

**Analyse der Spätkomplikationen
nach Onkotherapie
bei Frauen mit gynäkologischen Malignomen**

von
Elke Renner
2002

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Kindermann

**Analyse der Spätkomplikationen
nach Onkotherapie
bei Frauen mit gynäkologischen Malignomen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elke Renner

aus

Augsburg

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Sommer
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. M. Untch
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	16. 5. 2002

Gliederung

Gliederung	2
1. Einleitung.....	4
2. Patientinnen und Methodik.....	5
2.1. Patientinnen	5
2.2. Datenerhebung	7
2.2.1. Krankenunterlagen	7
2.2.2. Fragebogen zur Lebensqualität.....	7
2.2.3. standardisierte Anamnese.....	8
2.2.4. Untersuchung.....	8
2.3. Behandlung.....	8
2.3.1. Operation.....	9
2.3.2. Bestrahlung	10
2.3.3. Chemotherapie.....	13
2.4. statistische Methoden	13
3. Ergebnisse	14
3.1. Spätkomplikationen.....	14
3.1.1. Spätkomplikationen im Genitalbereich	14
3.1.2. Spätkomplikationen der ableitenden Harnwege und der Niere.....	16
3.1.3. Spätkomplikationen im Gastrointestinaltrakt	18
3.1.4. Lymphödeme der Beine	19
3.1.5. Hautveränderungen.....	19
3.1.6. Hormonausfallerscheinungen.....	20
3.2. Auswertung des Fragebogens	22
3.2.1. Fragen zum Befinden	22
3.2.2. Fragen zum Appetit	26
3.2.3. Fragen zur Sexualität	28
3.2.4. Fragen zur Therapieverarbeitung.....	30

3.3.	statistische Vergleiche	33
3.3.1.	Vergleich nach Alter	34
3.3.2.	Vergleich nach Alter zum Diagnosezeitpunkt	35
3.3.3.	Vergleich nach Diagnosezeitpunkt	37
3.3.4.	Vergleich einfach - zweifach Therapie.....	38
3.3.5.	Vergleich Operation – Bestrahlung (einfach Therapie)	39
4.	Diskussion	41
4.1.	Einführung.....	41
4.1.1.	Inzidenz und Prognose der Unterleibskarzinome	41
4.1.2.	Therapiealternativen und Nebenwirkungen.....	43
4.1.3.	Tumornachsorge	48
4.2.	Vergleiche mit der Normalbevölkerung	51
4.2.1.	Harninkontinenz	51
4.2.2.	Stuhlinkontinenz und chronische Diarrhoe	52
4.3.	Diskussion der Ergebnisse.....	54
4.3.1.	Literaturübersicht.....	54
4.3.2.	Vergleich mit eigenen Ergebnissen	56
4.4.	Schlußfolgerung.....	67
4.5.	Ausblick.....	68
5.	Zusammenfassung	69
	Anhang	71
	Literaturverzeichnis.....	76

1. Einleitung

Gerade in den letzten Jahren macht man sich in der Medizin vermehrt Gedanken über die Frage der Lebensqualität während und nach einer Therapie. Vor allem bei der Behandlung von Krebspatienten stellt sich nicht nur die Frage, inwieweit das Leben gerettet werden kann, sondern auch wie die Qualität des verbleibenden Lebens ist. Wie schon 1958 Vasicka in seiner Studie über die Folgen der Bestrahlung bei Patientinnen mit Zervix-Karzinom schrieb: „The good doctor can no longer be content...without the knowledge that his objective is not only to save life, but also to help make the life he saved worth living.“ (33)

Die meisten Spätkomplikationen nach einer Krebstherapie, sei es eine operative Behandlung oder eine Bestrahlung, treten in den ersten 3-5 Jahren auf (10). Deswegen beschränken sich auch die meisten Untersuchungen auf diesen Zeitraum (11, 18, 19, 22, 23, 25, 27, 34). Aber Eifel u.a. fand ein steigendes Komplikationsrisiko für die Langzeitüberlebenden (10).

Normalerweise werden Nachsorgeuntersuchungen nach gynäkologischen Malignomen nur in den ersten fünf Jahren nach Therapie durchgeführt. In der 1. Frauenklinik der LMU München dagegen werden die Frauen lebenslang betreut. Dadurch fallen auch Spätkomplikationen auf, die erst nach 5 oder mehr Jahren auftreten, und chronische Spätfolgen können besser untersucht und soweit möglich behandelt werden.

In unserer Arbeit geht es darum, die Spätkomplikationen aufzudecken, die erst 10 oder mehr Jahre nach Behandlungsende auftreten, und bleibende Schäden zu beschreiben. Wichtig ist uns auch, das Spektrum der vorkommenden Komplikationen zu erkunden und die verschiedenen Behandlungsarten (Operation, Bestrahlung, Operation und Bestrahlung) in ihrer Auswirkung auf die Komplikationsrate zu vergleichen. Des weiteren werden wir untersuchen inwieweit zwischen Alter, Diagnosealter sowie Diagnosezeitpunkt und Komplikationsrate ein Zusammenhang besteht.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der insgesamt 126 Frauen miteinbezogen wurden. Untersucht wurden Spätkomplikationen bei Karzinompatientinnen, die regelmäßig zur Nachsorge in der 1. Frauenklinik der LMU München erschienen. Diese Frauen hatten alle eine erfolgreiche Therapie ihres Genitalmalignoms (Corpus-, Zervix- oder Ovarial-Karzinom) hinter sich.

2. Patientinnen und Methodik

2.1. Patientinnen

126 Patientinnen, die zwischen 1959 und 1988 wegen eines gynäkologischen Malignoms behandelt worden waren, kamen regelmäßig einmal jährlich zur Nachsorgeuntersuchung in die 1. Frauenklinik der LMU München. Frauen, die in den letzten 10 Jahren wegen eines Rezidivs behandelt wurden, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patientinnen, die aus anderen Gründen eine Bestrahlung des kleinen Beckens erhielten, mit Ausnahme einer Patientin, die an Mb. Hodgkin erkrankte. Bei ihr wurden nur die Komplikationen betrachtet, die vor dieser Erkrankung auftraten.

Zu einer speziellen Nachuntersuchung mit Blasenfunktionsdiagnostik, zu der alle Patientinnen eingeladen wurden, erschienen 46 der 126 Patientinnen. Bei 40 wurde ein urologischer Befund erhoben, und bei 39 konnte auch eine urodynamische Untersuchung durchgeführt werden. Den Fragebogen zum Thema Lebensqualität beantworteten 39 Patientinnen.

Das durchschnittliche Alter der Frauen zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung lag bei 67 Jahren, mit einem Bereich zwischen 32 und 85 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnose lag das durchschnittliche Alter bei 44 Jahren, mit einem Bereich zwischen 20 und 74 Jahren. Bei den 46 Patientinnen, die zur speziellen Nachuntersuchung kamen, lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung bei 66 Jahren (Bereich: 48-84 Jahre) und das durchschnittliche Alter zum Diagnosezeitpunkt ebenfalls bei 44 Jahren (Bereich: 27-68 Jahre), siehe hierzu auch Abb. 1 und Abb. 2.

Das Intervall zwischen Therapieende und letzter Nachsorgeuntersuchung betrug mindestens 10 Jahre. Patientinnen, bei denen die Karzinomtherapie kürzer zurücklag, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Durchschnittlich wurden die Frauen über einen Zeitraum von 21 Jahren nachuntersucht, auch die 46 Patientinnen, die zur speziellen Nachuntersuchung kamen (Bereich: 10-43 Jahre bzw. 10-37 Jahre).

Die Tumoren teilten sich folgendermaßen auf die einzelnen Organe auf: 82 der Patientinnen hatten ein Zervix-Karzinom, 33 ein Endometrium-Karzinom und 11 ein Malignom der Ovarien. Histologisch waren 80 der Zervix-Karzinome Plattenepithel-Karzinome und 2 Adeno-Karzinome, bei den Endometrium-Karzinomen gab es 30 Adeno-Karzinome und je ein Plattenepithel-Karzinom, ein Adenosarkom und ein Adenocarcinoid. Die Ovarialmalignome konnten in 6 Cystadeno-Karzinome, 3 endometrioiden Karzinome, ein Klarzelladeno-Karzinom und ein Teratom unterteilt werden.

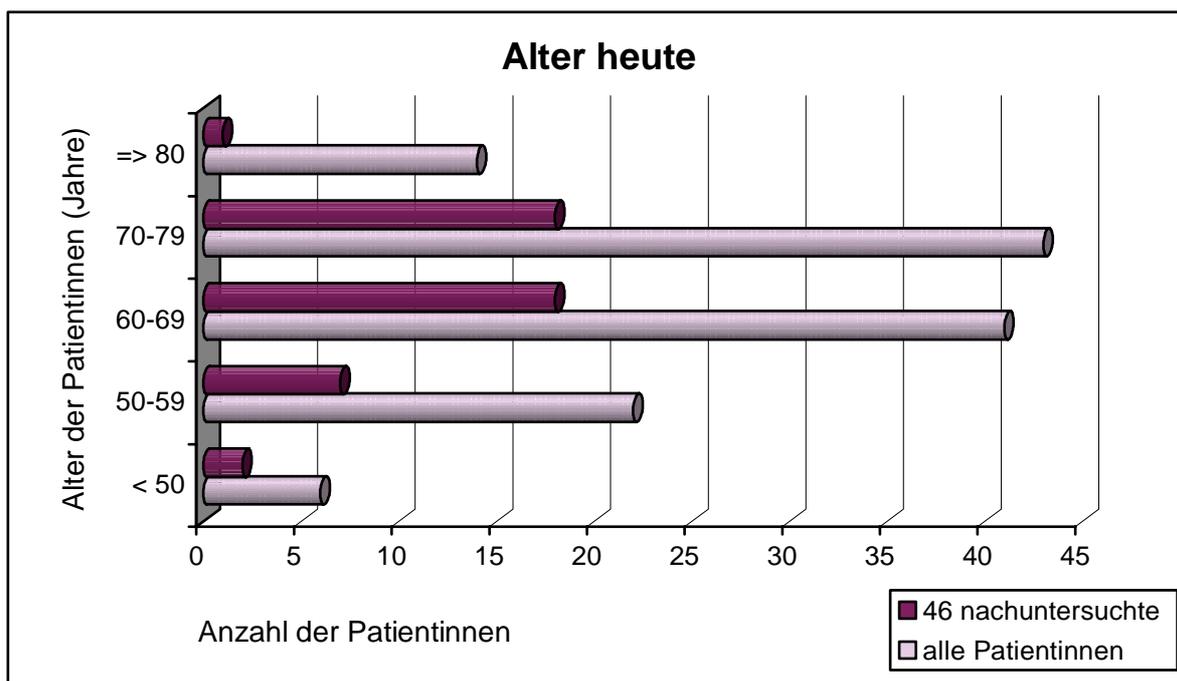


Abb. 1: Alter der Patientinnen heute

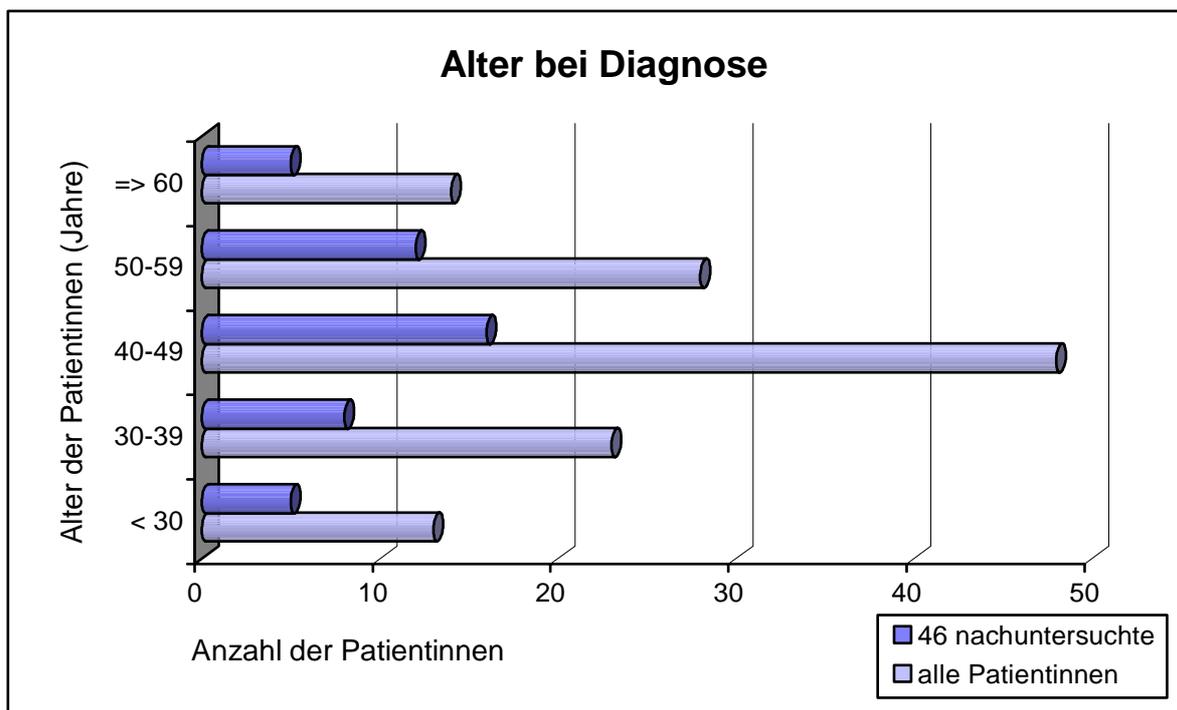


Abb. 2: Alter der Patientinnen bei Diagnose des Malignoms

Zur Einteilung in die FIGO-Stadien muß angemerkt werden, daß in den älteren Krankenunterlagen oft keine Unterscheidung in Untergruppen gemacht wurde, und so die Gesamtzahl pro Stadium höher sein kann als die Summe aus den Untergruppen.

Beim Zervix-Karzinom befanden sich 39 im Stadium I, 35 im Stadium II und 8 im Stadium III. Die Endometrium-Karzinom teilten sich folgendermaßen auf: 24 im Stadium I, 7 im Stadium II und 2 im Stadium III. Bei den Ovarmalignomen befanden sich 6 im Stadium I, 5 im Stadium II und keines im Stadium III (siehe Tab. 1).

Tumorbefall	FIGO-Stadium I			FIGO-Stadium II			FIGO-Stadium III				
	la	lb	lc	I (gesamt)	Ila	Ilb	Ilc	II (gesamt)	IIIa	IIIb	III (gesamt)
Zervix	6	21	-	39	16	19	-	35	0	2	8
Endometrium	8	4	-	24	5	2	-	7	0	1	2
Ovar	2	0	2	6	1	1	3	5	0	0	0

Tab. 1 - Einteilung der Tumoren in die FIGO-Stadien

2.2. Datenerhebung

2.2.1. *Krankenunterlagen*

Bei allen 126 Patientinnen dienten die Krankenunterlagen als Grundlage dieser Studie. Hier fanden wir neben den Angaben zu Tumorart, Histologie und Grading auch die Befunde der jährlichen Nachsorgeuntersuchungen. Bei diesen Untersuchungen wurden Rezidive ausgeschlossen, Komplikationen untersucht und wenn möglich behandelt.

Auf die Therapieschemata, die wir ebenfalls den Krankenunterlagen entnahmen, wird im Kapitel „Behandlung“ näher eingegangen.

2.2.2. *Fragebogen zur Lebensqualität*

Dieser standardisierte Fragebogen wurde uns freundlicherweise von Dr. T. Dimpfl - OA an der 1. Frauenklinik der LMU München, Klinikum Innenstadt - zur Verfügung gestellt, der diesen Fragebogen im Zusammenhang mit einer urodynamischen Untersuchung vor und nach Bestrahlung erstellt hat. Für unsere Bedürfnisse haben wir diesen Fragebogen leicht abgeändert.

Er beinhaltet Fragen zum körperlichen und seelischen Wohlbefinden, zur Leistungsfähigkeit, zur Lebensqualität heute, zum Appetit, zur Verdauung und zur Sexualität. Den Fragebogen bearbeiteten 39 Patientinnen, wobei viele nicht alle Fragen beantworteten.

2.2.3. standardisierte Anamnese

Neben einer allgemein-internistischen und einer gynäkologisch-geburtshilflichen Anamnese, befragten wir die 46 Patientinnen bei der Nachuntersuchung speziell zu urologischen Problemen.

Die Fragen bezogen sich auf Inkontinenzprobleme (Streßinkontinenz, Urgeinkontinenz, Urgency), Schwierigkeiten bei der Miktion (Miktionsfrequenz, Entleerungsmodus, Restharn), Einnässen, urologische Vorerkrankungen und den dadurch verursachten Leidensdruck.

Aber auch nicht-urologische Komplikationen wie z.B. chronische Diarrhoe oder Ko-habitationsbeschwerden wurden sorgfältig dokumentiert.

2.2.4. Untersuchung

Bei der speziellen Nachuntersuchung wurde zuerst die übliche Nachsorgeuntersuchung mit SpekulumEinstellung und bimanueller Palpation durchgeführt.

Wichtig bei der gynäkologischen Untersuchung waren die Längenmessung der Vagina, die Beurteilung der vaginalen Schleimhaut und der vaginale pH-Wert. Wir dokumentierten einen Deszensus des Uterus bzw. des Vaginalstumpfs oder des Blasenbals, sowie Urethro-, Zysto- oder Rektozelen. Des weiteren wurden Sensibilität und Reflexe des Beckenbodens untersucht und eine Sonographie der Urethra durchgeführt.

Die urologische Untersuchung beinhaltete eine Kontrolle der Harnkultur, eine Restharnbestimmung und eine urodynamische Untersuchung mit Uroflow, Profilometrie und Zystometrie. Die spezifische Auswertung, der durch die Urodynamik gewonnenen Daten, erfolgt in der Arbeit meiner Kollegin.

2.3. Behandlung

74 Patientinnen erhielten eine einfach Therapie, 20 wurden operiert und 54 bestrahlt. Die anderen 52 Frauen wurden mit einer kombinierten Therapie aus Operation und Bestrahlung behandelt. Bei den 46 von uns nachuntersuchten Patientinnen zeigt sich folgende Verteilung: 10 Frauen wurden operiert, 16 Frauen wurden bestrahlt und 20 Frauen wurden sowohl operiert als auch bestrahlt.

Die 11 Patientinnen mit Ovarmalignom wurden alle operiert, 10 davon wurden postoperativ bestrahlt und 8 erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Von den Patientinnen mit Endometrium-Karzinom wurden 31 (94%) operiert und 25 prä- oder postoperativ bestrahlt. Patientinnen mit Zervix-Karzinom wurden wesentlich seltener operiert (30 von 82 = 37%), wobei die meisten als FIGO-Stadium I klassifiziert waren. 17 der operierten Patientinnen erhielten postoperativ eine Bestrahlung. Eine adjuvante Chemotherapie wurde weder beim Endometrium- noch beim Zervix-Karzinom durchgeführt.

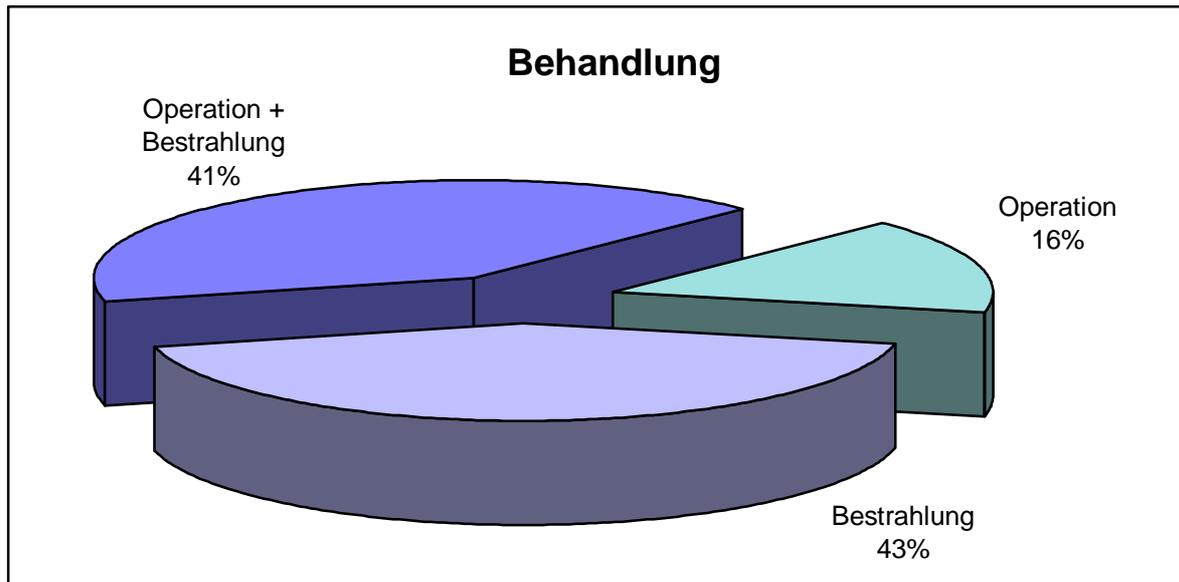


Abb. 3: prozentuale Verteilung der verschiedenen Behandlungsgruppen

2.3.1. Operation

Bei den 20 operativ behandelten Patientinnen wurden 12 Wertheimsche Operation, 6 abdominelle und 2 vaginale Hysterektomien durchgeführt. Bei den Wertheimschen Operationen wurden nur in 4 Fällen beide Adnexen mit entfernt, während bei den abdominellen Hysterektomien die Adnexen immer mit entfernt wurden. Eine der vaginalen Hysterektomien wurde mit einer vorderen und hinteren Plastik kombiniert.

Von den 52 Patientinnen, die sich einer kombinierten Therapie unterzogen, wurden 8 nur intrakavitär bestrahlt, 4 davon präoperativ und die anderen 4 postoperativ.

41 Frauen wurden sowohl intrakavitär als auch perkutan bestrahlt, dafür wurden bei 7 Röntgenstrahlen, bei 8 Photonenstrahlen und bei 26 Gammastrahlen eingesetzt. Diese Behandlung erfolgte immer postoperativ. Lediglich bei 3 Patientinnen wurde keine intrakavitäre Bestrahlung durchgeführt, sie wurden perkutan mit Röntgenstrahlen behandelt. Zwischen der Operation und dem Bestrahlungsbeginn lagen durchschnittlich 20 Tage (Bereich: 3-57 Tage).

Als operative Eingriffe wurden bei der kombinierten Therapie 17 Wertheimsche Operationen, 32 abdominelle Hysterektomien und eine vaginale Hysterektomie durchgeführt. Bei 2 Patientinnen mit Ovarmalignom wurden nur beide Adnexen entfernt.

2.3.2. Bestrahlung

Bei 54 Patientinnen war die Bestrahlung die alleinige Therapie, und bei beinahe allen wurde sowohl eine perkutane Bestrahlung des kleinen Beckens als auch eine intrakavitäre Bestrahlung über die Vagina durchgeführt.

52 Frauen erhielten eine kombinierte Therapie, wobei die Bestrahlung meistens postoperativ als adjuvante Therapie durchgeführt wurde (siehe auch Kapitel „Operation“).

intrakavitäre Bestrahlung

101 Patientinnen wurden mit einer Radiumlangzeit-Bestrahlung behandelt, und bei zwei Patientinnen wurde bereits das heute übliche Afterloadingverfahren benutzt. Bei 54 der Frauen wurden eine primäre Radiotherapie durchgeführt, zusätzlich zur intrakavitären Behandlung erfolgte bei 52 eine perkutane Bestrahlung (bei 22 Patientinnen mit Röntgen-, bei 7 mit Photonen- und bei 23 mit Gammastrahlen). Die anderen 49 Frauen wurden vor oder nach der Bestrahlung operiert.

Bei der primären Bestrahlung lag die durchschnittliche intrakavitäre Gesamtdosis bei 5218 mgeh (im Bereich von 3000 - 6940 mgeh). Diese Dosis wurde meist auf drei Fraktionen verteilt, die jeweils im Abstand von 12-20 Tagen appliziert wurden. Es wurde sowohl intrauterin als auch vor der Portio bestrahlt. Als Radiumträger dienten Stift, Platte und Vaginalrohr. Die Einzeldosen variierten zwischen 1020-2160 mgeh, lediglich in einem Fall, in dem auf die perkutane Bestrahlung verzichtet wurde, lag sie höher (siehe Abb. 4).

Bei der postoperativen Bestrahlung wurde die Dosis auf zwei Fraktionen aufgeteilt. Hierbei lag die durchschnittliche Gesamtdosis bei 2187 mgeh (im Bereich von 1000-4000 mgeh), in den meisten Fällen wurde jedoch eine Gesamtdosis um 2000 mgeh erreicht. Auch hier betrug das Zeitintervall zwischen den beiden Fraktionen ca. 2-3 Wochen. Die Einzeldosen variierten zwischen 480-1600 mgeh. Als Bestrahlungsträger wurden Vaginal- oder Neeffrohr verwendet (siehe Abb. 4).

Eine präoperative Bestrahlung erfolgte lediglich bei 4 Patientinnen. Hier wurde die gesamte Dosis, die zwischen 2800-3000 mgeh lag, in einer einzigen Sitzung appliziert. Eine perkutane Bestrahlung erfolgte nicht. Zwischen Radiotherapie und Operation lagen ca. 2 Wochen.

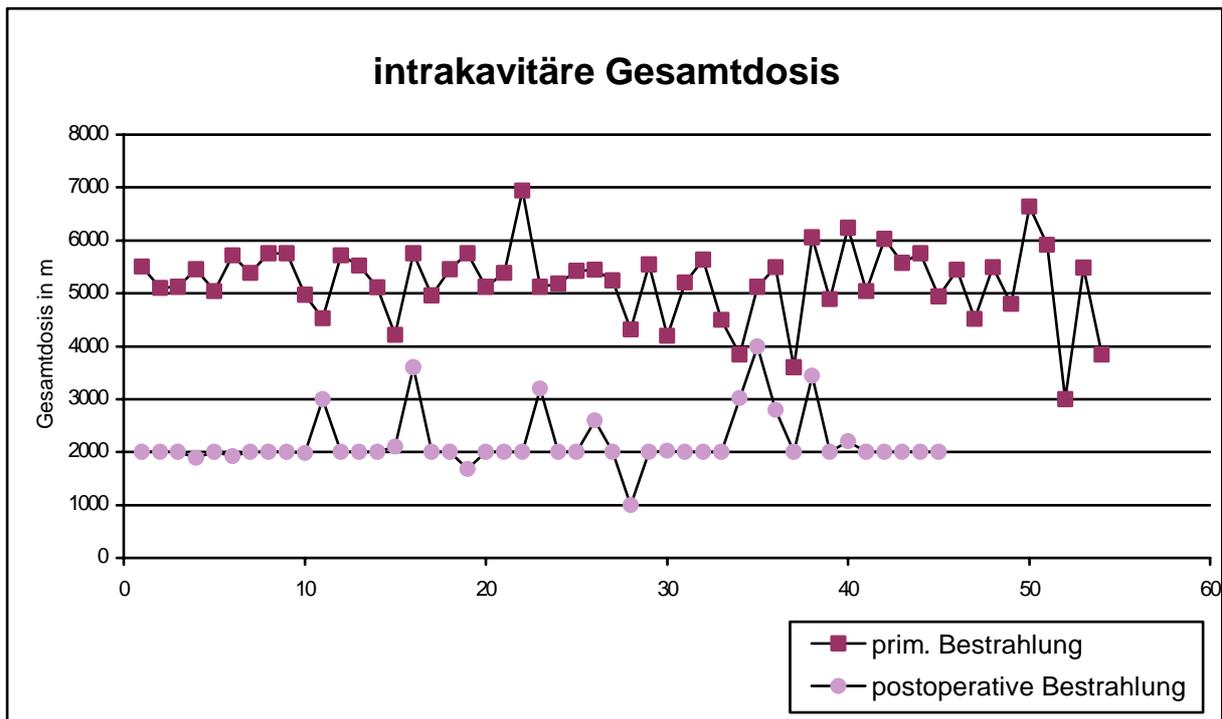


Abb. 4: Verteilung der intrakavitären Gesamtdosis bei primärer Bestrahlung (Viereck) und postoperativer Bestrahlung (Kreis)

Röntgenbestrahlung

Bis Mitte 1970 wurde die perkutane Bestrahlungstherapie mit Röntgenstrahlen durchgeführt, seitdem werden hierfür das Beta- oder Gammatron eingesetzt (siehe Kapitel „Betatron- und Gammatron-Bestrahlung“).

Die Röntgenbestrahlung wurde mit einem Siemens Stabilipan Douglas Gerät durchgeführt. Die Betriebsspannung lag zwischen 190-220 kV.

Insgesamt wurden 31 Patientinnen mit Röntgenstrahlen behandelt, bei 22 wurde eine primäre Radiotherapie durchgeführt, die anderen 9 wurden vorher operiert.

28 der Frauen erhielten neben der perkutanen auch eine intrakavitäre Bestrahlung.

Normalerweise wurde eine Gesamtdosis von 50 Gy erreicht, die in 20 Fraktionen zu je 2,5 Gy aufgeteilt wurde. Bei manchen Patientinnen wurde diese Dosis individuell verändert, so daß sich eine durchschnittliche Gesamtdosis von 54 Gy ergab (mit einem Bereich von 40-110 Gy bei primärer und von 40-80 Gy bei adjuvanter Therapie). Die Einzeldosen lagen zwischen 2,0-5,0 Gy, die in 16-20 Fraktionen appliziert wurden. Lediglich zwei Patientinnen erhielten mehr Fraktionen, die eine 40 und die andere 50.

Es wurde abwechselnd über dorsale und abdominale Stehfelder bestrahlt, und zwar zwei Felder einer Seite pro Tag und bei der nächsten Bestrahlung die beiden Felder der anderen Seite. Die Feldgröße war bei allen Patientinnen auf 10x15 cm festgelegt und der Fokus-Haut-Abstand betrug 40 oder 50 cm. Die gesamte Bestrahlung dauerte ca. 5 Wochen, und es wurden vier Fraktionen pro Woche appliziert.

Beim Therapieschema wurde kein Unterschied zwischen primärer oder adjuvanter Therapie gemacht.

Betatron- und Gammatron-Bestrahlung

Wie bereits oben erwähnt wird die Bestrahlung mit dem Betatron und dem Gammatron erst seit Mitte 1970 durchgeführt.

Die Grenzenergie beim Betatron variierte zwischen 41-43 MeV. Beim Gammatron wurde Kobalt 60 als Nuklid verwendet.

Mit dem Betatron wurden insgesamt 17 und mit dem Gammatron 49 Patientinnen behandelt, wobei 2 Frauen mit beiden Geräten bestrahlt wurden. Der Grund dafür lag nicht in der Therapieplanung, sondern der Ausfall eines der Geräte war die Ursache. Bei 32 Patientinnen wurde eine primäre Radiotherapie durchgeführt und 34 wurden zuvor operiert. Alle Frauen erhielten neben der perkutanen auch eine intrakavitäre Bestrahlung.

Die Gesamtdosis war üblicherweise 40 Gy verteilt auf 16 Fraktionen zu je 2,5 Gy. Nur bei wenigen Patientinnen wurde von diesem Schema abgewichen, so daß die Gesamtdosis zwischen 32,5 - 45 Gy lag. Bei der Einzeldosis gab es keine Veränderung, lediglich die Anzahl der Fraktionen wurde variiert.

Die Bestrahlung dauert ca. 6 Wochen und pro Woche wurden 2-3 Fraktionen appliziert. Es wurde über abdominale und dorsale Stehfelder bestrahlt, wobei bei jeder Fraktion alle Felder bestrahlt wurden. Die Feldbreite variierte zwischen 5-20 cm beim Betatron und 12-20 cm beim Gammatron, die Feldhöhe lag zwischen 8-21 cm. Bei 10 Patientinnen wurden die Felder im Laufe der Bestrahlung verkleinert. Der Fokus-Haut-Abstand beim Betatron betrug 120 cm, beim Gammatron lag er zwischen 70-90 cm, hauptsächlich wurde jedoch ein Abstand von 80 cm eingestellt.

Auch bei der Beta- und Gammatron-Bestrahlung wurde beim Therapieschema kein Unterschied zwischen primärer und adjuvanter Therapie gemacht.

2.3.3. Chemotherapie

Von den 11 Patientinnen mit einem Malignom der Ovarien erhielten 8 Frauen im Anschluß an die Operation und die Bestrahlung eine adjuvante Chemotherapie, die meist in Form einer Cyclophosphamid-Monotherapie durchgeführt wurde.

Bei Patientinnen mit Zervix- oder Endometrium-Karzinom wurde keine Chemotherapie eingesetzt.

2.4. statistische Methoden

Die vorkommenden Spätkomplikationen wurden entweder in absoluten Zahlen oder in ihrem prozentualen Anteil an der betrachteten Gesamtgruppe angegeben.

Die Signifikanzwerte wurden mit dem χ_2 -Test für unverbundene Stichproben errechnet. Hierfür wurden die absoluten Häufigkeiten verwandt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Beim Vergleich bestimmter Spätkomplikationen mit dem Vorkommen eben dieser Komplikation in der Normalbevölkerung wurde das relative Risiko errechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Spätkomplikationen

Zur Beschreibung der Spätkomplikationen teilen wir die Patientinnen in zwei Gruppen ein: Einerseits die 80 Frauen, bei denen uns lediglich die Akten als Informationsquelle zur Verfügung standen (= Gruppe AK), und andererseits die 46 Patientinnen, die zur speziellen Nachuntersuchung kamen (= Gruppe NU), und bei denen wir bei Anamnese und Untersuchung besonders auf Spätkomplikationen achteten.

In der Gruppe AK gab es 22 Patientinnen (28%) ohne Spätkomplikationen, während in der Gruppe NU nur eine Patientin (2,2%) ohne Spätfolgen gefunden wurde. Es muß hierbei aber bedacht werden, daß manche Spätfolgen wie z.B. Streßinkontinenz auch unabhängig von einer Tumorbehandlung im höheren Alter vermehrt auftreten und diese Zahlen genauer untersucht werden müssen. Außerdem sei darauf hingewiesen, daß bei den Frauen der Gruppe NU manche Spätkomplikationen, wie z.B. Deszensus uteri, Zysto- und Rektozele, speziell untersucht wurden. Dadurch wurden diese Komplikationen meist häufiger gefunden als bei der normalen Nachsorgeuntersuchung, wo sie nur dokumentiert wurden, wenn sie der Patientin Probleme bereiteten.

3.1.1. Spätkomplikationen im Genitalbereich

In diesem Bereich ist vor allem die Vagina von Veränderung durch Operation oder Bestrahlung betroffen. Bei der Operation wird, je nach Tumorart und -ausbreitung, ein mehr oder weniger großer Teil der Vagina mit entfernt. Durch die Radiotherapie, vor allem durch die intrakavitäre Bestrahlung, wird das Gewebe verändert, so daß Synechien, eine Schleimhautatrophie und Fibrose entstehen können und daß die Elastizität der Vagina dadurch abnimmt. Es kann dadurch zu Blutungen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr kommen. Diese Symptome werden durch einen Östrogenmangel, der durch Adnexektomie oder Ovarbestrahlung entsteht, noch verstärkt (siehe auch Kapitel „Hormonausfallerscheinungen“). Eine Spätfolge dieser Gewebeveränderung ist eine Schwächung des Beckenbodens mit Deszensus von Uterus oder Vaginalstumpf. Auch Nervenverletzungen bei der Operation können zur Schwächung der Beckenbodenmuskulatur führen. An der Vulva kann es strahlungsbedingt zu atrophischen Veränderungen kommen, die denen der übrigen Haut ähnlich sind. Die Vulva ist aber durch ihre intertriginöse Lage und durch ihren ständigen Kontakt mit Bakterien und reizenden Substanzen wie z.B. Urin besonders anfällig für Strahlenschäden (2, 3, 9, 12).

In der Gruppe AK hatten insgesamt 34 Frauen (43%) Spätkomplikationen im Genitalbereich, davon 26 nur an der Vagina, 2 nur an der Vulva und 6 an beiden Organen. Bei der Gruppe NU lag die Spätkomplikationsrate bei 78% (36 Frauen), hier hatte keine Patientin Veränderungen an der Vulva.

Die häufigste Behandlungsfolge ist eine Verkürzung oder Verklebung der Vagina, von der 23 Patientinnen der Gruppe AK und 29 Patientinnen der Gruppe NU betroffen sind. Bei 16% bzw. 22% der Frauen betrug die Länge der Vagina weniger als 5 cm. Eine verengte Vagina oder ein narbig stenosierter Introitus vaginae traten bei 8-9% der Patientinnen auf. Weitere Folgen waren vaginale Blutungen aufgrund einer vulnerablen Scheidenschleimhaut, ein Deszensus des Uterus oder des Vaginalstumpfes, vaginale Fisteln mit der Blase oder dem Rektum, persistierender, störender Ausfluß und Kohabitationsbeschwerden, die meist durch organische Ursachen oder Schmerzen verursacht wurden (siehe auch Tab. 2).

<i>Komplikation</i>	Gruppe AK		Gruppe NU	
verkürzte, verklebte Vagina (< 8 cm)	23	(29%)	30	(65%)
Länge < 5 cm	13	(16%)	10	(22%)
enge Vagina, stenosierter Introitus	6	(7,5%)	4	(8,7%)
vulnerable Vagina, vaginale Blutungen	6	(7,5%)	2	(4,3%)
Deszensus uteri bzw. Deszensus des Vaginalstumpfes	1	(1,3%)	15	(33%)
vaginale Fistel	1	(1,3%)	1	(2,2%)
Fluor	1	(1,3%)	1	(2,2%)
Kohabitationsbeschwerden	7	(8,8%)	2	(4,3%)

Tab 2: Übersicht über Spätkomplikationen im Genitalbereich

An der Vulva trat bei 2 Patientinnen eine Lichenifizierung der Labien auf, 2 Patientinnen entwickelten ein Erythem, weitere zwei eine Leukoplakie, bei einer Frau kam es zu einer Varikosis der rechten Vulvahälfte und der Vagina und bei einer anderen zur Verklebung der kleinen Labien. Eine der Patientinnen mit Leukoplakie entwickelte nach 20 Jahren ein Plattenepithel-Karzinom der Vulva.

Schwere Komplikationen (Grad 3 nach dem französisch-italienischen Glossar, 6) im Genitalbereich hatten insgesamt 5 Frauen: 2x vaginale Fisteln, 2x schwere Dyspareunie und 1x ein kompletter vaginaler Verschuß.

3.1.2. Spätkomplikationen der ableitenden Harnwege und der Niere

Besonders gefährdet im Harntrakt sind die Harnblase und die Ureteren. Nierenkomplikationen wie z.B. eine Hydronephrose entstehen dann als Folge solcher Komplikationen.

Bei der radikalen Hysterektomie kann es zu einer partiellen Denervierung der Harnblase kommen. Folgen davon können Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, Inkontinenz und Detrusorhypertension sein. Die Restharnbildung begünstigt wiederum die Entstehung von chronisch-rezidivierenden Zystitiden.

Die Bestrahlung kann durch Teleangiektasien in der Blase zu Mikro- oder Makrohämaturie führen. Harninkontinenz kann durch eine Beeinträchtigung des Blasen-/Harnröhrensphinkters entstehen. Außerdem können Dysurie und Pollakisurie eine Folge der Strahlentherapie sein. Sowohl die Operation als auch die Bestrahlung können eine Verminderung der Blasenkapazität bewirken (sog. Schrumpfblase) und dadurch zur Erhöhung der Miktionsfrequenz (Polyurie) führen. Die Schwächung des Beckenbodens, wie im vorigen Kapitel beschrieben, kann die Ausbildung einer Zystozele zur Folge haben.

Wenn die Ureteren intraoperativ verletzt werden können als Folge davon Stenosen und Strikturen entstehen. Auch die Bestrahlung des kleinen Beckens kann durch eine retroperitoneale Fibrose zu Stenosen der Ureter führen. Durch den Harnstau kann es dann sekundär zur schon erwähnten Hydronephrose kommen (2, 5, 9, 27).

Komplikationen an den ableitenden Harnwegen oder der Niere traten in der Gruppe AK bei 25 (31%) und in der Gruppe NU bei 42 Patientinnen (91%) auf.

Am häufigsten wurde eine Harninkontinenz gefunden: bei 19% der Frauen der Gruppe AK und bei 74% der Frauen der Gruppe NU. Zystozelen kamen zu 6,3% (Gruppe AK) bzw. zu 35% (Gruppe NU) vor. Auch rezidivierende Zystitiden (AK: 2,5% und NU: 22%), eine Pollakis- oder Dysurie (AK: 8,8% und NU: 4,3%) sowie eine verminderte Blasenkapazität (NU: 11%) gehören zu den häufigeren Spätfolgen. Selten fanden wir folgende Komplikationen: Strahlenblase*, Teleangiektasien in der Blase, Hämaturie, Blasenentleerungsstörungen, autonome Detrusorkontraktionen, zystovaginale Fisteln, eine Hydronephrose und eine Stenose der Urethra. Bei einer Patientin mit Hydronephrose wurde die betroffene Niere entfernt (siehe auch Tab. 3).

Urologische Komplikationen mit dem Schweregrad 3 lagen insgesamt bei 4 Patientinnen vor: 2x stumme Niere (eine davon mit Nephrektomie), 1x zystovaginale Fistel und 1x Miktions nur durch Katheterismus.

Komplikation	Gruppe AK		Gruppe NU	
Streß- oder Urgeinkontinenz	15	(19%)	34	(74%)
Zystozele	6	(7,5%)	17	(37%)
rezidivierende Zystitiden	2	(2,5%)	10	(22%)
Dysurie, Pollakisurie	7	(8,8%)	2	(4,3%)
Strahlenblase*	3	(3,8%)	1	(2,2%)
Teleangiektasien	1	(1,3%)	1	(2,2%)
Hämaturie (nicht durch Rezidiv)	2	(2,5%)	2	(4,3%)
verminderte Blasenkapazität	-		5	(11%)
Blasenentleerungsstörungen	1	(1,3%)	1	(2,2%)
autonome Detrusorkontraktionen	-		3	(6,5%)
zystovaginale Fisteln	-		1	(2,2%)
Nierenstau, Hydronephrose	3	(3,8%)	1	(2,2%)
Stenose der Urethra	-		1	(2,2%)

Tab. 3: Übersicht über Spätkomplikationen an ableitenden Harnwegen und Niere

* Unter einer Strahlenblase versteht man „die funktionellen und morphologischen Folgen an der Harnblase nach perkutaner oder intrakavitärer Strahlentherapie des kleinen Beckens mit Zellschädigung, Zirkulationsstörungen des Gewebes und Veränderung der muskulären Anteile der Blasenwand“ (26, S. 1596).

Die Inkontinenz läßt sich in Untergruppen Streß-, Urge- und gemischte Inkontinenz einteilen, wobei die gemischte Inkontinenz ein gleichzeitiges Vorkommen von Streß- und Urgeinkontinenz darstellt.

Die Streßinkontinenz ist folgendermaßen definiert: unwillkürlicher Harnverlust, wenn der intravesikale Druck den maximalen urethralen Druck übersteigt. Es kommt nicht zu Detrusoraktivität, Ursache ist eine Insuffizienz von Urethra-Widerstand und Sphinkter. Die Urgeinkontinenz ist ein unwillkürlicher Harnverlust bei starkem Harn-drang (13).

Von den 49 Frauen mit Inkontinenzproblemen litten 33 unter einer reinen Streßinkontinenz. 10 Patientinnen litten unter Urgeinkontinenz und 6 Frauen wiesen eine gemischte Inkontinenz auf. 31 Patientinnen hatten eine Streßinkontinenz 1. Grades, 6 eine 2. Grades und 2 eine 3. Grades. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 31% für die Streßinkontinenz und von 13% für die Urgeinkontinenz. Die Aufteilung nach dem Alter der Patientinnen ist in Tab. 4 dargestellt.

Alter (Jahren)	Streßinkontinenz			Urgeinkontinenz		
	gesamt	AK	NU	gesamt	AK	NU
=> 80	3 (21%)	2	1	1 (7,1%)	1	-
70 - 79	12 (27%)	2	10	9 (20%)	4	5
60 - 69	16 (40%)	4	12	6 (15%)	-	6
50 - 59	7 (32%)	2	5	-	-	-
< 50	1 (17%)	1	-	-	-	-
alle Patientinnen	39 (31%)	11	28	16 (13%)	5	9

Tab 4: Inzidenz von Streß- und Urgeinkontinenz; Aufteilung nach Alter (Prozentangaben bezogen auf alle Patientinnen der entsprechenden Altersgruppe)

Die Daten über Inkontinenz in der Gruppe AK sind anamnestisch erhoben, wobei es keine genau festgelegte Definition von Inkontinenz gab. Die Ergebnisse sind demnach abhängig vom jeweiligen Untersucher und den Angaben der Patientinnen. Bei der Gruppe NU wurde die Anamnese standardisiert. Es wurde speziell nach Streß- und Urgeinkontinenz gefragt, sowie eine Einteilung nach Schweregrad, Frequenz und Menge vorgenommen. Dann erfolgte die Befunderhebung durch eine urodynamische Untersuchung.

3.1.3. Spätkomplikationen im Gastrointestinaltrakt

Im Gastrointestinaltrakt sind hauptsächlich Rektum und Sigma von Behandlungsfolgen betroffen, da sie direkt im Bestrahlungs- bzw. Operationsgebiet liegen. Bei einer kombinierten Therapie mit Operation und Bestrahlung ist das Risiko für Darmkomplikationen erhöht, und bei einfacher Therapie treten Spätfolgen am Rektosigmoid eher nach Radiotherapie als nach einer Operation auf. Es kann zu einer chronischen Proktitis mit Blutungen, chronischer Diarrhoe, abdominellen Krämpfen (Tenesmen), Stuhldrang, Stenosen-, Ulkus- und Fistelbildung kommen. Außerdem kann die Schwächung des Beckenbodens zur Entwicklung einer Rektozele oder zu Stuhlinkontinenz führen. Läsionen des Dünndarms können eine Perforation mit Peritonitis oder einen Ileus bewirken (2, 5, 7, 9, 10, 22, 28).

In der Gruppe AK hatten 19 Patientinnen (24%) Darmkomplikationen, in der Gruppe NU 24 Patientinnen (52%).

Oft berichteten die Frauen von einer chronischen Diarrhoe (Gruppe AK: 8,8% und Gruppe NU: 20%), die intermittierend oder persistierend auftritt. Stuhlinkontinenz und Rektozelen gehören mit einer Prävalenz von 17-28% in der Gruppe NU zu den häufig gefundenen Spätfolgen. Andere Komplikationen traten nur vereinzelt auf. Hierzu gehören Strahlenkolitis mit Rektumulkus, Darmstenosen und -blutungen, Kolonileus und rektovaginale Fisteln. Bei einer Patientin wurde die Darmstenose durch Metastasen verursacht. Diese wurde nicht als Spätkomplikation gewertet (siehe auch Tab. 5).

<i>Komplikation</i>	Gruppe AK		Gruppe NU	
chronische Diarrhoe	7	(8,8%)	9	(20%)
Stuhlinkontinenz	2	(2,5%)	7	(15%)
Rektozele / Rektumprolaps	1	(1,3%)	13	(28%)
Strahlencolitis	2	(2,5%)	1	(2,2%)
Rektumulkus	1	(1,3%)	-	
Darmstenose	4	(5,0%)	1	(2,2%)
Darmblutung	3	(3,8%)	1	(2,2%)
Kolonileus	1	(1,3%)	-	
rektovaginale Fistel	1	(1,3%)	-	

Tab. 5: Übersicht über die Spätkomplikationen des Gastrointestinaltrakts

Zwei Patientinnen erkrankten an einem Kolon-Karzinom: die eine 25 Jahren nach Therapieende an einem Karzinom des Colon ascendens und die andere nach 10 Jahren an einem Sigma-Karzinom. Bei einer Frau mußte wegen eines Kolonileus mit Peritonitis ein Anus praeter angelegt werden. Abdominelle Adhäsionen und Darmstenosen verursachten bei einer weiteren Patientin solche Beschwerden, daß sie mehrmals laparotomiert werden mußte, wobei Sigma und Teile des Dünndarms entfernt wurden. Die Folge davon war ein Kurzdarmsyndrom.

Neben dem Kolonileus und dem Kurzdarmsyndrom waren eine rektovaginale Fistel, eine Operation bei Kolonstenose und ein Darmprolaps bei Narbenhernie weitere Grad 3 Komplikationen; so daß insgesamt 5 Frauen betroffen waren.

3.1.4. Lymphödeme der Beine

Durch eine ausgeprägte Lymphknoten-Dissektion im kleinen Becken kann es zu einem andauernden Lymphstau in den unteren Extremitäten kommen (2, 5).

Ein Lymphödem eines oder beider Beine wurde bei 9 Patientinnen (11%) der Gruppe AK und bei einer Patientin (2,2%) der Gruppe NU beobachtet. Das rechte Bein war insgesamt viermal und das linke Bein siebenmal betroffen.

Bei einer Patientin war das Lymphödem so ausgeprägt, daß es als Grad 3 Komplikation gewertet wurde.

3.1.5. Hautveränderungen

Bei der Laparotomie kann es an der Haut zu Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen kommen. In Folge solch einer gestörten Wundheilung können Narbenbrüche und Narbenhernien auftreten. Manche Patientinnen haben eine Neigung zu überschießender Narbenbildung und es kann bei ihnen zu Keloidbildung kommen.

Durch perkutane Bestrahlung kann sich an den bestrahlten Hautarealen eine chronische Radiodermatitis ausbilden. Diese zeichnet sich durch Verlust der Talg- und Schweißdrüsenfunktion, Epilation, Hyper- oder Depigmentierung, Teleangiektasien, Hyperkeratosen und rezidivierende Ulzera aus. Noch nach Jahren kann es zu progressiver Atrophie und subkutaner Fibrose kommen. Diese Reaktion tritt meist nur bei Einzeldosen über 10 Gy und Gesamtdosen über 40 Gy auf (9, 24, 28)

Bei einer Patientin, die mehrmals bestrahlt wurde, konnte eine Radioderm* in der linken Leiste beobachtet werden.

Grad 3 Komplikationen gab es bei 3 Frauen: Eine Patientin entwickelte eine Narbenhernie mit Darmprolaps, die trotz 8-maliger Hernienoperation nicht behoben werden konnte, eine weitere Patientin mit Narbenbruch mußte zweimal deswegen operiert werden. Bei einer anderen Frau bildete sich 22 Jahre nach der Bestrahlungsbehandlung ein suburethrales Basaliom, das durch eine Teilvulvektomie entfernt wurde.

*Eine Radioderm bzw. Röntgenoderm ist folgendermaßen definiert: „irreversible Spätschädigung der Haut nach Einwirkung ionisierender Strahlung...die Haut ist außerordentlich vulnerabel, weist ein extrem gefäßarmes, derbes Bindegewebe, Hyperpigmentierungen, Hyperkeratosen, eine irreversible Epilation und häufig Teleangiektasien auf.“ (26, S. 1459)

3.1.6. Hormonausfallserscheinungen

Durch operatives Entfernen der Adnexen oder durch Bestrahlung der Ovarien kommt es zu Sterilität und zum Hormonausfall. Bei Frauen in der Prämenopause entsteht so ein vorzeitiges Klimakterium. Das durchschnittliche Alter der Menopause liegt bei 52 Jahren und die Dauer des Klimakteriums erstreckt sich durchschnittlich auf 10 Jahre.

An den Ovarien führen Gesamtbestrahlungsdosen von 4-18 Gy zur Sterilität. Je jünger die Patientin ist, desto größere Dosen werden benötigt. Schon Gesamtdosen größer 1,5 Gy lösen eine vorübergehende Amenorrhoe und Unfruchtbarkeit aus. Jegliche Bestrahlung der Ovarien birgt das Risiko von Mutationen und dadurch resultierenden Fehlbildungen bei zukünftigen Kindern. Eine kurative Bestrahlung des kleinen Beckens bedeutet also immer den Ausfall der Ovarfunktion, außer die Adnexen wurden in einer vorangehenden Operation außerhalb des Bestrahlungsfeldes fixiert.

Die Symptome des vorzeitigen Klimakteriums entsprechen denen des zeitgerechten. Die somatischen Folgen sind Atrophie der Geschlechtsorgane mit Atrophie der Vaginalschleimhaut und Pruritus vulvae, Hypertonie, Arteriosklerose und Osteoporose. Diese kann sich durch Kreuz- oder Rückenschmerzen, sowie durch pathologische Frakturen bemerkbar machen. Zu den vegetativen Symptomen, die durch den Hormonausfall entstehen können, gehören Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Herzklopfen, Schlaflosigkeit und Verminderung der Leistungsfähigkeit. Auch psychisch können Probleme wie depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen und erhöhte Verletzbarkeit vorkommen (9, 24).

Bei Diagnosestellung waren 84 der 128 Patientinnen jünger als 50 Jahre. Von diesen wurden 42 Frauen durch alleinige Radiotherapie behandelt, bei weiteren 23 wurden beide Ovarien operativ entfernt. Von den 19 Patientinnen, bei denen mindestens ein Eierstock belassen wurde, wurden 9 postoperativ bestrahlt, so daß man davon ausgehen kann, daß es bei 74 Frauen zu einem frühzeitigen Verlust der Ovarfunktion kam.

Lediglich bei einer Patientin konnte eine gravierende Osteoporose festgestellt werden. Diese Patientin war bei Diagnosestellung 32 Jahre alt und wurde durch primäre Bestrahlung behandelt. Die Beschwerden durch Osteoporose begannen 6 Jahre nach der Tumorbehandlung. Aber 45 der Frauen hatten Probleme durch eine Schleimhautatrophie der Vagina.

3.2. Auswertung des Fragebogens

39 Patientinnen beantworteten den Fragebogen, den sie bei der Nachuntersuchung erhielten, und entweder sofort in der Klinik oder später zu Hause ausfüllen konnten. Nicht jede Patientin beantwortete alle Fragen, gerade die Fragen zu Sexualität ließen viele Frauen aus (Fragebogen siehe Anhang 1).

3.2.1. *Fragen zum Befinden*

Ihr körperliches Befinden stufte die meisten Patientinnen als mittelmäßig bis gut ein, 5 Frauen sogar als sehr gut (s. Abb. 5).

3 Patientinnen, die ihr körperliches Befinden als gut beurteilten, gaben jedoch an, häufig unter Schmerzen zu leiden. Und auch die Frauen, die ihr Befinden als sehr gut bezeichneten, litten ebenfalls unter Spät komplikationen wie verklebter Vagina, vaginalen Blutungen, Harninkontinenz, rezidivierenden Zystitiden, Hämaturie, Diarrhoe und Rektozele.

Die Hälfte der Patientinnen bewerteten ihr seelisches Befinden mit gut, 7 sogar mit sehr gut, aber auch 4 mit schlecht (siehe Abb. 5).

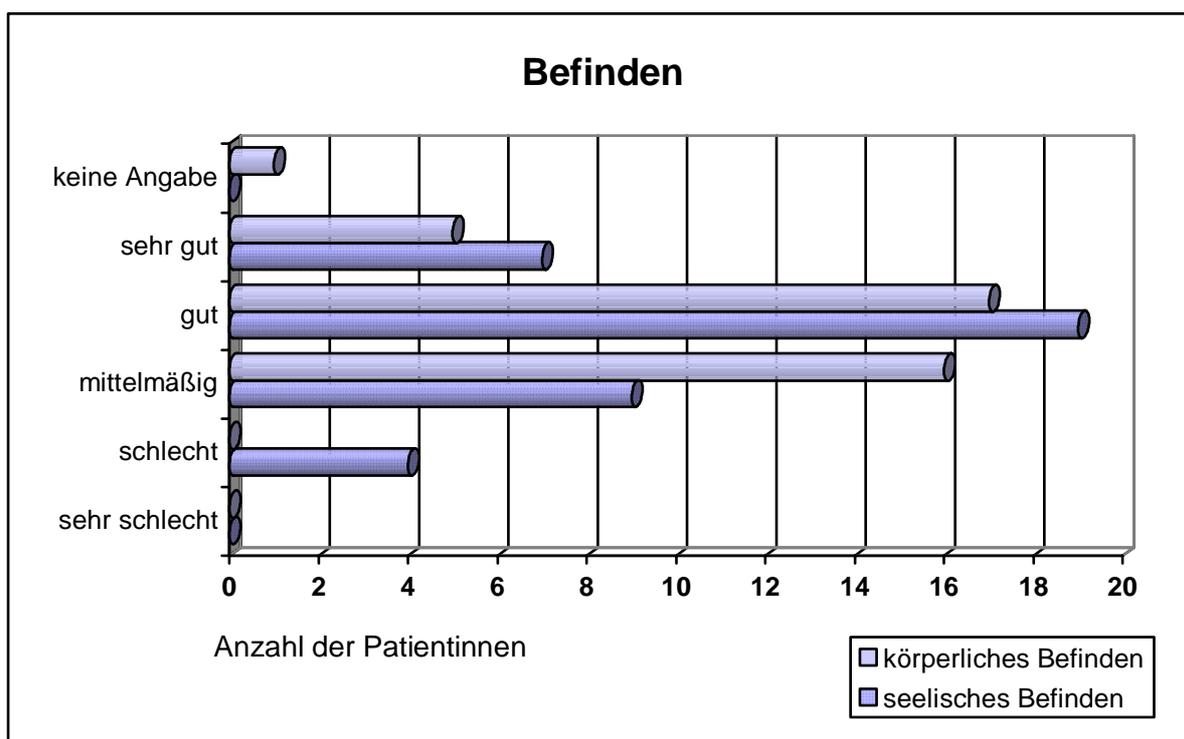


Abb. 5: Fragebogen: seelisches und körperliches Befinden

Bei den Patientinnen mit sehr gutem seelischem Befinden fanden sich durchaus auch unangenehme Spät komplikationen wie z.B. rezidivierende Zystitiden, Harn- und Stuhlinkontinenz, strahlenveränderter Haut, Narbenbruch und Narbenfistel, sowie Deszensus des Uterus oder des Vaginalstumpfes. Dementsprechend schwankte das körperliche Befinden bei diesen Frauen auch zwischen sehr gut bis mittelmäßig, einige litten auch häufig unter Schmerzen. Die Frauen, die ihr seelisches Befinden als schlecht einstufen, bewerten auch ihr körperliches Befinden nur als mittelmäßig. Außerdem waren es durchwegs ältere Patientinnen (70-80 Jahre). Von den Spät komplikationen unterschieden sie sich nicht wesentlich von den Frauen, die ihr seelisches Befinden mit sehr gut einstufen.

Die meisten Frauen gaben an, selten oder nie Schmerzen zu haben, und über die Hälfte nahm keine Schmerzmedikamente. 9 Patientinnen jedoch litten oft bis meistens unter Schmerzen und nahmen dementsprechend häufiger Schmerzmittel ein (siehe auch Abb. 6).

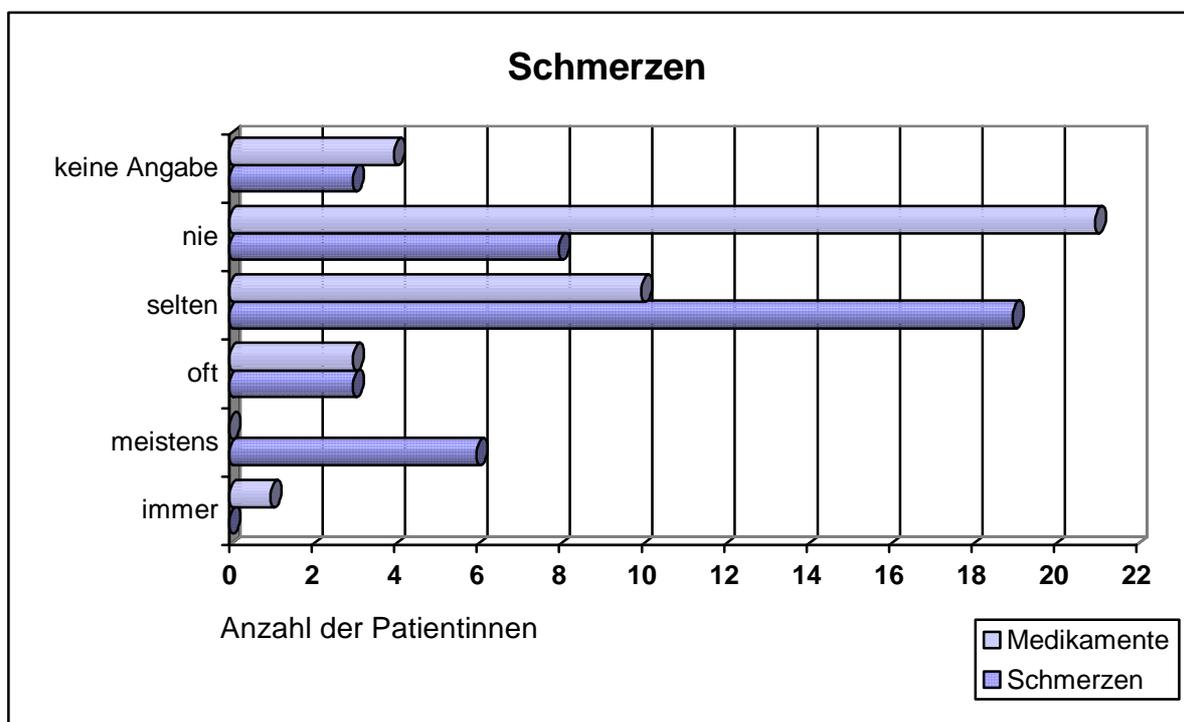


Abb. 6: Fragebogen: Schmerzen und Schmerzmedikation

Zur Schmerzlokalisierung wurden folgende Angaben gemacht: 4 Frauen hatten Kopfschmerzen, eine Patientin litt unter Sodbrennen und chronischer Refluxösophagitis, 2 Frauen hatten rheumatisch bedingte Schmerzen, 5 Patientinnen klagten über Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule, eine auch im Bereich der Halswirbelsäule, 2 Frauen hatten Hüftschmerzen und eine Schmerzen in den Beinen, 5 Patientinnen gaben Bauchschmerzen an und eine Frau Nierenschmerzen. Angaben zur Schmerzlokalisierung wurden nur von den Frauen gemacht, die oft oder meistens unter Schmerzen litten. Mehrfachnennungen waren möglich.

Die Spätkomplikationen unter denen die Frauen litten, die häufig Schmerzen hatten, waren vielfältig: Harn- und Stuhlinkontinenz, Diarrhoe, Darmblutung, Deszensus des Uterus, Zystozele und radiogene Zystitis, sowie Lymphödeme. Bei zwei Patientinnen konnte ein Zusammenhang zwischen den Schmerzen und den Behandlungsfolgen hergestellt werden: so klagte eine Frau mit Lymphödem in beiden Beinen über häufige Schmerzen in den Beinen, und eine andere Frau, die Darmblutungen und Durchfälle hatte, gab an, meistens unter Bauchschmerzen zu leiden.

Über die Hälfte der Patientinnen stufte ihr Leistungsvermögen als mittelmäßig ein, mehr als ein Viertel sogar als gut oder sehr gut. Lediglich 3 Patientinnen hielten ihr Leistungsvermögen für schlecht (s. Abb. 7).

Die meisten Frauen beurteilten ihren Schlaf als mittelmäßig bis gut, einige sogar als sehr gut. Nur wenige stufen ihren Schlaf als schlecht oder sehr schlecht ein (s. Abb. 7).

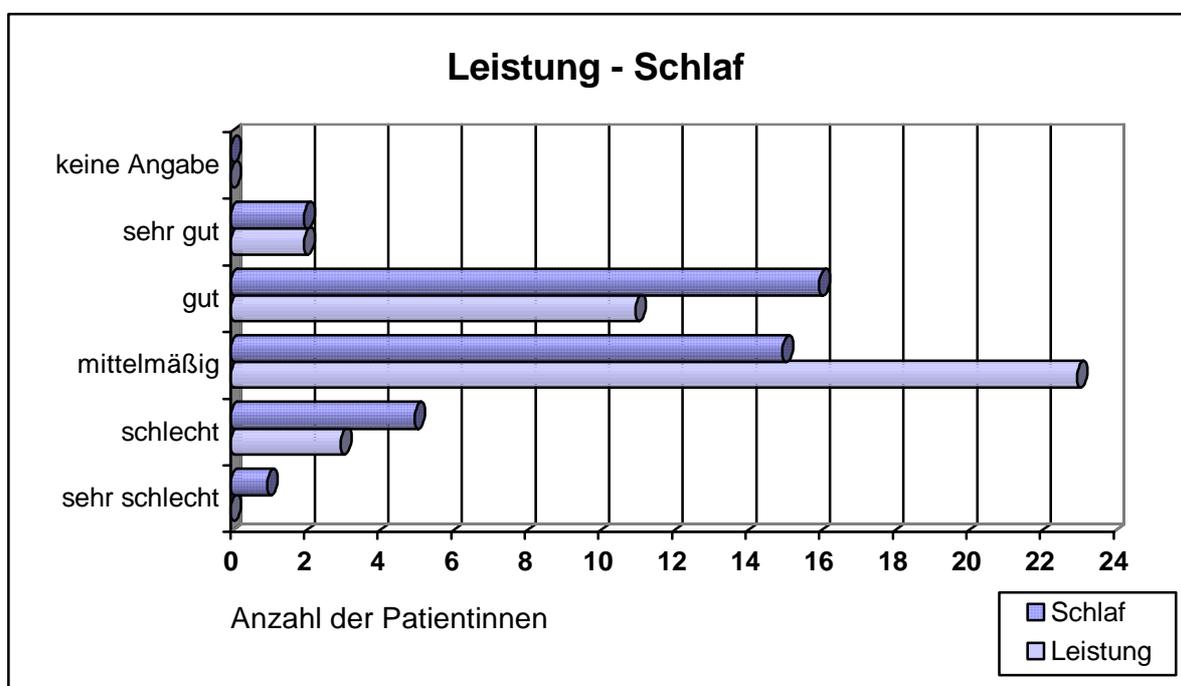


Abb. 7: Fragebogen: Leistung und Schlaf

Die beiden Frauen, die ihre Leistungsfähigkeit mit „sehr gut“ bewerteten, stufen auch ihr seelisches und körperliches Befinden als sehr gut ein. Patientinnen mit schlechtem Leistungsvermögen bewerteten das körperliche Befinden nur mit mittelmäßig. Eine dieser Frauen hatte mit einer Rektumstenose und einem beidseitigen Nierenstau gravierende Behandlungsfolgen, die anderen unterschieden sich bei den Spätkomplikationen nicht von den Frauen mit gutem Leistungsvermögen.

Bei den Frauen, die über einen schlecht oder sehr schlechten Schlaf klagten, litt nur die Hälfte unter deutlicher Müdigkeit und Erschöpfung, die Leistungsfähigkeit war

unterschiedlich. Die Patientin mit sehr schlechtem Schlaf hatte die meiste Zeit Schmerzen. Das körperliche Befinden war bei allen mittelmäßig.

Über eine leichte Müdigkeit klagten 17 der Frauen, während 10 keine Probleme damit hatten. 6 Frauen zeigten eine deutliche oder sogar starke Erschöpfung, genauso viele machten keine Angaben (s. Abb. 8).

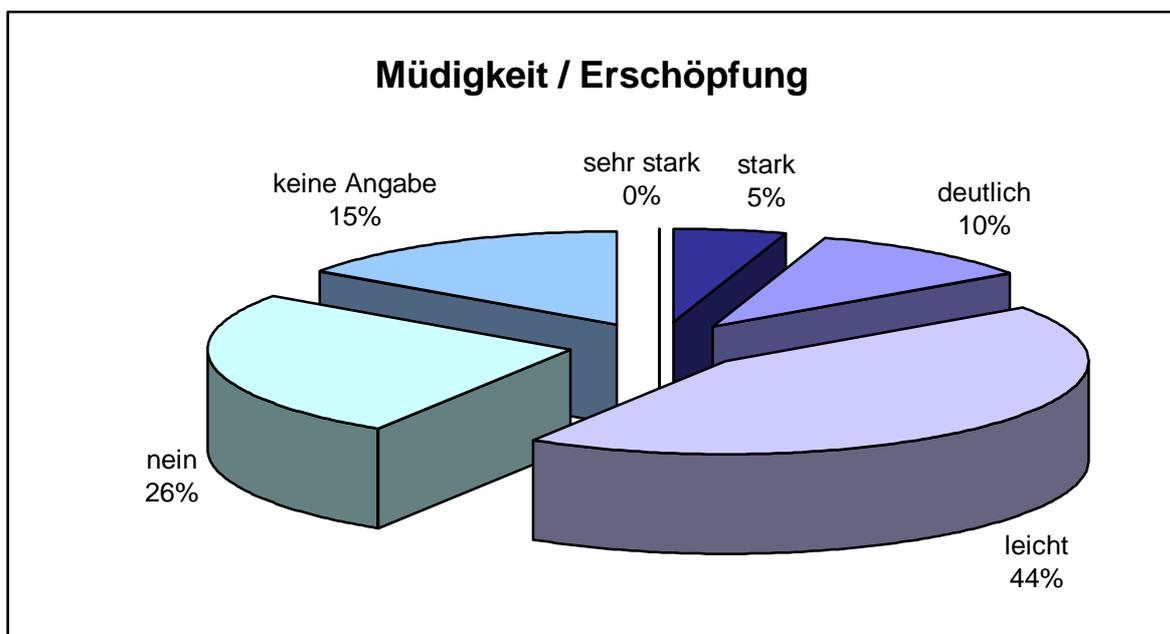


Abb. 8: Fragebogen: Müdigkeit / Erschöpfung

Frauen, die nicht unter Müdigkeit oder Erschöpfung litten, hatten bis auf 2 Ausnahmen alle einen guten bis sehr guten Schlaf. Patientinnen mit deutlichen Erschöpfungserscheinungen waren auch in ihrem Leistungsvermögen eingeschränkt, ihre Angaben zum Schlaf waren aber unterschiedlich. Bei den Frauen, die über eine starke Müdigkeit klagten, waren sowohl Schlaf, als auch die Leistungsfähigkeit schlecht. Ihr seelisches Befinden war mittelmäßig bis schlecht. Wesentliche Unterschiede bei den Spätfolgen wurden nicht festgestellt.

3.2.2. Fragen zum Appetit

Bei der Frage zum Appetit gaben 60% an, einen guten Appetit zu haben, weitere 8% sogar einen sehr guten (s. Abb. 9).

Bei den Frauen mit sehr gutem Appetit war auch das seelische Befinden gut bis sehr gut, während bei den Patientinnen mit mittelmäßigem Appetit das seelische Befinden auch nur mittelmäßig war. Die beiden Frauen, die über häufige Bauchschmerzen klagten, hatte beide einen nur mittelmäßigen Appetit.

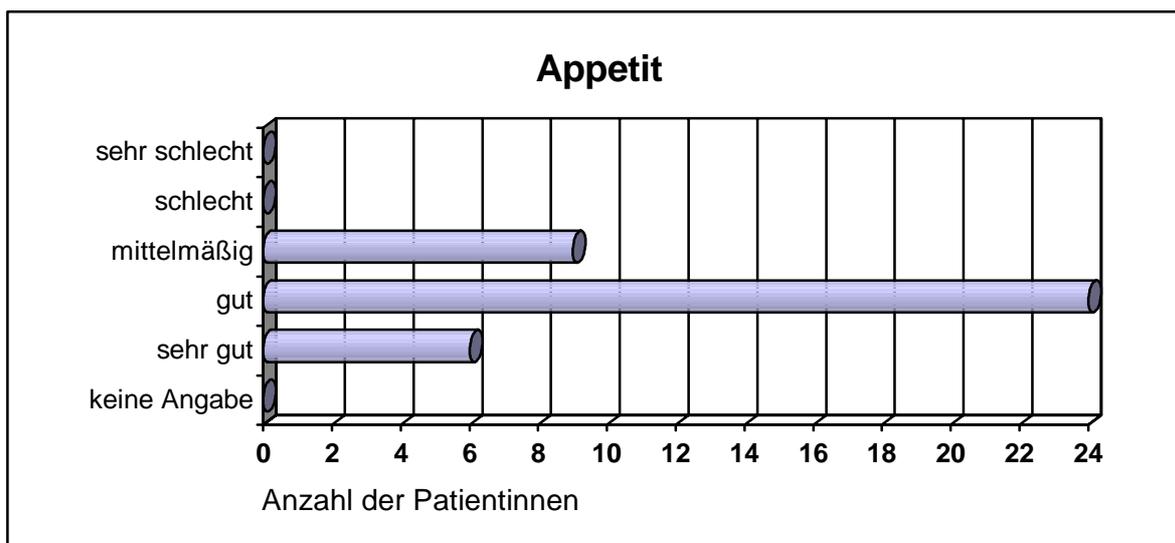


Abb. 9: Fragebogen: Appetit

Bei 3 Viertel der befragten Frauen änderte sich das Gewicht in den letzten 6 Monaten nicht. 3 Patientinnen nahmen zu und genauso viele ab. Der Gewichtsverlust lag zwischen 2-9 kg (durchschnittlich: 5 kg) und die Gewichtszunahmen lagen zwischen 3-5 kg (s. Abb. 10).

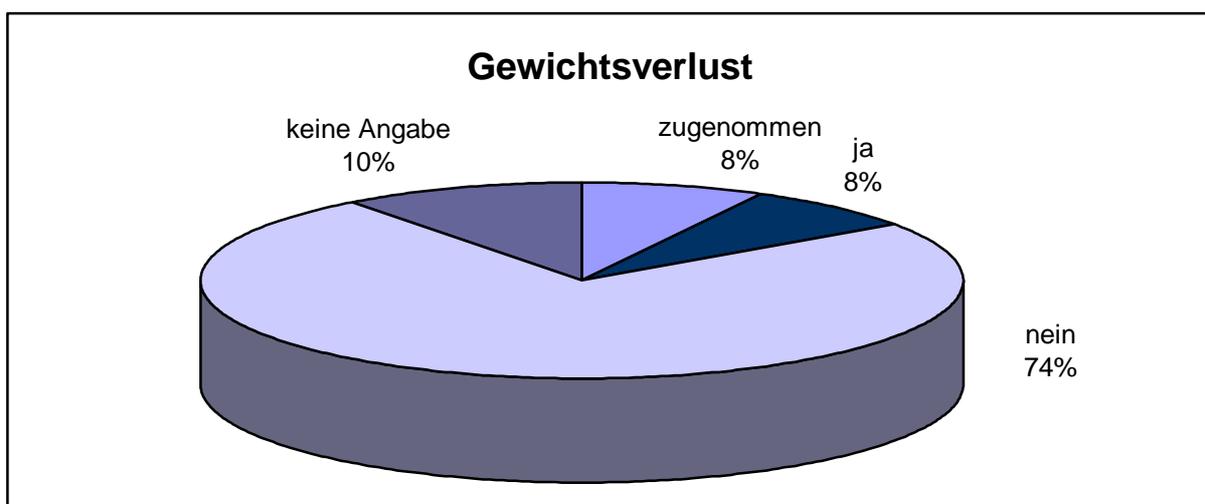


Abb. 10: Fragebogen: Gewichtsverlust

Die Frauen, die in den letzten 6 Monaten an Gewicht zugenommen haben, haben alle einen guten Appetit, keine leidet unter Übelkeit oder Erbrechen, aber eine hat

einen leichten Durchfall. Bei den Patientinnen mit Gewichtsverlust leidet ein Frau unter Übelkeit, Erbrechen und Darmschmerzen und zwei haben leichten Durchfall. Der Appetit ist bei dieser Gruppe nur mittelmäßig.

Nur wenige Frauen klagten über Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, beinahe drei Viertel hatten keinerlei derartige Beschwerden. 2 Patientinnen leiden stark unter Übelkeit und Erbrechen, 2 deutlich unter Durchfall (s. Abb. 11).

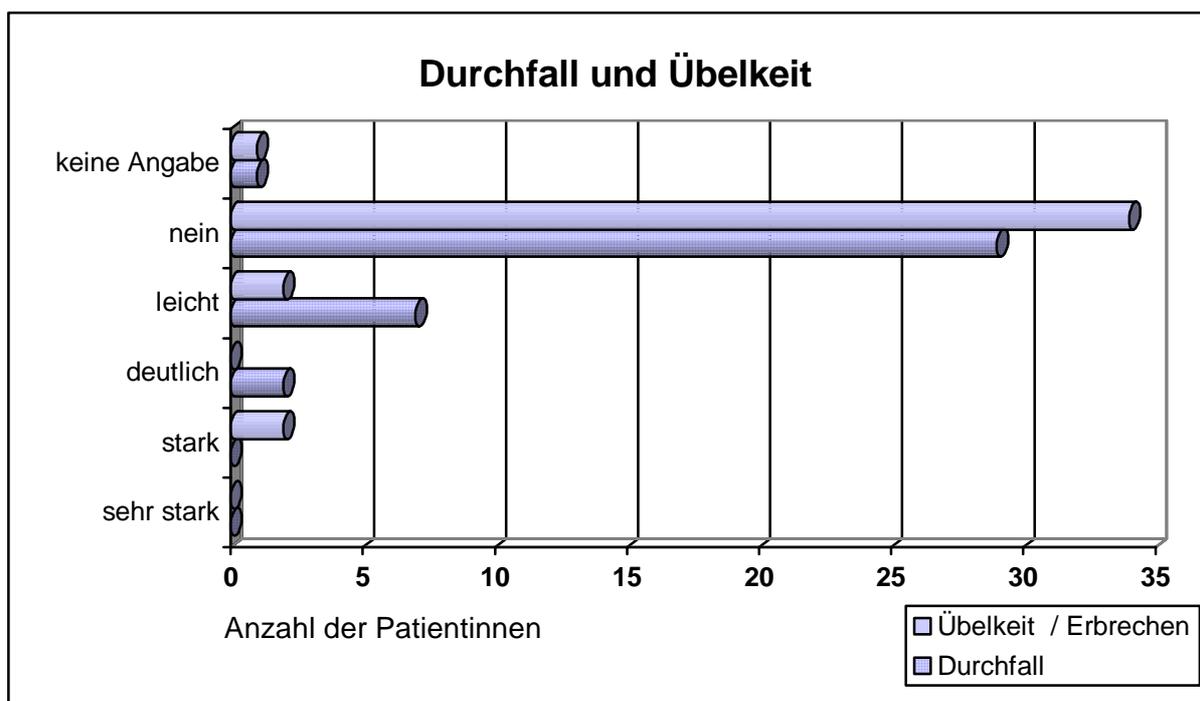


Abb. 11: Fragebogen: Übelkeit / Erbrechen und Durchfall

Die Frauen, die unter starker Übelkeit litten, hatten beide Bauchschmerzen, ihren Appetit und ihr seelischen Befinden beurteilten sie mit mittelmäßig. Die eine hatte in den letzten 6 Monaten nicht abgenommen, die andere beantwortete die Frage nach dem Gewicht nicht. Auch die Patientinnen mit deutlichem Durchfall haben in den letzten 6 Monaten nicht an Gewicht verloren, ihr seelisches Befinden werteten sie als gut, ihr körperliches Befinden aber nur als mittelmäßig. Sie klagten nicht über Schmerzen.

3.2.3. Fragen zu Sexualität

Die Fragen zur Sexualität wurden von 7 Frauen überhaupt nicht und von ca. der Hälfte nur zum Teil beantwortet.

Am Häufigsten wurde die Frage nach Verlangen nach körperlicher Nähe beantwortet. 40% hatten kein Verlangen und weitere 30% nur ein leichtes Verlangen nach körperlicher Nähe. Drei Viertel der Patientinnen hatten keine Lust auf Geschlechtsverkehr (GV). 4 Frauen gaben an, leichte bis starke Schmerzen beim Verkehr zu haben und 5 Frauen fürchteten sich vor Schmerzen beim Verkehr. Genauso viele hatten Angst vor dem Geschlechtsverkehr, vor einem sexuellen Versagen fürchtete sich keine der Patientinnen (s. Abb. 12).

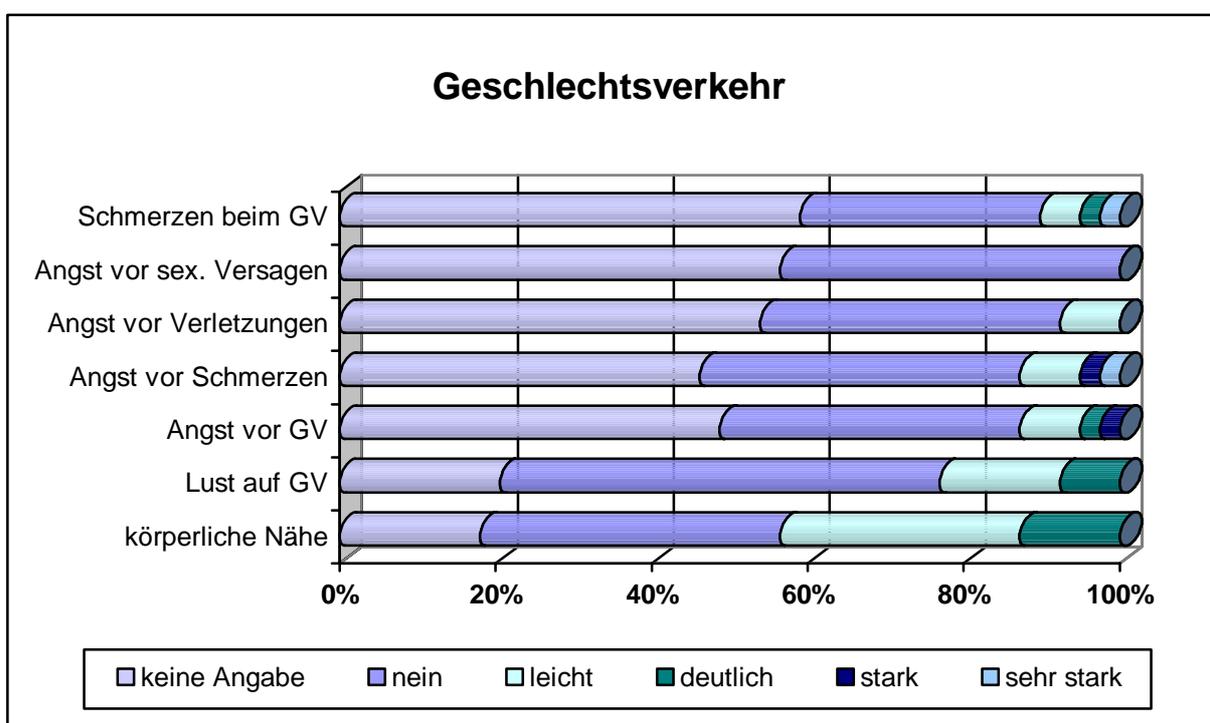


Abb. 12: Fragebogen: körperliche Nähe und Geschlechtsverkehr

Bei der Frage nach dem Verlangen nach körperlicher Nähe, gab es bei den einzelnen Gruppen keinen Unterschied in der Altersverteilung. Die Patientinnen, die eine deutliche Lust auf Geschlechtsverkehr verspürt, waren eher jünger (52 – 65 Jahre) und hatte keine Angst vor Schmerzen oder Verletzungen beim Verkehr. Die beiden Frauen, die deutliche bzw. starke Angst vor dem Geschlechtsverkehr angaben, waren über 70 Jahre und hatten vor allem vor Schmerzen und Verletzungen Angst, beide gaben auch an, Schmerzen beim Verkehr zu haben. Von den Behandlungsfolgen unterschieden sie sich nicht von den Frauen, die eine deutliche Lust auf Geschlechtsverkehr verspürten. Die Patientinnen, die Angst vor Schmerzen hatten, gaben auch an, starke Schmerzen beim Verkehr zu haben. Ihr Alter lag über 75 Jahre und bei den Spätkomplikationen waren keine Unterschiede

feststellbar. Bei denen Frauen mit Angst vor Verletzungen hatte eine Schmerzen beim Verkehr und eine andere litt unter vaginalen Blutungen (auch unabhängig vom Geschlechtsverkehr). Das Alter war uneinheitlich. Leider konnten aufgrund mangelnder Angaben keine Zusammenhänge zwischen Familienstand und Sexualität hergestellt werden.

Über die Regelmäßigkeit von Geschlechtsverkehr machten nahezu die Hälfte der Patientinnen keine Angaben, etwas mehr als ein Viertel gaben an, nie Geschlechtsverkehr zu haben. 10% haben einmal im Monat und weitere 10% einmal in der Woche Verkehr, nur 3% haben öfters Geschlechtsverkehr (s. Abb. 13).

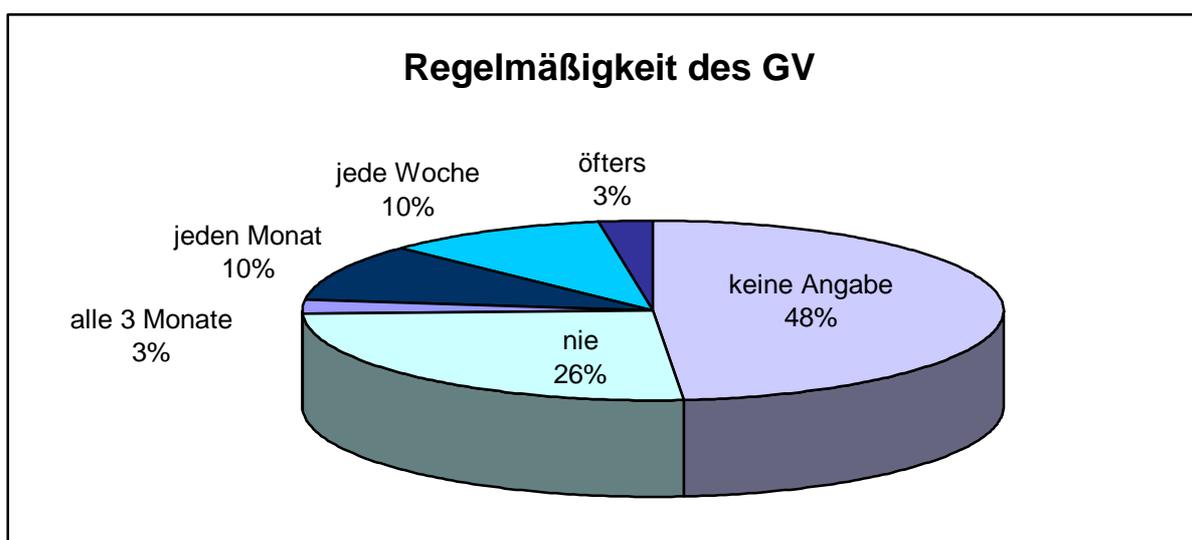


Abb. 13: Fragebogen: Regelmäßigkeit des GV

Die Frauen, die jede Woche oder öfters Geschlechtsverkehr hatten, waren eher jüngere Patientinnen (Alter: 55-65 Jahre), nur eine hatte leichte Angst vor dem Verkehr und alle verspürten Lust auf den Geschlechtsverkehr. Bei den Spätkomplikationen unterschieden sie sich aber nicht. Ihr seelisches und körperliches Befinden beurteilten sie als gut bis sehr gut. Bei den Patientinnen, die nie Verkehr hatten, war das Alter gemischt, und keine der Frauen hatte Lust auf Geschlechtsverkehr.

Nahezu drei Viertel der Frauen beantworteten die Frage nach der Zufriedenheit nicht. Von den Patientinnen, die die Frage beantworteten, waren fast alle zufrieden oder sogar sehr zufrieden mit ihrem Sexualleben. Lediglich ein der Frauen war unzufrieden (s. Abb. 14).

Die meisten Patientinnen, die mit ihrem Sexualleben zufrieden waren, hatten regelmäßig Geschlechtsverkehr. Das Alter war unterschiedlich und die Behandlungsfolgen vielfältig. Die Frau, die unzufrieden war, litt unter starken Schmerzen beim Verkehr.

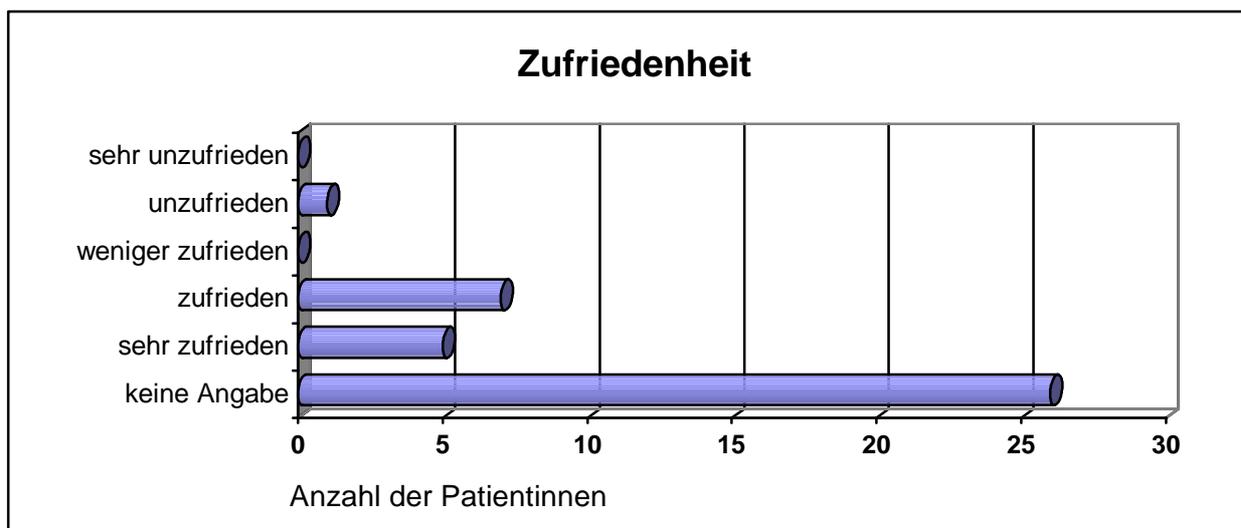


Abb. 14: Fragebogen: Zufriedenheit mit dem Sexualleben

3.2.4. Fragen zur Therapieverarbeitung

Eine leichte seelische Belastung durch die Therapie empfanden 9 Frauen, eine leichte körperliche Belastung dagegen nur 7. Bei 6 der Patientinnen lag eine deutliche seelische und körperliche Belastung vor. Eine starke bis sehr starke seelische oder körperliche Belastung gaben 4 bzw. 5 Patientinnen an. Mehr als ein Viertel der Frauen beantworteten diese Fragen nicht (s. Abb. 15).

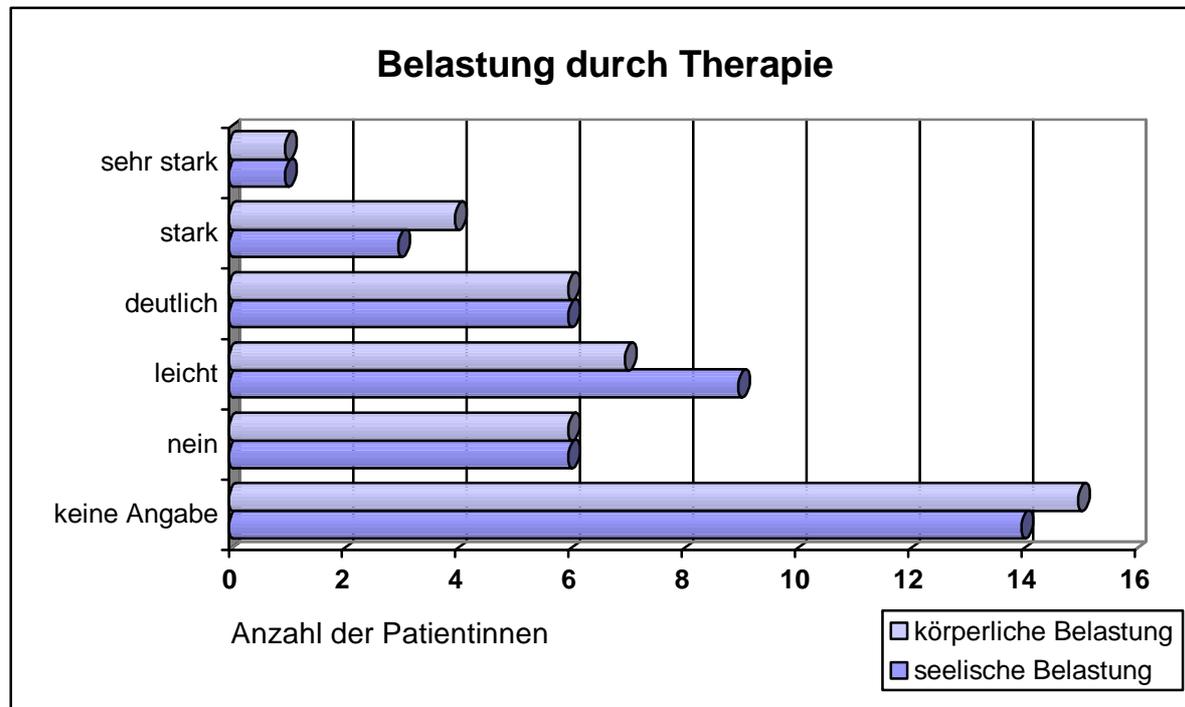


Abb. 15: Fragebogen: seelische und körperliche Belastung durch die Therapie

Die Frauen, die die Therapie als körperlich stark oder sehr stark belastend empfanden, stuften auch die seelische Belastung als stark ein. Ihr seelisches und körperliches Befinden heute bewerteten sie unterschiedlich. Sie waren alle älter als 70

Jahre, aber ihr Alter zum Diagnosezeitpunkt lag im Durchschnitt. Auch bei den Therapieschemata und Behandlungsfolgen unterschieden sie sich nicht von den übrigen. Frauen, die die Therapie nicht als körperliche Belastung empfanden, verspürten auch keine seelische Belastung durch die Therapie. Ihr Alter jetzt und zum Diagnosezeitpunkt lag im Durchschnitt. Ihr Befinden heute bewerteten die Patientinnen unterschiedlich von sehr gut bis schlecht.

Die Patientinnen, die durch die Therapie seelisch stark belastet wurden, waren die gleichen, die auch eine starke körperliche Belastung empfunden haben. Ebenso verhielt es sich bei den Frauen, die keine seelische Belastung verspürten.

Über ihre Angst nach der Therapie machten nahezu 40% der Frauen keine Angaben. Die Angst wurde in dieser Frage nicht näher definiert, so daß es den Frauen überlassen war, sie z. B. als Angst vor einem Rezidiv oder als Angst vor Behandlungsfolgen zu interpretieren. Ein Fünftel gaben an keine Angst zu haben, ein weiteres Viertel empfanden eine leichte Angst. Nur 6% der Patientinnen hatten starke oder sehr starke Ängste (s. Abb. 16).

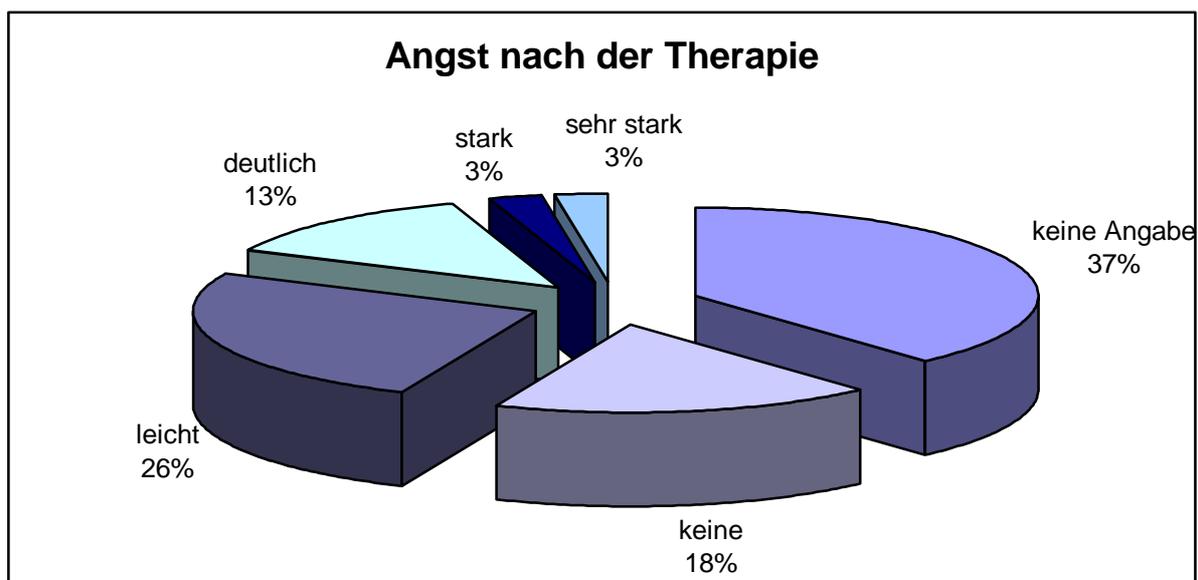


Abb. 16: Fragebogen: Angst nach der Therapie

Frauen, die keine Angst hatten, empfanden keine, eine leichte oder deutliche seelische und körperliche Belastung durch die Therapie. Ihr Alter lag im Durchschnitt und bei den Behandlungsfolgen unterschieden sie sich nicht von den anderen. Patientinnen mit deutlicher bis sehr starker Angst, empfanden durchwegs die Therapie sowohl seelisch als auch körperlich als stark belastend. Ihr Alter lag über 70 Jahre, und sie litten nicht mehr als andere unter Spät komplikationen.

Mehr als die Hälfte der befragten Frauen stufen ihre heutige Lebensqualität als gut bis sehr gut ein. 18% hielten sie für mittelmäßig und zwei der Frauen für schlecht. Beinahe ein Viertel beantwortete diese Frage nicht (s. Abb. 17).

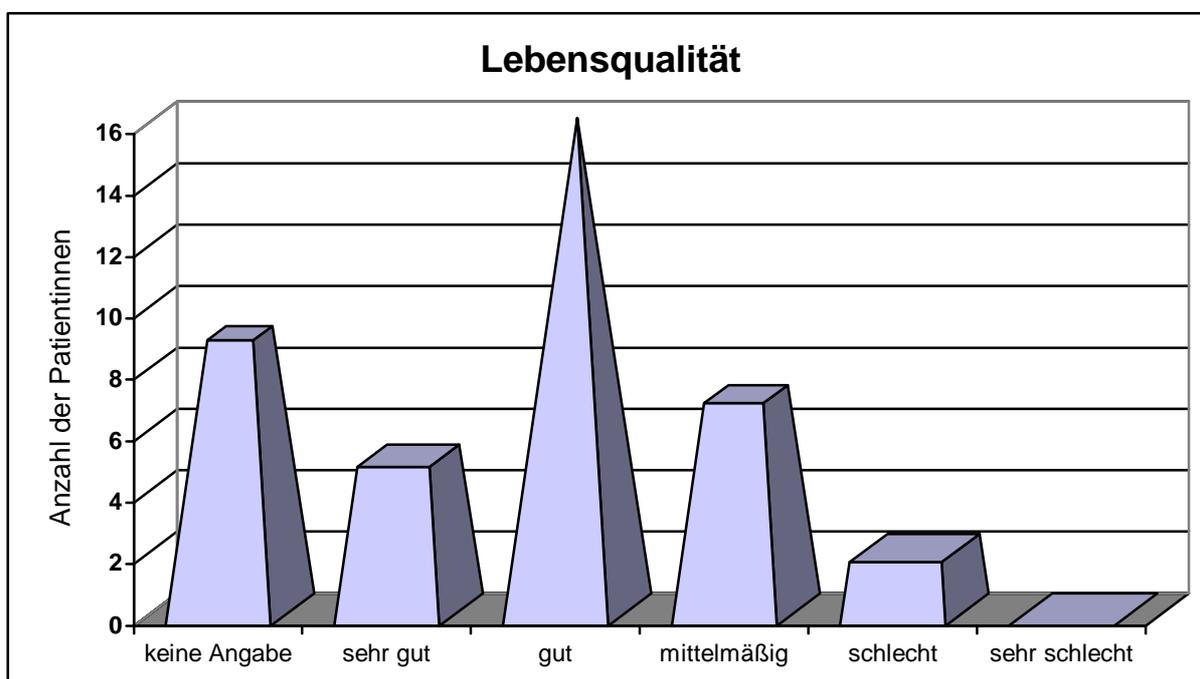


Abb. 17: Fragebogen: Lebensqualität heute

Die Patientinnen, die ihre heutige Lebensqualität mit sehr gut beurteilten, stufen auch seelisches und körperliches Befinden mit gut bis sehr gut ein. Ihr Alter war unterschiedlich und eine der Frauen litt sogar häufig unter Schmerzen. Die anderen hatten keine Schmerzen. Die Frauen mit mittelmäßiger oder sogar schlechter Lebensqualität, bewerteten auch ihr Befinden nur mit mittelmäßig. Hier litten zwei Frauen häufig unter Schmerzen, die anderen gar nicht oder nur selten.

Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte eine genaue statistische Auswertung nicht durchgeführt werden.

3.3. statistische Vergleiche

Zum statistischen Vergleich wurden die Komplikationen in nachstehende Kategorien unterteilt: Harninkontinenz, Zystozelen, andere Blasenprobleme, Stuhlinkontinenz / chronische Diarrhoe, andere Darmkomplikationen, verkürzte Vagina, andere vaginale Komplikationen und Lymphödeme. Die Gruppe andere Blasenkomplikationen beinhaltet rezidivierende Zystitiden, Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Strahlenblase, Teleangiektasien in der Blase, verminderte Blasenkapazität, Blasenentleerungsstörungen, autonome Detrusorkontraktionen, Blasenfisteln, Hydronephrosen und Stenosen der Urethra. Die Gruppe andere Darmkomplikationen setzt sich aus Rektozelen, Rektumprolaps, Colitis, Darmulcera, Darmstenosen, Darmblutungen, Ileus und Rektumfisteln zusammen. Die anderen vaginalen Komplikationen bestehen aus Kohabitationsbeschwerden, vaginalen Fisteln, Deszensus uteri bzw. Deszensus des Vaginalstumpfes, Fluor, vaginalen Blutungen und enger, stenosierter Vagina.

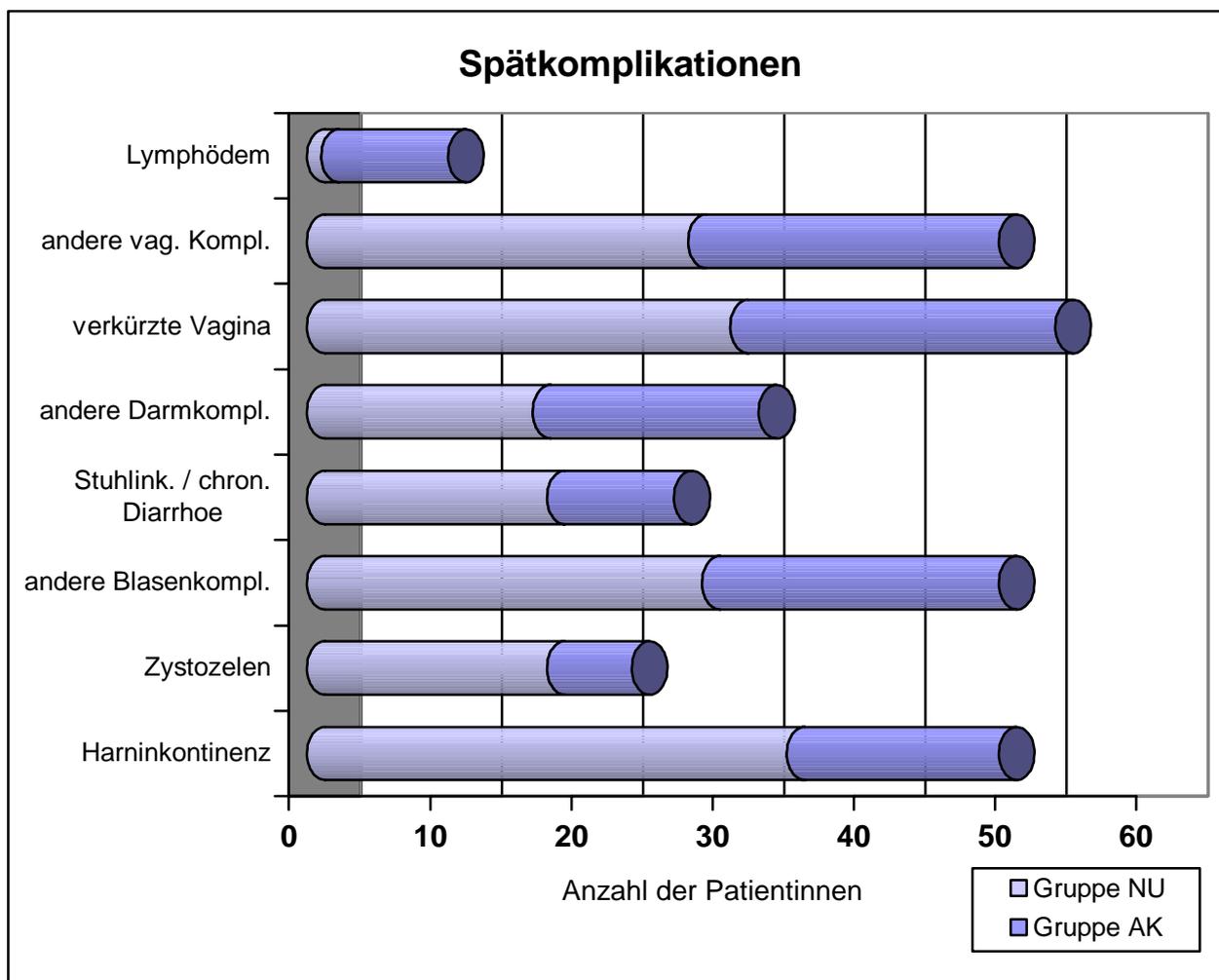


Abb. 18: Verteilung der Komplikationen in Gruppe AK und Gruppe NU

In der Gruppe NU wurde eine Harninkontinenz bei 34 Patientinnen festgestellt, Zystozelen hatten 17 Frauen und sonstige Blasenprobleme traten 28 auf, wobei nicht selten eine Patientin mehrere Blasenprobleme aufwies. Eine Stuhlinkontinenz oder eine chronische Diarrhoe kamen 17mal vor, andere Darmkomplikationen 16mal. Eine verkürzte Vagina wurde bei 30 Patientinnen gefunden, und weitere vaginale Komplikationen gab es 27mal. Ein Lymphödem wies nur eine einzige Frau auf (siehe auch Abb. 18).

Bei der Gruppe AK gab es 15 Patientinnen mit Harninkontinenz und 6 mit einer Zystozele. Andere Blasenprobleme fanden sich in 21 Fällen. Bei 9 Frauen lag eine Stuhlinkontinenz oder chronische Diarrhoe vor, andere Darmkomplikationen kamen 16mal vor. Eine verkürzte Vagina hatten 23 Patientinnen und sonstige vaginale Komplikationen fanden sich in 22 Fällen. 9 Frauen wiesen ein ein- oder beidseitiges Lymphödem auf (siehe auch Abb. 18).

Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich in der Gruppe NU eine signifikante Häufung all dieser Spät komplikationen.

In der folgenden Statistik wurde untersucht, ob Faktoren wie Alter, Diagnosezeitpunkt oder Therapieform sich auf die Komplikationsrate auswirken. Aufgrund der Studienvoraussetzungen war es leider nur bedingt möglich vergleichbare Untergruppen zu bilden.

3.3.1. Vergleich nach Alter jetzt

Die Patientinnen wurden zum statistischen Vergleich in 3 bzw. 4 etwa gleich große Untergruppen eingeteilt: Alter kleiner 60 Jahre (UG 1), Alter zwischen 60 und 69 Jahren (UG 2), Alter größer oder gleich 70 Jahren (UG 3). Die letzte Untergruppe wurde in der Gruppe AK nochmals aufgeteilt: Alter zwischen 70 und 79 Jahren und Alter größer oder gleich 80 Jahre aufgeteilt (siehe auch Tab. 6 und 7).

Komplikationen	< 60	60-69	=> 70
Inkontinenz	5 (56%)	16 (89%)	13 (68%)
Zystozele	4 (44%)	6 (33%)	7 (37%)
andere Blasenkomplikationen	3 (33%)	14 (78%)	11 (58%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	4 (44%)	6 (33%)	6 (32%)
andere Darmkomplikationen	1 (11%)	10 (56%)	6 (32%)
verkürzte Vagina	4 (44%)	14 (78%)	12 (63%)
andere vaginale Komplikationen	4 (44%)	11 (61%)	12 (63%)
alle Patientinnen (Gruppe NU)	9	18	19

Tab. 6: Spät komplikationen der Gruppe NU – Einteilung nach Alter

Komplikationen	< 60	60-69	70-79	=> 80
Inkontinenz	3 (16%)	4 (17%)	6 (24%)	2 (15%)
Zystozele	1 (5,3%)	2 (8,7%)	1 (4,0%)	2 (15%)
andere Blasenkomplika-tionen	2 (11%)	9 (39%)	6 (24%)	4 (31%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	2 (11%)	2 (8,7%)	3 (12%)	2 (15%)
andere Darmkomplika-tionen	3 (16%)	7 (30%)	2 (8,0%)	4 (31%)
verkürzte Vagina	5 (26%)	7 (30%)	6 (24%)	5 (38%)
andere vaginale Komplika-tionen	8 (42%)	6 (26%)	5 (20%)	3 (23%)
Lymphödeme	1 (5,3%)	2 (8,7%)	3 (12%)	3 (23%)
alle Patientinnen (Gruppe AK)	19	23	25	13

Tab. 7: Spätkomplika-tionen der Gruppe AK – Einteilung nach Alter

Die Untergruppen entsprechen sich hinsichtlich des Diagnosezeitpunkts. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung ist bei unseren Patientinnen abhängig vom jetzigen Alter, d.h. bei Frauen, die jetzt älter sind, wurde auch die Diagnose in einem höheren Alter gestellt.

Die Verteilung von Zervix- und Endometrium-Karzinomen ist ebenfalls altersabhängig. Zervix-Karzinome kommen häufiger bei den jüngeren Patientinnen und Endometrium-Karzinome öfters bei den älteren Frauen vor. Der Anteil der Ovarialtumoren lag bei allen Altersgruppen um 10%. Bei den FIGO-Stadien unterscheiden sich die einzelnen Untergruppen nicht gravierend.

Die Therapieformen (nur Operation, nur Bestrahlung, Operation und Bestrahlung) sind bei den Untergruppen UG 1 und UG 2 gleich gewichtet. Lediglich in der Untergruppe UG 3 kommen weniger primäre Bestrahlungen und dafür mehr zweifach Therapien vor. Der Anteil der nur Operierten ist in allen Untergruppen konstant.

Bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ konnten weder innerhalb der Gruppe NU noch innerhalb der Gruppe AK signifikante Unterschiede der einzelnen Komplika-tionen in Bezug auf das jetzige Alter festgestellt werden. Betrachtet man jedoch alle Patientinnen, so stellt man eine signifikante Erhöhung der anderen Blasenkomplika-tionen und der anderen Darmkomplika-tionen in der Gruppe der 60- bis 69-jährigen fest.

3.3.2. Vergleich nach Alter zum Diagnosezeitpunkt

Auch für diesen Vergleich wurden die Patientinnen in 3 Untergruppen von etwa gleicher Größe eingeteilt: Frauen, die bei Diagnosestellung jünger als 40 Jahre waren (UG 4), Frauen deren Alter zwischen 40 und 49 Jahren lag (UG 5) und Frauen, die 50 Jahre oder älter waren (UG 6) (siehe auch Tab. 8 und 9).

Komplikationen	< 40	40-49	=> 50
Inkontinenz	7 (54%)	13 (81%)	14 (82%)
Zystozele	4 (31%)	7 (44%)	6 (35%)
andere Blasenkomplikationen	6 (46%)	12 (75%)	10 (59%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	5 (38%)	7 (44%)	4 (24%)
andere Darmkomplikationen	4 (31%)	7 (44%)	6 (35%)
verkürzte Vagina	10 (77%)	11 (69%)	9 (53%)
andere vaginale Komplikationen	7 (54%)	8 (50%)	12 (71%)
alle Patientinnen (Gruppe NU)	13	16	17

Tab. 8: Spätkomplikationen der Gruppe NU – Einteilung nach Alter zum Diagnosezeitpunkt

Komplikationen	< 40	40-49	=> 50
Inkontinenz	4 (17%)	6 (19%)	5 (20%)
Zystozele	1 (4,3%)	3 (9,3%)	2 (8,0%)
andere Blasenkomplikationen	2 (8,7%)	14 (44%)	5 (20%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	2 (8,7%)	4 (13%)	3 (12%)
andere Darmkomplikationen	4 (17%)	7 (22%)	5 (20%)
verkürzte Vagina	9 (39%)	8 (25%)	6 (24%)
andere vaginale Komplikationen	6 (26%)	10 (31%)	6 (24%)
Lymphödeme	1 (4,3%)	6 (19%)	2 (8,0%)
alle Patientinnen (Gruppe AK)	23	32	25

Tab. 9: Spätkomplikationen der Gruppe AK – Einteilung nach Alter zum Diagnosezeitpunkt

Auch hier entsprechen sich die Untergruppen in Bezug auf den Diagnosezeitpunkt. Das durchschnittliche Alter ist, wie schon oben erwähnt, abhängig vom Alter zum Diagnosezeitpunkt.

Zervix-Karzinome kommen gehäuft bei den jüngeren Frauen und Endometrium-Karzinome mehr bei den älteren Frauen vor. Das entspricht der üblichen Altersverteilung dieser Erkrankungen (16, 17). Die Ovarialtumoren sind gleichmäßig auf die Altersgruppen verteilt. Bei den FIGO-Stadien unterscheiden sich die Untergruppen UG 4 und UG 5 kaum. Bei der Untergruppe UG 6 gibt es mehr Patientinnen im Stadium I und dafür weniger im Stadium II.

Auch in Bezug auf die Verteilung der Therapieformen sind die beiden ersten Untergruppen (UG 4 und UG 5) ähnlich. Bei der dritten Untergruppe (UG 6) kommen mehr zweifach Therapien und dafür weniger primäre Bestrahlungen vor. Der prozentuale Anteil der Patientinnen, die nur operiert wurden, ist bei allen Untergruppen in etwa gleich.

Beim Vergleich nach Diagnosealter finden sich in der Gruppe NU keine signifikanten Unterschiede. Bei der Gruppe AK jedoch wurde eine signifikante Erhöhung der anderen Blasenkomplikationen in der Gruppe der 40- bis 49-jährigen festgestellt. Diese signifikante Erhöhung findet sich auch, wenn man alle Patientinnen betrachtet.

3.3.3. Vergleich nach Diagnosezeitpunkt

Zum Vergleich nach Diagnosezeitpunkt wurden drei Untergruppen gebildet: Frauen, deren Krebsleiden vor 1970 diagnostiziert wurde (UG 7), Patientinnen, bei denen die Diagnose in der Zeit zwischen 1970 und 1979 gestellt wurde (UG 8), und Frauen, bei denen die Erkrankung 1980 oder später festgestellt wurde (UG 9). Die Patientinnen der Untergruppe UG 7 wurden im Falle einer Bestrahlung mit Röntgentherapie behandelt. Die Patientinnen der Untergruppen UG 8 und UG 9 wurden mit Beta- und/oder Gammatron bestrahlt (siehe auch Tab. 10 und 11).

Komplikationen	vor 1970	70-79	nach 79
Inkontinenz	10 (77%)	13 (68%)	11 (79%)
Zystozele	4 (31%)	6 (32%)	7 (50%)
andere Blasenkomplikationen	7 (54%)	14 (74%)	7 (50%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	7 (54%)	5 (26%)	4 (29%)
andere Darmkomplikationen	5 (39%)	7 (37%)	5 (36%)
verkürzte Vagina	12 (92%)	11 (58%)	7 (50%)
andere vaginale Komplikationen	10 (77%)	6 (32%)	11 (79%)
alle Patientinnen (Gruppe NU)	13	19	14

Tab. 10: Spätkomplikationen der Gruppe NU – Einteilung nach Diagnosezeitpunkt

Komplikationen	vor 1970	70-79	nach 79
Inkontinenz	5 (19%)	8 (24%)	2 (9,5%)
Zystozele	4 (15%)	1 (3,0%)	1 (4,8%)
andere Blasenkomplikationen	9 (35%)	8 (24%)	4 (19%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	2 (7,7%)	4 (12%)	3 (14%)
andere Darmkomplikationen	4 (15%)	8 (24%)	4 (19%)
verkürzte Vagina	9 (35%)	12 (36%)	2 (9,5%)
andere vaginale Komplikationen	4 (15%)	14 (42%)	4 (19%)
Lymphödeme	5 (19%)	3 (9,0%)	1 (4,8%)
alle Patientinnen (Gruppe AK)	26	33	21

Tab. 11: Spätkomplikationen der Gruppe AK – Einteilung nach Diagnosezeitpunkt

Die Untergruppen entsprechen sich in der Verteilung der FIGO-Stadien. Der Anteil der Zervix-Karzinome nimmt mit späterem Diagnosezeitpunkt ab, was sich mit den epidemiologischen Daten deckt und durch eine bessere Früherkennung erklären lässt (16). Dementsprechend nehmen die Anteile der Endometrium- und Ovarialtumoren zu.

Bei den Therapieformen entsprechen sich die Untergruppen UG 8 und UG 9. In der Untergruppe UG 7 wurden mehr primäre Bestrahlungen und dementsprechend weniger zweifach Therapien durchgeführt. Der Anteil der nur operierten Patientinnen ist in allen Untergruppen nahezu gleich.

In der Gruppe NU findet sich beim Vergleich nach dem Diagnosezeitpunkt ein signifikanter Rückgang der Komplikation „verkürzte Vagina“ mit späterem Diagnosezeitpunkt. Andere vaginale Komplikationen kommen in der Untergruppe, bei denen die Diagnose zwischen 1970 und 1979 gestellt wurde, signifikant seltener vor. Im Gegensatz dazu kommen in der Gruppe AK in eben dieser Untergruppe die anderen vaginalen Komplikationen signifikant häufiger vor. Wenn man alle Patientinnen betrachtet ergibt sich nur bei der Verkürzung der Vagina ein signifikanter Rückgang mit späterem Diagnosezeitpunkt.

3.3.4. Vergleich einfach-zweifach Therapie

Bei diesem und dem nächsten Vergleich geht es darum, ob es eine signifikante Häufung bestimmter Komplikationen bei bestimmten Therapieformen gibt. Zuerst wird die einfach Therapie, d.h. nur ein Verfahren (Operation oder Bestrahlung) wird angewandt, mit der zweifach Therapie, d.h. die Patientin wurde bestrahlt und operiert, verglichen (siehe auch Tab. 12 und 13).

Die Chemotherapie als dritte Therapieform wurde nicht extra untersucht, da lediglich 8 Frauen damit behandelt wurden. Die Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, befinden sich beinahe alle in der Untergruppe zweifach Therapie. Die einzige Frau, die mit Operation und Chemotherapie behandelt wurde, hat keine Spät komplikationen.

Eine einheitliche Einteilung der Untergruppen bezüglich FIGO-Stadium und Tumorart ist beim Vergleich zwischen einfach Therapie und zweifach Therapie schon deswegen nicht möglich, da unterschiedliche Stadien und Tumorarten eine unterschiedliche Behandlung erfordern.

Dementsprechend finden sich bei der einfach Therapie hauptsächlich Zervix-Karzinome und bei der zweifach Therapie vor allem Endometrium-Karzinome, sowie fast alle Ovarialtumoren. Bei den FIGO-Stadien wurden vor allem Tumoren im Stadium I mit zweifach Therapie behandelt, während bei der einfach Therapie das Verhältnis zwischen Stadium I und II ausgewogen ist. Karzinome des Stadiums III wurden eher durch einfach Therapie behandelt.

Komplikationen	OP oder Rad (1fach)	OP und Rad (2fach)
Inkontinenz	23 (88%)	11 (55%)
Zystozele	11 (42%)	6 (30%)
andere Blasenkomplikationen	18 (69%)	10 (50%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	10 (38%)	6 (30%)
andere Darmkomplikationen	10 (38%)	7 (35%)
verkürzte Vagina	16 (61%)	14 (70%)
andere vaginale Komplikationen	14 (54%)	13 (65%)
alle Patientinnen (Gruppe NU)	26	20

Tab. 12: Spätkomplikationen der Gruppe NU – Einteilung nach einfach oder zweifach Therapie

Komplikationen	OP oder Rad (1fach)	OP und Rad (2fach)
Inkontinenz	8 (17%)	7 (22%)
Zystozele	6 (13%)	-
andere Blasenkomplikationen	7 (15%)	14 (44%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	4 (8,3%)	5 (16%)
andere Darmkomplikationen	10 (21%)	6 (19%)
verkürzte Vagina	16 (33%)	7 (22%)
andere vaginale Komplikationen	11 (23%)	11 (34%)
Lymphödeme	3 (6,3%)	6 (19%)
alle Patientinnen (Gruppe AK)	48	32

Tab. 13: Spätkomplikationen der Gruppe AK – Einteilung nach einfach oder zweifach Therapie

Beim Vergleich zwischen einfach und zweifach Therapie findet sich in der Gruppe NU eine signifikante Erhöhung der Inkontinenz bei der einfach Therapie. In der Gruppe AK kommen nach zweifach Therapie andere Blasenkomplikationen signifikant häufiger vor. Wenn man aber alle Patientinnen betrachtet, gibt es keine signifikanten Unterschiede bei den Komplikationen nach einfacher oder zweifacher Therapie.

3.3.5. Vergleich Operation-Radiatio (einfach Therapie)

Innerhalb der einfach Therapie vergleichen wir nun noch die beiden Untergruppen Operation und Bestrahlung (siehe auch Tab. 14 und 15)

Hinsichtlich der Verteilung von Tumorart und FIGO-Stadien auf die beiden Untergruppen gilt hier das gleiche, was schon beim Vergleich einfach-zweifach Therapie gesagt wurde.

Komplikationen	nur Operation	nur Bestrahlung
Inkontinenz	10 (100%)	13 (81%)
Zystozele	3 (30%)	8 (50%)
andere Blasenkomplikationen	6 (60%)	12 (75%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	-	10 (63%)
andere Darmkomplikationen	3 (30%)	7 (44%)
verkürzte Vagina	4 (40%)	12 (75%)
andere vaginale Komplikationen	5 (50%)	9 (56%)
Patientinnen (Gruppe NU)	10	16

Tab. 14: Spätkomplikationen der Gruppe NU – Einteilung nach Operation oder Radiatio

Komplikationen	nur Operation	nur Bestrahlung
Inkontinenz	2 (20%)	6 (16%)
Zystozele	1 (10%)	5 (13%)
andere Blasenkomplikationen	-	7 (18%)
Stuhlinkontinenz + chron. Diarrhoe	-	4 (11%)
andere Darmkomplikationen	-	10 (26%)
verkürzte Vagina	-	16 (42%)
andere vaginale Komplikationen	1 (10%)	10 (26%)
Lymphödeme	1 (10%)	2 (5,3%)
Patientinnen (Gruppe AK)	10	38

Tab. 15: Spätkomplikationen der Gruppe AK – Einteilung nach Operation oder Radiatio

Die alleinige Operation wurde hauptsächlich im FIGO-Stadium I durchgeführt, kein Tumor im Stadium III wurde nur operiert. 2 Drittel der Tumoren sind Zervix-Karzinome und der Rest vor allem Endometrium-Karzinome. Die primäre Radiotherapie wurde fast ausschließlich bei Zervix-Karzinomen durchgeführt, die sich meist im FIGO-Stadium II befanden.

Beim Vergleich zwischen Operation und Bestrahlung gibt es in der Gruppe NU eine signifikante Erhöhung der Stuhlinkontinenz und chronischen Diarrhoe nach Bestrahlung. In der Gruppe AK zeigt sich bei der verkürzten Vagina ein signifikant vermehrtes Vorkommen bei bestrahlten Patientinnen. Und auch wenn man alle Frauen betrachtet kommen Stuhlinkontinenz und chronische Diarrhoe, sowie eine verkürzte Vagina nach Bestrahlung signifikant häufiger vor. Nach Operation dagegen findet sich eine signifikante Erhöhung der Inkontinenz.

4. Diskussion

4.1. Einführung

4.1.1 Inzidenz und Prognose der weiblichen Genitalkarzinome

Endometrium-Karzinom

Das Corpus-Karzinom macht ca. 4,5% der Malignome bei der Frau aus, seine Inzidenz liegt bei 20-29 pro 100000. Die höchste Inzidenz ist in der Gruppe der 75 – 80-jährigen zu finden, bis zu diesem Alter nimmt die Inzidenz stetig zu. Der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung liegt bei 65 – 74 Jahren.

Die 5-Jahres-Überlebensrate, die fast immer mit einer Heilung gleichzusetzen ist, liegt auf alle Stadien bezogen bei 70-73%. Stadienbezogene Überlebenszeiten ergeben folgende Daten: FIGO I – 77-85%, FIGO II – 60-65% und FIGO III – 38-44%. Die Mortalität des Endometrium-Karzinoms beträgt 3,3 pro 100000.

Für die Prognose sind vor allem Grading, Rezeptorstatus, Lebensalter, Lymphknoten-Befall und Begleiterkrankungen von Bedeutung. Das papillär-seröse Endometrium-Karzinom hat unabhängig davon eine schlechte Prognose. Ein erhöhtes Risiko für Lymphknoten-Metastasen liegt beim Befall von Zervix oder Adnexen und bei einer Myometriuminvasion größer 50% vor (17, 24, 29).

Zervix-Karzinom

3% der Malignome bei der Frau entfallen auf das Zervix-Karzinom. Die Inzidenz liegt mit 12-17 pro 100000 unter der des Corpus-Karzinoms. Das durchschnittliche Alter zum Diagnosezeitpunkt beträgt 55-60 Jahre.

Die 5-Jahres-Überlebensrate, die auch beim Zervix-Karzinom fast immer mit einer Heilung gleichzusetzen ist, liegt hier unter Einbeziehung aller Stadien bei 55-61%. Wenn man nur die Frühstadien betrachtet, die allein durch Operation behandelt werden können, sogar bei über 80%. Die Mortalität ist in den vergangenen Jahren stetig gesunken.

Die Prognose ist abhängig von Tumorgröße, Invasionstiefe, Gefäßinvasion und Zahl der befallenen Lymphknoten. Grading und Tumorhistologie sind als Prognosefaktoren umstritten (16, 24, 29).

Ovarial-Karzinom

Obwohl die Ovarial-Karzinome nach dem Zervix- und Corpus-Karzinom nur das dritthäufigste Genitalmalignom bei der Frau sind, sind sie die Hauptursache für Todesfälle durch Genitalmalignome. Die Inzidenz beträgt 15-16 pro 100000 und das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei 55 Jahren. Wie bei vielen Malignomen nimmt auch beim Ovarial-Karzinom die Inzidenz mit dem Alter zu.

Die 5-Jahre-Überlebensrate für alle Stadien liegt bei 20 – 40%. Eine Hauptursache für diese ungünstige Prognose ist, daß die meisten Tumoren erst im Stadium FIGO III oder IV diagnostiziert werden. Bei Diagnosestellung in frühen Stadien ist die 5-Jahres-Überlebensrate mit 80% jedoch entscheidend besser. Im Gegensatz zum Endometrium- und Zervix-Karzinom kommen bei den Ovarial-Karzinomen Spätmetastasen und –rezidive vor, so daß die 5-Jahres-Überlebensrate nicht der Heilungsrate entspricht.

Bei den Prognosefaktoren unterscheidet man klinische und tumorbiologische. Zu den klinischen Faktoren zählen postoperativ verbliebener Tumorrest, retroperitonealer Lymphknotenstatus, Lebensalter und präoperative Aszitesmenge. Tumorbiologische Parameter, die auf eine hohe Proliferation hinweisen, stellen zusätzliche Risikofaktoren dar (14, 24, 29).

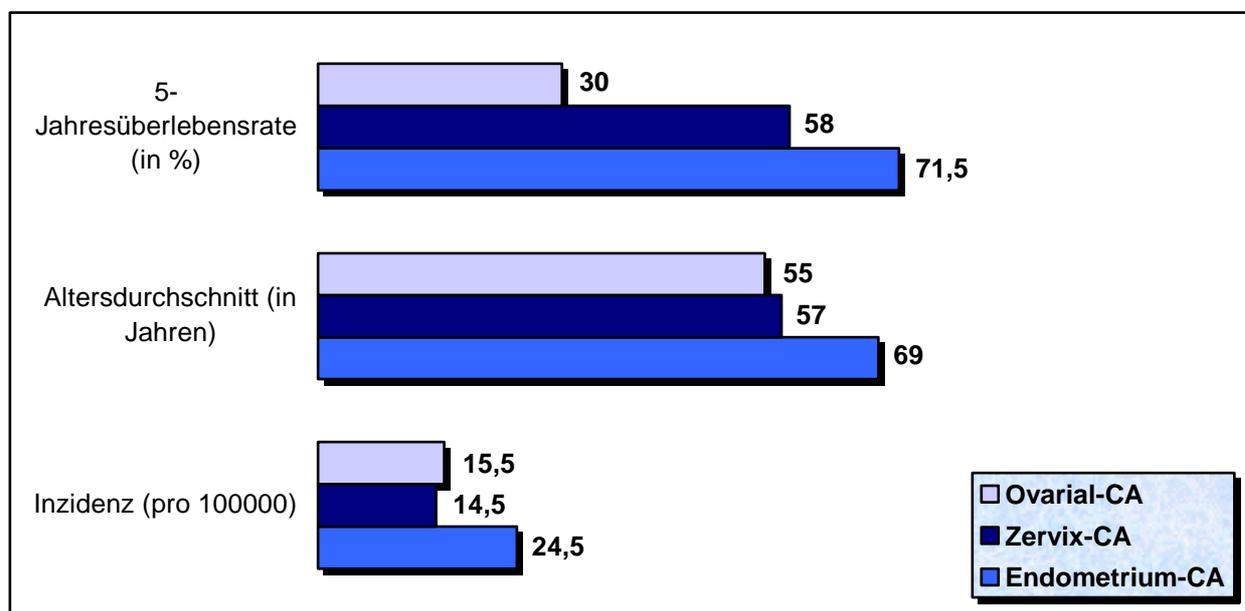


Abb. 19: 5-Jahresüberlebensrate, Altersdurchschnitt und Inzidenz der Genitalmalignome der Frau (Mittelwerte)

4.1.2. Therapiealternativen und Nebenwirkungen

Die Therapie der einzelnen Tumoren erfolgt immer stadienbezogen. Zur Verfügung stehen in erster Linie Operation und Bestrahlung, sowie vor allem bei den Ovarial-Karzinomen auch die Chemotherapie. Keine dieser Therapieformen, ob Mono- oder Kombinationstherapie, ist frei von unangenehmen Begleiterscheinungen. Viele dieser Nebenwirkungen können aber wirksam behandelt werden, so daß sich daraus keine Spätfolgen entwickeln.

Operation

Die Grundlage einer erfolgreichen Therapie ist auch heute noch eine möglichst radikale Operation. Lediglich beim Zervix-Karzinom ist mit einer primären Bestrahlung ein gleichwertiges Ergebnis zu erreichen. Dennoch wird auch hier die Operation bevorzugt, da so ein operatives Staging durchgeführt und eventuell die Ovarfunktion erhalten werden kann.

Die Ausdehnung des operativen Eingriffes ist abhängig von der Tumorausbreitung, aber es sollte wenn möglich eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. Gerade beim Ovarial-Karzinom ist dies von großer Bedeutung, da der Erfolg einer adjuvanten Chemotherapie auch von der Größe des postoperativ verbliebenen Tumorestes abhängig ist.

In Frage kommen folgende Eingriffe: einfache abdominale oder vaginale Hysterektomie (HE) mit oder ohne Adnexektomie, radikale abdominale Hysterektomie (= Wertheimsche Operation) mit oder ohne Adnexektomie und ein- oder beidseitige Adnexektomie. Zusätzlich kann noch eine Appendektomie, eine Teilentfernung des großen Netzes und eine Lymphonodektomie der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten notwendig sein. Bei späten Stadien, die bereits Blase oder Darm befallen haben, gibt es die Möglichkeit der vorderen oder hinteren Exenteration.

Durch die Operation kann es zu Verletzung der Harnblase sowie deren Innervation kommen. Folgen davon sind Blasenfunktionsstörungen, Streßinkontinenz oder auch Blasenfisteln. Eine ausgedehnte Lymphknoten-Entfernung im kleinen Becken kann zu Lymphödemen der Beine führen. Bei der Entfernung der Adnexen bei prämenopausalen Frauen treten Hormonausfallserscheinungen auf. Des weiteren entstehen durch die Operation Verwachsungen und Narben, die zu Schmerzen führen können. In manchen Fällen ist eine Teilentfernung der Vagina notwendig (z.B. im Rahmen der Wertheimschen Operation). Die dadurch entstehende Verkürzung und Vernarbung der Scheide kann zu Problemen beim Geschlechtsverkehr führen. Die Operationsfolgen und deren Behandlungsmöglichkeiten sind in Tab. 16 nochmals zusammengefaßt (2, 5, 14, 16, 17, 29).

Operationsfolgen		Therapie
Blasenverletzung	<i>Funktionsstörungen</i> <i>Inkontinenz</i> <i>Blasenfisteln</i>	medikamentös (Spasmolytika, Anticholinergika, Antibiotika) operativ, Beckenbodengymnastik operativ, ev. Spontanverschluß
Ureterverletzung		intraoperativ oder JJ-Katheder und später operative Versorgung
Darmverletzung	<i>Stenosen</i> <i>Verdauungsproblemen</i>	ev. operativ Diät, entblähende Medikamente
vaginale Vernarbung	<i>Kohabitationsbeschwerden</i>	lokal: Östrogene, Glucocorticoide
Kastration	<i>Hormonausfallerscheinungen</i>	Hormonsubstitution
Adhäsionen	<i>Schmerzen</i> <i>mechanischer Ileus</i>	medikamentös, ev. operativ operativ
Lymphabflußstörungen	<i>Lymphödeme</i>	Lymphdrainage

Tab. 16: mögliche Operationsfolgen nach HE und/oder Adnexektomie und deren Behandlung

Bestrahlung

Als weitere Therapieform steht die Bestrahlung zur Verfügung, die entweder primär d.h. als alleinige Therapie oder adjuvant z.B. im Anschluß an die Operation durchgeführt werden kann. Bei der Bestrahlung kommen zwei Alternativen in Frage: zum einen die Kontakt- oder Brachytherapie, bei der die Strahlungsquelle in die Vagina oder den Uterus eingebracht wird, und zum anderen die externe oder perkutane Bestrahlung, bei der von außen über verschiedene Felder das kleine Becken bestrahlt wird. Diese beiden Formen können auch kombiniert werden.

Eine primäre Radiatio wird hauptsächlich bei inoperablen Patientinnen die Methode der Wahl sein, wobei wie schon erwähnt die 5-Jahresüberlebensrate beim Zervix-Karzinom nicht schlechter ist. Bei Ovarial-Karzinomen wird eine primäre Bestrahlung nicht empfohlen. Hier wird man bei Inoperabilität primär eine Chemotherapie, wenn möglich eine Polychemotherapie einsetzen. Damit erreicht man oft auch eine Tumerverkleinerung und schafft dadurch bessere Operationsvoraussetzungen.

Bei einer primären Strahlentherapie wird man wenn möglich immer eine Kombinationstherapie durchführen, d.h. sowohl eine perkutane Bestrahlung als auch eine Kontakttherapie.

Ob eine adjuvante Radiatio durchgeführt werden sollte, hängt von der Tumorausbreitung, den Abtragungsrändern, der Histologie und dem Lymphknotenbefall ab. Durch die adjuvante Bestrahlung soll eine Verminderung der Lokalrezidive und eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden. Bei Ovarial-Karzinomen macht eine postoperative Bestrahlung nur dann Sinn, wenn die postoperativ verbliebenen Tumorreste $< 0,5$ cm sind. Meistens wird hier aber eine adjuvante Chemotherapie vorgezogen.

Abhängig vom operativen Staging wird eine Kombinationsbestrahlung oder eine Monobestrahlung, also nur Kontakttherapie oder nur externe Bestrahlung, durchgeführt. Beim Ovarial-Karzinom kommt die Bestrahlung des ganzen Abdomens (GAB) zum Einsatz, eine Kontakttherapie macht hier keinen Sinn.

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind vielfältig und hängen von der Einzel- und Gesamtdosis, dem Zeitintervall zwischen zwei Bestrahlungen, der Größe des bestrahlten Volumens und der Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Gewebe ab. Man unterscheidet bei den Nebenwirkungen akute Strahlenfolgen, die kurz nach der Bestrahlung auftreten, von den Spätfolgen, die noch nach Monaten bis Jahren Probleme bereiten können.

An der Haut treten akut Erytheme und trockene oder feuchte Epitheliolysen auf, die meistens innerhalb von wenigen Wochen spontan heilen. Als chronische Schäden kommen Schuppung, Juckreiz und Teleangiektasien vor. Schwerwiegendere Schäden wie Ulzerationen, Nekrosen und Fibrosen, die mit Schmerzen und Funktionsausfall einhergehen, sind selten.

Strahlenfolgen am Darm betreffen bei der Bestrahlung des kleinen Beckens hauptsächlich das Rektum. Die akuten Folgen sind Mukositis, Diarrhoe und Steatorrhoe, Tenesmen und Flatulenz. Als Spätkomplikationen können am Darm rezidivierende schleimig-blutige Durchfälle, Obstipation, Tenesmen, Stuhldrang und eine Störung der Stuhlkontrolle auftreten, des weiteren kann die Bestrahlung zu Darmstenosen und -ulzera führen.

Im Harntrakt sind Harnblase und Ureter direkt von der Bestrahlung betroffen, die Nieren liegen außerhalb der Bestrahlungsfelder und können lediglich durch Stenosen des Ureters in Mitleidenschaft gezogen werden. Am Ureter treten keine akuten Schäden auf, aber es kann durch eine retroperitoneale Fibrose zur eben erwähnten Stenosen kommen. An der Harnblase kann es akut, aber auch als Spätfolge zu Pollakisurie und Dysurie kommen. Es können Fisteln entstehen und das Risiko für Harnwegsinfektionen ist erhöht. Spätfolgen können Harninkontinenz und Hämaturie aus Teleangiektasien sein.

Bei den Geschlechtsorganen sind vor allem die Ovarien sehr strahlensensibel und kurative Bestrahlungsdosen führen deswegen zur Sterilität und zu einer Verminderung der Hormonsynthese mit vorzeitigem Klimakterium.

betroffenes Organ	Strahlenfolgen	Behandlung
Haut	akut: <i>Erythem, Epitheliolyse (trocken / feucht)</i> chronisch: <i>Juckreiz, Schuppung</i> <i>Nekrose, Ulzeration, Fibrose</i>	Abheilung innerhalb von Wochen Vermeidung mechanischer Reizung symptomatisch chirurgisch, ev. plastische Deckung
Darm und Rektum	akut: <i>Diarrhoe, Tenesmen, Steatorrhoe, Flatulenz</i> chronisch: <i>chron. Diarrhoe</i> <i>Obstipation</i> <i>Rektumulzera</i> <i>rezidivierende Blutungen</i> <i>Stenosen</i>	symptomatisch (Spasmolytika, absorbierende Substanzen, Diät,...) fett- und balaststoffarme Diät Laktulose Sucralfateinläufe, chirurgisch Verödung, hyperbare O ₂ -Therapie endoskopisch, chirurgisch
Ureter	<i>Stenosen, Strikturen</i>	Stenteinlage, Teilresektion, Nephrostomie
Harnblase	akut: <i>Pollakisurie, Dysurie</i> <i>aszendierende Infektionen</i> chronisch: <i>Inkontinenz</i> <i>Hämaturie</i> <i>Pollakisurie, Dysurie</i>	symptomatisch Antibiose medikamentös, ev. chirurgisch, Beckenbodengymnastik ev. Eisengabe symptomatisch
Vagina	akut: <i>Kolpitis, Ulzera, Nekrosen</i> chronisch: <i>Atrophie der Schleimhaut</i> <i>Fisteln</i> <i>Stenose, Verkürzung</i>	symptomatisch lokal Östrogene chirurgisch Dilatation
Ovarien	<i>Sterilität</i> <i>vorzeitige Menopause mit klimakterischen Beschwerden</i>	- Hormonsubstitution

Tab. 17: Nebenwirkungen der Strahlentherapie im kleinen Becken und deren Behandlungsmöglichkeiten

Auch Vagina und Vulva zeigen Strahlenreaktionen. Die Strahlenreaktion der Vulva entspricht der der Haut. Bei der Vagina kommt es akut zur Kolpitis eventuell auch mit Erosionen, Ulzera und Nekrosen. Diese Folgen treten natürlich eher bei Kontakttherapie auf. Im Verlauf entsteht eine Schleimhautatrophie und eine Fibrose, die durch den Elastizitätsverlust zur Verengung und Verkürzung der Scheide führt.

Eine Zusammenstellung der Strahlenfolgen und deren mögliche Behandlung ist in Tab. 17 zu sehen (9, 14, 16, 17, 29).

Chemotherapie

Im Gegensatz zu den bisherigen Therapien, die lokal eingesetzt werden, ist die Chemotherapie eine systemische Therapie. Sie kommt bei Ovarial-Karzinomen zum Einsatz, wo sie ein grundlegender Bestandteil des Therapieschemas ist. Hier wird heutzutage meistens eine platinhaltige Polychemotherapie angewandt. Als Kombinationspräparate kommen Cyclophosphamid, Epirubicin oder Taxol in Frage. Früher wurden Monotherapien mit Cyclophosphamid durchgeführt. Beim Zervix- und Endometrium-Karzinom sollten Chemotherapien nur in klinischen Studien eingesetzt werden. Folgende Chemotherapeutika werden dabei hauptsächlich verwandt: Carboplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid und Adriamycin.

Die Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen sind in Tab. 18 zusammengefaßt. Übelkeit und Erbrechen lassen sich meistens medikamentös gut behandeln. Nephro-, Neuro- oder Kardiotoxizität, sowie eine Pancytopenie können therapielimitierend sein (14, 16, 17, 29).

Medikament	Nebenwirkungen
Cyclophosphamid	Pancytopenie, Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, hämorrhagische Zystitis
Ifosfamid	wie Cyclophosphamid, + Verwirrheitszustände
Cisplatin	Übelkeit und Erbrechen, Nierenfunktionsstörungen, Pancytopenie, Neurotoxizität, Gehörstörungen, Krämpfe, Verlust des Tastsinns, Hyperurikämie, Störung von Herz- und Leberfunktion, Immunsuppression
Carboplatin	Übelkeit und Erbrechen, Myelosuppression, Blutungen, Elektrolytstörungen, Hepatotoxizität, geringe Nephro- und Neurotoxizität
Epirubicin, Adriamycin	Kardiomyopathie, Pancytopenie, Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen
Taxol	Knochenmarksdepression, Hypotonie, Angioödem, Atemnot, Bradycardie, kardiovaskuläre Ereignisse, periphere Neuropathie, Arthralgie, Myalgie, Aloplezie, Erbrechen, Mukositis, Durchfall, Obstipation, Erhöhung von GOT, AP und Bilirubin, periphere Ödeme

Tab. 18: Nebenwirkungen bestimmter Chemotherapeutika (29)

Da die Behandlungsmöglichkeiten vielfältig sind, ist es immer wichtig, die Patientin individuell zu betrachten und die für sie am besten geeignete Therapieform zu finden, wobei neben der wirksamen Behandlung der Krankheit auch die Lebensqualität ein wichtiger Faktor darstellt.

4.1.3. Tumornachsorge

Die Tumornachsorge umfaßt hauptsächlich drei Teile: Die rechtzeitige Erkennung von Tumorrezidiven und die entsprechende Behandlung, die Behandlung und Vermeidung von Früh- und Spätkomplikationen und die psychosoziale Betreuung der Karzinompatientinnen (14, 16, 17).

Rezidivfrüherkennung

Da beim Zervix- und Endometrium-Karzinom die Rezidive in den ersten Jahren nach der Behandlung auftreten, wird in diesen Jahren zu viertel- bzw. halbjährigen Nachsorgeuntersuchung geraten, ab dem 5. Jahr reicht eine Nachsorgeuntersuchung im Jahr.

Zu jeder Untersuchung gehört eine genaue Anamnese, eine allgemeine körperliche Untersuchung, sowie eine gynäkologische Untersuchung mit Kolposkopie und Zytologie, dabei sollte auch eine digitale Austastung des Rektums durchgeführt werden. Außerdem wird ein vaginaler und ein Nierenultraschall, sowie die Bestimmung der Tumormarker empfohlen.

Weiterführende Untersuchungen werden nur bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen durchgeführt. Hier kommen spezifische Laboruntersuchungen von Blut und Urin, CT, MRT, Zystoskopie und Rektoskopie zum Einsatz. Es sollten nur solche Untersuchungen durchgeführt werden, deren Ergebnis therapeutische Konsequenzen hat. Die Belastung für die Patientin ist möglichst gering zu halten (14, 16, 17).

Komplikationsvermeidung und –behandlung

Auf die möglichen Früh- und Spätkomplikationen wurde im Kapitel „Therapiealternativen und Nebenwirkungen“ bereits näher eingegangen. Bei der Nachsorge ist es wichtig Komplikationen früh zu erkennen und zu behandeln, um so mögliche Langzeitfolgen zu verringern. Auf Folgen an Geschlechtsorganen, Ureteren, Harnblase oder Darm sollte bei der Untersuchung besonders geachtet werden. Bei auffälligen Befunden muß immer auch ein Rezidiv ausgeschlossen werden. Auch hier richtet sich der Einsatz von weiterführenden Untersuchungsmethoden nach den Ergebnissen von Anamnese und körperlicher Untersuchung und nach den therapeutischen Konsequenzen.

Komplikationen an der Haut sind selten und werden symptomatisch behandelt. Schwerwiegende Probleme mit chronischen Schmerzen können chirurgisch angegangen werden.

Bei chronischer Diarrhoe empfiehlt sich eine fett- und balaststoffarme Diät, Rektum-ulzera werden mit Sucralfateinläufen oder chirurgisch behandelt, bei rezidivierenden Blutungen kann eine hyperbare Sauerstofftherapie oder die Verödung der Blutungs-herde helfen, bei Darmstenosen kann entweder endoskopisch dilatiert werden oder, wenn dies nicht möglich ist, die Stenose operativ entfernt werden.

Strikturen am Ureter werden durch Stenteinlage oder Teilresektion mit Neuimplanta-tion versorgt, manchmal muß vorübergehend ein perkutanes Nephrostoma angelegt werden. Bei Funktionsstörungen der Harnblase ist die Therapie symptomatisch, hier kommen Spasmolytika, Anticholinergika, α -Adrenergika, Glukokortikoide und auch Antibiotika zum Einsatz. Inkontinenz kann durch Beckenbodengymnastik gebessert werden, außerdem können Inkontinenzoperationen helfen. Fisteln von Ureter oder Harnblase werden chirurgisch versorgt.

Bei operativer oder radiologischer Kastration erfolgt eine Hormonsubstitution. Hierbei erhalten Patientinnen ohne Hysterektomie eine Östrogen-Gestagen-Therapie. Durch die Hormonzufuhr bessern sich auch einige der Beschwerden an der Vagina. Wenn eine Patientin durch Stenose oder Verkürzung der Vagina Probleme beim Verkehr hat, sollte eine Dilatation erwogen werden. Außerdem wird den Patientinnen geraten, den Geschlechtsverkehr 4-6 Wochen nach Therapieende wieder aufzunehmen. Chronische Unterbauschmerzen aufgrund von abdominalen Verwachsungen kön-nen eine erneute Laparotomie mit Adhäsiolyse notwendig machen.

Bei jeder Therapie ist es wichtig, die Patientin individuell zu betrachten und die für sie am besten geeignete Therapieform zu finden. Viele Patientinnen haben ja neben den Folgen der Behandlung davon unabhängige Zweiterkrankungen, die berücksichtigt werden müssen. Deswegen erfordert die Behandlung der Komplikationen oft ein interdisziplinäres Vorgehen unter Einbindung von Urologen, Internisten und Chirurgen (2, 5, 9, 14, 16, 17).

psychosoziale Betreuung der Krebspatientinnen

Gerade bei gynäkologischen Krebspatientinnen ist die psychosoziale Betreuung ein sehr wichtiger Punkt in der Nachsorge. Die Patientinnen erleben durch die lebensgefährliche Krankheit eine Bedrohung ihrer Existenz, aber viele Frauen haben zusätzlich durch Uterusverlust und vorzeitige Menopause, sowie Einschränkungen im sexuellen Bereich Störungen des geschlechtlichen Selbstbilds. Mehr als die Hälfte der Frauen leiden unter Rezidivängsten, verminderter Leistungsfähigkeit, Anspannung und Nervosität. Weitere Probleme sind Schlaflosigkeit, Angst vor Schmerzen, Libidoverlust und Antriebslosigkeit.

Eine genaue Information über die Krebserkrankung, über die Therapiealternativen und deren Vor- und Nachteile ist die Grundlage der Therapieplanung. Die Patientinnen sollten auf mögliche Therapiefolgen hingewiesen werden und darüber aufgeklärt werden, wie diese behandelt werden können. Viele Probleme lassen sich dadurch von vorne herein abmildern oder vermeiden.

Bei Ängsten, depressiven Verstimmungen, psychosexuellen Problemen und Schwierigkeiten in der Partnerschaft ist oft die Zusammenarbeit mit einem Psychologen oder Psychiater hilfreich. Auch Selbsthilfegruppen können beim Umgang mit solchen Problemen helfen.

Außerdem sollte die Patientin von Sozialdienstmitarbeitern Hilfestellung im sozialen Bereich erhalten. Hierunter fallen z.B. Fragen zu Sozialversicherung, praktische Hilfe im Umgang mit Behörden, Information über sozialrechtliche Möglichkeiten und Hilfe bei Problemen am Arbeitsplatz. Die Patientinnen sollten auch auf die Möglichkeiten einer Anschlußheilbehandlung (AHB) oder Rehabilitationskur hingewiesen werden.

Anhand der weitgefächerten Problematik der Nachsorge wird klar, daß neben dem Gynäkologen oft noch anderes Fachpersonal benötigt wird und nur eine individuelle und gut koordinierte Behandlung die optimale Betreuung der Patientin ermöglicht (2, 14, 16, 17).

4.2. Vergleiche mit der Normalbevölkerung

Einige der beschriebenen Spätkomplikationen treten auch unabhängig von Operation oder Bestrahlung auf und deshalb kann nicht bei allen Patientinnen davon ausgegangen werden, daß die Beschwerden durch die Karzinom-Behandlung entstanden sind.

Gerade Harn- und Stuhlinkontinenz sowie chronische Diarrhoe kommen auch unter der Normalbevölkerung häufiger vor, und es erscheint daher sinnvoll, festzustellen, inwieweit diese Probleme bei Patientinnen nach Karzinomtherapie häufiger sind als bei anderen Frauen (8, 15, 32).

4.2.1. *Harninkontinenz*

Die Prävalenz der Inkontinenz variiert in verschiedenen Studien beträchtlich und ist abhängig von Alter, untersuchtem Kollektiv, Untersuchungsmethode und der jeweils verwendeten Definition von Inkontinenz (13).

In unserer Untersuchung wurden die Daten in den Gruppen AK und NU auf unterschiedliche Weise gewonnen: in der Gruppe AK wurde Harninkontinenz nur dann als Spätkomplikation vermerkt, wenn dies in der üblichen Nachsorgeuntersuchung auffiel und hängt davon ab, ob die Patientin ihre Beschwerden dem Arzt mitteilte, oder ob dieser gezielt danach gefragt hatte. Anhand der Aufzeichnungen ist dies aber leider nicht nachvollziehbar. In der Gruppe NU wurde die Harninkontinenz sowohl durch eine standardisierte Anamnese als auch durch eine urodynamische Untersuchung ermittelt. Es erscheint daher sinnvoll, nur die in der Gruppe NU erhobenen Daten mit den altersentsprechenden Daten aus der Normalbevölkerung zu vergleichen.

Zwei Studien aus den letzten 15 Jahren zur Prävalenz der Harninkontinenz eignen sich zum Vergleich:

Diokno u.a. untersuchte in Michigan, Amerika die Prävalenz von Harninkontinenz bei Personen, die 60 Jahre oder älter waren und nicht in Alters- oder Pflegeheimen wohnten. Es nahmen 1955 Personen an dieser Studie teil, davon waren 1150 Frauen. Jolleys untersuchte in ihrer Studie die Prävalenz der Harninkontinenz bei Frauen in einer ländlichen Allgemeinanzpraxis in GB. Das Alter der 833 Patientinnen lag zwischen 25 und 86 Jahren. Die Prävalenz lag bei diesen Studien bei 37,7 – 41% (8, 15).

Im Vergleich mit den altersentsprechenden Daten der Gruppe NU ergab sich ein relatives Risiko von 4,0 – 6,0 für die Erkrankung an Harninkontinenz nach Operation und / oder Bestrahlungstherapie (siehe auch Tab. 19). Frauen, die wegen ihres Genitalmalignoms behandelt wurden, haben demnach ein erhöhtes Risiko für eine später auftretende Harninkontinenz.

	Harninkontinenz	keine Harninkontinenz	relatives Risiko
Gruppe NU	34 Frauen	12 Frauen	4,0
Studie Jolleys	343 Frauen	490 Frauen	
Gruppe NU (Alter \geq 60 Jahre)	29 Frauen	8 Frauen	6,0
Studie Diokno	434 Frauen	716 Frauen	

Tab. 19: relatives Risiko für Harninkontinenz nach Therapie bei Genitalmalignom der Frau

4.2.2 Stuhlinkontinenz und chronische Diarrhoe

Ebenso wie die Harninkontinenz ist auch die Stuhlinkontinenz und die chronische Diarrhoe ein mit dem Alter gehäuft auftretendes Symptom, so daß ein Vergleich mit der Prävalenz in der Normalbevölkerung aufzeigt, ob ein erhöhtes Risiko für diese Beschwerden nach Karzinomtherapie vorliegt.

Ebenso wie bei der Harninkontinenz ist auch hier in der Gruppe AK nicht nachvollziehbar, ob speziell nach diesen Symptomen gefragt wurde, oder ob sie nur dann vermerkt wurden, wenn die Patientin diesbezügliche Beschwerden äußerte. In der Gruppe NU wurden die Daten zur Stuhlinkontinenz mit Hilfe einer standardisierten Anamnese erhoben.

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der Epidemiologie gastrointestinaler Symptome beschäftigen. Talley u.a. untersuchte in seiner Studie die Prävalenz von abdominalen Schmerzen, chronischer Obstipation, chronischer Diarrhoe und Stuhlinkontinenz in der weißen US-amerikanischen Bevölkerung ab 65 Jahre. Die Prävalenzen für Stuhlinkontinenz und chronische Diarrhoe lagen bei 3,7% bzw. 14%, und es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen und zwischen den Geschlechtern (32).

Beim Vergleich mit unseren Daten ergab sich für die Stuhlinkontinenz ein relatives Risiko von 4,5 und für die chronische Diarrhoe ein relatives Risiko von 1,4 (siehe auch Tab. 20). Wir berücksichtigten bei unseren Daten nur die Patientinnen aus den Altersgruppen 60 Jahre und älter.

Es ergibt sich ein deutlich erhöhtes Risiko für die Erkrankung an Stuhlinkontinenz nach einer Therapie für Genitalmalignome, dagegen ist das Risiko für die chronische Diarrhoe nur geringfügig erhöht.

	Stuhlinkontinenz	keine Stuhlinkontinenz	relatives Risiko
Gruppe NU (Alter \geq 60 Jahre)	5 Frauen	32 Frauen	4,5
Studie Talley	5 Frauen	143 Frauen	
	chronische Diarrhoe	keine chron. Diarrhoe	
Gruppe NU (Alter \geq 60 Jahre)	7 Frauen	30	1,4
Studie Talley	21 Frauen	127	

Tab. 20: relatives Risiko für Stuhlinkontinenz und chronische Diarrhoe nach Therapie

4.3. Diskussion der Ergebnisse

Die Frage nach der Lebensqualität wird immer mehr in die Therapieplanung bei Krebspatienten mit einbezogen. Gerade für palliativ behandelte Patienten ist nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität des verbleibenden Lebens entscheidend. Und auch bei den Patienten, bei denen die Krebserkrankung geheilt werden konnte, ist es wichtig, daß sie dann nicht unter gravierenden Therapiefolgen zu leiden haben. Trotzdem gibt es nur wenige Studien, die sich nicht nur mit den direkten Folgen nach Karzinomtherapie, sondern auch mit den Spätkomplikationen beschäftigen (21).

4.3.1. *Literaturübersicht*

Die meisten der relevanten Studien befassen sich nur mit den Spätfolgen der Bestrahlungstherapie:

Eifel u.a. untersuchte die Spätkomplikationen durch Radiatio bei Patientinnen mit Zervix-Karzinom im Stadium Ib. Diese Frauen wurden entweder durch primäre Bestrahlung oder durch präoperative Radiatio und anschließende Hysterektomie behandelt. Es handelt sich dabei um eine retrospektive Studie, und die Nachsorgezeit lag zwischen 5 und 20 Jahren (10).

Ogino u.a. befaßte sich mit den Folgen am Rektum nach intrakavitärer oder kombinierter Bestrahlung bei Patientinnen mit Zervix-Karzinom (alle Stadien). Auch hier liegt eine retrospektive Studie vor, die Dauer der Nachbeobachtung lag aber im Durchschnitt bei nur 4 Jahren (22).

Greven u.a. untersuchte die Abhängigkeit der Komplikationsrate vom Bestrahlungszeitpunkt (prä- oder postoperativ) und der Bestrahlungstechnik (perkutan oder intrakavitär) bei adjuvanter Radiatio. In dieser Studie wurden Frauen mit Endometrium-Karzinom Stadium I bis III retrospektiv betrachtet, und die durchschnittliche Nachsorgezeit war 5,5 Jahre (11).

Lanciano u.a. betrachtete in ihrer Studie Patientinnen mit Zervix-Karzinom Stadium I bis III, die primär bestrahlt wurden. Sie untersuchte durch eine multivariante Analyse Zusammenhänge zwischen Komplikationsrate und Alter, Strahlendosis sowie bisherigen Bauchoperationen. Die Daten hierfür wurden retrospektiv erhoben und die Beobachtungszeit umfaßte durchschnittlich 43 Monate (18).

Auch Perez u.a. untersuchte die Komplikationen von Zervix-Karzinom Patientinnen nach primärer Bestrahlung. Bei ihm war die Nachsorgezeit aber mit durchschnittlich beinahe 9 Jahren entscheidend länger und seine Patientinnen hatten Stadien zwischen I und IVa (23).

Weiss u.a. untersuchte akute und späte Komplikationen nach adjuvanter Bestrahlung von Patientinnen mit Endometrium-Karzinom (Stadium I und II). Sie stellte in ihrer retrospektiven, longitudinalen Studie einen Zusammenhang zwischen akuten Nebenwirkungen und chronischen Bestrahlungsfolgen her. Der Beobachtungszeitraum betrug etwa 2 Jahre (34).

Mit Komplikationen allein durch Hysterektomie befaßt sich nur die Studie von Ralph u.a.. Hier wurden bei Patientinnen mit Zervix-Karzinom Stadium Ib und IIb die Blasenkomplikationen nach vaginaler und abdominaler Hysterektomie untersucht. Die auftretenden Komplikationen wurden über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahre beobachtet (27).

Landoni u.a. verglich in seiner Studie die Therapie durch Operation mit der durch Bestrahlung. Es handelt sich hierbei um eine prospektive Studie bei Patientinnen mit Zervix-Karzinom Stadium Ib und IIa. Als Vergleichskriterien dienten die 5-Jahresüberlebensrate, die Rezidivhäufigkeit und die Komplikationsrate nach 5 bis 10 Jahren (19).

Stokes u.a. untersuchte Frauen mit Endometrium-Karzinom Stadium I, die hysterektomiert und bestrahlt wurden, wobei die Bestrahlungsarten unterschiedlich waren. Die Nachsorgezeit lag durchschnittlich bei 6,4 Jahren (3 bis 14 Jahre) und die Datenerhebung erfolgte retrospektiv (31).

Potish u.a. betrachtete in seiner retrospektiven Studie die Darmkomplikationen, die durch Operation und adjuvante Bestrahlungstherapie bei Patientinnen mit Endometrium-Karzinom Stadium I und II entstanden sind. Des weiteren untersuchte er die Überlebensrate nach 5, 10 und 15 Jahren (25).

Zwei Studien befassen sich mit den Auswirkungen der Karzinomtherapie auf die Sexualität:

Bergmark u.a. untersuchte die vaginalen Veränderungen und deren Auswirkungen auf die Sexualität bei Patientinnen mit Zervix-Karzinom etwa 7 Jahre nach der Therapie. Diese Patientinnen wurden mit Operation, Bestrahlung oder zweifacher Therapie behandelt (3).

Bruner u.a. betrachtete in ihrer Studie vor allem die Folgen der intrakavitären Bestrahlung auf die Anatomie der Vagina und die sich daraus ergebenden sexuellen Probleme. Hier wurden Patientinnen mit Zervix- und mit Endometrium-Karzinom in die Studie mit einbezogen. Außer einer intrakavitären Bestrahlung erhielten die Frauen z.T. auch eine perkutane Bestrahlung und eine operative Behandlung (4).

4.3.2. Vergleich mit eigenen Ergebnissen

In unserer Studie fanden sich in der Gruppe NU signifikant mehr Spätkomplikationen als in der Gruppe AK. In der Zusammensetzung der beiden Gruppen fanden sich keine Unterschiede, die dies erklären könnten. Der entscheidende Grund dafür ist wahrscheinlich, daß die Gruppe NU speziell auf Spätfolgen hin befragt und untersucht wurde, während in der allgemeinen Nachsorge Spätkomplikationen nur dann auffallen, wenn die Patientin Beschwerden angibt. Daher entsprechen die Daten der Gruppe NU eher den vorkommenden Spätfolgen. Es ist aber auch davon auszugehen, daß viele Patientinnen durch die Komplikationen keine oder nur wenige Beschwerden haben. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, daß die Frauen manche Probleme nicht mit der Karzinomtherapie in Zusammenhang bringen und sie deswegen nicht erwähnten.

schwere Komplikationen

Schwere Komplikationen (Grad 3 nach französisch-italienischem Glossar, 6) traten bei 14 (11%) Patientinnen auf, eine Frau hatte mehr als eine schwere Komplikation. Hauptsächlich waren Gastrointestinal- und Harntrakt betroffen. Eine Übersicht über Komplikationen und die vorangehende Karzinomtherapie der betroffenen Patientinnen bietet Tabelle 21. Eine genaue statistische Auswertung war wegen der geringen Fallzahl nicht möglich.

Unsere Ergebnisse entsprechen denen der Literatur, wo die Rate der schweren Komplikationen zwischen 1,8 – 14,9% liegt. Die Definitionen für schwere Komplikationen in den einzelnen Studien unterscheiden sich nur geringfügig. Andererseits sind die Patientenkollektive sehr unterschiedlich und in manchen Studien wurde nur ein Teilaspekt (z.B. nur Darmkomplikationen) betrachtet. Außerdem ist die Beobachtungsdauer in allen Studien kürzer als bei uns. Am Geeignesten zum Vergleich erscheint die Studie von Eifel mit einer Komplikationsrate von 14,4% nach 20 Jahren und Potish mit 7,8% schweren Komplikationen nach 5 Jahren. Ogino mit 14,9% schweren rektalen Komplikationen nach 4 Jahren liegt deutlich über unseren Ergebnissen, aber er betrachtete Patientinnen mit Karzinomen aller Stadien. Weiss dagegen fand nur 1,8% schwere Komplikationen, ihr Beobachtungszeitraum erstreckte sich aber nur auf knapp 2 Jahren (10, 18, 22, 23, 31, 34).

Komplikationen	<i>Operation</i>	<i>perkutane Dosis</i>	intrakavitäre Dosis
Narbenbruch, 2x Operation	abd. HE + Adn bds	4000	1890
Blasenentleerungsstörung mit Katheterismus alle 4h	Wertheim	4500	1920
massive Lymphödeme bds	Wertheim + Adn bds	-	-
rektovaginale Fistel, operativer Verschuß	-	4000	5120
stumme Niere re	abd. HE + Adn bds	5000	2000
Hernie mit Darmprolaps (8x Operation), schwere Dyspareunie	Wertheim + Adn bds	4500	2000
stumme Niere re, Nephrektomie	Wertheim	5000	2600
Sigma- und Dünndarmstenose, 4x Operation zur Resektion, Kurzdarmsyndrom	-	5000	3840
kompletter Vaginalverschuß	Wertheim + Adn bds	5000	-
Kolonileus, Operation mit Anlage eines Anus praeter	-	4000	5490
schwere Dyspareunie	-	4000	6060
Kolonstenose, Operation	-	4500	4890
zystovaginale Fistel	-	4750	5480
suburethrales Basaliom, Teilvulvektomie	Wertheim + Adn bds	4500	2000

Tab. 21: schwere Spät komplikationen - Übersicht

Genitalbereich

Die häufigste Spät komplikation im Genitalbereich ist eine verkürzte, verklebte Vagina. Bei 29% der Gruppe AK und 65% der Gruppe NU wurde diese Therapiefolge festgestellt. Bei 16% bzw. 22% maß die Vaginalänge sogar weniger als 5 cm. Eine enge Vagina oder eine Introitusstenose fand sich bei 7,9% der Patientinnen. Obwohl diese anatomischen Veränderungen der Vagina alle zu Problemen beim Geschlechtsverkehr führen können, gaben nur 7,1% der Frauen Kohabitationsbeschwerden an. Wahrscheinlich liegt das mit daran, daß viele Patientinnen nicht mehr sexuell aktiv sind. Die Auswertung des Fragebogen bestätigt diese Annahme. Sie ergab, daß ein Viertel der Befragten keinen Geschlechtsverkehr (mehr) haben, und beinahe die Hälfte der Befragten machte hierzu keine Angaben.

Weitere Probleme im Genitalbereich waren vaginale Blutungen und eine vulnerable Vagina (6,3%), ein Deszensus der Gebärmutter oder des Scheidenstumpfes (13%) und unangenehmer Ausfluß (1,6%). Fisteln traten nur bei 2 Patientinnen auf, eine Rektovaginal- und eine Zystovaginalfistel. In beiden Fällen wurde das Karzinom mit primärer Radiatio behandelt, dabei wurde eine perkutane und eine intrakavitäre Bestrahlung durchgeführt. Bei der Patientin mit der Rektovaginalfistel konnte diese 9 Jahre nach Auftreten operativ erfolgreich verschlossen werden. Der Patientin mit der Zystovaginalfistel konnte bisher nicht geholfen werden.

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Spätkomplikationen im Genitalbereich und dem jetzigen Alter oder dem Alter bei Diagnose.

Beim Diagnosezeitpunkt dagegen gab es einige signifikante Unterschiede: die Komplikationsgruppe, in der die anderen vaginalen Probleme zusammengefaßt wurden, war in der Gruppe NU signifikant erniedrigt für die Diagnosezeit zwischen 1970 und 1979, in der Gruppe AK war sie für die gleiche Zeit signifikant erhöht. Da aber bei der Betrachtung aller Patientinnen keine signifikanten Unterschiede vorlagen, ist davon auszugehen, daß hier keine ursächlichen Zusammenhänge bestehen. Anders dagegen bei der Diagnose verkürzte und / oder verklebte Vagina. Hier ergab sich in der Gruppe NU und bei der Betrachtung aller Patientinnen ein signifikanter Zusammenhang mit dem Diagnosezeitpunkt: je später die Diagnose gestellt wurde, desto seltener kam diese Spätkomplikation vor.

Überraschenderweise fanden sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich zwischen einfach und zweifach Therapie, aber eine verkürzte Vagina kam signifikant häufiger nach Bestrahlung als nach Operation vor.

Mit den Folgen der Therapie an Vagina und Vulva befassen sich nur wenige Studien, die meisten konzentrieren sich auf Gastrointestinal- und Harntrakt.

Bruner und Bergmark untersuchten in ihren Studien speziell die vaginalen Veränderungen und die sich daraus ergebenden Folgen auf die Sexualität der Patientinnen. Dabei fand Bergmark u.a. bei 26% der Frauen mit Zervix-Karzinom eine vaginale Verkürzung, 16% klagten über Dyspareunie und 8% hatten vaginale Blutungen. In der altersentsprechenden Kontrollgruppe fanden sich folgende Ergebnisse: 3% vaginale Verkürzung, 2% Dyspareunie und weniger als 1% vaginale Blutungen. Bruner u.a. stellte fest, daß die Vaginallänge mit der Therapie durchschnittlich um 1 cm abnahm, wobei die Patientinnen mit Zervix-Karzinom oder höheren Stadien (FIGO II und III) stärker betroffen waren als die mit Endometrium-Karzinom oder FIGO-Stadium I. Über Dyspareunie klagten 38%, allerdings hatten 24% diese Beschwerden auch schon vor der Therapie .

Für den Vergleich mit den Daten von Bergmark u.a. haben wir bei unseren Patientinnen nur die mit einem Zervix-Karzinom berücksichtigt. Bei Bergmark fanden sich weniger vaginale Verkürzungen als bei unseren Patientinnen (26% gegenüber 51%). Aber Bergmark u.a. ermittelte ihre Daten per Fragebogen, und es gab bei ihr keine genaue Definition für eine verkürzte Vagina. Vaginale Blutungen oder Dyspareunie kamen bei unseren Patientinnen seltener vor (3,7% gegenüber 8% bzw. 4,9% gegenüber 16%), allerdings wurden bei uns nicht alle Frauen speziell dazu befragt (3, 4).

Eifel u.a. untersuchte neben anderen Bestrahlungsfolgen auch die vaginalen Veränderungen. Sie fand dabei bei 1,9% vaginale Fisteln, bei 14,6% eine vaginale Verkürzung und bei 0,5% eine schwere vaginale Nekrose mit Blutung oder Infektion. Bei der vaginalen Verkürzung stellte sie einen Zusammenhang mit dem Alter z.Zt. der Therapie fest: Je älter die Patientinnen waren, desto häufiger wurde eine vaginale Verkürzung gefunden.

Im Gegensatz zu Eifel konnten wir keinen Zusammenhang zwischen vaginalen Verkürzungen und dem Alter der Patientinnen feststellen. Es fanden sich bei unseren bestrahlten Patientinnen aber mehr vaginale Verkürzungen (47% gegenüber 14,6%). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß Eifel nur dann die Diagnose verkürzte Scheide stellte, wenn die Länge < 5 cm war. Wenn man bei unseren bestrahlten Patientinnen nur die Fälle nimmt, bei denen die Vagina kleiner als 5 cm ist, haben 21% unserer Patientinnen eine vaginale Verkürzung. Vaginale Fistel kamen bei uns ebenso wie bei Eifel bei 1,9% der bestrahlten Patientinnen vor (10).

Stokes und Lanciano untersuchten im Genitalbereich nur die schweren Komplikationen. Stokes u.a. fand dabei bei 2 Patientinnen vaginale Komplikationen (1x eine vaginale Obliteration und 1x eine vaginale Fistel). Das machte 16,7% aller schweren Komplikationen aus. Bei Lanciano waren 10% der schweren Komplikationen vaginal bedingt.

In unserer Studie waren deutlich mehr der schweren Komplikationen vaginal bedingt, nämlich 28%. Aber die Definition für schwere Komplikation unterschied sich von den Studien von Stokes und Lanciano (18, 31).

Abitol u.a. und Seibel u.a. stellten in ihren Patientenkollektiven deutlich mehr vaginale Veränderungen nach Bestrahlung als nach Operation fest. Auch bei uns zeigt sich eine signifikante Erhöhung der vaginalen Verkürzung nach Bestrahlung. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich eine starke Veränderung des Gewebes durch die Bestrahlung und dadurch entstehende Adhäsionen und Fibrose. Bei den Operationen dagegen wird die Scheide nur bei der Wertheimschen-Operation durch Entfernen der Scheidenmanschette verkürzt (1, 30).

Die Feststellung, daß mit späterem Diagnosezeitpunkt signifikant weniger Frauen eine verkürzte Vagina haben, ist ein Zeichen für eine bessere Patientenaufklärung und eine bessere Nachsorge (z.B. Einsatz von Dilatatoren, baldige Wiederaufnahme des Geschlechtsverkehrs). Außerdem ist die seit 1970 durchgeführte Bestrahlung mit Gammatron oder Betatron schonender für das gesunde Gewebe als die Röntgenbestrahlung. Auch Bruner u.a., die in ihrer Studie eine geringere Abnahme der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und weniger Dyspareunie feststellte als in Vergleichsstudien, nahm an, daß dies auf eine bessere Aufklärung der Patientinnen in Bezug auf Prävention von Strahlenfolgen zurückzuführen war (4).

Niere und ableitende Harnwege

Mit einer Prävalenz von 74% bzw. 19% in den Gruppen NU bzw. AK war die Harninkontinenz die häufigste Spätkomplikation im urologischen Bereich. 2/3 der Betroffenen zeigten Symptome einer Streßinkontinenz, 20% Symptome einer Urgeinkontinenz und 12% hatten eine gemischte Inkontinenz. Auch Zystozelen wurden relativ häufig gefunden (NU: 37%, AK: 7,5%). Unter rezidivierenden Zystitiden litten 9,5% der Frauen. 7,1% der Patientinnen hatten Probleme mit Dys- oder Pollakisurie. Bei 4,0% der Frauen waren die Folgen der Karzinomtherapie Hämaturie und Teleangiektasien der Harnblase, und 3,2% litten unter einer Strahlenblase. Durch die urodynamische Untersuchung wurden Blasenentleerungsstörungen, autonome Detrusor- Kontraktionen oder eine verminderte Blasenkapazität bei 9 Frauen festgestellt. Bei 3,2% der Frauen wurde ein Nierenstau oder sogar eine Hydronephrose festgestellt. Eine zystovaginale Fistel und eine Stenose der Urethra fand sich nur bei jeweils einer Patientin.

Bei den statistischen Vergleichen wurde kein Zusammenhang mit dem Diagnosezeitpunkt festgestellt.

Aber sowohl beim jetzigen Alter als auch beim Alter bei Diagnosestellung fand sich eine signifikante Erhöhung der anderen Blasenkomplikationen in der Altersgruppe 60-69 Jahre (jetziges Alter) und 40-49 Jahre (Diagnosealter). Da die durchschnittliche Zeit seit Diagnosestellung in unserem Patientenkollektiv 21 Jahre beträgt, ist dies in etwa die gleiche Gruppe von Patientinnen.

Beim Vergleich zwischen einfach und zweifach Therapie gab es bei der Betrachtung aller Patientinnen keine signifikanten Unterschiede. Allerdings fand sich innerhalb der einzelnen Gruppen eine signifikante Erhöhung der Harninkontinenz nach einfacher Therapie (Gruppe NU) und eine signifikante Häufung anderer Blasenkomplikationen nach zweifach Therapie (Gruppe AK).

Eine weitere signifikante Erhöhung der Harninkontinenz gab es im Vergleich Operation – Bestrahlung bei den operierten Patientinnen.

Warum in den Untergruppen UG 2 und UG 5 bei mehr Frauen andere Blasenkomplikationen auftraten als in den Vergleichsgruppen, ist unklar. Dagegen ist die signifikante Erhöhung der Harninkontinenz nach Operation nicht überraschend, denn die therapiebedingte Inkontinenz entsteht hauptsächlich durch operativ verursachte Nervenläsionen.

In der Literatur fand sich eine Studie, die sich ausschließlich mit den urologischen Komplikationen beschäftigt:

Ralph u.a. untersuchte die Komplikationen der Harnwege nach Hysterektomie. Dabei fand er eine Streßinkontinenz bei 80% der Patientinnen, die vaginal operiert wurden und bei 53% der Patientinnen mit abdominaler Hysterektomie. Allerdings hatte ein Großteil der Frauen die Inkontinenzbeschwerden schon vor der Operation, nur 7,5% waren operativ bedingt. Durch Ausscheidungsurographie stellte Ralph bei 16,5% eine leichte Hydronephrose fest. Diese Patientinnen waren alle abdominal operiert worden. Auch eine erschwerte Spontanmiktion und ein verminderter Harndrang waren nach abdominaler Hysterektomie häufiger als nach vaginaler Hysterektomie (81% gegenüber 17% bzw. 48% gegenüber 13%)

Unsere Studie bestätigt eine Zunahme der Inkontinenz durch Karzinomtherapie. Auch wenn wir keine Daten von vor der Therapie besitzen, so ist doch der Vergleich mit der Normalbevölkerung deutlich. Eine Unterscheidung zwischen abdominaler und vaginaler Hysterektomie ist bei uns aufgrund der wenigen Fälle mit vaginaler Hysterektomie nicht durchführbar. Hydronephrosen fanden wir weniger (5,6%), aber die Diagnostik erfolgte bei uns sonographisch und nur schwerere Fälle wurden dokumentiert (27).

Weitere Studien untersuchten neben anderen Folgen auch die Harnwegskomplikationen nach Karzinomtherapie:

Landoni u.a. fand in dem von ihm untersuchten Patientenkollektiv bei 6% eine Hydronephrose (nur operiert: 3%, nur bestrahlt: 5%, operiert und bestrahlt: 10%) und bei 3,8% eine chronisch neurologische Blase (nur operiert: 13%, nur bestrahlt: 0%, operiert und bestrahlt: 5%). Weitere urologische Komplikationen wie

Streßinkontinenz, Hochdruckblase oder eine schwere Zystitis kamen bei 6% der Frauen vor (nur operiert: 3%, nur bestrahlt: 5%, operiert und bestrahlt: 10%).

Perez u.a. stellte bei 2% seiner Patientinnen leichte und bei 3,2% schwere Komplikationen der Harnwege und der Niere fest. Bei den leichten Komplikationen handelte es sich vor allem um chronische Zystitiden und bei den schweren um Ureterstrikturen und zystovaginale Fisteln .

Wir finden in unserem Patientenkollektiv wesentlich mehr leichte Komplikationen als Perez (48% gegenüber 2%). Es sind vor allem Harninkontinenz und Zystozelen. Der große Differenz liegt wahrscheinlich an einer unterschiedlichen Definition. Bei den schweren Komplikationen nach Bestrahlung ergaben unsere Untersuchungen ähnliche Ergebnisse wie bei Perez.

Im Gegensatz zu Landoni kommen bei unseren Patientinnen Hydronephrosen nur nach Operation und Bestrahlung vor. Neurologische Blasenstörungen fanden wir mehr (Gruppe NU: 8,7%), aber diese Patientinnen wurde extra darauf hin untersucht (19, 23).

Eifel, Stokes und Lanciano untersuchten bei den Harnwegen nur die schweren Komplikationen.

Eifel u.a. fand dabei bei 4% schwere Komplikationen der Harnwege und der Niere. Hauptsächlich waren dies schwere Hämaturien, Ureterstenosen und zystovaginale Fisteln. Patientinnen, die mit mehr als zwei intrakavitären Bestrahlungen behandelt wurden, hatten ein erhöhtes Risiko für solche Komplikationen.

Stokes u.a. stellte bei 3 Patientinnen schwere Komplikationen im urologischen Bereich fest: 1x eine schwere chronische Zystitis, 1x eine Urethrastriktur und 1x eine uretrovaginale Fistel. Die Harnwegskomplikationen machten 25% aller schweren Komplikationen aus.

Bei Lanciano u.a. ergaben sich ähnliche Zahlen, hier machten die urologischen Komplikationen 21% der schweren Komplikationen aus.

Bei unseren Patientinnen erlitten vier Frauen (3,2%) schwere Komplikationen der Niere oder der ableitenden Harnwege. Das machte 22% aller schweren Komplikationen aus. Diese Ergebnisse entsprechen denen von Stokes, Lanciano und Eifel. Ein Häufung der schweren Komplikationen nach mehr als zwei intrakavitären Bestrahlungen konnten wir nicht feststellen, aber die Anzahl der Betroffenen ist zu gering für eine statistisch relevante Aussage (10, 18, 31).

Greven u.a. fand in seinem Patientenkollektiv keine Blasen- oder Harnwegskomplikationen (11).

Gastrointestinaltrakt

Chronische Diarrhoe und Stuhlinkontinenz waren neben Rektozelen (Prävalenz: 11%) bei unseren Patientinnen die häufigsten Spätkomplikationen im Gastrointestinaltrakt (13% bzw. 7,1%). Andere Darmkomplikationen kamen nur vereinzelt vor: 2,4% der Frauen hatten eine chronische Strahlenkolitis, 4,0% eine Darmstenose und 3,2% eine Darmblutung. Jeweils eine Patientin litt unter einem Rektumulkus, einem Kolonileus oder einer rektovaginalen Fistel.

Beim Vergleich der Altersgruppen gab es eine signifikante Erhöhung der anderen Darmkomplikationen in der Gruppe der 60-69 jährigen bei der Betrachtung aller Patientinnen. Zwischen Diagnosealter sowie Diagnosezeitpunkt und Spätkomplikationen im Gastrointestinaltrakt wurde kein Zusammenhang gefunden. Auch beim Vergleich einfach – zweifach Therapie wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Aber bei den nur bestrahlten Patientinnen zeigte sich im Vergleich mit den nur operierten Patientinnen eine signifikante Häufung der chronischen Diarrhoe und der Stuhlinkontinenz.

In der Literatur fanden sich einige Studien, die sich nur mit den Darmkomplikationen nach Karzinomtherapie beschäftigten:

Potish u.a. stellte dabei bei 7,8% der Patientinnen schwere chronische Darmkomplikationen fest, die meisten davon hatten einen Dünndarmileus. Das Risiko für solche Komplikationen war nach vorangehender Laparotomie oder nach Lymphknoten-Sampling im kleinen Becken erhöht.

Ogino u.a. machte keinen Unterschied zwischen leichten und schweren Komplikationen. Bei seinen Patientinnen litten insgesamt 37,9% an rektal oder sigmoidal verursachten Spätfolgen, und eine weitere Patientin mußte wegen einer Ileumperforation operativ behandelt werden

4,7% unserer Patientinnen, die bestrahlt wurden, hatten schwere Darmkomplikationen. Wir fanden aber im Gegensatz zu Potish keine Erhöhung der Komplikationsrate nach Laparotomie.

Insgesamt lag die Komplikationsrate am Darm nach Bestrahlung bei 39%, das entspricht den Ergebnissen von Ogino (22, 25).

Weitere Studien, die neben anderen Spätkomplikationen auch die Folgen am Darm untersuchten, kamen zu folgenden Ergebnissen:

Landoni u.a. stellte bei 2,3% seiner Patientinnen einen Ileus fest (5% nach Operation und Bestrahlung, 1% nach alleiniger Bestrahlung). Auch alle anderen Darmkomplikationen wie schwere Proktitiden, Perforation und rektovaginale Fisteln kamen nur nach Bestrahlung vor.

Greven u.a. fand 2,9% schwere Darmkomplikationen d.h. Ileus, starke Blutungen, Perforation oder Fisteln. Weitere 6,1% der Patientinnen litten unter leichten Behandlungsfolgen, wie z. B. Diarrhoe, starke Mukositis oder intermittierende Blutungen.

Perez u.a. kam auf ähnliche Ergebnisse mit 2,8% leichten und 5,2% schweren Komplikationen im Gastrointestinaltrakt.

Bei unseren Patientinnen fanden wir ähnlich viel schwere Komplikationen (7,4% nach Bestrahlung, 1,9% nach Operation und Bestrahlung), aber leichte Darmkomplikationen kamen wesentlich häufiger vor (31% nach Bestrahlung, 75% nach Operation und Bestrahlung).

Wie bei Landoni kamen schwere Darmkomplikationen bei uns nur nach Bestrahlung vor, ebenso wie chronische Diarrhoe und Stuhlinkontinenz (11, 19, 23).

Eifel, Stokes und Lanciano untersuchten auch am Darm nur die schweren Komplikationen.

Dabei stellte Eifel u.a. bei 2,5% der Frauen schwere Komplikationen an Rektum und Sigma fest. Diese Komplikationen waren hauptsächlich starke Blutungen, Rektumstenosen oder rektovaginale Fisteln. Das Risiko für Dünndarmkomplikationen lag 20 Jahre nach der Behandlung bei 5,3%. Bei Patientinnen mit vorangehender Laparotomie war es erhöht und bei Patientinnen mit einem Körpergewicht unter 60 kg fand sich speziell für einen Dünndarmileus ein erhöhtes Risiko.

Bei Stokes u.a. gab es 8 Patientinnen mit schweren Darmkomplikationen (5 mit Dünndarmileus, 2 mit rektalen Ulzera und eine mit einem Malabsorptionssyndrom). Dies machte 75% aller schweren Komplikationen aus.

Bei Lanciano u.a. waren 61% der schweren Komplikationen auf den Gastrointestinaltrakt zurückzuführen.

Schwere Darmkomplikationen kamen bei 5 unserer Patientinnen vor. Dies waren zwei Darmstenosen, ein Kolonileus, eine rektovaginale Fistel und ein Darmprolaps bei Narbenhernie. Mit 28% war der Anteil an allen schweren Komplikationen geringer als bei Lanciano und Stokes. Da nur eine Patientin Dünndarmkomplikationen hat, können wir keine Aussagen über einen Zusammenhang mit Körpergewicht oder vorangehender Laparotomie machen (10, 23, 31).

Wie schon erwähnt, traten schwere Komplikationen am Darm nur nach primärer oder adjuvanter Bestrahlung auf. Auch an leichteren Komplikationen wie chronischer Diarrhoe und Stuhlinkontinenz litten nur bestrahlte Patientinnen. Gerade diese Komplikationen sind aber schwer behandelbar, und die meisten betroffenen Frauen leiden den Rest ihres Lebens daran.

Eine Vermehrung der schweren Komplikationen nach Laparotomie konnten wir nicht feststellen.

sonstige Spätkomplikationen

Lymphödeme der Beine fanden sich bei 10 Patientinnen, wobei das linke Bein etwa doppelt so häufig betroffen war.

Spätfolgen im Zusammenhang mit der Haut hatten vier Frauen: eine entwickelte eine Radioderm in der Leiste und eine andere litt unter einer Narbenhernie, die schon mehrmals erfolglos operiert wurde. Eine weitere Patientin wurde zweimal an ihrem Narbenbruch operiert, und eine vierte mußte wegen eines Basalioms im Bestrahlungsgebiet teilvulvektomiert werden.

45 der 74 Frauen, die durch die Therapie eine vorzeitige Menopause erlebten, klagten über atrophische Veränderungen der Vaginalschleimhaut und eine Frau entwickelte eine Osteoporose.

In der Literatur wurden neben Spätfolgen an Darm, Harnwegen und im Genitalbereich noch folgende Komplikationen festgestellt:

Eifel u.a. fand bei 7 ihrer Patientinnen Lymphödeme der Beine (0,4% aller Patientinnen), bei 6 davon wurde vorher eine Lymphknoten-Dissektion durchgeführt. Bei Ogino u.a. hatten 4 Patientinnen eine Fraktur des Sakrums (1,6%), alle 4 Frauen wurden bestrahlt und litten unter Osteoporose. Landoni u.a. stellte bei 3,2% der Patientinnen schwere Lymphödeme der Beine fest (9% bei den operierten und bestrahlten Frauen, 0,6% nach primärer Radiatio), außerdem fanden sich bei 4% der operierten Patientinnen abdominale Hernien. Auch Greven stellte bei 2 seiner Patientinnen (0,6%) Lymphödeme fest. Weitere 3 Frauen entwickelten durch die Bestrahlung Komplikationen der Knochen: Nekrose von Femurkopf und Azetabulum und degenerative Erkrankung des Femurs.

Von unseren Patientinnen mit Lymphödem der Beine hatte nur eine einzige schwere Ödeme beider Beine. Angaben über eine vorheriges Lymphknoten-Sampling lagen nicht vor. Im Gegensatz zu Greven und Ogino fanden wir abgesehen von einer Patientin mit ausgeprägter Osteoporose keine Knochenkomplikationen im Bestrahlungsbereich (10, 11, 19, 22).

Über eine Hormoneinnahme der Patientinnen lagen uns nur lückenhafte Daten vor. Die Frauen, bei denen hierzu Informationen vorlagen, nahmen fast alle Hormone in irgendeiner Form – die meisten lokal, aber einige auch systemisch.

Fragebogen

Spätfolgen werden von den einzelnen Patientinnen unterschiedlich stark als belastend oder störend empfunden. So stellten wir bei der Auswertung des Fragebogens fest, daß viele Frauen gelernt hatten mit ihren Komplikationen zu leben und sich dadurch nur wenig beeinträchtigt fühlten.

Körperliches und seelisches Befinden waren nicht besser oder schlechter bei leichteren oder schwereren Spätkomplikationen. Bei den Frauen mit häufigen Schmerzen konnte nur bei zweien ein Zusammenhang mit den Behandlungsfolgen festgestellt werden. Bei Erschöpfung, Schlaf und Leistungsvermögen konnten zwar untereinander Zusammenhänge hergestellt werden, aber es wurde keine Abhängigkeit von bestimmten Spätkomplikationen gefunden.

Der Appetit war bei fast allen gut. Von den Frauen mit Übelkeit oder Durchfall hatten nur drei auch Gewicht verloren.

Die Angaben bei den Fragen zur Sexualität waren eher dürftig. Eine Ursache dafür dürfte sicher sein, daß ein großer Teil der Patientinnen keinen Geschlechtsverkehr mehr haben und deswegen die Fragen nicht beantworteten. Eine Patientin hat dies auch explizit so auf dem Fragebogen vermerkt. Ein anderer Grund ist wahrscheinlich, daß es älteren Frauen eher unangenehm ist, über ihr Sexualleben Auskunft zu geben. Abitol u.a. stellte in ihrer Studie über die sexuelle Dysfunktion nach Therapie des Zervixkarzinoms fest, daß gerade Frauen über 40 Jahre Probleme damit haben über Details ihres Sexuallebens zu reden (33). Bei den Patientinnen, die die Fragen beantworteten, klagten 4 (40%) über Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Es ließ sich aber kein Unterschied bei den Spätkomplikationen feststellen zwischen den Frauen mit und denen ohne Schmerzen. Über die Zufriedenheit mit ihrem Sexualleben machten zwei Drittel keine Angaben, die anderen waren aber fast alle damit zufrieden.

Auch so viele Jahre nach der Therapie gab ein Viertel der Frauen an, daß die Therapie sie körperlich und seelisch belastet hatte. 7 Frauen leiden noch immer an Ängsten, 2 Patientinnen haben starke Depressionen, eine davon unternahm einen Suizidversuch. Über eine schlechte Lebensqualität klagten aber nur zwei Patientinnen.

Über die Lebensqualität und das Wohlbefinden nach der Therapie von gynäkologischen Malignomen gibt es bisher wenig Daten, aber gerade zum Themenbereich der Sexualität liegen Studien aus den letzten Jahren vor.

Bruner u.a. fand bei 22% der Befragten eine Abnahme der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs. Gründe hierfür waren neben der Krebstherapie vor allem das Nichtvorhandensein eines Partners. Über Dyspareunie klagten 38% nach der Therapie gegenüber 24% vor der Therapie. Die sexuelle Zufriedenheit nahm bei 37% ab, wobei hier kein Zusammenhang mit sexueller Aktivität bestand d.h. auch Frauen, die sexuell inaktiv waren, waren durchaus zufrieden damit (4).

Bergmark u.a. untersuchte vor allem die vaginalen Veränderungen, die zu sexuellen Problemen führen können. Sie stellte dabei fest, daß sich die Patientengruppe in Bezug auf sexuelles Interesse und auf die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs nicht von der Kontrollgruppe unterschied. Allerdings litt die Patientengruppe mehr unter verminderter Lubrikation, Dyspareunie und verminderter vaginalen Elastizität. 32% der Patientengruppe und 25% der Kontrollgruppe waren mit ihrer momentanen sexuellen Situation nicht zufrieden (3).

Von unseren befragten Patientinnen klagten 12,5% über Dyspareunie. 50% waren sexuell aktiv und 92% waren zufrieden mit ihrem Sexualleben, wobei auch bei uns Frauen, die nicht sexuell aktiv waren, damit sehr zufrieden waren. Leider beantworteten viele Frauen die Fragen zur Sexualität nicht und es lagen uns auch keine Angaben über ihr Sexualleben vor der Krebstherapie vor.

4.4. Schlußfolgerung

Wir konnten zeigen, daß ein großer Teil der Patientinnen auch 10 und mehr Jahre nach der Onkotherapie noch an den Folgen dieser Behandlung leidet. Wirklich gravierende Spätfolgen traten nur bei 11% der Frauen auf. Diese kamen größtenteils gut damit zurecht und fühlten sich in ihrer Lebensqualität nur wenig dadurch beeinträchtigt. Sicherlich spielt dabei auch eine Rolle, daß durch die Behandlung, die zwar störende Folgen hinterließ, die Patientin von einer lebensbedrohlichen Erkrankung geheilt werden konnte. Daher ist in Fällen, in denen eventuell eine Heilung erzielt werden kann, eine radikale Therapie angebracht.

Wichtig ist aber auch hier eine individuelle Therapieplanung, in der die Lebensumstände, das Alter, der Menopausenstatus und eventuelle andere Erkrankungen der Patientin berücksichtigt werden. Vor der Therapie sollte eine genaue Anamnese und ein körperlicher Status erhoben und dokumentiert werden. So kann man schon vorher bestehende Probleme wie z.B. Harninkontinenz von den therapiebedingten Schäden unterscheiden.

Des weiteren empfehlen wir, daß die Patientinnen nach der Therapie lebenslang zur Nachsorge gehen. Nur so können Spätkomplikationen adäquat diagnostiziert und behandelt werden. Da Spätfolgen im Einzelfall nicht vorhersehbar sind, ist es wichtig, alle Patienten genau über potentielle Folgen und deren Präventionsmöglichkeiten aufzuklären.

Eine korrekte Analyse der Spätkomplikationen nach gynäkologischer Onkotherapie ist nur durch gezielte Untersuchung möglich, wie wir beim Vergleich der Gruppen AK und NU gesehen haben. Daher sind weitere Studien notwendig, die zum einen die Situation vor der Therapie mit einbeziehen, und zum anderen Patienten über mehrere Jahre gezielt auf Spätfolgen an Darm und Blase hin untersuchen.

4.5. Ausblick

Die Therapie der Genitalmalignome der Frau hat sich natürlich mit den Jahren verändert und die Methoden, mit denen unsere Patientinnen behandelt wurden, sind heute schon z. T. veraltet.

An den Operationsmethoden selbst hat sich nicht viel geändert, aber die Lymphknoten-Dissektion wird mittlerweile weniger radikal durchgeführt und die postoperativen Behandlungsmöglichkeiten haben sich verbessert. Die Bestrahlung ist durch die 4 Felder- und Rotationstechnik, sowie durch Afterloading bei der intrakavitären Bestrahlung und durch bessere Berechnungs- und Abstimmungsmöglichkeiten schonender geworden.

Dadurch ist mit einer Reduktion der Komplikationen zu rechnen.

Andrerseits sind mit dem Einsatz von neuen Substanzen in der Chemotherapie und durch die Hochdosischemotherapie neue Behandlungsmethoden entstanden, deren Spätfolgen noch nicht absehbar sind. Gerade bei der Kombination verschiedener Therapiearten kann ein additiver oder sogar potenzierender Effekt in Bezug auf Komplikationen auftreten, so daß auch in Zukunft ein besonderes Augenmerk auf die Spätkomplikationen gerichtet werden muß.

Zusammenfassung

Keine medizinische Behandlung ist ganz ohne Nebenwirkungen und gerade die onkologische Therapie ist reich an Komplikationen. Heilungen werden hier oft durch eine Reihe verschiedener Früh- und Spätfolgen erkaufte. Über die Frühkomplikationen gibt es viele Studien und es liegen exakte Daten vor. Bei den Spätfolgen dagegen sieht es anders aus. Nur wenige Zentren können ihre Patienten über Jahrzehnte hinweg beobachten und so Aussagen über chronische Folgen und Komplikationen, die erst nach vielen Jahren auftreten, machen. Deswegen beschränken sich die meisten Studien über Spätkomplikationen auf die ersten 5 Jahre nach der Primärtherapie.

In unserer Studie wurden 126 rezidivfreie Patientinnen untersucht, die regelmäßig in der 1. Frauenklinik der LMU München zur Nachsorge waren. Bei diesen Frauen lag die Onkotherapie ihres Genitalmalignoms mindestens 10 Jahre zurück, bei manchen sogar mehr als 40 Jahre.

Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen dieser Frauen wurden studiert, und alle wurden zu einer spezifischen Untersuchung eingeladen. 46 der Patientinnen erschienen zu dieser Untersuchung, in der ein gezieltes Interview, eine gynäkologische, eine urologische und eine urodynamische Untersuchung durchgeführt wurden. 39 dieser Frauen beantworteten auch einen Fragebogen zum Thema Lebensqualität und Sexualität nach Onkotherapie.

Die Patientinnen, die zur speziellen Nachuntersuchung erschienen, zeigten fast alle belastende Spätfolgen. Bei den Frauen, bei denen nur die Akten studiert wurden, fanden sich bei 28% keine Spätkomplikationen.

Die häufigsten Spätfolgen waren eine verkürzte, verklebte Vagina (65%), Harninkontinenz (74%), Zystozelen (37%), chronische Zystitiden (22%), chronische Diarrhoe (20%) und Stuhlinkontinenz (17%). Trotz all dieser Komplikationen war der Leidensdruck der Patientinnen erstaunlich gering.

Folgen wie chronische Diarrhoe und Stuhlinkontinenz kamen nur bei bestrahlten Patientinnen vor. Auch eine verklebte, verkürzte Vagina war nach primärer Bestrahlung signifikant häufiger zu finden als nach Operation. Harninkontinenz dagegen war kam öfters bei den operierten Frauen vor. Beim Vergleich zwischen einfach Therapie (primäre Bestrahlung oder Operation) und zweifach Therapie (Operation und adjuvante Bestrahlung) konnten erstaunlicherweise keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationsrate festgestellt werden.

Schwere Spätfolgen wurden bei 11% der Frauen gefunden. Die Aufteilung auf die verschiedenen Organsysteme war dabei folgendermaßen: 28% Genitalbereich (Fisteln, schwere Dyspareunie und vollkommener Verschluss der Vagina), 28% Darmtrakt (Fistel, Darmprolaps, Darmstenosen, Ileus und Kurzdarmsyndrom), 22% Organe des Harntrakts (Fistel, einseitiger Verlust der Nierenfunktion und extreme Blasenentleerungsstörungen) und weitere 22% sonstige Organe (massives beidseitiges Lymphödem der Beine, Narbenbrüche und Basaliom im Bestrahlungsgebiet).

Die Rate der schweren Komplikationen lag in vergleichbaren Studien ähnlich hoch (10, 34). Leichtere Komplikationen wie eine verkürzte Vagina, Harninkontinenz, chronische Diarrhoe und Stuhlinkontinenz fanden wir bei unseren Patientinnen häufiger, aber in vielen anderen Studien wurden diese Spätfolgen nicht näher untersucht (10, 11, 18, 19, 22, 23, 25, 31, 34).

Da eine genaue Analyse der Spätkomplikationen nur durch gezielte Untersuchung möglich ist, sollten die Patienten nicht nur 5 Jahre, sondern lebenslang nachbetreut werden. Und bei allen neuen Behandlungsmethoden sollte bedacht werden, daß es nur unzureichende Erfahrungen mit potentiellen Spätfolgen gibt

.

Anhang
Spätkomplikation bei Unterleibstumoren
Fragebogen

Dimpfl

Name:

Datum:

Vorname:

Geb. Datum:

(1) Wie fühlen Sie sich zur Zeit körperlich?

① sehr gut ② gut ③ mittelmäßig ④ schlecht ⑤ sehr schlecht

(2) Wie fühlen Sie sich zur Zeit seelisch?

① sehr gut ② gut ③ mittelmäßig ④ schlecht ⑤ sehr schlecht

(3) Haben Sie Schmerzen?

① nie ② selten ③ oft ④ meistens ⑤ immer

(4) Wenn ja, wo?**(5) Nehmen Sie Medikamente gegen diese Schmerzen?**

① nie ② selten ③ oft ④ meistens ⑤ immer

(6) Wie ist Ihr Appetit?

① sehr gut ② gut ③ mittelmäßig ④ schlecht ⑤ sehr schlecht

(7) Leiden Sie an Übelkeit oder Erbrechen?

① nein ② leicht ③ deutlich ④ stark ⑤ sehr stark

(8) Haben Sie in den letzten 6 Monaten an Gewicht verloren?

① nein ② ja ③ zugenommen

wenn ja, wieviel?:**(9) Haben Sie Durchfall?**

① nein ② leicht ③ deutlich ④ stark ⑤ sehr stark

(10) Wie ist Ihr Schlaf?

① sehr gut ② gut ③ mittelmäßig ④ schlecht ⑤ sehr schlecht

(11) Wie stufen Sie Ihre Leistungsfähigkeit ein?

① sehr gut ② gut ③ mittelmäßig ④ schlecht ⑤ sehr schlecht

(12) Fühlen Sie sich müde oder erschöpft?

① nein ② leicht ③ deutlich ④ stark ⑤ sehr stark

Stadium	Definition
0	Carcinoma in situ, keine Stromainvasion
I	begrenzt auf Uterus
IA	Diagnose nur durch Histologie
IA1	Tiefe ≤ 3 mm, horizontale Ausbreitung ≤ 7 mm
IA2	Tiefe $> 3-5$ mm, horizontale Ausbreitung ≤ 7 mm
IB	klinisch sichtbar / nur mikroskopisch diagnostiziert / größer als IA2
IB1	≤ 4 cm
IB2	> 4 cm
II	Ausdehnung jenseits des Uterus, aber nicht zur Beckenwand und nicht zum unteren Vaginaldrittel
IIA	Parametrien frei
IIB	Parametrien befallen
III	Ausdehnung zum unteren Vaginaldrittel / Beckenwand / Hydronephrose oder stumme Niere
IIIA	unteres Vaginaldrittel
IIIB	Beckenwand / Hydronephrose oder stumme Niere
IVA	Schleimhaut von Harnblase / Rektum befallen / Ausbreitung jenseits des kleinen Beckens
IVB	Fernmetastasen

Anhang 2: Einteilung des Zervix-Karzinom nach FIGO (16, 29)

Stadium	Definition
I	begrenzt auf Corpus uteri
IA	begrenzt auf das Endometrium
IB	infiltriert innere Hälfte des Myometriums
IC	infiltriert auch äußere Hälfte des Myometriums
II	infiltriert Zervix, keine Ausbreitung über den Uterus hinaus
IIA	nur Befall der endozervikalen Drüsen
IIB	Invasion des Zervixstromas
III	Ausbreitung über Uterus hinaus
IIIA	Befall von Serosa / Adnexe / Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
IIIB	Befall der Vagina (direkte Ausbreitung)
IIIC	pelvine / paraaortale Lymphknotenmetastasen
IVA	Schleimhaut von Harnblase / Rektum befallen
IVB	Fernmetastasen

Anhang 3: Einteilung des Endometrium-Karzinom nach FIGO – intraoperativ (17, 29)

Stadium	Definition
I	begrenzt auf Corpus uteri
IA	Cavum uteri 8 cm oder kleiner
IB	Cavum uteri größer als 8 cm
II	infiltriert Zervix, keine Ausbreitung über den Uterus hinaus
III	Ausbreitung über Uterus hinaus, bleibt aber innerhalb des kleinen Beckens
IVA	Schleimhaut von Harnblase / Rektum befallen / überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
IVB	Fernmetastasen

Anhang 4: Einteilung des Endometrium-Karzinom nach FIGO – klinisch, nur bei primärer Bestrahlung anzuwenden (17)

Stadium	Definition
I	begrenzt auf Ovarien
IA	begrenzt auf ein Ovar, Kapsel intakt, kein Tumor auf Ovaroberfläche
IB	begrenzt auf beide Ovarien, Kapsel intakt, kein Tumor auf Ovaroberfläche
IC	Begrenzt auf ein oder beide Ovarien, Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche / maligne Zellen in Ascites oder Peritoneallavage
II	Ausbreitung im Becken
IIA	Ausbreitung auf Uterus / Tuben
IIB	Ausbreitung auf anderes Beckengewebe
IIC	Ila / Ilb und maligne Zellen in Ascites oder Peritoneallavage
III	mikroskopisch nachgewiesene Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens / regionäre LK-Metastasen
IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens ≤ 2 cm
IIIC	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens > 2 cm / regionäre LK-Metastasen
IV	Fernmetastasen

Anhang 5: Einteilung des Ovarial-Karzinom nach FIGO (14)

Literaturverzeichnis

- (1) Abitol MM, Davenport JH – „Sexual dysfunction after therapy for cervical carcinoma“
Am J Obstet Gynecol, Vol. 119 (1974), S. 181 – 189
- (2) Beck L und Bender HG – „intra- und postoperative Komplikationen in Gynäkologie und Geburtshilfe“
Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Auflage (1996)
- (3) Bergmark K u.a. – „Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer“
New Engl J Med, Vol. 340 (1999); S. 1383 - 1389
- (4) Bruner DW, Lanciano R u.a. – „Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma“
Int J Rad Oncol Biol Phys, Vol. 27 (1993), S. 825 – 830
- (5) Burghardt E – „surgical gynecologic oncology“
Thieme Verlag Stuttgart, New York (1993)
- (6) Chassagne D, Sismondi P u.a. – „A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers“
Radiotherapy and Oncol, Vol. 26 (1993), S.195 – 202
- (7) Coia LR, Myerson RJ u.a. – „Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract“
Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 31 (1995), S. 1213 – 1236
- (8) Diokno AC, Brock BM u.a. – „Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the non-institutionalized elderly“
J Urol, Vol. 136 (1986), S. 1022 – 1025
- (9) Dörr W, Zimmermann JS und Seegenschmiedt MH – „Nebenwirkungen der Radioonkologie“
Urban und Vogel, München (2000)
- (10) Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT und Oswald MJ - „Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage Ib carcinoma of the uterine cervix“
Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 32 (1995), S. 1289-1300
- (11) Greven KM, Lanciano RM u.a. – „analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation“
Int J Rad Oncol Biol Phys, Vol. 21 (1991), S. 919-923
- (12) Grigsby PW, Russell A, Bruner D u.a. - „Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract“
Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 31 (1995), S. 1281-1299
- (13) Hampel C, Wienhold D u.a. – „Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence“
Urology, Vol. 50, Suppl. 6A (1997), S. 4-11

-
- (14) Jänicke F u.a. – „maligne Ovarialtumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“
Tumorzentrum München (1996)
 - (15) Jolleys JV – „Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice“
Brit Med J, Vol. 296 (1988), S. 1300 – 1302
 - (16) Kimming R u.a. – „Zervixkarzinom: Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge“
Tumorzentrum München (1998)
 - (17) Kürzl R u.a. – „Endometriumkarzinom: Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge“
Tumorzentrum München (1994)
 - (18) Lanciano RM, Martz K u.a. – „Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix“
Cancer, Vol. 69 (1992), S. 2124 – 2130
 - (19) Landoni F u.a.– „randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer“
Lancet, Vol. 350 (1997), S. 535-540
 - (20) Lentner C u.a. – „wissenschaftliche Tabellen Geigy – Teilband Statistik“
8. Auflage, Basel (1980)
 - (21) McCartney CF, Learson DB – „Quality of life in patients with gynecologic cancer“
Cancer, Vol. 60 (1987), S. 2129 – 2136
 - (22) Ogino I, Kitamura T u.a. - „Late rectal complication following high dose rate intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix“
Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 31, Nr.4 (1995), S. 725-734
 - (23) Perez CA, Breaux S u.a. – „Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix“
Cancer, Vol. 54 (1984), S. 235 – 246
 - (24) Pfeleiderer A, Brechwaldt M und Martius G – „Gynäkologie und Geburtshilfe“
Thieme Verlag Stuttgart, New York, 3. Auflage (2000)
 - (25) Potish RA, Dusenbergl KE – „Enteric morbidity of postoperative pelvic external beam and brachytherapy for uterine cancer“
Int J Rad Oncol Biol Phys, Vol. 18 (1990), S. 1005 – 1010
 - (26) Pschyrembel Klinisches Wörterbuch
Walter de Gruyter-Verlag, 256. Auflage (1990)
 - (27) Ralph G, Lichtenegger W, Kainer F und Langer M - „Funktionelle Störungen des unteren Harntraktes nach der abdominalen und vaginalen Radikaloperation des Zervixkrebses“
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Vol. 47 (1987), S. 551-554
 - (28) Richter E, Feyerabend T – „Grundlagen der Strahlentherapie“
Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1996)

- (29) Schünemann H, Possinger K, Scheidel P und Willich N – „Gynäkologische Malignome“
Zuckschwerdt Verlag, 8. Auflage, München, Bern, Wien, New York (1999)
- (30) Seibel MM, Freeman MG u.a. – „Carcinoma of the cervix and sexual function“
Obstet Gynecol, Vol. 55 (1980), S. 484-487
- (31) Stokes S, Bedwinek J u.a. – „Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and irradiation: analysis of complications“
Obstet Gynecol, Vol. 65 (1985), S. 86 – 92
- (32) Talley NJ u.a. – „Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study“
Gastroenterol, Vol. 102 (1992), S. 895 - 901
- (33) Vasicka A, Popovich NR u.a. – „Post radiation course of patients with cervical carcinoma“
Obstet Gynecol, Vol. 11 (1958), S. 403 – 414
- (34) Weiss E, Hirule P u.a. – „therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II“
Radiotherapy and Oncol, Vol. 53 (1999), S. 37 – 44

Lebenslauf

persönliche Daten

Renner Elke Barbara
Aispergweg 2
79809 Bannholz

geboren am 20. 7. 68 in Augsburg

Schule

1974 -1979 Besuch der Grund- und Teilhauptschule in Steppach
1979 -1988 Besuch des A.B. von Stettenschen Instituts in Augsburg
Abschluß am 29.06.88 mit dem allgemeinen Abitur

Ausbildung und Beruf

Okt 88 - Sept 90 Ausbildung zur Ingenieurassistentin für EDV
hierbei 1½ Jahre Ausbildung an der Fachschule für Nachrichten-
und Datenverarbeitung in München
und ½ Jahr Praktikum bei der Siemens AG Augsburg in der PC
Entwicklungsabteilung
Okt 90 - März 92 Anstellung als Ingenieurassistentin für EDV bei der SNI AG
Augsburg in der PC Entwicklungsabteilung

Studium

ab Mai 92 Studium der Humanmedizin an der LMU in München
Physikum am 25. 3. 1994
1. Staatsexamen am 23. 3. 1995
2. Staatsexamen am 16. 9. 1997
3. Staatsexamen am 27. 10. 1998

Praktisches Jahr

Okt 97 - Feb 98 Zentralklinikum des KZV Augsburg im Fach Chirurgie
Feb 98 - Mai 98 Zentralklinikum des KZV Augsburg im Fach innere Medizin
Juni 98 - Sept 98 Kreiskrankenhaus Traunstein im Fach Gynäkologie und
Geburtshilfe

ärztliche Tätigkeit

Apr 99 – Sept 00 Tätigkeit als AiP im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe in der
Frauenklinik in Prien
Okt 00 – Dez 00 Tätigkeit als Assistenzärztin im Fach Gynäkologie und
Geburtshilfe in der Frauenklinik in Prien
seit März 01 Tätigkeit als Assistenzärztin im Fach Gynäkologie und
Geburtshilfe im Krankenhaus Waldshut

Danksagung

Als erstes möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. H. Sommer bedanken; für seine Unterstützung und Ermutigung und dafür, daß er immer Zeit hatte. Und dafür, daß er mir zwar die nötige Zeit zur Fertigstellung der Arbeit lies, aber in den richtigen Augenblicken zur Eile anspornte.

Desweiteren bedanke ich mich bei Dr. med. T. Dimpfl, dafür daß er mir freundlicherweise den von ihm erarbeiteten Fragebogen zur Verfügung stellte.

Mein herzlicher Dank gilt selbstverständlich auch den beiden Damen aus dem Strahlenarchiv, die mir jederzeit behilflich waren bei der Suche nach scheinbar unauffindbaren Akten. Außerdem wurde durch ihre Anteilnahme das Aktenstudium wesentlich weniger trocken.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Freundin und Kollegin Birgit Schneider, mit der zusammen ich viele Stunden im Archiv Akten gewälzt habe und die die urodynamischen Untersuchungen durchgeführt hat. Außerdem wäre das Studium ohne sie entscheidend eintöniger gewesen.

Bei meiner Kollegin Christine Setzepfandt bedanke ich mich für das selbstlose Angebot der Hälfte ihrer Stelle, so daß meine Doktorarbeit doch noch fertig geworden ist und ich mich voll darauf konzentrieren konnte.

Fürs zügige Korrekturlesen meiner Arbeit sei Barbara Laubscher van Riel herzlich gedankt. Ihre Vorschläge waren eine große Hilfe gerade an den Stellen, über denen ich lange gebrütet hatte, und an denen mir doch keine zufriedenstellende Formulierung eingefallen ist.

Meinen Eltern gilt mein besonderer Dank, dafür daß sie mir mein Studium ermöglicht und finanziert haben; und dafür, daß sie immer da sind, wenn ich sie brauche. Und auch bei meinem „großen“ Bruder Wolfgang bedanke ich mich für seine Hilfe bei der Datenverarbeitung und beim Ausdrucken der Arbeit.

Abschließend bedanke ich mich bei allen, die in der einen oder anderen Weise zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben. Vor allem Christel Oefele, Carola Schwarz, Birgit Schneider und Christine Hradetzky sei für ihre moralische Unterstützung in allen Lebenslagen gedankt.
