatzes nach Automatisierung der Analysetechnik und Durchführung einer großen prospektiven Studie verlassen werden. Momentan ist dies noch nicht geschehen.

Die *Telomerase* benötigt aufgrund der Instabilität des Enzyms im Urin die Aufbereitung der Urinprobe innerhalb von 24h. Telomere sind repetitive Sequenzen an den Chromosomenenden, beim Menschen beispielsweise die Sequenz TTAGGG [183]. Sie dienen dem Schutz der Chromosomen und erhalten dadurch die genetische Stabilität. Bei jeder Zellteilung einer somatischen Zelle gibt es einen sukzessiven Verlust von Telomeren, was Chromosomeninstabilität und zelluläre Alterung verursacht. Tumorzellen exprimieren das ribonukleäre Enzym Telomerase, welches Telomere an die Chromosomenenden anbaut und so den Lebenszyklus der Zelle unnatürlich verlängert (Immortalisation) [204]. Die Aktivität der Telomerase wird mittels *telomerase repeat amplification protocol* (TRAP) gemessen, was die PCR-Amplifikation von *in vitro* Telomerase-Produkten beinhaltet [40]. Die Sensitivität liegt meist zwischen 70% und 90% [171, 175], die Spezifität bei 88% [268]. Große Variationen in diesen beiden Größen kommen aufgrund von Störfaktoren wie die Selektion der Proben und ihre Verarbeitung, die PCR-Bedingungen und Anwesenheit nichtmaligner Zellen mit Telomerase-Aktivität im Urin vor. Falsch-positive Ergebnisse ergeben sich bei chro-

nischer oder starker Blasenentzündung, falsch-negative je nach Art der Probengewinnung und -verarbeitung. Möglicherweise zählt auch das Tumolvolumen zu den Determinanten der Sensitivität, da zum sicheren Nachweis die Präsenz von mindestens 50 Zellen im Urin notwendig ist [151].

Eine andere Nachweismethode arbeitet mit RT-PCR und weist die Level an hTERT mRNA nach, die katalytische Untereinheit der Telomerase. Das Ausmaß ihrer Expression korreliert mit der Telomerase-Aktivität. Insgesamt ist zum jetzigen Zeitpunkt noch keine der beiden Methoden zum klinischen Einsatz geeignet.

Der *UCyt-/ImmunoCyt*-Test bedient sich der Immunzytochemie. Sie basiert auf der Visualisierung tumorassoziierter Antigene auf Urothelkarzinomzellen anhand von fluoreszein-markierten monoklonalen Antikörpern (mAK). Nachdem in den letzten zwei Jahrzehnten eine Reihe monoklonaler AK bezüglich ihres Detektions-Potentials beim Blasenkarzinom untersucht worden ist, werden nun im kommerziell erhältlichen UCyt-Test zwei mAK gegen sulfatierte Mucin-Glycoproteine (*M344*, *LDQ10*) und ein mAK gegen die glykosylierte Form hochmolekularen carcinoembryonalen Antigens (*Texas red-linked 19A211*) verwendet [183]. Die eigentliche Testdurchführung ist einfach und kann in kleinen Labors vollzogen werden, wenn auch ein Fluoreszenz-Mikroskop und eine Zell-Zentrifuge zur Auswertung erforderlich sind. Trotz der Abhängigkeit von der Erfahrung des Zytologen ist die Reproduzierbarkeit gut. Die Sensitivität scheint bei der Detektion von low grade-Tumoren in niedrigem Stadium und high grade-Tumoren in hohem Stadium vergleichbar gut zu sein [241]. Mit einer durchschnittlichen Sensitivität und Spezifität um 80% [205] ist der UCyt-Test der konventionellen Urinzytologie überlegen und einer der vielversprechendsten Urinmarker zur Diagnose des Blasenkarzinoms. Allerdings kann er die Zytologie nicht ersetzen [75] und ist daher vor allem in Kombination mit ihr sinnvoll [326]. In der Nachsorge könnten sich zusammen mit einer jährlich durchgeführten Zystoskopie Morbiditätsraten und Nachsorgekosten vermindern lassen [182].

Die zweite große Gruppe beinhaltet die urinbasierten Tumormarker:

Die *Mikrohämaturie* stellt den ursprünglichsten, einfachsten und schon seit langem verwendeten löslichen Marker zur Entdeckung urologischer Karzinome dar. Das zuverlässigste Instrument zu ihrer Detektion ist der Urin-Stix-Schnelltest. Er detektiert Hämoglobin im Spontanurin und hat bezüglich der Entdeckung eines Blasenkarzinoms zwar eine hohe Sensitivität von etwa 90%, aber eine geringe Spezifität mit Werten unter 10% aufgrund der niedrigen Prävalenz von urologischen Malignomen bei Patienten mit Hämaturie. Entsprechend kann er nur in Kombination mit anderen

diagnostischen Methoden verwendet werden.

Der *HA-HAase-Test* besteht aus der Kombination zweier Tests, die die Urinspiegel von Hyaluronsäure (HA) und HA-Fragmenten und die Aktivität der Hyaluronidase (HAase) messen. Hyaluronsäure ist ein Glycosaminoglycan, das die Tumormetastasierung fördert [186] und bei verschiedenen Tumoren, darunter dem Prostatakarzinom, in erhöhter Konzentration vorkommt. Bei der Zerlegung der Hyaluronsäure durch die HAase entstehen Fragmente, die gefäßneubildend wirken [185]. Der wichtigste Enzymstyp der HAase, der von Tumorzellen exprimiert wird, ist Typ HYAL-1 [187]. Er stellt eine bedeutende molekulare Determinante des Blasen tumorwachstums und seiner Invasivität dar [183]. Sowohl HA- als auch HAase-Test werden ähnlich eines ELISA durchgeführt. Der HA-Test detektiert Blasenkarzinome jeden Grades, der HAase-Test detektiert vor allem G2- und G3-Tumoren. Die Sensitivität des Kombinationstests zur Detektion von G1-, G2- und G3- Blasenkarzinomen liegt bei 75-90%, 84-100% und 92-100%, die allgemeine Spezifität bei gesunden Individuen, Patienten mit gutartigen urologischen Erkrankungen und Patienten mit Blasenkarzinom variiert zwischen 77 und 84% [184, 186, 117, 272]. In der Blasen tumor Nachsorge bedeutet ein falsch-positiver Test das 3,5- bis 10-fach erhöhte Risiko, innerhalb der folgenden fünf Monate doch ein Rezidiv zu bekommen [183]. Die verschiedenen Fall-Kontroll- sowie Kohortenstudien zeigen die hohe Sensitivität und Spezifität des HA-HAase-Tests für die Detektion sowohl primärer und rezidivierender Blasenkarzinome als auch zur Beurteilung des Tumorgrades. Besonders vorteilhaft erweist er sich in der Früherkennung und ist deshalb möglicherweise als Screening-Instrument geeignet. Er ist nicht im Handel erhältlich. Die Akkuratheit dieses potentiell brauchbaren Tests muss in größeren Multicenter-Studien beurteilt werden [183].

Von der Familie der *Zytokeratine* (CK) sind über 20 verschiedene der intermediären filamentartigen zytoskelettalen Proteine in menschlichen Zellen identifiziert worden. Hinsichtlich der Blasenkarzinom-Diagnostik wurden CK 8, CK 18 und CK 20 als Proteine oder exprimierte mRNA näher untersucht. Die dazugehörigen Urintests sind der *Urinary Bladder Cancer-Test* (für CK 8 und CK 18), *CYFRA 21-1*, (*cytokeratine fragment 21-1*, ein Fragment des CK 19) und die Untersuchung von CK 20. Letzteres kann man nicht als lösliches Protein im Urin detektieren. Statt dessen muß sein mRNA-Spiegel mittels RT-PCR in abgeschilferten Zellen aus Spontan- oder Blasen spülurin oder im Urothelgewebe quantifiziert werden. Da es sich bei Zytokeratinen um intrazelluläre Proteine handelt, ist ihre Detektion im Urin und ihre Verwendung als Urinmarker nur dann möglich, wenn sie nach dem Tod der Zelle in den Urin gelangen.

Den *Urinary Bladder Cancer*-Test gibt es als *point of care*-Schnelltest und als zwei Stunden dauernden Sandwich-ELISA. Er detektiert CK 8 und CK 18 im Urin von Blasenkarzinom-Patienten. In mehreren retrospektiven Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien variiert die Sensitivität dieses Tests zur Detektion primärer und rezidivierender Blasenkarzinome zwischen 35 und 79% [266, 15, 35, 70, 16]. In mehreren dieser Studien, die verschiedene Biomarker vergleichen, zeigte sich die niedrigere Sensitivität des *Urinary Bladder Cancer*-Tests gegenüber anderen Markern sowie der Zytologie. Für die Detektion von Tumoren der Stadien Ta und CIS fanden sich Sensitivitätsraten von 21 bis 25% [216, 272]. Der *Urinary Bladder Cancer*-Test scheint somit für die klinische Anwendung eher ungeeignet.

Die Expression von CK20 als Protein oder mRNA wird mittels Immunhistochemie oder RT-PCR aus Blasengewebe oder abgeschilferten Urothelzellen evaluiert. CK 20 ist ein empfindlicher Marker der urothelialen Differenzierung [112]. In Versuchsreihen zur Blasentumor-Detektion aus Zellmaterial mittels der beiden genannten Methoden ergaben sich Sensitivitäten von 78 bis 87% [262, 46, 252, 272]. In den gleichen Untersuchungen ergaben sich niedrige Spezifitäten zwischen 55 und 63%. Andere Studien kommen zu besseren Ergebnissen [296], vor allem bei einer Anwendung in Ergänzung der Zytologie [180]. Der klinische Nutzen von CK20 muß sorgfältig geprüft werden [46]. Es könnte sich als nützlicher Marker erweisen [183].

*CYFRA 21-1* ist ein lösliches Fragment von Zytokeratin 19 und kann anhand von zwei verschiedenen Arten von Immunassays quantifiziert werden. In verschiedenen Untersuchungen wurden für den *CYFRA 21-1*-Test Sensitivitäten von 75 bis 95% und Spezifitäten von 61 bis 71% gefunden [267, 234, 223, 74, 76, 93]. Verschiedene gutartige urologische Erkrankungen können hohe Raten falsch-positiver Ergebnisse liefern, darunter Urolithiasis, Harnwegsinfekte und benigne Prostatahyperplasie. Auch die Validitätsparameter der anderen Zytokeratin-Marker sind dadurch beeinflusst. Die limitierte Datenlage lässt bei *CYFRA 21-1* keine Einschätzung hinsichtlich des klinischen Nutzen zu [183].

*BLCA4* gehört zu den nukleären Matrix-Proteinen und ist ein Transkriptionsfaktor, bei dessen Überexpression das Zellwachstum stark ansteigt und der mit anderen Transkriptionsfaktoren interagiert [164]. Im Tiermodell steigt die Expression von *BLCA4* kurz vor Erscheinen eines Tumors stark an. Bei Patienten mit Blasenkarzinom wird *BLCA4* sowohl in Tumorgewebe als auch in gesunden Urothelregionen detektiert. Ohne Blasenkreberkrankung ist auch *BLCA4* nicht nachweisbar [335]. Der *BLCA4*-Test ist ein Sandwich-ELISA mit zwei monoklonalen Antikörpern [183], der unabhängig

von Harnwegsinfekten, Zystitis oder Katheterisierung valide Ergebnisse bringt [163]. Demgegenüber wird *BLCA1*, ein anderes nukleäres Matrixprotein, nur in neoplastischen Urothelregionen exprimiert, nicht jedoch im gesunden Urothel. Je höher das Tumorstadium, desto stärker ist die Expression [217]. Auch die Urinlevel korrelieren mit dem Tumorstadium. Mit einem Immunoassay kann BLCA1 mit hoher Sensitivität und Spezifität im Urin von Blasenkrebs-Patienten nachgewiesen werden. Sowohl BLCA1 als auch BLCA4 gehören als potentielle Tumormarker zu den vielversprechendsten untersuchten Proteinen, da sie bei der Blasentumordetektion sowohl über eine hohe Sensitivität als auch Spezifität verfügen. Zur weiteren Evaluation sind große klinische Multicenter-Studien notwendig.

*NMP 22* ist ein nukleäres Matrix-Protein, das mitverantwortlich für die gleichwertige Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen während der Mitose ist. Unter dem Namen *BladderChek* ist es kommerziell erhältlich. Ein *point of care*-System (POC-Test) zur Detektion von NMP 22 wurde 2005 in einer großen US-amerikanischen Studie an mehr als 1000 Risikopatienten mit konventioneller Urinzytologie verglichen. Sensitivität und Spezifität des POC-Tests waren 55,7% beziehungsweise 85,7%. In Verbindung mit einer Zystoskopie wurde zwischen NMP 22 POC-Test und Urinzytologie kein signifikanter Unterschied gefunden [99]. Eine koreanische Studie verglich an mehr als 1000 Probanden Sensitivität und Spezifität des NMP 22-Tests zwecks Screening und Nachsorge mit denen der Urinzytologie. Die Sensitivität des NMP 22-Tests war jener der Urinzytologie weit überlegen (77,5 versus 46,3%). Die Spezifitäten lagen bei 88,8 beziehungsweise 97,9%. Nach Analyse der Subgruppen kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die hohe Sensitivität des NMP 22-Tests vornehmlich der Diagnose von niedriggradigen und nicht-muskelinvasiven Tumoren zugutekommt [56]. Bei nicht-muskelinvasiven high grade-Tumoren scheint NMP 22 eine zukünftige Rezidivbildung vorhersagen zu können, zu Tumorprogress und Überleben sind jedoch keine validen Aussagen möglich [172]. Die Ergebnisse des NMP 22-Tests können bei verschiedenen urologischen Erkrankungen falsch-positiv sein, darunter Infekte, Entzündungen, Steine oder auch bei künstlicher Harnableitung. Die vielfältigen Ausschlußkriterien limitieren die klinische Anwendbarkeit dieses Tests [246]. Bei der Entdeckung neuer Blasenmalignome oder zur Nachsorge kann er in Kombination mit der Urinzytologie wertvolle Informationen liefern [134].

Es gibt zwei verschiedene Tests, denen das *bladder tumor antigen* (BTA) zugrundeliegt: BTA stat und BTA TRAK. Beide Tests detektieren ein Komplement-Faktor H-ähnliches Protein im Urin [183]. BTA stat ist ein Immunoassay mit Teststreifen,

das in fünf Minuten durchgeführt werden kann. BTA TRAK ist ein *enzyme-linked-immunosorbent assay* (ELISA), das quantitativ die Menge an Komplementfaktor H-ähnlichem Protein und auch Komplementfaktor H selbst im Urin misst [222]. Da Komplementfaktor H im Blut enthalten ist, können bei allen Zuständen, die eine Mikro- oder Makrohämaturie hervorrufen, falsch-positive Ergebnisse zustandekommen [225]. Die Sensitivität beider Tests ist von Tumorgrad, -stadium und -größe abhängig. Sie variiert zwischen 9,3 und 89 % und ist mit davon abhängig, ob es sich um einen Primär- oder Rezidivtumor handelt. Die Spezifität ist unter gesunden Individuen mit mehr als 90% hoch, allerdings bei verschiedenen gutartigen urologischen Erkrankungen mit Werten zwischen 50 und 60% eher gering [183]. Eine andere Studie fand für diese beiden Gütekriterien sehr viel geringere Werte [191]. Keiner der beiden Tests wird derzeit als Ersatz für Zystoskopie und Zytologie für die Blasentumordiagnostik empfohlen.

Abgesehen von den aus dem Urin extrahierbaren Markern gibt es eine große Zahl weiterer Tumormarker, die aus Blut, Rückenmark, Lymphknoten oder Gewebe gewonnen werden und Informationen über die Anwesenheit von Karzinomzellen liefern können. Darunter befinden sich Uroplakin II, Mucin 2, Mucin 7, CK 20, PAI-1, Clusterin, Ki-67 und andere [253, 254, 299, 24, 118]. Weitere teils schon altbekannte, teils jüngst identifizierte Marker-Moleküle dienen im Prozess der Karzinogenese der Zellproliferation, Umgehung der Apoptose, Invasion und Angiogenese. Darunter befinden sich der Tumorsuppressor p53, das Retinoblastoma-Gen und FGFR3 [285], das Oberflächenmolekül EMMPRIM (CD147) [220], die Chemokin-Familie CXC [152], verschiedene Wachstumsfaktor-Rezeptoren wie VEGFR und Matrix-Metalloproteasen (MMP) [263]. Sie könnten als Angriffspunkte der Target-Therapie gezielt Wachstum und Ausbreitung des Karzinoms verhindern oder als Prognose- und Progressionsmarker dienen. Aktuell befinden sich die meisten ihrer Untersuchungen noch in der experimentellen Phase. Die Besprechung dieser Proteine würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

*Fazit:* Es existiert eine große Anzahl vielversprechender Biomarker, die entweder in Kombination mit anderen prognostischen Faktoren als Basis für klinische Entscheidungen dienen oder als Bestandteil relevanter Signalkaskaden im Rahmen der Target-Therapie medikamentös beeinflusst werden könnten. Um die Validitätsvoraussetzungen für eine klinische Anwendung zu gewährleisten, fehlen aktuell qualitativ hochwertige und standardisierte Studien, die größere, gut definierte Patientenkollektive auf Grundlage einheitlicher Methoden prospektiv untersuchen. Es sollten Richt-



linien zur Vereinheitlichung der Methoden etabliert werden, die Design, Durchführung, Analyse, Interpretation und Berichterstattung der Studien festlegen. Die Aussagekraft der Urinmarker sollte trotz der kommerziellen Verfügbarkeit und Anwendung in Arztpraxen als IGeL-Leistung weiterhin kritisch untersucht werden. Deswegen ist in der aktuellen Version unserer Datenbank keiner der beschriebenen Urinmarker enthalten. Es ist aber wahrscheinlich, dass sie bald um einzelne oder eine Kombination von ihnen ergänzt wird.

## 4.4. Diskussion der Therapie

### Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom

#### Intravesikale Frühinstillation

Nach EAU-Leitlinien sollte eine Frühinstillation bis maximal 24h nach TUR bei allen Patienten mit nicht-muskelinvasivem BCA als Standard gelten [16]. Die einzige Ausnahme von dieser Regel betrifft Patienten mit erweiterter TUR, bei denen die Gefahr einer Blasenperforation mit Austritt des Chemotherapeutikums besteht [321]. Die Wirkung der auch Chemoresektion genannten Instillation wird durch Zerstörung der zirkulierenden Tumorzellen und eines möglichen Residualtumors erreicht [107].

Im Augenblick sind die für die Frühinstillation meistgenutzten Zytostatika Epirubicin, Doxorubicin und Mitomycin C. Sie haben eine sehr ähnliche Effektivität und vergleichbare Nebenwirkungsraten [322].

In einer klinischen Studie von 1993 wurde Patienten mit solitären Ta/T1-Tumoren nach TUR einmalig entweder 80mg Epirubicin oder 50ml steriles Wasser instilliert. Die Rezidivrate sank in der ersten Gruppe um 50% gegenüber der zweiten, unabhängig welche Tumor-Subgruppe untersucht wurde [229].

Sylvester et al. fanden in einer vielbeachteten Metaanalyse von sieben randomisierten Studien [322] unter Berücksichtigung aller verwendeten Präparate, dass 36,7% der Patienten mit Ta- oder T1-Tumor nach einmaliger Frühinstillation ein Rezidiv bekamen, verglichen mit 48,4% der Patienten mit alleiniger TUR. Das relative Rezidivrisiko sank nach Frühinstillation im Mittel um 39%, entsprechend bekamen 12% der Patienten kein Rezidiv und es müssten 8,5 Patienten behandelt werden, um ein Rezidiv zu vermeiden [288, 107]. Es profitierten sowohl Patienten mit Einzel- als auch mit multiplen Tumoren. Letztere bekamen dennoch in 65,4% Rezidive gegenüber

35,8% der Patienten mit Solitär malignom. Daraus schlußfolgern die Autoren, dass bei multiplen Tumoren eine einzige Frühinstillation als Therapie nicht ausreicht [322]. Ebenfalls fanden sie keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und in der Stärke unerwünschter Wirkungen zwischen den Substanzen Epirubicin, Doxorubicin und Mitomycin C. Dies bestätigte sich in einer anderen Studie [16]. Kritik an der Metaanalyse von Sylvester et al. bezieht sich auf die relativ hohe Ausschlußrate von bis zu 29% der Patienten in den analysierten Studien: Manche hatten nach der histologischen Untersuchung doch einen invasiven Tumor, andere kein Malignom. In der Folge bedeutet dies, dass klinisch wahrscheinlich deutlich mehr als 8,5 Patienten mit einer Frühinstillation behandelt werden müssten, um ein Rezidiv zu vermeiden [288]. Andere Studien stellen den uneingeschränkten Nutzen der Frühinstillation für alle Patienten mit NMIBC in Frage und bezweifeln so den Nutzen der EAU-Guidelines: Berrum-Svennung et al. vermuten, dass der Nutzen einer Frühinstillation mit Epirubicin möglicherweise von der Größe des Rezidivtumors abhängt. Ihnen zufolge vermag die frühe topische Chemotherapie nur kleine Rezidive von 1-5mm zu verhindern. Bestätigen konnten die Autoren dagegen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwei Jahren, dass die einmalige Frühinstillation von Epirubicin die Zeit bis zum Wiederauftreten eines Rezidivtumors signifikant verlängern kann [29, 321]. Gudjonsson et al. [104] kamen bei Patienten mit niedrigem Risiko (EORTC-Score unter 3) zum gleichen Ergebnis, allerdings zweifeln sie für höhere Risikogruppen mit multiplen Tumoren und einem EORTC-Risiko-Score über 3 eine rezidivmindernde Wirkung an. Diese Erkenntnisse sind durch eine zu kleine Studienpopulation in diesen Risikogruppen limitiert [321]. Bei einem Beobachtungszeitraum über sechs Jahre fand sich vor allem innerhalb der ersten zwei Jahre nach Frühinstillation eine verminderte Rezidivrate. Danach schien sich der Behandlungseffekt abzuschwächen [104, 321]. Letzlich ist die Patientensubgruppe, die abgesehen von Patienten mit niedrigem Risikoprofil von einer unmittelbaren topischen Chemotherapie profitieren würde, nicht definitiv abgegrenzt. Für die Zukunft bleibt, herauszufinden, ob Patienten mit Tumoren mittleren und hohen Risikos zusätzlich zu der für sie vorgesehenen längerdauernden intravesikalen Chemo- oder Immuntherapie von einer Frühinstillation profitieren. Eine Analyse [323] von fünf verschiedenen Studien von 2008 mit gemischten Studienpopulationen kommt in dieser Fragestellung zu der Vermutung, dass eine Frühinstillation bei geplanter Dauer der intravesikalen Chemotherapie von sechs Monaten sinnvoll sei. Bei einer Chemotherapie-Dauer von 12 Monaten sei sie verzichtbar. Die Aussagekraft ist jedoch durch sehr limitierte Daten eingeschränkt. Für

eine valide Aussage darüber müsste eine randomisierte Phase III-Studie nach heutigen Standards durchgeführt werden. Zusätzlich wären gesundheitsökonomische Untersuchungen von Interesse [321], da das BCA wegen seiner aufwändigen Nachsorge zu den Krebsarten mit den meisten Kosten pro Patient gehört [128].

Die erwähnten Studien reichen nicht aus, um definitive Schlußfolgerungen zu ziehen und der Metaanalyse von Sylvester et al. zu widersprechen. Daher lässt sich momentan keine Änderung der EAU-Empfehlung begründen, die eine Frühinstillation bei allen Patienten mit nicht-muskelinvasivem BCA vorsieht [321].

### **Intravesikale Induktions- und Erhaltungstherapie**

Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der intravesikalen Chemotherapie hängt vom Risikoprofil des Patienten ab. Während für Patienten mit niedrigem EORTC-Rezidiv-Score die einmalige Frühinstillation ausreichend ist, deren Benefit vor allem für die ersten zwei Jahre danach nachgewiesen wurde [292], müssen Patienten mit höherem Risiko einer fortgesetzten intravesikalen Therapie zugeführt werden. Die Wahl zwischen Chemo- oder Immuntherapie hängt davon ab, ob eher Rezidiv- oder Progress-Risiko gesenkt werden soll [16].

Die meistverwendete Substanz für die *intravesikale zytostatische Chemotherapie* ist Mitomycin C. Zur Steigerung ihrer Wirksamkeit sind Maßnahmen zur Konzentrationssteigerung (gesenkte Urinproduktion, Flüssigkeitskarenz vor Applikation), verbessertes Eindringen ins Urothel (lokale Mikrowellen-Hyperthermie [331], elektromotorisches Mitomycin C [68], photodynamische Therapie [353]) und die Optimierung der lokalen Bedingungen (Harnalkalisierung [13]) teils bestätigt und teils Gegenstand wissenschaftlicher Studien [277, 137]. Eine große Metaanalyse zum Vergleich von intravesikaler Chemotherapie versus alleinige TUR zeigte eine Rezidivminderung durch die Chemotherapie, während das Rezidivrisiko davon unberührt blieb [236]. Zwei weitere Studien bestätigten diesen Effekt sowohl bei primären [130] als auch bei Rezidiv-Tumoren [132]. Sowohl Dauer als auch Frequenz und optimale Dosierung intravesikaler Chemotherapie-Instillation werden kontrovers diskutiert. Ein großes Review, das viele randomisierte klinische Studien mit Vergleichen unterschiedlicher intravesikaler Chemotherapie-Regime einschließt, kann letztendlich nur schlußfolgern, dass die Dauer und Intensität des idealen Therapieregimes aufgrund inkonsistenter Daten unklar sind [323]. Ebenfalls nicht abschliessend geklärt sind die Kriterien für Therapieerfolg beziehungsweise -versagen der intravesikalen Chemotherapie und im Fall einer fehlenden Response die Argumente für die Entscheidung zur Zystektomie [277].

Die *intravesikale immunologische Induktions- und Erhaltungstherapie mit BCG* vermindert vor allem das Progressionsrisiko [319, 32]. Obwohl sie alleiniger TUR und TUR inklusive intravesikaler Chemotherapie überlegen ist [279, 280, 110], ist sie aufgrund hoher Nebenwirkungsraten nur bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko nach der zytostatischen Frühinstillation indiziert. Die intravesikale BCG-Behandlung muss in Form einer Erhaltungstherapie über mindestens ein Jahr fortgesetzt werden [319]. Klassischerweise wird die Induktionstherapie nach festgelegtem Schema über sechs Wochen durchgeführt, das Schema für die Erhaltungstherapie ist nicht festgelegt und kann bis zu 30 Instillationen in bis zu drei Jahren umfassen [170]. Sowohl die optimale Zahl an Induktionsinstillationen als auch die ideale Frequenz und Dauer der Erhaltungsinstitutionen sind unbekannt [16]. Zur Reduktion der Toxizität wurden Dosismodifikationen untersucht. Die Dosisreduktion auf ein Drittel zeigte bei einer geringeren Rate leichter Nebenwirkungen im Vergleich zur vollen Dosis keine Effektivitätsminderung. Die Raten an schweren Nebenwirkungen blieben allerdings vergleichbar mit denen der vollen Dosis. Die Reduktion auf ein Sechstel verursachte bei gleich hoher Toxizität einen Wirkungsverlust der Immuntherapie [227].

### **Neuartige Substanzen zur intravesikalen Therapie**

Bei BCG-refraktären Tumoren werden erfolgreich IL 2 und 12, TNF und Interferon zur intravesikalen Therapie angewandt. Die Remissionsraten sind jedoch nur von geringer Dauer [361]. Neuere Substanzen, die zur intravesikalen Therapie in Frage kommen und in Tierversuchen beziehungsweise Phase I- und II-Studien zu guten Ergebnissen kommen, sind Eoquin/Apaziqon, Vinorelbin [36] und Suramin [328], weitere sind Eflornithine, Gammalinolensäure, Celecoxib und Tipifarnib [239, 281]. An dieser Stelle wird nur eine begrenzte Auswahl von ihnen besprochen.

In einer Phase II-Studie mit Markerläsion in der Blase konnten nach sechs Gaben Apaziqon Remissionsraten von 67%, nach einem Jahr von 56,6% und nach zwei Jahren von 49,5% beobachtet werden [332, 121]. Diese Langzeitergebnisse sind gut im Vergleich zu anderen chemo-ablativen Studien [121]. Andere Studien mit extrem kleinen Patientenkollektiven beschäftigen sich mit der Identifizierung einer geeigneten Applikationsdosis oder vergleichen die Rezidivraten. Eine Dosierung von 4 mg/40 ml scheint im Gegensatz zu 8 mg/40 ml ohne systemische oder lokale Nebenwirkungen applizierbar zu sein [249]. Nach Eoquin-Instillation fanden Jain et al. seltener Frührezidive und ein längeres Rezidiv-Intervall im Vergleich zu den früheren Zeitabständen zwischen zwei Rezidivtumoren eines Patienten. Es werden größere prospektive Stu-

dien gefordert, um diese Resultate zu bestätigen [138].

Auch Gemcitabin, Docetaxel und Permetrexed werden hinsichtlich ihres Nutzen zur intravesikalen Behandlung untersucht. Erstere beiden erwiesen sich bei intravesikaler Applikation mit geringer systemischer Absorption und minimal ausgeprägter Zystitis als sehr gut verträglich. Gemcitabine erscheint bei BCG-refraktärem NMIBC mit kompletten Response-Raten von 21% nicht als Monosubstanz zur Salvage-Therapie geeignet [224]. Eine andere Phase II-Studie zeigt dagegen ein gutes ablatives Potential von Gemcitabine [97], welches in einer Phase III-Studie zumindest im Rahmen einer *single shot*-Frühinstillation nicht bestätigt werden konnte [33]. Docetaxel vermochte in einer Phase I-Studie bei 56% der untersuchten therapierefraktären Patienten Rezidive zu verhindern und scheint weiterer Untersuchungen wert zu sein [199, 173]. Bevor diese Substanzen routinemässig genutzt werden können, muss allerdings in Phase III-Studien ihre Eignung für den klinischen Alltag abgewartet werden.

Die aktuelle Datenlage zur intravesikalen Therapie gibt keinem der aktuell verfügbaren und zugelassenen intravesikalen Chemotherapeutika den Vorzug. Daher wird ihre Wahl von Kosten, Toxizität und Verfügbarkeit gesteuert [361].

### **Zystektomie bei NMIBC**

Wenn sechs Monate nach Diagnose und Therapie einer rezidivierenden high risk-Erkrankung diese immer noch nachweisbar ist beziehungsweise ein CIS nach 2 Zyklen intravesikaler BCG-Therapie persistiert, sollte an aggressivere Therapieformen gedacht werden. Obwohl es keine prospektive randomisierte Studie zum Vergleich zwischen früher Zystektomie und intravesikaler Salvage-Therapie gibt, wird bei persistierendem BCG-refraktärem CIS, multiplen rezidivierenden high grade Tumoren oder high grade Tumoren mit begleitendem CIS die prophylaktische Zystektomie empfohlen. Die Entscheidung, eine Zystektomie bis zur Progression in eine muskelinvasive Form abzuwarten, scheint mit einer höheren krebssassoziierten Mortalität einherzugehen [127]. Nur wenn Patienten eine Operation ablehnen oder ungeeignet dafür sind, kommt eine intravesikale Salvage-Therapie in Frage [224].

## Muskelinvasives BCA

### Chemotherapie

Der Nutzen einer perioperativen Chemotherapie zur Behandlung eines MIBC wird nach wie vor kontrovers diskutiert [43]. Als Behandlungsansätze existieren sowohl die neoadjuvante als auch die adjuvante Chemotherapie.

Als vorteilhaft an der *neoadjuvanten Chemotherapie* werden die bessere Verträglichkeit vor als nach der Operation und die Prüfung der Chemosensibilität *in vivo* angesehen, ferner der frühestmögliche Beginn der Vernichtung von Mikrometastasen. Als nachteilig gelten, dass die Nebenwirkungen der Chemotherapie das chirurgische Outcome und die Art der Harnableitung beeinträchtigen können und es bei Nichtansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie durch verspätete Zystektomie zu einer Verschlechterung der Prognose kommen kann. Daneben sind Irrtümer im Staging mittels CT/ MRT mit Unter- oder Übertherapie möglich.

Es wurden zahlreiche randomisierte Phase III-Studien mit heterogenen Ergebnissen zur Evaluation eines Überlebensvorteils nach neoadjuvanter Chemotherapie veröffentlicht. Die meisten Autoren fanden eine Lebensverlängerung durch die neoadjuvante Chemotherapie [257, 194, 100, 282]. Andere gelangten zu keiner definitiven Aussage [354], in folgenden Studien resultierte kein definitiver Überlebensvorteil [276]. Es finden sich Unterschiede im Studiendesign, von denen sich die meisten auf das verwendete Regime und die Anzahl geplanter Zyklen bezogen, ferner auf Teilnehmerzahl, Patientencharakteristika und Art der definitiven Therapie. Entsprechend ist ihre Vergleichbarkeit eingeschränkt. Daraufhin wurden drei jüngere Metaanalysen realisiert [5, 362, 3]. Winqvist et al. analysierten alle randomisiert-kontrollierten Studien aus dem Zeitraum von 1984 bis 2002. Ihr Ergebnis war ein bescheidener Überlebensvorteil von 5% bei muskulinvasivem BCA durch cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie. Offen bleibt, welche Patientensubgruppe mit der größten Wahrscheinlichkeit davon profitiert [362]. Die anderen beiden Metaanalysen kamen mit einem 5%- bis 9%-igem Vorteil nach fünf Jahren zu einem sehr ähnlichen Ergebnis. Abschließend ist festzuhalten, dass die neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie einen geringen Überlebensvorteil hat, die Erkenntnisse hinsichtlich neuer Therapie regime und durch die Art der Patientenselektion jedoch begrenzt sind. Nach aktueller Empfehlung sollte unabhängig von der geplanten definitiven Therapie die neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und normaler Nie-

renfunktion in Erwägung gezogen werden [309]. Neue Substanzen werden in dieser Einschätzung nicht berücksichtigt und sind Gegenstand aktueller Untersuchungen [294].

Für die Empfehlung einer *adjuvanten Chemotherapie* reicht die aktuelle Datenlage nicht aus [4]. Ihr Nutzen ist in den wenigen existierenden randomisierten prospektiven Studien nicht ausreichend belegt [312]. Freiha et al. fanden in ihrer kleinen randomisierten Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit den Stadien T3 oder T4 N0-1 nach adjuvanter Therapie mit Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin sowohl eine längere Zeitspanne bis zum Auftreten einer Progression als auch eine Überlebenszeitverlängerung [82]. Ebenso fanden Skinner und Stöckle [289, 314, 315] einen Vorteil für jene Patienten, die adjuvant eine Polychemotherapie erhielten, wohingegen sich dies bei Studer [317] nicht nachweisen liess. In seiner Studie wurde Cisplatin als Monochemotherapie verabreicht. Obwohl diese Studien von einem Unterschied zugunsten der adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie berichten, finden sich in ihnen erhebliche Mängel, die sich auf die Größe der Kollektive, Terminologie, Analyse und Schlußfolgerungen beziehen. Ferner wurde in manchen von ihnen die Dauer des Überlebens nicht analysiert oder dokumentiert, so dass zusammenfassend die Beweise für den Nutzen einer klinischen Routine-Anwendung der adjuvanten Chemotherapie nicht geliefert werden konnten [318, 313]. Sie sollte momentan nur im Rahmen von Studien verabreicht werden [309]. Retrospektiv hat die adjuvante Chemotherapie verschiedene verheißungsvolle Resultate gebracht und sollte weiterhin in großen prospektiven Multicenter-Studien untersucht werden [226].

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Entwurf einer klinischen Datenbank, mit deren Hilfe die gestiegenen Anforderungen an Dokumentation und Verfügbarkeit von Daten von Patienten mit einem Karzinom der Harnblase bewältigt werden sollen. Die Arbeit verfolgt das Ziel, sowohl klinikinternen als auch -externen Fragestellern und ihren Bedürfnissen zügig und zuverlässig Rechnung zu tragen. Dies wird erreicht durch die sorgfältige Erhebung aller klinisch relevanten Parameter, beginnend bei der Anamnese mit möglicher Exposition gegenüber Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie, Auskunft über Art und Zufriedenheit mit der angelegten Ersatzblase, Nachsorge und Sterbedaten.

Die Datenbank unterstützt die Arbeit aller klinikinternen und -externen Ausschüsse, Kommissionen, Verwaltungen, Behörden und Institutionen, die sich mit der Kontrolle, Analyse und Verbesserung von klinischen Abläufen, und der Qualitätssicherung beschäftigen. Zusätzlich vereinfacht sie in der urologischen Abteilung die Datenerfassung durch ungeschultes Personal und den Datenaustausch mit anderen Fachbereichen sowie mit den universitären Forschungslaboren. Für die Klinik stellt sie im Rahmen von Zertifizierungsverfahren und im Zuge der zweijährlichen Veröffentlichungspflicht bestimmter Qualitätsindikatoren schnellstmöglich die benötigten Angaben zur Verfügung.

Die dafür erforderlichen technischen Voraussetzungen beschreibt die Datenbanktheorie. Struktur, Komponenten, Eigenschaften und Formen der verschiedenen Datenbankmodelle dienen der widerspruchsfreien, effizienten und dauerhaften Speicherung und Verarbeitung der Daten. Das aktuell am häufigsten verwendete Datenbankmodell ist das relationale Modell, das die Daten innerhalb von Tabellen mit Zeilen und Spalten organisiert. Die Tabellen können durch die Kennzeichnung mit Primärschlüsseln zweifelsfrei identifiziert und anhand verschiedener Verknüpfungen miteinander in Beziehung gesetzt werden. Die Umsetzung des Datenbankmodells in die eigentliche Datenbank erfolgt mit Hilfe des Entity-Relationship-Modells. Die Organisationsstrukturen sind durch den Datenbankadministrator mittels Ergänzungen oder



Veränderungen einfach zu aktualisieren und an neue medizinische Entwicklungen anzupassen. Diese Strukturen sind für den ungeschulten klinischen Anwender unsichtbar. Seine Arbeit mit der Datenbank, die Dateneingabe und Datenbankabfrage beinhaltet, wird durch die Datenbanksprache SQL sowie durch benutzerspezifische *views* erleichtert, die seine Möglichkeiten zu Dateneinsicht und Datenmodifikation begrenzen. Weitere Datenbankeigenschaften, die die Anwenderfreundlichkeit während der Dateneingabe und die spätere statistische Auswertbarkeit sicherstellen, sind die am Krankheitsverlauf orientierte chronologische Reihenfolge der Dokumentationsschritte und die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten in den Eingabefeldern.

Die Auswahl dieser Parameter basiert auf dem aktuellen Wissensstand über Risikofaktoren, Diagnoseschritte, Behandlungsformen und Nachsorge im Falle einer Blasenkarzinom-Erkrankung. Dabei reflektiert sie das unterschiedliche biologische Verhalten der nicht-muskelinvasiven und der muskulinvasiven Form mit den entsprechenden ärztlichen Behandlungsalternativen sowie deren Einfluß auf die Lebensqualität der Patienten. So lassen sich Rückschlüsse hinsichtlich Effektivität, Verträglichkeit und Kosten jeder spezifischen Diagnose-Form und Behandlung ziehen sowie viele andere Fragestellungen aus medizinisch-wissenschaftlicher, ökonomischer und qualitätssichernder Sicht beantworten.

Schlußendlich ist eine klinische Datenbank nicht nur bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom ein unverzichtbares Hilfsmittel, um eine schnelle und qualitativ hochwertige Zusammenarbeit von medizinischen Abteilungen und Institutionen und somit die bestmögliche Versorgung betroffener Patienten zu gewährleisten, sondern auch für andere Tumorentitäten und nicht-onkologische Erkrankungen in der Urologie und anderen medizinischen Fachbereichen.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. J. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S. B. Fleishman, and J. C. de Haes. 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*, 85(5):365–376, Mar 1993.
- [2] H. Abol-Enein. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl.*, (218):79–84, Sep 2008.
- [3] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (abc) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.*, 48(2):202–5, Aug 2005.
- [4] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev.*, 19;(2):CD006018, Apr 2006.
- [5] Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.*, 361(9373):1927–34, Jun 2003.
- [6] A. Alberg, A. Kouzis, J. Genkinger, L. Gallicchio, A. Burke, S. Hoffman, M. Diener-West, and K. Helzlsouer. A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. *Am J Epidemiol.*, 165(6):660–6, Mar 15 2007.
- [7] P. Allard, P. Bernard, Y. Fradet, and B. Tetu. The early clinical course of primary ta and t1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol.*, 81(5):692–8, May 1998.
- [8] J. Altwein. Primary prevention of bladder cancer. what's new? *Urologe A.*, 46(6):616–21, Jun 2007.
- [9] American Urological Association. Clinical Guidelines: Bladder Cancer. Website, 2007. Available online at <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bc>.
- [10] A. Andrew, A. Schned, J. Heaney, and M. Karagas. Bladder cancer risk and personal hair dye use. *Int J Cancer*, 109(4):581–6, Apr 20 2004.

- [11] J. Angulo, J. Lopez, D. Grignon, and M. Sanchez-Chapado. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage t1 bladder cancer. *Urology*, 45(1):47–53, Jan 1995.
- [12] L. Arab. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutr Cancer*, 62(3):271–283, Apr 2010.
- [13] J. L. Au, R. A. Badalament, M. G. Wientjes, D. C. Young, J. A. Warner, P. L. Venema, D. L. Pollifrone, J. D. Harbrecht, J. L. Chin, S. P. Lerner, and B. J. Miles. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin c: results of a randomized phase iii trial. *J Natl Cancer Inst*, 93(8):597–604, Apr 2001.
- [14] M. Autenrieth, R. Nawroth, S. Semmlack, J. E. Gschwend, and M. Retz. [muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. detection and topography of micrometastases in lymph nodes]. *Urologe A*, 47(9):1157–1161, Sep 2008. (ger).
- [15] M. Babjuk, M. Kostirova, K. Mudra, S. Pecher, H. Smolova, L. Pecen, Z. Ibrahim, J. Dvoracek, L. Jarolim, J. Novak, and T. Zima. Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor h-related protein (bta stat and bta trak) and fragments of cytokeratins 8, 18 (ubc rapid and ubc irma) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 41(1):34–39, Jan 2002.
- [16] M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Bohle, and J. Palou-Redorta. Eau guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 54(2):303–314, Aug 2008.
- [17] M. Bachner and M. D. Santis. Vinflunine in the treatment of bladder cancer. *Ther Clin Risk Manag*, 4(6):1243–1253, Dec 2008. (ENG).
- [18] G. Bamias and J. Boletis. Balkan nephropathy: evolution of our knowledge. *Am J Kidney Dis*, 52(3):606–616, Sep 2008.
- [19] D. Baris, M. Karagas, C. Verrill, A. Johnson, A. Andrew, C. Marsit, M. Schwenn, J. Colt, S. Cherala, C. Samanic, R. Waddell, K. Cantor, A. Schned, N. Rothman, J. Lubin, J. J. Fraumeni, R. Hoover, K. Kelsey, and D. Silverman. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time. *J Natl Cancer Inst.*, 101(22):1553–61, Nov 18 2009.
- [20] J. A. Baron. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res*, 37:1–24, 2003.
- [21] H. Bartsch, C. Malaveille, M. Friesen, F. Kadlubar, and P. Vineis. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco cancer risk. iv: Molecular dosimetry studies implicate aromatic amines as bladder carcinogens. *Eur J Cancer*, 29A(8):1199–207, 1993.

- [22] M. N. Bates, O. A. Rey, M. L. Biggs, C. Hopenhayn, L. E. Moore, D. Kalman, C. Steinmaus, and A. H. Smith. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in argentina. *Am J Epidemiol*, 159(4):381–389, Feb 2004.
- [23] M. N. Bates, A. H. Smith, and K. P. Cantor. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol*, 141(6):523–530, Mar 1995.
- [24] M. Becker, T. Szarvas, M. Wittschier, F. vom Dorp, M. Tötsch, K. Schmid, H. Rübben, and S. Ergün. Prognostic impact of plasminogen activator inhibitor type 1 expression in bladder cancer. *Cancer*, 116(19):4502–12, Oct 2010.
- [25] R. Bedwani, E. Renganathan, F. El Kwahsky, C. Braga, T. Abu Seif, H.H.and Abul Azm, A. Zaki, S. Franceschi, P. Boffetta, and C. La Vecchia. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in alexandria, egypt. *Br J Cancer*, 77(7):1186–9, Apr 1998.
- [26] J. Bellmunt, F. M. Delgado, and C. George. Clinical activity of vinflunine in transitional cell carcinoma of the urothelium and other solid tumors. *Semin Oncol*, 35(3 Suppl 3):S34–S43, Jun 2008.
- [27] J. Bellmunt, C. Theodore, T. Demkov, B. Komyakov, L. Sengelov, G. Daugaard, A. Caty, J. Carles, A. Jagiello-Gruszfeld, O. Karyakin, F. M. Delgado, P. Hurte-loup, E. Winquist, N. Morsli, Y. Salhi, S. Culine, and H. von der Maase. Phase iii trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transi-tional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*, 27(27):4454–4461, Sep 2009.
- [28] U. Bengtsson, S. Johansson, and L. Angervall. Malignancies of the urinary tract and their relation to analgesic abuse. *Kidney Int*, 13(1):107–113, Jan 1978.
- [29] I. Berrum-Svennung, T. Granfors, S. Jahnsen, H. Boman, and S. Holmang. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol.*, 179(1):101–5, Jan 2008.
- [30] W. Bi, R. B. Hayes, P. Feng, Y. Qi, X. You, J. Zhen, M. Zhang, B. Qu, Z. Fu, and M. Chen. Mortality and incidence of bladder cancer in benzidine-exposed workers in china. *Am J Ind Med*, 21(4):481–489, 1992.
- [31] B. Bjerregaard, O. Raaschou-Nielsen, M. Soerensen, K. Frederiksen, J. Chris-tensen, A. Tjoenneland, K. Overvad, F. Chapelon, G. Nagel, J. Chang-Claude, M. Bergmann, H. Boeing, D. Trichopoulos, A. Trichopoulou, E. Oikonomou, F. Berrino, D. Palli, R. Tumino, P. Vineis, S. Panico, P. Peeters, H. Bueno-de-Mesquita, L. Kiemeny, I. Gram, T. Braaten, E. Lund, C. Gonzalez, G. Berglund, N. Allen, A. Roddam, S. Bingham, and E. Riboli. Tobacco smoke and bladder cancer—in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*, 119(10):2412–6, Nov 15 2006.

- [32] A. Boehle and P. Bock. Intravesical bacille calmette-guerin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 63(4):682–6, Apr 2004.
- [33] A. Bohle, H. Leyh, C. Frei, M. Kuhn, R. Tschada, T. Pottek, W. Wagner, H. H. Knispel, W. von Pokrzywnitzki, F. Zorlu, K. Helsberg, B. Lubben, V. Soldatenkova, C. Stoffregen, and H. Buttner. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase iii multicentre study. *Eur Urol*, 56(3):495–503, Sep 2009.
- [34] H. Bolt and K. Golka. The debate on carcinogenicity of permanent hair dyes: new insights. *Crit Rev Toxicol.*, 37(6):521–36., 2007.
- [35] H. Boman, H. Hedelin, S. Jacobsson, and S. Holmang. Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol*, 168(5):1955–1959, Nov 2002.
- [36] R. D. Bonfil, D. M. Russo, A. J. Schmilovich, and I. B. Garcia-Palazzo. Intravesical therapy with vinorelbine tartrate: antitumor activity in orthotopic murine cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 158(3 Pt 1):912–915, Sep 1997.
- [37] P. J. Bostrom and M. S. Soloway. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol*, 52(4):973–982, Oct 2007.
- [38] M. F. Botteman, C. L. Pashos, A. Redaelli, B. Laskin, and R. Hauser. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics*, 21(18):1315–1330, 2003.
- [39] M. Brausi, L. Collette, K. Kurth, A. P. van der Meijden, W. Oosterlinck, J. A. Witjes, D. Newling, C. Bouffieux, and R. J. Sylvester. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after tur in stage ta t1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven eortc studies. *Eur Urol*, 41(5):523–531, May 2002.
- [40] S. Bravaccini, V. Casadio, D. Amadori, D. Calistri, and R. Silvestrini. The current role of telomerase in the diagnosis of bladder cancer. *Indian J Urol*, 25(1):40–46, Jan 2009.
- [41] M. Brinkman, M. Karagas, M. Zens, A. Schned, R. Reulen, and M. Zeegers. Minerals and vitamins and the risk of bladder cancer: results from the new hampshire study. *Cancer Causes Control.*, 21(4):6:09–19, Apr 2010.
- [42] Bundesärztekammer. Curriculum ärztliche Qualitätssicherung. Website, 2007. Available online at <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.120.1116.4714>.

- [43] F. Calabro and C. N. Sternberg. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 55(2):348–358, Feb 2009.
- [44] K. P. Cantor and J. H. Lubin. Arsenic, internal cancers, and issues in inference from studies of low-level exposures in human populations. *Toxicol Appl Pharmacol*, 222(3):252–257, Aug 2007.
- [45] R. A. CASE and M. E. HOSKER. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in england and wales. *Br J Prev Soc Med*, 8(2):39–50, Apr 1954.
- [46] A. Cassel, M. A. Rahat, N. Lahat, N. Lindenfeld, Y. Mecz, and A. Stein. Telomerase activity and cytokeratin 20 as markers for the detection and followup of transitional cell carcinoma: an unfulfilled promise. *J Urol*, 166(3):841–844, Sep 2001.
- [47] J. Castelao, J. Yuan, P. Skipper, S. Tannenbaum, M. Gago-Dominguez, J. Crowder, R. Ross, and M. Yu. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst.*, 93(7):538–45, Apr 4 2001.
- [48] J. E. Castelao, J. M. Yuan, M. Gago-Dominguez, M. C. Yu, and R. K. Ross. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer*, 82(7):1364–1369, Apr 2000.
- [49] A. K. Chaturvedi, E. A. Engels, E. S. Gilbert, B. E. Chen, H. Storm, C. F. Lynch, P. Hall, F. Langmark, E. Pukkala, M. Kaijser, M. Andersson, S. D. Fossa, H. Joensuu, J. D. Boice, R. A. Kleinerman, and L. B. Travis. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst.*, 99(21):1634–1643, Nov 2007.
- [50] H. Checkoway, A. H. Smith, A. J. McMichael, F. S. Jones, R. R. Monson, and H. A. Tyroler. A case-control study of bladder cancer in the united states rubber and tyre industry. *Br J Ind Med*, 38(3):240–246, Aug 1981.
- [51] C. Chen, C. Shun, K. Huang, C. Huang, Y. Tsai, H. Yu, and Y. Pu. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.*, 100(2):281–6; discussion 286, Aug 2007.
- [52] C. J. Chen, Y. C. Chuang, S. L. You, T. M. Lin, and H. Y. Wu. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in taiwan. *Br J Cancer*, 53(3):399–405, Mar 1986.
- [53] C. L. Chen, H. Y. Chiou, L. I. Hsu, Y. M. Hsueh, M. M. Wu, Y. H. Wang, and C. J. Chen. Arsenic in drinking water and risk of urinary tract cancer: a follow-up study from northeastern taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(1):101–110, Jan 2010.

- [54] P.-S. Chen. The entity-relationship model—toward a unified view of data. *ACM Transactions on Database Systems*, 1(1):1–36, Mar 1976.
- [55] H. Y. Chiou, S. T. Chiou, Y. H. Hsu, Y. L. Chou, C. H. Tseng, M. L. Wei, and C. J. Chen. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern taiwan. *Am J Epidemiol*, 153(5):411–418, Mar 2001.
- [56] H. S. Choi, S. I. Lee, D. J. Kim, and T. Y. Jeong. Usefulness of the nmp22bladderchek test for screening and follow-up of bladder cancer. *Korean J Urol*, 51(2):88–93, Feb 2010.
- [57] J. Claude, R. Frentzel-Beyme, and E. Kunze. Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. a case-control study. *Int J Cancer*, 41(3):371–9, Mar 1988.
- [58] J. C. Claude, R. R. Frentzel-Beyme, and E. Kunze. Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. a case-control study. *Int J Cancer*, 41(3):371–379, Mar 1988.
- [59] J. Clavel, S. Cordier, L. Boccon-Gibod, and D. Hemon. Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer*, 44(4):605–10, Oct 15 1989.
- [60] S. Cohen, E. Garland, M. St. John, T. Okamura, and R. Smith. Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res.*, 1;52(13):3577–81, Jul 1992.
- [61] C. Cordon-Cardo, R. Cote, and G. Sauter. Genetic and molecular markers of urothelial premalignancy and malignancy. *Scand J Urol Nephrol Suppl.*, (205):82–93, Oct 2000.
- [62] J. Cuzick, F. Otto, J. A. Baron, P. H. Brown, J. Burn, P. Greenwald, J. Jan-kowski, C. L. Vecchia, F. Meyskens, H. J. Senn, and M. Thun. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol*, 10(5):501–507, May 2009.
- [63] K. Czene, S. Tiikkaja, and K. Hemminki. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer*, 105(1):108–12, May 20 2003.
- [64] E. W. de Bekker-Grob, M. N. van der Aa, E. C. Zwarthoff, M. J. Eijkemans, B. W. van Rhijn, T. H. van der Kwast, and E. W. Steyerberg. Non-muscle-invasive bladder cancer surveillance for which cystoscopy is partly replaced by microsatellite analysis of urine: a cost-effective alternative? *BJU Int*, 104(1):41–47, Jul 2009.

- [65] E. De Stefani, P. Correa, L. Fierro, E. Fontham, V. Chen, and D. Zavala. Black tobacco, mate, and bladder cancer. a case-control study from uruguay. *Cancer*, 67(2):536–40, Jan 15 1991.
- [66] P. Degtyar, E. Neulander, H. Zirkin, I. Yusim, A. Douvdevani, W. Mermershtain, J. Kaneti, and E. Manor. Fluorescence in situ hybridization performed on exfoliated urothelial cells in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 63(2):398–401, Feb 2004.
- [67] S. Denzinger, M. Burger, B. Walter, R. Knuechel, W. Roessler, W. F. Wieland, and T. Filbeck. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*, 69(4):675–679, Apr 2007.
- [68] S. Di Stasi, A. Giannantoni, R. Stephen, G. Capelli, P. Navarra, R. Massoud, and G. Vespasiani. Intravesical electromotive mitomycin c versus passive transport mitomycin c for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol*, 170(3):777–82, Sep 2003.
- [69] M. Dugas and K. Schmidt. *Medizinische Informatik und Bioinformatik*. Springer Verlag, Berlin, 2002.
- [70] S. Eissa, G. Kenawy, M. Swellam, A. A. El-Fadle, A. A. A. El-Aal, and O. El-Ahmady. Comparison of cytokeratin 20 rna and angiogenin in voided urine samples as diagnostic tools for bladder carcinoma. *Clin Biochem*, 37(9):803–810, Sep 2004.
- [71] F. Espinoza, D. Silverman, M. Kogevinas, A. Creus, F. Fernandez, M. GarcÃa-Closas, A. Tardon, R. GarcÃa-Closas, C. Serra, A. Carrato, N. Rothman, M. Dosemeci, N. Malats, and R. Marcos. Micronuclei assessment in the urothelial cells of women using hair dyes and its modulation by genetic polymorphisms. *Cancer Lett.*, 263(2):259–66, May 18 2008.
- [72] European Association of Urology. Online Guideline. Website, 2009. Available online at <http://www.uroweb.org/?id=217&tyid=1>.
- [73] European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Bladder Calculator. Website, 2006. Available online at <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.
- [74] D. Fatela-Cantillo, A. Fernandez-Suarez, V. Menendez, J. A. Galan, and X. Filella. Low utility of cyfra 21-1 serum levels for diagnosis and follow-up in bladder cancer patients. *J Clin Lab Anal*, 19(4):167–171, 2005.



- [75] G. Feil, A. Zumbragel, H. J. Paulgen-Nelde, J. Hennenlotter, S. Maurer, S. Krause, K. H. Bichler, and A. Stenzl. Accuracy of the immunocyt assay in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Anticancer Res*, 23(2A):963–967, Mar 2003.
- [76] J. Fernandez-Gomez, J. J. Rodriguez-Martinez, S. E. Barmadah, J. G. Rodriguez, D. M. Allende, A. Jalon, R. Gonzalez, and M. Alvarez-Mugica. Urinary cyfra 21.1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow-up of superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 51(5):1267–1274, May 2007.
- [77] T. Filbeck, U. Pichlmeier, R. Knuechel, W. F. Wieland, and W. Roessler. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology*, 60(6):1025–1028, Dec 2002.
- [78] N. Fleshner, J. Garland, A. Moadel, H. Herr, J. Ostroff, TrambertR., M. O’Sullivan, and P. Russo. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, 86(11):2337–45, Dec 1 1999.
- [79] W. Fokkens. Phenacetin abuse related to bladder cancer. *Environ Res*, 20(1):192–198, Oct 1979.
- [80] J. Fortuny, M. Kogevinas, M. Garcia-Closas, F. X. Real, A. Tardon, R. Garcia-Closas, C. Serra, A. Carrato, J. Lloreta, N. Rothman, C. Villanueva, M. Dosemeci, N. Malats, and D. Silverman. Use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, genetic predisposition, and bladder cancer risk in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(9):1696–1702, Sep 2006.
- [81] J. Fortuny, M. Kogevinas, M. S. Zens, A. Schned, A. S. Andrew, J. Heaney, K. T. Kelsey, and M. R. Karagas. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urol*, 7:13, 2007.
- [82] F. Freiha, J. Reese, and F. M. Torti. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 155(2):495–499, Feb 1996.
- [83] S. Friis, G. L. Nielsen, L. Mellemkjaer, J. K. McLaughlin, A. M. Thulstrup, W. J. Blot, L. Lipworth, H. Vilstrup, and J. H. Olsen. Cancer risk in persons receiving prescriptions for paracetamol: a Danish cohort study. *Int J Cancer*, 97(1):96–101, Jan 2002.
- [84] H. M. Fritsche, M. Burger, W. Dietmaier, S. Denzinger, E. Bach, W. Otto, M. Doblinger, S. Schwarz, H. Buchner, and A. Hartmann. Multicolor fish (urovysion) facilitates follow-up of patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Clin Pathol*, 134(4):597–603, Oct 2010.

- [85] M. Gago-Dominguez, D. Bell, M. Watson, J. Yuan, J. Castelao, D. Hein, K. Chan, G. Coetzee, R. Ross, and M. Yu. Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome p4501a2 and n-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis*, 24(3):483–9, Mar 2003.
- [86] M. Gago-Dominguez, J. Castelao, J. Yuan, M. Yu, and R. Ross. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer.*, 91(4):575–9, Feb 15 2001.
- [87] M. Garcia-Closas, N. Malats, D. Silverman, M. Dosemeci, M. Kogevinas, D. Hein, A. Tardon, C. Serra, A. Carrato, R. Garcia-Closas, J. Lloreta, G. Castano-Vinyals, M. Yeager, R. Welch, S. Chanock, N. Chatterjee, S. Wacholder, C. Samanic, M. Tora, F. Fernandez, F. Real, and N. Rothman. Nat2 slow acetylation, gstm1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the spanish bladder cancer study and meta-analyses. *Lancet*, 366(9486):649–59, Aug 20-26 2005.
- [88] T. Gasser. *Basiswissen Urologie*, volume 4.Auflage. Springer Verlag, Berlin, 2008.
- [89] Gemeinsamer Bundesausschuß. Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen der Qualitätssicherung in Krankenhäusern. Website, 2011. Available online at [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-493/QSKH-RL\\_2010-10-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-493/QSKH-RL_2010-10-21.pdf).
- [90] J. M. Genkinger, I. D. Vivo, M. J. Stampfer, E. Giovannucci, and D. S. Michaud. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of bladder cancer in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*, 120(10):2221–2225, May 2007.
- [91] E. W. Gerharz, A. Mansson, S. Hunt, E. C. Skinner, and W. Mansson. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol*, 174(5):1729–1736, Nov 2005.
- [92] E. W. Gerharz, A. Mansson, and W. Mansson. Quality of life in patients with bladder cancer. *Urol Oncol*, 23(3):201–207, May 2005.
- [93] I. Gkialas, G. Papadopoulos, L. Iordanidou, G. Stathouros, C. Tzavara, A. Gregorakis, and M. Lykourinas. Evaluation of urine tumor-associated trypsin inhibitor, cyfra 21-1, and urinary bladder cancer antigen for detection of high-grade bladder carcinoma. *Urology*, 72(5):1159–1163, Nov 2008.
- [94] K. Golka, V. Prior, M. Blaszkewicz, I. Cascorbi, W. Schops, G. Kierfeld, I. Roots, and H. M. Bolt. Occupational history and genetic n-acetyltransferase polymorphism in urothelial cancer patients of leverkusen, germany. *Scand J Work Environ Health*, 22(5):332–338, Oct 1996.

- [95] K. Golka, W. Schops, G. Kierfeld, and H. M. Bolt. [urothelial diseases as an occupational disease]. *Versicherungsmedizin*, 46(5):158–161, Oct 1994. (ger).
- [96] K. Golka, A. Wiese, G. Assennato, and H. Bolt. Occupational exposure and urological cancer. *World J Urol.*, 21(6):382–91, Feb 2004.
- [97] P. Gontero, G. Casetta, G. Maso, F. Sogni, G. Pretti, A. Zitella, B. Frea, and A. Tizzani. Phase ii study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (sbc). *Eur Urol*, 46(3):339–343, Sep 2004.
- [98] A. P. Grollman, S. Shibutani, M. Moriya, F. Miller, L. Wu, U. Moll, N. Suzuki, A. Fernandes, T. Rosenquist, Z. Medverec, K. Jakovina, B. Brdar, N. Slade, R. J. Turesky, A. K. Goodenough, R. Rieger, M. Vukelic, and B. Jelakovic. Aristolochic acid and the etiology of endemic (balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(29):12129–12134, Jul 2007.
- [99] H. B. Grossman, E. Messing, M. Soloway, K. Tomera, G. Katz, Y. Berger, and Y. Shen. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*, 293(7):810–816, Feb 2005.
- [100] H. B. Grossman, R. B. Natale, C. M. Tangen, V. O. Speights, N. J. Vogelzang, D. L. Trump, R. W. deVere White, M. F. Sarosdy, J. r. Wood DP, D. Raghavan, and E. D. Crawford. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 349(9):859–866, Aug 2003.
- [101] J. Gschwend. Outcome of patients undergoing radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Front Radiat Ther Oncol.*, 36:106–17, Aug 2002.
- [102] J. Gschwend, W. Fair, and J. Vieweg. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. *Eur Urol.*, 38(2):121–30, Aug 2000.
- [103] J. E. Gschwend. Bladder substitution. *Curr Opin Urol*, 13(6):477–482, Nov 2003.
- [104] S. Gudjonsson, L. Adell, F. Merdasa, R. Olsson, B. Larsson, T. Davidsson, J. Richthoff, G. Hagberg, M. Grabe, P. O. Bendahl, W. Mansson, and F. Liedberg. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? the results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol*, 55(4):773–780, Apr 2009.
- [105] G. Gulis, M. Czompolyova, and J. R. Cerhan. An ecologic study of nitrate in municipal drinking water and cancer incidence in trnava district, slovakia. *Environ Res*, 88(3):182–187, Mar 2002.

- [106] T. Habuchi, M. Marberger, M. Droller, G. P. Hemstreet, H. B. Grossman, J. A. Schalken, B. J. Schmitz-Drager, W. M. Murphy, A. V. Bono, P. Goebell, R. H. Getzenberg, S. H. Hautmann, E. Messing, Y. Fradet, and V. B. Lokeshwar. Prognostic markers for bladder cancer: International consensus panel on bladder tumor markers. *Urology*, 66(6 Suppl 1):64–74, Dec 2005.
- [107] M. C. Hall, S. S. Chang, G. Dalbagni, R. S. Pruthi, J. D. Seigne, E. C. Skinner, J. r. Wolf JS, and P. F. Schellhammer. Guideline for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages ta, t1, and tis): 2007 update. *J Urol*, 178(6):2314–2330, Dec 2007.
- [108] P. Hall. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, (218):85–88, Sep 2008.
- [109] K. C. Halling, W. King, I. A. Sokolova, R. J. Karnes, R. G. Meyer, E. L. Powell, T. J. Sebo, J. C. Cheville, A. C. Clayton, K. L. Krajnik, T. A. Ebert, R. E. Nelson, H. M. Burkhardt, S. Ramakumar, C. S. Stewart, V. S. Pankratz, M. M. Lieber, M. L. Blute, H. Zincke, S. A. Seelig, R. B. Jenkins, and D. J. O’Kane. A comparison of bta stat, hemoglobin dipstick, telomerase and vysis urovysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol*, 167(5):2001–2006, May 2002.
- [110] R. F. Han and J. G. Pan. Can intravesical bacillus calmette-guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? a meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 67(6):1216–1223, Jun 2006.
- [111] M. Harling, A. Schablon, G. Schedlbauer, M. Dulon, and A. Nienhaus. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med.*, 67(5):351–8, May 2010.
- [112] P. Harnden, N. Mahmood, and J. Southgate. Expression of cytokeratin 20 redefines urothelial papillomas of the bladder. *Lancet*, 353(9157):974–977, Mar 1999.
- [113] R. E. Harris, J. Beebe-Donk, H. Doss, and D. B. Doss. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective cox-2 blockade (review). *Oncol Rep*, 13(4):559–583, Apr 2005.
- [114] R. Hautmann and H. Huland. *Urologie*, volume 3.Auflage. Springer Verlag, Berlin, 2006.
- [115] R. E. Hautmann, H. Abol-Enein, K. Hafez, I. Haro, W. Mansson, R. D. Mills, J. D. Montie, A. I. Sagalowsky, J. P. Stein, A. Stenzl, U. E. Studer, and B. G. Volkmer. Urinary diversion. *Urology*, 69(1 Suppl):17–49, Jan 2007.

- [116] R. E. Hautmann, B. G. Volkmer, M. C. Schumacher, J. E. Gschwend, and U. E. Studer. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*, 24(3):305–314, Aug 2006.
- [117] S. Hautmann, M. Toma, M. F. L. Gomez, M. G. Friedrich, T. Jaekel, U. Michl, G. L. Schroeder, H. Huland, K. P. Juenemann, and V. B. Lokeshwar. Immunocyt and the ha-haase urine tests for the detection of bladder cancer: a side-by-side comparison. *Eur Urol*, 46(4):466–471, Oct 2004.
- [118] S. Hazzaa, O. Elashry, and I. Afifi. Clusterin as a diagnostic and prognostic marker for transitional cell carcinoma of the bladder. *Pathol Oncol Res*, 16(1):101–9, Mar 2010.
- [119] B. Hellmich, I. Kausch, C. Doehn, D. Jocham, K. Holl-Ulrich, and W. Gross. Urinary bladder cancer in wegener’s granulomatosis: is it more than cyclophosphamide? *Ann Rheum Dis*, 63(10):1183–5, Oct 2004.
- [120] M. Hemelt, H. Yamamoto, K. Cheng, and M. Zeegers. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. *Int J Cancer*, 124(2):412–9, Jan 15 2009.
- [121] K. Hendricksen, A. G. van der Heijden, E. B. Cornel, H. Vergunst, T. M. de Reijke, E. van Boven, G. A. Smits, R. Puri, S. Gruijs, and J. A. Witjes. Two-year follow-up of the phase ii marker lesion study of intravesical apaziquone for patients with non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol*, 27(3):337–342, Jun 2009.
- [122] N. Heney. Natural history of superficial bladder cancer. prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am*, 9(3):1:429–33, Aug 1992.
- [123] G. Hermann, T. Horn, and K. Steven. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stage t1 transitional cell bladder cancer. *J.Urology*, 159(1):91–4, Jan 1998.
- [124] H. Herr. Tumour progression and survival in patients with t1g3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol*, 80(5):762–5, Nov 1997.
- [125] H. Herr. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (tag3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol*, 163(1):60–1, Jan 2000.
- [126] H. W. Herr, Z. Dotan, S. M. Donat, and D. F. Bajorin. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 177(2):437–443, Feb 2007.
- [127] H. W. Herr and P. C. Sogani. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol*, 166(4):1296–1299, Oct 2001.

- [128] Y. M. Hong and K. R. Loughlin. Economic impact of tumor markers in bladder cancer surveillance. *Urology*, 71(1):131–135, Jan 2008.
- [129] W. Hueper, F. Wiley, and H. Wolfe. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. *Ind Hyg Toxicol*, 20:46–84, 1938.
- [130] M. Huncharek, J. F. Geschwind, B. Witherspoon, R. McGarry, and D. Adcock. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol*, 53(7):676–680, Jul 2000.
- [131] M. Huncharek and B. Kupelnick. Personal use of hair dyes and the risk of bladder cancer: results of a meta-analysis. *Public Health Rep.*, 120(1):31–8, Jan-Feb 2005.
- [132] M. Huncharek, R. McGarry, and B. Kupelnick. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 21(1B):765–769, Jan 2001.
- [133] E. Hungerhuber, H. Stepp, M. Kriegmair, C. Stief, A. Hofstetter, A. Hartmann, R. Knuechel, A. Karl, S. Tritschler, and D. Zaak. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 69(2):260–264, Feb 2007.
- [134] E. C. Hwang, H. S. Choi, S. I. Jung, D. D. Kwon, K. Park, and S. B. Ryu. Use of the nmp22 bladderchek test in the diagnosis and follow-up of urothelial cancer: A cross-sectional study. *Urology*, Aug 2010. (ENG).
- [135] J. R. Idle. Is environmental carcinogenesis modulated by host polymorphism? *Mutat Res*, 247(2):259–266, Apr 1991.
- [136] International Agency for Research on Cancer. Classified Agents by the IARC Monographs. Website, 2010. Available online at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>.
- [137] B. L. Jacobs, C. T. Lee, and J. E. Montie. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA Cancer J Clin*, 60(4):244–272, Jul 2010.
- [138] A. Jain, R. M. Phillips, A. J. Scally, G. Lenaz, M. Beer, and R. Puri. Response of multiple recurrent tat1 bladder cancer to intravesical apaziquone (eo9): comparative analysis of tumor recurrence rates. *Urology*, 73(5):1083–1086, May 2009.
- [139] S. Jankovic and V. Radosavljevic. Risk factors for bladder cancer. *Tumori*, 93(1):4–12., Jan-Feb 2007.

- [140] A. Jemal , R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, and T. M.J. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, 59(4):225–49, Jul-Aug 2009.
- [141] M. Jhamb, J. Lin, R. Ballow, A. M. Kamat, H. B. Grossman, and X. Wu. Urinary tract diseases and bladder cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*, 18(8):839–845, Oct 2007.
- [142] X. Jiang, J. Castelao, S. Groshen, V. Cortessis, D. Shibata, D. Conti, J. Yuan, M. Pike, and M. Gago-Dominguez. Urinary tract infections and reduced risk of bladder cancer in los angeles. *Br J Cancer.*, 100(5):834–9, Mar 10 2009.
- [143] X. Jiang, J. E. Castelao, S. Groshen, V. K. Cortessis, D. K. Shibata, D. V. Conti, and M. Gago-Dominguez. Water intake and bladder cancer risk in los angeles county. *Int J Cancer*, 123(7):1649–1656, Oct 2008.
- [144] X. Jiang, J. Yuan, P. Skipper, S. Tannenbaum, and M. Yu. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of los angeles county. *Cancer Res.*, 67(15):7540–5, Aug 1 2007.
- [145] D. Jocham and K. Miller. *Praxis der Urologie*, volume 3.Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart, 2007.
- [146] D. Jocham, H. Stepp, and R. Waidelich. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol*, 53(6):1138–1148, Jun 2008.
- [147] S. Johansson and L. Wahlqvist. Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 85(6):768–774, Nov 1977.
- [148] A. Kantor, P. Hartge, R. Hoover, A. Narayana, J. Sullivan, and J. J. Fraumeni. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol.*, 119(4):510–5, Apr 1984.
- [149] M. R. Karagas, T. D. Tosteson, J. S. Morris, E. Demidenko, L. A. Mott, J. Heaney, and A. Schned. Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in new hampshire. *Cancer Causes Control*, 15(5):465–472, Jun 2004.
- [150] A. Karl, P. R. Carroll, J. E. Gschwend, R. Knuchel, F. Montorsi, C. G. Stief, and U. E. Studer. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*, 55(4):826–835, Apr 2009.
- [151] E. Kavalier, J. Landman, Y. Chang, M. J. Droller, and B. C. Liu. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer*, 82(4):708–714, Feb 1998.

- [152] H. Kawanishi, Y. Matsui, M. Ito, J. Watanabe, T. Takahashi, K. Nishizawa, H. Nishiyama, T. Kamoto, Y. Mikami, Y. Tanaka, G. Jung, H. Akiyama, H. Nobumasa, P. Guilford, A. Reeve, Y. Okuno, G. Tsujimoto, E. Nakamura, and O. Ogawa. Secreted cxcl1 is a potential mediator and marker of the tumor invasion of bladder cancer. *Clin Cancer Res*, 14(9):2579–2587, May 2008.
- [153] M. Kelsh, D. Alexander, R. Kalmes, and P. Buffler. Personal use of hair dyes and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiologic data. *Cancer Causes Control*, 19(6):549–58, Aug 2008.
- [154] A. Kemper and A. Eickler. *Datenbanksysteme*, volume 6. Auflage. Oldenbourg Verlag, Muenchen, 2006.
- [155] J. C. Kennedy, R. H. Pottier, and D. C. Pross. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin ix: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*, 6(1-2):143–148, Jun 1990.
- [156] L. Kiemeny and M. Schoenberg. Familial transitional cell carcinoma. *J Urol.*, 156(3):867–72, Sep 1996.
- [157] L. A. Kiemeny, J. A. Witjes, R. P. Heijbroek, A. L. Verbeek, and F. M. Debruyne. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol*, 150(1):60–64, Jul 1993.
- [158] S. Kjaer, J. Knudsen, B. Soerensen, and O. Moeller Jensen. The copenhagen case-control study of bladder cancer. v. review of the role of urinary-tract infection. *Acta Oncol.*, 28(5):631–6, 1989.
- [159] A. Knight, A. Askling, F. Granath, P. Sparen, and A. Ekbom. Urinary bladder cancer in wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.*, 63(10):1307–11, Oct 2004.
- [160] M. Kogevinas, F. Fernandez, M. Garcia-Closas, A. Tardon, R. Garcia-Closas, C. Serra, A. Carrato, G. Castano-Vinyals, M. Yeager, S. Chanock, J. Lloreta, N. Rothman, F. Real, M. Dosemeci, N. Malats, and D. Silverman. Hair dye use is not associated with risk for bladder cancer: evidence from a case-control study in spain. *Eur J Cancer.*, 42(10):1448–54, Jul 2006.
- [161] M. Kogevinas, A. Mannetje, S. Cordier, U. Ranft, and C. Gonzalez. Occupation and bladder cancer among men in western europe. *Cancer Causes Control*, 14:907–914, 2003.
- [162] M. Kogevinas, M. Sala, P. Boffetta, N. Kazerouni, H. Kromhout, and S. Hoar-Zahm. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med*, 55(1):1–12, Jan 1998.



- [163] B. Konety, T. Nguyen, G. Brenes, A. Sholder, N. Lewis, S. Bastacky, D. Potter, and R. Getzenberg. Clinical usefulness of the novel marker blca-4 for the detection of bladder cancer. *J Urol.*, 164(3 Pt 1):634–9, Seb 2000.
- [164] B. Konety, T. Nguyen, and R. Dhir. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix proteine, blca-4. *Clin Cancer Research*, 6:2618–2625, July 2000.
- [165] L. G. Koss. Bladder cancer from a perspective of 40 years. *J Cell Biochem Suppl*, 16l:23–29, 1992.
- [166] T. Kudraß. *Taschenbuch Datenbanken*. Hanser-Verlag, Leipzig, 2007.
- [167] T. Kurahashi, I. Hara, N. Oka, S. Kamidono, H. Eto, and H. Miyake. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients undergoing radical cystectomy for locally invasive bladder cancer by real-time reverse transcriptase-pcr for cytokeratin 19 and uroplakin ii. *Clin Cancer Res*, 11(10):3773–3777, May 2005.
- [168] K. Kurth, L. Denis, W. Oosterlinck, F. Debruyne, C. Bouffioux, L. Denis, R. Sylvester, and M. Pavone-Macaluso. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer.*, 31A11):1840–6, Oct 1995.
- [169] P. Kurttio, E. Pukkala, H. Kahelin, A. Auvinen, and J. Pekkanen. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in finland. *Environ Health Perspect*, 107(9):705–710, Sep 1999.
- [170] D. L. Lamm, B. A. Blumenstein, J. D. Crissman, J. E. Montie, J. E. Gottesman, B. A. Lowe, M. F. Sarosdy, R. D. Bohl, H. B. Grossman, T. M. Beck, J. T. Leimert, and E. D. Crawford. Maintenance bacillus calmette-guerin immunotherapy for recurrent ta, t1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. *J Urol*, 163(4):1124–1129, Apr 2000.
- [171] J. Landman, Y. Chang, E. Kavalier, M. J. Droller, and B. C. Liu. Sensitivity and specificity of nmp-22, telomerase, and bta in the detection of human bladder cancer. *Urology*, 52(3):398–402, Sep 1998.
- [172] P. Lau, J. L. Chin, S. Pautler, H. Razvi, and J. I. Izawa. Nmp22 is predictive of recurrence in high-risk superficial bladder cancer patients. *Can Urol Assoc J*, 3(6):454–458, Dec 2009.
- [173] M. A. Laudano, L. J. Barlow, A. M. Murphy, D. P. Petrylak, M. Desai, M. C. Benson, and J. M. McKiernan. Long-term clinical outcomes of a phase i trial of intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *Urology*, 75(1):134–137, Jan 2010.

- [174] B. Laursen. Cancer of the bladder in patients treated with chlornaphazine. *Br Med J*, 3(5724):684–685, Sep 1970.
- [175] D. H. Lee, S. C. Yang, S. J. Hong, B. H. Chung, and I. Y. Kim. Telomerase: a potential marker of bladder transitional cell carcinoma in bladder washes. *Clin Cancer Res*, 4(3):535–538, Mar 1998.
- [176] P. Lee. Environmental tobacco smoke and cancer of sites other than the lung in adult non-smokers. *Food Chem Toxicol*, 40(6):747–66, Jun 2002.
- [177] J. Lehmann, H. Suttman, P. Albers, B. Volkmer, J. E. Gschwend, G. Fechner, M. Spahn, A. Heidenreich, A. Odenthal, C. Seif, N. Nurnberg, C. Wulfing, C. Greb, T. Kalble, M. O. Grimm, C. F. Fieseler, S. Krege, M. Retz, H. Schulte-Baukloh, M. Gerber, M. Hack, J. Kamradt, and M. Stockle. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the german experience (auo ab 30/05). *Eur Urol*, 55(6):1293–1299, Jun 2009.
- [178] J. Leissner, M. A. Ghoneim, H. Abol-Enein, J. W. Thuroff, L. Franzaring, M. Fisch, H. Schulze, G. Managadze, E. P. Allhoff, M. A. el Baz, H. Kastendieck, P. Buhtz, S. Kropf, R. Hohenfellner, and H. K. Wolf. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*, 171(1):139–144, Jan 2004.
- [179] M. Levin, A. Lilienfeld, and G. Moore. The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *AMA Arch Intern Med.*, 98(2):129–35, Aug 1956.
- [180] H. X. Li, M. Li, C. L. Li, J. H. Ma, M. R. Wang, J. Rao, and Q. J. Pan. Immunocyt and cytokeratin 20 immunocytochemistry as adjunct markers for urine cytologic detection of bladder cancer: a prospective study. *Anal Quant Cytol Histol*, 32(1):45–52, Feb 2010.
- [181] J. Lin, C. Dinney, H. Grossman, X. Wu, R. Allegro, A. Di Lallo, L. Cindolo, and D. Melloni. Personal permanent hair dye use is not associated with bladder cancer risk: evidence from a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 15(9):1746–9, Sep 2006.
- [182] M. Lodde, C. Mian, E. Comploj, S. Palermo, E. Longhi, M. Marberger, and A. Pycha. ucyt+ test: alternative to cystoscopy for less-invasive follow-up of patients with low risk of urothelial carcinoma. *Urology*, 67(5):950–954, May 2006.
- [183] V. B. Lokeshwar, T. Habuchi, H. B. Grossman, W. M. Murphy, S. H. Hautmann, . r. d. Hemstreet GP, A. V. Bono, R. H. Getzenberg, P. Goebell, B. J. Schmitz-Drager, J. A. Schalken, Y. Fradet, M. Marberger, E. Messing, and M. J. Droller. Bladder tumor markers beyond cytology: International consensus panel on bladder tumor markers. *Urology*, 66(6 Suppl 1):35–63, Dec 2005.

- [184] V. B. Lokeshwar, C. Obek, H. T. Pham, D. Wei, M. J. Young, R. C. Duncan, M. S. Soloway, and N. L. Block. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J Urol*, 163(1):348–356, Jan 2000.
- [185] V. B. Lokeshwar, C. Obek, M. S. Soloway, and N. L. Block. Tumor-associated hyaluronic acid: a new sensitive and specific urine marker for bladder cancer. *Cancer Res*, 57(4):773–777, Feb 1997.
- [186] V. B. Lokeshwar, G. L. Schroeder, M. G. Selzer, S. H. Hautmann, J. T. Posey, R. C. Duncan, R. Watson, L. Rose, S. Markowitz, and M. S. Soloway. Bladder tumor markers for monitoring recurrence and screening comparison of hyaluronic acid-hyaluronidase and bta-stat tests. *Cancer*, 95(1):61–72, Jul 2002.
- [187] V. B. Lokeshwar, M. J. Young, G. Goudarzi, N. Iida, A. I. Yudin, G. N. Cherr, and M. G. Selzer. Identification of bladder tumor-derived hyaluronidase: its similarity to hyal1. *Cancer Res*, 59(17):4464–4470, Sep 1999.
- [188] G. Lopez-Abente, C. Gonzalez, M. Errezola, A. Escolar, I. Izarzugaza, M. Nebot, and E. Riboli. Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain. *Am J Epidemiol.*, 134(8):830–9, Oct 15 1991.
- [189] G. J. Lower. Concepts in causality: chemically induced human urinary bladder cancer. *Cancer*, 49(5):1056–66, Mar 1 1982.
- [190] Q. Ma, G. Lin, Y. Qin, D. Lu, K. Golka, F. Geller, J. Chen, and J. Shen. Gstp1 a1578g (ile105val) polymorphism in benzidine-exposed workers: an association with cytological grading of exfoliated urothelial cells. *Pharmacogenetics*, 13(7):409–415, Jul 2003.
- [191] B. Mahnert, S. Tauber, M. Kriegmair, U. M. Schmitt, U. Hasholzner, W. Reiter, K. Hofmann, N. Schmeller, and P. Stieber. Bta-trak—a useful diagnostic tool in urinary bladder cancer? *Anticancer Res*, 19(4A):2615–2619, Jul 1999.
- [192] R. H. Mak, A. L. Zietman, N. M. Heney, D. S. Kaufman, and W. U. Shipley. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int*, 102(9 Pt B):1345–1353, Nov 2008.
- [193] C. Malaveille, P. Vineis, J. Esteve, H. Ohshima, G. Brun, A. Hautefeuille, P. Gallet, and G. Ronco. Levels of mutagens in the urine of smokers of black and blond tobacco correlate with their risk of bladder cancer. *Carcinogenesis*, 10(3):577–86, Mar 1989.
- [194] P. U. Malmstrom, E. Rintala, R. Wahlqvist, P. Hellstrom, S. Hellsten, and E. Hannisdal. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neo-adjuvant chemotherapy: Nordic cystectomy trial i. the nordic cooperative bladder cancer study group. *J Urol*, 155(6):1903–1906, Jun 1996.

- [195] M. May, S. Brookman-Amisshah, J. Roigas, A. Hartmann, S. Storkel, G. Kristiansen, C. Gilfrich, R. Borchardt, B. Hoschke, O. Kaufmann, and S. Gunia. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 world health organisation classifications. *Eur Urol*, 57(5):850–858, May 2010.
- [196] V. A. McCormack, A. Agudo, C. C. Dahm, K. Overvad, A. Olsen, A. Tjonneland, R. Kaaks, H. Boeing, J. Manjer, M. Almquist, G. Hallmans, I. Johansson, M. D. Chirlaque, A. Barricarte, M. Dorronsoro, L. Rodriguez, M. L. Redondo, K. T. Khaw, N. Wareham, N. Allen, T. Key, E. Riboli, and P. Boffetta. Cigar and pipe smoking and cancer risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition (epic). *Int J Cancer*, 127(10):2402–2411, Nov 2010.
- [197] M. McCredie, J. Stewart, D. Smith, R. Supramaniam, and S. Williams. Observations on the effect of abolishing analgesic abuse and reducing smoking on cancers of the kidney and bladder in new south wales, australia, 1972-1995. *Cancer Causes Control*, 10(4):303–311, Aug 1999.
- [198] M. McGrath, D. Michaud, and I. De Vivo. Polymorphisms in *gstt1*, *gstm1*, *nat1* and *nat2* genes and bladder cancer risk in men and women. *BMC Cancer*, 6:239, Oct 6 2006.
- [199] J. M. McKiernan, P. Masson, A. M. Murphy, M. Goetzi, C. A. Olsson, D. P. Petrylak, M. Desai, and M. C. Benson. Phase i trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J Clin Oncol*, 24(19):3075–3080, Jul 2006.
- [200] A. Meier. *Relationale Datenbanken*, volume 4. Auflage. Springer Verlag, 2001.
- [201] W. F. MELICK, H. M. ESCUE, J. J. NARYKA, R. A. MEZERA, and E. P. WHEELER. The first reported cases of human bladder tumors due to a new carcinogen-xenylamine. *J Urol*, 74(6):760–766, Dec 1955.
- [202] J. R. Meliker, M. J. Slotnick, G. A. AvRuskin, D. Schottenfeld, G. M. Jacquez, M. L. Wilson, P. Goovaerts, A. Franzblau, and J. O. Nriagu. Lifetime exposure to arsenic in drinking water and bladder cancer: a population-based case-control study in michigan, usa. *Cancer Causes Control*, 21(5):745–757, May 2010.
- [203] J. Mendelsohn, Q. Li, B. Ji, X. Shu, G. Yang, H. Li, K. Lee, K. Yu, N. Rothman, Y. Gao, W. Zheng, and W. Chow. Personal use of hair dye and cancer risk in a prospective cohort of chinese women. *Cancer Sci*, 100(6):1088–91, Jun 2009.
- [204] M. Meyerson. Telomerase enzyme activation and human cell immortalization. *Toxicol Lett*, 102-103:41–45, Dec 1998.

- [205] C. Mian, K. Maier, E. Comploj, M. Lodde, L. Berner, L. Lusuardi, S. Palermo, F. Vittadello, and A. Pycha. ucyt+/immunocyt in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses. *Cancer*, 108(1):60–65, Feb 2006.
- [206] D. Michaud, M. Kogevinas, K. Cantor, C. Villanueva, M. Garcia-Closas, N. Rothman, N. Malats, F. Real, C. Serra, R. Garcia-Closas, A. Tardon, A. Carrato, M. Dosemeci, and D. Silverman. Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect.*, 115(11):1569–72, Nov 2007.
- [207] D. S. Michaud. Chronic inflammation and bladder cancer. *Urol Oncol*, 25(3):260–268, May 2007.
- [208] D. S. Michaud, E. A. Platz, and E. Giovannucci. Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study. *Br J Cancer*, 96(1):169–171, Jan 2007.
- [209] D. S. Michaud, M. E. Wright, K. P. Cantor, P. R. Taylor, J. Virtamo, and D. Albanes. Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. *Am J Epidemiol*, 160(9):853–859, Nov 2004.
- [210] M. Mihatsch and C. Knuesli. Phenacetin abuse and malignant tumors. an autopsy study covering 25 years (1953-1977). *Klin Wochenschr.*, 60(21):1339–49, Nov 1982.
- [211] F. Millan-Rodriguez, G. Chechile-Toniolo, J. Salvador-Bayarri, J. Palou, F. Alga-ba, and J. Vicente-Rodriguez. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.*, 164(3 Pt 1):680–4, Sept 2000.
- [212] P. J. Mink, D. D. Alexander, L. M. Barraj, M. A. Kelsh, and J. S. Tsuji. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol*, 52(3):299–310, Dec 2008.
- [213] I. Momas, J. Daures, B. Festy, J. Bontoux, and F. Gremy. Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. some results from a french case-control study. *Eur J Epidemiol.*, 10(5):599–604, Oct 1994.
- [214] J. E. Montie, P. E. Clark, M. A. Eisenberger, R. El-Galley, R. E. Greenberg, H. W. Herr, G. R. Hudes, D. A. Kuban, T. M. Kuzel, P. H. Lange, S. M. Lele, J. Michalski, A. Patterson, K. S. Pohar, J. P. Richie, W. J. Sexton, W. U. Shipley, E. J. Small, D. L. Trump, P. J. Walther, and T. G. Wilson. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 7(1):8–39, Jan 2009.
- [215] C. Mueller, N. Caporaso, and M. Greene. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol.*, 26(5):451–64, Oct 2008.

- [216] N. A. Mungan, J. L. Vriesema, C. M. Thomas, L. A. Kiemeney, and J. A. Witjes. Urinary bladder cancer test: a new urinary tumor marker in the follow-up of superficial bladder cancer. *Urology*, 56(5):787–792, Nov 2000.
- [217] J. M. Myers-Irvin, D. Landsittel, and R. H. Getzenberg. Use of the novel marker blca-1 for the detection of bladder cancer. *J Urol*, 174(1):64–68, Jul 2005.
- [218] MySQL. MySQL 5.1 Referenzhandbuch :: 11 Datentypen. Website, 2010. Available online at <http://dev.mysql.com/doc/refman/5.1/de/data-types.html>.
- [219] U. Nagele, A. Anastasiadis, A. Merseburger, K. Sievert, A. Stenzl, and M. Kuczyk. Clinical outcome after cystectomy in patients with lymph node-positive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.*, 6(6):871–6, Jun 2006.
- [220] R. Nawroth, R. Stohr, A. Hartmann, J. E. Gschwend, and M. Retz. [emprin (cd147). a new key protein during tumor progression in bladder cancer]. *Urologe A*, 47(9):1152–1156, Sep 2008. (ger).
- [221] A. Nieder, S. John, C. Messina, I. Granek, and H. Adler. Are patients aware of the association between smoking and bladder cancer? *J Urol.*, 176(6 Pt 1):2405–8, Dec 2006.
- [222] M. E. Nielsen, M. L. Gonzalgo, M. P. Schoenberg, and R. H. Getzenberg. Toward critical evaluation of the role(s) of molecular biomarkers in the management of bladder cancer. *World J Urol*, 24(5):499–508, Nov 2006.
- [223] B. Nisman, V. Barak, A. Shapiro, D. Golijanin, T. Peretz, and D. Pode. Evaluation of urine cyfra 21-1 for the detection of primary and recurrent bladder carcinoma. *Cancer*, 94(11):2914–2922, Jun 2002.
- [224] M. A. O'Donnell and A. Boehle. Treatment options for bcg failures. *World J Urol*, 24(5):481–487, Nov 2006.
- [225] O. Oge, D. Kozaci, and H. Gemalmaz. The bta stat test is nonspecific for hematuria: an experimental hematuria model. *Urol.*, 167(3):1318–9, Mar 2002.
- [226] C. H. Ohlmann and M. Stockle. [diagnostic work-up and treatment of bladder cancer: current developments]. *Urologe A*, 49 Suppl 1:172–177, Sep 2010. (ger).
- [227] A. Ojea, J. L. Nogueira, E. Solsona, N. Flores, J. M. Gomez, J. R. Molina, V. Chantada, J. E. Camacho, L. M. Pineiro, R. H. Rodriguez, S. Isorna, M. Blas, J. A. Martinez-Pineiro, and R. Madero. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus calmette-guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus calmette-guerin (13.5 mg) versus mitomycin c. *Eur Urol*, 52(5):1398–1406, Nov 2007.

- [228] S. M. Olfert, S. A. Felknor, and G. L. Delclos. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J*, 99(11):1256–1263, Nov 2006.
- [229] W. Oosterlinck, K. H. Kurth, F. Schroder, J. Bultinck, B. Hammond, and R. Sylvester. A prospective european organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage ta, t1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 149(4):749–752, Apr 1993.
- [230] W. Oosterlinck, E. Solsona, H. Akaza, C. Busch, P. Goebell, P. Malmström, H. Ozen, and P. Sved. Low-grade ta (noninvasive) urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*, 66(6 Supl 1):75–89, Dec 2005.
- [231] J. Ortmann. *Einfuehrung in die PC-Grundlagen*, volume 9. Auflage. Verlag Addison-Wesley, 2006.
- [232] O. J. Ott, C. Rodel, C. Weiss, M. Wittlinger, F. S. Krause, J. Dunst, R. Fietkau, and R. Sauer. Radiochemotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 21(7):557–565, Sep 2009.
- [233] T. Otto and H. Rubben. [prevention of bladder cancer]. *Urologe A*, 43(5):562–564, May 2004. (ger).
- [234] J. L. Pariente, L. Bordenave, F. Jacob, A. Gobinet, F. Leger, J. M. Ferriere, and M. L. Guillou. Analytical and prospective evaluation of urinary cytokeratin 19 fragment in bladder cancer. *J Urol*, 163(4):1116–1119, Apr 2000.
- [235] D. Parimoo and D. Raghavan. Progress in the management of metastatic bladder cancer. *Cancer Control*, 7(4):347–356, Jul 2000.
- [236] A. Pawinski, R. Sylvester, K. Kurth, C. Bouffieux, A. van der Meijden, M. Parmar, and L. Bijmens. A combined analysis of european organization for research and treatment of cancer, and medical research council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of ta t1 bladder cancer. european organization for research and treatment of cancer genitourinary tract cancer cooperative group and the medical research council working part on superficial bladder cancer. *J Urol.*, 156:1934–41, Jan 1996.
- [237] C. Pelucchi, C. Bosetti, E. Negri, M. Malvezzi, and C. La Vecchia. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 3(6):327–40, Jun 2006.
- [238] C. Pelucchi and C. La Vecchia. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.*, 18(1):62–8, Feb 2009.
- [239] F. G. Perabo and S. C. Muller. New agents in intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol*, 39(2):108–116, 2005.

- [240] I. Petersen, H. Ohgaki, B. I. Ludeke, and P. Kleihues. p53 mutations in phenacetin-associated human urothelial carcinomas. *Carcinogenesis*, 14(10):2119–2122, Oct 1993.
- [241] C. Pfister, D. Chautard, M. Devonec, P. Perrin, D. Chopin, P. Rischmann, O. Bouchot, D. Beurton, C. Coulange, and J. J. Rambeaud. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a french multi-center study. *J Urol*, 169(3):921–924, Mar 2003.
- [242] L. S. Pilotto. Disinfection of drinking water, disinfection by-products and cancer: what about australia? *Aust J Public Health*, 19(1):89–93, Feb 1995.
- [243] J. M. Piper, J. Tonascia, and G. M. Matanoski. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*, 313(5):292–295, Aug 1985.
- [244] A. Pitard, P. Brennan, J. Clavel, E. Greiser, G. Lopez-Abente, J. Chang-Claude, J. Wahrendorf, C. Serra, M. Kogevinas, and P. Boffetta. Cigar, pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in european men. *Cancer Causes Control*, 12(6):551–556, Aug 2001.
- [245] C. Pollard, S. C. Smith, and D. Theodorescu. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma (nm-uc). *Expert Rev Mol Med*, 12:e10, 2010.
- [246] L. E. Ponsky, S. Sharma, L. Pandrangi, S. Kedia, D. Nelson, A. Agarwal, and C. D. Zippe. Screening and monitoring for bladder cancer: refining the use of nmp22. *J Urol*, 166(1):75–78, Jul 2001.
- [247] G. R. PROUT and V. F. MARSHALL. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer*, 9(3):551–558, May 1956.
- [248] I. F. Purchase, A. E. Kalinowski, J. Ishmael, J. Wilson, C. W. Gore, and I. S. Chart. Lifetime carcinogenicity study of 1- and 2-naphthylamine in dogs. *Br J Cancer*, 44(6):892–901, Dec 1981.
- [249] R. Puri, V. Palit, P. M. Loadman, M. Flannigan, T. Shah, G. A. Choudry, S. Basu, J. A. Double, G. Lenaz, S. Chawla, M. Beer, C. V. Kalken, R. de Boer, J. H. Beijnen, C. J. Twelves, and R. M. Phillips. Phase i/ii pilot study of intravesical apaziquone (eo9) for superficial bladder cancer. *J Urol*, 176(4 Pt 1):1344–1348, Oct 2006.
- [250] Rat der Europäischen Union. Richtlinie 98/83/EG des Rates. Website, 1998. Available online at <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:330:0032:0054:DE:PDF>.
- [251] L. Rehn. Blasengeschwuelste bei fuchsarbeitern. *Arch Klin Chur*, 50:588–600, 1865.



- [252] M. Retz, J. Lehmann, E. Amann, B. Wullich, C. Roder, and M. Stockle. Mucin 7 and cytokeratin 20 as new diagnostic urinary markers for bladder tumor. *J Urol*, 169(1):86–89, Jan 2003.
- [253] M. Retz, J. Lehmann, C. Röder, B. Plötz, J. Harder, J. Eggers, J. Pauluschke, H. Kalthoff, and M. Stöckle. Differential mucin muc7 gene expression in invasive bladder carcinoma in contrast to uniform muc1 and muc2 gene expression in both normal urothelium and bladder carcinoma. *Cancer Res.*, 58(24):5662–6, Dec 1998.
- [254] M. Retz, J. Lehmann, C. Röder, K. Weichert-Jacobsen, T. Loch, E. Romahn, H. Lühl, C. and Kalthoff, and M. Stöckle. Cytokeratin-20 reverse-transcriptase polymerase chain reaction as a new tool for the detection of circulating tumor cells in peripheral blood and bone marrow of bladder cancer patients. *Eur Urol.*, 39(5):507–15, May 2001.
- [255] M. Retz, J. Lehmann, C. Szysnik, S. Zwank, T. Venzke, C. Roder, H. Kalthoff, C. Basbaum, and M. Stockle. Detection of occult tumor cells in lymph nodes from bladder cancer patients by muc7 nested rt-pcr. *Eur Urol*, 45(3):314–319, Mar 2004.
- [256] K. Rieche. Carcinogenicity of antineoplastic agents in man. *Cancer Treat Rev*, 11(1):39–67, Mar 1984.
- [257] E. Rintala, E. Hannisdahl, S. D. Fossa, S. Hellsten, and S. Sander. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. nordic cystectomy trial i. *Scand J Urol Nephrol*, 27(3):355–362, 1993.
- [258] J. T. Roberts, H. von der Maase, L. Sengelov, P. F. Conte, L. Dogliotti, T. Oliver, M. J. Moore, A. Zimmermann, and M. Arning. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol*, 17 Suppl 5:v118–v122, May 2006.
- [259] C. Rodel, G. G. Grabenbauer, R. Kuhn, T. Papadopoulos, J. Dunst, M. Meyer, K. M. Schrott, and R. Sauer. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 20(14):3061–3071, Jul 2002.
- [260] C. Rodel, C. Weiss, and R. Sauer. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*, 24(35):5536–5544, Dec 2006.
- [261] D. Rollison, K. Helzlsouer, and S. Pinney. Personal hair dye use and cancer: a systematic literature review and evaluation of exposure assessment in studies published since 1992. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.*, 9(5):413–39, Sep-Oct 2006.

- [262] D. Rotem, A. Cassel, N. Lindenfeld, Y. Mecz, Y. Sova, M. Resnick, and A. Stein. Urinary cytokeratin 20 as a marker for transitional cell carcinoma. *Eur Urol*, 37(5):601–604, May 2000.
- [263] R. Roy, G. Louis, K. R. Loughlin, D. Wiederschain, S. M. Kilroy, C. C. Lamb, D. Zurakowski, and M. A. Moses. Tumor-specific urinary matrix metalloproteinase fingerprinting: identification of high molecular weight urinary matrix metalloproteinase species. *Clin Cancer Res*, 14(20):6610–6617, Oct 2008.
- [264] F. Saletta, G. Matullo, M. Manuguerra, S. Arena, A. Bardelli, and P. Vineis. Exposure to the tobacco smoke constituent 4-aminobiphenyl induces chromosomal instability in human cancer cells. *Cancer Res.*, 67(15):7088–94, Aug 1 2007.
- [265] A. M. Sancha and R. O’Ryan. Managing hazardous pollutants in chile: arsenic. *Rev Environ Contam Toxicol*, 196:123–146, 2008.
- [266] M. Sanchez-Carbayo, J. Ciudad, M. Urrutia, J. A. Navajo, and A. Orfao. Diagnostic performance of the urinary bladder carcinoma antigen elisa test and multiparametric dna/cytokeratin flow cytometry in urine voided samples from patients with bladder carcinoma. *Cancer*, 92(11):2811–2819, Dec 2001.
- [267] M. Sanchez-Carbayo, E. Herrero, J. Megias, A. Mira, and F. Soria. Comparative sensitivity of urinary cyfra 21-1, urinary bladder cancer antigen, tissue polypeptide antigen, tissue polypeptide antigen and nmp22 to detect bladder cancer. *J Urol*, 162(6):1951–1956, Dec 1999.
- [268] M. A. Sanchini, R. Gunelli, O. Nanni, S. Bravaccini, C. Fabbri, A. Sermasi, E. Bercovich, A. Ravaioli, D. Amadori, and D. Calistri. Relevance of urine telomerase in the diagnosis of bladder cancer. *JAMA*, 294(16):2052–2056, Oct 2005.
- [269] M. F. Sarosdy, P. R. Kahn, M. D. Ziffer, W. R. Love, J. Barkin, E. O. Abara, K. Jansz, J. A. Bridge, S. L. Johansson, D. L. Persons, and J. S. Gibson. Use of a multitarget fluorescence in situ hybridization assay to diagnose bladder cancer in patients with hematuria. *J Urol*, 176(1):44–47, Jul 2006.
- [270] D. Schmahl. Iatrogenic carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 99(1-2):71–75, 1981.
- [271] J. Schmidbauer, F. Witjes, N. Schmeller, R. Donat, M. Susani, and M. Marberger. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol*, 171(1):135–138, Jan 2004.
- [272] G. L. Schroeder, M. F. Lorenzo-Gomez, S. H. Hautmann, M. G. Friedrich, S. Ekiçi, H. Huland, and V. Lokeshwar. A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. *J Urol*, 172(3):1123–1126, Sep 2004.

- [273] U. Schuhmacher-Wolz, H. H. Dieter, D. Klein, and K. Schneider. Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol*, 39(4):271–298, 2009.
- [274] M. C. Schumacher, S. Holmang, T. Davidsson, B. Friedrich, J. Pedersen, and N. P. Wiklund. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol*, 57(2):293–299, Feb 2010.
- [275] H.-J. Seelos. *Woerterbuch der Medizinischen Informatik*. Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1990.
- [276] L. Sengelov, H. von der Maase, F. Lundbeck, H. Barlebo, H. Colstrup, S. A. Engelholm, T. Krarup, E. L. Madsen, H. H. Meyhoff, S. Mommsen, O. S. Nielsen, D. Pedersen, K. Steven, and B. Sorensen. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol*, 41(5):447–456, 2002.
- [277] S. F. Shariat, D. C. Chade, P. I. Karakiewicz, D. S. Scherr, and G. Dalbagni. Update on intravesical agents for non-muscle-invasive bladder cancer. *Immunotherapy*, 2(3):381–392, May 2010.
- [278] M. Shelley, H. Kynaston, J. Court, T. Wilt, B. Coles, K. Burgon, and M. Mason. A systematic review of intravesical bacillus calmette-guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in ta and t1 bladder cancer. *BJU Int.*, 88(3):209–16, Aug 2001.
- [279] M. D. Shelley, H. Kynaston, J. Court, T. J. Wilt, B. Coles, K. Burgon, and M. D. Mason. A systematic review of intravesical bacillus calmette-guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in ta and t1 bladder cancer. *BJU Int*, 88(3):209–216, Aug 2001.
- [280] M. D. Shelley, T. J. Wilt, J. Court, B. Coles, H. Kynaston, and M. D. Mason. Intravesical bacillus calmette-guerin is superior to mitomycin c in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 93(4):485–490, Mar 2004.
- [281] Z. Shen, T. Shen, M. G. Wientjes, M. A. O'Donnell, and J. L. Au. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res*, 25(7):1500–1510, Jul 2008.
- [282] A. Sherif, L. Holmberg, E. Rintala, O. Mestad, J. Nilsson, S. Nilsson, and P. U. Malmstrom. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two nordic studies. *Eur Urol*, 45(3):297–303, Mar 2004.

- [283] C. Shiff, J. M. Naples, S. Isharwal, K. M. Bosompem, and R. W. Veltri. Non-invasive methods to detect schistosome-based bladder cancer: is the association sufficient for epidemiological use? *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 104(1):3–5, Jan 2010.
- [284] S. P. Shirodkar, T. A. Kishore, and M. S. Soloway. The risk and prophylactic management of bladder cancer after various forms of radiotherapy. *Curr Opin Urol*, 19(5):500–503, Sep 2009.
- [285] S. P. Shirodkar and V. B. Lokeshwar. Potential new urinary markers in the early detection of bladder cancer. *Curr Opin Urol*, 19(5):488–493, Sep 2009.
- [286] K. D. Sievert, B. Amend, U. Nagele, D. Schilling, J. Bedke, M. Horstmann, J. Hennenlotter, S. Kruck, and A. Stenzl. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol*, 27(3):295–300, Jun 2009.
- [287] D. T. Silverman, J. Alguacil, N. Rothman, F. X. Real, M. Garcia-Closas, K. P. Cantor, N. Malats, A. Tardon, C. Serra, R. Garcia-Closas, A. Carrato, J. Lloreta, C. Samanic, M. Dosemeci, and M. Kogevinas. Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer*, 123(7):1644–1648, Oct 2008.
- [288] J. Simon, F. Finter, T. Schnoller, R. Hautmann, and L. Rinnab. [intravesical therapy in non-muscle-invasive bladder cancer: indications and practical considerations]. *Urologe A*, 48(11), Nov 2009. (ger).
- [289] D. Skinner, J. Daniels, C. Russell, G. Lieskovsky, S. Boyd, P. Nichols, W. Kern, J. Sakamoto, M. Krailo, and S. Groshen. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol.*, 145(3):459–64, Mar 1991.
- [290] G. Smits, E. Schaafsma, L. Kiemeney, C. Caris, F. Debruyne, and J. A. Witjes. Microstaging of pt1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology*, 52(6):1009–1014, December 1998.
- [291] J. Soekeland and H. Ruebben. *Taschenlehrbuch Urologie*, volume 14.Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart, 2007.
- [292] E. Solsona, I. Iborra, J. V. Ricos, J. L. Monros, J. Casanova, and R. Dumont. Effectiveness of a single immediate mitomycin c instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol*, 161(4):1120–1123, Apr 1999.
- [293] D. Song, D. Xing, L. Zhang, Z. Li, J. Liu, and B. Qiao. Association of nat2, gstm1, gstm1, gstm1, cyp2a6, and cyp2a13 gene polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics of bladder cancer in central china. *Cancer Detect Prev*, 32(5-6):416–23, 2009.

- [294] G. Sonpavde, R. Ross, T. Powles, C. J. Sweeney, N. Hahn, T. E. Hutson, M. D. Galsky, S. P. Lerner, and C. N. Sternberg. Novel agents for muscle-invasive and advanced urothelial cancer. *BJU Int*, 101(8):937–943, Apr 2008.
- [295] T. Sorahan. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occup Med (Lond)*, 58(7):496–501, Oct 2008.
- [296] I. Soyuer, M. Sofikerim, F. Tokat, S. Soyuer, and F. Ozturk. Which urine marker test provides more diagnostic value in conjunction with standard cytology-immunocyt/ucyt+ or cytokeratin 20 expression. *Diagn Pathol*, 4:20, 2009.
- [297] C. Spruck, P. Ohneseit, M. Gonzalez-Zulueta, D. Esrig, N. Miyao, Y. Tsai, S. Lerner, C. Schmütte, A. Yang, and R. Cote. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res.*, 54(3):784–8, Feb 1994.
- [298] R. Stabbert, K. H. Schafer, C. Biefel, and K. Rustemeier. Analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 17(18):2125–2132, 2003.
- [299] N. E. Stavropoulos, I. Filiadis, E. Ioachim, K. Hastazeris, I. Tsimaris, D. Kalogeras, S. Stefanaki, and N. J. Agnantis. Prognostic significance of p53, bcl-2 and ki-67 in high risk superficial bladder cancer. *Anticancer Res*, 22(6B):3759–3764, Nov 2002.
- [300] E. D. Stefani, P. Boffetta, H. Deneo-Pellegrini, P. Correa, A. L. Ronco, P. Brennan, G. Ferro, G. Acosta, and M. Mendilaharsu. Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in uruguay. *BMC Cancer*, 7:57, 2007.
- [301] V. Stefanovic and M. Polenakovic. Fifty years of research in balkan endemic nephropathy: where are we now? *Nephron Clin Pract*, 112(2):c51–c56, 2009.
- [302] V. Stefanovic, D. Toncheva, S. Atanasova, and M. Polenakovic. Etiology of balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Am J Nephrol*, 26(1):1–11, 2006.
- [303] J. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote, S. Groshen, A. Feng, S. Boyd, E. Skinner, B. Bouchner, D. Thangathurai, M. Mikhail, D. Raghavan, and D. Skinner. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.*, 19(3):666–75, Feb 2001.
- [304] J. P. Stein. Lymphadenectomy in bladder cancer: how high is 'high enough'? *Urol Oncol*, 24(4):349–355, Jul 2006.
- [305] J. P. Stein, J. Cai, S. Groshen, and D. G. Skinner. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol*, 170(1):35–41, Jul 2003.

- [306] J. P. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote, S. Groshen, A. C. Feng, S. Boyd, E. Skinner, B. Bochner, D. Thangathurai, M. Mikhail, D. Raghavan, and D. G. Skinner. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 19(3):666–675, Feb 2001.
- [307] J. P. Stein and D. G. Skinner. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*, 24(3):296–304, Aug 2006.
- [308] C. Steinmaus, Y. Yuan, M. N. Bates, and A. H. Smith. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western united states. *Am J Epidemiol*, 158(12):1193–1201, Dec 2003.
- [309] A. Stenzl, N. C. Cowan, M. D. Santis, G. Jakse, M. A. Kuczyk, A. S. Merseburger, M. J. Ribal, A. Sherif, and J. A. Witjes. The updated eau guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*, 55(4):815–825, Apr 2009.
- [310] A. Stenzl, D. Jocham, P. Jichlinski, K. Junker, F. Konig, H. van den Bergh, B. Volkmer, D. Zaak, and J. E. Gschwend. [photodynamic diagnostics in the urinary tract. consensus paper of the working group for oncology of the german society for urology]. *Urologe A*, 47(8):982–987, Aug 2008. (ger).
- [311] M. Stern, J. Lin, J. Figueroa, K. Kelsey, A. Kiltie, J. Yuan, G. Matullo, T. Fletcher, S. Benhamou, J. Taylor, D. Placidi, Z. Zhang, G. Steineck, N. Rothman, M. Kogevinas, D. Silverman, N. Malats, S. Chanock, X. Wu, M. Karagas, A. Andrew, H. Nelson, D. Bishop, S. Sak, A. Choudhury, J. Barrett, F. Elliot, R. Corral, A. Joshi, M. Gago-Dominguez, V. Cortessis, Y. Xiang, Y. Gao, P. Vineis, C. Sacerdote, S. Guarrera, S. Polidoro, A. Allione, E. Gurzau, K. Koppova, R. Kumar, P. Rudnai, S. Porru, A. Carta, M. Campagna, C. Arici, S. Park, and M. . I. C. o. B. C. Garcia-Closas. Polymorphisms in dna repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer Res.*, 69(17):6857–64, Sep 1 2009.
- [312] C. N. Sternberg. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol*, 34(2):122–128, Apr 2007.
- [313] C. N. Sternberg and F. Calabro. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 5(6):987–992, Dec 2005.
- [314] M. Stöckle, W. Meyenburg, S. Wellek, G. Voges, U. Gertenbach, J. Thüroff, C. Huber, and R. Hohenfellner. Advanced bladder cancer (stages pt3b, pt4a, pn1 and pn2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. results of a controlled prospective study. *J Urol.*, 148(2 Pt 1):302–6, Aug 1992.

- [315] M. Stockle, W. Meyenburg, S. Wellek, G. E. Voges, M. Rossmann, U. Gertenbach, J. W. Thuroff, C. Huber, and R. Hohenfellner. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol*, 153(1):47–52, Jan 1995.
- [316] K. Straif, S. K. Weiland, B. Werner, L. Chambless, K. A. Mundt, and U. Keil. Workplace risk factors for cancer in the german rubber industry: Part 2. mortality from non-respiratory cancers. *Occup Environ Med*, 55(5):325–332, May 1998.
- [317] U. E. Studer, M. Bacchi, C. Biedermann, P. Jaeger, R. Kraft, L. Mazzucchelli, R. Markwalder, E. Senn, and R. W. Sonntag. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 152(1):81–84, Jul 1994.
- [318] R. Sylvester and C. Sternberg. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 11(7):851–856, Jul 2000.
- [319] R. Sylvester, A. van der Meijden, and D. Lamm. Intravesical bacillus calmette-guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 168(5):1964–70, Nov 2002.
- [320] R. Sylvester, A. van der Meijden, W. Oosterlinck, J. Witjes, C. Bouffoux, L. Denis, D. Newling, and K. Kurth. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage ta t1 bladder cancer using eortc risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven eortc trials. *Eur Urol.*, 49(3):466–5, Mar 2006.
- [321] R. J. Sylvester and W. Oosterlinck. An immediate instillation after transurethral resection of bladder tumor in non-muscle-invasive bladder cancer: has the evidence changed? *Eur Urol*, 56(1):43–45, Jul 2009.
- [322] R. J. Sylvester, W. Oosterlinck, and A. P. van der Meijden. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage ta t1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 171(6 Pt 1):2186–90, quiz 2435, Jun 2004.
- [323] R. J. Sylvester, W. Oosterlinck, and J. A. Witjes. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*, 53(4):709–719, Apr 2008.
- [324] B. Takkouche, M. Etminan, and A. Montes-Martinez. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 293(20):2516–25, May 25 2005.

- [325] T. Thiede and B. C. Christensen. Bladder tumours induced by chlornaphazine. a five-year follow-up study of chlornaphazine-treated patients with polycythaemia. *Acta Med Scand*, 185(1-2):133–137, Jan 1969.
- [326] M. I. Toma, M. G. Friedrich, S. H. Hautmann, K. T. Jakel, A. Erbersdobler, A. Hellstern, and H. Huland. Comparison of the immunocyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. *World J Urol*, 22(2):145–149, Jun 2004.
- [327] J. Tredaniel, P. Boffetta, R. Saracci, and A. Hirsch. Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults. *Eur J Cancer*, 29A(14):2058–68, 1993.
- [328] E. M. Uchio, W. M. Linehan, W. D. Figg, and M. M. Walther. A phase i study of intravesical suramin for the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 169(1):357–360, Jan 2003.
- [329] A. M. Ugnat, W. Luo, R. Semenciw, and Y. Mao. Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western canadian provinces. *Chronic Dis Can*, 25(2):7–15, Spr 2004.
- [330] M. N. van der Aa, E. C. Zwarthoff, E. W. Steyerberg, M. W. Boogaard, Y. Nijsen, K. A. van der Keur, A. J. van Exsel, W. J. Kirkels, C. Bangma, and T. H. van der Kwast. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (cost-effectiveness of follow-up of urinary bladder cancer trial [cefub]). *Eur Urol*, 55(3):659–667, Mar 2009.
- [331] A. van der Heijden, L. Kiemeneij, O. Gofrit, O. Nativ, A. Sidi, Z. Leib, R. Colombo, R. Naspro, M. Pavone, J. Baniel, F. Hasner, and J. Witjes. Preliminary european results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 46(1):65–71, Jul 2004.
- [332] A. G. van der Heijden, P. M. Moonen, E. B. Cornel, H. Vergunst, T. M. de Reijke, E. van Boven, E. J. Barten, R. Puri, C. K. van Kalken, and J. A. Witjes. *J Urol*, 176(4 Pt 1), Oct 2006.
- [333] T. H. van der Kwast. How to combine the molecular profile with the clinicopathological profile of urothelial neoplastic lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, (218):175–184, Sep 2008.
- [334] M. Van Hemelrijck, D. Michaud, G. Connolly, and Z. Kabir. Secondhand smoking, 4-aminobiphenyl, and bladder cancer: two meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(4):1312–20, Apr 2009.
- [335] T. Van Le, J. Myers, B. Konety, T. Barder, and R. Getzenberg. Functional characterization of the bladder cancer marker blca-4. *Clin Cancer Research*, 10:1384–1391, Feb 2004.



- [336] B. W. van Rhijn, M. Burger, Y. Lotan, E. Solsona, C. G. Stief, R. J. Sylvester, J. A. Witjes, and A. R. Zlotta. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol*, 56(3):430–442, Sep 2009.
- [337] B. W. van Rhijn, I. Lurkin, W. J. Kirkels, T. H. van der Kwast, and E. C. Zwarthoff. Microsatellite analysis–dna test in urine competes with cystoscopy in follow-up of superficial bladder carcinoma: a phase ii trial. *Cancer*, 92(4):768–775, Aug 2001.
- [338] B. W. van Rhijn, H. G. van der Poel, and T. H. van der Kwast. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 47(6):736–748, Jun 2005.
- [339] B. W. van Rhijn, T. C. Zuiverloon, A. N. Vis, F. Radvanyi, G. J. van Leenders, B. C. Ooms, W. J. Kirkels, G. A. Lockwood, E. R. Boeve, A. C. Jobsis, E. C. Zwarthoff, and T. H. van der Kwast. Molecular grade (fgfr3/mib-1) and eortc risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 58(3):433–441, Sep 2010.
- [340] C. M. Villanueva, K. P. Cantor, S. Cordier, J. J. Jaakkola, W. D. King, C. F. Lynch, S. Porru, and M. Kogevinas. Disinfection byproducts and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*, 15(3):357–367, May 2004.
- [341] C. M. Villanueva, K. P. Cantor, J. O. Grimalt, N. Malats, D. Silverman, A. Tardon, R. Garcia-Closas, C. Serra, A. Carrato, G. Castano-Vinyals, R. Marcos, N. Rothman, F. X. Real, M. Dosemeci, and M. Kogevinas. Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol*, 165(2):148–156, Jan 2007.
- [342] C. M. Villanueva, K. P. Cantor, W. D. King, J. J. Jaakkola, S. Cordier, C. F. Lynch, S. Porru, and M. Kogevinas. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer*, 118(8):2040–2047, Apr 2006.
- [343] C. M. Villanueva, D. T. Silverman, C. Murta-Nascimento, N. Malats, M. Garcia-Closas, F. Castro, A. Tardon, R. Garcia-Closas, C. Serra, A. Carrato, N. Rothman, F. X. Real, M. Dosemeci, and M. Kogevinas. Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*, 20(1):121–127, Feb 2009.
- [344] P. Vineis. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk. i: Bladder cancer. *Eur J Cancer*, 27(11):1491–3, 1991.
- [345] P. Vineis, J. Esteve, P. Hartge, R. Hoover, D. Silverman, and B. Terracini. Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res.*, 48(13):3849–52, Jul 1 1988.

- [346] P. Vineis, J. Esteve, P. Hartge, R. Hoover, D. Silverman, and Terracini B. Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res.*, 48(13):3849–52, Jul 1 1988.
- [347] P. Vineis, J. Esteve, and B. Terracini. Bladder cancer and smoking in males: types of cigarettes, age at start, effect of stopping and interaction with occupation. *Int J Cancer.*, 34(2):165–70, Aug 15 1984.
- [348] P. Vineis and P. Roberta. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes and Control*, 8:346–355, 1997.
- [349] B. G. Volkmer, B. Ernst, J. Simon, R. Kuefer, J. r. Bartsch G, D. Bach, and J. E. Gschwend. Influence of nitrate levels in drinking water on urological malignancies: a community-based cohort study. *BJU Int*, 95(7):972–976, May 2005.
- [350] B. G. Volkmer, J. E. Gschwend, K. Herkommer, J. Simon, R. Kufer, and R. E. Hautmann. Cystectomy and orthotopic ileal neobladder: the impact on female sexuality. *J Urol*, 172(6 Pt 1):2353–2357, Dec 2004.
- [351] A. Volpe, M. Racioppi, D. D'Agostino, E. Cappa, M. Gardi, A. Totaro, F. Pinto, E. Sacco, F. Marangi, G. Palermo, and P. F. Bassi. Bladder tumor markers: a review of the literature. *Int J Biol Markers*, 23(4):249–261, Oct 2008.
- [352] H. von der Maase, L. Sengelov, J. T. Roberts, S. Ricci, L. Dogliotti, T. Oliver, M. J. Moore, A. Zimmermann, and M. Arning. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 23(21):4602–4608, Jul 2005.
- [353] R. Waidelich, H. Stepp, R. Baumgartner, E. Weninger, A. Hofstetter, and M. Kriegmair. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J Urol*, 165(6 Pt 1):1904–7, Jun 2001.
- [354] D. M. Wallace, D. Raghavan, K. A. Kelly, T. F. Sandeman, I. G. Conn, N. Teriana, J. Dunn, J. Boulas, and T. Latief. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 67(6):608–615, Jun 1991.
- [355] M. H. Ward, K. P. Cantor, D. Riley, S. Merkle, and C. F. Lynch. Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer. *Epidemiology*, 14(2):183–190, Mar 2003.
- [356] J. L. Weber and P. E. May. Abundant class of human dna polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet*, 44(3):388–396, Mar 1989.

- [357] S. K. Weiland, K. A. Mundt, U. Keil, B. Kraemer, T. Birk, M. Person, A. M. Bucher, K. Straif, J. Schumann, and L. Chambless. Cancer mortality among workers in the German rubber industry: 1981-91. *Occup Environ Med*, 53(5):289–298, May 1996.
- [358] J. H. Weisburger. Comments on the history and importance of aromatic and heterocyclic amines in public health. *Mutat Res*, 506-507:9–20, Sep 2002.
- [359] P. J. Weyer, J. R. Cerhan, B. C. Kross, G. R. Hallberg, J. Kantamneni, G. Breuer, M. P. Jones, W. Zheng, and C. F. Lynch. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa women's health study. *Epidemiology*, 12(3):327–338, May 2001.
- [360] C. Wiesner, R. Bonfig, R. Stein, E. W. Gerharz, S. Pahernik, H. Riedmiller, and J. W. Thuroff. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol*, 24(3):315–318, Aug 2006.
- [361] S. K. Williams, D. M. Hoenig, R. Ghavamian, and M. Soloway. Intravesical therapy for bladder cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 11(6):947–958, Apr 2010.
- [362] E. Winquist, T. S. Kirchner, R. Segal, J. Chin, and H. Lukka. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 171(2 Pt 1):561–569, Feb 2004.
- [363] C. G. Woolcott, W. D. King, and L. D. Marrett. Coffee and tea consumption and cancers of the bladder, colon and rectum. *Eur J Cancer Prev*, 11(2):137–145, Apr 2002.
- [364] World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Website, 2009. Available online at <http://www.dietandcancerreport.org/?p=er&JServSessionIdr004=14zvbn67s2.app245a>.
- [365] X. R. Wu. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer*, 5(9):713–725, Sep 2005.
- [366] M. Yamamoto, H. Wu, H. Momose, A. Rademaker, and R. Oyasu. Marked enhancement of rat urinary bladder carcinogenesis by heat-killed *Escherichia coli*. *Cancer Res.*, 52(19):5329–33, Oct 1992.
- [367] M. Younes, J. Sussman, and L. D. True. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 66:543–548, 1990.

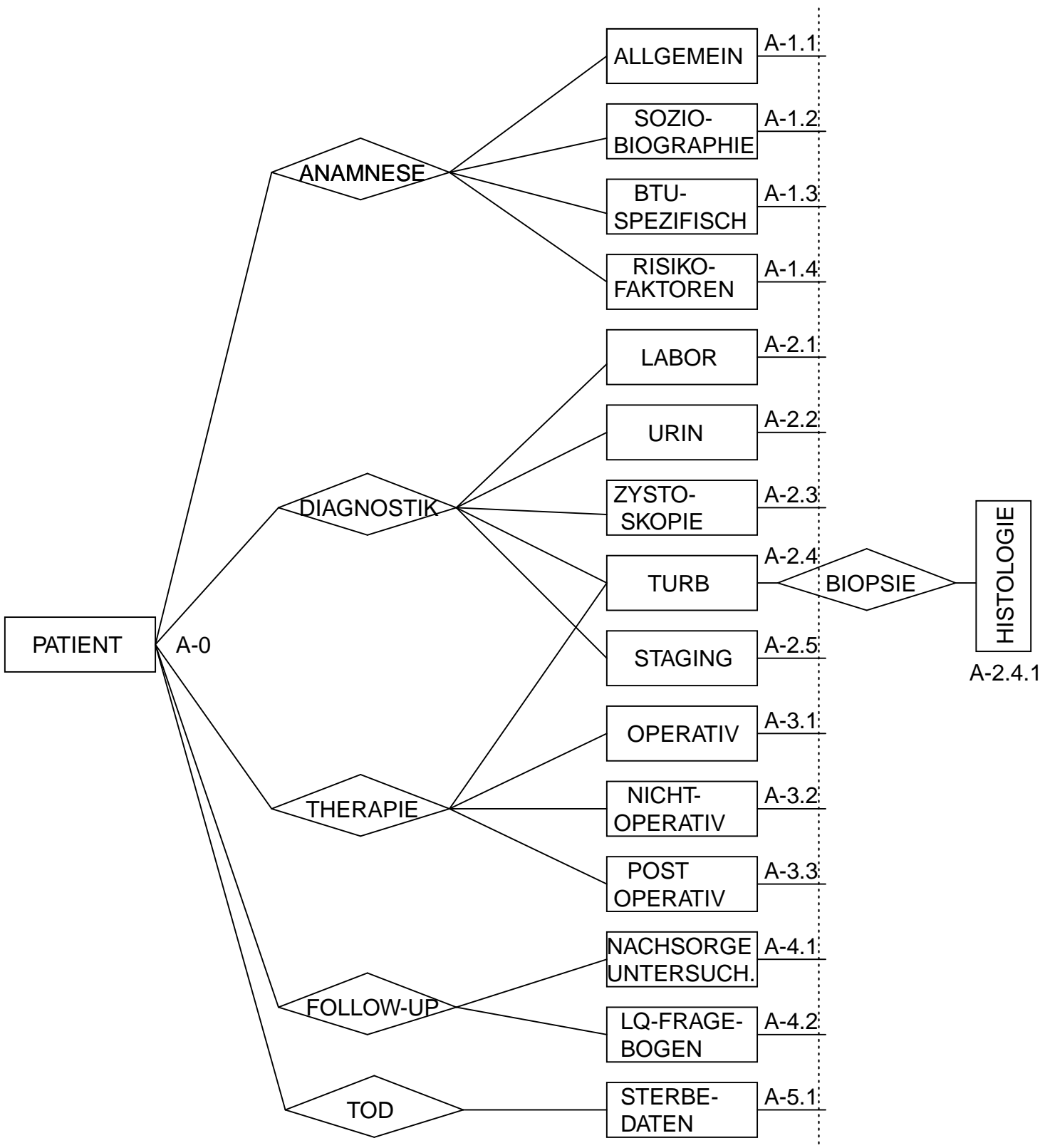
- [368] M. Yu, R. Ross, K. Chan, B. Henderson, P. Skipper, S. Tannenbaum, and G. Coetzee. Glutathione s-transferase m1 genotype affects aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels in white, black and asian smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 4(8):861–4, Dec 1995.
- [369] M. Yu, P. Skipper, S. Tannenbaum, K. Chan, and R. Ross. Arylamine exposures and bladder cancer risk. *Mutat Res*, 21-8:506–507, Sep 30 2002.
- [370] M. Zeegers, R. Goldbohm, and P. van den Brandt. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (the netherlands). *Cancer Causes Control*, 13(1):83–90, Feb 2002.
- [371] M. Zeegers, E. Kellen, F. Buntinx, and P. van den Brandt. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol.*, 21(6):392–401, Feb 2004.
- [372] M. Zeegers, F. Tan, E. Dorant, and P. van Den Brandt. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*, 89(3):630–9, Aug 1 2000.
- [373] M. P. Zeegers, E. Dorant, R. A. Goldbohm, and P. A. van den Brandt. Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? results from the netherlands cohort study. *Cancer Causes Control*, 12(3):231–238, Apr 2001.
- [374] M. P. Zeegers, R. F. Selen, J. C. Kleinjans, R. A. Goldbohm, and P. A. van den Brandt. Nitrate intake does not influence bladder cancer risk: the netherlands cohort study. *Environ Health Perspect*, 114(10):1527–1531, Oct 2006.
- [375] A. L. Zietman, J. Grocela, E. Zehr, D. S. Kaufman, R. H. Young, A. F. Althausen, N. M. Heney, and W. U. Shipley. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of ta, t1, and tis recurrence within the retained bladder. *Urology*, 58(3):380–385, Sep 2001.

# A. Schema ERM für das Harnblasenkarzinom

Hier wird der schematische Entwurf eines Entity-Relationship-Modells für die Datenbank vorgelegt. Es handelt sich um ein erweiterungsfähiges Grundgerüst, das die Hauptrelationen des relationalen Datenbankmodells beschreibt.

Die Entität, die im Zentrum steht, ist der Patient mit den zugehörigen Merkmalen. Die Entitätsmengen, die von hier aus mit ihm in Verbindung stehen, reflektieren das klinische Vorgehen. Hier haben wir 15 Hauptrelationen identifiziert. Es handelt sich um 1-n-Beziehungen, in denen jede klinische Aktion (*Anamnese*, *Diagnostik*, usw.) mehrmals bei jedem Patienten durchgeführt werden kann. Eine Ausnahme stellt die letzte Entitätsmenge *Sterbedaten* dar. In diesem Fall handelt es sich um eine 1-1-Beziehung, da die Sterbedaten nur einmal vorkommen und über die Patienten-ID eindeutig jedem Patienten zugeordnet werden. Jenseits der gestrichelten vertikalen Linie in der Abbildung A sind die Relationen nur schematisch ausgearbeitet worden.

Anschließend wird das ER-Modell in die Tabellen mit Tupeln und Attributen eines relationalen DBMS implementiert. Die Beschreibung der Attribute findet sich im Ergebnisteil (s.Kap.3). Die zugrundegelegten Datentypen lassen sich in *numerische* (*integer*: ganze Zahlen (I), *float/double*: reelle Zahlen (R)), *string*: Text (T), *binary*: true/false (B) und *Datums-Zeit* (D) Typen aufteilen (s. [218]). Sie sind bei jedem Attribut angegeben. Daneben findet sich auch der Buchstabe L. Er steht für eine Auswahlliste vorgegebener Antworten, die in der nächsten spezifizierenden Relation über *binary* angegeben werden können. Zwecks Wahrung der Konsistenz bekommen alle Prozeduren eine ID und ggf. ein Datum zugeordnet. Anhand der Nummerierungen A-1.1 bis A-5.1 im ER-Modell lassen sich die zu den Entitätsmengen gehörigen Relationen mit ihren Attributen identifizieren. Jedes der mit dem Symbol \* gekennzeichneten Attribute bedarf der weiteren Differenzierung und Spezifizierung in Form einer oder mehrerer zusätzlicher Relationen. Dies kann man am Beispiel der Tabellen A-2.4 und A-2.4.1. erkennen. Bei jeder TURB werden mehrere Biopsien gewonnen, deren jeweilige histologische Diagnose in einer weiteren Relation (A-2.4.1) spezifiziert werden muss. Als weiteres Beispiel sei die Entität A-3.2 Therapie Nicht-Operativ genannt, deren beide Attribute Chemotherapie und Radiotherapie jeweils mit \* versehen und z.B. durch den Datentyp *binary* auswählbar sind. Weiter unten in den Relationen A-3.2.1 und A-3.2.2 werden beide den Erfordernissen der klinischen Dokumentation folgend spezifiziert. Alle aus zusätzlich erforderlichen Spezifizierungen entstandenen Relationen mitgezählt erreicht der hier vorgelegte Datenbankentwurf eine Größe von etwa 90 Relationen. Dank des gewählten Datenbankmodells ist er jederzeit und unkompliziert um neue Relationen erweiterbar.



**Abbildung A.:** Entwurf des ERM für das Harnblasenkarzinom nach der Konvention von Chen [54].

**Tabelle A-0.: Patient**

ID Pat <sub>I</sub>	Name <sub>T</sub>	Geb <sub>D</sub>	Adresse <sub>T</sub>	Angehörige <sub>T</sub>	Haus-Arzt <sub>T</sub>	Versicherung* <sub>L</sub>

**Tabelle A-1.1.: Anamnese-Allgemein**

ID Pat <sub>I</sub>	ID AA <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	Größe <sub>R</sub>	Gewicht <sub>R</sub>	Allergien* <sub>L</sub>	VorOPs* <sub>L</sub>	system. * Erkrankungen <sub>L</sub>	urolog. Vorbefunde* <sub>L</sub>

**Tabelle A-1.2.: Anamnese-Soziobiographisch**

ID Pat <sub>I</sub>	ID AS <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	Fam.Stand* <sub>L</sub>	Zahl Kinder <sub>I</sub>	Herkunft* <sub>L</sub>	Arb.bereich* <sub>L</sub>	Aufenth.Endemiegebiet* <sub>L</sub>

**Tabelle A-1.3.: Anamnese-BTU-spezifisch**

ID Pat <sub>I</sub>	ID BTU <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	Zufallsbefund <sub>B</sub>	Makrohämaturie <sub>B</sub>	Dysurie <sub>B</sub>	and.Sympt.* <sub>L</sub>	Rezidiv* <sub>L</sub>

**Tabelle A-1.4.: Anamnese-Risikofaktoren**

ID Pat <sub>I</sub>	ID AR <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	Zig.konsum* <sub>L</sub>	Berufsnoxen* <sub>L</sub>	Medik.* <sub>L</sub>	chron.HWI* <sub>L</sub>	Radiatio* <sub>L</sub>	weitere* <sub>L</sub>

**Tabelle A-2.1.: Diagnostik-Labor**

ID Pat <sub>I</sub>	ID Blutprobe <sub>I</sub>	Entnahme Datum <sub>D</sub>	Gerinnung* <sub>I</sub>	kl.BB* <sub>R</sub>	E-lyte* <sub>R</sub>	Nierenwerte* <sub>R</sub>	Leberwerte* <sub>R</sub>	Ges.protein <sub>R</sub>	Glucose <sub>R</sub>	CRP <sub>R</sub>	ev.PSA <sub>R</sub>

**Tabelle A-2.2.: Diagnostik-Urin**

ID Pat <sub>I</sub>	ID UrinProbe <sub>I</sub>	Abnahme Datum <sub>D</sub>	Art Probe* <sub>L</sub>	Urinbefund* <sub>L</sub>

**Tabelle A-2.3.: Diagnostik-Zystoskopie**

ID Pat <sub>I</sub>	ID ZSK <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	Endoskop* <sub>L</sub> Art	Fluoresz.* Marker <sub>L</sub>	+TURB	auffälliger Befund <sub>B</sub>	Lokalisation* Befund* <sub>L</sub>	makros. Diff.* <sub>L</sub>	Wachstums- form* <sub>L</sub>	Anzahl Herde <sub>I</sub>

**Tabelle A-2.4.: Diagnostik-TURB**

ID Pat <sub>I</sub>	ID TURB <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	Ort <sub>T</sub>	Ziel* <sub>L</sub>	Diff. Resek* <sub>L</sub>	Quad. biopsie* <sub>L</sub>	Indikation Quad.bio.* <sub>L</sub>	Instillat. behandl. <sub>B</sub>	instill. Subst.* <sub>L</sub>	Probleme bei Interv.* <sub>L</sub>	Komplik.* <sub>L</sub>



**Tabelle A-2.5.: Diagnostik-Staging**

ID Pat <sub>I</sub>	ID NM <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	NM-Stadium <sub>I</sub>	Ausscheid.- Urogramm* <sub>L</sub>	Sono- graphie* <sub>L</sub>	Skelett- Szintigraphie* <sub>L</sub>	Röntgen- Thorax* <sub>L</sub>	Spiral- CT* <sub>L</sub>	MRT* <sub>L</sub>	CholinPET- CT* <sub>L</sub>

**Tabelle A-3.1.: Therapie-Operativ**

ID Pat <sub>I</sub>	ID OP <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	Dauer (min) <sub>I</sub>	Indikation* <sub>L</sub>	Operateur* <sub>L</sub>	Anzahl Assist. <sub>I</sub>	Erhalt Blase <sub>B</sub>	Art Anästh* <sub>L</sub>	Ausmaß LK-Entf.* <sub>L</sub>	Teilnahme LEA-Studie <sub>B</sub>	Art der OP* <sub>L</sub>

**Tabelle A-3.2.: Therapie-Nicht-operativ**

ID Pat <sub>I</sub>	Chemo- -therapie* <sub>L</sub>	Radio- -therapie* <sub>L</sub>

**Tabelle A-3.3.: Therapie-Postoperativ**

ID Pat <sub>I</sub>	ID Aufenthalt <sub>I</sub>	Aufnahme- datum <sub>D</sub>	Entlass- datum <sub>D</sub>	Dauer Inten- sivStat.(T) <sub>R</sub>	Komplik. postOP* <sub>L</sub>	Spät- komplik.* <sub>L</sub>	Wiederauf- nahme Arbeit* <sub>L</sub>	Bedarf Analgetika* <sub>L</sub>	...

Tabelle A-4.1.: Follow-up-LQ-Fragebogen

ID Pat <sub>I</sub>	ID FU <sub>I</sub>	Ileum-Conduit <sub>B</sub>	IleumNeoblase <sub>B</sub>	FragebogenIC* 3MpostOP <sub>L</sub>	FragebogenIC* 6MpostOP <sub>L</sub>	FragebogenIN* 3MpostOP <sub>L</sub>	FragebogenIN* 6MpostOP <sub>L</sub>

Tabelle A-4.2.: Follow-up-Nachsorgeuntersuchungen

ID Pat <sub>I</sub>	ID Nach- sorge <sub>I</sub>	Datum <sub>D</sub>	Arzt <sub>T</sub>	Urinzytologie* <sub>L</sub>	Zystoskopie* <sub>L</sub>	Ergebnis Nachsorge* <sub>L</sub>	Lokal- rezidiv*UL	Metas- tasen* <sub>L</sub>	Beschwer- den* <sub>L</sub>

Tabelle A-5.1.: Tod-Sterbedaten

ID Pat <sub>I</sub>	Sterbedatum <sub>D</sub>	Todesursache* <sub>L</sub>	BTU-Assoziiert <sub>B</sub>

Die folgenden Relationen stellen Differenzierungen der vorhergegangenen dar:

**Tabelle A-2.4.1.: Diagnostik-Histologie**

ID Pat <sub>I</sub>	ID TURB <sub>I</sub>	ID Biopsie* <sub>I</sub>	Lokalis.* <sub>L</sub>	Wachstumsform* <sub>L</sub>	Ausbreitung* <sub>L</sub>	histolog. Diagnose* <sub>L</sub>	Infiltration*	T und G Stadium <sub>I</sub>

**Tabelle A-3.1.1.: Therapie-Intraoperativer Schnellschnitt**

ID Pat <sub>I</sub>	ID OP <sub>I</sub>	Harnleiter rechts* <sub>L</sub>	Harnleiter links* <sub>L</sub>	Urethra* <sub>L</sub>	Nachresektion* <sub>L</sub>	Schnellschnitt Nachresektion* <sub>L</sub>	Infiltration* <sub>L</sub>	Art Harnableitung* <sub>L</sub>	...

**Tabelle A-3.2.1.: Therapie-Nicht-operativ Chemo**

ID Pat <sub>I</sub>	ID CTX <sub>I</sub>	Indik.* <sub>L</sub>	Beginn <sub>D</sub>	Ende <sub>D</sub>	Zyklusdauer (T) <sub>I</sub>	Zahl geplan. Zyklen <sub>I</sub>	Zahl erfolgter Zyklen <sub>I</sub>	CTX-Schema* <sub>L</sub>	NW* <sub>L</sub>	Ansprechen* <sub>L</sub>

**Tabelle A-3.2.2.: Therapie-Nicht-operativ Radio**

<b>ID Pat<sub>I</sub></b>	<b>ID RTX<sub>I</sub></b>	<b>Indik.*<sub>L</sub></b>	<b>Beginn<sub>D</sub></b>	<b>Ende<sub>D</sub></b>	<b>Gesamt- dosis<sub>R</sub></b>	<b>Ansprechen*<sub>L</sub></b>

## 7. Danksagung

Vielen Dank an Herrn Professor Dr. Gschwend, den ärztlichen Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Rechts der Isar für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu promovieren.

Meiner Betreuerin Frau PD Dr. Herkommer danke ich für die Anregung zum Thema dieser Dissertation, ihre Kompetenz, ihre geduldige, professionelle Unterstützung und das Aufbauen von Druck im richtigen Moment.

Herr Lienau, Herr Rosengart und Frau Schulwitz waren mit ihrer Bereitschaft, alle Fragen technischer und informatischer Art jederzeit mit großer Sachkenntnis zu beantworten, eine wertvolle praktische Hilfe. Ebenso hat Frau Niedermaier mit ihrem Engagement in organisatorischen Fragen einen wichtigen Beitrag geleistet. Herzlichen Dank an sie alle.

Herrn Dr. Autenrieth danke ich für das Korrekturlesen des Datenbank-Entwurfes und seine konstruktiven Kommentare. Vielen Dank an die Ärzte der Urologischen Klinik für das Gewähren der Akteneinsicht und hilfreiche Hinweise „direkt aus dem klinischen Alltag“. Danke auch an Frau Dr. Maria Joyanes Perez für die Einführung in die Literaturrecherche.

Meinen Eltern Leo und Sabine Schönwälder danke ich von Herzen für ihre großzügige, liebevolle und zuverlässige Unterstützung in jeder Hinsicht und in allen Lebenslagen, seit ich denken kann. Ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. An Paco ein riesengroßes Dankeschön für die unermüdliche moralische und technische Unterstützung, für seine hilfreichen Tipps und sein Verständnis. Paulinchen danke ich für ihre Unkompliziertheit und ihre hervorragende Laune und Kerstin für ihre kreativen Korrekturvorschläge und die prompten Rückmeldungen. An die weitere Familie, Oma Hilly und all die lieben, hilfsbereiten Freunde, die mich so großartig durch ihre rege Anteilnahme und bei der Kinderbetreuung unterstützt haben: Tausend Dank für Euern Einsatz, ihr seid super!