

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Urologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle -

Die Evaluierung funktioneller und onkologischer Ergebnisse der ersten 100
endoskopischen extraperitonealen radikalen Prostatektomien am
Universitätsklinikum Münster

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

**der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
vorgelegt von**

Norbert Lorenz

aus Papenburg

2011

Gedruckt mit Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Edwin Herrmann
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Urologie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle -

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Edwin Herrmann

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange

ZUSAMMENFASSUNG

Die ersten 100 endoskopischen extraperitonealen radikalen Prostatektomien bei lokalisiertem
Prostatakarzinom am Universitätsklinikum Münster

Lorenz, Norbert

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und findet sich an zweiter Stelle der tumorbedingten Todesfälle.

Wenn das Karzinom früh genug entdeckt wird, ist eine kurative Therapie indiziert. Die am weitesten verbreitete Therapieoption ist die radikale Prostatektomie, die seit einigen Jahren auch laparoskopisch durchgeführt werden kann.

Zwischen März 2005 und März 2008 wurden an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Münster 102 endoskopische extraperitoneale Prostatektomien durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die onkologischen Ergebnisse dieser ersten 102 Operationen und die longitudinale Entwicklung der postoperativen Kontinenz mit Hilfe eines selbstvalidierten Fragebogens zu evaluieren. Außerdem wurden weitere Parameter untersucht: OP-Zeit, intraoperativer Blutverlust, Komplikationen und die Entwicklung aller erhobener Parameter mit zunehmender Erfahrung des Operationsteams. Es zeigte sich, dass die Ergebnisse unseres Operationsteams nach 102 durchgeführten Operationen mit denen anderer, teilweise auch erfahrenerer Arbeitsgruppen vergleichbar sind. Die postoperative PSA-Rezidivrate war bei 6,8% und entsprach somit den Ergebnissen der Referenzgruppen. Die R1-Quote war mit 27,5% höher als bei den anderen Arbeitsgruppen. In unserem Gesamtkollektiv war allerdings die Anzahl an fortgeschrittenen Tumoren höher, was möglicherweise zu einem negativen Bias führte.

Die Befragung der Patienten zur Kontinenz zeigte, dass die Ergebnisse der ersten Operationen hinter denen der anderen Arbeitsgruppen zurückbleiben. Hier scheint die große Erfahrung der anderen Zentren einen wichtigen Einfluss zu haben. Zudem waren unsere Patienten im Vergleich älter (median 65 Jahre), was ein höheres postoperatives Inkontinenzrisiko suggeriert. Bei Betrachtung der im Verlauf der Lernkurve später durchgeführten Operationen, war die Kontinenz der zuletzt operierten Patienten signifikant besser (p-Werte bis $p=0,006$). Die Kontinenzrate zwischen dem 61. und 102. Eingriff war bei 91%, wobei wir Kontinenz hier als einen Vorlagenbedarf von 0-1 Vorlage täglich definierten.

Insgesamt zeigte sich eine steile Lernkurve bis zum 60. durchgeführten Eingriff, danach entwickelt sich ein Plateau auf tolerablem Niveau. Die Ergebnisse sind mit denen anderer Laparoskopiezentren vergleichbar.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

Abkürzungen:

EERPE = Endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie

LRP = Laparoskopische radikale Prostatektomie

PCA = Prostatakarzinom

PSA = Prostataspezifisches Antigen

RPE = Radikale Prostatektomie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
1.2.	Ätiologie des Prostatakarzinoms	1
1.3.	Früherkennung des Prostatakarzinoms	2
1.4.	Klassifikation des Prostatakarzinoms	5
1.5.	Therapie des Prostatakarzinoms	8
1.6.	Fragestellung der Arbeit	13
2.	Patienten und Methoden	14
2.1.	Patientencharakterisierung	14
2.1.1.	OP-Indikationen	14
2.1.2.	Altersverteilung	15
2.1.3.	Präoperativer PSA-Wert	15
2.1.4.	Gleason-Score	16
2.1.5.	Grading nach Helpap	17
2.2.	OP-Methode	18
2.3.	Operations-Evaluierung	21
2.3.1.	Onkologisches Ergebnis	22
2.3.2.	Funktionelles Ergebnis	23
2.3.3.	Angaben zur Operation	25
2.4.	Statistische Analyse	25
3.	Ergebnisse	27
3.1.	Onkologisches Outcome	27
3.1.1.	Postoperativ gemessener PSA-Wert	28
3.1.2.	Pathologie-Ergebnisse	29
3.2.	Funktionelles Outcome	32
3.2.1.	Vorlagenbedarf tagsüber	32
3.2.2.	Vorlagenbedarf nachts	34
3.2.3.	Vorlagenbedarf in verschiedenen Situationen	34
3.2.4.	Entwicklung von Kontinenz und Inkontinenz	38
3.2.5.	Zufriedenheit mit Kontinenzverhalten	43
3.2.6.	Erektionsfähigkeit postoperativ	43
3.3.	OP-Daten	44
3.3.1.	OP-Zeit	44
3.3.2.	Blutverlust	45
3.3.3.	Operationskomplikationen	46
3.4.	Ergebnisse mit zunehmender Zahl an Operationen	48
3.4.1.	Operationszeit	48
3.4.2.	Intraoperativer Blutverlust nach OP-Datum sortiert	49
3.4.3.	Vorlagenbedarf postoperativ	50
3.4.4.	Kontinenzentwicklung mit zunehmender Erfahrung des Operateurs	52
4.	Diskussion	59
4.1.	Onkologisches Outcome	59
4.1.1.	Postoperativ gemessener PSA-Wert	59
4.1.2.	Pathologie-Ergebnisse	65
4.2.	Funktionelles Outcome	70
4.2.1.	Vorlagenbedarf und Kontinenz	70

4.2.2.	Kontinenzentwicklung mit zunehmender Erfahrung des Operateurs.....	75
4.2.3.	Vergleich der postoperativen Kontinenz mit anderen Arbeitsgruppen ..	76
4.2.4.	Zufriedenheit mit dem Kontinenzverhalten.....	82
4.2.5.	Potenz postoperativ	83
4.3.	OP-Daten	84
4.3.1.	OP-Zeit	84
4.3.2.	Intraoperativer Blutverlust.....	86
4.3.3.	Andere perioperative Komplikationen	87
4.4.	Zusammenfassung	93
5.	Literaturverzeichnis	99
6.	Abbildungsverzeichnis	105
7.	Tabellenverzeichnis	106
8.	Danksagung	107

1. Einleitung

1.1. *Epidemiologie des Prostatakarzinoms*

Das Prostatakarzinom (PCA) ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes, die Zahl der Neuerkrankungen liegt bei ca. 40.000 pro Jahr. In der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes Deutschland wird das Prostatakarzinom mit 11.577 Todesfällen im Jahr 2006 insgesamt auf Platz sechs geführt. Betrachtet man nur die tumorbedingten Todesfälle, findet man das Prostatakarzinom bei Männern hinter dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle wieder (58).

Das Prostatakarzinom ist ein „Karzinom des alten Mannes“. In der Gruppe der 45- bis 49-Jährigen liegt die Inzidenz nur bei 12 pro 100.000, steigt aber auf über 990 pro 100.000 bei den über 85-jährigen Männern an.

Darüber hinaus gibt es viele Prostatakarzinome, die zu Lebzeiten des Patienten klinisch stumm bleiben. In Autopsie-Serien in den USA wurde bei 1/3 der unter 80-Jährigen ein Prostata-Karzinom nachgewiesen. In der Altersgruppe über 80 Jahren wurde sogar bei 2/3 der Obduzierten ein Prostatakarzinom entdeckt. Diese Daten legen nahe, dass das Prostatakarzinom oftmals so langsam wächst, dass es klinisch insignifikant bleibt und die Patienten an anderen Ursachen versterben (18).

1.2. *Ätiologie des Prostatakarzinoms*

Einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms stellt damit sicherlich das Alter dar (35,55). Aus der folgenden Grafik, in der die altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland im Jahr 2002 dargestellt wird, ist der Anstieg der Inzidenz mit zunehmendem Alter sehr gut ersichtlich:

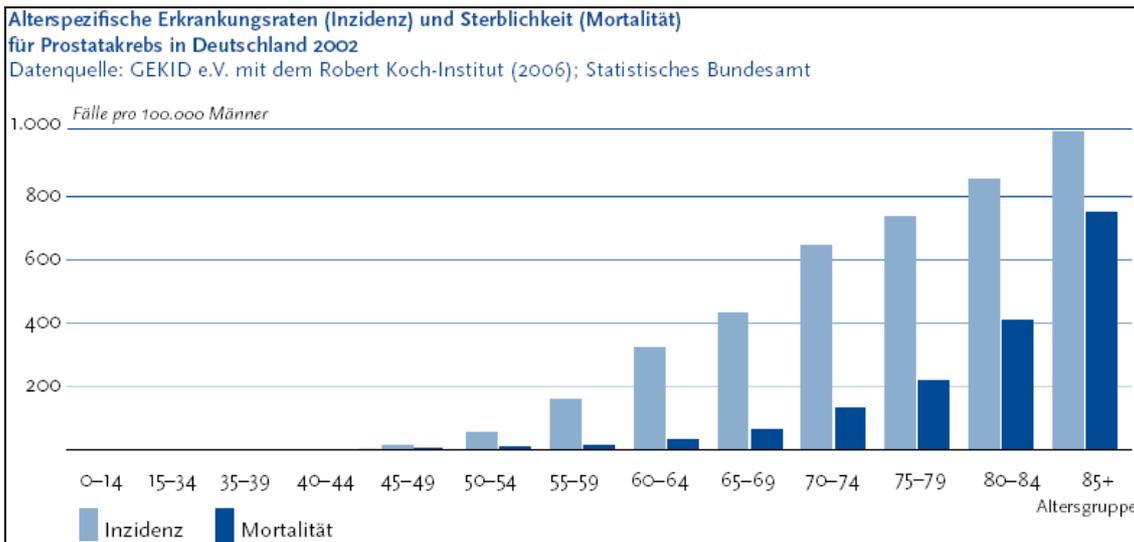


Abbildung 1-1: Altersspezifische Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms (49)

Weiterhin scheint die ethnische Herkunft wichtig für die Tumorentstehung zu sein. So ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms beispielsweise in der schwarzen Bevölkerung der USA mit 277/100.000 im Jahr 1992 fast doppelt so hoch wie die der weißen Bevölkerung (47).

Auch wird beim Prostatakarzinom, ähnlich wie bei anderen Tumorerkrankungen, eine familiäre Häufung beobachtet. Bei Patienten mit einem an Prostatakarzinom erkrankten Vater steigt das relative Risiko, selbst an einem Prostatakarzinom zu erkranken, auf $RR = 2.12$ an. Ist ein Bruder erkrankt, steigt das relative Risiko für ein Prostatakarzinom sogar auf $RR=2,87$ (10).

Des Weiteren haben Umwelt- und Ernährungsfaktoren Einfluss auf die Entstehung des PCA. Zum Beispiel scheinen niedrige Spiegel an alpha-Linolensäure ein protektiver Faktor für das Prostatakarzinom zu sein (25).

1.3. Früherkennung des Prostatakarzinoms

In den letzten Jahren ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms stetig angestiegen, was einerseits mit der höheren Lebenserwartung, andererseits aber sicherlich auch mit der verbesserten Früherkennung des Karzinoms assoziiert ist.

In der folgenden Grafik sieht man die Entwicklung der Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms seit 1970 und man kann deutlich erkennen, dass die Erkrankungshäufigkeit stetig zunimmt, die Mortalität hingegen kaum oder nur unwesentlich abnimmt.

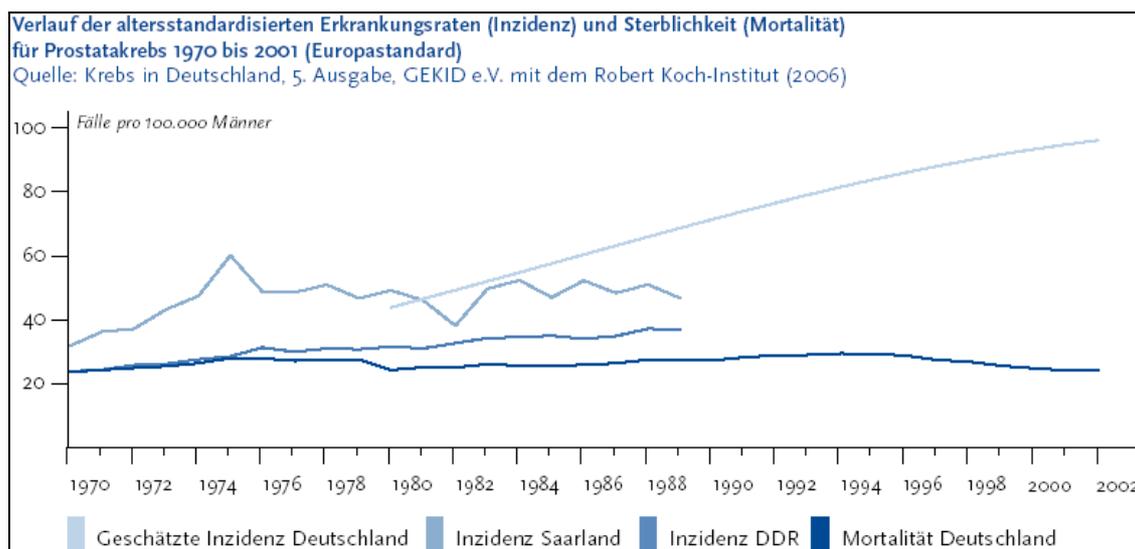


Abbildung 1-2: Verlauf der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms von 1970-2001 (49)

Das Prostatakarzinom kann in vielen Fällen zunächst klinisch stumm bleiben und keinerlei Beschwerden verursachen. Umso wichtiger ist die Früherkennung, denn nur in frühen Stadien erkannte Karzinome können kurativ therapiert werden.

Wichtige Untersuchungen, mit denen das Prostatakarzinom routinemäßig detektiert werden kann, sind die digitale rektale Untersuchung, die Serumspiegelbestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und der transrektale Ultraschall. Die Prostatastanzbiopsie wird bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf ein Prostatakarzinom angestrebt und soll der histologischen Abklärung dienen.

Die digitale rektale Untersuchung stellt die grundlegende und kostengünstigste Untersuchung zur Früherkennung des PCA dar. Ihre Sensitivität liegt aber beispielsweise bei Karzinomen mit einem PSA <4ng/ml nur bei 10-15%. Des Weiteren ist ein Teil der mit digital rektaler Untersuchung detektierten Karzinome bereits organüberschreitend und nicht mehr kurativ behandelbar (40).

Bei der Früherkennung spielt neben der digital-rektalen Palpation der Prostata die Einführung der Serumspiegelbestimmung des prostataspezifischen Antigens Ende der 1980er Jahre eine große Rolle. Als Folge davon stieg in den USA die Inzidenz des Prostatakarzinoms zwischen 1983 und 1989 um 6,9% pro Jahr an. Es wurden hierbei aber im Gegensatz zu den Jahrzehnten zuvor überwiegend Prostatakarzinome in frühen Stadien detektiert, die Rate der metastasierten Karzinome blieb unverändert (41).

Beim für diese Untersuchungen wichtigen PSA handelt es sich um ein Glykoprotein, das von Prostatazellen exprimiert wird. Es ist kein spezifischer Marker für ein Prostatakarzinom und kann z.B. auch bei einer Prostataentzündung oder nach einer Prostatastanzbiopsie erhöht sein (70).

Bei PSA-Werten unter 4ng/ml wird im Mittel bioptisch in nur 6% ein Prostatakarzinom gefunden, bei PSA zwischen 4 und 10 ng/ml steigt die Detektionsrate auf 20-25% und liegt bei 30-50% bei PSA-Werten über 10ng/ml (2).

Eine höhere Sensitivität bei der Karzinomerkenung als der PSA-Wert alleine hat die PSA-Dichte, oder Prostatavolumen-Quotient, wobei Prostatagröße und PSA-Spiegel im Verhältnis zueinander beurteilt werden (7). Dahinter steht die Beobachtung, dass malignes Prostatagewebe mehr PSA produziert als benignes Gewebe (57).

Des Weiteren kann man die Sensitivität der PSA-Messung erhöhen, indem man auch das so genannte freie PSA bestimmt. Hintergrund ist, dass PSA in freier und in an Makromoleküle gebundener Form existiert. Der Anteil des freien PSAs zu gebundenem PSA ist bei Prostatakarzinom-Patienten reduziert. Allgemein gilt, dass bei einem Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA von <25% eine Prostatastanzbiopsie erwogen und mit den betroffenen Patienten diskutiert werden sollte (12).

Der transrektale Ultraschall ist eine aufwändigere und kostenintensivere Untersuchung zur Prostatakarzinom-Früherkennung. Im transrektalen Ultraschall erkennbare karzinomsuspekte echoarme Areale stellen sich im weiteren Verlauf auch nicht immer als Karzinom heraus und beispielsweise sind 50% der nicht tastbaren Karzinome >1cm nicht im transrektalen Ultraschall darstellbar (13).

Mit der Prostatastanzbiopsie kann man histologisches Probenmaterial aus der Prostata gewinnen, welches vor Therapiebeginn benötigt wird. Indiziert ist eine Stanzbiopsie, wenn nach Zusammenschau der klinischen und laborchemischen Befunde der Verdacht auf das Bestehen eines PCAs erhärtet wurde. Es wird hierbei vom After aus unter

Ultraschallkontrolle eine Biopsienadel in die Prostata eingeführt und Probenmaterial gewonnen, das dem Pathologen zur weiteren Beurteilung übersandt werden kann. Die Stanzbiopsie ist heute der Goldstandard zur Diagnose des PCA (19).

1.4. Klassifikation des Prostatakarzinoms

Wird ein Karzinom entdeckt, stehen verschiedene histopathologische Variablen und Untersuchungen wie z.B. CT zur Verfügung, um es genauer zu klassifizieren. Das TNM-System wird am häufigsten zur Klassifikation eines Prostatakarzinoms verwendet. Hiermit werden die lokale Ausdehnung des Tumors (T-Stadium), der Lymphknotenstatus (N-Status) und die Fernmetastasierung (M-Status) charakterisiert. Eine genauere Übersicht über die TNM-Klassifikation des PCA gibt folgende Tabelle:

Prostatakarzinom - TNM-Klassifikation der UICC (2002)	
T - Primärtumor	
TX	Keine Beurteilung möglich
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor
T1a	Zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Biopsie diagnostiziert
T2	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Überschreitung der Organkapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Organe
N - Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar

N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen
N1	Regionaler Lymphknotenbefall
M - Metastasen	
MX	Nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1-1: Prostatakarzinom - UICC-Klassifikation des TNM-Systems, 7.Auflage 2009

Zur genaueren Differenzierung kann man zum einen ein klinisches T-Stadium (clinical oder cT), zum anderen ein auf pathologischen Untersuchungen basierendes pT-Stadium vergeben.

Die lokale Tumorausbreitung (cT-Stadium) wird klinisch mit Hilfe der DRU und des transrektalen Ultraschalls bestimmt. Es können zudem weitere bildgebende Verfahren, wie CT und MRT, zur Anwendung kommen. Das pT-Stadium wird vom Pathologen mit Hilfe des OP-Präparates nach Prostatektomie bestimmt.

Auch beim Lymphknotenstatus und Metastasierungsstatus existieren zum einen klinisches cN und cM, welche mit Hilfe bildgebender Verfahren bestimmt werden und zum anderen pN und pM, die mit Hilfe postoperativer histologischer Untersuchungen erhoben werden (36).

Zur Beurteilung der histologischen Präparate durch den Pathologen wird hauptsächlich der international etablierte Gleason-Score herangezogen. Dieser Score unterscheidet fünf Wachstumsmuster von sehr gut differenzierten (Grad 1) bis sehr schlecht differenzierten (Grad 5) Tumoren. Der Pathologe identifiziert die beiden am häufigsten in der Probe vorkommenden Muster und bildet durch ihre Addition den Score. So entstehen Scores zwischen $1+1=2$ und $5+5=10$, wobei ein niedriger Score einen differenzierten, ein höherer Score einen schlecht differenzierten Tumor beschreibt (69). Im Folgenden sind die fünf Wachstumsmuster noch einmal schematisch dargestellt:

Abb.: Die fünf Wachstumsmuster des Adenokarzinoms der Prostata nach dem modifizierten Gleason-Grading von 2005 (schematisiert nach D. F. Gleason, Human Pathology 1992 3:273-279, J. I. Epstein et al., Am. J. Surg. Pathol. 2005 29: 1228-1242, und B. Hulpap et al., Urologe 2007 46:59-62)

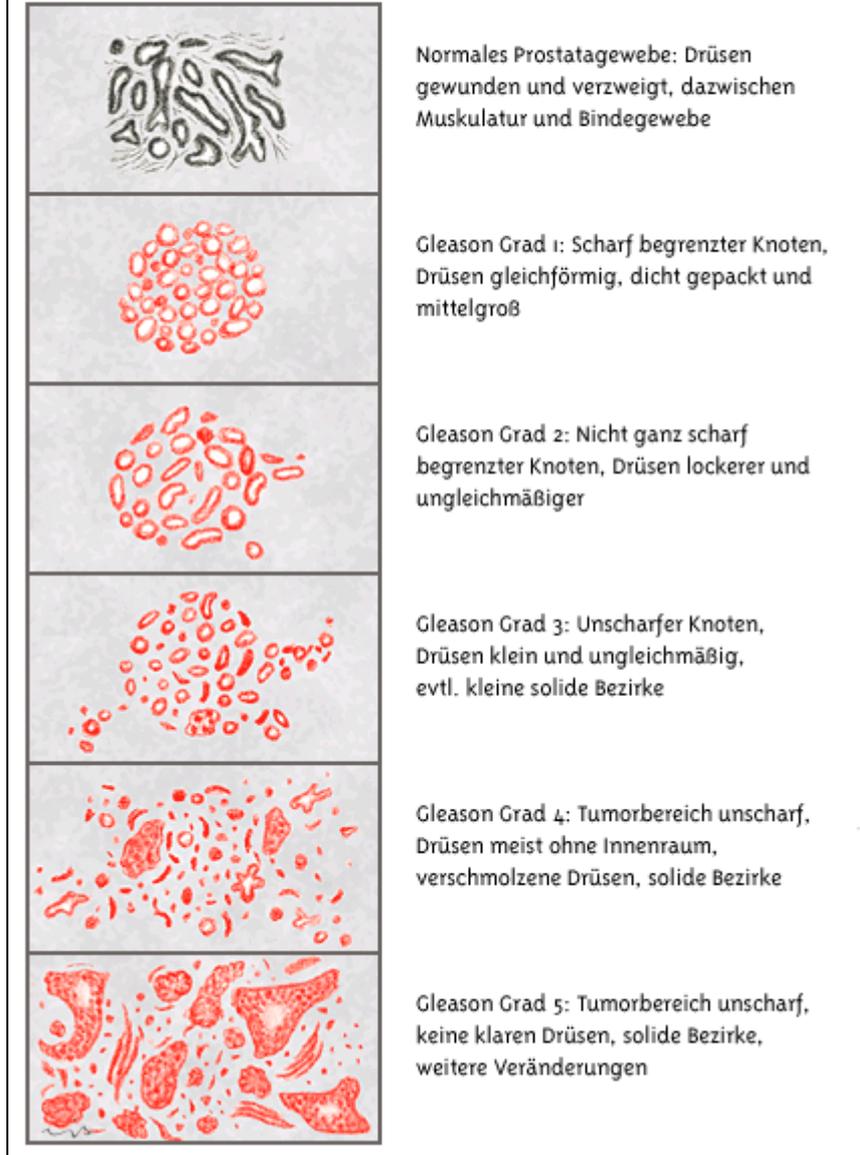


Abbildung 1-3: schematische Darstellung der Gleason Grade (22)

Ein weiteres Grading-System zur Einteilung des Prostatakarzinoms ist das Grading nach Hulpap (4). Bei diesem Grading-System wird neben der histologischen Differenzierung auch der Grad der Kernatypien mit in die Beurteilung einbezogen. Besondere Beachtung finden Kernformen, Kernplasmarelationen, Kerngrößenklassen, Zahl der Nukleolen und Hyperchromasiegrade der untersuchten Zellen. Es können

hochdifferenzierte, glanduläre Karzinome mit sehr geringem Kernatypiegrad ohne prominente Nukleolen (G Ia) bis hin zu solide-trabekulären Karzinomen mit starken Kernatypien (G IIIb) unterschieden werden. Mit Hilfe dieses Gradings lässt sich auch eine Prognose für den Patienten abschätzen. Nahezu alle Patienten mit G Ia-Tumoren leben noch nach 10 Jahren, wohingegen fast 70% der Patienten mit G IIIb-Tumoren verstorben sind.

Eine genauere Übersicht über das histologische Grading nach Helpap bietet die folgende Tabelle:

Histopathologisches Grading von Prostatakarzinomen

Histologisches Muster	Bewertungsziffern		Kernatypien
• Hochdifferenziertes glanduläres Karzinom	0	0	Geringe Kernatypien
• Wenig differenziertes glanduläres Karzinom	1	1	Mäßige Kernatypien
• Kribriformes Karzinom	2	2	Starke Kernatypien
• Solide-trabekuläres Karzinom	3		
Summe der Bewertungsziffern:	Malignitätsgrad der Karzinome:		
0-1	Helpap Ia / Ib		
2-3	→	Helpap IIa / IIb	
3-5	Helpap IIIa / IIIb		

Tabelle 1-2: Grading des Prostatakarzinoms nach Helpap (4)

1.5. Therapie des Prostatakarzinoms

Nach erfolgtem Staging stehen verschiedene Verfahren zur Therapie des PCA zur Verfügung.

Eine erste „Therapie“-Möglichkeit, die häufig mit älteren Patienten mit kleinvolumigem, gut differenziertem PCA und geringer Lebenserwartung diskutiert wird, ist das kontrollierte oder aktive Zuwarten bzw. „Active Surveillance“. Hierbei wird in kurzen Zeitabständen der PSA-Verlauf kontrolliert und der Therapieverzicht jedes Mal neu geprüft. Das aktive Zuwarten schließt eine spätere kurative Intervention nicht aus (1).

Ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des PCA ist die Strahlentherapie. Sie kommt vor allem beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zum Einsatz, wenn das mit OP und Narkose verbundene Risiko zu groß ist. Weitere Indikationen sind eine verkürzte Lebenserwartung, zahlreiche (besonders kardiale) Komorbiditäten oder Ablehnung anderer Therapieformen durch den Patienten. Bei der externen Strahlentherapie werden mit Hilfe eines Linearbeschleunigers 4-7 Strahlenfelder behandelt. Man richtet die Strahlenfelder jeweils so aus, dass umliegende Risikoorgane wie z.B. Rektum und Blase so wenig wie möglich mitbestrahlt werden. Bei Strahlendosen von 1,8 bis 2 Gy pro Tag an 5 Tagen in der Woche dauert eine solche Therapie ungefähr 7-8 Wochen. Eine kumulative Strahlendosis von 72Gy sollte nicht überschritten werden (6). Die Langzeitergebnisse sind mit denen der chirurgischen radikalen Prostatektomie vergleichbar, allerdings können keine Proben für den Pathologen gewonnen werden und es besteht das Risiko radiogener Schäden des Rektums oder der Harnblase (63)(53)(71). Das Risiko, umliegende Organe zu schädigen, wird mit der low-dose-Brachytherapie reduziert. Bei dieser Form der Strahlentherapie werden radioaktive Hohlnadeln („seeds“) perineal in die Prostata eingeführt. Strahlungsquellen sind Iod-125 und Palladium-103. Die Ergebnisse der Potenserhaltung sind mit denen der nerverhaltenden RPE vergleichbar (16). Allerdings ist die Dosisverteilung innerhalb der Prostata nicht in jedem Fall gut kalkulierbar (68).

Des Weiteren gibt es die high-dose-Brachytherapie, bei der kurzzeitig mittels einer lokalen Strahlungsquelle in Afterloading-Technik Strahlung appliziert wird. Kombiniert ist diese häufig mit einer externen perkutanen Bestrahlung (15). Die Strahlen-Dosis ist hier im Vergleich zur low-Dose-Brachytherapie um ein Vielfaches höher, aber dafür nur von begrenzter Dauer. Dieses Verfahren bringt zwar sehr viel Strahlung ins Zielgebiet, ist aber sehr aufwändig und invasiv. Zusätzlich finden starke fibrosierende Gewebsveränderungen im Becken statt, so dass spätere operative Eingriffe erschwert werden (59).

Alternative Therapien des lokal begrenzten PCA, speziell bei Patienten mit hoher Komorbidität, stellen die Kryotherapie und der Hochintensive-Fokussierte-Ultraschall dar. Diese Therapien sind allerdings noch nicht ausreichend evaluiert und daher noch als experimentell anzusehen.

Bei der Kryotherapie erfolgt die Kryoablation der Prostata durch unter Ultraschallkontrolle perineal eingeführte Kryosonden, die durch Vereisung der Prostata zu einer kälteinduzierten Nekrose führen (17).

Beim hochintensiven fokussierten Ultraschall wird durch den in einem Punkt gebündelten Ultraschall eine Temperatur von bis zu 80°C erzeugt und eine Koagulationsnekrose induziert. Die Therapie dauert ca. 1-3 Stunden, wird in lokaler oder regionaler Anästhesie durchgeführt und ist im Rezidivfall auch erneut anwendbar. Derzeit ist der Vergleich mit anderen Therapieformen des PCA allerdings schwierig, da unter anderem das Follow-Up der bisherigen Studien noch zu kurz ist (24)(33).

Das Standardverfahren zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellt derzeit die chirurgische radikale Prostatektomie (RPE) dar. Bei dieser Operation gibt es neben der etablierten offenen Form seit einigen Jahren auch eine laparoskopische Variante.

Die 1945 erstmals von Millin vorgestellte (42) offene radikale retropubische Prostatektomie ist die am häufigsten angewendete Operation zur kurativen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. Der Patient wird hierbei in Rückenlage auf dem OP-Tisch positioniert und es erfolgt ein Hautschnitt von der Symphyse bis unterhalb des Bauchnabels. Die Linea alba wird durchtrennt, der Retzius-Raum dargestellt und das periprostatische Fett abgeschoben und im Verlauf der Operation die Prostata inklusive Samenblasen dargestellt und von Urethra, Harnblase und Ductus deferens abgesetzt. Nach Entfernen von Prostata und Samenblasen wird die Urethra mit der Harnblase anastomosiert, der Balsenkatheter bleibt zum Schutz der Anastomose weiter liegen (27). In den meisten Fällen wird vor Entfernen der Prostata eine pelvine Lymphadenektomie beidseits durchgeführt, um etwaige okkulte Metastasen zu entfernen.

In der folgenden Abbildung sind die Absetzungsränder der Prostata von den umgebenden Strukturen noch einmal schematisch dargestellt:

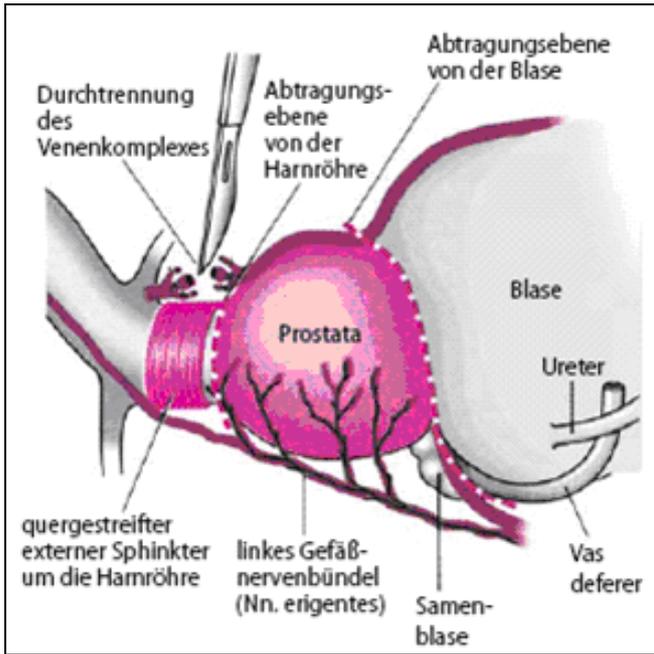


Abbildung 1-4: Schema der Prostatektomie (31)

Als Alternative zum retropubischen Zugang gibt es eine perineale Zugangsmöglichkeit. Hierbei ist die Lymphadenektomie allerdings erschwert bzw. unmöglich, die urethrovesikale Anastomose jedoch sehr übersichtlich darstellbar (52).

Mit einer intraoperativen Mortalität von unter 1% und einer Komplikationsrate von unter 10% werden sowohl mit der offenen retropubischen als auch mit der perinealen radikalen Prostatektomie gute Ergebnisse erzielt (37).

Ein dritter wichtiger Zugangsweg ist der sich in den letzten Jahren zunehmend etablierende laparoskopische Zugang. Nachdem sich die Laparoskopie in vielen Bereichen der Medizin zum Verfahren der Wahl entwickelte, hielt diese Technik auch Einzug in die Urologie. Die ersten neun laparoskopischen radikalen Prostatektomien (LRP) wurden 1992 von Schüssler et al. (54) beschrieben. Damals waren die Ergebnisse aufgrund langer Operationszeiten von 9,4 Stunden und erheblichen technischen Schwierigkeiten noch eher enttäuschend. Guillonnet et al. (28) griffen die laparoskopische radikale Prostatektomie 1998 wieder auf und mit verbesserter Technik und OP-Zeiten von 270 Minuten waren ihre Ergebnisse viel versprechend.

Mittlerweile wurde die laparoskopische radikale Prostatektomie an vielen Zentren etabliert und erfährt mit zunehmend besser werdenden Ergebnissen großen Zuspruch. Es existieren große Serien, in denen dem offenen Zugang identische Ergebnisse erzielt

werden. Beispielsweise veröffentlichten Stolzenburg et al. (60) 2007 die Ergebnisse ihrer ersten 1300 endoskopischen extraperitonealen radikalen Prostatektomien (EERPE) mit sehr guten Ergebnissen. So sind das onkologische Outcome und auch die pathologischen und funktionellen Resultate mit denen der offenen Prostatektomien identisch. Mit im Mittel 153 min wurde auch die OP-Zeit deutlich gesenkt.

Einen Vorteil für den Patienten bedeuten die bei der laparoskopisch radikalen Prostatektomie deutlich kleineren Schnitte für den Zugang zum Operationssitus. Der intraoperative Blutverlust ist gesenkt, die postoperative Heilungs- und Hospitalisierungszeit sind verkürzt (37).

Sowohl bei der offenen als auch bei der laparoskopischen radikalen Prostatektomie sind schwere Folgekomplikationen selten. Komplikationen, die die Patienten am meisten beschäftigen, sind Urininkontinenz und Impotenz, die aus einer möglichen Schädigung des Harnröhrensphincters bzw. einer Schädigung der Nervenstränge, die die penilen Schwellkörper versorgen und über die Prostatakapsel verlaufen, resultieren.

Urininkontinenz wird postoperativ von den meisten Patienten zu einem gewissen Grad angegeben, am häufigsten ist die Belastungsinkontinenz. Je nach Quelle variieren die Kontinenzraten, üblicherweise definiert als kein oder minimaler Urinverlust, zwischen 40%, 70% und 100% nach 6 bis 24 Monaten. Viele Patienten sind nach 3 bis 6 Monaten wieder kontinent (37)(3)(5).

Die Impotenzraten nach radikaler Prostatektomie hängen stark ab vom Patientenalter, von der präoperativen Potenz und davon, ob eine nerverhaltende Technik gewählt wurde oder nicht. Die normale Funktion der penilen Schwellkörper beruht u.a. auf den autonomen kavernösen Nerven, die in den neurovaskulären Bündeln in bzw. auf der Prostatakapsel verlaufen und die Schwellkörper innervieren. Wenn intraoperativ keines dieser Nervenbündel geschont wurde, sind die Chancen für eine Potenserhaltung sehr gering.

Auch nerverhaltendes Operieren ist kein Garant für die Potenserhaltung. Bei präoperativ potenten Patienten wurden in verschiedenen Studien postoperative Potenzraten zwischen 30% und 86% ermittelt (37).

Diese Zahlen zeigen die große Bedeutung von Kontinenz und Potenz in der Therapie des Prostatakarzinoms. Aber auch im Umgang mit dem Patienten selbst merkt man,

dass Potenz und Kontinenz einen hohen Stellenwert haben. Viele Patienten lenken das Gespräch wiederholt auf diese Punkte. Bei vielen Patienten spürt man Unsicherheit in Bezug auf die Lebensqualität nach erfolgter radikaler Prostatektomie im Zusammenhang mit ihrer möglichen Auswirkung auf Kontinenz und Potenz. Auch im Nachhinein wird von vielen Patienten die temporäre postoperative Inkontinenz und die Auswirkung der Operation auf die Potenz als sehr belastend angegeben.

1.6. Fragestellung der Arbeit

In meiner Arbeit möchte ich die ersten 102 am Universitätsklinikum Münster durchgeführten endoskopischen extraperitonealen radikalen Prostatektomien beschreiben und unsere Ergebnisse vorstellen. Dabei untersuchte ich neben den onkologischen Ergebnissen auch die longitudinale Entwicklung der postoperativen Kontinenz mit Hilfe eines selbstvalidierten Fragebogens, den die Patienten ohne Hilfe und Beeinflussung ausfüllten und an uns zurücksendeten.

Die ausgewerteten Ergebnisse sollen einen Einblick in die Güte des laparoskopischen Verfahrens gewähren und Aufschlüsse über den Verlauf der Lernkurve bei den Operateuren geben. Des Weiteren soll in der vorliegenden Arbeit ein Überblick über aktuelle Publikationen anderer Arbeitsgruppen, an deren Zentren ebenfalls die laparoskopische radikale Prostatektomie praktiziert wird, gegeben und schlussendlich ein Vergleich mit den Ergebnissen dieser Zentren angestellt werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientencharakterisierung

An der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Münster wurde zwischen März 2005 und März 2008 bei 102 Patienten eine EERPE durchgeführt.

2.1.1. OP-Indikationen

Die wichtigste Indikation für eine EERPE ist ein klinisch lokalisiertes Prostatakarzinom, das heißt Stadium T1-2, N0, M0. Aber auch klinisch fortgeschrittenere Karzinome, d.h. cT3 können mit der endoskopisch radikalen Prostatektomie therapiert werden (66). In unserem Kollektiv wurden sogar fünf Tumoren operiert, die postoperativ vom Pathologen als pT4 eingestuft wurden.

In dem vorgestellten Kollektiv hatten die Patienten eine iatrogen bestimmte Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren. Ausschlusskriterien waren eine schwere kardiale Komorbidität, komplizierte abdominelle Voroperationen, ein organüberschreitendes Tumorwachstum sowie eine fehlende Compliance des Patienten. Zudem fand eine Abwägung zwischen Belastung und Nutzen der OP für jeden einzelnen Patienten statt. Eine Lebenserwartung unter 10 Jahren stellt eine relative Kontraindikation für eine EERPE dar, ebenso eine ausgeprägte Fettleibigkeit. Außerdem sollte das Operationsrisiko nicht unverhältnismäßig groß sein. Hierbei flossen insbesondere Faktoren wie die kardiale Vorgeschichte des Patienten in die Überlegungen ein. So stellten ernsthafte Herzklappeninsuffizienzen und eine Herzinsuffizienz NYHA III-IV Kontraindikationen für eine operative Therapie des PCA dar (32). Diesen Patienten wurde in der Regel eine andere kurative Behandlungsmöglichkeit angeboten.

2.1.2. Altersverteilung

Das Alter unserer Patienten lag zum Operationszeitpunkt zwischen 48 und 77 Jahren, das mediane Alter betrug 65 Jahre.

	Patientenalter bei OP	
	Anzahl	%
40-50 Jahre	1	1,0%
51-60 Jahre	21	20,8%
61-70 Jahre	70	69,3%
71-80 Jahre	9	8,9%

Tabelle 2-1: Patientenalter bei OP

2.1.3. Präoperativer PSA-Wert

Die Patienten unseres Kollektivs unterschieden sich zum Teil deutlich in ihren routinemäßig vor der Operation gemessenen PSA-Werten. Sie lagen bei 99 Patienten zwischen 1,98 und 60 ng/ml. Der Median lag bei 7,55 ng/ml.

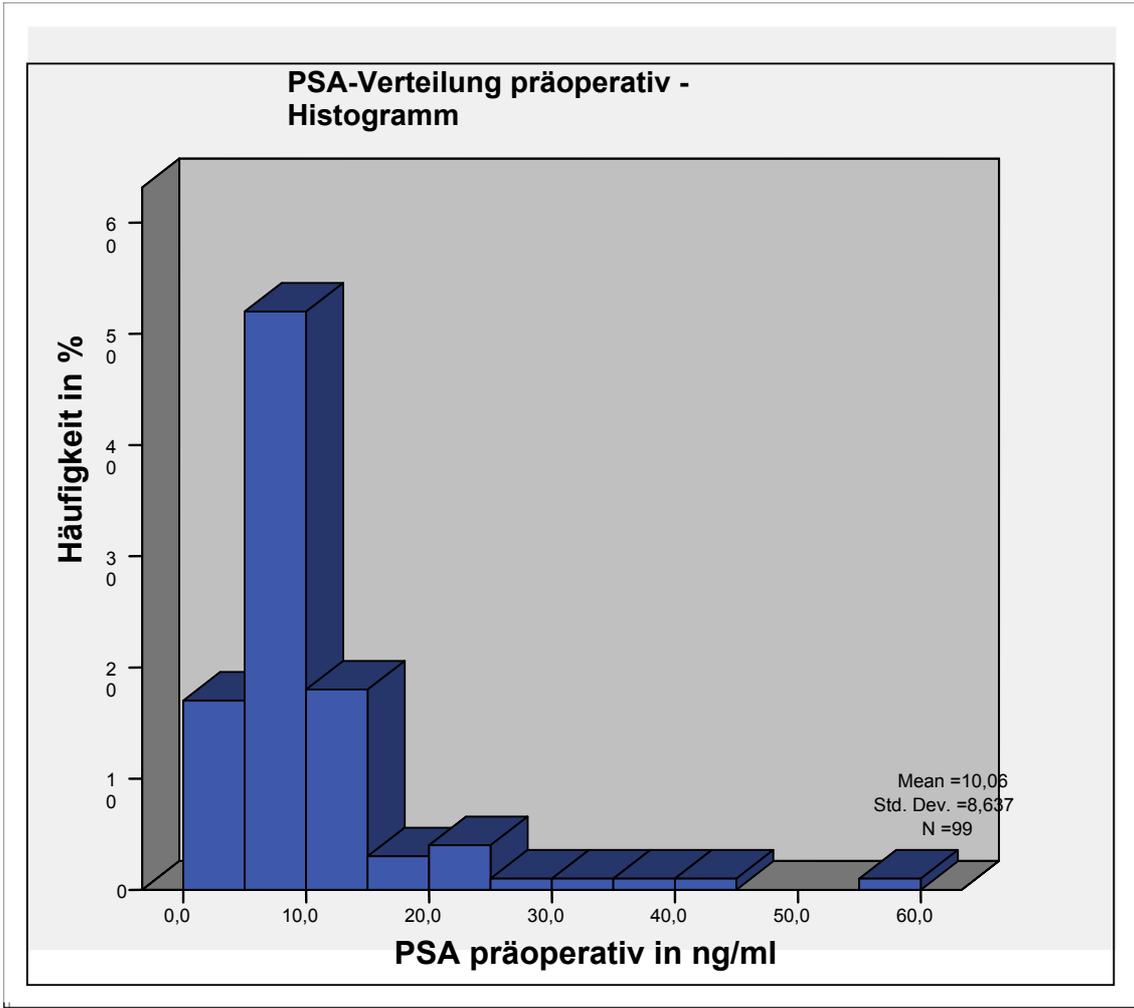


Abbildung 2-1: präoperativer PSA-Wert in ng/ml, Histogramm

2.1.4. Gleason-Score

Die Gleason-Scores der pathologischen Untersuchungen der präoperativ durchgeführten Prostatastanzbiopsien lagen zwischen 5 und 9, wobei ein Gleason-Score von 7 mit 79% Prävalenz in unserem Kollektiv vorherrschend war.

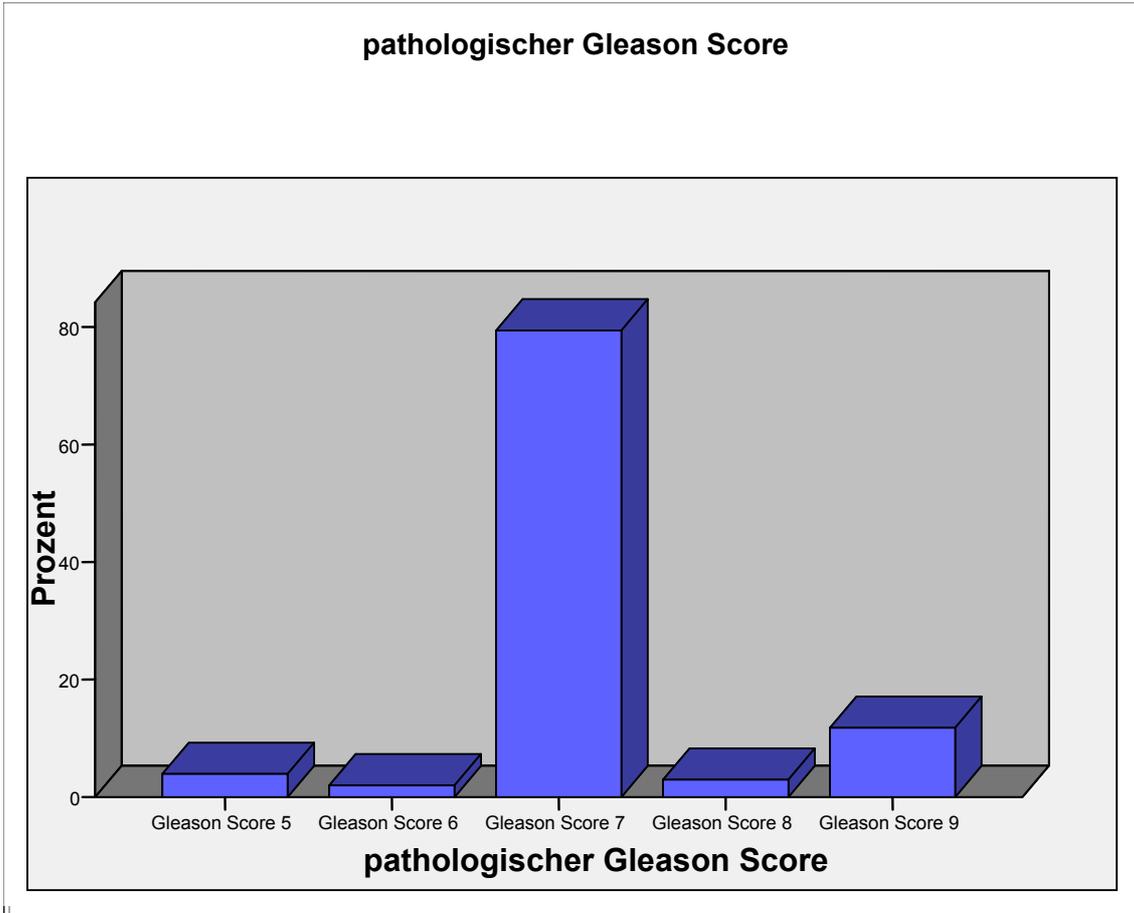


Abbildung 2-2: pathologischer Gleason-Score

2.1.5. Grading nach Helpap

Anhand der routinemäßig präoperativ entnommenen Stanzbiopsien wurden die Prostatakarzinome vom Pathologen auch mit Hilfe des Gradings nach Helpap klassifiziert. Die Ergebnisse lagen zwischen Helpap Grad Ib und IIIb. Die genaue Verteilung wird aus der nachfolgenden Grafik ersichtlich:

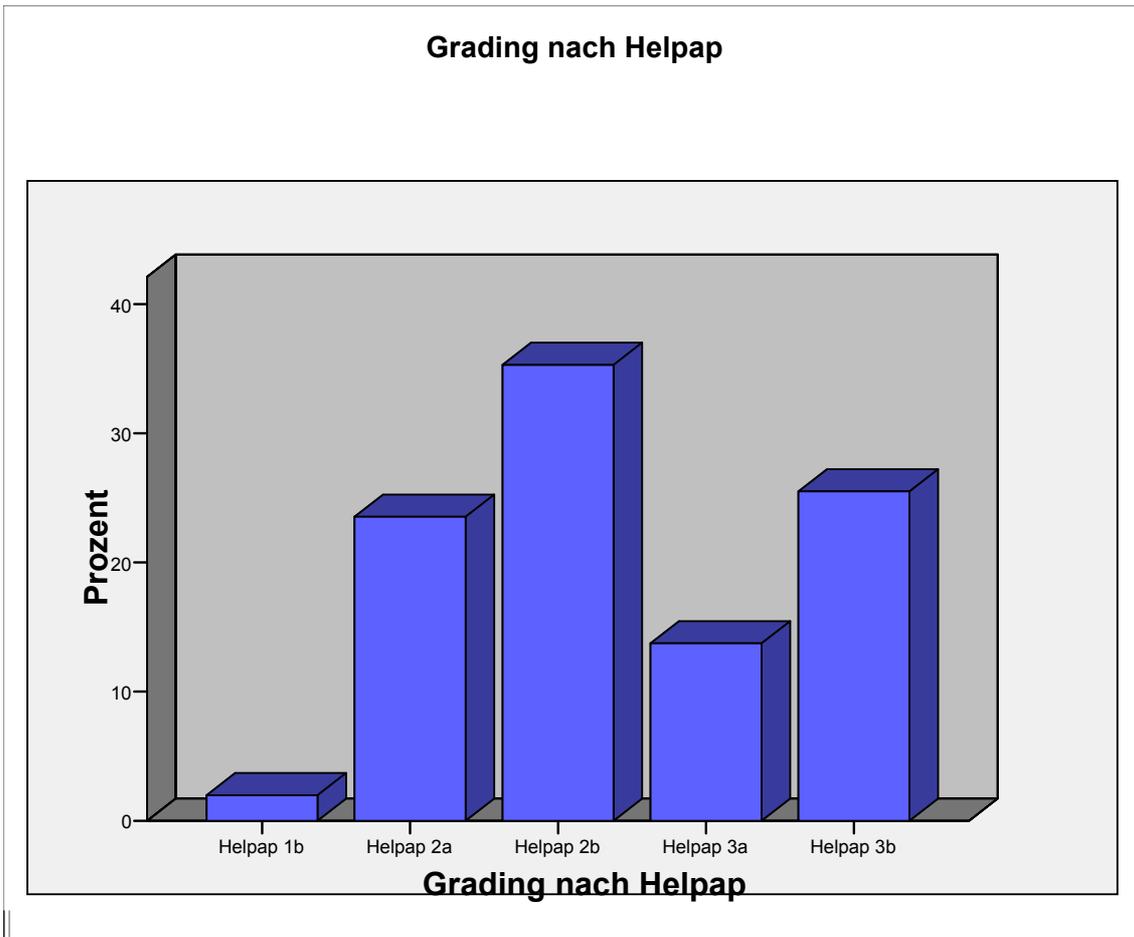


Abbildung 2-3: Grading nach Helpap - Stadienverteilung in unserem Kollektiv

2.2. OP-Methode

Alle Patienten unseres Kollektivs wurden mit einer EERPE behandelt. Standardmäßig wurden unsere Patienten in einer Vakuummatratze auf dem Rücken gelagert. Nach diagnostischer Übersichtszystoskopie zum Ausschluss eines Blasentumors, aber auch zur Identifizierung der Harnleiterostien erfolgte die Einlage eines Darmrohres. Anschließend wurde das Operationsgebiet desinfiziert und steril abgedeckt. Ebenfalls steril wurde zur Entleerung des Urins aus der Harnblase ein transurethraler Dauerkatheter eingeführt und mit 20ml Glycerol-Lösung geblockt. Hiernach wurde die erste Hautinzision kaudal rechts lateral des Nabels mit einer Länge von ca. 3cm durchgeführt. Dorsal des M.rectus abdominis wurde stumpf digital präpariert, um den präperitonealen Raum zu identifizieren. Verklebungen wurden stumpf gelöst.

Schließlich konnte ein Dilatationstrokare eingeführt und durch Aufpumpen des Ballons über dem Trokar mit ca.1000ml Luft der präperitoneale Raum distendiert werden. Anschließend wurde ein Pneumoperitoneum angelegt und über einen neu eingeführten 12mm-Trokar eine Übersichtsendoskopie gemacht.

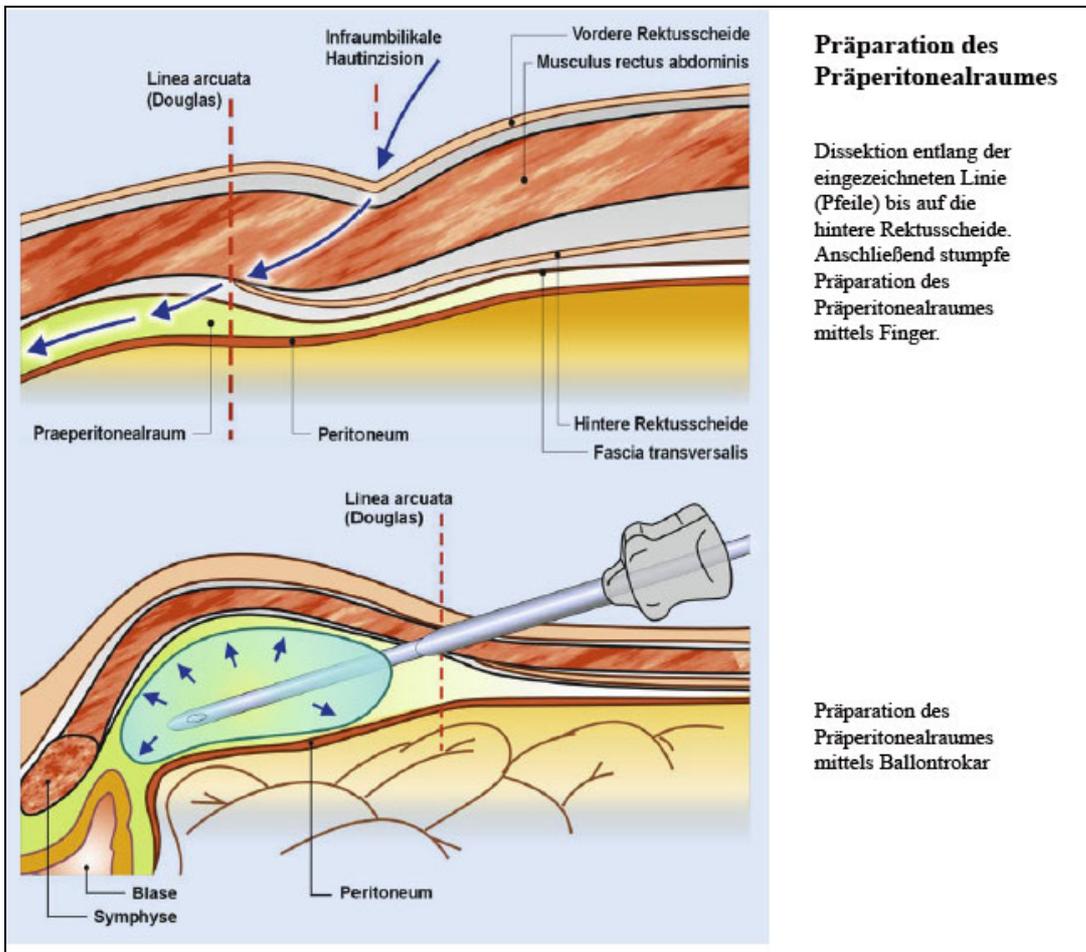


Abbildung 2-4: Schema der Präparation des Präperitonealraumes (61)

Vier weitere Trokare wurden unter Sicht eingebracht (jeweils 2x5mm Trokare kranial der Spina iliaca superior bds. und 1x5 bzw. 1x12mm Trokare paramedian zwischen den 5mm-Trokaren und dem Kameratrokar).

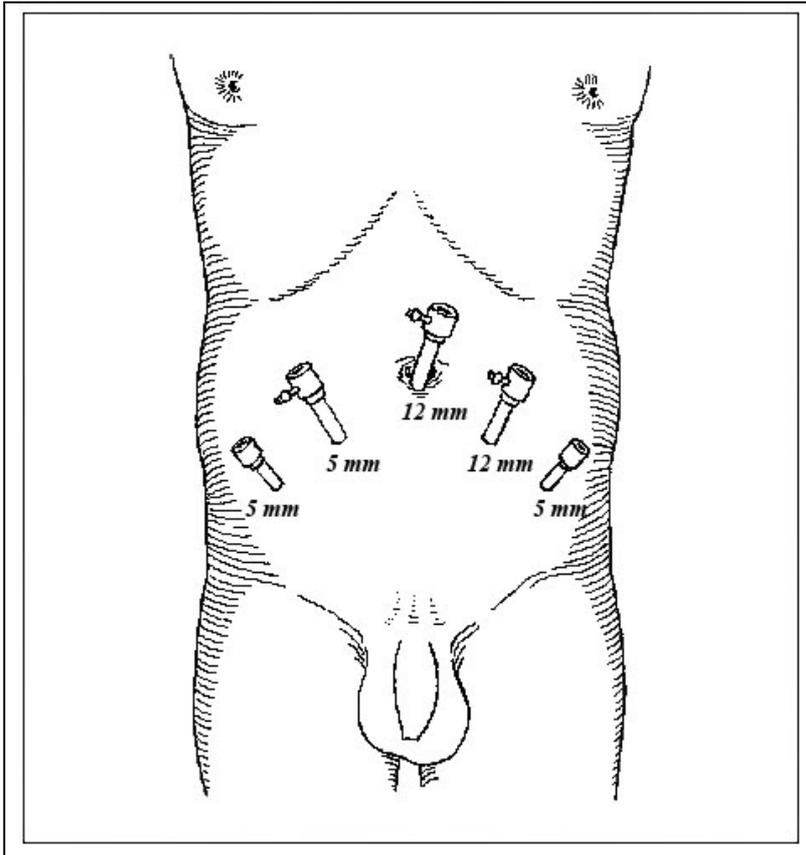


Abbildung 2-5: Position der Trokare – Zeichnung modifiziert nach Türk et al. (64)

Danach folgte die Lymphadenektomie, bei der nach Darstellung von Symphyse, Iliakalgefäßen und N.obturatorius die beiden pelvinen Lymphknotenpakete sukzessive dargestellt und schließlich mit Endoclips abgesetzt wurden.

Nachdem die Lymphknoten entfernt waren, wendete sich der Operateur der Prostata zu. Die endopelvine Faszie wurde beidseits stumpf präpariert und das periprostatice Fett entfernt. Die endopelvine Faszie wurde inzidiert und die Levator-Muskulatur auf beiden Seiten stumpf abpräpariert. Hiernach wurden die puboprostatichen Bänder beidseits durchtrennt und der Plexus ligiert.

Im Folgenden wurde am Blasenkatheter gezogen, um die Lokalisation des Blasenhalses zu bestimmen und ihn zu eröffnen. Durch den aktiven Zug am Katheter legte sich der Ballon mit Spannung auf den Blasenhals, was zu einer diskreten Kaudalisierung desselbigen führte. Somit konnte er identifiziert werden. Der Blasenhals wurde unterhalb des Katheters umschnitten und die Samenblasen und Ductus deferens präpariert, die Harnleiterostien wurden dabei identifiziert und geschont. Im Anschluss

hieran wurden die Ductus deferentes beidseits abgesetzt. Hiernach wurden die Samenblasen vollständig freipräpariert und die Prostatapfeiler abgesetzt. Es erfolgte die dorsale Präparation der Prostatahinterfläche nach Eröffnen der Denonvillierschen Faszie und Präparation auf der Hinterfläche zum Apex unter Schonung der Rektumvorderwand. Nun wandte sich der Operateur wieder der Vorderfläche der Prostata zu, durchtrennte den Plexus und präparierte die Harnröhre. Die Harnröhre wurde inzidiert. Dieses geschah mit der Schere ohne Strom, um den externen Harnröhrensphincter zu schonen. Die Harnröhrenvorderwand wurde eröffnet, der Blasenkatheter hervorluxiert und die Harnröhrenhinterwand weiter durchtrennt. Nachdem alle restlichen Adhäsionen der Prostata gelöst waren, wurde sie vollständig reseziert und im Bergebeutel über den 12mm-Trokar geborgen.

Um eventuelle Rektumverletzungen zu detektieren, wurde der Operationssitus mit Spüllösung aufgefüllt und über das Darmrohr Luft insuffliert. Der fehlende Nachweis von Luftblasen war ein Zeichen für ein intaktes, unverletztes Rektum.

Abschließend wurde die Harnröhre mit der Blase anastomosiert und ein neuer Blasenkatheter eingebracht. Zum Test der Anastomose wurde der Katheter angespült.

Nach Kontrolle auf Bluttrockenheit wurden eine 26Ch Robinsondrainage in den Unterbauch eingelegt und unter Sicht alle Trokare entfernt.

OP-Zeit, Prostatavolumen und Blutverlust wurden postoperativ vom Operateur im OP-Protokoll festgehalten.

2.3. Operations-Evaluierung

Bei der Evaluation unserer ersten 102 endoskopisch extraperitonealen radikalen Prostatektomien legten wir Wert auf das onkologische und funktionelle Ergebnis sowie auf Werte wie Operationszeit und intraoperativen Blutverlust.

ob der Tumor evtl. kapselüberschreitend gewachsen war. Ebenfalls wurde postoperativ das Volumen des Prostatapräparates inklusive Samenblasen ermittelt und der postoperative Gleason-Score bestimmt.

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, auf den ich im nächsten Abschnitt noch näher eingehen werde, erfragten wir vom Patienten die PSA-Werte nach der Operation, die üblicherweise vom niedergelassenen urologischen Kollegen bestimmt wurden und konnten daraus Rückschlüsse auf ein eventuelles biochemisches Rezidiv ziehen.

Des Weiteren war eine dreimonatliche fachurologische Kontrolle inklusive digital-rektaler Untersuchung postoperativ obligat.

2.3.2. Funktionelles Ergebnis

Das funktionelle Ergebnis der Operationen bestimmten wir mit Hilfe des oben erwähnten Fragebogens, den jeder unserer Patienten postoperativ ausgehändigt bekam und den er selbstständig, ohne äußere Einflussnahme, ausfüllen sollte. Die Patienten wurden gebeten, drei Tage, eine Woche, einen Monat, drei Monate, sechs Monate, 12 Monate und 18 Monate nach Ziehen des Blasenkatheters standardisierte Fragen zu ihrer Kontinenz zu beantworten.

Der Patient konnte jeweils den Urinverlust im Liegen, beim Lagewechsel zwischen Liegen und Stehen, beim Lagewechsel zwischen Sitzen und Stehen, im Stehen, beim Laufen oder bei besonderen Belastungen durch Ankreuzen der entsprechenden Option angeben.

Des Weiteren interessierten uns der jeweilige Vorlagenbedarf am Tag und in der Nacht sowie die Größe dieser Vorlagen.

Im Folgenden seien beispielhaft die Fragen nach Monat 3 dargestellt:

Drei Monate nach der Entfernung des Harnröhrenkatheters:

verlor ich Urin im Liegen

verlor ich Urin beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen

verlor ich Urin beim Lagewechsel vom Sitzen zum Stehen

verlor ich Urin im Stehen

verlor ich Urin beim Laufen

verlor ich Urin bei besonderen Belastungen
(z.B. Husten, schweres Heben)

Drei Monate nach der Entfernung des Harnröhrenkatheters habe ich tagsüber die
Vorlagen _____ mal und nachts _____ mal wechseln müssen. Die hierbei benutzten
Vorlagen heißen:

bitte ggf. Größe der Vorlagen angeben: _____

Abbildung 2-7: Fragebogen drei Monate nach Entfernung des Katheters

Zusätzlich wurde der Patient befragt, wie er selbst mit dem Operationsergebnis zufrieden sei und wie er sich fühlen würde, wenn sich sein Kontinenzverhalten in Zukunft nicht mehr ändern würde.

Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzige Fähigkeit den Urin zu halten in Ihrem weiteren Leben ab jetzt nicht mehr ändern würde?

ausgezeichnet

zufrieden

überwiegend zufrieden

gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden

überwiegend unzufrieden

unglücklich

sehr schlecht

Abbildung 2-8: Zufriedenheit des Patienten mit der aktuellen Kontinenz

Die Erektionsfähigkeit und Qualität der Erektion wurde ebenfalls kurz evaluiert:

Die bei Ihnen durchgeführte Operation kann zum Verlust der Fähigkeit zur Gliedversteifung (Erektion) führen. Bitte machen Sie uns Angaben hierzu etwa drei Monate nach der Operation:

Wie oft hatten Sie während der letzten Woche eine Erektion:

überhaupt nicht	1-2 mal	3-5 mal	öfter
-----------------	---------	---------	-------

Wie beurteilen Sie die Qualität (Dauer und Härte) dieser Erektion(en)? wie vor Operation etwas schlechter deutlich schlechter trifft auf mich nicht zu

Abbildung 2-9: Fragen zur Potenz der Patienten

Abschließend erfragten wir von unseren Patienten, ob der behandelnde Arzt regelmäßig den PSA-Wert bestimmt und wie hoch er derzeit ist.

Falls Sie nach Ihrer Operation regelmäßig Blutuntersuchungen von Ihrem Arzt durchführen lassen, beantworten Sie bitte noch folgende Fragen: Welcher Arzt führt diese Untersuchungen bei Ihnen in der Regel durch (Name, Ort)? _____ _____
Wurde bei Ihnen in der letzten Zeit ein PSA-Wert bestimmt ? Wenn ja, ist Ihnen der Wert (bitte mit Datum der Bestimmung) bekannt ? _____ _____

Abbildung 2-10: Fragen zum aktuellen postoperativen PSA-Wert

2.3.3. Angaben zur Operation

Neben den genannten Angaben zum Ergebnis der Operation evaluierten wir auch Werte zur Operation selbst.

Mit Hilfe der Patientenakte und der Operationsberichte sammelten wir die Angaben zur Operationszeit, zum intraoperativen Blutverlust und zur Besetzung des Operationsteams.

2.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung unserer Ergebnisse führten wir mit Hilfe des Programms SPSS Version 15 durch.

Neben den rein deskriptiven Methoden verwendeten wir im Speziellen den Kruskal-Wallis-Test und den Mann-Whitney-U-Test, um signifikante Unterschiede im

Vorlagenbedarf verschiedener Patientengruppen an entsprechend definierten Zeitpunkten zu berechnen.

Bei der Berechnung signifikanter Unterschiede im Kontinenzverhalten verschiedener Patientengruppen zu verschiedenen Zeitpunkten griffen wir auf den Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test für ordinale Daten zurück.

Als Signifikanzniveau legten wir $p < 0,05$ fest.

3. Ergebnisse

Die funktionellen und onkologischen Ergebnisse unserer Operationen wurden mit Hilfe mehrerer Parameter evaluiert. Es flossen die histologischen Ergebnisse des hiesigen Pathologen, Parameter der Operation selbst und die Auswertungen der zugesandten Fragebögen ein.

Die pathologischen Daten waren nahezu vollständig verfügbar. Das TNM-Stadium, der Gleason-Score und das Grading nach Helpap waren zu 100% vorhanden. Das Gewicht der Prostata ohne Samenblase lag in 12 Fällen im pathologischen Befundbericht nicht vor, war aber im OP-Bericht dokumentiert und konnte hieraus übernommen werden. Die OP-Daten waren ebenfalls vollständig verfügbar, lediglich bzgl. des intraoperativen Blutverlusts fehlten 14 der 102 Werte.

Die verschickten Fragebögen wurden von 85 Patienten ausgefüllt an uns zurückgesandt, das entspricht einer Rücklaufquote von 83,3%.

Bei den Patienten, die bis dahin nur die 1- oder 3-Monats-Fragebögen zurückgeschickt hatten, führten wir, um auch die Langzeitergebnisse beurteilen zu können, noch eine zweite Befragung durch. Von 40 Patienten, die ein zweites Mal angeschrieben wurden, antworteten 19 Patienten. Bei dieser zweiten Befragung lag die Rücklaufquote damit bei 47%. Insgesamt konnten 104 Fragebögen ausgewertet werden.

3.1. Onkologisches Outcome

Postoperativ beurteilten wir das onkologische Ergebnis unserer Operation mit Hilfe der vom Hausarzt bzw. Urologen gemessenen PSA-Werte und der histologischen Ergebnisse des Pathologen.

3.1.1. Postoperativ gemessener PSA-Wert

Unser postoperativ standardmäßig verteilter Fragebogen erhob von jedem Patienten die seit erfolgter Prostatektomie durch den Hausarzt oder betreuenden Urologen gemessenen PSA-Werte.

Bei 102 operierten Patienten lag die Anzahl der Fragebogenrückläufer bei 85. Ihren PSA-Wert konnten hiervon 76 Patienten bzw. 89% der Antwortenden angeben.

Die gemessenen PSA-Werte lagen zwischen 0,0 und 0,5 ng/dl, wobei der Median bei 0,01 ng/dl lag. Fünf Patienten (6,8%) hatten einen PSA-Wert von über 0,1ng/dl. Unsere Nachbeobachtungszeit bei den PSA-Werten betrug maximal 26 Monate, im Mittel 10,2 Monate.

Die folgende Grafik zeigt die postoperativen PSA-Werte:

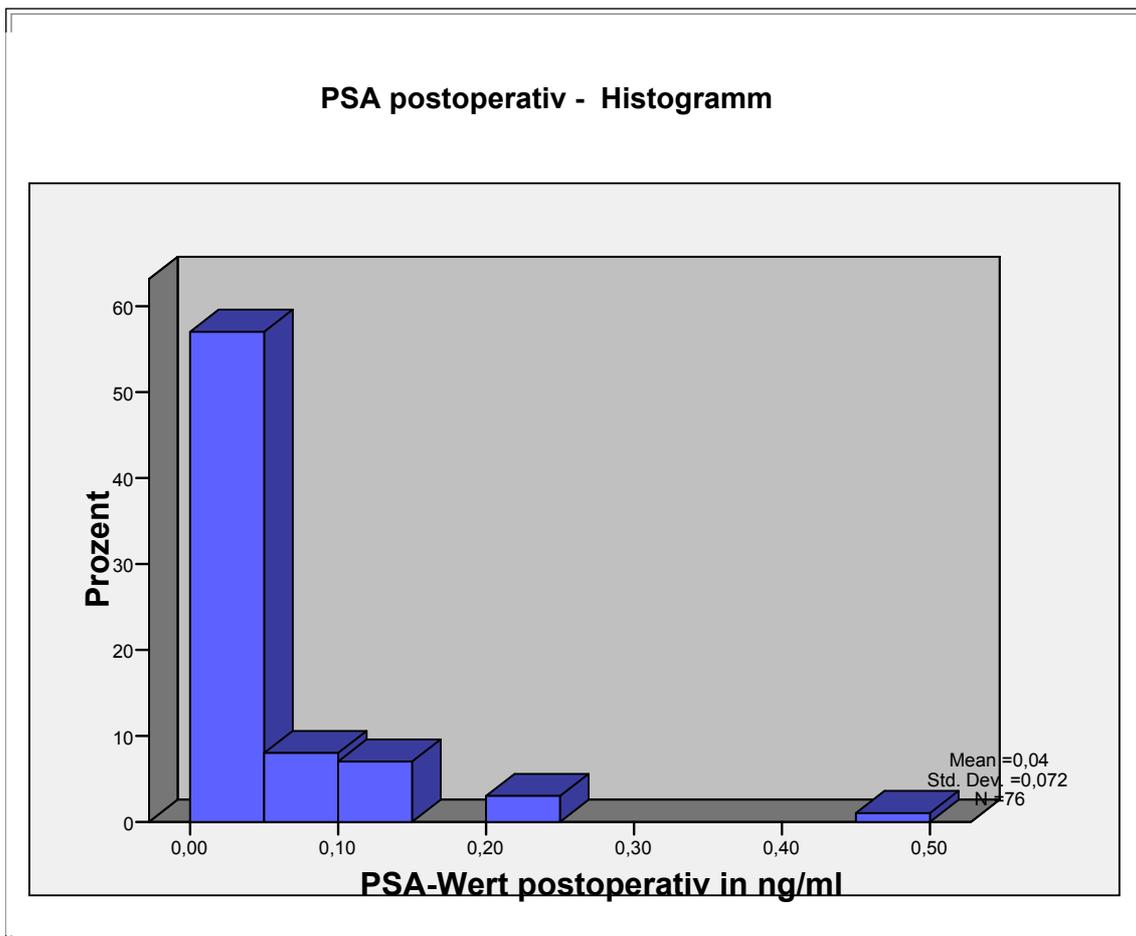


Abbildung 3-1: Histogramm - PSA-Wert postoperativ in ng/ml

In der folgenden Tabelle sind die genauen postoperativen PSA-Wert noch einmal zusammengefasst:

Postoperativer PSA-Wert (ng/ml)	Prozent (Patientenzahl)		
<0,01	85 % (65 Patienten)		
0,1	8 % (6 Patienten)		
0,11	1,3 % (1 Patient)		
0,2	2,6% (2 Patienten)		
0,21	1,3% (1 Patient)	5,2%	6,8 %
0,5	1,3 % (1Patient)	>0,2ng/dl	>0,1ng/dl

Tabelle 3-1: postoperativ gemessener PSA-Wert in ng/ml

3.1.2. Pathologie-Ergebnisse

Die während der Operation entfernte Prostata und die entfernten Lymphknoten wurden dem Pathologen standardmäßig zur weiteren Diagnostik übersandt.

Bei 90 Patienten wurde das Volumen der Prostata ohne Samenblasen vom Pathologen bestimmt, die 12 fehlenden Werte wurden aus dem OP-Bericht übernommen und insgesamt lag das Prostatavolumen zwischen 17 und 187 ml. Der Median des Prostatavolumens lag bei 42ml.

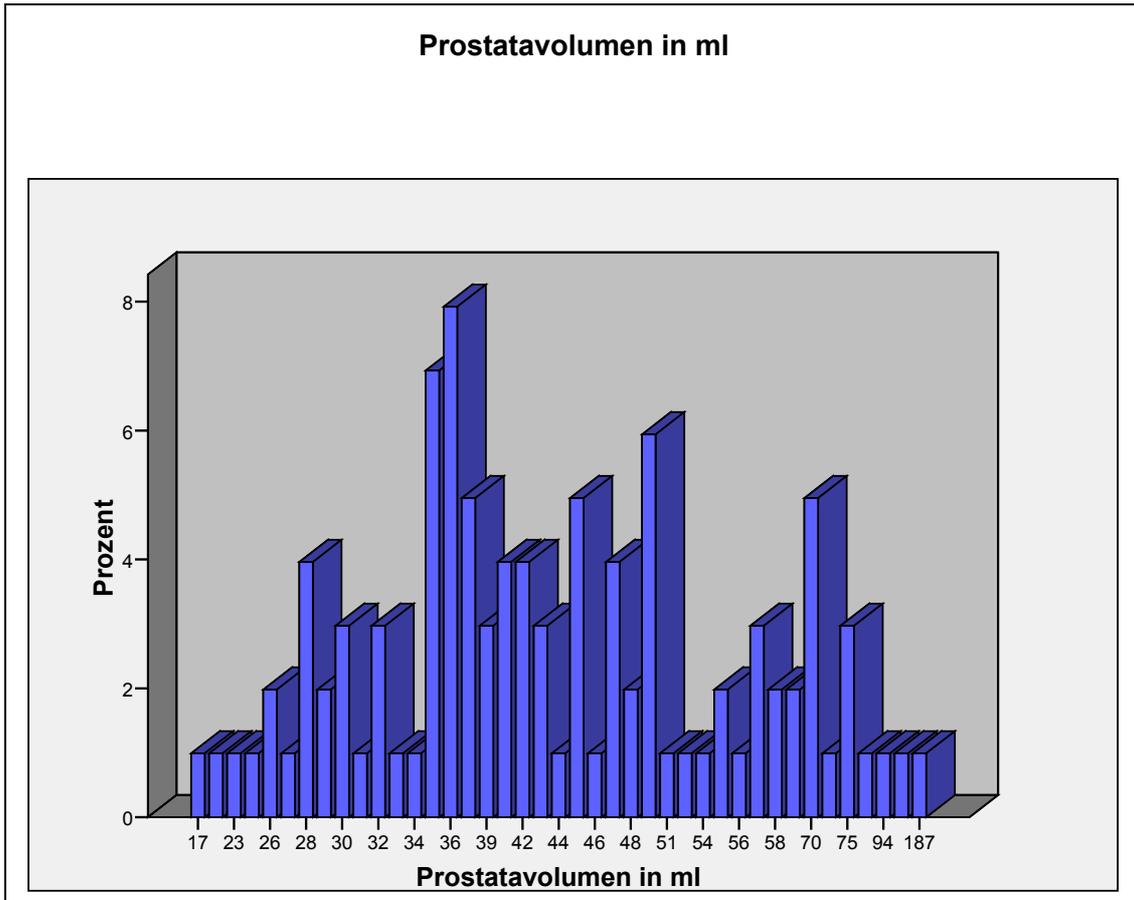


Abbildung 3-2: Verteilung des Prostatavolumens in ml

Des Weiteren bestimmte der Pathologe die Ausdehnung des Tumors in der Prostata. Bei 28 Patienten konnten mikroskopisch Reste des Tumors in den Absetzungsrändern (=R1) gefunden werden. Das entspricht 27,5% R1 im R-Status.

Schlüsselt man die pathologischen R-Stadien genauer nach dem T-Stadium auf, zeigt sich, dass mit höherem T-Stadium auch die R1-Rate zunimmt. Die genauen Werte sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

R-Stadien in Bezug zum pT-Stadium

pathologischer T-Status	pathologischer R-Status		Total
	R 0	R 1	
pT 2	51	13 (20%)	64 (62,7%)
pT 3	22	11 (33%)	33 (32,3%)
pT 4	1	4 (80%)	5 (4,9%)
Total	74	28	102

Tabelle 3-2: pathologischer T-Status in Bezug zum pathologischen R-Status

Auch die während der Operation entfernten Lymphknoten wurden vom Pathologen auf Tumorbefall untersucht. Bei vier Patienten konnten noduläre Metastasen (=pN1) nachgewiesen werden, bei den übrigen 98 Patienten wurde ein pN0-Status festgestellt.

Ebenfalls mittels histopathologischer Untersuchung ermittelt wurde das T-Stadium des Karzinoms. In unserem Kollektiv lagen die Werte zwischen pT2a und pT4, wobei 53% der Präparate im Stadium pT2c waren. Naturgemäß konnte kein pT1-Stadium subklassifiziert werden. Die genaue Verteilung der T-Stadien geht aus der folgenden Grafik hervor:

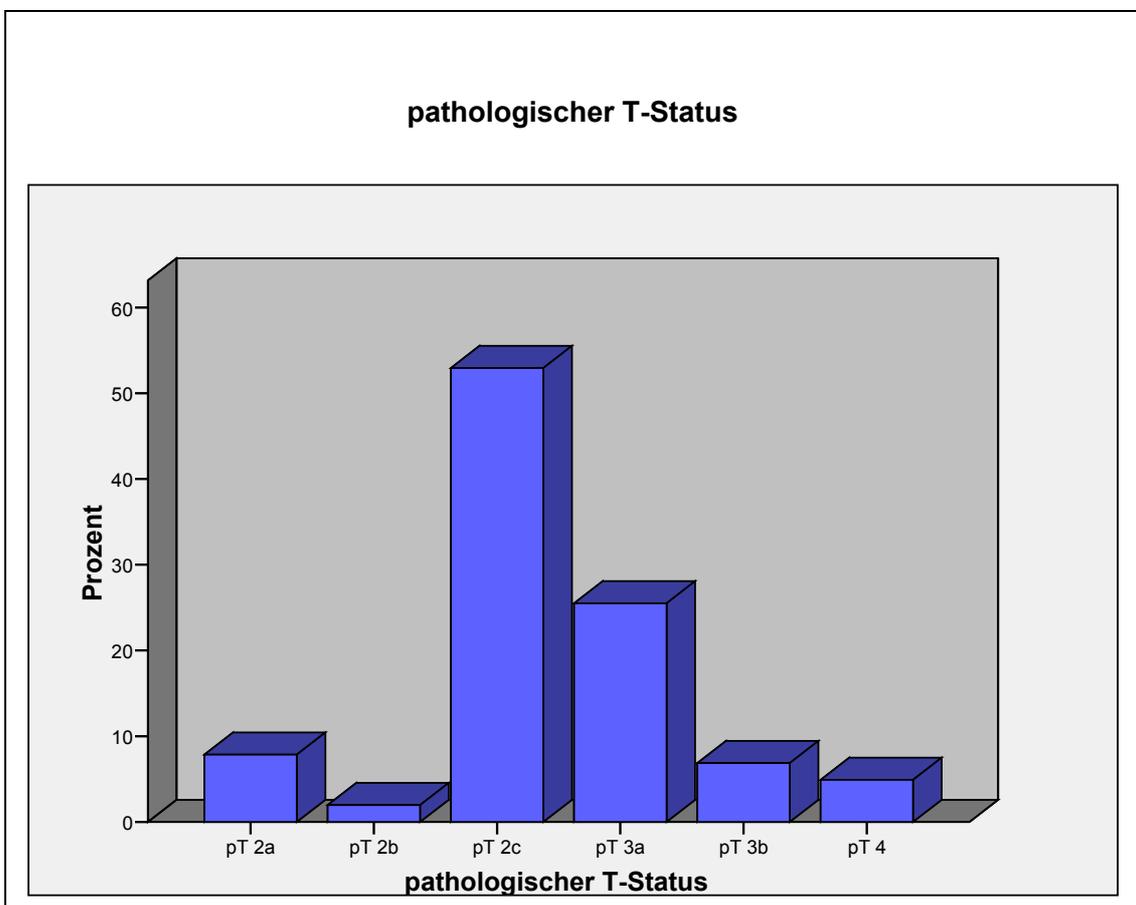


Abbildung 3-3: prozentuale Verteilung der pT-Stadien im Patientenkollektiv

3.2. Funktionelles Outcome

Die funktionellen Ergebnisse der Operationen evaluierten wir postoperativ mit Hilfe der an die Patienten ausgegebenen Fragebögen.

3.2.1. Vorlagenbedarf tagsüber

Jedem unserer Patienten wurde postoperativ ein standardisierter Fragebogen ausgehändigt, den er zu Hause eigenständig ohne äußere Einflussnahme ausfüllte. Von 102 Fragebögen wurden 85 an uns zurückgesandt: das entspricht einer Rückläuferquote von 83%.

In Tabelle 3-3 ist der Vorlagenbedarf der Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten abgebildet.

Obwohl insgesamt 85 Patienten antworteten, können wir maximal 81-mal den Vorlagenbedarf angeben. Die Differenz kommt dadurch zustande, dass manche Patienten nicht immer Angaben zu ihrem Vorlagenbedarf machten. Die Tabelle eignet sich trotzdem auch zur groben Abschätzung der Rückläufer zu den jeweiligen Zeitpunkten.

In den ersten drei Monaten gaben 80 der Patienten (94% der Antwortenden) ihren täglichen Vorlagenbedarf an. Den Vorlagenbedarf 18 Monate postoperativ konnten wir schließlich nur noch bei 32 Patienten, also 31% des Gesamtkollektivs erheben, was natürlich daran lag, dass nur bei wenigen Patienten die Operation vor entsprechend langer Zeit durchgeführt wurde.

Ebenfalls in der Tabelle abgebildet ist der mediane Vorlagenbedarf der Patienten zu den entsprechenden Zeitpunkten. Drei Tage nach Entfernen des Harnröhrenkatheters benötigen die Patienten im Median 5 Vorlagen täglich, was auf 1 Vorlage im Median ab Monat sechs absinkt.

Des Weiteren sind in der Tabelle der Mittelwert sowie Minimum und Maximum des Vorlagenbedarfs abgebildet.

Vorlagenbedarf tagsüber

Vorlagen Tag	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
N Gültig	81	79	81	80	69	58	32
Fehlend	21	23	21	22	33	44	70
Mittel	6,10	5,58	4,41	2,73	1,96	1,38	1,59
Median	5,00	5,00	4,00	2,00	1,00	1,00	1,00
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	30	30	15	12	7	6	6

Tabelle 3-3: Vorlagenbedarf tagsüber von Tag 3 bis Monat 18 postoperativ; Median, Mittel, Minimum und Maximum

Der mediane Vorlagenbedarf tagsüber ist in der folgenden Abbildung noch einmal grafisch dargestellt:

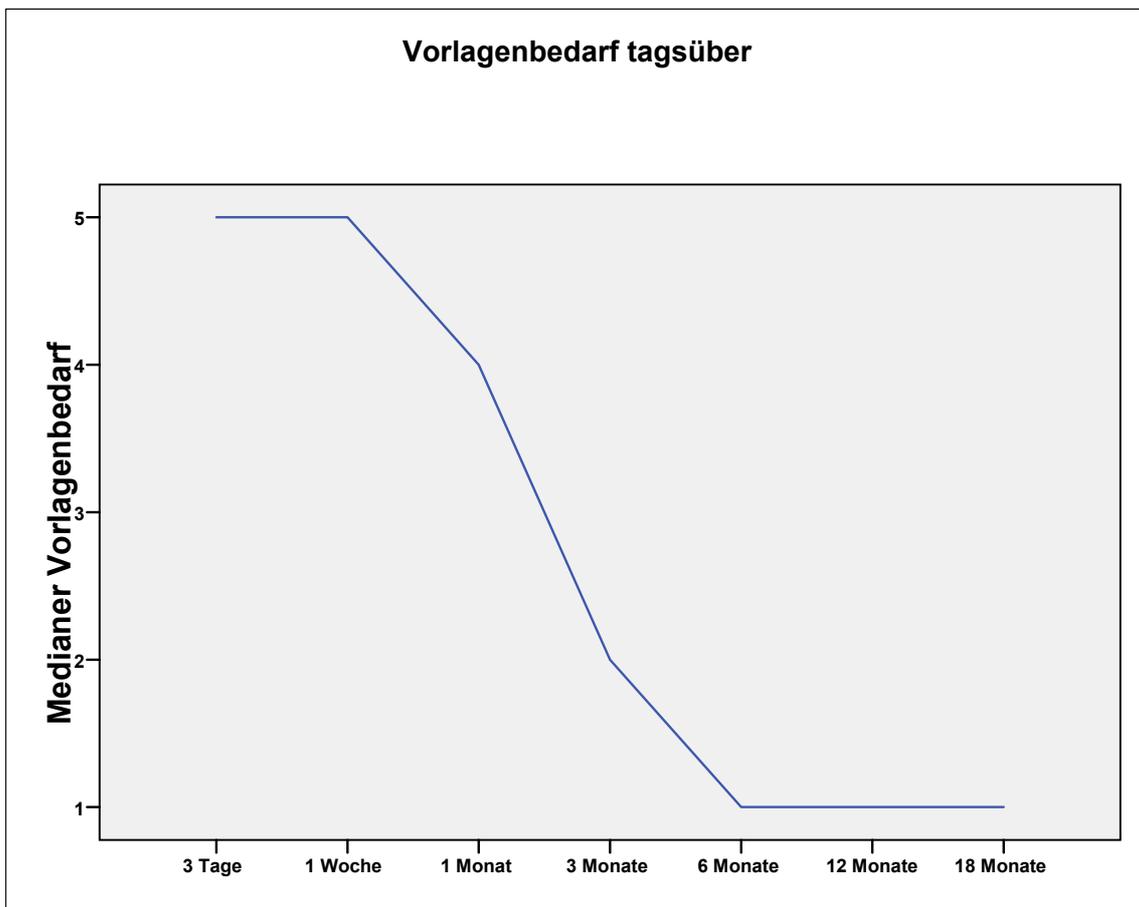


Abbildung 3-4: medianer Vorlagenbedarf tagsüber; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ

Man kann hier sehr deutlich den sinkenden Vorlagenbedarf der Patienten postoperativ erkennen. Kurz nach der Operation benötigen die Patienten im Median 5 Vorlagen

täglich. Ab der ersten Woche beginnt der Bedarf zu sinken, nach einem Monat benötigen die Patienten im Median noch 4 Vorlagen, nach drei Monaten sind es nur noch 2 Vorlagen. Schließlich liegt der Vorlagenbedarf ab Monat sechs nur noch bei median 1 Vorlage täglich.

3.2.2. Vorlagenbedarf nachts

Während der Nacht war der Vorlagenbedarf in unserem Kollektiv deutlich niedriger. Aus der folgenden Tabelle kann man entnehmen, dass der Bedarf bereits eine Woche nach Entfernen des Blasenkatheters im Median bei einer Vorlage pro Nacht lag. Nach einem halben Jahr benötigten die Patienten keine Vorlagen mehr.

Medianer Vorlagenbedarf nachts

Vorlagen Nacht	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
N gültig	80	78	81	80	70	59	32
fehlend	22	24	21	22	32	43	70
Mittel	2,20	1,65	1,24	0,78	0,50	0,35	0,20
Median	2,00	1,00	1,00	0,50	0,00	0,00	0,00
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	10	6	6	4	3	2	2

Abbildung 3-5: Vorlagenbedarf nachts von Tag 3 bis Monat 18 postoperativ; Median, Mittel, Minimum und Maximum

3.2.3. Vorlagenbedarf in verschiedenen Situationen

Des Weiteren stellten wir unseren Patienten Fragen zu ihrer Kontinenz bei verschiedenen alltäglichen Aktivitäten wie beispielsweise Liegen, Laufen oder Stehen. In der folgenden Tabelle sind die Anzahl und Prozentanteile der inkontinenten Patienten in den jeweiligen Situationen aufgetragen:

Zahl der inkontinenter Patienten in verschiedenen Situationen

	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Inkontinente Patienten:							
Liegen	66 (79%)	54 (64%)	39 (46%)	25 (31%)	17 (24%)	10 (17%)	4 (13%)
Lagewechsel Liegen-Stehen	74 (88%)	68 (81%)	56 (67%)	29 (36%)	25 (35%)	18 (30%)	5 (16%)
Lagewechsel Sitzen-Stehen	75 (89%)	68 (81%)	60 (71%)	34 (42%)	25 (35%)	21 (35%)	11 (24%)
Stehen	70 (83%)	63 (75%)	59 (60%)	33 (41%)	25 (35%)	19 (32%)	10 (31%)
Laufen	76 (91%)	76 (91%)	75 (89%)	59 (73%)	45 (63%)	28 (47%)	12 (38%)
Besondere Belastungen	78 (93%)	78 (93%)	75 (89%)	67 (83%)	55 (78%)	38 (63%)	24 (75%)

Tabelle 3-4: Anzahl und Prozent inkontinenter Patienten in verschiedenen alltäglichen Situationen; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ

Diese Werte sind noch einmal in der nachstehenden Grafik anschaulich dargestellt:

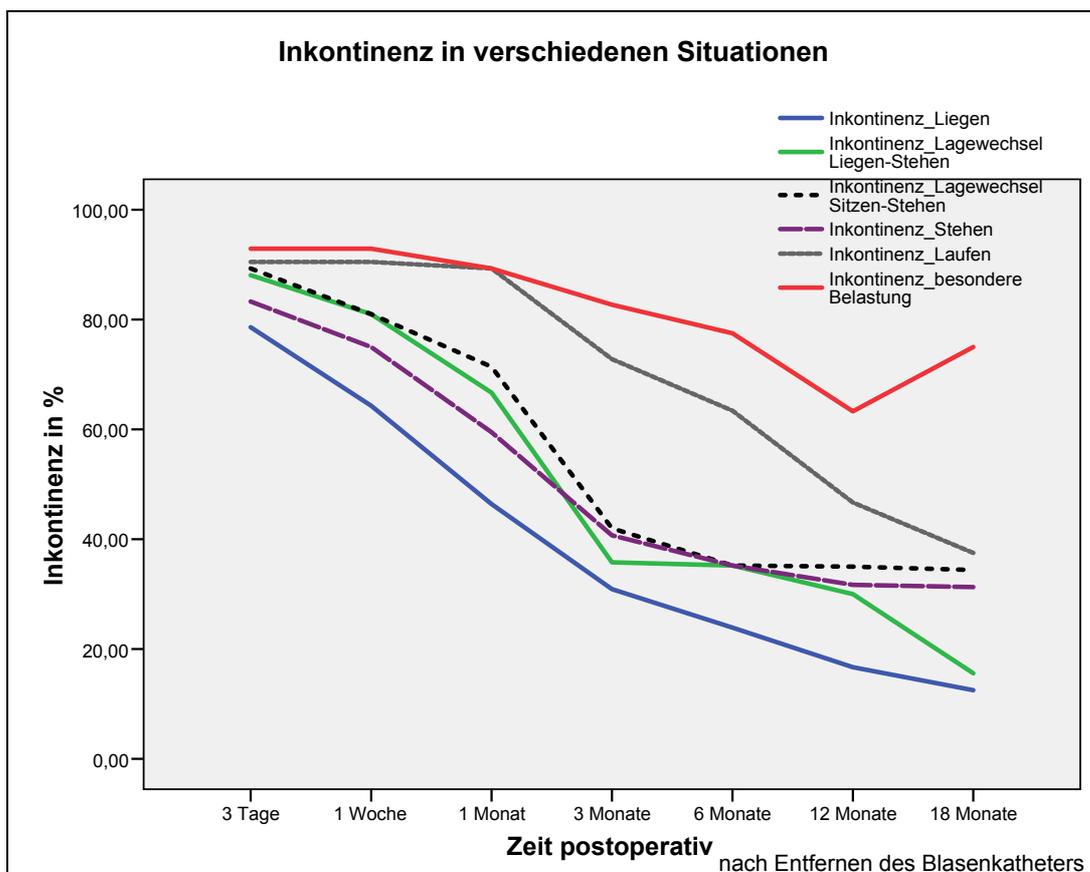


Abbildung 3-6: Prozent inkontinenter Patienten in verschiedenen alltäglichen Situationen 3 Tage bis 18 Monate postoperativ

Man sieht deutlich, dass postoperativ bei allen abgefragten Aktivitäten die Zahl der Patienten, die Urinverlust angeben, rückläufig ist. Am besten kann man dies beim Liegen erkennen. Drei Tage nach Entfernen des Blasenkatheters verloren 70% der Patienten Urin im Liegen. Diese Zahl verringert sich in den nächsten Monaten konstant und nach 18 Monaten geben nur noch 13% der Patienten Urinverlust im Liegen an.

Der Urinverlust ist am deutlichsten ausgeprägt bei besonderen Belastungen wie Husten oder schwerem Heben. 93% der Patienten geben initial Urinverlust bei besonderer Belastung an. Auch diese Kurve sinkt ab, allerdings nur auf 75% nach 18 Monaten.

Die situationsabhängige Inkontinenz der Patienten lässt sich auch mit dem Score nach Ingelman-Sundberg darstellen (56). Der Inkontinenz-Grad I nach Ingelman-Sundberg bedeutet Urinabgang bei besonderer Belastung, Grad II Urinabgang bei Lageveränderungen des Körpers wie Aufstehen oder Gehen. Im Grad III verliert der Patient schon in Ruhe Urin.

In der nachfolgenden Tabelle ist die Inkontinenz zu den entsprechenden Zeitpunkten anhand des Ingelman-Sundberg-Scores aufgeführt.

Zeit postoperativ	Grad im Mittel	Grad im Median
Ingelman-Sundberg-Score - 3 Tage	3	3
Ingelman-Sundberg-Score - 1 Woche	2,55	3,00
Ingelman-Sundberg-Score - 1 Monat	2,33	2,00
Ingelman-Sundberg-Score - 3 Monate	1,95	2,00
Ingelman-Sundberg-Score - 6 Monate	1,80	2,00
Ingelman-Sundberg-Score - 12 Monate	1,37	2,00
Ingelman-Sundberg-Score - 18 Monate	1,47	2,00

Tabelle 3-5: Inkontinenz nach Ingelman-Sundberg, Mittel und Median; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ

Wie man sieht, sind die Patienten drei Tage postoperativ im Mittel im Ingelman-Sundberg-Grad III, das heißt, sie verlieren bereits in Ruhe Urin. Der Grad der Inkontinenz sinkt im Laufe der Nachbeobachtungszeit ab und ist ein Jahr postoperativ mit im Mittel 1,37 bei den meisten Patienten bei Grad I, das heißt, dass die Patienten nun im Mittel nur noch Urin bei besonderen körperlichen Belastungen verlieren.

Die genauen Verteilungen inklusive dem Anteil der Patienten, die vom Score aufgrund von Kontinenz nicht mehr erfasst werden, sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Ingelman-Sundberg-Score postoperativ				
Zeit postoperativ	Kontinenz in %	Grad I in %	Grad II in %	Grad III in %
3 Tage	2,40	1,20	17,90	78,60
1 Woche	2,40	4,80	28,60	64,30
1 Monat	4,80	3,60	45,20	46,40
3 Monate	13,60	8,60	46,90	30,00
6 Monate	14,10	15,50	46,50	23,90
12 Monate	31,70	16,70	35,00	16,70
18 Monate	18,80	28,10	40,80	12,50

Tabelle 3-6: Inkontinenz nach Ingelman-Sundberg, genaue Angaben der Kontinenz-Grade in Prozent; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ

Die nachfolgende Grafik zeigt noch einmal die absinkenden Inkontinenz-Grade nach Ingelman-Sundberg im Laufe der Nachbeobachtungszeit.

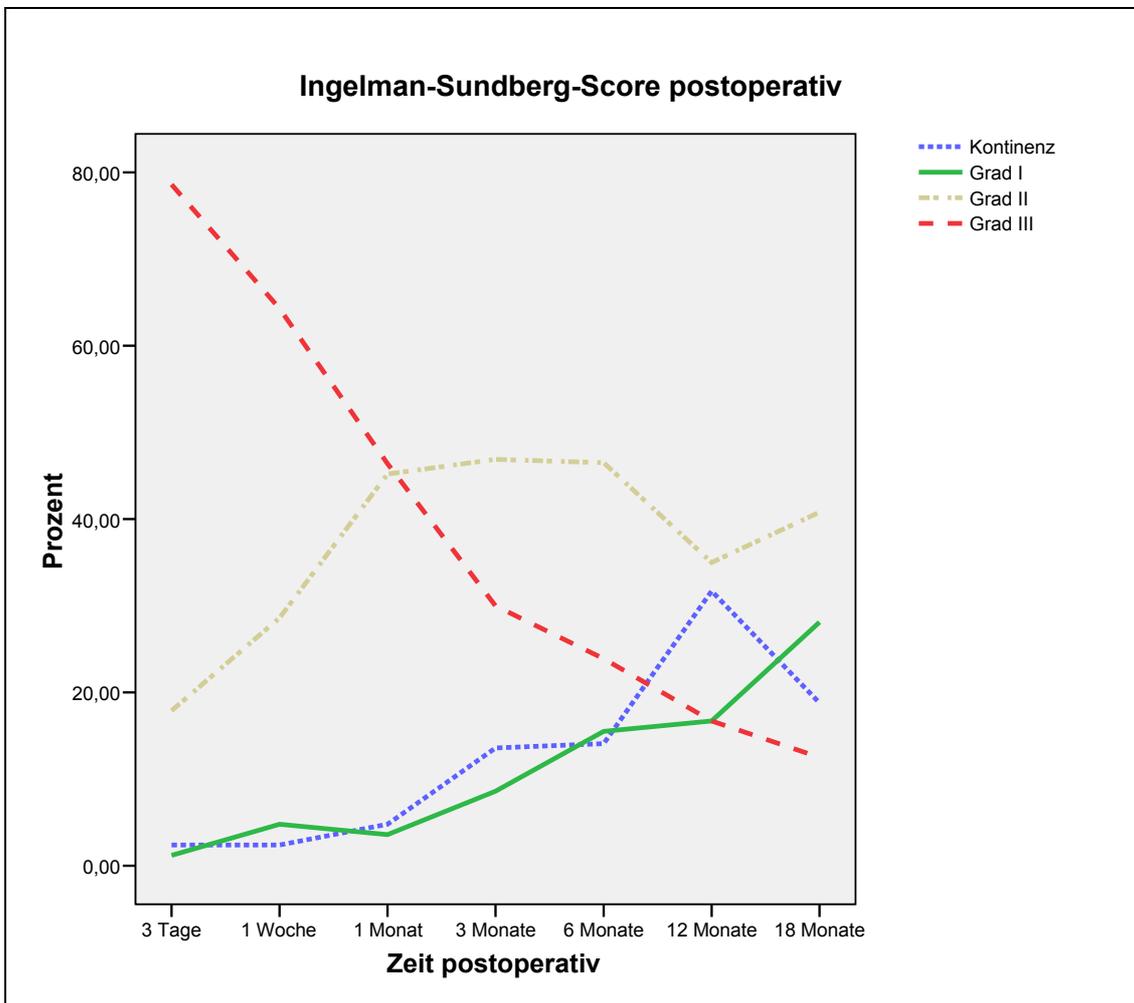


Abbildung 3-7: Inkontinenz im Patientenkollektiv nach Ingelman-Sundberg

Man kann deutlich die hohen Inkontinenz-Grade kurze Zeit nach der Operation erkennen, viele Patienten befinden sich im Grad III, nur wenige sind im Grad I oder bereits kontinent. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit sinkt die Zahl der Patienten, die

Grad III angeben und die Zahl der Patienten, die Grad I oder II angeben, steigt. Auch die Zahl der Patienten, die vom Ingelman-Sundberg-Score nicht mehr erfasst werden, also keinen Urin mehr verlieren, steigt im Laufe der Zeit deutlich an.

3.2.4. Entwicklung von Kontinenz und Inkontinenz

Anhand der Angaben über den Vorlagenbedarf kann man die Entwicklung der Kontinenz im Patientenkollektiv darstellen.

Wie man schon in Kapitel 3.2.1 sehen konnte, sinkt der Vorlagenbedarf von median fünf Vorlagen täglich unmittelbar nach Operation auf median eine Vorlage täglich ab dem sechsten postoperativen Monat.

Schon anhand dieser ersten Beobachtung kann man deutliche Veränderungen der Kontinenz im Patientenkollektiv im Laufe der Nachbeobachtungszeit erkennen.

In der Literatur wird der Grad der Kontinenz häufig anhand des Vorlagenbedarfs bestimmt. Allerdings existieren hier verschiedene Definitionen von Kontinenz, die ich im Diskussionsteil näher betrachten werde. Im Folgenden werde ich unsere Ergebnisse anhand zweier oft verwendeter Definitionen von Kontinenz vorstellen.

Häufig wird ein täglicher Vorlagenbedarf von null Vorlagen als völlig kontinent definiert, beispielsweise verwenden Stolzenburg et al. (60) diese Definition. Patienten mit einem täglichen Bedarf von ein bis zwei Vorlagen sind nach dieser Definition minimal belastungsinkontinent, drei bis fünf Vorlagen täglich entsprechen einer moderaten Belastungsinkontinenz und ab fünf Vorlagen spricht man von völliger Inkontinenz.

Diese erste Auswertung ist in der folgenden Tabelle zusammengetragen:

Kontinenz	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
	N= 81	N=79	N=81	N=80	N=69	N=58	N=32
kontinent (0 Vorlagen)	2,5%	2,5%	3,7%	15,0%	23,2%	39,7%	28,1%
minimal belastungsinkontinent (1-2 VL)	13,6%	17,7%	27,2%	45,0%	46,4%	41,4%	50,0%
moderat belastungsinkontinent (3-5 VL)	27,2%	26,6%	30,9%	21,3%	15,9%	13,8%	18,8%
belastungsinkontinent (>5 VL)	56,8%	53,2%	38,3%	18,8%	14,5%	5,2%	3,1%

Tabelle 3-7: Kontinenz 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0VL täglich)

Wie man sieht, wird das Kollektiv nun anhand des Vorlagenbedarfs in die entsprechenden Kategorien aufgeteilt.

Kurz nach der Operation sind nur wenige Patienten (2,5%) komplett kontinent. Dafür ist der Anteil der Patienten, die mehr als fünf Vorlagen täglich benötigen, mit über 56% noch sehr hoch.

Dieses Verhältnis verschiebt sich im Laufe der Zeit immer mehr in Richtung besserer Kontinenz.

Nach drei Monaten ist der Anteil der völlig kontinenten Patienten mit 15% bereits sechsmal höher als kurz nach der OP, 45% benötigen hier noch ein bis zwei Vorlagen täglich und sind damit minimal belastungsinkontinent. Im zwölften postoperativen Monat liegen 40% im kontinenten Bereich, 41% sind minimal belastungsinkontinent.

Nach 18 Monaten fällt der Anteil der völlig kontinenten Patienten wieder auf 28% ab und über die Hälfte der Patienten ist mit ein bis zwei Vorlagen täglich minimal belastungsinkontinent. Der Vorlagenbedarf liegt nach 18 Monaten in nur noch drei Prozent höher als fünf Vorlagen täglich.

Die gegenläufige Entwicklung von Kontinenz und Inkontinenz im Laufe der Zeit ist noch einmal in Abbildung 3-8 zu sehen.

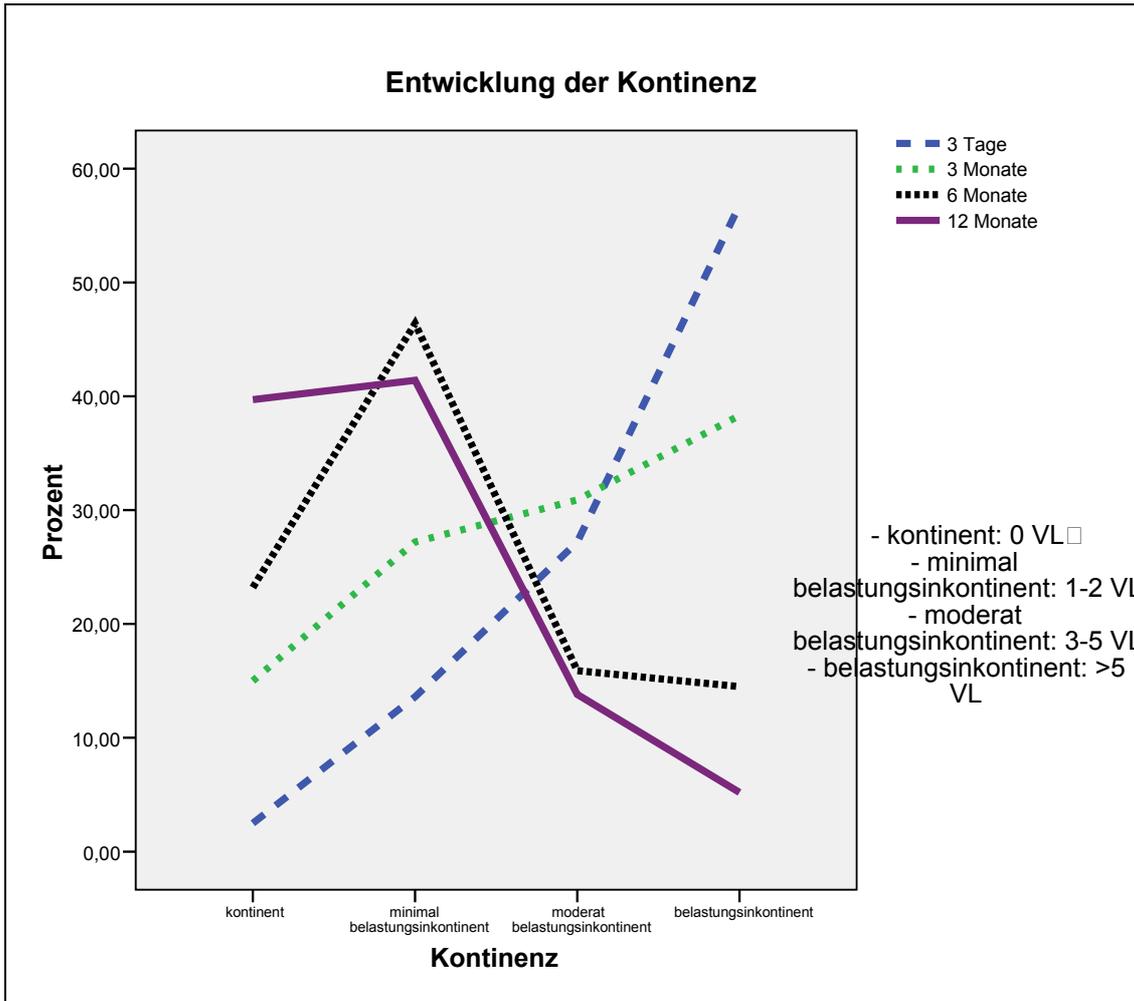


Abbildung 3-8: Entwicklung der Kontinenz 3 Tage bis 12 Monate postoperativ (Kontinenz = 0 VL täglich)

Nach drei Tagen sind nur sehr wenige Patienten kontinent, dafür steigt die Linie, die die drei Tage symbolisiert, bei „belastungsinkontinent“ auf ca. 60% an. Die 12-Monats-Kurve schließlich liegt bei den Punkten „kontinent“ bzw. „minimal belastungsinkontinent“ bei jeweils ca. 40%, bei „belastungsinkontinent“ jedoch nur noch bei ca. 5%, die Verteilung ist hier also fast spiegelbildlich gegenüber der 3-Tage-Werte-Kurve.

Wie oben schon gesagt, existieren in der Literatur verschiedene Definitionen von Kontinenz und Inkontinenz und ich werde nun eine zweite oft verwendete Definition von Kontinenz verwenden um unsere Ergebnisse vorzustellen. Hierbei ist Kontinenz als ein Vorlagenbedarf von 0-1 Vorlagen täglich definiert. Patienten mit einem Vorlagenbedarf von 2-3 Vorlagen täglich sind „minimal belastungsinkontinent“ und

Patienten mit >3 Vorlagen sind inkontinent. Nach dieser Definition arbeiten z.B. auch Lein et al. (39).

Entsprechend dieser Definition stellt sich die Kontinenz in unserem Kollektiv wie folgt dar:

	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
	N=81	N=79	N=81	N=80	N=69	N=58	N=32
kontinent (0-1VL)	9,9%	12,7%	14,8%	40,0%	52,2%	67,2%	62,5%
minimal belastungsinkonti nent (2-3 VL)	19,8%	24,1%	30,9%	31,3%	26,1%	17,2%	15,6%
inkontinent (>3VL)	70,4%	63,3%	54,3%	28,8%	21,7%	15,5%	21,9%

Tabelle 3-8: Kontinenz 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1VL täglich)

Wie man sieht, ist auch hier ein Großteil der Patienten, nämlich 70%, kurz nach der Operation völlig inkontinent, nur 10% sind kontinent. Diese Verteilung beginnt sich im Laufe der Nachbeobachtungszeit umzukehren. Im Monat 3 sind bereits 40% der Patienten kontinent und nur noch ca. 30% inkontinent. Dieser Trend wird weiter fortgesetzt, bis im zwölften Monat schließlich 67% der Patienten kontinent sind und nur noch 15% inkontinent. Wie auch bei der ersten Betrachtung der Kontinenzdaten findet sich ein kleiner Rückgang der Kontinenz im Monat 18.

Auch bei diesen Daten sieht man die gegenläufige Entwicklung der Kontinenz und Inkontinenz sehr anschaulich in Abbildung 3-9:

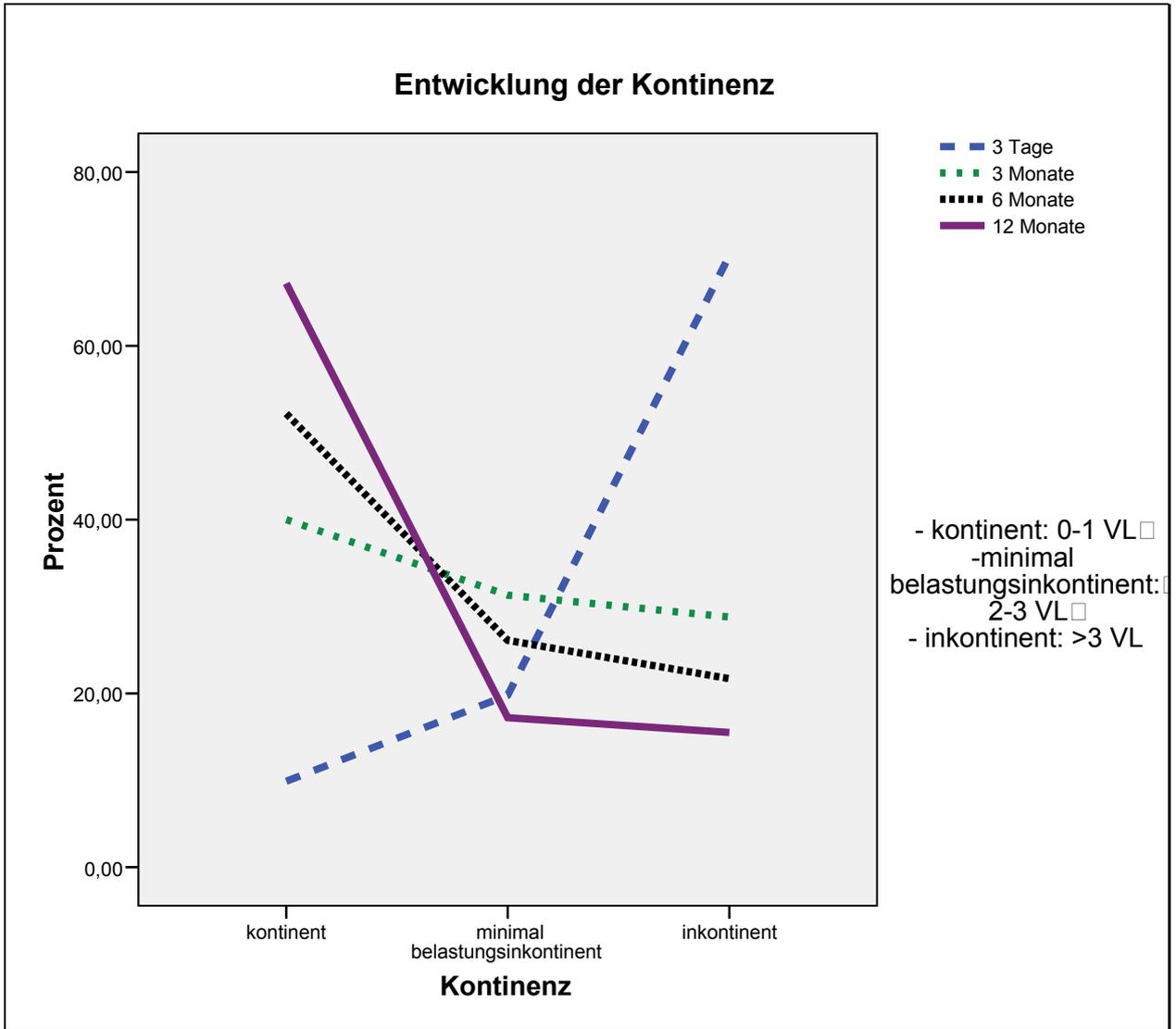


Abbildung 3-9: Entwicklung der Kontinenz 3 Tage bis 12 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1 VL täglich)

Unmittelbar nach der Operation sieht man die hohe Rate der inkontinenten Patienten, hier 70%, bei gleichzeitig niedriger Kontinenzrate von 10%. Die Linie, die den zwölften postoperativen Monat symbolisiert, verläuft nahezu entgegengesetzt. Hier sind 67% kontinent und nur noch 15% inkontinent.

3.2.5. Zufriedenheit mit Kontinenzverhalten

Den Patienten wurde die Frage gestellt, wie sie sich fühlen würden, wenn sich ihre derzeitige Kontinenz nicht mehr ändern würde. Im Median antworteten die Patienten „überwiegend zufrieden“. Die genauen Werte sind aus der untenstehenden Grafik ersichtlich:

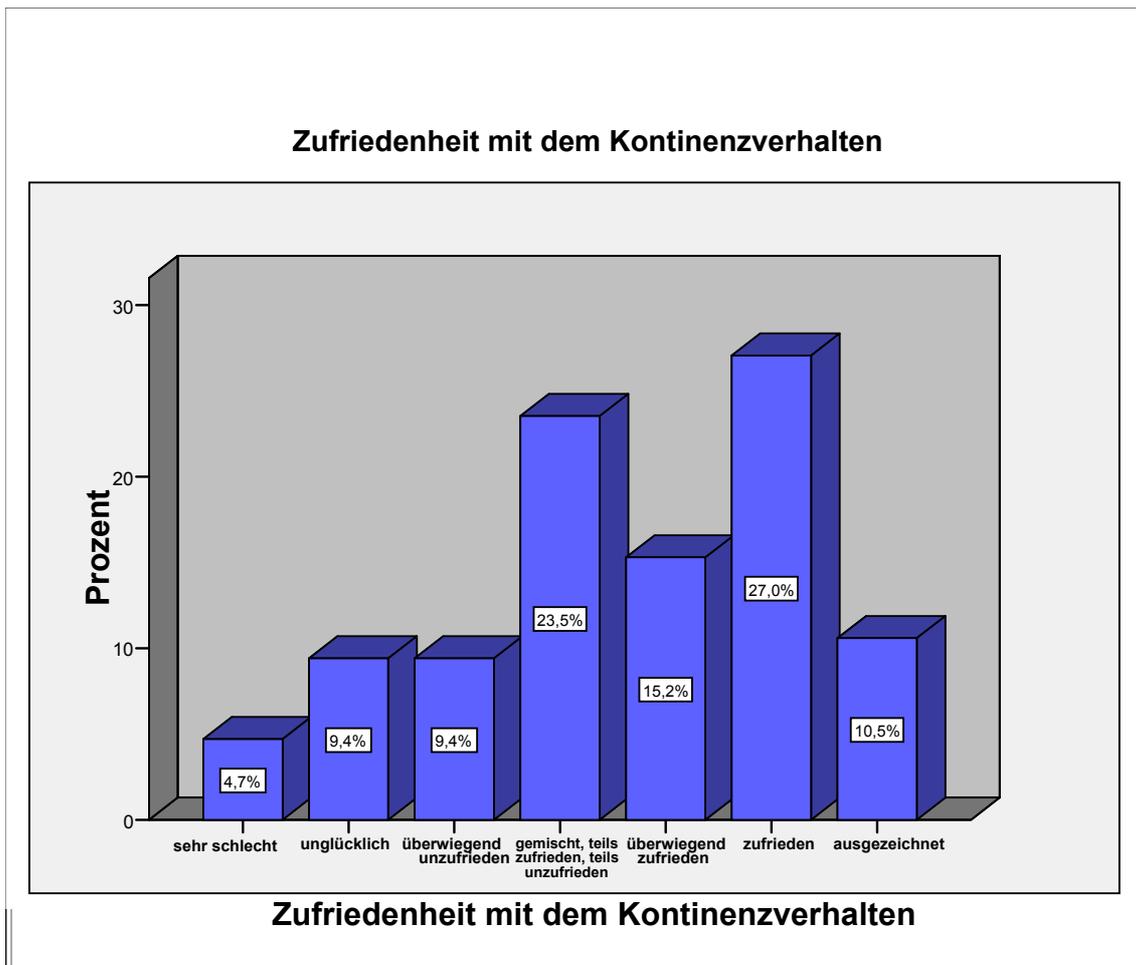


Abbildung 3-10: Zufriedenheit der Patienten mit dem Kontinenzverhalten von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“

3.2.6. Erektionsfähigkeit postoperativ

In unserem Fragebogen wurde auch das Erektionsvermögen erfasst. Da die 102 ersten Operationen nicht nerverhaltend durchgeführt wurden, liegt die Erektionsfähigkeit im untersuchten Kollektiv unter 10%. Die genaue Verteilung ist aus Abbildung 3-11 ersichtlich:

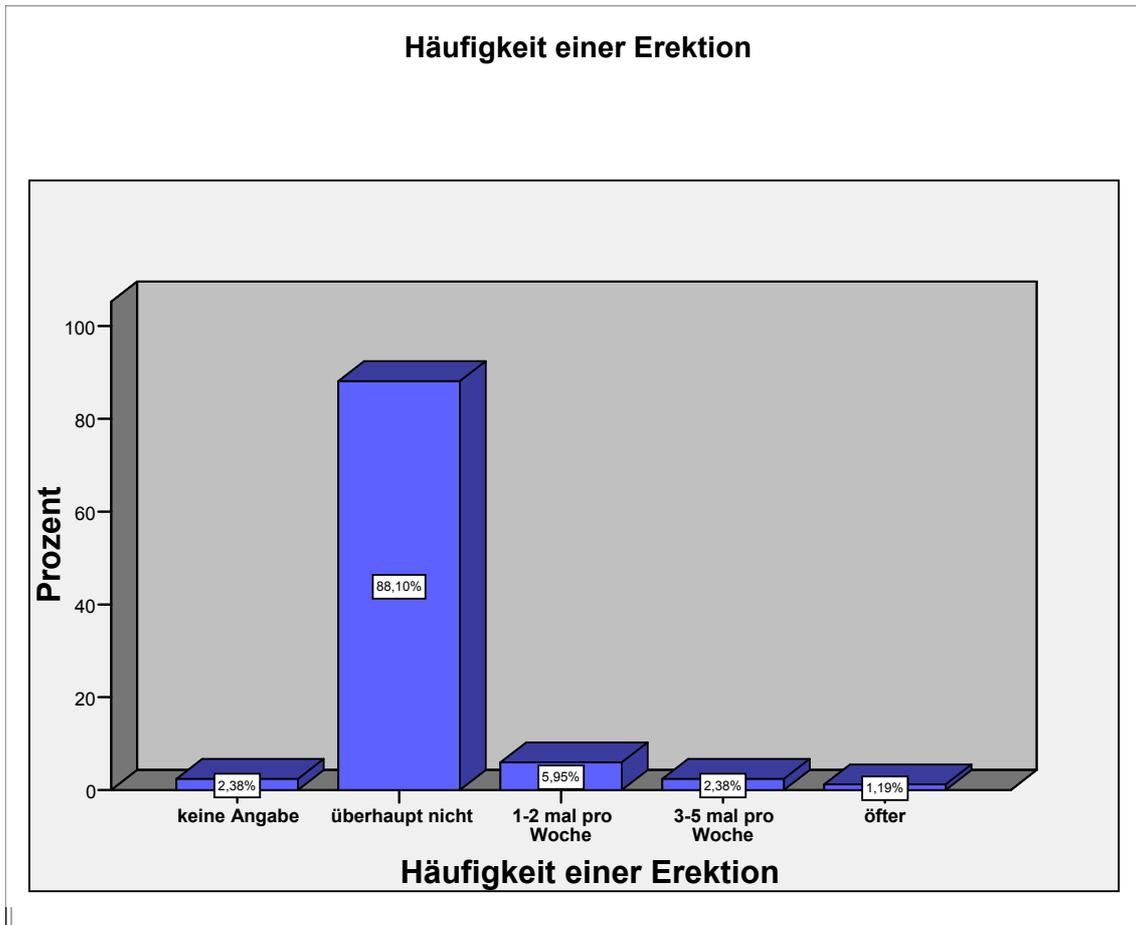


Abbildung 3-11: Häufigkeit postoperativer Erektionen in Prozent

3.3. OP-Daten

Neben den in diesem Kapitel schon besprochenen Punkten wie Operationsergebnis, Lebensqualität etc. wurden von uns auch Angaben zur Operation selbst erhoben und evaluiert. So interessierten uns besonders die Operationszeit, der intraoperative Blutverlust und Komplikationen der Operation.

3.3.1. OP-Zeit

Die Operationszeit der ersten 102 Operationen bewegte sich zwischen 60 und 460 Minuten, bei einer medianen OP-Zeit von 220 Minuten. Bei der kürzesten Operation,

die nur 60 Minuten dauerte, fand eine Konversion zur offenen RPE statt, so dass die laparoskopische Operation bereits nach 60 Minuten beendet war.

In der nachfolgenden Grafik sind die Operationszeiten dargestellt:

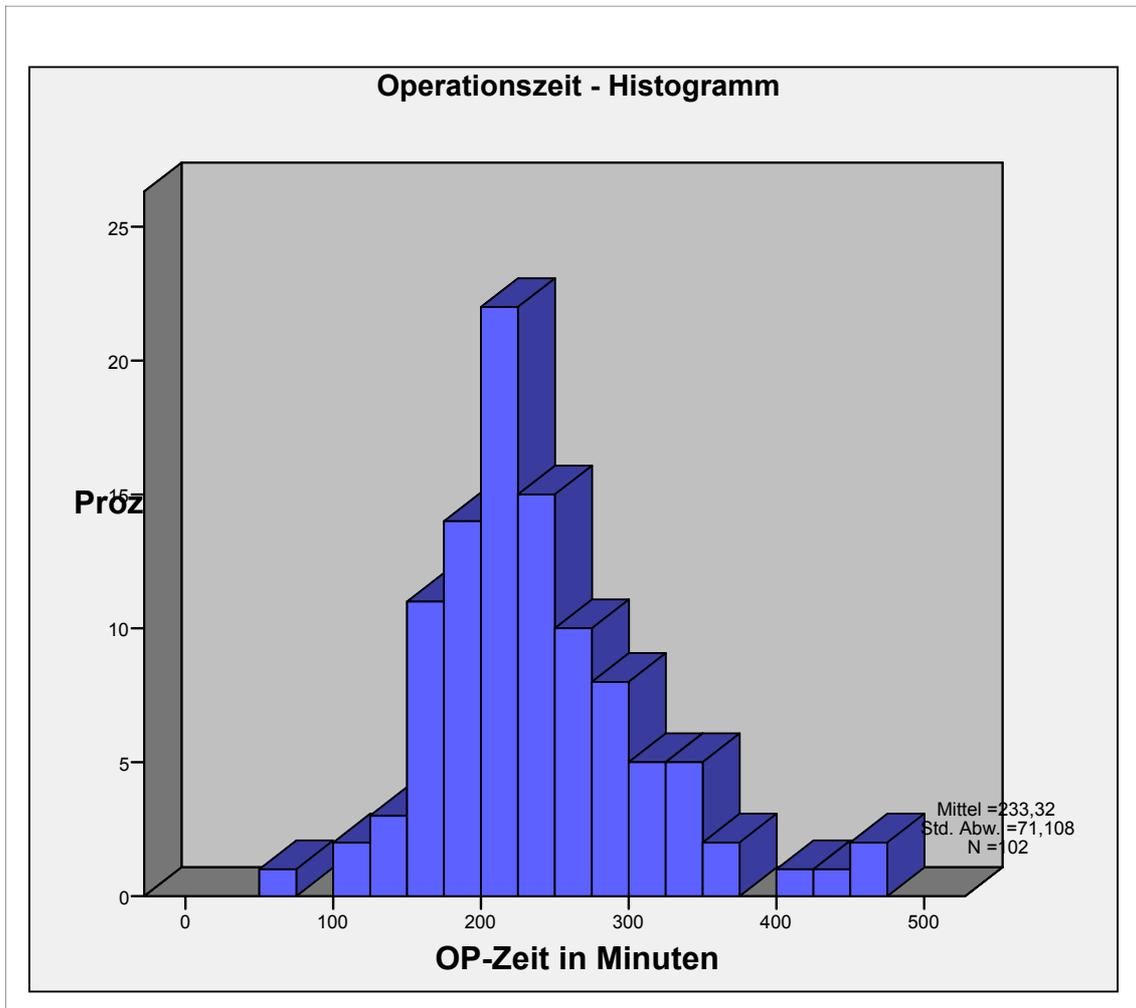


Abbildung 3-12: Histogramm – OP-Zeit in Minuten

3.3.2. Blutverlust

Bei 88 Patienten liegt der intraoperative Blutverlust zwischen 100 und 3000ml. Der mediane Blutverlust liegt in unserem Kollektiv bei 400ml.

Die genaue Verteilung lässt sich aus folgender Abbildung entnehmen:

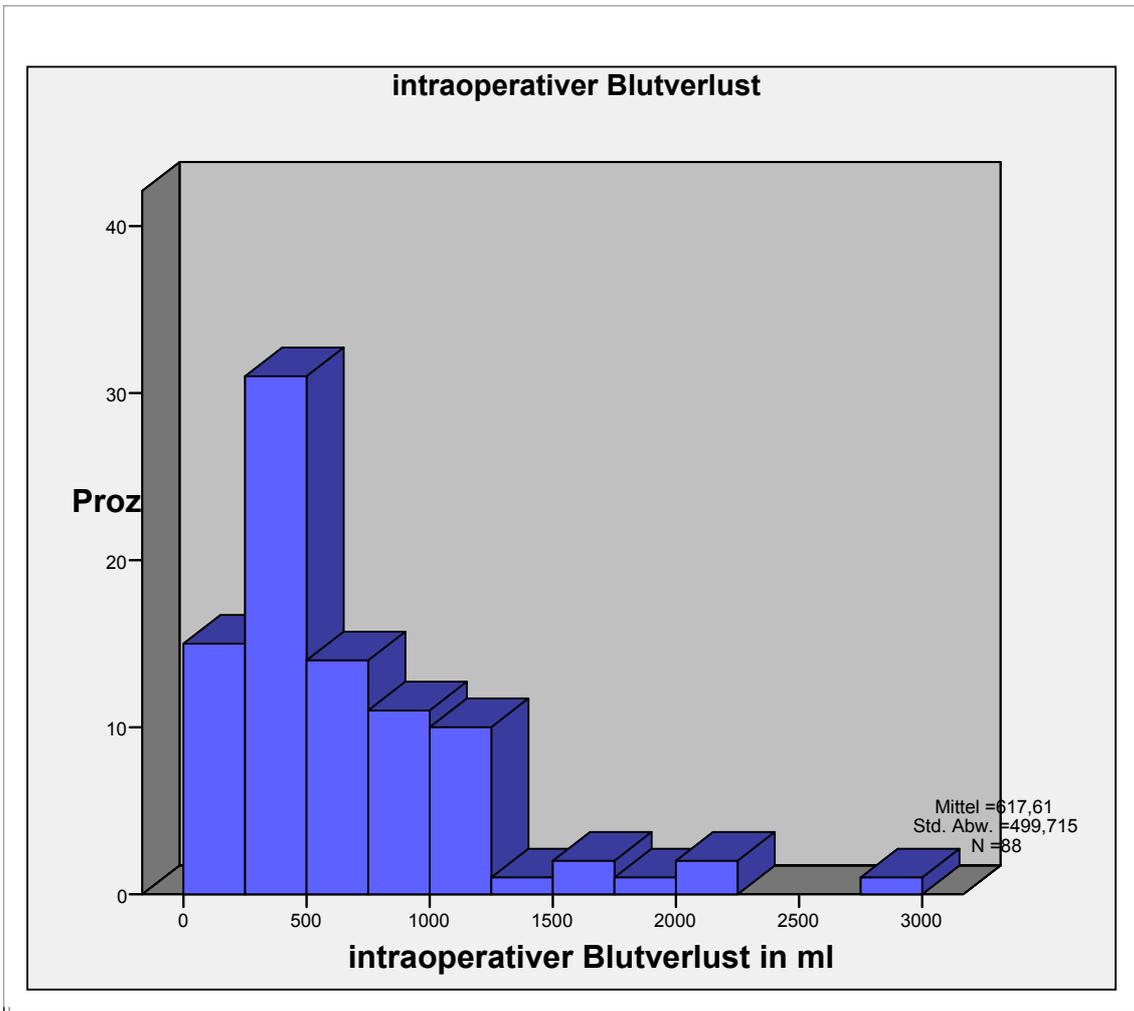


Abbildung 3-13: Histogramm – intraoperativer Blutverlust in ml

3.3.3. Operationskomplikationen

Anhand der Operationsberichte und Patientenakten evaluierten wir auch die intra- und postoperativen Komplikationen.

Intraoperativ wurde vom Operateur in zwei Fällen aufgrund unübersichtlicher anatomischer Gegebenheiten eine Konversion zur offenen radikalen Prostatektomie vorgenommen. Ebenfalls in zwei Fällen wurde akzidentell die Harnblase eröffnet und in weiteren zwei Fällen wurde das Rektum verletzt, in allen Fällen wurden unter endoskopischer Sicht die Leckagen übernäht. Während einer Operation wurde die epigastrische Arterie links verletzt, was zu einem Blutverlust von mindestens 400ml führte.

Wie man in Tabelle 3-9 sehen kann, tritt die Hälfte der intraoperativen Komplikationen während der ersten fünf Operationen auf. Mit zunehmender Zahl an Operationen nimmt die Frequenz der Komplikationen deutlich ab.

Natürlich ist die Zahl der Operationen und Komplikationen zu niedrig, um systematisch zu untersuchen und zu beurteilen, woran diese Fehler liegen.

Intraoperative Komplikation	Anzahl (n=102)
Konversion zur offenen radikalen Prostatektomie	2 (1,9%) (OP 3/52)
Eröffnung der Harnblase	2 (1,9%) (OP 5/72)
Verletzung des Rektums	2 (1,9%) (OP 4/65)
Verletzung großer Gefäße	1 (0,9%) (OP 81)
Komplikationen gesamt	7 (6,8%)

Tabelle 3-9: Intraoperative Komplikationen

Postoperativ ergaben sich in zwei Fällen Lymphozelen, die CT-gesteuert punktiert werden konnten bzw. mit Schlaucheinlage versorgt wurden. In einem Fall bildete sich ein Lymphödem aus.

Bei einem Patienten bildete sich ein Urinom aus, das eine erneute Unterbauchlaparatomie erforderte. Zwei Patienten erlitten postoperativ einen Apoplex und ein Patient eine Lungenembolie.

Postoperative Komplikation	Anzahl (n=102)
Lymphozele/Lymphödem	3 (2,9%) (OP 28/24)
Harnverhalt	3 (2,9%) (OP 29/40/50)
Subkutanes Hämatom	1 (0,9%) (OP 82)
Urinom	1 (0,9%) (OP 76)
Apoplex	2 (1,9%) (OP26/47)
Lungenembolie (3Monate postoperativ)	1 (0,9%) (OP 62)
Komplikationen gesamt	11 (10,7%)

Tabelle 3-10: postoperative Komplikationen

Auch hier lässt sich mit den vorliegenden kleinen Fallzahlen keine systematische Analyse der postoperativen Komplikationen durchführen.

3.4. Ergebnisse mit zunehmender Zahl an Operationen

Schlüsselt man die oben beschriebenen Parameter nach Operationsdatum auf, so zeigen sich bei einigen Punkten Unterschiede zwischen den ersten Operationen und den letzten Operationen.

3.4.1. Operationszeit

Die Operationszeit beträgt, wie oben beschrieben, über alle 102 Operationen im Median 220 Minuten. Betrachtet man die ersten 30 Operationen, beträgt die mediane Operationszeit 285 Minuten. Die Operationszeit sinkt auf 210 Minuten bei den nächsten 30 Operationen und beträgt bei Operation 61 bis 102 schließlich 192 Minuten.

Diese Entwicklung der Operationszeit lässt sich noch einmal an der folgenden Grafik verdeutlichen:

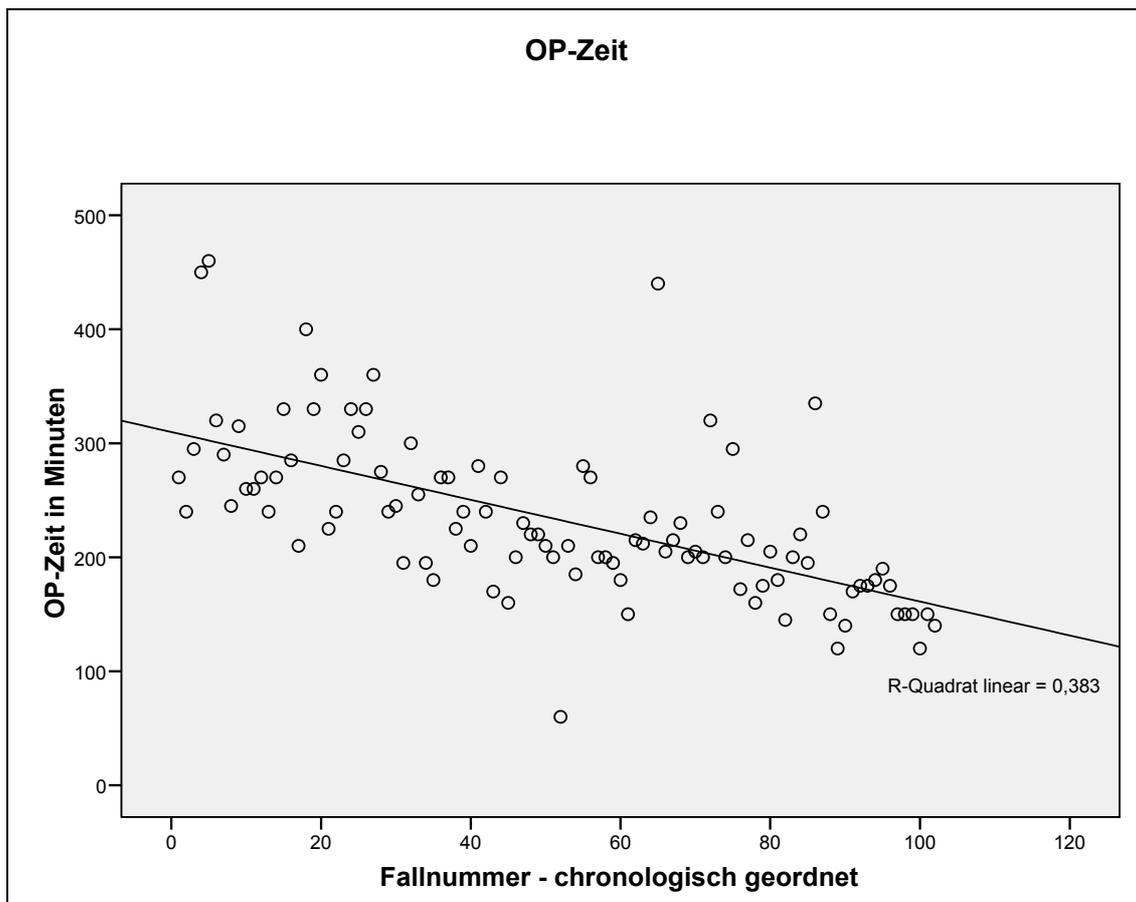


Abbildung 3-14: OP-Zeit nach Fallnummer, chronologisch geordnet

Wie man sieht, nimmt die Operationszeit mit zunehmender Zahl an Operationen ab. Mit Hilfe der Ausgleichsgerade lässt sich dieser Trend klar erkennen.

Vergleicht man mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests die Werte der drei beschriebenen Gruppen miteinander, so zeigt sich, dass die OP-Zeit in der zweiten Gruppe mit $p < 0,0005$ signifikant kürzer ist als in der ersten Gruppe. Beim Vergleich von Gruppe 2 und 3 zeigen sich mit $p = 0,014$ ebenfalls signifikante Unterschiede und auch Gruppe 1 und 3 unterscheiden sich signifikant ($p < 0,0005$). Die OP-Zeit nimmt also mit zunehmender Zahl an Operationen signifikant ab.

3.4.2. Intraoperativer Blutverlust nach OP-Datum sortiert

In Abbildung 3-15 ist der Blutverlust in ml, nach OP-Datum geordnet, aufgeführt. Die Ausgleichsgerade, die durch die Punktwolke gelegt wurde, verläuft nahezu parallel zur x-Achse. Es ist kein eindeutiger Trend nach oben oder unten zu beobachten.

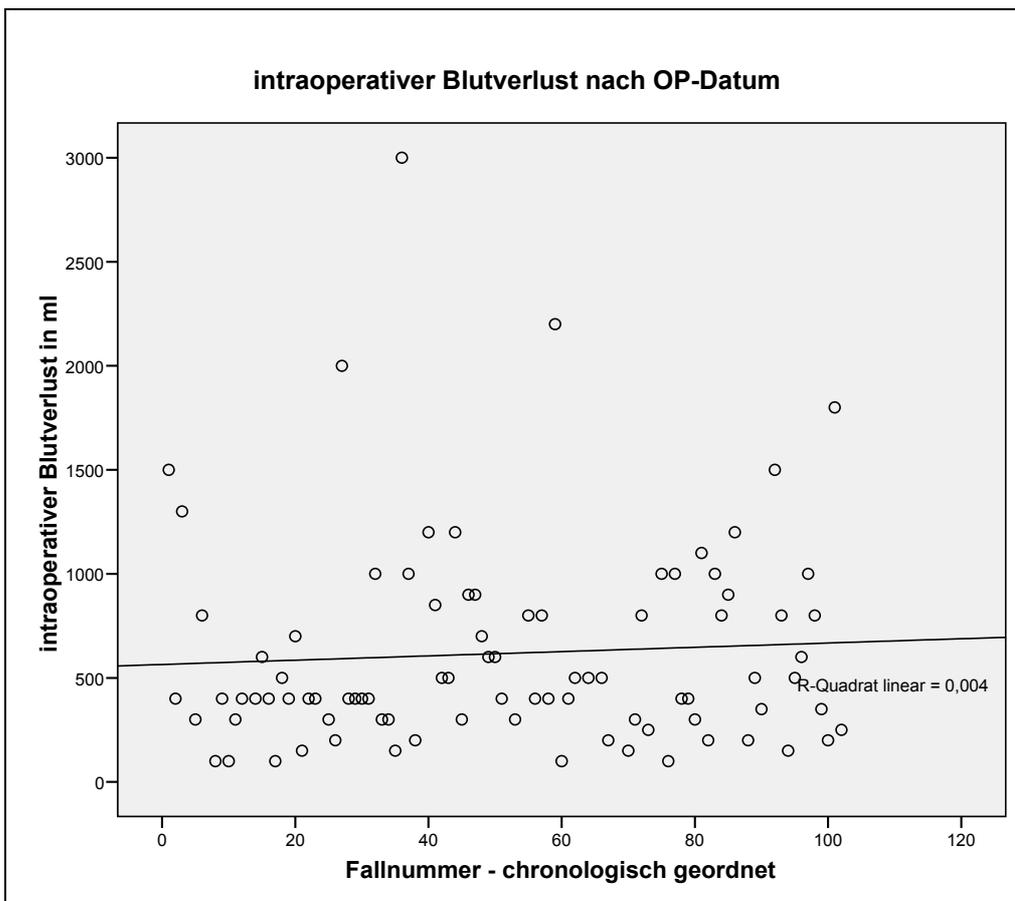


Abbildung 3-15: intraoperativer Blutverlust in ml nach OP-Datum sortiert

Betrachtet man erneut die drei schon bekannten Untergruppen unseres Kollektivs, sieht man, dass der mediane Blutverlust in der ersten Gruppe (OP 1-30) 400ml beträgt. In der zweiten Gruppe (OP 31-60) liegt der mediane Blutverlust bei 600ml und in der letzten Gruppe (OP 61-102) beträgt der mediane Blutverlust 500ml. Führt man einen statistischen Vergleich dieser drei Gruppen durch, erreichen diese geringen Unterschiede mit $p=0,220$ das Signifikanzniveau nicht.

3.4.3. Vorlagenbedarf postoperativ

Auch beim Vorlagenbedarf zeigen sich Unterschiede, wenn man die Ergebnisse nach Operationsdatum aufschlüsselt. In der folgenden Tabelle ist der mediane Vorlagenbedarf tagsüber von Tag 3 bis, falls vorhanden, Monat 18 in den drei schon oben beschriebenen Gruppen aufgetragen:

Vorlagen Tag	Gruppen					
	Gruppe1 (OP 1-30)		Gruppe2 (OP 31-60)		Gruppe3 (OP 61-102)	
	Median	Gültige N	Median	gültige N	Median	gültige N
3 Tage	5	N=25	6	N=25	5	N=31
1 Woche	5	N=24	5	N=26	5	N=29
1 Monat	4	N=25	4	N=25	3	N=31
3 Monate	2	N=25	2	N=26	1	N=29
6 Monate	3	N=24	1	N=25	1	N=20
12 Monate	2	N=24	1	N=23	0	N=11
18 Monate	1	N=25	1	N=7	.	N=0

Tabelle 3-11: medianer Vorlagenbedarf in Gruppe 1-3; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ

In der folgenden Grafik ist der Vorlagenbedarf aller drei Gruppen zu den definierten Zeitpunkten noch einmal aufgetragen:

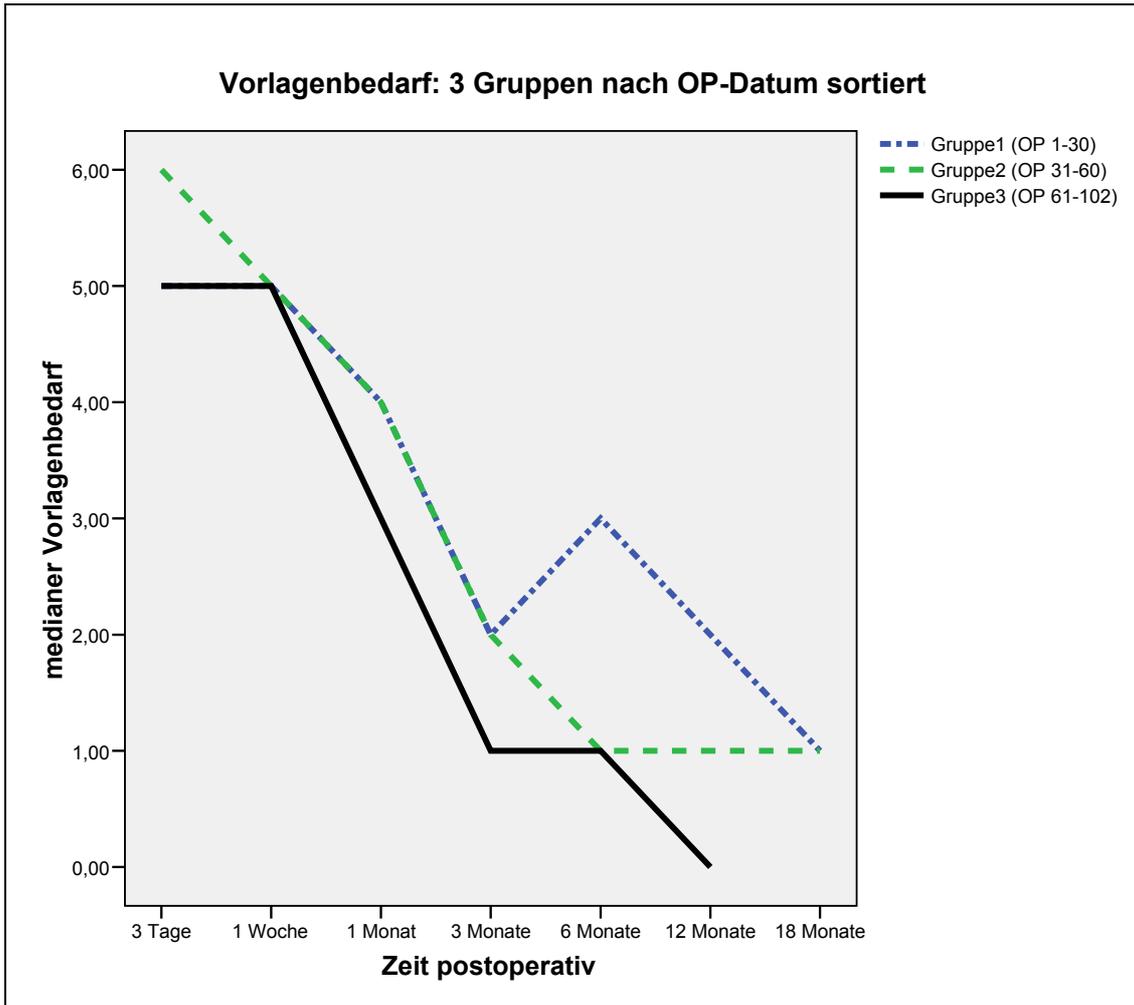


Abbildung 3-16: Vorlagenbedarf Gruppe 1-3; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ

Man erkennt auch in Abbildung 3-16 deutlich die Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen.

Betrachtet man zunächst die ersten beiden Gruppen, unterscheiden sie sich anfänglich kaum. In beiden Gruppen geht der Vorlagenbedarf stetig zurück. Ab Monat 6 entwickelt sich der Vorlagenbedarf in den zwei Gruppen allerdings unterschiedlich. Gruppe 1 benötigt zu diesem Zeitpunkt noch zwei Vorlagen mehr als Gruppe 2. Auch im zwölften postoperativen Monat benötigen die Patienten der ersten Gruppe noch eine Vorlage mehr als die der später operierten zweiten Gruppe. 18 Monate postoperativ benötigen beide Gruppen im Median noch eine Vorlage täglich.

Die Linie, die die dritte Gruppe, also die zuletzt operierten Patienten, symbolisiert, fällt bereits anfänglich stärker ab als die der beiden ersten Gruppen. Zu fast allen Zeitpunkten benötigen die Patienten mindestens eine Vorlage weniger als die der beiden

anderen Gruppen. Ein Jahr nach der Operation liegt der Bedarf im Median bei null Vorlagen täglich.

Schon anhand dieser ersten Übersicht kann man erkennen, dass sich der Vorlagenbedarf und damit die Kontinenz der Patienten je nach Datum der Operation unterscheiden.

Berechnet man mit Hilfe statistischer Testverfahren (Kruskall-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test) die beobachteten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, stellt man fest, dass in Monat 6 und 12 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen.

Wie man auch schon aus der Grafik ersehen kann, ist der Vorlagenbedarf in Gruppe 2 im Monat 6 deutlich geringer als in Gruppe 1 zum gleichen Zeitpunkt. Mit einem p-Wert von $p=0,042$ ist hier trotz kleiner Fallzahlen ein signifikant besserer Wert zu beobachten. Im Monat 12 ist der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 mit $p=0,072$ grenzwertig signifikant.

Vergleicht man hiernach den Vorlagenbedarf zwischen Gruppe 1 und 3 im Monat sechs und 12, zeigt sich auch hier mit $p=0,006$ in Monat 6 und $p=0,025$ in Monat 12 ein signifikant niedrigerer Vorlagenbedarf in der Gruppe mit den später operierten Patienten.

Obwohl man auch beim Vergleich der beiden letzten Gruppen anhand der Tabelle und Grafik zumindest in Monat 12 einen erneut sinkenden Vorlagenbedarf in Gruppe drei sehen kann, erreicht man hier aufgrund zu kleiner Fallzahlen das Signifikanzniveau von $p=0,05$ nicht.

3.4.4. Kontinenzentwicklung mit zunehmender Erfahrung des Operateurs

Wie schon gezeigt, sinkt der Vorlagenbedarf der zuletzt operierten Patienten schneller als der der zuerst operierten Patienten. Wir haben das Kollektiv im Folgenden wieder in die bekannten drei Gruppen aufgeteilt und möchten nun auch die Kontinenz der einzelnen Gruppen näher betrachten.

Zunächst möchte ich die Ergebnisse wieder anhand der ersten Definition von Kontinenz, nämlich einem Vorlagenbedarf von null Vorlagen täglich, vorstellen.

Die Ergebnisse der ersten Gruppe sind in der folgenden Tabelle zusammengetragen:

Gruppe 1 (OP 1-30)	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
	N= 25	N=24	N=25	N=25	N=24	N=24	N=25
kontinent (0 Vorlagen)	4,0%	4,2%	4,0%	4,0%	12,5%	25,0%	28,0%
minimal belastungsinkontinent (1-2 VL)	16,0%	16,7%	16,0%	52,0%	37,5%	45,8%	48,0%
moderat belastungsinkontinent (3-5 VL)	24,0%	25,0%	44,0%	24,0%	25,0%	25,0%	24,0%
belastungsinkontinent (>5 VL)	56,0%	54,2%	36,0%	20,0%	25,0%	4,2%	0%

Tabelle 3-12: Kontinenz in Gruppe 1 (OP 1-30); 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0VL)

Wie man sieht, sind in den ersten drei Monaten nur 4% der Patienten kontinent. Erst ab dem sechsten Monat beginnt die Zahl der kontinenten Patienten auf 12% anzusteigen und erreicht nach 25% im zwölften Monat schließlich 28% in Monat 18. Die Zahl der inkontinenten Patienten nimmt von 56% unmittelbar postoperativ langsam ab und im Monat 18 benötigt kein Patient mehr als fünf Vorlagen täglich. Die Entwicklung der postoperativen Kontinenz in dieser Sub-Gruppe verläuft also ähnlich wie die Entwicklung der Kontinenz im gesamten Patientenkollektiv.

In der zweiten Gruppe (OP 31-60, siehe Tabelle 3-13), fällt auf, dass bereits im dritten Monat postoperativ 15% der Patienten komplett kontinent sind, fast viermal so viele wie in Gruppe 1 zum gleichen Zeitpunkt. Nach sechs Monaten sind mit 24% doppelt so viele Patienten völlig kontinent wie in Gruppe 1. Nach 12 Monaten haben 43% der Patienten einen Vorlagenbedarf von null Vorlagen täglich (in Gruppe 1 25%).

Gruppe 2 (OP 31-60)	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
	N=25	N=26	N=25	N=26	N=25	N=23	N=7
kontinent (0 Vorlagen)	4,0%	3,8%	4,0%	15,4%	24,0%	43,5%	28,6%
minimal belastungsinkontinent (1-2 VL)	8,0%	11,5%	32,0%	38,5%	48,0%	43,5%	57,1%
moderat belastungsinkontinent (3-5 VL)	24,0%	34,6%	16,0%	26,9%	16,0%	8,7%	
belastungsinkontinent (>5 VL)	64,0%	50,0%	48,0%	19,2%	12,0%	4,3%	14,3%

Tabelle 3-13: Kontinenz in Gruppe 2 (OP 31-60), 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0VL)

In der dritten Gruppe, der Gruppe der zuletzt operierten Patienten, sind nach drei Monaten bereits 24% der Patienten völlig kontinent (Gruppe 1 4%, Gruppe 2 15%). Im sechsten postoperativen Monat sind in dieser Gruppe 35% völlig kontinent, das sind 11% mehr als in der zweiten Gruppe. Nach 12 Monaten erreichen die Patienten in der dritten Gruppe Kontinenzraten von 63%, was 20% bzw. 40% über den Werten der vorherigen Gruppen liegt.

Auch die Ergebnisse der dritten Gruppe sind im Folgenden noch einmal genau aufgelistet:

Gruppe 3 (OP 61-102)	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
	N=31	N=29	N=31	N=29	N=20	N=11	N=0
kontinent (0 Vorlagen)			3,2%	24,1%	35,0%	63,6%	
minimal belastungsinkontinent (1-2 VL)	16,1%	24,1%	32,3%	44,8%	55,0%	27,3%	
moderat belastungsinkontinent (3-5 VL)	32,3%	20,7%	32,3%	13,8%	5,0%		
belastungsinkontinent (>5 VL)	51,6%	55,2%	32,3%	17,2%	5,0%	9,1%	

Tabelle 3-14: Kontinenz in Gruppe 3 (OP 61-102) 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0VL)

Nach dieser ersten Betrachtung der Ergebnisse möchte ich nun die vorgestellten Daten anhand der zweiten, ebenfalls schon oben verwendeten Definition von Kontinenz von 0-1 Vorlagen täglich diskutieren.

Die Kontinenzdaten der 30 zuerst operierten Patienten sind in der folgenden Tabelle abgebildet:

Gruppe 1 (OP 1-30)	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
	N= 25	N=24	N=25	N=25	N=24	N= 24	N=25
kontinent (0-1VL)	12,0%	16,7%	16,0%	28,0%	33,3%	50,0%	60,0%
minimal belastungsinkontinent (2-3 VL)	12,0%	12,5%	20,0%	36,0%	29,2%	25,0%	16,0%
inkontinent (>3VL)	76,0%	70,8%	64,0%	36,0%	37,5%	25,0%	24,0%

Tabelle 3-15: Kontinenz in Gruppe 1 (OP 1-3) 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1VL)

Die Verteilung ist ganz ähnlich der schon oben beschriebenen und die Zahl der kontinenten Patienten steigt von 12% unmittelbar postoperativ über 28% im dritten bis auf 60% im 18. postoperativen Monat an. Gleichzeitig nimmt die Zahl der inkontinenten Patienten, wie bei den vorherigen Betrachtungen, stetig ab.

Betrachtet man die Ergebnisse der zweiten Gruppe (siehe Tabelle 3-16) fällt auf, dass hier zunächst weniger Patienten kontinent sind als in der ersten Gruppe (8% drei Tage bis ein Monat postoperativ vs. 12%, 16,7% und 16% in Gruppe 1), dann aber im dritten Monat bessere Werte als in der vorigen Gruppe erzielt werden. Im sechsten Monat sind in Gruppe 2 mit 60% fast doppelt so viele Patienten kontinent wie in Gruppe 1. Auch im zwölften Monat sind die Werte in Gruppe 2 mit 73% gegenüber 50% in Gruppe 1 deutlich besser. Im 18. postoperativen Monat liegen die Kontinenzraten in Gruppe 2 11% höher als in Gruppe 1. Die Zahlen der inkontinenten Patienten verändern sich entsprechend entgegengesetzt, die genauen Werte sind aus der folgenden Tabelle noch einmal im Einzelnen ersichtlich:

Gruppe 2 (OP 31-60)	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
	N=25	N=26	N=25	N=26	N=25	N=23	N=7
kontinent (0-1VL)	8,0%	7,7%	8,0%	34,6%	60,0%	73,9%	71,4%
minimal belastungsinkont inent (2-3 VL)	24,0%	34,6%	40,0%	38,5%	24,0%	17,4%	14,3%
inkontinent (>3VL)	68,0%	57,7%	52,0%	26,9%	16,0%	8,7%	14,3%

Tabelle 3-16: Kontinenz in Gruppe 2 (OP 31-60) 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1VL)

Die Patienten der dritten Gruppe weisen im Vergleich zu den Patienten der beiden ersten Gruppen erneut bessere Kontinenzwerte auf. Im dritten Monat sind 55% der Patienten kontinent (Gruppe 1 28%, Gruppe 2 34%) und auch im sechsten Monat ist ein Zuwachs zu beobachten. Zwölf Monate postoperativ sind in der dritten Gruppe schließlich 90% der Patienten kontinent (Gruppe 1: 50%, Gruppe 2: 73%).

Auch hierüber gibt die folgende Tabelle eine genaue Übersicht:

Gruppe 3 (OP 61-102)	3 Tage	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
	N=31	N=29	N=31	N=29	N=20	N=11	N=0
kontinent (0-1VL)	9,7%	13,8%	19,4%	55,2%	65,0%	90,9%	
minimal belastungsinkont inent (2-3 VL)	22,6%	24,1%	32,3%	20,7%	25,0%		
inkontinent (>3VL)	67,7%	62,1%	48,4%	24,1%	10,0%	9,1%	

Tabelle 3-17: Kontinenz in Gruppe 3 (OP 61-102) 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1VL)

Die Entwicklung der Kontinenz in den drei Gruppen zu den definierten Zeitpunkten ist noch einmal in der folgenden Grafik abgebildet:

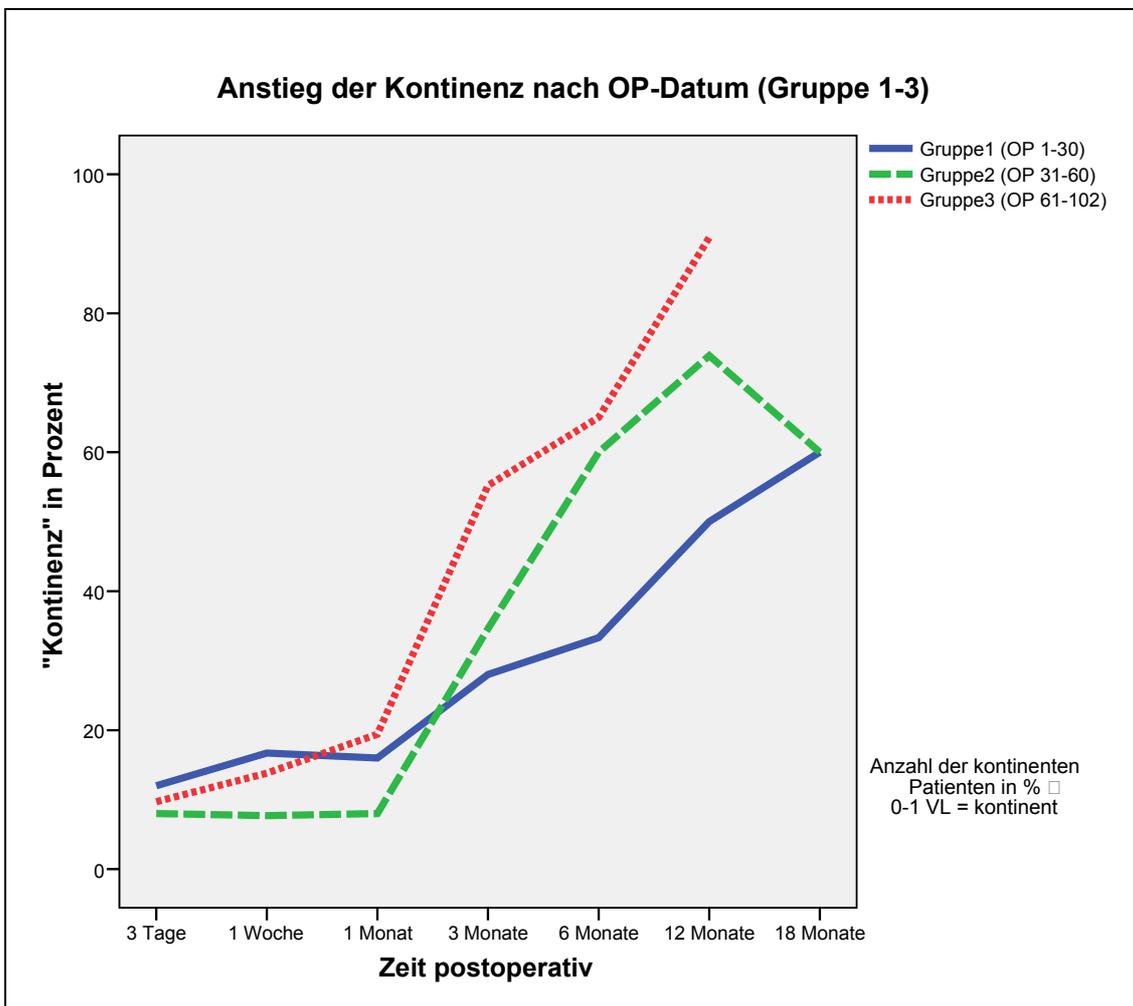


Abbildung 3-17: Anstieg der Kontinenz in Gruppe 1-3 , Kontinenz= 0-1VL täglich

Die schon oben beschriebene unterschiedliche Entwicklung der postoperativen Kontinenz lässt sich anhand dieser Grafik noch einmal sehr schön nachvollziehen. Bereits ab einem Monat nach radikaler Prostatektomie lassen sich die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den drei Gruppen erkennen. Diese Unterschiede vergrößern sich im Laufe der Nachbeobachtungszeit deutlich, und beispielsweise werden im 12. postoperativen Monat in Gruppe 3 bereits 91% Kontinenz erreicht, während die Kontinenz in Gruppe 1 erst bei 50% liegt.

Im Folgenden haben wir mit Hilfe des Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test für ordinale Daten eine statistische Analyse dieser Ergebnisse durchgeführt und die Kontinenzdaten

der einzelnen Gruppen miteinander verglichen, um zu überprüfen, ob die beobachteten Unterschiede signifikant sind.

In der nachstehenden Tabelle habe ich die p-Werte dieser statistischen Berechnung für die erste der beiden oben vorgestellten Kontinenzdefinitionen aufgeführt:

<u>0 VL= kontinent</u>	Vergleich Gruppe 1/2	Vergleich Gruppe 1/3	Vergleich Gruppe 2/3
Monat 3	p= 0,408	p=0,111	p=0,208
Monat 6	p=0,068	p=0,004	p=0,117
Monat 12	p=0,107	p=0,069	p=0,355

Tabelle 3-18: statistischer Vergleich der drei Gruppe; drei, sechs und 12 Monate postoperativ; Kontinenz = 0VL

Wie man sieht, sind die p-Werte im dritten Monat allesamt höher als $p=0,05$. Obwohl man beim Betrachten der Daten zu dem Eindruck gelangt, dass bereits im dritten postoperativen Monat ein Trend in Richtung besserer Kontinenzraten in Gruppe 3 erkennbar ist, reichen die kleinen Fallzahlen nicht, um das Signifikanzniveau von $p=0,05$ zu erreichen.

Betrachtet man die p-Werte des sechsten Monats, ist erkennbar, dass der Vergleich von Gruppe 1 und 3 einen p-Wert von $p=0,004$ liefert. Damit sind die Ergebnisse in der dritten Gruppe zu diesem Zeitpunkt signifikant besser als in der ersten Gruppe. Beim Vergleich von Gruppe 1 und 2 beträgt $p=0,068$, damit ist die Kontinenz der Patienten in Gruppe 2 „borderline significant“ besser als in Gruppe 1. Der Vergleich von Gruppe 2 und 3 liefert kein signifikantes Ergebnis.

Im zwölften postoperativen Monat sieht man im Vergleich der drei Gruppen wieder bessere Ergebnisse bei den später operierten Patienten, mit $p=0,069$ sind aber aufgrund zu kleiner Fallzahlen lediglich die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 „borderline significant“ also grenzwertig signifikant.

Nach dieser ersten Betrachtung der Ergebnisse möchte ich nun die oben vorgestellten Daten anhand der zweiten Definition von Kontinenz von 0-1 Vorlagen täglich vorstellen.

Auch bei diesem Vergleich der drei Gruppen ließen sich oben bereits stellenweise große Unterschiede beobachten. Und auch hier berechneten wir mit Hilfe des Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test für ordinale Daten, ob die beobachteten Unterschiede signifikant sind.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

<u>0-1 VL = kontinent</u>	Vergleich Gruppe 1/2	Vergleich Gruppe 1/3	Vergleich Gruppe 2/3
Monat 3	p= 0,6	p=0,108	p=0,329
Monat 6	p=0,060	p=0,027	p=0,685
Monat 12	p=0,090	p=0,072	p=0,580

Tabelle 3-19: statistischer Vergleich der drei Gruppe; drei, sechs und 12 Monate postoperativ; Kontinenz = 0-1VL

Im Monat 3 erreichen die Unterschiede zwischen den Gruppen das Signifikanzniveau von $p=0,05$ nicht. Obwohl man bereits hier deutliche Unterschiede zu erkennen glaubt, reichen die kleinen Fallzahlen ebenfalls nicht aus, um signifikante Ergebnisse zu liefern. Im sechsten postoperativen Monat ist die Kontinenz in Gruppe 2 mit $p=0,060$ grenzwertig signifikant besser als in Gruppe 1. Im Vergleich von Gruppe 1 und 3 ist Gruppe 3 signifikant besser als Gruppe 1 ($p=0,027$). Der Vergleich von Gruppe 2 und 3 zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Im zwölften postoperativen Monat ist der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 mit $p=0,09$ grenzwertig signifikant, der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 ist mit $p=0,072$ ebenfalls grenzwertig signifikant. Damit lassen sich hier zwar keine signifikanten Unterschiede nachweisen, man glaubt jedoch auch hier einen eindeutigen Trend und bessere Ergebnisse in den später operierten Subgruppen erkennen zu können.

4. Diskussion

Die laparoskopische radikale Prostatektomie ist eine sich seit einigen Jahren entwickelnde Möglichkeit zur operativen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms und findet immer größere Verbreitung. Auch in der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Münster wird seit vergleichsweise kurzer Zeit die LRP durchgeführt. Der Vergleich des Lernprozesses bei der monozentrischen Etablierung dieser Operationsmethode mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen kann helfen, systemische und perioperative Probleme aufzudecken, zu diskutieren und schließlich Lösungsvorschläge für künftige urologische Fachabteilungen zu finden, die diese Operationsmethode an ihrer Klinik einführen möchten. Das Endziel ist die Optimierung der Lebensqualität der Patienten bei kurativer Intention durch die Operation. Dieses Ziel zu erreichen sollte jeder Urologe bestrebt sein, der für die Einführung der LRP an seiner Klinik verantwortlich ist.

Im Folgenden möchte ich unsere Ergebnisse diskutieren und sie mit den Ergebnissen aus der Literatur vergleichen (20)(64)(39)(26)(34)(29)(3)(50)(45)(5)(51)(46)(60).

4.1. *Onkologisches Outcome*

Nachdem ich unter 3.1 die Ergebnisse aus onkologischer Sicht vorstellte, möchte ich sie hier näher beleuchten und in Bezug zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen setzen.

4.1.1. Postoperativ gemessener PSA-Wert

Da das prostataspezifische Antigen ausschließlich in der Prostata gebildet wird, sollte der postoperativ gemessene PSA-Wert nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie unterhalb der Nachweisgrenze liegen, also theoretisch unter 0,1ng/ml sein. Ein postoperativ nach LRP initial abgefallener PSA-Wert, der im weiteren Verlauf wieder ansteigt, kann auf ein biochemisches Rezidiv, also erneutes Tumorwachstum, z.B. im

Sinne eines Lokalrezidivs oder auch Fernmetastasen hinweisen. Ab welchem PSA-Wert man von einem biochemischen Rezidiv ausgehen muss, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren sehen einen Cut-off bei 0,2ng/ml (9), andere Arbeitsgruppen gehen bereits bei einem PSA-Wert von 0,1ng/ml von einem biochemischen Rezidiv aus (20). Mit einem PSA-Wert von 0,2ng/ml als Cut-off bestünde bei 5,2% der von uns operierten Patienten nach einem Follow-up von zehn Monaten der Verdacht auf ein behandlungsbedürftiges Rezidiv. Bei einer Grenze von >0,1ng/ml hätten 6,8% unseres Patientenkollektivs ein etwaiges Tumorwachstum.

Die regelmäßigen PSA-Serumwertkontrollen gehören obligat zu den fachurologischen Nachsorgeuntersuchungen nach operativer Prostatakarzinomtherapie. Auch von anderen Arbeitsgruppen werden bei einzelnen Patienten im Laufe der Nachbeobachtungszeit PSA-Werte gemessen, die über den individuell definierten Grenzwerten (s.o.) liegen:

Referenz	OP-Methode	Patienten, die in die Berechnung einfließen	PSA-Rezidiv		Follow-up (Monate)
			>0,1ng/ml	>0,2 ng/ml	
Münster	LRP (extraperitoneal)	76	6,8%	5,2%	10
Eden et al. (20)	LRP (transperitoneal)	100	0%		3
Türk et al. (64)	LRP	65 (Gesamt-OPs: 125)	0%		6,8
Lein et al. (39)	LRP (transperitoneal)	938	9,4%		28,8
Rassweiler et al. (45)	LRP (Heilbronn Technik)	500		4,1% pT2 12% pT3	36
Goeman et al. (26)	LRP (extraperitoneal)	550		21,2%	60
Hoznek et al. (34)	LRP	120	11%		11

Tabelle 4-1: PSA-Rezidiv-Raten in ausgewählten Zentren

Wie man erkennen kann, sind die Ergebnisse der LRP in den verschiedenen Zentren in Bezug auf den postoperativ gemessenen PSA-Wert sehr heterogen. In einigen Arbeiten wird in Ermangelung von Datengenerierung keine Auskunft über den PSA-Verlauf gegeben. Ein Grund für die uneinheitliche Verteilung der angegebenen Werte könnte die Dauer der medianen Nachbeobachtungszeiten sein; bei uns betrug sie 10 Monate,

die anderen Autoren berichteten über Zeiträume zwischen drei Monaten und fünf Jahren.

Nicht nur die PSA-Werte selbst, sondern auch die Nachbeobachtungszeit ist bei der Beurteilung der Rate biochemischer Rezidive von großem Interesse, denn die Detektion eines erhöhten PSA-Wertes ist sowohl von dessen regelmäßiger Bestimmung, als auch von der Dauer der Nachbeobachtung abhängig. Zahlreiche biochemische Rezidive zeigen sich erst nach mehreren Jahren, in diesen Fällen spricht man dann von einem Spätrezidiv (30)(14).

In unserem Kollektiv gaben einige Patienten nicht nur den im Fragebogen geforderten letzten PSA-Wert an, sondern auch die in den fachurologisch durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen zuvor gemessenen Werte. Bei einigen Patienten war zu erkennen, dass der PSA-Wert bei postoperativ onkologisch regulärem Abfall unter 0,1ng/ml auch nach 6 Monaten unterhalb der Nachweisgrenze lag. Nach 18 Monaten konnten Werte oberhalb von 0,1ng/ml gemessen werden. Wären diese Patienten kürzer nachbeobachtet worden, wäre folglich die Rate der PSA-Rezidive niedriger gewesen. Bei zwei Patienten wurde konkret der Wert von 0,1ng/ml im Vergleich zur Voruntersuchung überschritten. Wäre unsere Nachbeobachtungszeit hier kürzer gewesen, hätte man also statt bei fünf nur bei drei Patienten den Verdacht auf ein biochemisches Rezidiv gehabt, die PSA-Rezidivrate läge in unserem Kollektiv dann nur bei 4,2%.

Dies zeigt, dass die Dauer der Nachbeobachtungszeit ein wichtiger Faktor in der Interpretation der jeweiligen Ergebnisse ist. In einigen der genannten Arbeitsgruppen ist die Nachbeobachtungszeit so kurz, dass endgültige Aussagen zum onkologischen Outcome nicht gemacht werden können (64)(20). Selbst nach 10 Monaten Follow-up, wie in unserem Kollektiv, ist eine Interpretation der onkologischen Perspektive nur mit Vorsicht zu treffen. Engmaschige fachurologische Nachsorgen sind auch weiterhin indiziert.

Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen mit unseren und definiert ein biochemisches Rezidiv bei $PSA > 0,1ng/ml$, liegen unsere Ergebnisse etwa im Mittel der anderen Arbeitsgruppen. 11% der operierten Patienten von Hoznek et al. (34) hatten einen PSA-Wert oberhalb 0,1ng/ml. Die Rezidivrate war somit bei einem medianen Follow-up von elf Monaten sehr hoch. Jedoch ist natürlich nicht nur die

Nachbeobachtungszeit eine wichtige Variable bei der Erfassung der PSA-Rezidive. Sie hängt auch von der Patientenselektion für die Operation ab. Je fortgeschrittener das histopathologisch bestimmte Tumorstadium, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten im Verlauf ein Rezidiv erleiden. Im Kollektiv von Hoznek et al. (34) hatten 75% der Patienten einen pT2-Tumor und 24% einen pT3-Tumor, während in unserem Kollektiv 62% der Patienten einen pT2-Tumor, 33% einen pT3-Tumor und 5% einen pT4-Tumor hatten. Dieser Aspekt kann also auch nicht zur Erklärung der höheren postoperativ bestimmten PSA-Rezidivrate herangezogen werden. Man möchte hypothetisieren, dass das operative Geschick in dieser Arbeitsgruppe kleiner als in anderen Arbeitsgruppen war. Eine andere Erklärung wäre, dass zahlreiche Operateure zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihrer Lernkurve evaluiert wurden und somit sehr heterogene Daten erfasst wurden.

In den Kollektiven von Türk et al. (64) und Eden et al. (20) hatten alle Patienten einen postoperativen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze, hier bestand also bei keinem Patienten der Verdacht auf ein biochemisches Rezidiv. Allerdings war hier die Nachbeobachtungszeit zum Teil deutlich kürzer als die unserer Arbeitsgruppe (6,8 Monate und 3 Monate vs. 10 Monate), was die besseren Ergebnisse der beiden Arbeitsgruppen möglicherweise erklären könnte. Des Weiteren waren die pathologischen T-Stadien in beiden Kollektiven niedriger als in unserem. Im Kollektiv von Türk et al. (64) fanden sich keine pT4-Tumoren (pT4 in Münster 5%), die pT2- und pT3-Tumoren waren in ähnlicher Häufigkeit im Kollektiv repräsentiert. Die Tumorstadien bei Eden et al. (20) erschienen mit 60% T1-Tumoren zunächst sehr niedrig, hier wurde allerdings das klinische T-Stadium publiziert und nicht das pathologische T-Stadium, in dem das T1-Stadium per definitionem nicht mehr subklassifiziert werden kann. Da die Ausbreitung des Tumors durch eine Prostataadenomresektion bzw. eine Stanzbiopsie nicht definiert werden kann, wird in der Literatur in den überwiegenden Fällen das postoperativ bestimmte Tumorstadium nach histopathologischer Aufarbeitung präsentiert. Dass Eden et al. (20) das cT-Stadium zur Präsentation ihrer Daten wählten, kann als Schwachpunkt in der Arbeit gedeutet werden und führt zu einer schwierigen Interpretation und Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse. Man kann hier also keine Aussage zu den Tumorstadien treffen und

nur hypothetisieren, dass eventuell deutlich niedrigere Stadien operiert wurden als in Münster.

Lein et al. (39) zeigten, dass unter anderem der Gleason-Score signifikanten Einfluss auf das PSA-Rezidiv-freie Überleben hat. Betrachtet man den Gleason-Score im Kollektiv von Türk et al. (64), fällt auf, dass hier im Mittel ein Gleason-Score von 6 gefunden wurde (Münster 7). Diese Unterschiede scheinen nur marginal zu sein, können aber dennoch einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Die kürzeren Nachbeobachtungszeiten und die günstigeren Tumorstadien in den beiden Studien von Eden et al. und Türk et al. scheinen einen positiven Einfluss auf die niedrigere Rate an PSA-Rezidiven zu haben.

Wenn man als Grundlage für die Diskussion einen PSA-Wert $>0,2\text{ng/ml}$ wählt, besteht bei 5,2% unserer Patienten der Verdacht auf ein biochemisches Rezidiv. Goeman et al. (26) haben bei 21,2% ihrer Patienten einen PSA-Wert $>0,2\text{ng/ml}$ gemessen. Im Kollektiv von Rassweiler et al. (45) fanden sich bei den pT2-Tumoren in 4,1%, bei den pT3-Tumoren in 12% PSA-Werte von $>0,2\text{ng/ml}$. Mit 3 (45) bzw. 5 Jahren (26) waren die Nachbeobachtungszeiten der beiden Arbeitsgruppen aber auch deutlich länger als unsere und naturgemäß kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht evaluiert werden, ob sich die PSA-Rezidivrate nach einem ähnlich langen Follow-up in unserem Kollektiv mit den o.g. Arbeiten vergleichen lässt. Die Tumorstadien in den beiden Kollektiven waren mit unseren vergleichbar (siehe auch Tabelle 4-2).

Insgesamt kann man feststellen, dass unsere Ergebnisse in Bezug auf ein mögliches PSA-Rezidiv durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen sind.

Einschränkend muss man allerdings sagen, dass aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Nachbeobachtungszeit, die zwischen drei Monaten und fünf Jahren variiert, ein empirischer Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen nur bedingt möglich ist. Unsere Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten ist bei einem Kollektiv von 76 zu diesem Zeitpunkt auszuwertenden Patientendaten vergleichsweise lang. Eden et al. (20) und Türk et al. (64) evaluierten zwar ein ähnlich großes Kollektiv, hatten jedoch kürzere Nachbeobachtungszeiten als wir (3 Monate und 6,8 Monate). Leider hatten wir für diese postoperativen Zeiträume nur unvollständige Daten, deren Auswertung es an statistischer Aussagekraft fehlte. Dennoch glaube ich, dass in unserem Kollektiv zu diesem Zeitpunkt weniger Patienten ein biochemisches Rezidiv hatten.

Um die Daten der verschiedenen Arbeitsgruppen zum biochemischen Rezidiv homogener und vergleichbarer zu gestalten, wäre es in Zukunft sinnvoll, wenn die jeweiligen Zentren PSA-Werte zu definierten postoperativen Zeitpunkten erheben und auch für den Leser reproduzierbar publizieren würden. Bzgl. der Daten zur postoperativen Kontinenz der Patienten, die ich in den nächsten Kapiteln näher diskutieren werde, haben sich solche Zeitpunkte in der Literatur etabliert und die Studien sind in diesem Punkt insgesamt besser vergleichbar.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Größe des Patientenkollektivs. In den späteren Kapiteln werde ich zeigen, dass die Größe des untersuchten Kollektivs und die damit verbundene konsekutiv erworbene Erfahrung des Operateurs in Bezug auf die ersten operierten Patienten eine große Bedeutung hat. Viele Aspekte der Operation, beispielsweise die Operationszeit oder die postoperative Kontinenz, scheinen von der größer werdenden Erfahrung des Operateurs positiv beeinflusst zu werden.

Beim postoperativ gemessenen PSA-Wert ist der positive Einfluss größerer Erfahrung in den hier vorgestellten Kollektiven nicht nachvollziehbar. Auch die Arbeitsgruppen mit großen Patientenkollektiven hatten Patienten, die ein biochemisches Rezidiv bekamen. Allerdings zeigten Vickers et al. (65) in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 4702 Patienten, an der sich sieben Zentren beteiligten, dass das 5-Jahres-Risiko eines biochemischen Rezidivs mit zunehmender Erfahrung des Operateurs signifikant abnimmt. Mit zunehmender Operationserfahrung, nach 10, 250 und 750 Eingriffen sank das Rezidivrisiko von 17% über 16% auf 9% ab. Der Lernprozess bei der Einführung einer neuen Operationsmethode scheint also einen signifikanten Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse zu haben. Je größer das untersuchte Kollektiv ist, desto bestimmter kann eine Aussage zum Erreichen eines Lernplateaus gemacht werden. Sämtliche von mir zitierten Arbeitsgruppen zur LRP hatten bei Publikation ihrer Ergebnisse noch nicht die erforderlichen Patientenzahlen, um die von Vickers et al. (65) beschriebenen Lerneffekte im Verlauf beurteilen zu können.

Somit scheint die Patientenzahl und die Erfahrung des Operateurs ein wichtiger Faktor zur Beurteilung der postoperativen Ergebnisse zu sein, bei der Interpretation der oben beschriebenen Serien fehlen aber noch weitere Patientendaten zur endgültigen Beurteilung.

Unter Berücksichtigung der Länge der Nachbeobachtungszeit und der Verteilung der histopathologischen Tumorstadien in den Kollektiven scheint die Rate der biochemischen Rezidive in unserer Arbeitsgruppe zum jetzigen Zeitpunkt niedrig zu sein. Natürlich sind weitere Datenerhebungen nötig, um das endgültige onkologische Ergebnis nach LRP beurteilen zu können.

4.1.2. Pathologie-Ergebnisse

Die während der Operation entfernte Prostata wurde standardmäßig dem hiesigen pathologischen Institut zur Verfügung gestellt und histopathologisch untersucht. Man kann sehen, dass der prozentuale Anteil der vom Pathologen gefundenen mikroskopischen Tumorreste, also der R1-Status, mit steigendem pathologischem Tumorstadium des Prostatakarzinoms zunimmt.

Es zeigte sich, dass in der größten Gruppe, also der Gruppe der Patienten mit pT2-Tumoren, in 20% Tumorgewebe im Bereich des Resektionsrandes gefunden wurde (R1). Bei den pT3-Tumoren konnte bei jedem dritten Präparat ein mikroskopischer Tumorrest nachgewiesen werden und bei den pT4-Tumoren lag die R1-Rate bei 80%.

Diese Verteilung ist, wenn man sich die Definition des pathologischen T-Stadiums vor Augen führt, nicht verwunderlich. pT2-Tumoren sind per definitionem noch auf die Prostata begrenzt. Im pT3-Stadium überschreitet der Tumor die Kapsel der Prostata und im pT4-Stadium werden schließlich benachbarte Strukturen infiltriert.

Man kann schlussfolgern, dass die meisten pT2-Tumoren in kurativem Setting operiert werden können. Im pT3-Stadium wird die Organkapsel bereits vom Tumor überschritten, die Gefahr mikroskopischer Reste ist also größer. Im pT4-Stadium schließlich infiltriert der Tumor umgebende Strukturen und deshalb ist es für den Operateur erschwert, den Tumor in toto zu entfernen. Dies bestätigt sich auch in Studien anderer Arbeitsgruppen, z.B. sind bei Lein et al. (39) und Goeman et al. (26) die R1-Raten bei pT4-Tumoren mit 71% bzw. 100% ebenfalls sehr hoch.

Ähnliche Beobachtungen findet man auch bei anderen Autoren, an deren Zentren das Prostatakarzinom laparoskopisch entfernt wurde (siehe Tabelle 4-2).

In der Tabelle sieht man unsere Ergebnisse im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Zentren. Neben dem R1-Status ist in der Tabelle auch die Verteilung der T-Stadien aufgelistet:

Referenz	Patienten	R1 pT2 %	R1 pT3 %	R1 pT4 %	R1 %	pT1 %	pT2 %	pT3 %	pT4 %
Münster	102	20	33	80	27,5	0	62,7	32,3	5
Hoznek et al. (34)	200	16,8	48,5			0	75,4	24,6	0
Türk et al. (64)	125				26,4	0	61,6	38,4	0
Guillonneau et al. (29)	550	11,9	36		16,7	0	79	20,1	0
Anastasiadis et al. (3)	230				26,5	0	71,7	28,2	0
Roumeguere et al. (50)	85				25,8	1,2	57,6	41,1	0
Rassweiler et al. (45)	500	7,4	31,8			1,8	59	35,2	4
Goeman et al. (26)	550	17,9	44,8	71,4		0	55,8	38,7	5,4
Lein et al. (39)	952	14	54	100		0	70,2	29,4	0,4
Stolzenburg et al. (60)	1300	9,8	34,4		18,3	0	65	34,5	0,5

Tabelle 4-2: R1-Status und T-Stadien in ausgewählten Zentren

Wie man erkennt, befinden sich die Gesamt-R1-Raten, ohne Differenzierung nach T-Stadium, in den aufgeführten Zentren zwischen 16,7% bei Guillonneau et al. (29) und 27,5% in Münster. Damit war die R1-Rate in Münster höher als in den anderen aufgeführten Arbeitsgruppen. Sie lag 1% über der von Türk et al. (64) oder Anastasiadis et al. (3) und 2% über der von Roumeguere et al. (50). Betrachtet man die R1-Raten von Guillonneau et al. (29), zeigt sich, dass diese Arbeitsgruppe ca. 10% niedrigere R1-Raten präsentieren konnte.

Insgesamt fällt auf, dass die Arbeitsgruppen mit größeren Patientenzahlen tendenziell etwas bessere Ergebnisse präsentierten als diejenigen, die weniger Patienten operiert haben.

An dieser Stelle sei der Begriff der so genannten „Lernkurve“ erwähnt. Sie repräsentiert die besser werdenden Ergebnisse der Operationen mit zunehmender Erfahrung des Operateurs. Teams mit einer großen Patientenzahl befinden sich in der Regel an einem fortgeschritteneren Punkt der Lernkurve. Für den R1-Status ist die Existenz einer Lernkurve allerdings nicht sicher belegt.

Blana et al. (8) verglichen in ihrer Studie die Ergebnisse von zwei Operateuren, die mit endoskopisch extraperitonealen radikalen Prostatektomien begannen. Der erste Operateur hatte sieben Jahre Vorerfahrung mit laparoskopischem Operieren, der zweite Operateur zwei Jahre, beide hatten jeweils ca. 50 offene retropubische Prostatektomien durchgeführt. Die Ergebnisse der beiden Operateure unterschieden sich vor allem in Hinblick auf die Operationszeit, hier hatte der erfahrene Laparoskopiker signifikant niedrigere Operationszeiten.

Beim R1-Status waren die Unterschiede zwischen den beiden Operateuren nicht so groß. Es fanden sich beim ersten Operateur in 22,8% und beim zweiten Operateur in 26% positive Resektionsränder in den Prostatektomiepräparaten. Hier bestanden zwar Unterschiede, diese waren allerdings nicht groß genug, um das Signifikanzniveau zu erreichen.

Clark et al. (14) zeigten in ihrer Studie mit 906 Patienten nach radikaler Prostatektomie, dass der R1-Status signifikant mit dem Auftreten biochemischer Rezidive assoziiert ist. Vickers et al. (65) belegten in ihrer bereits oben zitierten Arbeit mit 4702 Patienten die Existenz einer Lernkurve für biochemische Rezidive und zeigten deutlich, dass die Zahl der biochemischen Rezidive mit steigender Operateur-Erfahrung signifikant abnimmt, allerdings gingen sie nicht auf eine mögliche Lernkurve beim R1-Status ein.

Da biochemische Rezidive aber unter anderem entstehen, weil Tumorgewebe im Operationssitus verblieben ist (14), also ein positiver R1-Status vorliegt, könnte man hypothetisieren, dass auch der R1-Status positiv von wachsender Operateurs-Erfahrung beeinflusst wird.

Obwohl diese Studien die Existenz einer Lernkurve beim R1-Status nicht sicher belegen, denke ich, dass eine größere Erfahrung positive Einflüsse auf den R1-Status haben könnte und ein erfahrener Laparoskopiker wahrscheinlich bessere Ergebnisse erzielt als ein Anfänger. Mit einer Kollektivgröße von 100 Patienten ist unsere Erfahrung bisher gering und eine endgültige Interpretation nur bedingt möglich.

Ein weiterer Aspekt, der eine Erklärung für die vergleichsweise hohen R1-Raten in Münster sein könnte, ist die große Erfahrung der uropathologischen Mitarbeiter im hiesigen pathologischen Institut. Insbesondere die interdisziplinäre Entwicklung der von mir in Kapitel 2.3.1 vorgestellten „Prostatalandkarte“ und die wöchentlich abgehaltenen histopathologischen Aufarbeitungen der Prostatektomiepräparate von Operateuren,

Strahlentherapeuten und Pathologen könnten zu einer erhöhten Detektion von positiven Schnitträndern mit entsprechenden klinischen Konsequenzen führen. Allerdings dürfte der Unterschied zu anderen Arbeitsgruppen, die ebenso über erfahrene Uropathologen verfügen, nur marginal und Schlussfolgerungen nur vorsichtig zu ziehen sein. Dennoch glaube ich, dass die Nutzung der „Prostatalandkarte“ einen positiven Effekt auf die Visualisierung von positiven Schnitträndern hat und somit im Einzelfall dazu beitragen kann, histopathologische Aussagen zu modifizieren.

Wie man erkennt, differenzieren viele Zentren ihre Ergebnisse in Bezug auf den Resektionsrand auch nach pathologischem T-Stadium. In der Subgruppe der pT2-Tumoren war die R1-Rate mit 20% erneut vergleichsweise hoch, in der Subgruppe der pT3-Stadien war die R1-Rate mit 33% im Vergleich mit den anderen Zentren schon deutlich besser. Bzgl. des pT4-Stadiums waren unsere R1-Raten mit denen der anderen Zentren vergleichbar, allerdings hatten nur wenige Zentren diese bereits sehr fortgeschrittenen Tumoren operiert.

Die Arbeitsgruppe von Türk et al. (64) erzielte mit einer Gesamt-R1-Rate von 26,4% ähnliche Ergebnisse wie wir. Hier wurden 5% mehr pT3-Tumoren operiert als bei uns, dafür wurden keine pT4-Tumoren operiert (Münster 5% pT4). Da pT4-Tumoren bereits benachbarte Strukturen infiltrieren und in der Regel mit einer hohen Tumorlast assoziiert sind, sind die R1-Raten häufig höher als in niedrigeren Tumorstadien. Bei den pT4-Tumoren der oben vorgestellten Arbeitsgruppen wurden beispielsweise R1-Raten zwischen 71 und 100% beobachtet (39)(26). Die vergleichsweise in früheren T-Stadien operierten Prostatakarzinome könnten ein Grund für die etwas niedrigeren R1-Raten bei Türk et al. (64) sein.

Guillonneau et al. (29) erzielten mit 16,7% R1-Rate ebenfalls bessere Ergebnisse als wir. Auch hier waren im Kollektiv mehr Tumoren mit niedrigerem pathologischem T-Stadium enthalten - somit könnte ebenfalls ein Kausalzusammenhang zu den niedrigeren R1-Raten bestehen. Zudem war das Kollektiv ca. fünfmal größer als unseres, was suggeriert, dass der Operateur bereits mehr Erfahrung bei der LRP gesammelt hat und konsekutiv das Lernkurveplateau erreicht hat. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass insbesondere die Daten der Patienten, die von Guillonneau et al. (29) zuletzt operiert wurden, zu einer Verbesserung der Ergebnisse im Gesamtkollektiv führten. Eine endgültige Aussage ist allerdings hypothetisch, da von dieser

Arbeitsgruppe keinerlei Subgruppenanalysen zur Beantwortung dieser Fragestellung präsentiert wurden. Interessant wäre ein Vergleich der R1-Raten nach den ersten 100, 200, 300 usw. Operationen gewesen. Man hätte dann feststellen können, ab wann Guillonneau den Lernprozess abgeschlossen hatte.

Anastasiadis et al. (3) erzielten ähnliche Ergebnisse wie wir. Beim genaueren Vergleich stellt man fest, dass auch hier die Rate der pT2-Tumoren höher und die Rate der pT3-Tumoren niedriger war als in unserem Kollektiv. pT4-Tumoren wurden auch hier nicht operiert. Zudem war das Kollektiv doppelt so groß wie unseres, es ist also wahrscheinlich, dass auch dieser Operateur bereits deutlich mehr Erfahrung mit dem Operationsverfahren gesammelt hat.

Die Ergebnisse von Roumequere et al. (50) lagen mit 25,8% R1-Rate ebenfalls in der Größenordnung wie unsere. Allerdings kann man auch hier feststellen, dass das Patientenkollektiv divergent zu unserem war. Es wurden 1,2% T1-Tumoren operiert (TNM entsprechend der vierten Ausgabe der UICC-Klassifikation). Dafür wurden weniger pT2-Tumoren und mehr pT3-Tumoren als in Münster operiert. Allerdings wurden hier wie auch in anderen Arbeitsgruppen keine pT4-Tumoren operiert.

Rassweiler et al. (45) operierten ein bzgl. der Tumorstadien zu uns vergleichbares Patientenkollektiv. Die Ergebnisse bei den Patienten mit pT2-Tumoren waren trotzdem besser als unsere. Hier scheint das fünfmal größere Kollektiv und die damit verbundene größere Erfahrung des Operateurs eine wichtige Rolle zu spielen und könnte die besseren Ergebnisse erklären.

Das Patientenkollektiv von Goeman et al. (26) entsprach in etwa unserem. Die R1-Rate bei den pT2-Tumoren war mit 17,9% etwas niedriger als bei uns, die R1-Rate bei den pT3-Tumoren mit 44,8% höher. Die R1-Rate bei den pT4-Tumoren war schließlich etwa 10% niedriger. Insgesamt muss man aber wieder festhalten, dass dieses Kollektiv 550 Patienten umfasste und das Operationsteam damit schon mehr Erfahrung sammeln konnte als unseres.

Die beiden letzten Arbeitsgruppen, Lein et al. (39) und Stolzenburg et al. (60) hatten bei den pT2-Tumoren mit 14% bzw. 9,8% niedrigere R1-Raten als wir. Bei den pT3-Tumoren lagen die Raten etwas höher als unsere (54% bzw. 34,4% vs. 33%). Auch hier muss man aber die mit 952 bzw. 1300 Patienten deutlich größeren Kollektive beachten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere Ergebnisse mit denen der anderen Arbeitsgruppen durchaus vergleichbar sind. Betrachtet man die pathologischen T-Stadien der Kollektive genauer, fällt auf, dass in Münster vermehrt höhere T-Stadien operiert wurden als in anderen Zentren. Das führt natürlich zwangsläufig dazu, dass die Gefahr für positive Resektionsränder ansteigt.

Ein weiterer Faktor, den ich oben beleuchtet habe, ist die Größe des Patientenkollektivs. Viele der oben aufgeführten Zentren operierten mehr Patienten als wir und sammelten deshalb schon sehr viel mehr Erfahrung. Das könnte eine Erklärung für die stellenweise besseren Ergebnisse sein.

4.2. Funktionelles Outcome

4.2.1. Vorlagenbedarf und Kontinenz

Schon im Ergebnisteil konnte man sehen, dass der Vorlagenbedarf im Laufe der Nachbeobachtungszeit sank und zusammenhängend damit der Grad der Kontinenz wieder zunehmend anstieg.

Nach dieser orientierenden Übersicht analysierte ich unsere Ergebnisse gemäß einer etablierten Definition von postoperativer Kontinenz (0 Vorlagen täglich = kontinent) (60)(46). Patienten mit einem täglichen Bedarf von ein bis zwei Vorlagen sind nach dieser Definition minimal belastungsinkontinent, drei bis fünf Vorlagen täglich entsprechen einer moderaten Belastungsinkontinenz und ab fünf Vorlagen muss man von einer hochgradigen Belastungsinkontinenz ausgehen.

Die Kontinenz unserer Patienten verbesserte sich im Laufe der Nachbeobachtungszeit wieder, um den 18. Monat konnte man allerdings bei den wenigen evaluierten Patienten eine im Mittel höhergradige Inkontinenz verglichen mit dem 12. Monat beobachten. Hierbei handelt es sich am ehesten um ein statistisches Phänomen. Die meisten Patienten unseres Gesamtkollektivs wurden bei erst kürzlich durchgeführten Operationen nicht für 18 Monate nachbeobachtet. Lediglich bei denjenigen, die kurze Zeit nach Einführung der LRP an unserer Klinik operiert wurden, konnten

entsprechende Daten generiert werden. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Operateur kaum Erfahrung und befand sich an einem weniger fortgeschrittenen Punkt seiner Lernkurve. Im Monat 12 sind die Kontinenzraten wahrscheinlich besser, weil hier weitere Datensätze von 26 Patienten berücksichtigt werden konnten, die zu einem späteren Zeitpunkt und damit an einem fortgeschritteneren Punkt der Lernkurve operiert wurden. Interessant erschien bei der Auswertung der Ergebnisse folgendes Phänomen: in unserem Kollektiv waren viele Patienten nach einer entsprechenden Nachbeobachtungszeit eigenen Angaben zufolge kontinent, verwendeten aber noch eine, wie es oft genannt wurde, „Sicherheitsvorlage“. Auch gab es Patienten, die in der Befragung zum Urinverlust in den verschiedenen Situationen keinerlei Urinverlust angaben, jedoch noch eine Vorlage zur Sicherheit einlegten. Oft waren handschriftliche Vermerke wie „zur Sicherheit“, „zur Vorbeugung“, „sicherheitshalber nur beim Sport“ etc. angefügt. Es wurden auch konkrete Situationen wie z.B. „Spielen mit den Enkelkindern“, „ bei Familienbesuchen“ oder „lange Wanderungen“ genannt. Neben diesen Angaben zur Situation, in der die Patienten Angst vor unwillkürlichem Urinabgang hatten, waren auch Vermerke zu dessen Frequenz vermerkt. Oftmals fanden sich Einträge wie „manchmal“, „ca.1x wöchentlich“. Obwohl solche Anmerkungen im Fragebogen ursprünglich nicht vorgesehen waren (beispielhafter Fragebogen siehe 2.3.2), ergänzten 13 Patienten im Laufe des Evaluationszeitraumes entsprechende Felder mit Zusatzkommentaren. Damit verwenden mindestens 12,7% unserer Patienten Sicherheitsvorlagen; Patienten, die den Fragebogen, wie vorgesehen, ohne Kommentare ausfüllten, nicht berücksichtigt. Diese 13 Patienten wären damit nach der oben zitierten Definition von Kontinenz „minimal belastungsinkontinent“, könnten aber auch in die Gruppe der kontinenten Patienten eingeordnet werden.

Um also auch diesem Umstand und dem Sicherheitsbedürfnis der Patienten gerecht werden zu können, habe ich unsere Ergebnisse in 3.2.4 bereits mit einer zweiten Definition von Kontinenz und Inkontinenz analysiert. Ich habe dabei gemäß der Literatur Kontinenz als einen Vorlagenbedarf von 0-1 Vorlagen täglich definiert (39). Patienten mit einem Vorlagenbedarf von 2-3 Vorlagen täglich sind „minimal belastungsinkontinent“ und Patienten mit >3 Vorlagen sind inkontinent.

Mit Hilfe unseres Fragebogens evaluierten wir auch das Kontinenzverhalten der Patienten in verschiedenen alltäglichen Situationen wie Liegen, Laufen, Heben schwerer Dinge etc. In Kapitel 3.2.3 stellte ich die Ergebnisse dieses Fragebogenabschnitts vor und man sah hier ebenfalls den stetigen Rückgang des unwillkürlichen Urinabgangs postoperativ. Man konnte beobachten, dass sich der Urinverlust je nach Tätigkeit unterscheidet. Bei Aktivitäten, die mit einem erhöhten intraabdominellen Druck einhergehen, ist der Urinverlust offensichtlich sehr hoch. Sehr viele Patienten (63%) verloren auch ein Jahr postoperativ noch Urin bei besonderer Belastung wie beispielsweise schwerem Heben. Bei den anderen abgefragten Tätigkeiten (Liegen, Lagewechsel Liegen-Stehen, Lagewechsel Sitzen-Stehen, Stehen, Laufen) lagen die Werte dagegen niedriger.

Eine suffiziente Analyse lässt sich mit Hilfe des Inkontinenz-Scores nach Ingelman-Sundberg durchführen. Direkt postoperativ waren viele Patienten (78%) im Ingelman-Sundberg-Grad III, das heißt, sie hatten schon in Ruhe Urinabgang. Daraus resultierend gaben nur wenige Patienten (1,2%) eine Belastungsinkontinenz ersten Grades, also Urinabgang bei besonderen Belastungen, bzw. Kontinenz (2,4%) an. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit sank der Grad der Inkontinenz im Patientenkollektiv, die Ingelman-Sundberg-Grade reduzierten sich, die Rate der Kontinenz stieg an.

Einschränkend muss man aber auch bei diesen Angaben hinzufügen, dass sehr oft bestimmte Situationen und bestimmte Zeitpunkte auf den Fragebögen vermerkt waren. So war bei „Urinverlust beim Laufen“ oftmals „bei langen Wanderungen“, „beim Walken“ oder Ähnliches vermerkt. Auch handelte es sich in der Regel um geringe Mengen, denn viele Patienten machten ergänzende Angaben wie z.B. „nur Tropfen“. Ebenfalls wurde die Frequenz der Urinabgänge dokumentiert, z.B. „1x pro Woche“, „~2x pro Monat“. Auffällig war auch, dass viele Patienten, die in diesem Teil des Fragebogens Urinverlust angaben, keine Vorlagen mehr benötigten bzw. sie nur in speziellen Situationen zur Prävention einlegten, beispielsweise „nur zum Joggen“.

Diese Beobachtungen gehen mit den beiden Definitionen von Kontinenz konform, die ich bereits vorgestellt habe (39)(46)(46). Nach 12 Monaten verlieren beispielsweise 63% der Patienten Urin bei besonderer Belastung. Das würde bedeuten, dass nur 37% völlig kontinent sind, was sich auch recht gut mit den 39,7% Kontinenz nach der ersten Definition von Kontinenz (0VL=kontinent) decken würde.

Aber auch bei diesen Angaben der Patienten zu ihrer Kontinenz fällt wieder das Sicherheitsbedürfnis der Patienten ins Auge. Es wurden, obwohl auch an dieser Stelle eigentlich nicht vorgesehen, viele Vermerke gemacht, die darauf schließen lassen, dass der Urinverlust nur in bestimmten Situationen und in bestimmter Häufigkeit vorkam und nicht im Alltag präsent war. Demzufolge ist die zweite Definition von Kontinenz (0-1VL = kontinent) (39) die für unser Kollektiv besser geeignete.

Abschließend möchte ich noch auf weitere Möglichkeiten eingehen, mit denen man den Grad der Kontinenz evaluieren kann.

Wir verwendeten den schon vorgestellten standardisierten Fragebogen und zogen vom Vorlagenbedarf der Patienten Rückschlüsse auf den Grad der Kontinenz. Man kann jedoch nicht ausschließen, dass einige Patienten ihre Vorlagen mit höherer Frequenz wechseln als andere. Das heißt, dass das Urinvolumen pro benutzte Vorlage nicht identisch ist und damit die Ausprägung der Inkontinenz anhand dieses Verfahrens nicht 100%-ig bestimmt werden kann. Bei der Verwendung von Fragebögen muss man zudem mit einer, im Vergleich zum Interview durch einen Arzt, 10-15% höheren Inkontinenzrate rechnen. Es besteht hier nämlich potentiell immer die Gefahr, dass der Arzt die Komplikationsrate, im Sinne eines Bias, unterschätzt. Auch besteht natürlich die Möglichkeit, dass der Patient versucht, den Erwartungen, die der Arzt seiner Meinung nach haben könnte, zu entsprechen und eine niedrigere Inkontinenzrate angibt. (45)(67).

Die Validität unseres zweiten, im Fragebogen ebenfalls enthaltenen Tests, der den Urinverlust in definierten Situationen evaluieren soll, ist ebenfalls nicht genau bestimmbar. Auf dem Fragebogen ist nicht definiert, ob das Ereignis mit einer bestimmten Frequenz auftritt oder z.B. nur in einer einzigen speziellen Situation beobachtet wurde, die den Alltag des Patienten gar nicht ausreichend repräsentiert. Als konkretes Beispiel kann man hier den Kommentar eines Patienten anführen, der seine Angabe beim Urinverlust im Laufen dadurch relativierte, dass er „1x Urinverlust auf einer langen Wanderung“ am Rand des Bogens vermerkte. Viele Patienten machten, wie vorgesehen, keine weitergehenden Vermerke und dadurch ist die Rate der Inkontinenz potentiell etwas angehoben, denn auch der zitierte Patient wäre ohne

Kommentar als in dieser Situation inkontinent einzustufen, obwohl er in seinem Alltag nicht beeinträchtigt ist.

Eine andere, genauere Methode zur Bestimmung der Kontinenz ist der so genannte PAD-Test. Hier wird jede Vorlage vor und nach Benutzung gewogen und es kann somit auf den Urinverlust rückgeschlossen werden. Der große Vorteil dieses Verfahrens ist die rechnerische Genauigkeit und die sehr gute Vergleichbarkeit zwischen den Patienten. Man muss allerdings sagen, dass dieses Verfahren hohe Ansprüche an die Compliance der Patienten stellt. In der Praxis ist es nicht einfach, ein größeres Patientenkollektiv über einen längeren Zeitraum mittels des PAD-Tests zu beobachten.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, den Patienten zu definierten Zeiträumen ambulante Vorstellungstermine in der Klinik zu machen, ein ärztliches Gespräch zu führen und klinisch zu untersuchen, z.B. den Inkontinenzgrad mit Hilfe eines Stress-Testes zu objektivieren. Hierbei wird der stehende, entspannte Patient gebeten, mit voller Blase einen kräftigen Hustenstoß auszuführen und der Untersucher beobachtet direkt den Urinverlust über die Urethra. Unmittelbar mit dem Hustenstoß auftretender Urinverlust wäre ein Indiz für Belastungsinkontinenz. Ein großes Problem hierbei stellt die Tatsache dar, dass dieses Verfahren sehr personal- und kostenintensiv ist und sich damit in der praktischen Umsetzung sehr schwierig gestaltet. Ferner bedarf es eines hohen Maßes an Patientencompliance.

Aus diesen Gründen wird die Anzahl der verwendeten Vorlagen in der Literatur am häufigsten als Surrogatparameter zur Bestimmung der postoperativen Kontinenz herangezogen. Es ist zwar davon auszugehen, dass das persönliche Hygieneempfinden der Patienten divergiert und einige Patienten, bei gleichem Urinverlust, häufiger als andere die Vorlage wechseln. Trotzdem scheint dieses Verfahren von allen vorgestellten am besten praktikabel und wird derzeit in der Literatur am häufigsten verwendet (34)(29)(3)(26)(60). Ein entscheidender Vorteil dieser Methode ist die im Vergleich mit den anderen Verfahren hohe Compliance der Patienten und erleichtert die postoperative Nachbeobachtung auch von großen Kollektiven wie z.B. dasjenige von Stolzenburg et al. (60). Zudem ist dieses Verfahren kostengünstig und durch die Tatsache, dass die Patienten den Fragebogen in Ruhe und alleine ausfüllen, ist das Risiko einer Beeinflussung von außen durch z.B. einen Untersucher oder Befrager minimiert.

4.2.2. Kontinenzentwicklung mit zunehmender Erfahrung des Operateurs

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Vorlagenbedarf der zeitlich später operierten Patienten signifikant schneller sank als der Vorlagenbedarf der zu Beginn operierten Patienten.

Diese Ergebnisse spiegeln die so genannte Lernkurve wieder. Nicht nur bei den Parametern zur Operation selbst, wie z.B. der Operationszeit, sieht man mit zunehmender Häufigkeit des Eingriffs und damit zunehmender Erfahrung des Operateurs deutliche Verbesserungen. Auch bei den funktionellen postoperativen Ergebnissen erkennt man Fortschritte mit zunehmender Erfahrung des Operateurs. Obwohl unser untersuchtes Kollektiv klein ist und Rückschlüsse nur mit Vorsicht gemacht werden können, zeigen sich hochsignifikante Unterschiede im Verlauf der Lernkurve.

Auch andere Arbeitsgruppen beschreiben, dass in ihrem Kollektiv die funktionellen Ergebnisse mit zunehmender Operationszahl besser werden. Eden et al. (21) beschrieben bei der Präsentation der Daten ihrer ersten 1000 LRPs mehrere Lernkurven, denn die verschiedenen Schritte der Prostatektomie stellen unterschiedlich hohe Ansprüche an das chirurgische Geschick des Operateurs. Entsprechend variieren die Längen der Lernkurven. Die Lernkurven für Kontinenz und Komplikationen waren bei Eden et al. (21) länger als die für z.B. OP-Zeit und Blutverlust und erreichten erst nach ca. 150-200 Eingriffen ein stabiles Plateau.

Bei Neill et al. (43) zeigten sich beim Vergleich eines sehr erfahrenen und sieben lernender Operateure der Arbeitsgruppe in den postoperativen Ergebnissen der LRPs zum Teil signifikante Unterschiede. Die postoperativen Kontinenzraten der Patienten der Trainingsgruppe waren mit 89,5% signifikant schlechter als die Kontinenzraten der Patienten des erfahrenen Operateurs (95,2%). Teilweise waren diese Ergebnisse durch die kürzeren Nachbeobachtungszeiten in der Trainingsgruppe (10,3 vs. 26,9 Monate) zu erklären, ein wichtiger Grund schien aber auch in der langen Lernkurve für kontinenzschonendes Operieren zu liegen. Neill et al. (43) vermuteten aufgrund der Daten ihres eigenen Instituts, dass sich die Lernkurve für kontinenzhaltendes Operieren nach ungefähr 300 Fällen stabilisiert.

Auch in unserem Kollektiv zeigt sich, dass wir dem Plateau der Lernkurve, das heißt dem Punkt, an dem das Maximum der Expertise erreicht ist, näher kommen. Bei Eden et al. (21) lag das Plateau für kontinenzschonendes Operieren bei ca. 150-200 Eingriffen, Neill et al. (43) schätzten die Länge der Lernkurve auf ca. 300 Operationen. Wie lang unsere eigene Lernkurve letztlich sein wird, ist noch nicht genau absehbar. Die Kontinenz war zwölf Monate postoperativ in der letzten unserer drei Gruppen (OP 61-102) mit 90,9% (0-1VL=kontinent) bereits deutlich höher als in der ersten Gruppe (OP 1-30; 50% Kontinenz), man kann aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sagen, ob die Kontinenzraten noch weiter steigen oder sich auf diesem Niveau stabilisieren werden. Ich persönlich denke, dass unsere Lernkurve für kontinenzschonendes Operieren nach 100 Operationen das Plateau noch nicht erreicht hat und die Kontinenzraten noch weiter ansteigen werden.

4.2.3. Vergleich der postoperativen Kontinenz mit anderen Arbeitsgruppen

Nachdem ich unsere Ergebnisse vorgestellt und die verschiedenen Definitionen von Kontinenz diskutiert habe, möchte ich im Folgenden Vergleiche mit anderen Arbeitsgruppen anstellen.

Die nachstehende Tabelle bietet einen Überblick über die Ergebnisse der anderen Arbeitsgruppen:

Referenz	Patienten gesamt / Antwort	Kontinenz definition	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	Befragun gsart
Münster - alle OPs	102 / 85	0 VL	4 %	15 %	23 %	40 %	Fragebogen
Münster - letzten 40 OPs	40 / 30	0 VL	3,2 % (1 Pat)	24,1% (7 Pat)	35 % (7 Pat)	63,6% (7 Pat)	
Münster - alle OPs	102 / 85	0-1 VL	14,8 %	40,0 %	52,2 %	67,2 %	
Münster - letzten 40 OPs	40 / 30	0-1 VL	19,4% (6 Pat)	55,2 % (16 Pat)	65% (13 Pat)	90,9% (10Pat)	

Referenz	Patienten gesamt / Antwort	Kontinenz definition	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	Befragun gsart
Hoznek et al. (34)	200 / 104	0 VL	21 %	59 %	64 %	86 %	Fragebogen
Türk et al. (64)	125 / ka	0-1 VL		75 %	86 %	92 %	Interview
Eden et al. (20)	100 / ka	0 VL	11 %	62 %	81 %	90 %	Vorstellung in Klinik
Guillonneau et al. (29)	550 / 341 (6 Monate follow-up)	0 VL			73 %	82 %	Fragebogen
Anastasiadis et al. (3)	230 / 230	0 VL				71 %	Fragebogen
Artibani et al. (5)	71 / 20 (12 Monate follow-up)	0 VL				40 %	
Rassweiler et al. (45)	500 / ka	0VL	28 %	51 %	70 %	83 %	Fragebogen /Interview bei Nicht- Antwort
Rozet et al. (51)	600 / ka	0 VL				84%	
Goeman et al. (26)	550 / ka	0 VL	38 %	61,9 %	77 %	82,9 %	Fragebogen
Lein et al. (39)	1000 / 952	0-1 VL				76 % (28Mon)	Fragebogen /Telefon- interview
Stolzenburg et al. (60)	1300 /1253	0 VL		67,9 %	85 %	91,9%	Fragebogen
German Study Group, Rassweiler (46)	8824	0 VL				84,9 (72- 94%)	

Tabelle 4-3: Übersicht über die postoperative Kontinenz in ausgewählten Zentren
Ka: keine ergänzenden Angaben

Wie man sieht, stiegen auch in den anderen Arbeitsgruppen die Kontinenzraten mit zunehmender Nachbeobachtungszeit an. Die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen sind sehr heterogen und ein Jahr postoperativ lagen die Kontinenzraten in den Kollektiven zwischen 40% und 92%.

Die Münsteraner Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtkollektiv und mit einer Kontinenzdefinition von 0 Vorlagen, waren schlechter als die der anderen Arbeitsgruppen (34)(64)(20)(29)(3)(45)(51)(26)(39)(46)(60). Nur bei Artibani et al. (5)

waren ebenfalls vergleichbare 40% der Patienten nach 12 Monaten kontinent. In den anderen Arbeitsgruppen lagen die Kontinenzraten zum Teil mehr als doppelt so hoch. Betrachtet man mit dieser Definition nur die 40 zuletzt durchgeführten OPs, sieht man, dass unsere Ergebnisse mit 63,6% kontinenten Patienten nach 12 Monaten schon besser waren. Sie lagen aber immer noch ca. 30% hinter den besten der aufgeführten Arbeitsgruppen (60)(64)(20) .

Die zweite der oben beschriebenen Definitionen von Kontinenz (0-1VL= kontinent) (39) ist für unser Patientenkollektiv besser geeignet. In Bezug auf das Gesamtkollektiv erreichten wir in 67,2% der Fälle eine vollständige Kontinenz nach 12 Monaten Follow-up. Betrachtet man noch einmal nur die letzten durchgeführten OPs, lagen unsere Kontinenzraten bei 90,9% nach 12 Monaten.

Einschränkend muss man sagen, dass speziell in der letzten Gruppe die Fallzahlen sehr klein sind (OP 61-102: 30 Patientenantworten insgesamt, 10 Patientenantworten für Monat 12), so dass diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen und nur bedingt mit denen der anderen Arbeitsgruppen verglichen werden können. Trotzdem kann man sagen, dass in unserem Kollektiv ein klarer Trend in Richtung besserer Kontinenz zu erkennen ist und die Vermutung nahe liegt, dass unsere Ergebnisse nach Erreichen größerer Fallzahlen denen der anderen Arbeitsgruppen entsprechen werden.

Die oben genannten Patientenkollektive der verschiedenen Arbeitsgruppen waren sehr heterogen und um die Ergebnisse der Zentren noch besser vergleichen zu können, beziehe ich im Folgenden auch die schon in den vorangegangenen Kapiteln diskutierten Aspekte der Operationen und der Patientenkollektive mit ein.

Hoznek et al. (34) erreichten 12 Monate postoperativ Kontinenzraten von 86%. Im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv fällt auf, dass weniger fortgeschrittene Tumoren operiert wurden. Die chirurgische Therapie eines Prostatakarzinoms mit niedrigerem T-Stadium ist in vielen Fällen leichter als die Therapie eines sehr weit fortgeschrittenen Karzinoms. In der höheren Anzahl von Patienten mit Prostatakarzinomen in niedrigeren T-Stadien könnte also ein wichtiger Grund für die besseren Ergebnisse liegen.

Wie man schon an den deutlich besseren Ergebnissen unserer letzten Operationen erkennen kann, ist die Anzahl der Operationen und die damit verbundene Erfahrung des Operateurs ein wichtiger Faktor für das funktionelle Ergebnis der Operationen. Mit 200

operierten Patienten führten Hoznek et al. (34) ungefähr doppelt so viele Eingriffe durch wie wir. Neill et al. (43) und Eden et al. (21) zeigten, dass die Lernkurven für kontinenzschonendes Operieren je nach Zentrum und Operateur ca. 300 bzw. 150-200 Operationen betragen. Damit waren Hoznek et al. (34) wahrscheinlich an einem deutlich fortgeschritteneren Punkt der Lernkurve bzw. hatten das Plateau bereits erreicht und erzielten somit tendenziell bessere Ergebnisse als wir.

Die Kontinenzraten, die Türk et al. (64) präsentieren konnten, waren mit 92% (0-1VL=kontinent) ebenfalls höher als die in unserem Kollektiv, wobei auch hier Unterschiede im Patientenkollektiv beobachtet werden konnten. Es wurden z.B. auch hier keine pT4-Tumoren operiert (Münster 5%). Ein größerer Unterschied war aber die andere Altersstruktur des Patientenkollektivs, das mediane Alter war mit 60,2 Jahren ca. 5 Jahre niedriger als in Münster (Münster median 65 Jahre). Dies könnte die bessere Rekonvaleszenz der Kontinenz postoperativ erklären, denn Catalona et al. (11) beschrieben nach 1325 durch einen einzelnen Operateur durchgeführten offenen radikalen Prostatektomien einen Zusammenhang zwischen postoperativer Kontinenz und Patientenalter. Über alle präoperativ kontinenten Patienten gesehen lag die Kontinenz in diesem Kollektiv nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten bei 92%. In der Sub-Gruppe der 40-49-Jährigen lag die Kontinenz bei 92%, bei den 50-59-Jährigen bei 97%. Die 60-69-Jährigen Patienten erreichten in 92% und die über 70-Jährigen in 87% der Fälle Kontinenz. Die Kontinenzraten waren bei den unter 70-jährigen Patienten deutlich höher als bei den über 70-jährigen Patienten und Catalona et al. (11) konnten zeigen, dass der Faktor Alter signifikant mit dem Wiedererlangen von postoperativer Kontinenz assoziiert ist.

Auch Rogers et al. (48) untersuchten in einem Kollektiv von 369 Prostatakarzinom-Patienten, die mit einer LRP therapiert wurden, den Einfluss des Patientenalters auf die postoperative Kontinenz. In ihrem Kollektiv waren in der Gruppe der unter 50-Jährigen 71,4% nach einem Jahr kontinent. In der zweiten Gruppe, den Patienten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, waren 71,5% kontinent und in der dritten Gruppe, der über 60-Jährigen, erreichten 52,8% eine vollständige Kontinenz nach 12 Monaten. Auch drei und sechs Monate postoperativ zeigten sich entsprechende Unterschiede zwischen den Subgruppen. Rogers et al. (48) zeigten unter anderem, dass sich die Kontinenz der

jüngeren Patienten postoperativ signifikant schneller erholte als die der älteren Patienten.

Das niedrigere mediane Patientenalter bei Türk et al. (64) könnte also einen gewissen positiven Einfluss auf die besseren Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe gehabt haben.

Ein weiterer möglicher Faktor, der Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte, ist die Art der Patientenbefragung. Türk et al. (64) wählten zur Datenerhebung das Interview und nicht z.B. einen standardisierten Fragebogen, den die Patienten alleine ausfüllten. Dieser Punkt ist von Interesse, denn je nach Befragungsart kann man bessere oder schlechtere Ergebnisse bzw. Kontinenzangaben erwarten. Beispielsweise besteht im persönlichen Gespräch immer die Gefahr der Einflussnahme von außen durch den Interviewer und hier kann man mit, im Vergleich zur Datenerhebung via Fragebogen, 10-15% höheren Kontinenzraten rechnen (45).

Das geringere Patientenalter und die Art der Patientenbefragung könnten also einen positiven Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Auch die niedrigeren Tumorstadien beeinflussten die Ergebnisse wahrscheinlich positiv.

Guillonnet et al. (29) und Anastasiadis et al. (3) operierten ebenfalls vermehrt Tumoren in niedrigen Tumorstadien. Zudem waren die Kollektive fünfmal bzw. zweimal so groß wie das Münsteraner Kollektiv, die Operateure befanden sich damit wahrscheinlich an einem deutlich fortgeschritteneren Punkt ihrer Lernkurve. Sicherlich beeinflussten diese Faktoren die vergleichsweise besseren Kontinenzraten von 82% bzw. 71% positiv.

Artibani et al. (5) erreichten 12 Monate postoperativ Kontinenzraten von 40%. Diese Ergebnisse blieben, wie auch unsere, hinter denen der anderen Arbeitsgruppen zurück. Auffällig war bei dieser Arbeitsgruppe die geringe Patientenzahl, wobei der Operateur (Gaetano Grosso) vor Durchführung dieser Studie und Präsentation der Daten bereits mehr als 60 LRPs durchgeführt hatte, so dass er bereits mehr Erfahrungen sammelte als aus den in der Studie präsentierten Daten hervorgeht. Ob die Lernkurve des Operationsteams nach insgesamt 130 Eingriffen schon am Plateau angekommen war, kann man mit den vorliegenden Daten nicht beantworten. Interessant ist zudem, dass im Kollektiv von Artibani et al. (5) ebenfalls vergleichsweise höhere pathologische T-Stadien operiert wurden (T2 60%, T3 33%, T4 6%), was sicherlich einen Einfluss auf die Kontinenz hatte.

Im Kollektiv von Rassweiler et al. (46) waren nach 12 Monaten 83% der Patienten kontinent. Auch hier muss man die deutlich größere Patientenzahl (n=500) berücksichtigen, da durch die größere Erfahrung der Arbeitsgruppe die Ergebnisse möglicherweise positiv beeinflusst wurden.

Gleiches gilt für Rozet et al. (51), die nach 600 operierten Patienten Kontinenzraten von 84% erreichten.

Auch das Kollektiv von Goeman et al. (26) war mit 550 Patienten deutlich größer und es wurden dementsprechend mit 82,9% sehr gute Kontinenzraten erreicht. Außerdem hatte die Gruppe zum Zeitpunkt der Studie bereits 750 LRPs (transperitoneal und extraperitoneal) durchgeführt. Hier wurden nur die Ergebnisse der 550 EERPEs präsentiert. Damit hatte diese Arbeitsgruppe bereits deutlich mehr Erfahrung mit LRPs gesammelt als auf den ersten Blick deutlich wurde.

Die Daten eines ebenfalls sehr großen Kollektivs (1000 Patienten) präsentierten Lein et al. (39). Die Kontinenzraten waren hier mit 76% nach 28 Monaten ebenfalls vergleichsweise hoch. Zudem war die Nachbeobachtungszeit mit 28 Monaten deutlich länger als bei den anderen Arbeitsgruppen. In vielen der zitierten Arbeiten wurde beschrieben, dass die Kontinenzraten mit zunehmender postoperativer Nachbeobachtungszeit anstiegen. Zu welchem Zeitpunkt die Patienten wieder vollständig kontinent waren, ist nicht immer genau evaluierbar. Man könnte aber vermuten, dass sich die Kontinenz bei einigen Patienten noch über die zumeist übliche Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten hinaus erholte. Dann erhielte man mit einer längeren Nachbeobachtungszeit bessere Kontinenzergebnisse und das könnte die Daten, die Lein et al. (39) präsentierten, positiv beeinflusst haben. Das mittlere Alter im Kollektiv von Lein et al. (39) lag bei 62 Jahren und damit waren die Patienten jünger als unsere (Alter median 65 Jahre). Wie bereits oben gezeigt, erlangen jüngere Patienten ihre Kontinenz signifikant schneller und häufiger zurück als ältere Patienten (11)(48) und auch hierin könnte ein Bias für die guten Kontinenzraten von Lein et al. (39) liegen. Das bislang größte evaluierte Kollektiv konnten mit 1300 Patienten Stolzenburg et al. (60) vorstellen. Bei einer Kontinenzdefinition von 0 Vorlagen täglich waren die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe mit 91,9% Kontinenz nach 12 Monaten am besten. Das Patientenalter war in diesem Kollektiv ca. zwei Jahre niedriger als in unserem, dieser Unterschied ist aber wahrscheinlich zu vernachlässigen. Die sehr guten Ergebnisse

lassen sich u.a. mit der großen Erfahrung und hohen Expertise dieses Zentrums erklären.

Abschließend kann man sagen, dass sich die Münsteraner Ergebnisse verglichen mit den anderen Arbeitsgruppen im unteren Bereich bewegen. Nachdem man aber z.B. die T-Stadien der anderen Arbeitsgruppen betrachtet hat, sieht man, dass wir verhältnismäßig viele recht ausgedehnte Tumoren operierten. Auch gehörte unser Kollektiv zu den eher kleineren und der Operateur hatte dementsprechend noch nicht so viel Erfahrung sammeln können wie die anderen Operateure. Außerdem waren unsere Patienten mit 65 Jahren im Median die vergleichsweise ältesten.

4.2.4. Zufriedenheit mit dem Kontinenzverhalten

In 3.2.5 stellte ich die Zufriedenheit unserer Patienten mit ihrem Kontinenzverhalten dar. Es zeigte sich, dass über 50% der Patienten die Möglichkeit „überwiegend zufrieden“ oder besser ankreuzten. Weniger als $\frac{1}{4}$ der Patienten war mit ihrer aktuellen Kontinenz unzufrieden und markierte die Items „überwiegend unzufrieden“ oder schlechter. Im Median waren die Patienten somit „überwiegend zufrieden“.

Diese Fragen wurden in solcher Form in den Publikationen der anderen Arbeitsgruppen nicht gestellt bzw. veröffentlicht, zeigen aber, dass sich die Ergebnisse unserer Operationen in Bezug auf die postoperative Kontinenz auch aus Patientensicht überwiegend positiv darstellten.

Auffällig ist bei der Auswertung, dass die Zufriedenheit nicht immer mit dem Grad der Kontinenz korrelierte. In einigen Fällen waren Patienten, die einen sehr geringen Vorlagenbedarf hatten und schon sehr früh ihre Kontinenz wiedererlangten, mit ihrem Harnverhalten eher unzufrieden. Andererseits zeigte sich, dass einige Patienten, die einen objektiv höheren Vorlagenbedarf und damit eine schlechtere Kontinenz hatten, subjektiv zufriedener sein können. Hier gibt es zum Teil große interindividuelle Unterschiede, im Allgemeinen kann man jedoch feststellen, dass mehrheitlich ein geringer Vorlagenbedarf mit einer höheren Zufriedenheit bezüglich des Kontinenzverhaltens einhergeht.

Wenn man sich die mit zunehmender Operationszahl besser werdenden Ergebnisse in Bezug auf die Kontinenz vor Augen führt, fällt auf, dass die Zufriedenheit der Patienten

mit ihrem Kontinenzverhalten zwar tendenziell ebenfalls ansteigt, dieser Anstieg das Signifikanzniveau aber nicht erreicht. Dies könnte ein Resultat der präoperativen Aufklärung sein. Die Patienten haben sich mit der Operation und ihren möglichen Folgen auseinandergesetzt und demzufolge waren auch die zuerst operierten Patienten, trotz im Durchschnitt objektiv schlechterer Kontinenz, mit dem Ergebnis des postoperativen funktionellen Outcomes zufrieden.

Zu bedenken ist aber auch bei diesem Teil der Befragung, dass keine präoperativen Angaben zur Zufriedenheit mit der Kontinenz vorlagen. Mit großer Sicherheit war ein Teil der Patienten auch vor der Prostatektomie nicht völlig mit dem Kontinenzverhalten zufrieden, litt beispielsweise unter den Begleitsymptomen einer benignen Prostatahyperplasie oder unter Nykturie bei Herzinsuffizienz. Das Robert-Koch-Institut ermittelte 2005 in einer telefonischen Umfrage Inkontinenzraten von 7% in der Altersgruppe der 50-59-jährigen Männer. Die Häufigkeit der Inkontinenz stieg laut Studie im Alter von 60-69 Jahren auf 10% und in der Altersgruppe 70-79 Jahre lag sie bei 24%. Im Alter von über 80 Jahren lag die Inkontinenzrate der befragten Männer bei 29% (44).

In einer amerikanischen Studie (62) gaben 17% der über 60-jährigen an, inkontinent zu sein. Die Patienten in unserem Kollektiv waren mit einem medianen Alter von 65 Jahren vergleichsweise alt und man muss bereits damit rechnen, dass einige Patienten schon präoperativ nicht völlig kontinent waren. Man darf, trotz fehlender präoperativer Angaben und dadurch erschwelter Objektivierung, hypothetisieren, dass einige Patienten schon präoperativ bei der Frage nach ihrer Zufriedenheit mit dem Kontinenzverhalten „überwiegend unzufrieden“ oder schlechter angegeben hätten. Insofern scheint die Zufriedenheit mit dem Kontinenzverhalten im Patientenkollektiv sehr hoch zu sein.

4.2.5. Potenz postoperativ

Wie bereits in 3.2.6 vorgestellt, litt ein Großteil unserer Patienten (88%) nach erfolgter radikaler Prostatektomie unter einer erektilen Dysfunktion. Ein kleiner Teil der Patienten (10%) gab postoperativ an, Erektionen zu haben.

Diese Ergebnisse sind nicht ungewöhnlich, denn die ersten 102 EERPEs wurden nicht standardmäßig gefäß-nerverhaltend durchgeführt. Es wurden zwar vereinzelte Versuche unternommen, gefäß-nerverhaltend zu operieren, die Operationen wurden aber mit Rücksicht auf den hohen intraoperativen Blutverlust nicht-nerverhaltend beendet.

Das lag daran, dass die Lernkurve für das potenziellerhaltende Operieren deutlich länger ist als die der anderen Aspekte der Operation. Eden et al. (21) schrieben nach ihren ersten 1000 laparoskopischen Prostatektomien, dass man beim nerverhaltenden Operieren eine sehr lange Lernkurve von ungefähr 700 Fällen hat.

Auch Guillonnet al. (29) schrieben nach ihren ersten 550 laparoskopischen Prostatektomien, dass der nerverhaltende Ansatz während der ersten 100 Operationen oftmals nicht möglich war. Bei den letzten 47 der 550 Patienten von Guillonnet al. (29) wurde regelhaft nerverhaltend operiert und es berichteten postoperativ 40 Patienten (85%) von spontanen Erektionen, hiervon konnten 31 Patienten Geschlechtsverkehr durchführen. Auch in dieser Arbeitsgruppe scheint die Lernkurve somit sehr lang gewesen zu sein.

Es bleibt also abzuwarten, wann unser Team das Ende der Lernkurve erreicht und regelhaft erfolgreich nerverhaltend operieren kann.

4.3. OP-Daten

Im Folgenden werde ich näher auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen zur OP-Zeit, zum intraoperativen Blutverlust und zu perioperativen Komplikationen eingehen.

4.3.1. OP-Zeit

Die Operationszeit nahm mit zunehmender Erfahrung des Operateurs ab und war bei den letzten Operationen signifikant kürzer als bei den zuerst durchgeführten Eingriffen. Auch bei diesem Aspekt der Operation, der signifikanten Verkürzung der Operationszeit mit wachsender Erfahrung des Operateurs, lässt sich also eine Lernkurve beobachten.

Ich möchte im Folgenden unsere Operationszeiten mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichen. Ich habe dazu die Operationszeit über alle 102 Operationen und die Operationszeit der letzten 40 Operationen neben den Operationszeiten der anderen Zentren in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Referenz	Patienten	OP-Zeit (min)
Münster – alle 102 OPs	102	220
Münster – letzten 40 OPs	40	192
Hoznek et al. (34)	200	OP 1-20: 480, danach: 240
Türk et al. (64)	125	255
Eden et al. (20)	100	245
Guillonneau et al. (29)	550	200
Anastasiadis et al. (3)	230	271
Roumequere et al. (50)	85	288
Rassweiler et al. (45)	500	246
Rozet et al. (51)	600	234
German Study Group, Rassweiler et al. (46)	8824	211
Goeman et al. (26)	550	188
Lein et al. (39)	952	266
Stolzenburg et al. (60)	1300	153

Tabelle 4-4: OP-Zeiten in ausgewählten Zentren

Wie man sieht, lagen die Ergebnisse aller 13 Arbeitsgruppen im Bereich von 153 bis 288 Minuten. Die Münsteraner Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtkollektiv lagen mit 220 Minuten genau in der Mitte. Es gab Arbeitsgruppen, die etwa eine Stunde länger benötigten (Roumequere et al. (50) mit 288 Minuten), es gab aber auch Arbeitsgruppen, die im Median etwa eine Stunde schneller arbeiteten, beispielsweise benötigten Stolzenburg et al. (60) nach 1300 OPs im Median 153 Minuten. Betrachtet man nur unsere letzten 40 Operationen, so waren die Ergebnisse sogar im oberen Bereich angesiedelt.

Die Arbeitsgruppe von Eden et al. (20) benötigte in der oben zitierten Arbeit nach 100 Operationen im Median 245 Minuten und damit etwa eine halbe Stunde länger als wir. In einer Folgestudie präsentierten Eden et al. (21) die Daten ihrer ersten 1000 LRPs und beschrieben verschiedene Lernkurven. Die Operationszeit (median 245 min nach 100 OPs (20) und median 177 min nach 1000 OPs) nahm mit steigender OP-Zahl signifikant ab und stabilisierte sich nach 150-200 Fällen. Wie man im Vergleich zu den ersten

Veröffentlichungen von Eden et al. nach 100 OPs (20) sehen kann, wurden die Ergebnisse, die unseren Ergebnissen nach 100 Operationen sehr ähnlich waren, noch deutlich besser. Das Plateau der Lernkurve war bei Eden et al. nach 100 Operationen noch nicht erreicht und nach 1000 Operationen konnte die Arbeitsgruppe deutlich bessere Ergebnisse präsentieren.

Es bleibt also abzuwarten, wie sich die Ergebnisse unserer Operationen mit zunehmender Anzahl an Interventionen verändern werden.

Insgesamt kann man sagen, dass unsere Ergebnisse in Bezug auf die Operationszeit bereits jetzt sehr gut und durchaus vergleichbar mit denen der anderen Arbeitsgruppen sind.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass der Operateur bereits Vorerfahrungen mit der offenen radikalen Prostatektomie gesammelt hat und demzufolge sehr gut mit der Anatomie und dem intraoperativen Vorgehen vertraut war.

4.3.2. Intraoperativer Blutverlust

Wie bereits im Ergebnisteil gezeigt, existieren geringe Unterschiede im intraoperativen Blutverlust der zuerst und zuletzt operierten Patienten (OP 1-30: 400ml, OP 31-60: 600ml, OP 61-102: 500ml), sie erreichen das Signifikanzniveau allerdings nicht. Wir können hier also die Existenz einer Lernkurve zurzeit noch nicht sicher belegen.

Eden et al. (21) beschrieben nach ihren ersten 1000 LRPs auch eine Lernkurve für den intraoperativen Blutverlust. In ihrem Kollektiv betrug die Länge dieser Lernkurve etwa 150-200 Fälle. Das lässt vermuten, dass sich auch in unserem Kollektiv mit steigender OP-Zahl eine signifikante Abnahme des intraoperativen Blutverlusts zeigen wird und damit auch bei uns eine Lernkurve beim intraoperativen Blutverlust existent ist.

Vergleicht man unseren aktuellen intraoperativen Blutverlust von 400ml mit dem anderer Arbeitsgruppen, fällt bereits jetzt auf, dass unsere Ergebnisse denen anderer Arbeitsgruppen entsprechen. Von sechs Vergleichsarbeitsgruppen lagen zwei ebenfalls bei ca. 400ml intraoperativem Blutverlust (26)(50), die anderen variierten zwischen 185ml (64) und 482ml (51).

Türk et al. (64) konnten einen intraoperativen Blutverlust von 185 ml präsentieren. Das Kollektiv dieser Arbeitsgruppe war ähnlich groß wie unseres, allerdings konnte man

Unterschiede in der Verteilung der Tumorstadien beobachten. Die Stadien waren tendenziell etwas niedriger als in Münster. Wie schon oben diskutiert, darf man davon ausgehen, dass niedrigere Tumorstadien oft schonender zu operieren sind als fortgeschrittene Tumoren. Das könnte auch einen positiven Einfluss auf den intraoperativen Blutverlust haben.

Guillonneau et al. (29) dokumentierten einen Blutverlust von 290ml intraoperativ, allerdings war das Kollektiv mit 550 Patienten fünf Mal größer als unseres und es wurden nur die letzten 250 Patienten betrachtet. Die Ergebnisse der ersten 300 OPs wurden nicht angeführt, was einen Vergleich mit unseren Resultaten erschwert. Mutmaßlich entsprechen die Ergebnisse der ersten Operationen unseren Ergebnissen. Aber natürlich sind diese Vermutungen rein spekulativ, da die Arbeitsgruppe keinerlei Sub-Analysen zur Beantwortung dieser Fragestellung präsentiert.

Die Arbeitsgruppe von Rozet et al. (51) beobachtete bei ihren Patienten einen Blutverlust von 482ml und hatte damit einen höheren Blutverlust als wir. Auch war hier das Patientenkollektiv ca. 6mal größer als unseres.

Referenz	Patienten	Blutverlust (ml)
Münster	102	400
Türk et al. (64)	125	185
Eden et al. (20)	100	313
Guillonneau et al. (29)	550	290 (letzte 250 Patienten)
Roumequere et al. (50)	85	400
Rozet et al. (51)	600	482
Goeman et al. (26)	550	390

Tabelle 4-5: intraoperativer Blutverlust in ausgewählten Zentren

Insgesamt kann man also sagen, dass unsere Werte vergleichbar mit denen der anderen Arbeitsgruppen sind.

4.3.3. Andere perioperative Komplikationen

Wir dokumentierten bei jedem unserer Patienten die intraoperativ und postoperativ aufgetretenen Komplikationen. Zum jetzigen Zeitpunkt konnten wir schon einen Trend in Richtung niedrigerer Komplikationsraten mit zunehmender Erfahrung des Operateurs

erkennen, die Unterschiede zwischen den zuerst und den später operierten Patienten erreichten das Signifikanzniveau aufgrund unserer kleinen Fallzahlen allerdings noch nicht, so dass wir derzeit keine Lernkurve beschreiben können. Andere Arbeitsgruppen mit einem größeren Kollektiv konnten hingegen die Existenz einer Lernkurve belegen. Eden et al. (21) beschrieben nach ihren ersten 1000 Operationen auch bei den perioperativen Komplikationen eine Lernkurve. In ihrem Kollektiv nahmen die Komplikationen mit zunehmender Erfahrung ab und die Lernkurve stabilisierte sich nach 150-200 Operationen. Hier scheint der Lernprozess also relativ lang zu sein und wir werden sicherlich noch weitere Eingriffe durchführen müssen, um das Plateau zu erreichen.

Trotzdem möchte ich im Folgenden gerne unsere intraoperativen Komplikationen mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichen. Eine kurze Übersicht über die intraoperativen Komplikationen verschiedener Zentren bietet die folgende Tabelle:

Intraoperative Komplikationen				
Referenz	n =	Konversionen	Rektumläsionen	Weitere Komplikationen
Münster	102	Konversion 2x (1,9%)	Rektumläsion 2x (1,9%)	Eröffnung Harnblase 2x (1,9%) Verletzung großer Gefäße 1x (0,9%)
Hoznek et al. (34)	200	Konversion 0x	Rektumläsion 2x (1%)	
Türk et al. (64)	125	Konversion 0x	Rektumläsion 3x (2,4%)	A.iliaca ext.-Läsion 1x (0,8%) Dünndarmverletzung 1x (0,8%)
Eden et al. (20)	100	Konversion 1x (1%)	Rektumläsion 1x (1%)	Nervus Ulnaris Parese 1x (1%) Relaparatomie wegen Blutung 1x (1%), Relaparatomie wegen Peritonitis 1x (1%), Narbenhernie 1x (1%)
Guillonneau et al. (29)	500		Rektumläsion 8x (1,6%)	epigastr.Gefäßläsion 3x (0,6%) Ureterverletzung 3x (0,6%)
Goeman et al. (26)	550	Konversion 3x (0,5%)	Rektumläsion 3x (0,5%)	
Lein et al. (39)	952 (Früh-Komp lik.: 1000 Pat)	Konversion 0x	Rektumläsion 33x (3,3%)	Bluttransfusion 25x (2,2%), Darmverletzung 9x (0,9%), Blasenverletzung 4x (0,4%) Ureterverletzung 1x (0,1%)

Tabelle 4-6: intraoperative Komplikationen in ausgewählten Zentren

Wie man sieht, beobachteten alle Arbeitsgruppen bei einem gewissen Teil ihrer Patienten verschiedene intraoperative Komplikationen.

Wenn man die Rate der Konversionen zur offenen radikalen Prostatektomie betrachtet, fällt auf, dass wir mit 1,9% etwas häufiger konvertierten als andere Zentren. Häufig ist keine Konversion zur offenen radikalen Prostatektomie dokumentiert, bei zwei Zentren sind Raten von 0,5% (=3 Patienten bei Goeman et al. (26)) bzw. 1% (=1 Patient bei Eden et al. (20)) beschrieben. Die Konversionsraten der Zentren, die ähnliche Fallzahlen hatten wie wir, waren zum Teil deutlich niedriger als unsere. Hoznek et al. (34) und Türk et al. (64) konvertieren nach eigenen Angaben kein Mal zur offenen Methode. In Münster wurden Konversionen nur durchgeführt, wenn intraoperative Komplikationen auftraten oder Komplikationen bei weiterem laparoskopischen Vorgehen zu befürchten waren. Konkret konvertierten wir in den beiden Fällen aufgrund von unübersichtlicher Anatomie und daraus resultierendem hohem Blutverlust. Die beiden Patienten, bei denen der Operationssitus entsprechend unübersichtlich war, hatten eine ausgeprägte Adipositas permagna und bereits der laparoskopische Zugang gestaltete sich kompliziert. Dass die anderen Arbeitsgruppen niedrigere Konversionsraten hatten, kann eventuell an einer strengeren präoperativen Patientenselektion liegen. Ausgeprägte Fettleibigkeit stellte zwar eine relative Kontraindikation der EERPE dar, bei uns wurden aber neben den beschriebenen auch andere adipöse, tendenziell schwieriger zu operierende Patienten mit einer EERPE behandelt. Die beiden Patienten, bei denen der laparoskopische Zugangsweg nicht identifiziert werden konnte und demzufolge eine Konversion nötig wurde, rekonvaleszierten postoperativ ohne Verzögerung. Die adipösen Patienten, bei denen die laparoskopische Operation jedoch erfolgreich war, profitierten von diesem Zugangsweg. Dementsprechend führen wir auch weiterhin bei adipösen Patienten EERPEs durch.

Außerdem muss man sich vor Augen führen, dass die Konversionsrate mit 1,9% zwar doppelt so hoch war wie in den anderen Arbeitsgruppen. Betrachtet man nur die Anzahl der Konversionen, fällt jedoch auf, dass wir nur eine Konversion mehr durchführten als Eden et al. (20), bzw. sogar eine Konversion weniger durchführten als Goeman et al. (26). Hier haben also auch unsere geringen Fallzahlen einen Effekt auf die hohen Prozentzahlen.

Eine Komplikation, die sich bei allen Arbeitsgruppen relativ häufig finden ließ, war die Läsion des Rektums. Hier variierten die Zahlen zwischen 0,5-3,3%, je nach Arbeitsgruppe. Die Münsteraner Ergebnisse lagen mit 1,9% etwa in der Mitte.

Lein et al. (39) hatten, obwohl sie bereits 952 Patienten operierten, mit 3,3% fast doppelt so viele Verletzungen des Rektums dokumentiert wie wir. Hier könnten die individuellen anatomischen Gegebenheiten der Patienten eine wichtige Rolle spielen, denn auch bei sehr erfahrenen Arbeitsgruppen wie bei Lein et al. (39), können die Zahlen der Rektumläsionen relativ hoch liegen (Rektumläsionen bei Lein et al. (39) 3,3%). Es könnten auch Unterschiede im intraoperativen Vorgehen oder im Geschick des Operateurs vorliegen, diese sind allerdings nicht genau evaluierbar und von daher spekulativ.

Die nächste Komplikation, die in Münster dokumentiert wurde, die akzidentelle Eröffnung der Blase, wurde in dieser Form nur bei Lein et al. (39) in vier Fällen (0,4%) dokumentiert. Andere Zentren berichteten von Ureterenverletzungen, die jeweils einen Anteil <1% hatten.

Die Verletzung von großen Gefäßen wiederum war eine Komplikation, von der mehrere Zentren berichteten. Hier waren alle Angaben ebenfalls <1%, die Münsteraner Ergebnisse (0,9%) entsprachen auch hier denen der anderen Zentren.

Neben diesen von uns beobachteten intraoperativen Komplikationen wurden in anderen Zentren noch weitere Komplikationen beobachtet. Wie man der Tabelle entnehmen kann, waren postoperative Nervenpareesen und Dünndarmverletzungen aber ebenfalls im 1%-Bereich.

Insgesamt kann man hier sagen, dass die intraoperativen Komplikationen bei den ersten 102 EERPEs in Münster in der gleichen Größenordnung liegen wie die Ergebnisse, die man in der Literatur finden kann.

Nach der Diskussion der intraoperativen Komplikationen möchte ich mich den postoperativen Komplikationen zuwenden.

In der folgenden Tabelle findet sich eine Übersicht über die Komplikationen, die nach erfolgter Operation in verschiedenen Zentren beobachtet wurden.

Postoperative Komplikationen					
Referenz	n =	Lympho-zele	Harnverhalt	thrombembolisches Geschehen, Blutung, etc.	Weitere Komplikationen
Münster	102	Lymphozele 3x (2,9%)	Harnverhalt 3x (2,9%)	Apoplex 2x (1,9%), Lungenembolie (3 Monate postOP) 1x (0,9%), subkutanes Hämatom 1x (0,9%)	Urinom 1x (0,9%)
Hoznek et al. (34)	200			Transiente ischämische Attacke TIA 1x (0,5%)	Anastomoseninsuffizienz 4x (2%), Harnfistel 1x (0,5%), Lymphozele 4x (2%) Abszess 1x (0,5%), Phlebitis 1x (0,5%), Pneumopathien 2x (1%),
Türk et al. (64)	125			Thrombose/Emboli e 3x (2,4%)	Ureterstenose 1x (0,8%), Rektourethrale Fistel 1x (0,8%), Subileus 4x (3,2%), Anastomosen-Striktur 2x (1,6%)
Eden et al. (20)	100				Ileus 1x (1%), Blasenhalsstenose 2x (2%) Narbenhernie 1x (1%), Relaparatomie wegen Peritonitis 1x (1%)
Guillonneau et al. (29)	500				Peritonitis 3x (0,6%), Phlebitis 2x (0,4%)
Roumeguere et al. (50)	85		Harnverhalt 4x (11,8%)		Transientes akutes Nierenversagen 1x (1,2%), Urethral-Stenose mit Harnröhrenschlitzung 1x (1,2%) Harnwegsinfekt 2x (2,3%), Phlebitis 1x (1,2%)
Goeman et al. (26)	550	Lymphozele 3x (0,5%)	Harnverhalt 32x (5,8%)	Postop. Blutung 12x (2,2%)	Sepsis 1x (0,2%), Akute Hydronephrose 1x (0,2%), Herzstillstand 1x (0,2%), Harnwegsinfekt 4x (0,7%), Becken-Abszess 1x (0,2%), Blasenhals-Kontraktur 2x (0,36%), Ileus 2x (0,36%)
Lein et al. (39)	952			Thrombose/Emboli e 8x (0,8%)	Ileus/Subileus 25x (2,5%), Neurologische Läsionen 18x (1,8%) Nierenversagen 3x (0,3%), Fieber 2x (0,2%), Pneumonie 2x (0,2%), Kompartment-Syndrom 1x (0,1%)

Tabelle 4-7: postoperative Komplikationen in ausgewählten Zentren

Auch die von den verschiedenen Zentren dokumentierten postoperativen Komplikationen waren sehr heterogen.

Eine bei uns mit 2,9% vergleichsweise oft gesehene Komplikation, die Lymphozele, wurde von anderen Zentren kaum beschrieben. Lediglich Goeman et al. (26) beobachteten bei ebenfalls drei Patienten Lymphozelen, das entsprach aufgrund des großen Kollektivs 0,5% aller Patienten.

Ebenfalls oft bei uns beobachtet wurde der Harnverhalt nach OP in 2,9% der Fälle. Bei vielen Arbeitsgruppen wurde auch diese Komplikation nicht dokumentiert. Nur bei Goeman et al. (26) und Roumeguere et al. (50) wurde der Harnverhalt als postoperative Komplikation beschrieben. Im Vergleich zu 5,8% bzw. 11,8% war diese Komplikation bei uns (Münster=2,9% Harnverhalt) jedoch deutlich seltener.

Das subkutane Hämatom und das Urinom (jeweils 0,9% in Münster) tauchten ebenfalls in der Literatur nicht auf. Bei diesen Komplikationen handelt es sich um normale Risiken, die bei allen operativen Eingriffen zu erwarten sind, insofern wurden diese Komplikationen von anderen Arbeitsgruppen wahrscheinlich nicht dokumentiert.

Eine schwerwiegende postoperative Komplikation, der Apoplex, der in Münster zwei Mal beobachtet wurde, einmal bei einem 68-jährigen und einmal bei einem 78-jährigen Patienten, wurde in der Literatur selten beschrieben. Bei Hoznek et al. (34) wurde eine TIA beschrieben. Somit war die Apoplex-Rate in Münster deutlich höher als in den anderen Arbeitsgruppen. Da diese Komplikation bei über 100 Operationen nur zwei Mal dokumentiert wurde, kann man aber noch nicht von einer operations-assoziierten Häufung sprechen. Es ist nicht evaluierbar, ob diese beiden Patienten auch ohne das endoskopische Therapieverfahren einen Schlaganfall erlitten hätten und wir nur einen zufälligen zeitlichen Zusammenhang registrierten.

In diesem Zusammenhang kann man über mögliche Unterschiede in der perioperativen Antikoagulation bei Risikopatienten in unserem Kollektiv im Vergleich zu den Kollektiven spekulieren. Man könnte auch das höhere Alter der beiden Patienten (68 und 78 Jahre) und die operative Indikation hinterfragen. Hohes Alter ist einer der Risikofaktoren für den Apoplex (38) und hatte wahrscheinlich einen gewissen Einfluss. Das sind allerdings nur Theorien und man muss Symptome, die für embolische Insulte sprechen könnten, in Zukunft besonders genau evaluieren. Hierbei spielt neben dem ärztlichen auch das pflegerische Personal eine wichtige Rolle und bei Symptomen wie

Halbseiten-Symptomatik, Sprachproblemen, Orientierungsstörungen etc. wird, auch wenn die Symptome nicht vollständig ausgebildet sind, umgehend ein neurologisches Konsil und entsprechende Akut-Diagnostik veranlasst.

Neben diesen in Münster beobachteten Komplikationen wurden in den anderen Zentren einige andere unerwünschte Folgen der Operation dokumentiert, die in Münster zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beobachtet wurden.

Anastomoseninsuffizienzen wurden in bis zu 2% der Fälle beschrieben (Hoznek et al. (34)) und ein totales Nierenversagen in bis zu 1,2% der Fälle bei z.B. Roumeguere et al. (50).

Abschließend kann man auch hier sagen, dass die Münsteraner Ergebnisse in Zahl und Art der Komplikationen, bis auf die scheinbar erhöhte Anzahl an thromboembolischen Ereignissen, durchaus in der Größenordnung liegen wie die der anderen Zentren.

4.4. Zusammenfassung

Ich habe nun die ersten 102 EERPEs, die in Münster durch Prof. Dr. med. C. Wülfing und sein Team durchgeführt wurden, beschrieben, unsere Ergebnisse vorgestellt und mit anderen Arbeitsgruppen verglichen.

Im Nachhinein stellt sich natürlich die Frage, wie man die Studie und die Ergebnisse der Operationen hätte verbessern können.

Zunächst sei das Studiendesign angesprochen. Ein potentieller Schwachpunkt ist hier der postoperative Versand der Fragebögen an die Patienten. Dieser fand an mehreren Terminen für mehrere Patienten gleichzeitig statt und nicht individuell für jeden Patienten an einem vorher fest definierten prä- oder postoperativen Tag. Das heißt, dass der zeitliche Abstand zwischen Operationszeitpunkt und Erhalt des Fragebogens nicht bei allen Patienten gleich war. Bei einigen wenigen Patienten lag die Operation sogar schon mehrere Monate zurück. Es könnte sein, dass einige Patienten sich an ihr postoperatives Kontinenzverhalten nicht mehr genau erinnerten und unbewusst falsche Angaben machten. Um diesen systematischen Fehler in Zukunft zu vermeiden, haben

wir mittlerweile etabliert, dass die Verteilung der Fragebögen noch während des stationären Aufenthalts der Patienten stattfindet.

Wie man in den einzelnen Kapiteln stellenweise feststellen konnte, waren die in der Studie verwendeten Daten nicht zu 100% vollständig. So waren beim präoperativen PSA-Wert von 102 möglichen nur 99 Werte verfügbar, das Prostatagewicht war in 12 Fällen nicht im Pathologie-Bericht dokumentiert, konnte aber aus dem OP-Bericht übernommen werden. Des Weiteren fehlte bei 14 Patienten die Angabe zum intraoperativen Blutverlust. Insgesamt kann man aber festhalten, dass die meisten Werte vollständig evaluiert werden konnten und nur wenige Parameter lückenhaft waren.

Auch bei den Fragebögen selbst hatten wir keinen vollständigen Rücklauf. 83% der Patienten antworteten uns und schickten die ausgefüllten Fragebögen zurück. Bei 17% Nicht-Teilnehmern bestand auch hier die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse.

Theoretisch wäre es denkbar, dass vermehrt Patienten antworteten, die eine gute postoperative Kontinenz hatten. Es wäre aber auch denkbar, dass vermehrt Patienten antworteten, die eher eine schlechte postoperative Kontinenz hatten.

Wenn nur Patienten antworteten, die mit der Operation und dem Ergebnis zufrieden waren und Patienten, die eher unzufrieden waren, nicht an der Studie teilnahmen, würde das ein Bias in Richtung besserer Kontinenzergebnisse bedeuten. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass vermehrt die Patienten antworteten, die unzufrieden waren, dann bestünde ein Bias in Richtung schlechterer Kontinenz. Von diesen Patienten könnte der Fragebogen eventuell als eine Möglichkeit der konstruktiven Kritik oder der Kontaktaufnahme gesehen worden sein. Tatsächlich wurde der Fragebogen zwei Mal als Anlass zur Rückfrage genommen und entsprechend der Wunsch einer Nachuntersuchung und Inkontinenzbehandlung geäußert. Obwohl es also so aussehen könnte, dass hier ein Bias in Richtung schlechterer Ergebnisse vorlag, kann man diese Aussage nicht genau überprüfen und es steht sicherlich zur Diskussion, ob überhaupt ein Bias vorliegt.

Wenn man sich die Rücklaufquoten anderer Studiengruppen anschaut, stellt man fest, dass auch in diesem Punkt große Unterschiede vorlagen. Goeman et al. (26) erhielten nach eigenen Angaben von allen Patienten eine Antwort, Lein et al. (39) verzeichneten einen Rücklauf von 95%. Im Kollektiv von Stolzenburg et al. (60) wurden von 96% der Patienten die Fragebögen zurückgesendet. Guillonneau et al. (29) hatten von 62% ihrer

Patienten Angaben nach sechs Monaten vorliegen und Hoznek et al. (34) verzeichneten eine Rücklaufquote von 52%.

Bei 83% Rückläuferquote ist die Rate der antwortenden Patienten in unserem Kollektiv vergleichsweise hoch und die oben diskutierte Verzerrung kann damit, falls überhaupt vorhanden, nur sehr klein sein.

Als nächstes stellt sich die Frage, ob eine Verbesserung der Operationsergebnisse selbst möglich gewesen wäre. Der Operateur, Prof. Dr. med. C. Wülfing, hat die EERPE an der Universitätsklinik Münster etabliert und ihm standen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die Technik zu erlernen. Er hospitierte bei Prof. Dr. med. J.U. Stolzenburg in Leipzig und bei Dr. med. J. Westphal in Krefeld-Uerdingen und erlernte dort die praktischen Fähigkeiten der EERPE. Des Weiteren assistierte Dr. med. J. Westphal Prof. Dr. med. C. Wülfing bei den ersten drei EERPEs am Universitätsklinikum Münster.

Es hätte auch andere Möglichkeiten gegeben, sich mit dem Operationsverfahren vertraut zu machen und es gibt verschiedene Einflussmöglichkeiten auf die daraus resultierenden Operationsergebnisse. Blana et al. (8) untersuchten in ihrem Kollektiv, welchen Einfluss frühere Erfahrungen mit laparoskopischen Operationen auf die Ergebnisse der Operation haben. Sie beobachteten zwei Operateure, die unterschiedlich lange Erfahrungen (7 vs. 2 Jahre) mit laparoskopischen Operationen hatten. Die Ergebnisse beider Operateure glichen sich in vielen Punkten, der einzige signifikante Unterschied war bei der Operationszeit zu finden, hier konnte der erfahrene Operateur kürzere Operationszeiten vorweisen. Funktionelle und onkologische Ergebnisse hingegen unterschieden sich nicht signifikant.

Frede et al. (23) untersuchten in einem Kollektiv von 1000 Patienten den Einfluss verschiedener Trainingsmodule auf die Operationsergebnisse. Die erste Generation der Operateure hatte in dieser Publikation bereits 600 Patienten operiert, die zweite 150 Patienten; beide Gruppen beherrschten auch die offene radikale Prostatektomie. Die dritte Generation operierte 150 Patienten und beherrschte nur den laparoskopischen Zugangsweg. Die vierte Gruppe wurde in einem speziellen Trainingsprogramm auf die Operationen vorbereitet und beherrschte ebenfalls nur den laparoskopischen Zugangsweg. Auch hier zeigte sich zwischen den Gruppen, die alle verschiedene Voraussetzungen und verschiedene Herangehensweisen an das OP-Verfahren hatten,

nur ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Operationszeit. Bei den onkologischen oder funktionellen Ergebnissen der OP waren keine signifikanten Unterschiede zu entdecken.

Es scheint also wichtig zu sein, dass man die Technik der LRP von erfahrenen Laparoskopikern erlernt und sich eine fundierte Kenntnis der Anatomie, Operation etc. aneignet. Wie das Trainingsprogramm selbst gestaltet ist und ob man schon lange Erfahrungen mit der Laparoskopie hat, spiegelt sich im Endeffekt nur in den anfangs eventuell höheren Operationszeiten wieder. Die für den Patienten wichtigen Parameter sind, wenn der Operateur entsprechendes Geschick und Motivation mitbringt, tendenziell eher nicht vom Trainingsmodus beeinflussbar und zum jetzigen Zeitpunkt existiert noch kein Standardprogramm zur Ausbildung neuer Operateure in der LRP, das signifikante Vorteile für die Operationsergebnisse vorweisen könnte.

Abschließend kann man feststellen, dass die Ergebnisse mit zunehmender Zahl durchgeführter Operationen stetig besser werden. Bei vielen wichtigen Punkten der Operation unterschieden sich unsere Ergebnisse nicht wesentlich von denen der anderen Arbeitsgruppen und auch bei einem sehr wichtigen Parameter, der postoperativen Kontinenz, waren die Ergebnisse unserer letzten Operationen bereits mit denen der besten Arbeitsgruppen vergleichbar, obwohl man hier die noch sehr kleinen Fallzahlen bedenken muss.

Zudem habe ich oben bereits festgestellt, dass sich unser Patientenkollektiv in einigen Punkten stark von denen der anderen Zentren unterschied. So wurden bei uns in Münster viele fortgeschrittene Tumoren operiert. Unser Team operierte vergleichsweise viele pT3-Tumoren und auch pT4-Tumoren und nahm die damit verbundenen, wahrscheinlich oftmals höher liegenden R1-Raten in Kauf.

Ein weiterer Parameter, der beim onkologischen Ergebnis unserer Operationen eine Rolle spielt, ist das PSA-Rezidiv. Auf den ersten Blick lagen unsere Ergebnisse genau im Bereich der anderen Zentren. Allerdings zeigte sich, dass in einigen Arbeitsgruppen die Nachbeobachtungszeit deutlich kürzer war als in unserer Studie. Auch hier konnten wir also trotz relativ kleinem Patientenkollektiv gute Ergebnisse erzielen.

Das funktionelle Ergebnis unserer Operationen evaluierten wir mit Hilfe der Fragen zur Kontinenz und zum Vorlagenbedarf unserer Patienten. Hier zeigte sich, dass viele

unserer Patienten kontinent waren, aufgrund ihres Sicherheitsbedarfs in verschiedenen beschriebenen Situationen aber eine Vorlage einlegten und damit laut einer oft verwendeten Definition von Kontinenz, nämlich einem Bedarf von 0 Vorlagen, definitionsgemäß als inkontinent zu bezeichnen wären. Verwendet man tatsächlich 0 Vorlagen als Kriterium für vollständige Kontinenz, waren in unserem Kollektiv fast doppelt so viele Patienten inkontinent wie der Durchschnitt der anderen Patientenkollektive. Wie oben bereits diskutiert ist die Definition von 0-1 Vorlagen für das Vorliegen einer Kontinenz deutlich besser für unser Münsteraner Kollektiv geeignet. Nach dieser Definition waren unsere Ergebnisse mit 67% Kontinenz besser.

Man muss sich zudem erneut vor Augen halten, dass wir keine Information besaßen, wie die Kontinenz der Patienten vor Operation war. Das ist interessant, denn die Inkontinenz spielt bei älteren Patienten eine größere Rolle als bei jüngeren. In Amerika beispielsweise leiden 17% der über 60-jährigen an Inkontinenz (62) und man muss, rein statistisch gesehen, davon ausgehen, dass die Inkontinenzrate in unserem Kollektiv, dessen Patienten die ältesten waren (median 65 Jahre), auch ohne Operation erhöht gewesen wäre.

Betrachtet man nur die zuletzt operierten Patienten, konnte man feststellen, dass die Ergebnisse mit 90,9% Kontinenz (0-1VL=kontinent) bereits sehr gut waren und über dem Durchschnitt lagen. Mit einer Inkontinenzrate von <10% sind sogar deutlich weniger Patienten inkontinent als zu erwarten wäre (17% der über 60-jährigen laut Stothers et al.(62)). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Patienten für das Thema Inkontinenz sensibel sind und beispielsweise von den postoperativ durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen und den erlernten Techniken zur Verbesserung der Kontinenz profitiert haben.

Des Weiteren fragten wir die Patienten nach der Zufriedenheit mit ihrem Kontinenzverhalten. Im Median waren die Patienten „überwiegend zufrieden“. Aber ein großer Teil war auch „zufrieden“ (27%), bzw. war „ausgezeichnet“ zufrieden (10%). Dass $\frac{3}{4}$ der Patienten bei dieser Frage die positiven Antwortmöglichkeiten wählten, zeigt auch noch einmal deutlich die hohe Akzeptanz der Operation und der Ergebnisse durch die Patienten.

Hier werden wir in Zukunft anknüpfen und noch weiter versuchen, die Ergebnisse der Operation zu verbessern. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass wir auf einem guten

Weg sind und speziell bei den Kontinenzergebnissen hoffen wir, den sehr positiven Trend fortsetzen zu können.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Allaf ME, Carter HB (2004) Update on watchful waiting for prostate cancer. *Curr.Opin.Urol.* 14(3): 171-175
- (2) Altwein JE, Luboldt HA (1999) Results of a screening program in Germany for early detection of early prostate cancer. *Prostate Cancer.Prostatic Dis.* 2(S2): S15-S18
- (3) Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC (2003) Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology* 62(2): 292-297
- (4) Anemüller W, Delling G, Helpap B (1997) Prostatakarzinom. In: W. Remmele (Hrsg.) *Pathologie.* Springer, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. S.86-93
- (5) Artibani W, Grosso G, Novara G, Pecoraro G, Sidoti O, Sarti A, et al. (2003) Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur.Urol.* 44(4): 401-406
- (6) Beasley M, Williams SG, Pickles T, BCCA Prostate Outcomes Unit (2008) Expanded risk groups help determine which prostate radiotherapy sub-group may benefit from adjuvant androgen deprivation therapy. *Radiat.Oncol.* 3: 8
- (7) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH (1992) The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J.Urol.* 147(3 Pt 2): 817-821
- (8) Blana A, Straub M, Wild PJ, Lunz JC, Bach T, Wieland WF, et al. (2007) Approach to endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): the impact of previous laparoscopic experience on the learning curve. *BMC Urol.* 7: 11
- (9) Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. (2004) Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int.J.Clin.Pract.* 58(4): 382-390
- (10) Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P (2003) Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int.J.Cancer* 107(5): 797-803
- (11) Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS (1999) Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J.Urol.* 162(2): 433-438

- (12) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. (1998) Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 279(19): 1542-1547
- (13) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. (1994) Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J.Urol.* 151(5): 1283-1290
- (14) Clark PE, Levin HS, Kupelian PA, Reddy C, Zippe CD, Klein EA (2001) Intermediate-Term Outcome with Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: The Cleveland Clinic Experience. *Prostate Journal* 3(2): 118-125
- (15) Deger S, Bohmer D, Roigas J, Turk I, Budach V, Loening SA (2001) Brachytherapy of local prostatic carcinoma. *Urologe A.* 40(3): 181-184
- (16) Dicker AP, Lin CC, Leeper DB, Waterman FM (2000) Isotope selection for permanent prostate implants? An evaluation of 103Pd versus 125I based on radiobiological effectiveness and dosimetry. *Semin.Urol.Oncol.* 18(2): 152-159
- (17) Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PM, Robinson JW, et al. (2002) Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. *Urology* 60(4): 645-649
- (18) Dorr VJ, Williamson SK, Stephens RL (1993) An evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. *Arch.Intern.Med.* 153(22): 2529-2537
- (19) Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR (2002) Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU Int.* 89(1): 33-39
- (20) Eden CG, Cahill D, Vass JA, Adams TH, Dauleh MI (2002) Laparoscopic radical prostatectomy: the initial UK series. *BJU Int.* 90(9): 876-882
- (21) Eden CG, Neill MG, Louie-Johnsun MW (2008) The first 1000 cases of laparoscopic radical prostatectomy in the UK: evidence of multiple 'learning curves'. *BJU Int.* 103(9): 1224-1230
- (22) Epstein JI, Allsbrook WC, Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 29(9): 1228-1242
- (23) Frede T, Erdogru T, Zukosky D, Gulkesen H, Teber D, Rassweiler J (2005) Comparison of training modalities for performing laparoscopic radical prostatectomy: experience with 1,000 patients. *J.Urol.* 174(2): 673-8; discussion 678

- (24) Fry WJ, Mosberg WH,Jr, Barnard JW, Fry FJ (1954) Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J.Neurosurg.* 11(5): 471-478
- (25) Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ (1994) Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 86(4): 281-286
- (26) Goeman L, Salomon L, La De Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, et al. (2006) Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to a prospective evaluation of 550 patients. *World J.Urol.* 24(3): 281-288
- (27) Graefen M, Huland H (2004) Technique of nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urologe A.* 43(2): 156-159
- (28) Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F, Vallancien G (1998) Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions. *Presse Med.* 27(31): 1570-1574
- (29) Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G (2002) Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures. *Crit.Rev.Oncol.Hematol.* 43(2): 123-133
- (30) Han M, Partin AW, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC (2001) Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J.Urol.* 166(2): 416-419
- (31) Hautmann R, Huland H (2006) Prostatakarzinom. In: R. Hautmann und H. Huland (Hrsg.) *Urologie.* Springer, Berlin Heidelberg, 3. Aufl. S.229-241
- (32) Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V (2007) Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, Arnhem
- (33) Hofstetter A, Zaak D (2004) Therapie des Prostatakarzinoms. In: A. Hofstetter (Hrsg.) *Prostatakarzinom. Fortschritte in Diagnostik und Therapie.* Urban&Vogel, München, S.51-72
- (34) Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, Antiphon P, Saint F, Cicco A, et al. (2001) Laparoscopic radical prostatectomy. The Creteil experience. *Eur.Urol.* 40(1): 38-45
- (35) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. (2004) Cancer statistics, 2004. *CA Cancer.J.Clin.* 54(1): 8-29
- (36) Klein EA (2008) Early stage prostate cancer: Predicting the pathologic extent of disease. 2008 UpToDate

- (37) Klein EA. (2008) Radical prostatectomy for localized prostate cancer. 2008 UpToDate
- (38) Lange C, Ziese T (2006) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit in Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin,
- (39) Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, et al. (2006) Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies-experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte. Eur.Urol. 50(6): 1278-82; discussion 1283-4
- (40) Luboldt HJ, Husing J, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Fornara P, et al. (2000) Early detection of prostatic carcinoma in urologic practice with digital rectal examination and prostate-specific antigen. Early Detection Project Group. Urologe A. 39(4): 330-333
- (41) Lu-Yao GL, Greenberg ER (1994) Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA. Lancet 343(8892): 251-254
- (42) Millin T (2002) Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases. 1945. J.Urol. 167(2 Pt 2): 976-9; discussion 980
- (43) Neill MG, Chabert CC, Merrilees DA, Eden CG (2009) The impact of training on service provision in laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 103(9): 1231-4; discussion 1234-5
- (44) Niederstad C (2007) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Harninkontinenz. Robert Koch-Institut, Berlin,
- (45) Rassweiler J, Schulze M, Teber D, Seemann O, Frede T (2004) Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes. Curr.Opin.Urol. 14(2): 75-82
- (46) Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbe J, Hofmockel G, et al. (2006) Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. Eur.Urol. 49(1): 113-119
- (47) Ries L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, Clegg L (2004) SEER Cancer Statistics Review 1975-2001. National Cancer Institute, USA
- (48) Rogers CG, Su LM, Link RE, Sullivan W, Wagner A, Pavlovich CP (2006) Age stratified functional outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. J.Urol. 176(6 Pt 1): 2448-2452
- (49) Rohde V, Wasem J, Katalinic A (2007) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Prostataerkrankungen. Robert Koch-Institut, Berlin

- (50) Roumeguere T, Bollens R, Vanden Bossche M, Rochet D, Bialek D, Hoffman P, et al. (2003) Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J.Urol.* 20(6): 360-366
- (51) Rozet F, Harmon J, Cathelineau X, Barret E, Vallancien G (2006) Robot-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy. *World J.Urol.* 24(2): 171-179
- (52) Salomon L, Sebe P, De la Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, et al. (2004) Open versus laparoscopic radical prostatectomy: part I. *BJU Int.* 94(2): 238-243
- (53) Scardino PT (2000) The Gordon Wilson Lecture. Natural history and treatment of early stage prostate cancer. *Trans.Am.Clin.Climatol.Assoc.* 111: 201-241
- (54) Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR (1997) Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 50(6): 854-857
- (55) Siesling S, van Dijck JA, Visser O, Coebergh JW, Working Group of The Netherlands Cancer Registry (2003) Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998. *Eur.J.Cancer* 39(17): 2521-2530
- (56) Sökeland J, Rübben H (2008) Harninkontinenz beim Erwachsenen. In: J. Sökeland und H. Rübben (Hrsg.) *Taschenlehrbuch Urologie*. Thieme, Stuttgart, 14. Aufl. S.101-102
- (57) Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E (1987) Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N.Engl.J.Med.* 317(15): 909-916
- (58) Statistisches Bundesamt (2007) Sterbefälle männlich 2006 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. <http://www.destatis.de>
- (59) Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ,Jr, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA (2004) Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J.Urol.* 172(6 Pt 1): 2239-2243
- (60) Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Truss MC, Burchardt M, Herrmann TR, et al. (2007) Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the University of Leipzig experience of 1,300 cases. *World J.Urol.* 25(1): 45-51
- (61) Stolzenburg JU, Truss MC, Rabenalt R, Do M, Pfeiffer H, Bekos A, et al. (2004) Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. Results after 300 procedures. *Urologe A.* 43(6): 698-707
- (62) Stothers L, Thom D, Calhoun E (2005) Urologic diseases in America project: urinary incontinence in males--demographics and economic burden. *J.Urol.* 173(4): 1302-1308

- (63) Stuschke M, Budach V, Böhmer D (2004) Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Dtsch Arztebl 101 A(40): 2690-2694
- (64) Turk I, Deger S, Winkelmann B, Schonberger B, Loening SA (2001) Laparoscopic radical prostatectomy. Technical aspects and experience with 125 cases. Eur.Urol. 40(1): 46-52; discussion 53
- (65) Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, Tuerk I, Koenig P, Martinez-Pineiro L, et al. (2009) The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 10(5): 475-480
- (66) Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H (2005) Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int. 95(6): 751-756
- (67) Wei JT, Montie JE (2000) Comparison of patients' and physicians' rating of urinary incontinence following radical prostatectomy. Semin.Urol.Oncol. 18(1): 76-80
- (68) Wirth MP, Hakenberg OW (1999) Brachytherapy for prostate cancer. Urol.Int. 63(2): 87-91
- (69) Ximing J Yang (2008) Interpretation of prostate biopsy. 2008 UpToDate
- (70) Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al. (1992) Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J.Urol. 147(3 Pt 2): 810-814
- (71) Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ,Jr, Miller DW, Adams JA, et al. (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 294(10): 1233-1239

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Altersspezifische Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms (49).	2
Abbildung 1-2: Verlauf der altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms von 1970-2001 (49).....	3
Abbildung 1-3: schematische Darstellung der Gleason Grade (22).....	7
Abbildung 1-4: Schema der Prostatektomie (31).....	11
Abbildung 2-1: präoperativer PSA-Wert in ng/ml, Histogramm.....	16
Abbildung 2-2: pathologischer Gleason-Score	17
Abbildung 2-3: Grading nach Helpap - Stadienverteilung in unserem Kollektiv	18
Abbildung 2-4: Schema der Präparation des Präperitonealraumes (60).....	19
Abbildung 2-5: Position der Trokare (60)	20
Abbildung 2-6: „Prostatalandkarte“ UKM, schwarze Areale zeigen Tumorwachstum an	22
Abbildung 2-7: Fragebogen drei Monate nach Entfernung des Katheters.....	24
Abbildung 2-8: Zufriedenheit des Patienten mit der aktuellen Kontinenz.....	24
Abbildung 2-9: Fragen zur Potenz der Patienten	25
Abbildung 2-10: Fragen zum aktuellen postoperativen PSA-Wert.....	25
Abbildung 3-1: Histogramm - PSA-Wert postoperativ in ng/ml	28
Abbildung 3-2: Verteilung des Prostatavolumens in ml	30
Abbildung 3-3: prozentuale Verteilung der pT-Stadien im Patientenkollektiv.....	31
Abbildung 3-4: medianer Vorlagenbedarf tagsüber; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ	33
Abbildung 3-5: Vorlagenbedarf nachts von Tag 3 bis Monat 18 postoperativ; Median, Mittel, Minimum und Maximum.....	34
Abbildung 3-6: Prozent inkontinenter Patienten in verschiedenen alltäglichen Situationen 3 Tage bis 18 Monate postoperativ	35
Abbildung 3-7: Inkontinenz im Patientenkollektiv nach Ingelman-Sundberg.....	37
Abbildung 3-8: Entwicklung der Kontinenz 3 Tage bis 12 Monate postoperativ (Kontinenz = 0 VL täglich)	40
Abbildung 3-9: Entwicklung der Kontinenz 3 Tage bis 12 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1 VL täglich)	42
Abbildung 3-10: Zufriedenheit der Patienten mit dem Kontinenzverhalten von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“	43
Abbildung 3-11: Häufigkeit postoperativer Erektionen in Prozent.....	44
Abbildung 3-12: Histogramm – OP-Zeit in Minuten	45
Abbildung 3-13: Histogramm – intraoperativer Blutverlust in ml.....	46
Abbildung 3-14: OP-Zeit nach Fallnummer, chronologisch geordnet.....	48
Abbildung 3-15: intraoperativer Blutverlust in ml nach OP-Datum sortiert.....	49
Abbildung 3-16: Vorlagenbedarf Gruppe 1-3; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ	51
Abbildung 3-17: Anstieg der Kontinenz in Gruppe 1-3 , Kontinenz= 0-1VL täglich ..	56

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Prostatakarzinom - UICC-Klassifikation des TNM-Systems.....	6
Tabelle 1-2: Grading des Prostatakarzinoms nach Helpap {{83 Anemüller, W. 1997}} ..	8
Tabelle 2-1: Patientenalter bei OP	15
Tabelle 3-1: postoperativ gemessener PSA-Wert in ng/ml.....	29
Tabelle 3-2: pathologischer T-Status in Bezug zum pathologischen R-Status.....	30
Tabelle 3-3: Vorlagenbedarf tagsüber von Tag 3 bis Monat 18 postoperativ; Median, Mittel, Minimum und Maximum.....	33
Tabelle 3-4: Anzahl und Prozent inkontinenter Patienten in verschiedenen alltäglichen Situationen; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ	35
Tabelle 3-5: Inkontinenz nach Ingelman-Sundberg, Mittel und Median; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ	36
Tabelle 3-6: Inkontinenz nach Ingelman-Sundberg, genaue Angaben der Kontinenz- Grade in Prozent; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ	37
Tabelle 3-7: Kontinenz 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0VL täglich)	39
Tabelle 3-8: Kontinenz 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1VL täglich)	41
Tabelle 3-9: Intraoperative Komplikationen.....	47
Tabelle 3-10: postoperative Komplikationen	47
Tabelle 3-11: medianer Vorlagenbedarf in Gruppe 1-3; 3 Tage bis 18 Monate postoperativ	50
Tabelle 3-12: Kontinenz in Gruppe 1 (OP 1-30); 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0VL)	53
Tabelle 3-13: Kontinenz in Gruppe 2 (OP 31-60), 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0VL)	53
Tabelle 3-14: Kontinenz in Gruppe 3 (OP 61-102) 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0VL)	54
Tabelle 3-15: Kontinenz in Gruppe 1 (OP 1-3) 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1VL).....	54
Tabelle 3-16: Kontinenz in Gruppe 2 (OP 31-60) 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1VL).....	55
Tabelle 3-17: Kontinenz in Gruppe 3 (OP 61-102) 3 Tage bis 18 Monate postoperativ (Kontinenz = 0-1VL).....	55
Tabelle 3-18: statistischer Vergleich der drei Gruppe; drei, sechs und 12 Monate postoperativ; Kontinenz = 0VL	57
Tabelle 3-19: statistischer Vergleich der drei Gruppe; drei, sechs und 12 Monate postoperativ; Kontinenz = 0-1VL.....	58
Tabelle 4-1: PSA-Rezidiv-Raten in ausgewählten Zentren	60
Tabelle 4-2: R1-Status und T-Stadien in ausgewählten Zentren	66
Tabelle 4-3: Übersicht über die postoperative Kontinenz in ausgewählten Zentren	77
Tabelle 4-4: OP-Zeiten in ausgewählten Zentren	85
Tabelle 4-5: intraoperativer Blutverlust in ausgewählten Zentren	87
Tabelle 4-6: intraoperative Komplikationen in ausgewählten Zentren.....	88
Tabelle 4-7: postoperative Komplikationen in ausgewählten Zentren	91

8. Danksagung

Ich bedanke mich bei

Herrn Prof. Dr. med. Chr. Wülfing für die Idee zu dieser Dissertation, die gute Einführung in das Thema und die vielfältigen Hilfen und Tipps die mir die Arbeit sehr erleichterten.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. E. Herrmann für die wirklich beispielhafte Betreuung meiner Arbeit. Alle Fragen wurden umgehend beantwortet, oftmals sogar binnen weniger Minuten per E-Mail. Auch für die schnellen und gründlichen Korrekturen, die viele konstruktive Kritik und die guten Gespräche vielen Dank!

Herrn Dr. Dipl.-Stat. J. Gerß für die Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten und für die Kontrolle meiner Berechnungen.

allen Mitarbeitern der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Münster, besonders auch bei Tanja Weber für die vielfältigen Hilfen.

meinem Vater Bernd Lorenz für das stundenlange Korrekturlesen und die vielen konstruktiven Gespräche.

meiner ganzen Familie, die mich immer unterstützte und geschlossen hinter mir stand. Mama, Martin, Ansgar, Johannes und Andreas, vielen Dank, dass ihr mir so oft unter die Arme gegriffen habt, damit ich Zeit zum Schreiben hatte.

den **vielen**, die ich hier nicht aufgeführt habe. Vielen Dank für die kleinen und großen Hilfestellungen.

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Die Evaluierung funktioneller und onkologischer Ergebnisse der ersten 100
endoskopischen extraperitonealen radikalen Prostatektomien am Universitätsklinikum
Münster

in der

Klinik und Poliklinik für Urologie
des Universitätsklinikums Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle -

unter Anleitung von Priv.-Doz. Dr. med. E. Herrmann

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Anschrift: Norbert Lorenz
Neudörpenerstr. 16
26892 Dörpen

Ort, Datum

Unterschrift
