

**Aus der Klinik- und Poliklinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Der Einfluss der begleitenden Periduralanästhesie auf den
Blutverlust während der radikalen retropubischen
Prostatektomie**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Senta Zepp
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. St. Weikert

2. Priv.-Doz. Dr. med. F. Christoph

3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Schulte-Baukloh

Datum der Promotion: 18.11.2011

Abkürzungsverzeichnis

AHB	Anschlussheilbehandlung
ANOVA	Analysis of Variance
AS	Active Surveillance
ASA	American Society of Anesthesiology
ATBC	Alpha-Tocopherol, Beta Carotene
BMI	Body Mass Index
CCS	Charlson Comorbidity Score
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cT	Klinisches Tumorstadium
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	Digital rektale Untersuchung
DRU cT	Klinisches Tumorstadium aufgrund der digital rektalen Untersuchung
EKG	Elektrokardiogramm
FFP	Fresh Frozen Plasma
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HWI	Harnwegsinfekt
IGel	Individuelle Gesundheitsleistung
IIEF-5	International Index of Erectile Function
LAE	Lungenarterienembolie
LRP	Laparoskopische radikale Prostatektomie
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
PCA	Prostatakarzinom
PCEA	Patientenkontrollierte epidurale Analgesie
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie

PRR	Prostatovesikulektomie über den perinealen Zugangsweg
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
pT	pathologisches Tumorstadium
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RPE	radikale Prostatektomie
RPX	radikale retropubische Prostatektomie
RR	Riva-Rocci (nach Riva.-Rocci gemessener Blutdruck)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall der Prostata
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

Inhalt

1	Einleitung.....	7
1.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms.....	7
1.2	Risikofaktoren.....	7
1.2.1	Alter	7
1.2.2	Familienanamnese und ethnographische Faktoren	8
1.2.3	Ernährung/Lebensstil	8
1.2.4	Hormonelle Faktoren	9
1.3	Pathogenese des Prostatakarzinoms.....	10
1.4	Diagnostik.....	10
1.4.1	Trends und Problematik des diagnostischen Vorgehens.....	10
1.4.2	PSA und seine Bestimmung	11
1.4.3	Digital rektale Untersuchung (DRU) und transrektaler Ultraschall (TRUS)	11
1.4.4	Stanzbiopsie	12
1.5	Grading.....	13
1.6	Staging	13
1.7	Risikoabschätzung und Prognose des Prostatakarzinoms.....	15
1.7.1	Die Partin-Tabellen	15
1.7.2	Die Kattan-Tabellen	15
1.8	Die radikale Prostatektomie.....	16
1.8.1	Intraoperatives Management	17
2	Fragestellung und Ziele der Arbeit	19
2.1	Primäres Studienziel.....	19
2.2	Sekundäre Studienziele.....	19
3	Patienten und Methodik.....	20
3.1	Studientyp und Rekrutierung.....	20
3.1.1	Einschlusskriterien	20
3.1.2	Ausschlusskriterien	20
3.2	Präoperative Phase und Randomisierung	21
3.3	Operations- und Narkoseverfahren	22
3.3.1	Operationsstandard RPX	22
3.3.2	Narkose, Lagerung, Infusions- und Schmerzmanagement	22
3.4	Datenerhebung in der perioperativen und postoperativen Phase.....	23
3.4.1	Präoperative Daten	23
3.4.2	Intra- und postoperative Phase	27
3.4.3	Histopathologischer Befund	29
3.5	Nachbeobachtung	29
3.6	Statistische Auswertung	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Charakteristika der Patienten	31
4.1.1	Alter	31
4.1.2	Body-Mass-Index (BMI)	31
4.1.3	Klinisches Stadium (DRU cT).....	34
4.1.4	Präoperatives Labor.....	34
4.2	Intra- und postoperative Variablen	35
4.2.1	Operationsdauer	35

4.2.2	Nerverhalt	36
4.2.3	Intraoperative Komplikationen.....	36
4.2.4	Intraoperative Infusionen	37
4.2.5	Intraoperativ verabreichte Kolloide.....	38
4.2.6	Auswertung der Blutdruck- und Herzfrequenzverläufe während des Eingriffs.....	39
4.2.7	Blutverlust	42
4.2.8	Histopathologischer Befund des Primärtumors	44
4.2.9	N-Regionäre Lymphknoten	47
4.2.10	Metastasierung (M-Status).....	47
4.2.11	Chirurgische Resektionsränder (R-Status)	48
4.2.12	Histopathologisches Grading	50
4.2.13	Prostatagewicht	51
4.2.14	Postoperative Komplikationen.....	51
4.2.15	Entfernung der Wunddrainage	54
4.2.16	Entfernung des Dauerkatheters	55
4.2.17	Krankenhausverweildauer	55
4.2.18	Laborparameter	56
4.3	Variablen der Nachbeobachtung	57
4.3.1	PSA-Wert-Verlauf	57
4.3.2	Erektile Funktion und Kontinenz	57
5	Diskussion	58
5.1	Einfluss der begleitenden PDA auf den perioperativen Blutverlust.....	58
5.2	Einfluss des PDK auf die Vitalparameter.....	62
5.3	Einfluss der PDA auf das operative Outcome	63
5.3.1	Operationszeit.....	63
5.3.2	Onkochirurgische Resultate.....	63
5.4	Einfluss des PDK auf das postoperative klinische Outcome	65
5.4.1	Dauerkatheter	65
5.4.2	Postoperatives Management und Krankenhausverweildauer	65
5.4.3	Kontinenz.....	66
5.4.4	Erektion.....	66
5.5	Einfluss des PDK auf die postoperativen Komplikationen	67
6	Fazit.....	71
7	Zusammenfassung.....	72
8	Literaturliste.....	74
9	Anhang.....	82
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	82
9.2	Tabellenverzeichnis.....	83
9.3	Lebenslauf.....	84
9.4	Danksagung	85
10	Erklärung.....	86

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit ca. 26 Prozent aller Tumorerkrankungen die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes lag die Inzidenz im Jahre 2006 bei 150 Neuerkrankungen/100.000 Männern (altersstandardisiert 115/100.000). Mit über 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr wird das Prostatakarzinom heute häufiger diagnostiziert als der Brustkrebs bei Frauen. Im gleichen Zeitraum starben 11.600 Männer am Prostatakarzinom (Krebs in Deutschland, 2010).

Die Inzidenz in Deutschland wie auch in den anderen Industrienationen ist seit Ende der 80er Jahre stetig angestiegen (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2004). Anhand der derzeitigen Entwicklung in den USA lässt sich abschätzen, dass jede sechste heute geborene männliche Person im Laufe ihres Lebens an einem Prostatakarzinom erkranken wird (SEER Program, 2008).

Als Ursachen für den Anstieg der absoluten Erkrankungsrate werden vorrangig der vermehrte Einsatz moderner Methoden zur Diagnostik, vor allem die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), aber auch die steigende Lebenserwartung genannt (Smart, 1997). Die altersstandardisierte Sterberate für das Prostatakarzinom zeigt seit Jahren einen rückläufigen Trend. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren und stimmt damit mit dem für Krebs insgesamt überein.

1.2 Risikofaktoren

Bei der Genese des Prostatakarzinoms werden eine Reihe von Risikofaktoren vermutet, wobei aufgrund der meist widersprüchlichen Ergebnisse epidemiologischer Studien zum Prostatakarzinom bisher keine validen Präventionsstrategien aufgestellt werden konnten.

1.2.1 Alter

Das Alter gilt als gesicherter Risikofaktor: Das Prostatakarzinom ist bei Männern unter 40 Jahren eine Rarität. Der bisher jüngste Patient war bei Diagnosestellung 20 Jahre alt (Sandhu et al., 1992; Briet et al., 1986). In der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen liegt die Inzidenz bei 905 pro 100.000 (SEER, 2008).

1.2.2 Familienanamnese und ethnographische Faktoren

Es gilt mittlerweile als erwiesen, dass eine positive Familienanamnese ein Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms darstellt (Kalish et al., 2000; Walsh et al., 1997; Waterbor et al., 1995). Je mehr Fälle in der eigenen Familie zu finden sind, desto höher ist das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Villers et al., 1997). Ist ein Verwandter ersten Grades, d.h. Bruder oder Vater erkrankt, liegt das Risiko bereits bei 25 bis 30 Prozent über dem Durchschnitt. Es besteht somit ein Zusammenhang zwischen Verwandtschaftsgrad und Erkrankungsrisiko (Steinberg et al., 1990). Des Weiteren ist das Erkrankungsrisiko Angehöriger jüngerer Erkrankter erhöht (Carter et al., 1992).

Ob familiär gehäuft auftretende Prostatakarzinome mit einer schlechteren Prognose korrelieren, wird diskutiert. Dies konnte jedoch bisher nicht überzeugend belegt werden (Wilson et al., 1984, Kupelian et al., 1997, Bratt et al., 1998; Bauer et al., 1998).

Am häufigsten erkranken schwarze US-Amerikaner. In Asien kommt das klinisch relevante Prostatakarzinom deutlich seltener vor. Die alterskorrigierte Inzidenz bei schwarzen US-Amerikanern liegt bei 90 pro 100.000 pro Jahr, bei weißen Amerikanern und Nordwesteuropäern bei 40 bis 60 pro 100.000 und bei Asiaten bei zwei bis zehn pro 100.000 pro Jahr (Keeley et al., 1996). Einige Autoren führen die unterschiedliche Häufigkeit des Prostatakarzinoms zwischen den ethnischen Gruppen auf eine veränderte Produktion von Androgenen zurück (Wu et al., 1995).

1.2.3 Ernährung/Lebensstil

Ein westlicher Lebensstil mit fettreicher, faserarmer Nahrung wird als Risikofaktor für das Prostatakarzinom vermutet. Asiaten, die in die USA emigrieren, unterliegen dem gleichen Erkrankungsrisiko wie die einheimische amerikanische Bevölkerung, was offenbar daran liegt, dass Einwanderer sich sehr schnell an die Essgewohnheiten ihrer neuen Heimat anpassen (Wingo et al., 1995; Whittemore et al., 1995). In der finnischen ATBC-Studie (1994) zeigte sich nach der Einnahme von 50 mg Vitamin E ein Rückgang der Inzidenz und Mortalität um jeweils ein Drittel. In zahlreichen Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer fettreichen Ernährung und dem Auftreten von Prostatakarzinomen beobachtet werden (Fair et al., 1997). Bei adipösen Männern wird das Prostatakarzinom signifikant häufiger in einem fortgeschrittenen Tumorstadium

diagnostiziert. Ist der Body-Mass-Index (BMI) über 30 kg/m², so finden sich sowohl häufiger pT3-Karzinome als auch Lymphknotenmetastasen. Auch das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung war bei adipösen Patienten deutlich niedriger (Amling et al., 2001). Aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse bleibt die Bedeutung ernährungsabhängiger Faktoren für die Ätiologie des Prostatakarzinoms ungeklärt.

1.2.4 Hormonelle Faktoren

Männer, die vor dem 40. Lebensjahr kastriert wurden oder bei denen aus anderen Gründen ein Testosteronmangel vorliegt, entwickeln selten Prostatakrebs. Testosteron wird in der Prostata mittels des Enzyms 5-Alpha-Reduktase in Dihydrotestosteron (DHT) metabolisiert. Dieses Androgen ist hauptverantwortlich für das Wachstum der Prostata (Bruchovsky et al., 1968). Es ist bemerkenswert, dass bei japanischen Männern eine erniedrigte 5-Alpha-Reduktase-Aktivität nachgewiesen wurde, was mitursächlich für eine niedrigere Prävalenz sein könnte (Ross et al., 1992). Nach siebenjähriger Einnahme des 5-Alpha-Reduktasehemmers Finasterid war in einer groß angelegten Studie das relative Risiko, ein Prostatakarzinom zu entdecken, um ein Viertel gesenkt worden (Thompson et al., 2007). Zusammenhänge zwischen höheren Testosteronspiegeln und sexueller Aktivität werden von Knussmann et al. (1986) postuliert.

1.3 Pathogenese des Prostatakarzinoms

Es gibt Hinweise darauf, dass schwer dysplastische Zellen mit normalgebauten Prostataadrüsen, der so genannten high grade prostaticen intraepithelialen Neoplasie (high grade PIN), mit einem erhöhten Karzinomauftreten in der peripheren Zone einhergehen. Das mittlere Risiko, infolge einer high grade PIN Prostatakrebs zu bekommen, liegt bei 21 Prozent (Epstein et al., 2008). 95 Prozent der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome und gehen vom Epithel der Azini und den terminalen Drüsenausführungsgängen aus. Sarkome und undifferenzierte Karzinome kommen selten vor.

Die Tumorausbreitung erfolgt primär nach zentral, weiterhin auch nach peripher. Nach dem Kapseldurchbruch des Tumors, v.a. via Gefäß- und Nervenscheiden im Basis- und Apexbereich, werden Samenblase und Blasenboden infiltriert. Eine Rektuminfiltration tritt ausschließlich im fortgeschrittenen Stadium auf. Die lymphogene Metastasierung erfolgt via obturatorische und iliaca-interne Lymphknotenstationen in die retroperitonealen Lymphknotengruppen. Da die Lymphknotenstationen der Fossa obturatoria primär befallen werden, werden sie beim Lymphknotenstaging als Indikatoren entnommen (Hautmann, 2001; Seite 240).

Eine hämatogene Tumorausbreitung findet typischerweise in Form von osteoblastischer Metastasierung in Lendenwirbelsäule, Femur, Becken, Brustwirbelsäule und Rippen statt. Viszerale Metastasen sind seltener, und falls auftretend, überwiegend in Leber und Lunge zu finden.

1.4 Diagnostik

1.4.1 Trends und Problematik des diagnostischen Vorgehens

Seit den 1980er Jahren kam es aufgrund umfangreicherer Vorsorge mittels Serumbestimmungen des Prostata spezifischen Antigens (PSA) und der digital-rektalen Untersuchung (DRU) zu einem Stadienshift, d.h. einer Vorverlagerung der Diagnosestellung in ein klinisch lokalisiertes Stadium. Heute weisen etwa sieben Prozent der Patienten im Bereich des Tumorzentrums München bei Erstdiagnose

Metastasen auf. In der Ära vor der PSA-Bestimmung waren es noch 33 Prozent (Müller-Lisse, 2008). In Deutschland gehört die jährliche DRU ab dem 45. Lebensjahr zum Krebsfrüherkennungsprogramm. Die PSA-Bestimmung ist jedoch eine individuelle Gesundheits-Leistung (IGeL), die von den Patienten selbst gezahlt werden muss.

1.4.2 PSA und seine Bestimmung

PSA ist eine prostataspezifische Serinprotease, die in sehr geringen Mengen auch im venösen Blut nachweisbar ist. Der Grenzwert von weniger als 4 ng/ml wurde aufgrund der Untersuchungen von Catalona als sinnvoll erachtet (Catalona et al., 1994a).

Zu beachten ist, dass der PSA-Wert einerseits den kritischen Grenzwert von 4 ng/ml auch bei anderen Prostataerkrankungen wie Prostatitis oder benigner Prostatahyperplasie überschreiten kann, während andererseits auch in 25 Prozent der Fälle bei Diagnosestellung keine PSA-Wert-Erhöhung nachzuweisen ist (Müller-Lisse et al., 2003). Die PSA-Bestimmung erhöht die Fallfindung von nichttastbaren Prostatakarzinomen, so genannten T1c-Tumoren, um das bis zu Siebenfache. Bei einer PSA-Erhöhung und auffälliger DRU liegt der positiv-prädiktive Wert bei 50 Prozent (Luboldt et al., 2001).

Wichtig bei der PSA-Interpretation ist, dass die Referenzwerte der unterschiedlichen Messsysteme relevant differieren. Eine jährliche PSA-Bestimmung ist laut S3 Leitlinien von 2009 bei Patienten über dem 40. Lebensjahr mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren sinnvoll. Bei Überschreitung des Grenzwertes sollte eine Nachkontrolle und/ oder eine weitergehende Diagnostik erfolgen.

1.4.3 Digital rektale Untersuchung (DRU) und transrektaler Ultraschall (TRUS)

Die Prostata und der Enddarm werden zunächst basisdiagnostisch mit Hilfe der DRU auf Auffälligkeiten untersucht. Bei der DRU kann ein Tumor ab einem Durchmesser von ca. einem Zentimeter getastet werden. Nach allgemeiner Expertenmeinung ist die alleinige DRU nicht das geeignete Verfahren zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms (S3 Leitlinien 2009, Seite 23). Eine DRU sollte in Kombination mit der PSA-Bestimmung erfolgen.

Der transrektale Ultraschall (TRUS) ist geeignet einen suspekten Befund bei der DRU oder eine eventuelle PSA-Erhöhung weiter abzuklären (Lavoipierre et al., 1998).

Sonographisch hat ein Tumor ein inkonstantes Erscheinungsbild und Befunde sind stark untersucherabhängig. Die Spezifität der TRUS ist daher niedrig. Die Sensitivität des Verfahrens liegt in den Studien zwischen 17 bis 57 Prozent (Müller-Lisse, 2008).

1.4.4 Stanzbiopsie

Zur Absicherung der klinischen und laborchemischen Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom ist die TRUS-gesteuerte Stanzbiopsie erforderlich. In der Regel sollten unter antibiotischer Abschirmung zehn bis 12 Gewebezyylinder entnommen werden, welche dann feingeweblich untersucht werden. Da in bis zu 20 Prozent der Fälle falsch-negative Ergebnisse erzielt werden, sollte bei bestehender Verdachtsdiagnose nach ca. sechs Monaten eine erneute Stanzbiopsie erfolgen (Heidenreich et al., 2008).

1.5 Grading

Unter den vorgeschlagenen pathologischen Gradingssystemen hat sich das Grading nach Gleason weitgehend durchgesetzt. In den 1960er Jahren entwickelte der Pathologe D.F. Gleason anhand von 280 Präparatsschnitten ein Einteilungssystem, das sich nach Empfehlungen führender Urologen seit 1987 international durchgesetzt hat (Snyder, 2009). Der Differenzierungsgrad wird sowohl für die Zelle als auch für den Zellverband in fünf verschiedene Wachstumsmuster eingeteilt und nach steigender Abweichung vom normalen Gewebe auf einer Skala von „1 (gering)“ bis „5 (stark)“ bewertet. Die Punktzahlvergabe, der Score, erfolgt getrennt für das primäre und sekundäre Muster. Der Score setzt sich somit aus der Summe des vorherrschenden und des weiteren Musters zusammen.

1.6 Staging

Zur Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms hat sich das TNM-System der Union internationale contre le cancer (UICC) durchgesetzt (Wittekind et al., 2002). Der Tumor wird hierbei entsprechend seiner Ausdehnung (T-Stadium), des Lymphknotenbefalls (N-Stadium) und der Metastasierung (M-Stadium) eingeteilt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Aktuelle TNM-Stadieneinteilung (nach Wittekind, et al., 2002)

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder tastbar noch bildgebend sichtbar
T1a	Zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in 5 % oder weniger
T1b	Zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf Prostata bis in die Kapsel
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen
Nx	Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen (d.h. Beckenlymphknoten unterhalb der AIC Bifurkation)
Mx	Fernmetastasen sind nicht beurteilbar
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation

1.7 Risikoabschätzung und Prognose des Prostatakarzinoms

Zur Stadieneinteilung und individuellen Risikoabschätzung und somit der Entscheidungsfindung über das geeignete Therapieverfahren für ein PCA werden Nomogramme benutzt. Diese Nomogramme berücksichtigen die Parameter PSA-Wert, TNM-Stadium und den Gleason-Score.

1.7.1 Die Partin-Tabellen

Die fünf verschiedenen Partin-Tabellen erlauben eine Vorhersage des definitiven Tumorstadiums und geben Wahrscheinlichkeiten zum Vorliegen

- eines organbegrenzten Tumors,
- eines kapselüberschreitenden Wachstums,
- einer Samenblaseninfiltration und
- einer lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung an.

1993 entwickelten Alan W. Partin und Patrick C. Walsh die erste Version ihrer Nomogramme. Eine überarbeitete Version erschien von Makarov et al. (2007).

1.7.2 Die Kattan-Tabellen

Die Arbeitsgruppe um Kattan entwickelte drei Nomogramme, die unter Zuhilfenahme o.g. Parameter die Wahrscheinlichkeit einer 5-Jahres-Progressionsfreiheit nach unterschiedlichen Behandlungsstrategien (Brachytherapie, perkutane Strahlentherapie oder radikale RPX) angibt.

Neben diesen prätherapeutischen Nomogrammen erstellte Kattan eine Tabelle, die die Abschätzung einer siebenjährigen Rezidivfreiheit nach erfolgter radikaler RPX mit einer sehr zuverlässigen Genauigkeit angab. Hier sind neben dem PSA und dem Gleason-Score die erhobenen pathologischen Befunde prognostisch relevant. Dazu gehören positive Schnittränder, eventueller Samenblasen und/ oder Lymphknotenbefall sowie das Ausmaß der Kapselinfiltration (Kattan et al., 1999).

1.8 Die radikale Prostatektomie

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (T1 und T2-PCA) kommen im wesentlichen folgende Behandlungsstrategien in Betracht:

- Active-Surveillance (AS) (nur bei besonders günstiger Risikokonstellation)
- Strahlentherapeutische Verfahren,
- Radikale Prostatektomie (RPE)

Entsprechend dem thematischen Fokus der Arbeit soll hier die RPE näher erläutert werden.

Die RPE ist der Goldstandard der Therapien mit kurativer Absicht. Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen zeigten sich nach Durchführung der radikalen Prostatektomie bei lokal begrenztem PCA exzellente Langzeitergebnisse. Für Tumoren im Stadium T2c oder niedriger liegt nach radikaler Prostatektomie die krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 85–90 Prozent (Wirth et al., 1998).

Im Folgenden erfolgt eine kurze Darstellung der Entwicklung der heute üblichen Operationsverfahren:

1867 in Zürich war Billroth der erste, der eine Prostatektomie über einen perinealen Zugang versuchte. Es gelang ihm jedoch keine vollständige Organentfernung. Im Jahre 1888 soll Czerny in Heidelberg eine nahezu komplette perineale Prostatovesikulektomie (PRR) durchgeführt haben. Der Umstand, dass es bei diesen Operationen immer wieder zu starken Blutungen kam, an denen die Patienten häufig verstarben, veranlasste Young von der John Hopkins Universität in Baltimore, USA, zu weiteren Forschungen. Durch Leichenstudien, suchte er nach Möglichkeiten, die die PRR verbessern könnten. 1904 wagte Young erstmalig eine radikale perineale Prostatovesikulektomie bei einem 70-jährigen Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (Konert, 2004).

Im Jahr 1945 wurde durch Millin eine weitere radikale Operationsmethode zur Behandlung des Prostatakarzinoms vorgestellt: die retropubische Prostatovesikulektomie (Millin, 1945). Nach Studien von Donker an kindlichen Prostatae in den 1970er Jahren verbesserten sich die anatomischen Kenntnisse entscheidend:

Die Entdeckung des neurovaskulären Bündels, die Erforschung des Plexus pelvici und die Beschreibung des dorsalen Venenkomplexes führten zu einer Revolution in der Prostatachirurgie hinsichtlich der Erhaltung der Erektionsfähigkeit und Kontinenz sowie der Verminderung von Blutungskomplikationen. 1982 führte Walsh von der Johns Hopkins Universität erstmalig das Verfahren der nerverhaltenden radikalen retropubischen Prostatektomie durch (Walsh, 2007). Je nach Ausmaß der Tumorinvasion werden die Nerven einseitig oder bilateral geschont, sodass nach bilateralem Nerverhalt eine Erektionsfähigkeit bis zu 63 Prozent erreicht werden kann (Catalona et al., 1994b). Seit 1991 wird die RPX beim lokal begrenzten Prostatakarzinom bei ca. einem Drittel der unter 75-jährigen Patienten in kurativer Absicht durchgeführt (Stanford et al., 1999).

In der Urologischen Klinik der Charité Berlin - Campus Benjamin Franklin wird die radikale Prostatektomie retropubisch in aufsteigender Technik durchgeführt. Der eigentlichen Prostatektomie geht die Lymphadenektomie voran.

Bei der laparoskopischen radikalen Prostatektomie (LRP) werden minimalinvasiv über fünf im Unterbauch angeordnete Zugänge zuerst die Samenwege und die Samenblase, dann die Prostata exponiert und entfernt. Die LRP wird in einigen Zentren, so seit 1999 auch an der Charité Berlin - Campus Mitte, als Standardverfahren der kurativen Therapie des Prostatakarzinoms durchgeführt und hinsichtlich onkologischer und funktioneller Ergebnisse als gleichwertig angesehen (Rassweiler et al., 2002; Tooher et al., 2006). Kritiker weisen auf die lange Lernkurve des technisch schwierigen Eingriffs und die höheren Kosten hin (Link et al., 2004). Die Roboter-assistierte Prostatektomie stellt eine Weiterentwicklung der laparoskopischen OP-Methode dar. Der Stellenwert im Vergleich zur retropubischen Methode ist aber noch nicht ausreichend geklärt.

1.8.1 Intraoperatives Management

In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurden viele neue Erkenntnisse hinsichtlich der Anatomie und der Körperfunktionen gewonnen, die die Sicherheit der Operation verbesserten und Risiken, wie beispielsweise Impotenz und Inkontinenz, minimieren halfen. Ein früher gravierendes Problem bei der radikalen Entfernung der Prostata war der intraoperative Blutverlust. Dank der Pionierarbeit namhafter Chirurgen in den späten 1970er Jahren wurden Operationsverfahren entwickelt, die durch Schonung bzw. adäquate Versorgung des den Penis drainierenden Venengeflechts, des Plexus

Santorinii, das Risiko eines gravierenden Blutverlustes reduzieren. Dennoch wurden für die bisher am häufigsten durchgeführte radikale retropubische Prostatektomie auch bei sehr erfahrenen Operateuren über Transfusionsraten von bis zu 20 Prozent berichtet (Walsh, 1998; Noldus, 1997). Insbesondere bei der potenterhaltenden Operationstechnik müssen Koagulation und Umstechung von Blutgefäßen vermieden werden, um die sehr empfindlichen neurovaskulären Bündel nicht zu schädigen. Dies erhöht zwangsläufig das Risiko eines Blutverlustes während des Eingriffes.

In der urologischen Klinik der Charité Berlin wurde seit 2001 das perioperative Management der Patienten bei einer retropubischen radikalen Prostatektomie mit dem Ziel modifiziert, das Blutungsrisiko während des Eingriffes weiter zu minimieren. Wesentliche Eckpunkte dieses Managements waren die Durchführung der Operation in einer 25 – 30° Trendelenburglagerung, eine intraoperative Volumenrestriktion, insbesondere bis zur Vollendung der Prostataentfernung und Anwendung eines sympathikolytisch wirkenden Periduralkatheters (PDK) mit der Applikation von Bupivacain. In einer retrospektiven Analyse mit historischem Vergleich zweier Patientenkohorten (110 Patienten vor den Modifikationen und 91 nach deren Einführung) wurde eine Senkung des intraoperativen Blutverlustes im Zusammenhang mit den beschriebenen Maßnahmen beobachtet. Das Studienergebnis zeigte u.a., dass der durchschnittliche Blutverlust während des Eingriffs um 0,6 g/dl niedriger war als ohne diese Modifikationen (prä-/ postoperative Hb-Differenz 3,6 g/dl versus 4,2 g/dl). Unklar blieb allerdings, ob jede dieser drei Maßnahmen für die Senkung des Blutungsrisikos erforderlich ist. Außerdem konnte anhand des retrospektiven Designs ein Selektionsbias nicht sicher ausgeschlossen werden. Insbesondere die Einlage eines Periduralkatheters ist eine invasive, potentiell komplikationsbehaftete Maßnahme, deren Stellenwert und Nutzen im Verhältnis zu möglichen Risiken nur in einer randomisierten prospektiven Studie gesichert werden kann. Dies war Gegenstand der in dieser Arbeit beschriebenen Studie.

2 Fragestellung und Ziele der Arbeit

2.1 Primäres Studienziel

Das Primärziel dieser Studie war die prospektiv-randomisierte Untersuchung des Einflusses der Anlage eines Periduralkatheters (PDK) auf den perioperativen Blutverlust, gemessen anhand der transfusionskorrigierten prä-/postoperativen Hämoglobin-Differenz. Zusätzlich wurde der Einfluss auf die Transfusionshäufigkeit untersucht.

2.2 Sekundäre Studienziele

Sekundäre Ziele der Studie beinhalteten die Analyse des Einflusses einer PDK-Anlage auf:

- die Operationsdauer
- die Infusionsmenge (insgesamt und in verschiedenen Operationsphasen)
- die Krankenhausverweildauer
- die intra- und postoperative Komplikationsrate (insgesamt und aufgeschlüsselt nach typischen Komplikationen)
- die onkochirurgische Effektivität
- die postoperative Inkontinenzrate und
- die Rate postoperativer erektiler Dysfunktion

3 Patienten und Methodik

3.1 Studientyp und Rekrutierung

Zur Klärung der Fragestellung wurde eine prospektiv-randomisierte Studie durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum zwischen Juli 2004 und Juni 2007 wurden bei Patienten, die für eine radikale retropubische Prostatektomie vorgesehen waren, die Voraussetzungen zur Studienteilnahme geprüft (n=350). Nachfolgend sind die Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt:

3.1.1 Einschlusskriterien

- elektive radikale retropubische Prostatektomie (RPX) aufgrund eines Prostatakarzinoms
- schriftliches Einverständnis in Übereinstimmung mit der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (2000)
- Alter zwischen 18-75 Jahre
- Durchführung des Eingriffs durch einen erfahrenen Operateur (insgesamt mindestens 50 RPX, mindestens 30 RPX pro Jahr)
- niedriges Anästhesie-Risiko (ASA < 3)
- hohe 10-Jahres-Überlebenschance, d.h. Charlson Comorbidity Score (CCS) ≤ 1

3.1.2 Ausschlusskriterien

- vorangegangene Strahlentherapie im kleinen Becken
- Kontraindikationen für die Einlage eines PDK, z.B. Wirbelsäulendegeneration
- bekanntes Blutungsleiden
- zusätzliche, wesentliche Erkrankungen, die in gleicher Narkose operativ angegangen werden sollen, z.B. Hemikolektomien
- Patienten mit bekanntem oder vermutetem Alkohol-, Drogen- oder Hypnotikaabusus
- jedweder Zustand, der den Patienten ungeeignet für eine Studienteilnahme erscheinen lässt

3.2 Präoperative Phase und Randomisierung

Die eingehende präoperative Diagnostik und Vorbereitung beinhaltet u.a. die urologische und anästhesiologische Untersuchung und Aufklärung durch einen erfahrenen Arzt.

Am Tag vor der Operation wurden die Patienten über die Operation und Narkose im Allgemeinen und über die Studie im Speziellen aufgeklärt. Es wurden nur diejenigen Patienten für die Studienteilnahme zugelassen, die den Einschlusskriterien entsprachen und die nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch ihre schriftliche Einverständniserklärung erteilt haben. Nach der Einverständniserklärung des Patienten erfolgte die randomisierte Zuordnung zur Therapiegruppe eins oder zwei. Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurde die Komorbidität ermittelt. Zu den Routineaufnahmelaborparametern gehören: Hb, Thrombozyten, Quick, PTT, Kreatinin, PSA.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 259 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden in folgende Gruppen randomisiert:

- Interventionsgruppe (im Folgenden: „Gruppe 1“): Patienten dieser Gruppe sollten einen PDK und eine entsprechende PDA erhalten.
- Kontrollgruppe (im Folgenden: „Gruppe 2“): Patienten dieser Gruppe erhielten keinen PDK während alle übrigen peri- und intraoperativen Maßnahmen sich nicht von der Interventionsgruppe unterschieden. Intraoperativ wurde bei diesen Patienten zur Unterstützung der Narkose die Gabe eines Opiates i.v. , in der Regel Fentanyl, durchgeführt.

Alle Patienten wurden unter vergleichbaren Bedingungen von erfahrenen Zentrums-Operateuren operiert. Bei jedem Patienten wurde eine relative Volumenrestriktion eingehalten und die intraoperative Trendelenburglagerung standardisiert vorgenommen.

3.3 Operations- und Narkoseverfahren

3.3.1 Operationsstandard RPX

Nach Desinfektion und steriler Abdeckung erfolgt der Zugang über eine mediane Unterbauchlaparotomie in gering überstreckter Rückenlage. Zunächst erfolgt eine pelvine Lymphadenektomie im Bereich der externen Iliacalgefäße und der Fossa obturatoria, gefolgt von einer medialen Inzision der Beckenbodenfaszie im untersten Bereich und einer Präparation bis zum Apex der Prostata. Anschließend wird die Abpräparation der Levatorfasern von den Prostataseitenflächen vorgenommen und das Ligamentum puboprostaticum nahe des Ramus superior ossis pubis durchtrennt. Es wird eine Ligatur und Koagulation des dorsalen Venenplexus vorgenommen. Die der Prostata aufliegende Faszie wird eröffnet und das Gefäß-Nervenbündel nach lateral separiert. Es folgt eine apexnahe Urethraleröffnung, eine ventrale Anastomosennahtlegung sowie die stumpfe Präparation der Schicht zwischen Prostata und Rektum und das Durchtrennen der Denonvillierschen Faszie. Die Samenblasen im Bereich der basalen Prostata werden präpariert und die Harnblase mit der bipolaren Schere eröffnet. Nach der ampullennahen Samenleiterdurchtrennung und dem Kappen der Gefäßversorgung an den Samenblasenspitzen erfolgt die Präparatentfernung. Anschließend an die Harnblasenhalsrekonstruktion erfolgt die Urethra-Anastomose nach Anlage der beiden lateralen und dreier dorsaler Anastomosennähte am Urethrastumpf. Das Stechen der Anastomosennähte durch den Blasenhalshals und das Verschieben des Blasenkatheters mit Knüpfen der Anastomosennähte erfolgt von dorsal nach ventral. Zuletzt werden 21-Charrière-Wunddrainagen in das kleine Becken eingesetzt, die Wunde schichtweise verschlossen und ein steriler Verband angelegt.

3.3.2 Narkose, Lagerung, Infusions- und Schmerzmanagement

Die Prämedikation der Patienten erfolgte standardisiert mittels 7,5 mg Midazolam p.o.. Die Patienten der Gruppe 1 erhalten vor Beginn der Allgemeinanästhesie einen Periduralkatheter in Höhe Th 11/12 bis L1/2. Über diesen werden nach Sicherung der periduralen Lage initial 3-15 ml 0,5%iges Bupivacain titriert aufgespritzt. Während der Narkose werden dann 6-12 ml (im Durchschnitt 10 ml entsprechend 25 mg Bupivacain/h) 0,25%iges Bupivacain kontinuierlich mittels Perfusor verabreicht.

In beiden Gruppen kamen als intravenöse Anästhetika Thiopental in einer Dosierung von 2-5 mg/kg/KG, sowie das Muskelrelaxanz Rocuronium (Intubationsdosis 0,5-0,6 mg/kg/KG) bzw. Vecuronium (Intubationsdosis 0,08-0,1 mg/kg/KG) zum Einsatz. Nach orotrachealer Intubation wurde mit Sevofluran oder Isofluran und einem 40%igen Sauerstoff-Luftgemisch unter Hinzugabe von 60%igem Lachgas beatmet. Die intraoperative Analgesierung erfolgte in Gruppe 1 durch den PDK, in Gruppe 2 mittels der Gabe eines Opiats: Fentanyl i.v. 0,05-0,5 mg wurden intermittierend verabreicht. Die Patienten wurden in Trendelenburglagerung, d.h. in 25 Grad-Oberkörpertieflagerung, und mit um 10 Grad abgesenkten Beinen operiert. Die Symphyse war der höchste Punkt und gleichzeitig die Knickachse. Bei allen Patienten wurde prä- und intraoperativ bis zum Zeitpunkt der Entfernung der Prostata eine relative Volumenrestriktion eingehalten. Bis zur Beckenbodeneröffnung sollten maximal 1000 ml Kristalloide und keine Kolloide infundiert worden sein. Nach Entfernung der Prostata wurden vermehrt Kristalloide infundiert. Die Kolloidgabe konnte danach auch erfolgen. In der Gruppe 1 wurde der PDK in der Regel drei Tage belassen und zur postoperativen Schmerztherapie mit einer Lösung aus Bupivacain 0,125 Prozent und 4 µg/ml Fentanyl bestückt. PCEA-(patientenkontrollierte epidurale Analgesie) gestützt mit einer Basalrate von 6 ml/h, mit einer Steigerungsmöglichkeit um 2 ml/h und einer Maximalrate von 12 ml/h, floss das Gemisch ein. Das postoperative Schmerzmanagement in der Gruppe 2 erfolgte in der Regel über die Patienten-gesteuerte Gabe eines intravenösen Opiates.

3.4 Datenerhebung in der perioperativen und postoperativen Phase

Sämtliche studienrelevanten Daten wurden mit Hilfe einer Microsoft ACCESS Datenbank (Version XP, 2003) erfasst.

3.4.1 Präoperative Daten

Es wurden Körpergewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index, die Begleiterkrankungen, die vorangegangenen Eingriffe, das klinische Tumorstadium und wesentliche Laborbefunde erfasst. Mit Hilfe des CCS nach Charlson et al. (1987) kann, anhand der Gewichtung der Begleiterkrankungen durch ein Punktesystem von eins bis sechs, die 1-

Jahres-Mortalität eingeschätzt werden. Der CCS hat sich zur Abschätzung der peri- und postoperativen Komplikationswahrscheinlichkeit und der langfristigen Überlebenschancen des Patienten vor der Entscheidung zur radikalen Prostatektomie bewährt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Charlson Comorbidity Score (in Anlehnung an Wirth et al., 2004)

Vorerkrankung	Score
Myokardinfarkt	1
Dekompensierte Herzinsuffizienz	1
PAVK	1
Schlaganfall	1
Demenz	1
COPD	1
Bindegewebserkrankung	1
Ulcusleiden	1
Mildes Leberleiden	1
Diabetes mellitus	1
Hemiplegie	2
Niereninsuffizienz	2
Diabetes mit Endorganschädigung	2
Malignom	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Schwere Lebererkrankung	3
Metastasen	6
AIDS	6

Als vorangegangene Eingriffe an der Prostata wurden die folgenden erfasst:

- Lymphadenektomie
- Transurethrale Resektion oder offene Eingriffe zur Adenomenukleation bei der benignen Prostatahyperplasie

Das klinische Tumorstadium (cT) wurde bei Aufnahme durch eine digital-rektale Untersuchung oder durch transrektalen Ultraschall ermittelt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung des klinischen T-Stadiums

cT	
0	Kein Tumor nachweisbar
1	Klinisch kein Tumor nachweisbar (nicht palpabel oder bildgebend sichtbar)
1c	Entspricht einem nadelbioptisch gesichertem Karzinom
2	Suspekter Tastbefund (a/b= einseitig; c= beidseitig)

Als präoperative Labordaten wurden bei der Aufnahme der Patienten die folgenden Werte bestimmt:

- Hämoglobin (g/dl)
- Quick (%)
- Thrombozyten (/nl)
- Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)
- PSA initial (ng/ml)
- PSA bei Aufnahme

Die Daten zur Erektionsfähigkeit wurden durch den IIEF-5-Fragebogen erhoben (Rosen et al., 1999). Der IIEF-5-Score ermittelt sich aus den Angaben zum Vermögen, den Geschlechtsakt vollziehen zu können und der Zufriedenheit beim Geschlechtsverkehr. Der Score ergibt den Schweregrad einer erektilen Dysfunktion.

Tabelle 4: Score zur Einteilung der erektilen Dysfunktion (in Anlehnung an Rosen et al., 1999)

Punkte	Erektile Dysfunktion
22-25	keine
17-21	leichte
12-16	leichte bis mittelschwere
8-11	mittlere
1-7	schwere

3.4.2 Intra- und postoperative Phase

Nach Bedienung des Periduralkatheters in der Gruppe 1 wurde der Effekt auf den Blutdruck erfasst. In beiden Gruppen wurden im Verlauf der Operation die Parameter intravasal verabreichte Volumina sowie die Kreislaufparameter zu folgenden Zeiten dokumentiert:

- Phase A Narkosebeginn bis Hautschnitt
- Phase B Hautschnitt bis Eröffnung des Beckenbodens
(in dieser Zeit wurde die pelvine Lymphadenektomie durchgeführt)
- Phase C Beckenbodeneröffnung bis komplettes Absetzen der Prostata
- Phase D Präparatentnahme, Rekonstruktion des Blasenhalses und zystourethrale Anastomose, Wundverschluss bis zur Narkoseausleitung

Das Monitoring umfasste die üblichen Parameter, wie EKG, RR, Pulsoximetrie, Kapnometrie.

Zur Erfassung des klinischen Effekts des PDK-Verfahrens auf den Blutverlust wurden am Operationsende der Hb-Wert, die Thrombozyten- und die Gerinnungswerte der Patienten bestimmt. Des Weiteren wurde das aspirierte Volumen im Sauger ebenso wie das Gewicht der Tücher bestimmt. Am ersten postoperativen Tag wurden zusätzlich der Kreatininserumwert und die Elektrolyte bestimmt. Das Volumen der Robinsondrainage bis zur Entfernung derselben wurde dokumentiert und der Hb-Wert aus dieser Flüssigkeit bestimmt.

Sämtliche intravenöse Flüssigkeitsvolumina sowie eventuell verabreichte Blut- oder Gerinnungsprodukte wurden erfasst. Zusätzlich wurde am siebten postoperativen Tag und bei der Entlassung eine Laborkontrolle durchgeführt, in der die Parameter Hb-Wert, Thrombozytenzahl, Quick, Kreatininserumwert und PSA-Wert erfasst wurden.

Die Besonderheiten des klinischen Verlaufs, v.a. eventuelle Komplikationen, wie Thrombosen, Pneumonien, Nachblutungen etc., wurden in typischer Weise im Krankenblatt und in der Studiendokumentation vermerkt.

Für die Datengewinnung während der Operation wurden die folgenden Parameter festgehalten:

- Operationsdatum
- Dauer der Operation
- Name des Operateurs und der Assistenz
- Intraoperative Komplikationen, z.B. Rektumverletzung, Harnleiterverletzung, Plexus- bzw. Nervenläsion, Myokardischämie, LAE etc.
- Labor bei OP-Ende: Hb-Wert und Quick am Abend des Eingriffes oder, wenn dieser nicht erfolgte, am nächsten Morgen
- Blutverlust in ml im Sauger
- Gewicht der Tücher in Kilogramm
- mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)
- Herzfrequenz (HF)
- Infusionsmengen und –arten
- Transfusionen einschließlich der Gabe von Gerinnungsfaktoren.

Die Kreislaufparameter MAD und HF wurden während der Operation für die Phasen A bis D erfasst. Der MAD wurde entweder direkt blutig gemessen, mit Hilfe eines elektronischen Drucküberwachungssystem ermittelt oder auf Basis der Formel

$$\text{diastolischer Blutdruck (RR)} + 1/3 (\text{systolischer RR} - \text{diastolischer RR})$$

berechnet. Der Anästhesist achtete darauf, dass abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten, ein RR-Abfall um mehr als 20 Prozent vom Normalwert vermieden wurde.

Aufgrund eines akuten perioperativen Blutverlustes wird bei Patienten ohne kardiovaskuläre oder pulmonale Risikofaktoren im Allgemeinen die Indikation zur Transfusion bei einem intraoperativen Hb-Abfall unter 6 g/dl gestellt. Treten intraoperativ Zeichen der anämischen Hypoxie auf oder handelt es sich um Risikopatienten, kann die Transfusionsgrenze bereits bei einem höheren Hb-Wert

liegen (siehe Querschnitts-Leitlinien (BÄK), 2008). Dabei geht man davon aus, dass ein Milliliter transfundiertes Erythrozytenkonzentrat eine Korrektur des Hb-Wertes des Patienten von 0,003 g/dl verursacht. Durchschnittlich wird dabei bei einem Erythrozytenkonzentratvolumen von 250-330 ml der Hb um rund 1 g/dl angehoben.

3.4.3 Histopathologischer Befund

Alle Patienten wurden nach der UICC TNM-Klassifikation (Wittekind et al., 2002) eingestuft (siehe Tabelle 1 im Abschnitt 1.6). Postoperativ beschrieb die Residual-Tumorklassifikation die anatomische Ausbreitung eines Tumors nach Primärtherapie:

R-X: Resektionsrand kann nicht beurteilt werden

R-0: Kein nachweisbarer Residualtumor nach Therapie

R-1: Mikroskopischer Residualtumor nach Therapie

R-2: Makroskopischer Residualtumor nach Therapie

Außerdem erfasst wurden:

- Pathologisches TNM-Stadium
- Absetzungsränder R (X, 0, 1, 2)
- Gleason-Score
- Grading (G1,2,3,X)
- Anzahl der entnommenen Lymphknoten rechts/ links
- Anzahl der positiven Lymphknoten rechts/ links
- Prostatagewicht in Gramm

3.5 Nachbeobachtung

Ziel war es, mögliche Langzeiteffekte des zusätzlichen anästhesiologischen Verfahrens zu ermitteln. Mindestens zwei Monate nach der Entlassung erhielten die Patienten einen Fragebogen, der den physischen Zustand der Patienten abklären sollte. Wichtigste Fragen waren die Kontinenz, der PSA-Verlauf und bei den unter 60-jährigen Patienten die Erektionsfähigkeit (IIEF-5-Score). Zu den erfassten Daten aus der Nachsorge-Periode gehörten auch die postoperativen Komplikationen, insbesondere:

Thrombosen, LAE, Nachblutungen, Abszess, Wundheilungsstörungen, Lymphozelen, Harnverhalt, Pneumonie, Harnwegsinfekte, Ileus, Nierenversagen und Anastomoseninsuffizienzen. Ebenso wurden erfasst: eine oder mehrere eventuell notwendige Revisionsoperationen, Laborbefunde eine Woche postoperativ und/ oder bei Entlassung (Hb, Thrombozyten, Quick, Kreatinin, PSA), Wunddrainagenentfernung in Tagen, Volumen in der Drainagen in ml bis zur Entfernung, Hb in der Drainage und Entfernung des Dauerkatheters in post-Operations-Tagen.

Eine Follow up Befragung mindestens zwei Monate nach der Operation sowie ca. ein Jahr nach dem Eingriff beinhaltete folgende Daten:

Inkontinenz-(Grad 0,1,2,3), PSA-Wertverlauf, wobei ein in mindestens zwei Messungen nach Prostatektomie gemessener Wert von $> 0,2$ ng/ml als biochemisches Rezidiv gewertet wurde, Erektionsfähigkeit mittels IIEF-5-Score und ggf. das Sterbedatum mit Todesursache.

3.6 Statistische Auswertung

Die in ACCESS erfassten Rohdaten wurden mit Hilfe des Statistik Software Programms SPSS für WINDOWS in der Version 13.0 ausgewertet, das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs und zur Aufdeckung der abhängigen Variablen wurden die Daten unter Zuhilfenahme folgender Methoden aufgearbeitet:

- Unpaired student-t-Test
- Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest
- Mehrfaktorielle Varianzanalysen (Gemischtes within-subjects/ between-subjects Design, wenn notwendig p-Werte nach Geisser u. Greenhouse (1958) korrigiert

4 Ergebnisse

In der Auswertung wurden die Daten der 235 Patienten einbezogen, die die Einschlusskriterien erfüllten und deren Datensätze vollständig waren. Letztlich kamen in der Experimentalgruppe „Gruppe 1“ 116 und in der Kontrollgruppe „Gruppe 2“ 119 Datensätze zur Auswertung. Sämtliche nachfolgenden Ergebnisse und Analysen beziehen sich auf dieses Patientenkollektiv.

4.1 Charakteristika der Patienten

4.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter betrug 62,6 Jahre (Median: 63 Jahre, Range: 43-75 Jahre). Die Studienteilnehmer der Gruppe 1 waren 62,5 Jahre, die der Gruppe 2 durchschnittlich 62,8 Jahre alt. Ein t-Test ergab, dass sich das durchschnittliche Alter in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschied, $t(233) = 0.48, p > .05$.

4.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Der durchschnittliche BMI betrug 26,66 (Median 26,29; missing cases: 2). Normalgewichtig waren 32,6 Prozent der Patienten (BMI < 25), eine Adipositas ersten oder höheren Grades (BMI > 30) lag bei 14,2 Prozent der Operierten vor. Es lag keine höhere als eine zweitgradige Adipositas vor, der maximale BMI betrug 36,8. Der durchschnittliche BMI unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (26,62 vs. 26,70), $t(231) = 0.19, p > .05$.

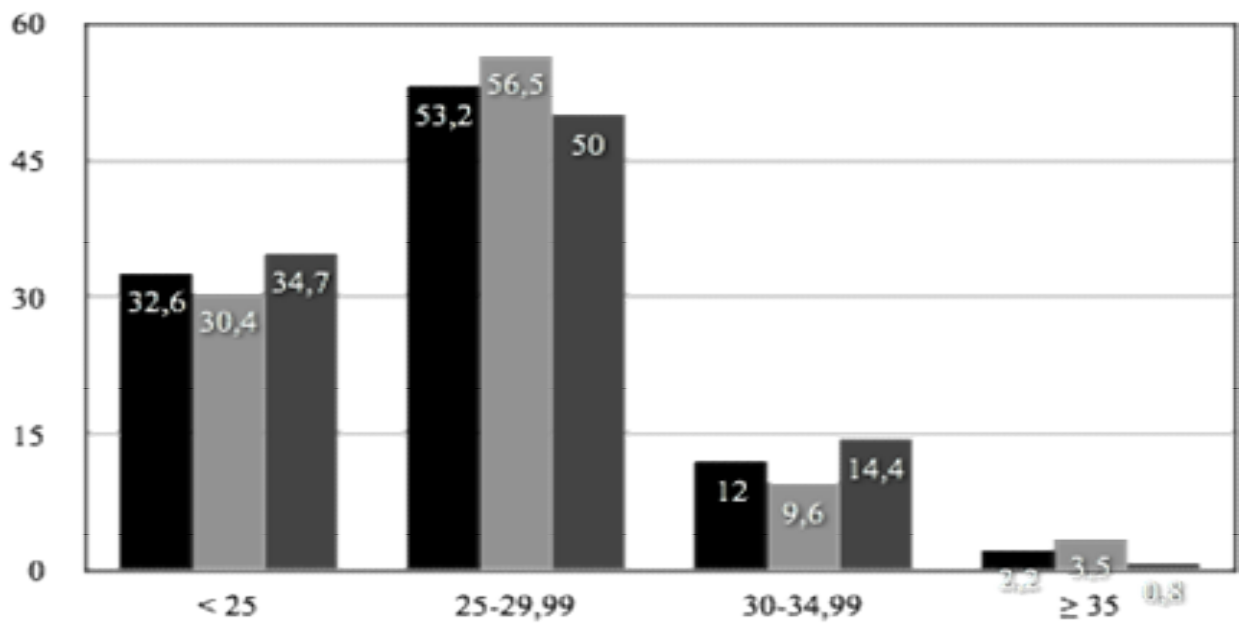


Abbildung 1: Relative Häufigkeit (in %) der Gewichtsklassen (nach BMI) in den Gruppen (Gesamt: n = 233 (schwarz); Gruppe 1: n = 115 (hellgrau); Gruppe 2: n = 118 (dunkelgrau))

4.1.3. Charlson Comorbidity Score (CCS)

Tabelle 5 zeigt den CCS in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit sowie die postoperative Krankenhausverweildauer. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten alle eine CCS < 2, 188 Patienten (80 Prozent) wiesen einen CCS von 0 auf. In der Gruppe 1 zeigten 29 Patienten einen CCS von 1, in der Gruppe 2 waren es 18 Patienten. Der Unterschied der beiden Gruppen bezüglich der durchschnittlichen Komorbidität war nicht signifikant, $t(233) = 1,90$, $p > .05$.

Tabelle 5: CCS-Verteilung

CCS	Gesamt (%)	Gruppe 1 (%)	Gruppe 2 (%)
0	188 (80)	87 (75)	101 (84,9)
1	47 (20)	29 (25)	18 (15,1)
Σ	235 (100)	116 (100)	119 (100)

4.1.3 Klinisches Stadium (DRU cT)

Die Daten von präoperativ durchgeführten, digital rektalen Untersuchungen konnten von 231 Patienten (98 %) ausgewertet werden. Die Patienten beider Gruppen wiesen überwiegend einen unauffälligen Tastbefund auf (Gruppe 1: 65 Patienten (57,5 %) Gruppe 2: 72 Patienten (61 %)). In der Gruppe 1 (Gruppe 2) wiesen 48 (46) Patienten einen auffälligen Tastbefund auf. Ein Chi-Quadrat-Test ergab, dass sich die Häufigkeiten von unauffälligen und auffälligen Tastbefunden zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschieden, $X^2(1) = 0,29$, $p > .05$.

Tabelle 6: Häufigkeit unauffälliger und auffälliger Tastbefunde der präoperativ durchgeführten digital rektalen Untersuchung (DRU cT)

Tastbefund	Gesamt (%)	Gruppe 1 (%)	Gruppe 2 (%)
unauffällig	137 (59,3)	65 (57,5)	72 (61,0)
auffällig	94 (40,7)	48 (42,5)	8 (39,0)
Σ	231 (100)	113 (100)	118 (100)

4.1.4 Präoperatives Labor

Hämoglobin (Hb)

Der präoperative Hb betrug 14,97 g/dl (Range: 11,00-17,80 g/dl). In der Gruppe 1 (Gruppe 2) war der durchschnittliche Hb 15,12 g/dl (14,82 g/dl). Der Gruppenunterschied war signifikant, $t(233) = 2,18$, $p < .05$ (0,03).

Kreatinin

Der präoperative Kreatininwert der 235 Patienten lag durchschnittlich bei 86,22 $\mu\text{mol/l}$, Median 85,0 $\mu\text{mol/l}$. In der Gruppe 1 (Gruppe 2) lag er bei 85,76 $\mu\text{mol/l}$ (86,67 $\mu\text{mol/l}$). Der Gruppenunterschied war nicht signifikant, $t(233) = 0,52$, $p > .05$.

Präoperativer PSA-Wert

Der PSA-Wert bei der Aufnahme wurde von 231 Patienten erfasst und lag durchschnittlich bei 8,87 ng/ml, Median 6,62 ng/ml. In der Gruppe 1 (Gruppe 2) betrug er 8,43 ng/ml (9,31 ng/ml). Der Range bei Gruppe 1 belief sich auf 0,01 ng/ml bis 69,0 ng/ml. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant, $t(229) = 0,85$, $p > .05$, (0,39).

Tabelle 7: Präoperative Hämoglobin-, Kreatinin- und PSA-Werte in beiden Gruppen

Parameter (präoperativ)	Gruppe 1	Gruppe 2
Hämoglobin (g/dl)	15,12	14,82
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	85,76	86,67
PSA ($\mu\text{g/dl}$)	8,43	9,31

4.2 Intra- und postoperative Variablen

4.2.1 Operationsdauer

Die durchschnittliche Dauer der insgesamt 235 analysierten Operationen lag bei 176 Minuten (Median 172).

Tabelle 8: Gewichtsklassenverteilung und Operationsdauer

BMI-Index	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	OP Zeit in Minuten (Range)
< 25 (normalgewichtig)	76	35	41	177 (115-300)
25-29,99 (präadipös)	124	65	59	175 (105-133)
30-34,99 (Adipositas 1.°)	28	11	17	185 (115-264)
≥ 35 (Adipositas 2.°+)	5	4	1	179 (160-200)
Σ	233	115	118	

Die schnellste Operation wurde in 105 Minuten durchgeführt, die maximale Operationsdauer betrug 333 Minuten. Die durchschnittliche Operationszeit der Gruppe 1 (Gruppe 2) betrug 174 Minuten (180 Minuten). Die Operationszeiten der Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, $t(233) = 1,17$ $p > .05$.

Untersuchungen auf eine eventuelle Abhängigkeit der Operationsdauer vom Körpergewicht zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede, $p > .05$ (siehe Tabelle 8).

4.2.2 Nerverhalt

Insgesamt kamen 225 Datensätze zur Auswertung. Es zeigte sich, dass 206 Patienten (91,6 %) unter Schonung des Gefäß-Nerven Bündels operiert werden konnten. In der Gruppe 1 (Gruppe 2) wurden 104 (102) nervenschonend operiert. Die relativen Anteile an nervenerhaltenden und nicht-nervenerhaltenden Operationen waren nicht unterschiedlich, $\chi^2(1) = 0,38$, $p > .05$.

4.2.3 Intraoperative Komplikationen

Bei keinem Patienten kam es zu vital bedrohlichen Komplikationen. Bei Patienten der Gruppe 1 kam es einmal zu einem akuten Koronarsyndrom mit positivem Troponin. Eine Rückverlegung auf die Normalstation war am vierten und eine Entlassung in gutem Allgemeinzustand am achten postoperativen Tag möglich. Dieses klinisch einschneidende Ereignis ist zwar auffällig, im Vergleich der Gruppen jedoch nicht statistisch signifikant. In beiden Gruppen wurden jeweils zweimal Harnleiterverletzungen dokumentiert.

4.2.4 Intraoperative Infusionen

Tabelle 9 und Abbildung 2 zeigen die mittlere Infusionsmengen (in ml), jeweils in Abhängigkeit von der Gruppe und der Operationsphase (A, B, C, D). In der Gruppe 1 wurden insgesamt 2.065 ml, in der Gruppe 2 insgesamt 1.918 ml Flüssigkeiten infundiert.

Tabelle 9: Infusionsmenge in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Operationsphase	Infusionsmenge in ml (Range)	
	Gruppe 1	Gruppe 2
A	555 (100-1.600)	462 (100-1.000)
B	361 (50-1.000)	289 (50-1.000)
C	425 (50-1.250)	384 (50-1.500)
D	724 (100-2.000)	783 (150-2.200)
A-D kumulativ	2.065	1.918

Für die Infusionsmenge wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit dem vierstufigen within-subjects Faktor „Operationsphase“ und dem zweistufigen between-subjects Faktor „Gruppe“ gerechnet. Diese ANOVA ergab einen marginal signifikanten Haupteffekt des Faktors „Gruppe“, $F(1,233) = 3,03$, $p = .083$, welcher eine höhere mittlere Infusionsmenge in der Gruppe 1 (516 ml) als in der Gruppe 2 (480 ml) reflektiert. Zudem ergab sich ein signifikanter Effekt des Faktors „Operationsphase“, $F(3,699) = 107,36$, $p < .001$. Paarweise Vergleiche ergaben, dass sich die Infusionsmenge in allen Operationsphasen signifikant unterschied (alle $ps < .05$). Die durchschnittliche Infusionsmenge trat wie folgt auf: Phase B (325 ml) < Phase C (405 ml) < Phase A (509 ml) < Phase D (753 ml). Die Interaktion der beiden Faktoren war ebenfalls signifikant, $F(3,699) = 3,47$, $p < .05$. Diese Interaktion ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in der Phase D durchschnittlich höhere Infusionsmengen in der Gruppe 2 als in der Gruppe 1 verabreicht wurden, wohingegen das Gegenteil in den anderen Phasen der Fall war.

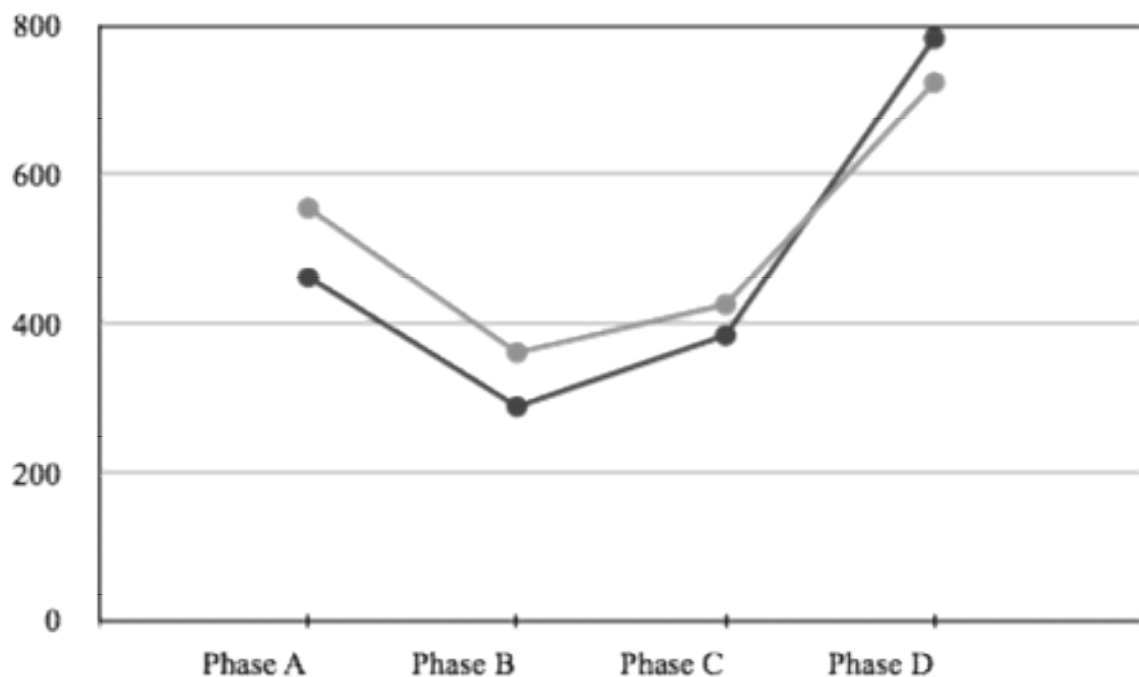


Abbildung 2: Infusionsmenge (in ml) in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe (Gruppe 1 = hellgrau, Gruppe 2 = dunkelgrau)

4.2.5 Intraoperativ verabreichte Kolloide

Die Menge an verabreichten Kolloiden wurde nur für die gesamte Operationsdauer erfasst.

Im Mittel wurden 408 ml Kolloide infundiert (Range: 0-1.500, missing cases: 3). Ein t-Test ergab, dass in der Gruppe 1 eine signifikant höhere Kolloidmenge (466 ml) verabreicht wurde als in Gruppe 2 (306 ml), $t(230) = 2,74$, $p < .01$.

4.2.6 Auswertung der Blutdruck- und Herzfrequenzverläufe während des Eingriffs

Die Blutdruck- und Herzfrequenzverläufe wurden nicht separat für die Operationsphasen A und B erfasst. In der Analyse dieser Kreislaufparameter wurden somit lediglich drei statt vier Phasen (A+B, C, D) unterschieden.

Die Tabelle 10 zeigt den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD in mmHg) und die Tabelle 11 die mittlere Herzfrequenz (HF in bpm) jeweils in Abhängigkeit von der Gruppe und der Operationsphase (A+B, C, D).

Tabelle 10: MAD in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Operationsphase	Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg (Range)	
	Gruppe 1	Gruppe 2
A+B	68 (55-86)	74 (53-96)
C	63 (44-86)	67 (53-93)
D	67 (50-98)	71 (55-96)

Für den MAD wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit dem dreistufigen within-subjects Faktor „Operationsphase“ und dem zweistufigen between-subjects Faktor „Gruppe“ berechnet. Diese ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors „Gruppe“, $F(1,233) = 27,61, p < .001$, der einen niedrigeren MAD in der Gruppe 1 (66 mmHg) als in der Gruppe 2 (70 mmHg) reflektiert.

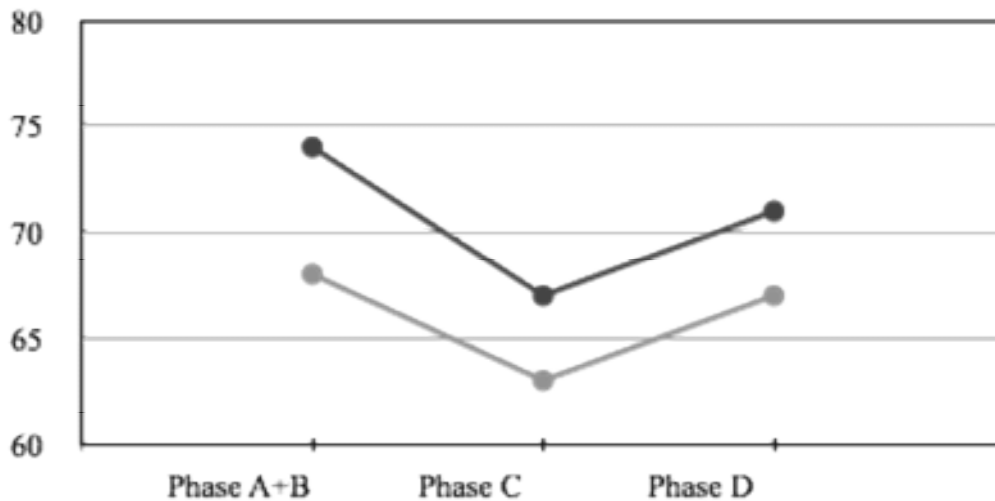


Abbildung 3: MAD (in mmHg) in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe (Gruppe 1 = hellgrau, Gruppe 2 = dunkelgrau)

Außerdem ergab sich ein signifikanter Effekt des Faktors „Operationsphase“, $F(2,466) = 75,62$, $p < .001$. Paarweise Vergleiche ergaben, dass sich der MAD in allen Operationsphasen signifikant unterschied (alle $ps < .05$). Der höchste MAD kam in der Operationsphase A+B (71mmHg) vor, am geringsten war er in der Operationsphase C (65mmHg), einen mittleren Wert hatte er in der Operationsphase D (69mmHg). Außerdem ergab sich eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren, $F(2,466) = 5,45$, $p < .01$. Diese Interaktion ist vermutlich auf den besonders großen MAD-Unterschied zwischen den beiden Gruppen zum Operationszeitpunkt A+B zurückzuführen.

Tabelle 11: Mittlere Herzfrequenz in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Operationsphase	Herzfrequenz in bpm (Range)	
	Gruppe 1	Gruppe 2
A+B	61 (40-95)	59 (40-80)
C	62 (40-95)	61 (42-80)
D	64 (50-98)	65 (45-100)

Für die HF wurde eine analoge ANOVA berechnet. Diese ANOVA ergab, dass sich die HF zwischen den beiden Gruppen (jeweils 62 bpm) nicht signifikant voneinander unterschied, $F < 1$.

Der Faktor „Operationsphase“ war hingegen signifikant, $F(2,466) = 60,63$, $p < .001$. Paarweise Vergleiche ergaben, dass sich der HF in allen Operationsphasen signifikant unterschied (alle $ps < .05$). Die HF war zu Operationsbeginn am geringsten (60 bpm) und stieg im Verlauf der Operation stetig an (Phase C: 61 bpm; Phase D: 65 bpm).

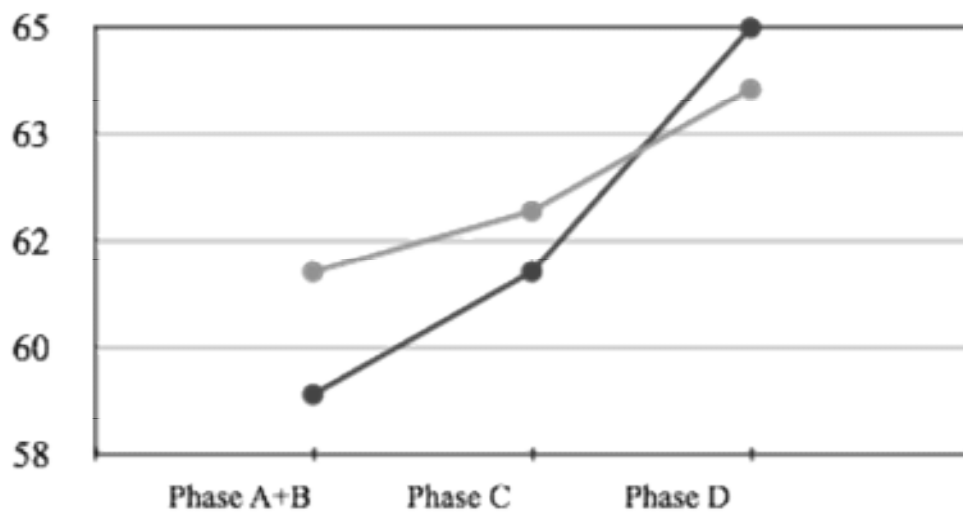


Abbildung 4: Mittlere Herzfrequenz (in bpm) in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe (Gruppe 1 = hellgrau, Gruppe 2 = dunkelgrau)

Die Interaktion der beiden Faktoren war ebenfalls signifikant, $F(2,466) = 4,51, p < .05$. Dieser Effekt ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die HF im Durchschnitt zum Operationsbeginn in der Gruppe 1 höher als in der Gruppe 2 war (61 vs. 59 bpm), wohingegen das umgekehrte Bild zum Operationsende vorlag (64 vs. 65 bpm).

4.2.7 Blutverlust

Hämoglobin-Differenzen

Die Differenz aus dem prä- und unmittelbar postoperativ ermittelten Hb betrug im Mittel 3,65 g/dl (Range: 0,40 - 7,90 g/dl, missing cases: 1). Ein t-Test ergab, dass sich die Hb-Differenzen zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden (Gruppe 1: 3,74 g/dl; Gruppe 2: 3,56 g/dl), $t(232) = 1,18, p > .05$.

Saugervolumen und Tuchgewicht

148 Datensätze konnten einbezogen werden. Der in der Gruppe 1 ermittelte intraoperative Blutverlust betrug 665 ml, in der Gruppe 2 705 ml. Es zeigte sich auch durch die direkte Messung des Blutverlusts, dass es keine Gruppenunterschiede gab, $t(146) = -,347, p > .05 (.729)$.

Tabelle 12: Durchschnittlicher Hb-Wert in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Gruppe

Zeitpunkt	Durchschnittlicher Hämoglobinwert in g/dl (SD)	
	Gruppe 1	Gruppe 2
präoperativ	15,12 (0,96) n = 116	14,82 (1,12) n = 119
24h postoperativ	11,38 (1,25) n = 116	11,27 (1,32) n = 118
7.Tag postoperativ	11,49 (1,24) n = 32	10,84 (1,53) n = 26
Entlassung	11,74 (1,23) n = 110	11,22 (1,37) n = 113
Differenz präop-/24h postoperativ	3,35 (1,16) n = 110	3,56 (1,42) n = 113

Der Hb bei Entlassung unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen, $t(221) = 3,00$, $p < .01$ (.003). Die Differenz zwischen den prä- und postoperativen Hb-Werten (zum Entlassungszeitpunkt) unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander $t(221) = 1,20$, $p > .05$ (.231).

Intraoperativ musste nicht transfundiert werden. In sechs Fällen, jeweils drei in Gruppe 1 und 2, war eine postoperative Erythrozytenkonzentratgabe erforderlich. Dies entsprach einer Transfusionsrate von insgesamt 2,55 Prozent.

4.2.8 Histopathologischer Befund des Primärtumors

Bei vier missing data und insgesamt fünf Präparaten, die histologisch nicht eindeutig klassifizierbar waren, wurden von 235 Patienten 226 in die Berechnung des pathologischen Tumorstadiums einbezogen. In der Gruppe 1 lag in 77 Prozent der Fälle ein lokal begrenzter (pT2), in 21,2 Prozent der Fälle ein organüberschreitender (pT3) und in zwei Fällen ein in Nachbarorgane infiltrierender Tumor (pT4) vor. Bei der Gruppe 2 wurde in 76,3 Prozent der Fälle im pT2, in 22,9 Prozent der Fälle im pT3 und in einem Fall im pT4 Stadium operiert. Unterschiede hinsichtlich der Organüberschreitung gab es zwischen den Gruppen nicht.

Tabelle 13: Verteilung der pathologischen Tumor-Stadien

Tumor-Stadien pT	Gesamt (%)	Gruppe 1 (%)	Gruppe 2 (%)
2a	21 (9,3)	9 (8,1)	12 (10,4)
2b	9 (4,0)	2 (1,8)	7 (6,1)
2c	136 (60,2)	73 (65,8)	63 (54,8)
2x	7 (3,1)	1 (0,9)	6 (5,2)
3a	29 (12,8)	14 (12,6)	15 (13,0)
3b	19 (8,4)	10 (9,0)	9 (7,8)
3x	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,7)
4	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,9)
Σ	226 (100)	111 (100)	115 (100)

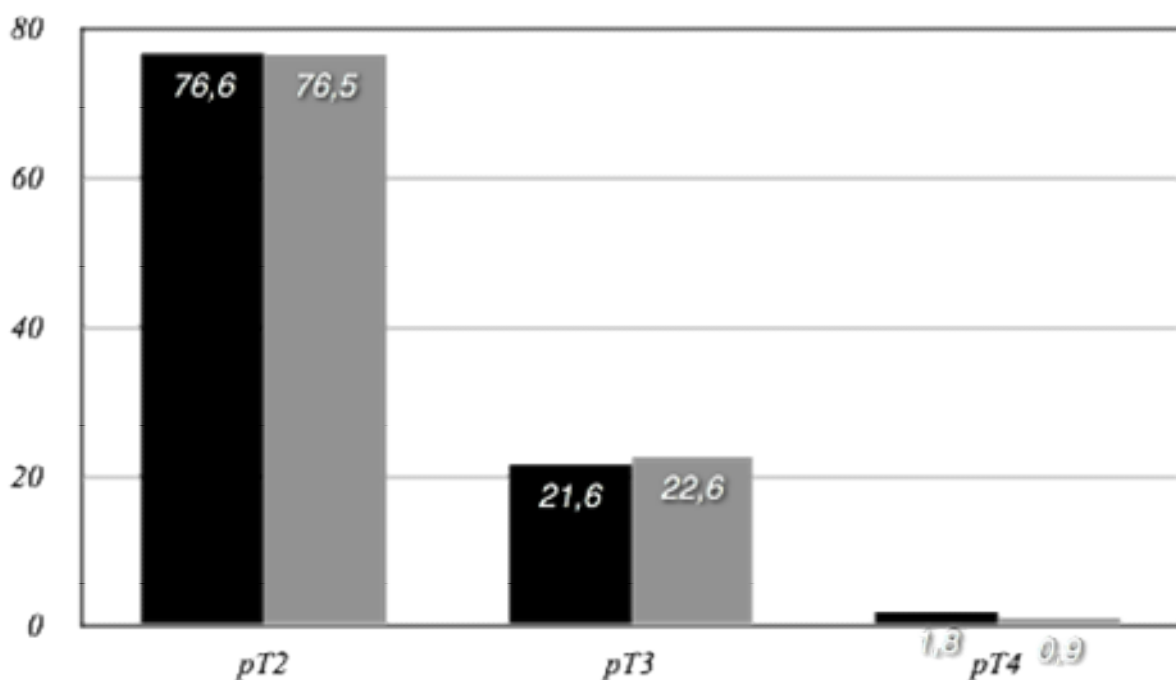


Abbildung 5: Relative Häufigkeit (in %) der pathologischen Tumorstadien (Gesamt: n = 226; Gruppe 1 (grau): n = 111; Gruppe 2 (schwarz): n = 115)

Im Gesamtkollektiv zeigt sich kein Zusammenhang zwischen Alter und Tumorbegrenzung, $p > .05$. (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Altersgruppenverteilung in Abhängigkeit der Tumorbegrenzung

Altersgruppe	Gesamt (%)	pT2 (%)	pT3+ (%)
< 50 Jahre	7 (3,1)	4 (1,8)	3 (1,3)
50-59 Jahre	46 (20,4)	38 (16,8)	8 (3,5)
60-69 Jahre	160 (70,8)	121 (53,5)	39 (17,2)
> 70 Jahre	13 (5,8)	10 (4,4)	3 (1,3)
Σ	226 (100)	173 (100)	53 (100)

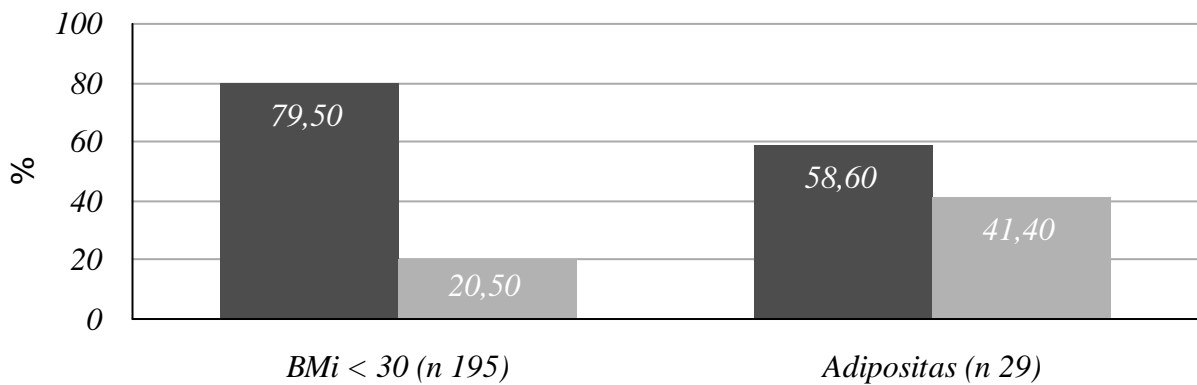


Abbildung 6: Abhängigkeit vom BMI und pathologischem Tumorstadium
(pT2 =dunkelgrau), pT3 = hellgrau)

Darüber hinaus war das pathologische Tumorstadium signifikant vom BMI abhängig $p < .05$ (0,013). Bei adipösen Patienten war der Anteil organüberschreitender Tumoren gegenüber organbegrenzten Tumoren im Vergleich zu nicht-adipösen Patienten erhöht. (siehe Abbildung 6 und Tabelle 15).

Tabelle 15: Pathologisches Tumorstadium in Abhängigkeit des Body Mass Index' (n = 224)

Pathologisches Tumorstadium	Gesamt (%)	Body Mass Index	
		< 30	≥ 30
organbegrenzt	172 (76,8)	155 (79,5)	17 (58,6)
organüberschreite	52 (23,2)	40 (20,5)	12 (41,4)
nd			
Σ	224 (100)	195 (100)	29 (100)

4.2.9 N-Regionäre Lymphknoten

Von 231 der 235 Patienten lagen eindeutige Informationen hinsichtlich des Lymphknotenstatus vor. 214 (92,64 %) dieser Patienten wurden im Stadium N0 operiert. Bei insgesamt 17 Patienten (7,36 %) wurden positive lokoregionäre Lymphknoten gefunden (pN1).

Die Häufigkeit der Stadien N0 und N1 unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, $\chi^2(3) = 2,006$, $p > .05$. Tabelle 15 zeigt die absolute Verteilung des Lymphknotenbefalls getrennt für die beiden Gruppen.

Tabelle 16: Häufigkeit N-Regionärer Lymphknoten (n = 231).

N-Regionäre Lymphknoten	Gesamt (%)	Gruppe 1 (%)	Gruppe 2 (%)
N0	214 (92,6)	105 (92,1)	109 (93,2)
N1	17 (7,4)	9 (7,9)	8 (6,8)
Σ	231 (100)	114 (100)	117 (100)

4.2.10 Metastasierung (M-Status)

Von 232 Patienten fanden sich bei insgesamt 218 Patienten (94 %) keine Fernmetastasen. In Gruppe 1 und 2 wurde bei jeweils sechs Patienten der Metastasierungsstatus als unklar (Mx) beschrieben.

4.2.11 Chirurgische Resektionsränder (R-Status)

Von 232 Patienten wurden 186, in der Gruppe 1 jeweils 95 und in der Gruppe 2 jeweils 91 Patienten, ohne Nachweis positiver Schnittränder (R 0) operiert. In 28 Fällen, 12 in der Gruppe 1 und 16 in der Gruppe 2, waren post resektionem mikroskopisch positive Schnittränder (R 1) nachweisbar. Beim Vergleich beider Gruppen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Residualtumorstadiums, $p > .05$ (siehe Abbildung 7).

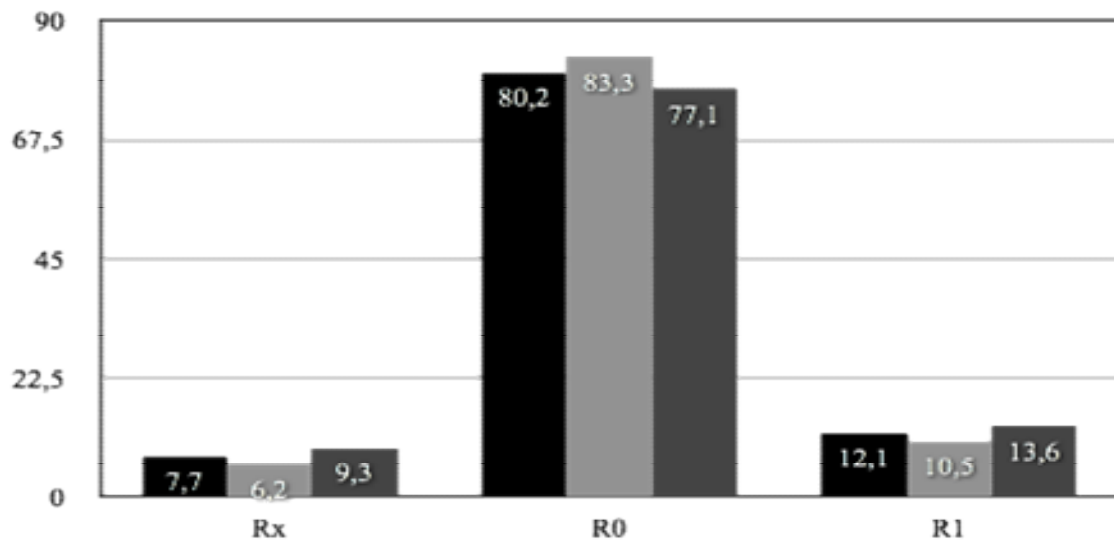


Abbildung 7: Relative Häufigkeit (in %) der Resektionsrand-Befunde (Gesamt: n = 232 (schwarz); Gruppe 1 (hellgrau): n = 114; Gruppe 2 (dunkelgrau): n = 118)

Die Anzahl der positiven Resektionsränder hängt, wie Tabelle 17 verdeutlicht, signifikant vom pathologischen Tumorstadium ab, $X^2(1) = 33,672$ $p < .001$.

Tabelle 17: Häufigkeit der Resektionsrand-Befunde in Abhängigkeit vom pathologischen Tumorstadium

Resektionsrand-status	Gesamt (%)	Pathologisches Tumorstadium	
		organbegrenzt	organüberschreitend
R0	184 (88,5)	152 (95,6)	32 (63,3)
R1	24 (11,5)	7 (4,4)	17 (34,7)
Σ	208	159 (100)	49 (100)

Tabelle 18 stellt körpergewichtsabhängig den relativen Anteil der R0- und R1-Resektionen des Gesamtkollektiv (n = 212) dar. Tabelle 18 zeigt die absolute Verteilung der organbegrenzten /-überschreitenden Operationspräparate in Abhängigkeit vom BMI. Hier sind statistisch signifikante Unterschiede erkennbar, $p < .05$ (0,02). Bei adipösen Patienten war der Anteil von R1- gegenüber R0-Resektionen im Vergleich zu nicht-adipösen Patienten erhöht.

Tabelle 18: Resektionsrand-Befunde in Abhängigkeit des Body Mass Index (n = 212)

Resektionsrandstatus	Gesamt (%)	Body Mass Index	
		< 30	≥ 30
R0	184 (86,8)	166 (88,8)	18 (72,0)
R1	28 (13,2)	21 (11,2)	7 (28)
Σ	212 (100)	187 (100)	25 (100)

4.2.12 Histopathologisches Grading

Grading nach Mostofi

Die Verteilung hinsichtlich des Differenzierungsgrades nach Mostofi (1975) ergab sich in beiden Gruppen wie folgt: schlecht differenzierter Tumor < mäßig differenzierter Tumor < gut differenzierter Tumor. Gruppenunterschiede zeigten sich nicht.

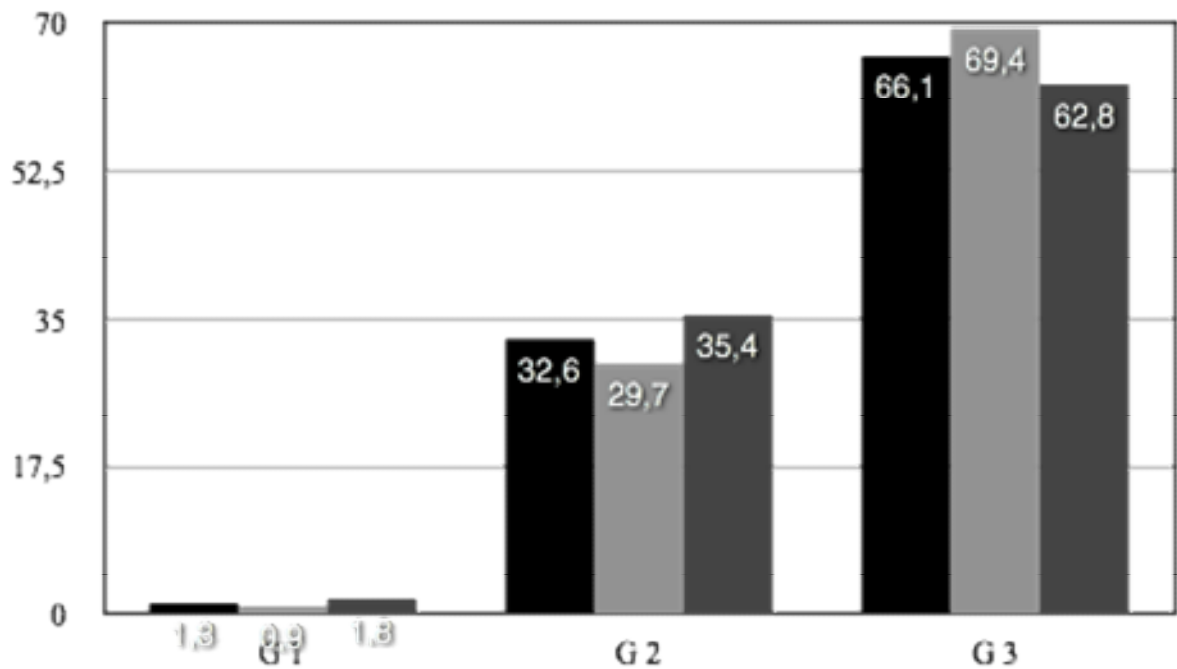


Abbildung 8: Relative Häufigkeit (in %) der Tumor-Differenzierungsgrade (G) (Gesamt (schwarz): n = 224; Gruppe 1 (hellgrau): n = 111; Gruppe 2 (dunkelgrau): n = 113)

Gleason-Score des Operationspräparats

Am häufigsten war in beiden Gruppen das Gleason-Muster sieben (3+4), in der Gruppe 1 bei 49 Patienten (44 %) und in der Gruppe 2 bei 48 Patienten (41 %), vorzufinden. Die Gruppenunterschiede hinsichtlich des Gradings nach Gleason waren nicht signifikant.

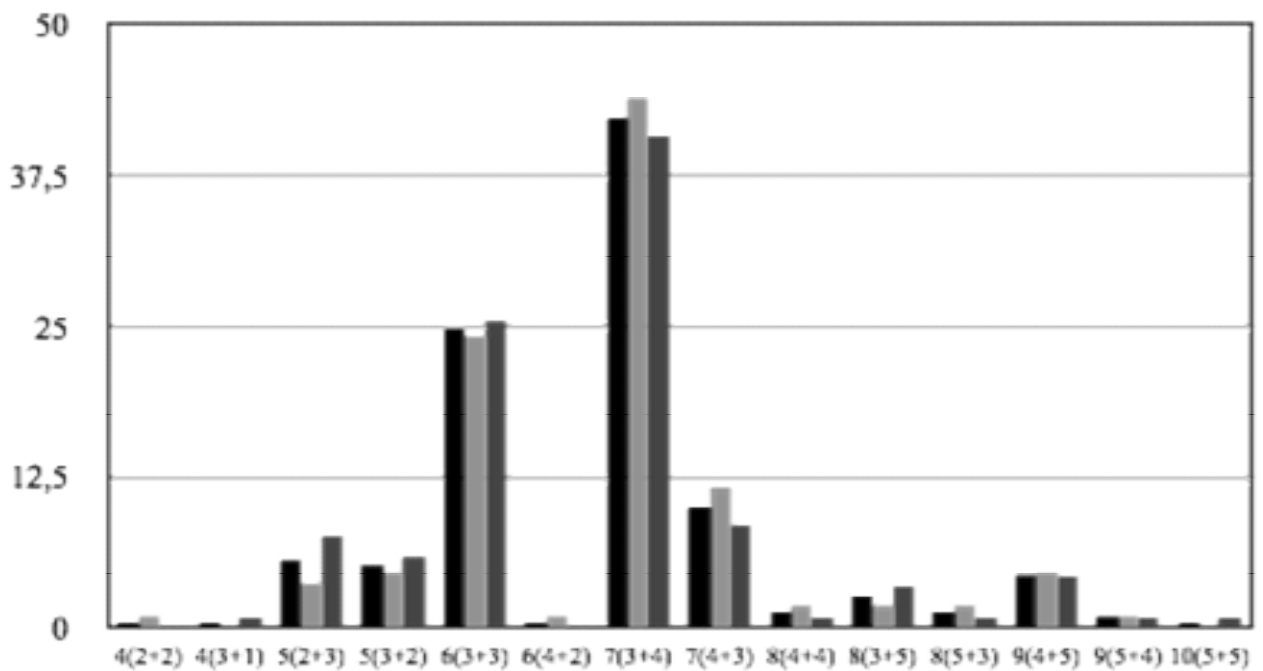


Abbildung 9: Relative Häufigkeit (in %) des postoperativen Gleason-Score (Gesamt (schwarz): n = 230; Gruppe 1 (hellgrau): n = 112; Gruppe 2 (dunkelgrau): n = 118)

4.2.13 Prostatagewicht

Das durchschnittliche Gewicht von 224 Operationspräparaten betrug 58,69 Gramm (Range 25 g - 131 g). In der Gruppe 1 (Gruppe 2) waren die Präparate durchschnittlich 59,94 g (57,47 g) schwer. Ein t-Test ergab, dass keine signifikanten Gruppenunterschiede vorlagen $t(222) = 1,00$, $p > .05$ ($,316$).

4.2.14 Postoperative Komplikationen

Tabelle 19 gibt die prozentuale Häufigkeit der postoperativen Komplikationen an. Von den 235 auswertbaren Patientendatensätzen kam es bei insgesamt 51 Patienten (21,7 %) zu einem Harnwegsinfekt (HWI), der somit häufigsten Komplikation. Bei 30

Patienten (12,8 %) kam es zu Wundheilungsstörungen, die jedoch fast alle keiner weiteren chirurgischen Intervention bedurften. Bei 23 Patienten (9,8 %) kam es zu einer Lymphozellenbildung, bei 20 Patienten (9,4 %) zu Anastomoseninsuffizienzen und bei 20 Operierten (8,5 %) kam es zum Harnverhalt. In absteigender Häufigkeit traten weiterhin auf: postoperatives Nierenversagen, Blutungen, Lungen-Arterienembolie (LAE), Ileus und Abszess. Tabelle 19 und Abbildung 10 geben die Anzahl der absoluten und prozentualen Häufigkeiten der postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit an. Die Gruppenunterschiede waren hinsichtlich aller untersuchten Kriterien nicht signifikant.

Tabelle 19: Postoperative Komplikationen

Komplikation	Gruppe 1 (n 116)	Gruppe 2 (n 119)	p Gruppe 1 ≠ Gruppe 2
Harnwegsinfekt (HWI)	21	30	n.s.
Wundheilungsstörung	14	16	n.s.
Lymphozele	12	11	n.s.
Anastomoseninsuffizienz	9	13	n.s.
Harnverhalt	10	10	n.s.
Niereninsuffizienz	6	5	n.s.
Blutung	2	1	n.s.
Lungenembolie	1	0	n.s.
Darmatonie	2	0	n.s.
Abszess	0	1	n.s.
Myokardinfarkt	1	0	n.s.
Thrombosen	0	0	-
Pneumonie	0	0	-
Σ	78	87	-

Von den 116 Patienten der Gruppe 1 mussten sich infolge der retropubischen Prostatektomie insgesamt sechs Patienten einer erneuten Intervention/ Operation unterziehen. In zwei Fällen war eine CT-gesteuerte Pigtail-Drainage eines Seroms bzw. einer infizierten Lymphozele notwendig. Bei einem Patienten wurde eine Harnröhrenbougieung durchgeführt, bei einem weiteren Patienten eine transurethrale Anastomosenunterspritzung. Bei einem anderen Patienten war ein Platzbauchverschluss notwendig. Bei einem weiteren Patienten erfolgte fünf Monate postoperativ der Verschluss einer großen Skrotalhernie. In einem Fall wurde ein

Taubheitsgefühl im Versorgungsgebiet des Nervus ilioinguinalis beschrieben, jedoch ohne Residuen.

Von den 119 Patienten der Gruppe 2 mussten bei acht Operierten Folgeinterventionen/operative Eingriffe vorgenommen werden. Dreimal war eine Urethrotomia interna erforderlich, dreimal eine CT-gesteuerte Drainage einer pelvinen Abszedierung eines Seroms. Ein Patient entwickelte eine Symphysisitis, woraufhin eine Symphysektomie und sekundär eine Arthrodesse durchgeführt wurde. Bei einem Patienten musste ein nach Entfernung in situ verbliebenes Drainagestück operativ entfernt werden. Einmal war eine Wiederaufnahme zur i.v. Antibiose bei oberflächlicher Infektion im Bereich der Bauchdecke erforderlich.

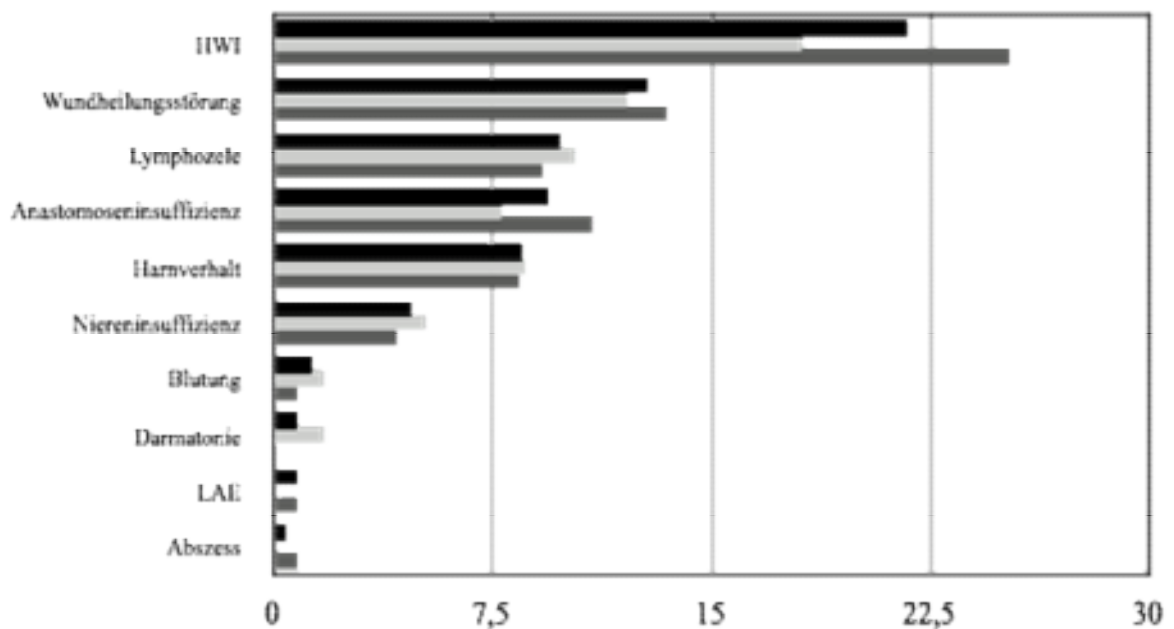


Abbildung 10: Relative Häufigkeit (in %) postoperativer Komplikationen (Gesamt (schwarz): n = 235; Gruppe 1 (hellgrau): n =116; Gruppe 2 (dunkelgrau): n = 119)

4.2.15 Entfernung der Wunddrainage

Die durchschnittliche Verweildauer der intraoperativ eingelegten Wunddrainagen wurde bei 233 Patienten vom Gesamtkollektiv ermittelt und lag bei 2,85 Tagen (Range 0-13 Tage). Bei den 116 (117) Patienten der Gruppe 1 (Gruppe 2) wurde die Drainage

durchschnittlich nach 3,07 (2,64) Tagen entfernt. Dieser Unterschied war signifikant $t(231) = 2,17, p < .05 (.031)$.

4.2.16 Entfernung des Dauerkatheters

Die durchschnittliche Verweildauer des Blasenkatheters betrug bei 224 Patienten 5,18 Tage (Median 4 Tage, Range 3-28 Tage). Bei den 111 Patienten der Gruppe 1 (Gruppe 2) lag der Blasenkatheter durchschnittlich 5,18 Tage und unterschied sich nicht von der Verweildauer der Gruppe 2 (5,18 Tage; $p=0,99$).

4.2.17 Krankenhausverweildauer

Die durchschnittliche postoperative Krankenhausverweildauer aller Studienteilnehmer betrug 8,16 Tage (Range 4-44 Tage). 116 Patienten der Gruppe 1 verweilten durchschnittlich postoperativ noch 8,35 (Median 7) Tage stationär. In der Gruppe 2 wurden die Patienten durchschnittlich nach 7,97 (Median 7) Tagen entlassen. Die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant $t(233) = 0,76 p > .05 (.446)$.

Die Krankenhausverweildauer war signifikant vom CCS abhängig $t(233) = 2,10, p < .05 (0,037)$, Patienten die einen CCS von 1 aufwiesen waren durchschnittlich 1,3 Tage länger im Krankenhaus als Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen.

Tabelle 20: Krankenhausverweildauer

Postoperative Krankenhausverweildauer in Tagen	Gruppe 1 n = 116	Gruppe 2 n = 101
Durchschnitt	8,35	7,97
Median	7	7

4.2.18 Laborparameter

Kreatininwert bei Entlassung

Hier lagen 224 vollständige Datensätze vor (Gruppe 1: 110, Gruppe 2: 114). Der durchschnittliche Kreatininwert (in $\mu\text{mol/l}$) zum Entlassungszeitpunkt ist in Tabelle 21 dargestellt. Gruppenunterschiede hinsichtlich des Entlassungskreatininwertes waren nicht signifikant, $t(222) = 0,724$ $p > .05$ ($,470$).

Tabelle 21: Kreatininwert zum Entlassungszeitpunkt

Kreatininwert (in $\mu\text{mol/l}$) zum Entlassungszeitpunkt	Gruppe 1 (SD) n = 116	Gruppe 2 (SD) n = 101
Durchschnitt	87,90 (16,97)	86,14 (19,20)
Median	86,50	86,85

PSA-Wert zum Entlassungszeitpunkt

Bei 176 Patienten (74,5 %) lagen die PSA-Werte zum Entlassungszeitpunkt vor. Gruppenunterschiede hinsichtlich des PSA-Wertes bei Entlassung waren nicht signifikant, $t(174) = 1,13$ $p > .05$ ($,259$).

Tabelle 22: PSA-Wert zum Entlassungszeitpunkt

PSA-Wert (in ng/ml) zum Entlassungszeitpunkt	Gruppe 1 (SD) n = 116	Gruppe 2 (SD) n = 101
Durchschnitt	1,22 (0,89)	1,58 (2,77)
Median	1,02	1,06

4.3 Variablen der Nachbeobachtung

4.3.1 PSA-Wert-Verlauf

Es lagen Daten von 149 Patienten vor (Gruppe 1: 73, Gruppe 2: 76). Bei fünf Patienten (3,4 %) zeigten sich PSA-Werte von > 0,2 ng/ml. Dabei stammte ein Patient aus der Gruppe 1, während vier Patienten der Gruppe 2 angehörten. Ein zweites postoperatives Messergebnis lag noch von 101 Operierten vor (Gruppe 1: 50, Gruppe 2: 51). Bei drei Patienten, alle der Gruppe 2 zugehörend, war der Schwellenwert von 0,2 ng/ml überschritten. Die Vollständigkeit der Nachbeobachtung war nicht suffizient, um Aussagen über Unterschiede im rezidivfreien Überleben zwischen beiden Gruppen zu treffen.

4.3.2 Erektile Funktion und Kontinenz

Bei insgesamt 140 Patienten (59,6 %) lag ein suffizientes Follow-up drei Monate postoperativ vor. Hierbei wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Erektionsfähigkeit festgestellt.

Tabelle 23 gibt die Verteilung des postoperativen Kontinenzstatus an. Von 105 Patienten gaben 61 (58 %) an, 3 Monate nach der Operation vollständig kontinent zu sein. In Gruppe 1 wurde bei zwei Patienten kein Schweregrad erfasst. Ein Chi-Quadrat-Test ergab, dass die Inkontinenzrate nicht gruppenabhängig war, $X^2(1) = 0,486$ $p > .05$ (.486).

Tabelle 23: Verteilung des postoperativen Kontinenzstatus

	Gruppe 1 (n 51)	Gruppe 2 (n 54)
Kontinent	32	29
Inkontinent (Schweregrad 1,2,3)	19 (11,4,2)	25 (17,5,3)

5 Diskussion

5.1 Einfluss der begleitenden PDA auf den perioperativen Blutverlust

Verfahren zur Vermeidung transfusionspflichtiger Blutverluste nehmen in der operativen Medizin einen hohen Stellenwert ein. Trotz der Weiterentwicklung qualitätssichernder Verfahren in Bezug auf die Gewinnung und Anwendung allogener Blutkonserven besteht für den Empfänger weiterhin ein gesundheitliches Restrisiko. Hierzu zählen in 0,5 Prozent der Fälle allergische Reaktionen. Letale anaphylaktische Reaktionen, hämolytische Transfusionsreaktionen, z.B. durch Blutgruppenunverträglichkeiten oder durch Antikörperbildung gegen transfundierte Blutbestandteile, kommen seltener vor. Die Übertragung transfusionsassoziierter Infektionen ist auch heute noch nicht auszuschließen (Querschnitts-Leitlinien (BÄK), 2008). Die demographische Entwicklung führt weiterhin dazu, dass es infolge eines Ungleichgewichts zwischen der Anzahl von Blutspender und Empfänger, immer häufiger zu Versorgungsengpässen kommt und die Kosten für Fremdblut auch zukünftig steigen werden. Auch die autologe Bluttransfusion ist durch Verwechslungsgefahr von Blutkonserven und bakterielle Kontaminationen nicht ohne Risiko (Williamson et al., 1999). Der Verzicht auf eine (Eigen)Bluttransfusion ist also in Hinblick auf eine Kostensenkung, ebenso wie auf eine Risikoreduktion für den Patienten sinnvoll.

Aus einer retrospektiven Vorgängerstudie ergaben sich Hinweise, dass die Kombination einer Trendelenburglagerung mit intraoperativer Volumenrestriktion und die begleitende PDA den Blutverlust während einer radikal retropubischen Prostatektomie signifikant senken kann (Schostak et al., 2005). In der Klinik- und Poliklinik für Urologie, Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin sank die Transfusionsrate erheblich, seit die neue Operationsstrategie im Jahre 2001 dort zur Anwendung kam. Als Folge von Transfusionsraten weit unter 10 Prozent ist die Eigenblutspende und auch das Bereitstellen von allogenen Blutkonserven nicht mehr routinemäßig vorgesehen (Querschnitts-Leitlinien (BÄK), 2008). Es wird präoperativ lediglich die Blutgruppe des Patienten bestimmt.

Allerdings wird heute die Indikation zur Bluttransfusion auch strenger gestellt. Bei Nuttal et al. (2002) waren während des Untersuchungszeitraums von 1985 bis 1999 in einem

Kollektiv von prostatektomierten Patienten stetig niedrigere Entlassungshämoglobinwerte von 12,0 bis auf 10,9 g/dl verzeichnet worden, ohne dass die Komplikationsrate angestiegen war. Über die Zeit nahm ebenso die ASA-3-Patientenanzahl ab, was darauf zurückgeführt wurde, dass zunehmend gesündere Patienten operiert wurden. Die insgesamt sinkende Anzahl verabreichter Transfusionen ist, neben einer verbesserten Operationstechnik, insbesondere der Schonung des dorsalen Venenkomplexes, auch auf die Akzeptanz einer niedrigeren postoperativen Hämoglobinkonzentration zurückzuführen. Der sonst Gesunde toleriert im Liegen einen Blutverlust von ca. 20 Prozent, was einem Blutvolumen von 1 bis 1,5 Litern entspricht. Hingegen werden Erythrozytenverluste bis zu 65 Prozent toleriert, wenn das intravasale Volumen ausgeglichen ist. Es sollte daher zunächst eine Volumensubstitution durch kristalloide und kolloidale Lösungen erfolgen (Larsen, 2006).

Tabelle 24: Transfusionsraten bei der radikalen Prostatektomie

Autor	Fallzahl	Operations- zeitraum	Transfusions- rate (%)	Blutverlust (ml)
Nuttall et al., 2002	117	1985-1986	69	
Nuttall et al., 2002	99	1999	7,1	
Dilliogluligil et al., 1997	472	1990-1994	28,6	800-1200
Lepor et al., 2001	1000	1994-2000	0,8	727
Schostak et al., 2005	110	1997-03/2001	47,3	
Schostak et al., 2005	91	03/2001-2003	1,1	
Thiel, 2004	180		9	680
vorliegende Studie	230	2004-2007	2,55	687 (n=148)

Mit der hier beschriebenen randomisierten Studie sollte überprüft werden, inwiefern die Anlage des PDK mit begleitender PDA essentiell für einen geringeren Blutverlust in einem durch Lagerung und kontrollierte Hypotension veränderten Operations- und Anästhesieverfahren ist. Die Ergebnisse zeigen jedoch keine signifikante Verminderung des Blutverlustes bei Anwendung eines PDK gegenüber der Kontrollgruppe, bei der lediglich unter Hypovolämie und in Trendelenburglagerung operiert wurde. Es ließen sich weder für die prä- zu 24 Stunden-postoperativen Hb-Differenz, noch für den direkt gemessenen Blutverlust (ermittelt über das Saugervolumen und die Gewichts-differenz der Bauchtücher) Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachweisen. Die Hb-Differenzen aus den präoperativen und den Entlassungs-Hämoglobinwerten waren

ebenso nicht signifikant unterschiedlich, trotz initial höherer präoperativer Werte in der PDK-Gruppe.

Intraoperativ mussten keine Bluttransfusionen erfolgen. In der postoperativen Phase wurden in beiden Gruppen in gleicher Häufigkeit Transfusionen verabreicht. Insgesamt betrug die Transfusionsrate 2,55 Prozent. Wie Tabelle 24 veranschaulicht, lagen die Transfusionsraten anderer Studien zwischen 0,8 und 69 Prozent. Folglich ist die hier erhobene Anzahl an durchgeführten Blutübertragungen als niedrig einzustufen. Im Kontext aller anderen Maßnahmen und im direkten randomisierten Vergleich erscheint der PDK somit im Hinblick auf die Risikosenkung eines signifikanten Blutverlustes verzichtbar.

In diesem Zusammenhang muss aber auch die Kreislaufwirkung der PDA beachtet werden. Die Anwendung eines Regionalanästhesieverfahrens im thorakolumbalen Bereich führt zu einer erwünschten intraoperativen Hypotension. Dies ist die Folge der Blockade präganglionärer sympathischer Nervenfasern. Von der Dilatation sind vornehmlich Venen betroffen, da ihr autonomer Tonus gering ist. Venöses pooling führt zur Abnahme des Herzzeitvolumens und somit zur Abnahme des MAD (Schmidt, 2007). Ferner bedingt die analgetische Wirkung der PDA einen zusätzlichen antihypertensiven Effekt. Diese antihypertensiven Effekte gehen einher mit einer etablierten fremdblutsparenden Maßnahme. Die kontrollierte Hypotension ist in der Anästhesie eine pharmakologisch induzierte Blutdrucksenkung auf MAD-Werte von 50-60 mmHg. Neben der Regionalanästhesie kommen u.a. auch volatile Anästhetika, wie Isofluran, zum Einsatz. Durch die Lagerung, wie das Anheben des Operationsfeldes über Herzniveau, wird eine weitere Hypotension erreicht.

In der PDA-Gruppe wurde über den Operationsverlauf der MAD um durchschnittlich 3 mmHg und in der blutungsträchtigen Phase der Prostatapräparation um 4 mmHg niedriger (minimaler MAD 63 mmHg) gehalten als in der Kontrollgruppe. Sharrock et al. (1993) beobachteten keinen Unterschied hinsichtlich des intraoperativen Blutverlustes bei Patienten, die unter Periduralanästhesie hüftendoprothetisch versorgt wurden. Hier lag der MAD bei 50 bzw. 60 mmHg. Bei Lessard et al. (1989) betrug die intraoperative MAD-Differenz 15-25 mmHg und zeigte einen signifikant höheren Blutverlust in der normotensiven Kontrollgruppe.

Die in der vorliegenden Studie aufgezeichneten signifikanten Unterschiede intraoperativer Kreislaufparameter belegen die Effektivität der Sympathikolyse durch die

PDA bei MAD-Werten im Zielbereich. Jedoch waren die Unterschiede der mittleren arteriellen Drücke zwischen den Gruppen, obgleich statistisch signifikant unterschiedlich, möglicherweise nicht groß genug, um eine weitere signifikante Verminderung des Blutverlust zu erzielen. Die PDA unterstützt somit sowohl die erwünschte intraoperative Hypotension als auch die postoperative Analgesie, ohne die Komplikationsrate signifikant zu erhöhen. Trotz des nicht nachweisbaren Effektes auf das intraoperative Blutungsrisiko sollten diese vorteilhaften Aspekte mit dem Patienten diskutiert werden.

5.2 Einfluss des PDK auf die Vitalparameter

Unter 5.1. wurde bereits der Einfluss des PDK auf einen niedrigeren MAD im gesamten OP-Zeitraum diskutiert. Das Anheben des MAD zum OP-Ende erfolgte dann mittels Infusion von v.a. kolloidalen Lösungen. Dass in der PDK-Gruppe deutlich höhere Mengen an Infusionslösungen und insbesondere Kolloiden benötigt wurden, zeigt auch der deutlich stärkere antihypertensive Effekt des PDK gegenüber einer Standardanalgesie mit intravenöser Gabe von Fentanyl.

Da eine Hypotension zu einer reflektorischen Herzfrequenzsteigerung führen kann, wurde dies auch in dieser Studie erwartet. Entgegen der stärkeren Absenkung des MAD in der PDK-Gruppe zeigten sich jedoch stabilere Herzfrequenzen im Vergleich zur Gruppe mit der Standardanalgesie, v.a. in den beiden letzten OP-Phasen. Neben der bereits beschriebenen Sympathikolyse führen wir dies auch auf die stärkere analgetische Wirkung des PDK zurück.

5.3 Einfluss der PDA auf das operative Outcome

5.3.1 Operationszeit

Die Operationszeit war in der PDK-Gruppe mit 174 Minuten durchschnittlich sechs Minuten kürzer, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Operationszeiten aus der Vorgängerstudie beliefen sich in den Jahren 1997 bis 2001 noch auf 219, respektive seit Umstellung des Operationskonzepts im Jahre 2001, auf 192 Minuten (siehe Tabelle 25). So hat sich die Operationszeit bei vergleichbaren Operationsbedingungen seit 2001 um durchschnittlich 18 Minuten verkürzt, was auf eine Verbesserung der Struktur- und Prozessqualität zurückzuführen ist. Dabei konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne PDK beobachtet werden.

Tabelle 25: Operationszeiten bei der radikalen Prostatektomie

Autor	Fallzahl	Operationszeitraum	Operationszeiten (min)
Schostak et al., 2005	110	1997-03/2001	219
Schostak et al., 2005	91	03/2001-2003	192
Lepor et al. 2001	1000	1994-2000	182
Dillioglulil et al., 1997	472	1997	182
Lepor et al., 2003	500	2000-08/2002	143*

5.3.2 Onkochirurgische Resultate

In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt 17 Patienten eine Lymphknotenmetastasierung festgestellt. Zum Studienzeitpunkt wurde in der durchführenden Einrichtung bei allen für die Prostatektomie vorgesehenen Patienten eine extended Lymphadenektomie durchgeführt, da die präoperativ angewandten bildgebenden Verfahren nicht ausreichend sensitiv zur Bestimmung einer Lymphknoteninvasion sind. Zwischen den Gruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der Lymphknoteninvasion.

Biki et al. (2008) stellen einen Vorteil hinsichtlich des Auftretens eines biochemischen Rezidivs bei der Anwendung eines Periduralkatheters in Kombination mit einer balancierten Anästhesie fest. Mutmaßlich hängt dies mit dem Erhalt der lokalen Immunkompetenz in der unmittelbar postoperativen Phase, bedingt durch eine durch die Regionalanästhesie verminderte Stressantwort und den reduzierten Einsatz immundämpfender Pharmaka, z.B. volatiler Anästhetika, zusammen. In der vorliegenden Arbeit konnte aufgrund des Studiendesigns und des kurzen Nachbeobachtungszeitraums der Zusammenhang zwischen der Anwendung einer Regionalanästhesie und dem Auftreten von Rezidiven nicht untersucht werden.

Neben der Lymphknoteninvasion ist für die Prognose des Patienten und das weitere therapeutische Procedere die radikale Tumorentfernung von großer Bedeutung. Neben dem klinischen Tumorstadium zeigte sich in dieser Studie auch ein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Anteil der R0-Resektionen. Insgesamt gelang bei nur 65,3 Prozent der organüberschreitenden Karzinome eine R0-Resektion. Hingegen war bei 95,6 Prozent der organbegrenzten Tumoren eine vollständige Tumoresektion möglich. Insgesamt beträgt die Rate der R1-Resektionen, bezogen auf das auswertbare Kollektiv von 208 Fällen, 11,5 Prozent, dies ist vergleichbar mit anderen Serien (Noll et al. (2008) 13,5%, Gillitzer et al. (2004) 8%).

Interessanterweise zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass bei adipösen Patienten häufiger positive Schnittränder als bei Normalgewichtigen auftreten. Dieser hier signifikant gewordene Unterschied zwischen normalgewichtigen und adipösen Patienten wurde bereits in anderen Studien beschrieben (Jayachandran et al., 2009). Ein Zusammenhang zwischen der Regionalanästhesie mittels PDA und der Häufigkeit von R0-Resektionen konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

5.4 Einfluss des PDK auf das postoperative klinische Outcome

5.4.1 Dauerkatheter

In der vorliegenden Untersuchung wurde nach Cystographie eine rasche Entfernung des Dauerkatheters angestrebt. Dieses gelang im Mittel nach vier Tagen. Ein Vorteil einer frühen Katheterentfernung ist zum einen die Vermeidung katheterassoziierter Harnwegsinfekte, zum anderen ergibt sich die Möglichkeit, bereits frühzeitig mit einem Kontinenztraining zu beginnen. Ob eine spätere Entfernung für die Heilung der vesicourethralen Anastomose vorteilhaft ist, wird kontrovers diskutiert. Bei 6,3 Prozent der Patienten konnte der Katheter erst zwischen dem achten und 14. Tag entfernt werden. 3,1 Prozent trugen ihren Blasenverweilkatheter noch nach dem 14. Tag, wobei in diesen Fällen nicht untersucht wurde, ob eine Anastomoseninsuffizienz oder ein Harnverhalt dafür ursächlich war. Unterschiede zwischen der PDK-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigten sich nicht.

5.4.2 Postoperatives Management und Krankenhausverweildauer

Die Vorteile der PDA als unterstützendes Anästhesieverfahren sind vielfältig. So lässt sich der peri- und postoperative Schmerzmittelbedarf reduzieren und die Patienten sind postoperativ im Allgemeinen schneller und einfacher mobilisierbar (Gottschalk et al., 1998; Shir et al., 1994). Die Periduralanästhesie kann die, infolge der postoperativen Stresssituation aufgetretene, sympathikotone Hyperaktivität durch Blockade der sympathischen Efferenzen unterbinden, und führt so auch zu einer Verbesserung der gastrointestinalen Motilität. Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) treten seltener auf.

Voraussetzung für eine Entlassung aus der stationären Behandlung war, dass der Patient fieberfrei und subjektiv beschwerdefrei war. Die Wundverhältnisse mussten reizlos sein und eine regelrechte Magen-Darmfunktion sollte sich eingestellt haben. Verglichen mit der Vorgängerstudie verkürzte sich die stationäre Aufenthaltsdauer um drei, respektive vier Tage (Schostak et al. 2005). Zahlreiche andere Autoren berichten von deutlich kürzeren Krankenhausverweildauern. Ein früherer Entlassungszeitpunkt ist jedoch stark vom Entlassungsmanagement und dem Versicherungsstatus des Patienten abhängig und führt häufiger zu einer komplikationsbedingten

Wiederaufnahme (Touijer et al., 2008). Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung einer PDA und einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes konnte in dieser Studie jedoch nicht beobachtet werden.

5.4.3 Kontinenz

Ein weiterer wichtiger klinischer Endpunkt nach Prostatektomie ist die Kontinenz. In dieser Studie waren 58 Prozent der nachbetreuten Patienten (n=105) nach einem halben Jahr vollständig kontinent. Als kontinent wurden in der vorliegenden Studie diejenigen Patienten gewertet, die keine Vorlagen benötigten. Durch Training der urethralen Verschlusskraft kann die Kontinenz noch zwei Jahre postoperativ verbessert werden, so dass mit einer weiteren Steigerung der Kontinenzrate zu rechnen ist. Auch ergaben sich abhängig von der Intervention (PDA) keine Unterschiede in der Kontinenzrate. Daten zu postoperativen Inkontinenzraten nach radikaler Prostatektomie liegen vorrangig aus retrospektiven bzw. Fallserien einzelner Zentren vor; Raten zwischen zwei und über 20 Prozent werden berichtet, wobei die Validität insgesamt zweifelhaft erscheint (Walsh et al 2000; Rocco et al 2007; Bates et al 1998; Patel et al 2007). Sowohl der Zeitpunkt der Befunderhebung, als auch die Fragebögen zur Erfassung der Kontinenz sind uneinheitlich. Ebenso sollten der präoperative Kontinenzstatus, das Alter des Patienten und die Tumorausdehnung berücksichtigt werden, damit Studien besser verglichen werden können.

5.4.4 Erektion

Das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Studie entspricht mit 62,6 Jahren dem Durchschnittsalter anderer Studien, wie derer von Lepor (2001) mit 60,3 Jahre oder Guillonneau (2000) mit durchschnittlich 64 Jahren. Über 70 Prozent der Operierten waren zum Operationszeitpunkt zwischen 60 und 69 Jahre alt. Nur 23,5 Prozent waren jünger als 60 Jahre. Hinsichtlich der postoperativen erektilen Funktion lagen zum Zeitpunkt der zweiten Befragung nach einem Jahr nur noch Daten von 24 Patienten vor. Da diese nur 10,2 Prozent des Gesamtkollektivs ausmachen und größtenteils über 60 Jahre alt waren, ließen die IIEF-Fragebögen leider keine repräsentativen Auswertungen auch im Hinblick auf einen möglichen Effekt der Intervention zu.

5.5 Einfluss des PDK auf die postoperativen Komplikationen

Bei allen erhobenen Komplikationen konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Alle intra- und postoperativen Komplikationen waren ohne Langzeitkonsequenzen. Es traten keine komplikationsassoziierten Todesfälle auf. Eine narkosebedürftige Re-Operation erfolgte insgesamt in fünf Fällen, jedoch wurde in keinem Fall eine frühzeitige Revisionsoperation mit vitaler Indikation notwendig. Dies entspricht einer Re-Operationsrate von 2,1 Prozent. In der Literatur sind die Komplikationsraten quantitativ und qualitativ sehr heterogen.

PDA-assoziierte Komplikationen wie Kopfschmerz, Parästhesien oder das seltene, aber gefährliche peridurale Hämatom oder Abszess, wurden in der vorliegenden Studie nicht beobachtet.

Bei 21,7 Prozent der Studienteilnehmer ließ sich postoperativ ein Harnwegsinfekt nachweisen. Es wurde jedoch nicht erfasst, ob bereits präoperativ eine Bakteriurie vorlag. Müller et al. (2009) berichteten über die Notwendigkeit einer Antibiose bei 25 Prozent der Rehabilitanden aufgrund eines bakteriellen Harnwegsinfekt nach Prostatektomie. In einer Studie von Bartsch et al. (2008) wurde bei 44,6 Prozent retropubisch Prostatektomierten ein HWI nachgewiesen. Außerdem zeigte sich in dieser Untersuchung, dass eine Bakteriurie mit der Liegedauer des Dauerkatheters assoziiert ist, wobei der Dauerkatheter bei 9,4 Prozent der dort untersuchten Patienten erst nach dem siebenten postoperativen Tag entfernt wurde.

Ein Vergleich der Anwendung des PDK in dieser Studie ergab einen statistischen Trend hin zu einer geringeren Rate an HWI bei den Patienten mit periduraler Anästhesie. Ein Grund hierfür erschließt sich aus den vorliegenden Daten nicht. Die leichtere Mobilisierung dieser Patienten oder die höhere postoperative Infusionsmenge in der PDA-Gruppe sind mögliche Faktoren.

In dieser Studie wurden insgesamt 12,8 Prozent Wundinfektionen beobachtet. Ein Unterschied hinsichtlich der Anwendung der PDA zeigte sich nicht. Es wurde eine Infektion angenommen, wenn (Druck-)schmerzen, Ödeme und Erytheme dokumentiert wurden. Da diese Indikatoren auch im Rahmen der normalen Heilung auftreten können, z.B. aufgrund von allergischen Reaktionen oder infolge eines Seroms oder Hämatoms, könnte die tatsächliche Rate niedriger ausfallen. Es wurde ferner nicht zwischen oberflächlichen oder tiefen Wundinfektionen oder Wundinfektionen mit Organbefall

differenziert. Für zukünftige Studien wäre eine Einteilung und Beschreibung nach CDC-Kriterien (Centers for Disease Control and Prevention, Horan et al., 1992) empfehlenswert.

Lymphozelen sind eine bekannte Folgeerscheinung nach Durchführung einer Lymphadenektomie. Da Lymphe keine gerinnungsaktiven Substanzen enthält, kommt es nach der Durchtrennung von Lymphgefäßen oder unzureichender Ligatur zur Lymphozelenbildung. Zumeist bleiben Lymphozelen asymptomatisch, daher wird ihre Inzidenz in der Literatur als insgesamt niedrig beschrieben. Größenunabhängig wurden in der vorliegenden Studie alle sonographisch nachgewiesenen Lymphozelen dokumentiert. Der Anteil lag bei 9,8 Prozent. In der Vorgängerstudie aus der urologischen Klinik, Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin, lag der Anteil bei 6,5 Prozent (Schostak et al.; 2005). Andere Autoren, wie z.B. Müller et al. (2009) beschrieben Lymphozelen bei 3,9 Prozent der Patienten. In der vorliegenden Studie wurde kein Einfluss der PDA auf die Entwicklung von Lymphozelen beobachtet.

Eine weitere häufige Komplikation nach Prostatektomie ist das Auftreten eines akuten Harnverhaltes nach Entfernung des Dauerkatheters. In dieser Studie wurde dies bei 8,5 Prozent der Patienten beobachtet. In der Literatur wird von einer Inzidenz von 3,4 bis 28,5 Prozent berichtet. In der Vorgängerstudie betrug die Rate der Patienten mit Harnverhalt noch 18,9 Prozent. Die Inzidenz der Harnverhalte ist mit anderen Einrichtungen vergleichbar und konnte in der urologischen Klinik, CBF der Charité Berlin seit 2001 deutlich gesenkt werden. Dies liegt vermutlich an der Nahttechnik der vesico-urethralen Anastomose und der Erfahrung der Operateure (mind. 50 Prostatektomien pro Jahr). Bei über 90 Prozent der hier behandelten Patienten konnte der Blasenverweilkatheter frühzeitig vor dem siebenten postoperativen Tag entfernt werden. Dies hat u.a. auch den Vorteil, dass ein frühzeitiges Kontinenztraining erfolgen konnte, welches bereits von Dalton et. al (1989) als sehr förderlich beschrieben wurde. Die PDA hatte keinen Einfluss auf das Auftreten eines akuten Harnverhaltes nach Entfernung des Blasenkatheters.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf das postoperative Outcome v.a. älterer Patienten ist das Auftreten einer postoperativen Niereninsuffizienz. Wird eine Zunahme des Kreatininwertes um 20 Prozent gegenüber dem Ausgangsserumkreatininwert als Definition einer neu aufgetretenen Niereninsuffizienz zugrunde gelegt, dann findet sich

eine postoperative Niereninsuffizienz in bis zu 23 Prozent. des chirurgischen Krankengutes (Roissant et al., 2004).

In gemischten Patientengruppen mit einem mittleren Alter von 63 Jahren beträgt die Prävalenz einer kompensierten Niereninsuffizienz (Kreatininwert $> 124 \mu\text{mol/l}$ entsprechend $1,4\text{mg/dl}$) etwa 8 Prozent. Im Patientenkollektiv dieser Studie betrug der durchschnittlich präoperative Kreatininwert $86\mu\text{mol/l}$. Ein vorübergehender Kreatininanstieg war bei insgesamt 4,7 Prozent des Gesamtkollektivs aufgetreten. Der insgesamt niedrige MAD ist hierfür möglicherweise ursächlich, jedoch ist die Rate derer mit temporärem Kreatininanstieg in der PDK-Gruppe trotz niedriger MAD-Werte nicht signifikant höher. Bei keinem der Studienteilnehmer kam es zu einer therapiebedürftigen oder sogar dialysepflichtigen Akkumulation harnpflichtiger Substanzen. In vielen bekannten retrospektiven Studien zu postoperativen Komplikationen nach Prostatektomie, wie z.B. von Catalona et al. (1999) und Lepor et al. (2003) wurden ebenfalls keine Angaben zu postoperativem Nierenversagen gemacht.

Die Striktur der vesico-urethralen Anastomose ist eine bekannte Komplikation nach Prostatektomie und wird durch die Vernarbungen des Blasenhalses verursacht und kommt nach Elliott et al. (2007) in 2,7 bis 25,7 Prozent der Fälle vor. Insgesamt wurde bei 1,7 Prozent unserer Studienteilnehmer eine Therapie der Blasenhalstriktur im Sinne einer Ballondilatation oder Urethrotomie dokumentiert. In den poststationär versandten Fragebögen wurde jedoch nicht gezielt nach Harnentleerungsstörungen gefragt. Ebenso wurden keine Daten zur Uroflowmetrie und Restharnbestimmung nach dem stationären Aufenthalt erfasst.

Ogleich in vielen Studien belegt wurde, dass eine PDA aufgrund der Sympathikolyse das Wiedereinsetzen der Magen-Darm-Motilität beschleunigen kann (Scheinin et al., 1987), zeigten sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts der ersten postoperativen Defäkation.

An einzelnen Komplikationen war das intraoperative Auftreten eines akuten Troponin-positiven Koronarsyndroms bei einem Patienten der PDK-Gruppe auffällig. Intraoperativ wurde der MAD bei diesem Patienten nicht unter 65 mmHg gesenkt, die Gesamtvolumensubstitution belief sich auf 2000 ml . Bei ansonsten unauffälligen Laborparametern fiel der Hb von präoperativ $15,8 \text{ g/dl}$ auf postoperativ $10,3 \text{ g/dl}$. Bei diesem 63-jährigen Patienten war präoperativ eine hypertensive Herzerkrankung als

Risikofaktor beschrieben worden, die ursächlich für die Komplikation gewesen sein könnte. Informationen, ob eine invasive kardiologische Diagnostik eine KHK bestätigte, oder ob nur eine relative Ischämie bedingt durch den Hb-Abfall die Ursache für die Enzymveränderung war, ließ sich nicht klären. Ein weiterer Patient der Interventionsgruppe erlitt postoperativ eine Lungenembolie. Dieser 68-jährige Patient hatte als Risikofaktor eine Varikosis und wies somit ebenfalls eine Prädisposition für thrombembolische Komplikationen auf, die wahrscheinlich nicht mit der Anwendung einer PDA in Zusammenhang stehen.

6 Fazit

1. Durch die begleitende PDA kann keine signifikante Reduktion des intraoperativen Blutverlustes oder der Transfusionsrate erzielt werden.
2. Hinsichtlich der sekundären Studienziele ergab sich kein Einfluss der PDA auf:
 - a) die Operationsdauer
 - b) die intra- und postoperative Komplikationsrate
 - c) die onkochirurgische Effektivität, insbesondere der Rate positiver Schnittränder
 - d) die Krankenhausverweildauer.
3. Die begleitende PDA war assoziiert mit einem niedrigeren intraoperativen MAD und einer erhöhten Volumensubstitution, mit Gabe kolloidaler Volumenersatzmittel in späten Operationsphasen und unmittelbar postoperativ.

7 Zusammenfassung

Einleitung:

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland der Tumor mit der höchsten Inzidenz beim Mann. Die radikale Prostatektomie ist der Goldstandard der Therapie mit kurativer Absicht, ging aber in der Vergangenheit mit einem hohen intraoperativen Blutverlust und der häufigen Notwendigkeit zur Bluttransfusion einher. Nach Modifikation des Narkose- und Lagerungsmanagements wurden nachweislich geringere Blutverluste verzeichnet. Hauptziel dieser Studie war zu ermitteln, ob die Anwendung einer begleitenden PDA einen maßgeblichen Einfluss auf die Verringerung des Blutverlustes bei der radikalen Prostatektomie hat.

Patienten und Methodik:

Über einen Zeitraum von drei Jahren wurde in dieser prospektiv-randomisierten Studie bei 235 Patienten der Zusammenhang zwischen der PDA und dem operationsbedingten Blutverlust untersucht. Die Studie wurde durch ein positives Ethikvotum der lokalen Ethikkommission unterstützt.

Ergebnisse:

Anhand der Differenz aus prä- und unmittelbar postoperativ ermitteltem Hb-Wert und hinsichtlich des absoluten intraoperativen Blutverlustes zeigte sich kein statistisch signifikanter gruppenspezifischer Unterschied (Hb-Differenz in der PDA-Gruppe 1: 3,74 g/dl; in der Kontrollgruppe: 3,56 g/dl; absoluter intraoperativer Blutverlust in der PDA-Gruppe: 665 ml, in der Kontrollgruppe: 705 ml). Dies drückt sich auch in fehlenden Unterschieden hinsichtlich der Transfusionshäufigkeit aus (Transfusionsrate von jeweils 2,55 %). Signifikante Unterschiede wurden bei der Senkung des intraoperativen mittleren arteriellen Druck verzeichnet (PDA-Gruppe durchschnittlich 4 mmHg niedriger als in der Vergleichsgruppe). In der PDA-Gruppe war eine signifikant höhere Kolloid-Infusionsmenge notwendig (durchschnittliche Differenz 160 ml).

Schlussfolgerungen:

Im Hinblick auf die Verringerung des Blutverlustes und die Vermeidung von Bluttransfusionen erscheint die Anwendung der begleitenden PDA ohne nachweisbaren Effekt. Die effektivere Analgesierung (intra- und postoperativ) und eine bessere

postoperative Mobilisierung der Patienten stellen derzeit Gründe für den weiteren Einsatz der PDA bei radikaler Prostatektomie dar, wobei diese Annahmen bisher nicht durch prospektiv- randomisierte Daten gestützt werden.

8 Literaturliste

Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330(15).

Amling C.L., Kane C.J., Riffenburgh, R.H. et al. Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2001; 58(5):72-728.

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.): Krebs in Deutschland, 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken, 2004.

Bartsch G, Kuefer R, Braun C, Simon J, Kleinschmidt K, Hautmann RE, Volkmer BG. Nosocomial Bacteriuria in Patients with Indwelling Catheter after Radical Retropubic Prostatectomy for Prostate Cancer. *Urol Int* 2008; 81:389-393.

Bates T.S.,Wright M, Gillatt D.A. Prevalence and Impact of Incontinence and Impotence following Total Prostatectomy Assessed Anonymously by the ICS-Male Questionnaire. *Eur Urol* 1998; 33:165–169.

Bauer JJ, Srivastava S, Connelly RR et al. Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1998; 51(6):970-6.

Biedler A, Juckenhöfel S, Larsen R. Postoperative Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten. *Anaesthesist* 1999; 48:884.

Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM. Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence, A Retrospective Analysis. *Anesthesiology* 2008; 109:180–7.

Bratt O, Kristoffersson U, Olsson H, Lundgren R. Clinical course of early onset prostate cancer with special reference to family history as a prognostic factor. *Eur Urol* 1998; 34(1):19-24.

Briet S, Tremeaux JC, Piard F, Striffling V. Adenocarcinoma of prostate in adolescents and young adults. Apropos of a case in a 20-year-old man. *J Urol (Paris)* 1986; 92(8):565-8.

Bruchovsky, N. Wilson, JD. The conversion of testosterone to 5 α -androstano-17 β -ol-3-one by rat prostate *in vivo* and *in vitro*. *J. Biol. Chem.* 1968; 243:2012-2021.

Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:3367-3371 A.

Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1994b; 152 (4):1213-4.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, Dekernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. 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* 1994a; 151(5):1283-90.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40:373-383.

Dalton DP, Schaeffer AJ, Garnett JE, Grayhack JT. Radiographic assessment of the vesicourethral anastomosis directing early decatheterization following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1989; 141(1):79-81.

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 1.00–2009.

Dilliogluligil O, Leibman BD, Leibman NS, et al. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1997; 157:1760–1767.

Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, Mc Aninch JW, Duchane J, Carroll and the CaPSURE Investigators Incidence of Urethral Stricture After Primary Treatment for Prostate Cancer: Data From CaPSURE. *The journal of urology* 2007. 178(2):529-534.

Epstein.J, Netto GJ. *Biopsy Interpretation of the Prostate*, 4. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins 2008; 59.

Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* 1997; 50:840–8.

Geisser, S., Greenhouse, S. W.: An extension of Box's results on the use of the F-distribution in multivariate analysis. *Annals of math. Statistics* 29, 885-891 (1958).

Gillitzer R, Melchior SW, Hampel C, Wiesner C, Fichtner J, Thüroff JW: Specific complications of radical perineal prostatectomy: a single institution study of more than 600 cases. *J Urol* 2004; 171; 124–8.

Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, Kennedy SK, Lally SE, Noble VE, Grugan KF, Seifert HE, Cheung A, Malkowicv SB, Gutsche BB, Wein AJ. Preemptive epidural

analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. JAMA. 1998; 279(14):1076-82.

Guillonneau, B. Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. J Urol 2000; 163:418.

Hautmann R, Huland H. Prostatakarzinom. In: Urologie. Hautmann R, Huland H. (Hrsg.), 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2001; 237-248.

Heidenreich A, Aus G, Bolla M. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2008; 53:68–80.

Heller AR, Litz RJ, Djonlagic I, Manseck A, Koch T, Wirth MP, Albrecht DM. Combined anesthesia with epidural catheter. A retrospective analysis of the perioperative course in patients undergoing radical prostatectomy. Anaesthesist. 2000; 49(11):949-59.

Helpap B, Böcking A, Dhom G, Kastendieck H, Leistenschneider W, Müller HA. Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises "Prostatakarzinom". Pathologie 1985; 6:3-7.

Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, A modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13:606-08.

Huppelsberg W. Kurzlehrbuch Physiologie. Thieme, Stuttgart; 2. Auflage 2005

Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. Radiology 2007; 243: 28-53.

Jayachandran J, Banez LL, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC, Amling CI, Kane CJ, Freedland SJ; SEARCH Database Study Group. Obesity as a predictor of adverse outcome across black and white race: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) Database. Cancer. 2009, 115(22):5263-71).

Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. Family history and the risk of prostate cancer. Urology 2000; 56:803-806.

Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative Nomogram for Disease Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. Journal of clinical Oncology 1999; 17(5):1499-507.

Keeley FX, Gomella LG. Chapter 1: Epidemiology of prostate cancer. In: Ernsthoff MS, Heaney JA, Peschel RE, Urologic cancer. Blackwell, Cambridge / MA, Oxford, London 1996; 2-14.

Knussmann R, Christiansen K., Couwenbergs C. Relations between sex hormone levels and sexual behaviour in men. Arch Sex Behav 1986; 15:429-45.

Konert HG, Dietrich J. Illustrierte Geschichte der Urologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004; 122-126.

Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert- Koch- Instituts, 7. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2010.

Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. J Clin Oncol. 1997; 15(4):1478-80.

Larsen R. Anästhesie, 8. Auflage, Verlag Urban und Fischer 2006; 766-789.

Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. AJR Am J Roentgenol 1998; 171(1):205-10.

Lepor H, Kacia L. Contemporary evaluation of operative parameters and complications related to open radical retropubic prostatectomy. Urology 2003; 62(4):702-706.

Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. J Urol 2001; 166:1729–1733.

Lessard MR, Trépanier C, Baribaud JP, Brochu J, Brousseau CA, Côté J, Denault P. Isoflurane- induced hypotension in orthognatic surgery. Anesth Analg 1989; 69:379–383.

Link RE, Su LM, Bhayani SB, et al. Making ends meet: a cost comparison of laparoscopic and open radical retropubic prostatectomy. J Urol. 2004; 172:269–274.

Luboldt HJ. Früherkennung des Prostatakarzinoms in der urologischen Praxis mit digitaler rektaler Untersuchung und prostata-spezifischem Antigen. Urologe [A] 2000; 39:330–333.

Madjdpour C, Marcucci1 C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative Bluttransfusion: Nutzen, Risiken und Richtlinien. Anaesthesist 2005; 54:67–82.

Makarov D, Trock B, Humphreys E, Mangold L, Walsh PC, Epstein J, Partin A. Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005. Urology 2007; 69(6):1095-1101.

Millin T. Retropubic Prostatectomy a new extravesical technique: report on 20 cases. *Lancet* 1945; 245:693-696.

Montgomery JS, Bishoy AG, Daignault S, Latini JM. Early Urinary Retention After Catheter Removal Following Radical Prostatectomy Predicts for Future Symptomatic Urethral Stricture Formation. *Urology* 2007; 70 (2):324-327.

Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemotherapy Reports* 1975; 59(1):111-117.

Müller G, Dombro O, Otto U. *Rehabilitation aus Uroonkologie* Rübgen H. (Hrsg) 5. Auflage 2009 Springer Verlag Heidelberg; 299.

Müller-Lisse U, Hofstetter A. Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Radiologe* 2003; 43: 432–440.

Müller-Lisse U. *Radiologische Diagnostik in der Onkologie Band 2*. Layer G, van Kaick G, Delorme S (Hrsg.) Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2008; 223.

Noldus J, Hammerer P, Graefen M, Huland H: Surgical therapy for localized prostatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1997; 123: 180-4.

Noll P, Höhn K, John H. Extraprostatische Expansion des Prostatakarzinoms und seine Beziehung zu den Resektionsrändern bei der radikalen Prostatektomie aus Sicht des Pathologen. *J Urol Urogynäkol* 2008; 15 (1):27–9.

Nuttall GA, Cragun MD, Hill DL et al. Radical Retropubic Prostatectomy and Blood Transfusion. *Mayo Clinic Proceedings* 2002; 77(12):1301-1305.

Patel V R.; Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU International* 2007; 99 (5):1109-111.

Popken G, Sommerkamp H, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, Katzenwadel A. Anastomotic Stricture after Radical Prostatectomy, Incidence, Findings and Treatment. *Eur Urol* 1998; 33:382-386.

Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: 4. Auflage vgl. Änderungsanzeige im *Dtsch Arztebl* 2008; 105: A 2121 [Heft 40].

Rassweiler J, Schulze M, Seemann O, Frede T, Hatzinger M. Laparoskopische radikale Prostatektomie. *Der Urologe B* 2002; 42(5):411-413.

Rocco F , Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, Casellato S, Gazzano G, Consonni D: Early Continence Recovery after Open Radical Prostatectomy

with Restoration of the Posterior Aspect of the Rhabdosphincter. *European Urology* 2007; 52(2):376-383.

Roissant R, Werner Ch, Zwißler B (Hrsg). *Die Anästhesiologie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2004; 1360.

Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999; 11(6):319-26.

Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339:887-889.

Sandhu DPS, Munson KW, Benghiat A, Hopper IP. Natural History and Prognosis of Prostate Carcinoma in Adolescents and Men under 35 Years of Age. *Br J Urol* 1992; 69(5):525-529.

Scharbert G, Deusch E, Kress HG, Greher M. Inhibition of platelet function by hydroxyethyl starch solutions in chronic pain patients undergoing peridural anesthesia. *Anesth. Analg*. 2004; 99: 823-827.

Scheinin B, Asantila R, Orko R. The effect of bupivacain and morphine on pain and bowel function after colonic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:161-4.

Schlomm T, Chun FK, Huland H aus *Uroonkologie*. Rübben H. (Hrsg) 4. Auflage 2007 Springer Verlag Heidelberg; 416.

Schmidt H, Estler CJ (Hrsg). *Pharmakologie und Toxikologie*, 6. Auflage, Schattauer 2007; 208.

Schostak M, Matischak K, Müller M, Schäfer M, Schrader M, Christoph F, Miller K. New perioperative management reduces bleeding in radical retropubic prostatectomy. *BJU* 2005; 96 (3):316-319.

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute Cancer Statistics 2008.

Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B, Salvati E. The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 76:580–584.

Shir Y, Raja SN, Frank SM. The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1994; 80(1):49-56.

Smart CR. The results of prostate carcinoma screening in the U.S. as reflected in the surveillance, epidemiology and end results program. *Cancer* 1997; 80:1835-1844.

Snyder A., Donald F Gleason. *Lancet* 2009; 373: 540.

Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, Cerhan J, Correa R, Eley JW, et al. Prostate Cancer Trends 1973-1995. SEER Program, National Cancer Institute. 1999. NIH publication no. 99-4543.

Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Krankenhauspatienten. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2005.

Steinberg GS, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17:337-347.

The ATBC Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330(15):1029–1035.

Thiel R. Die radikale retropubische Prostatektomie- Goldstandard beim Prostatakarzinom? *Urologe (A)* 2004; 43:38-42.

Thompson IM, Pauler Ankerst D, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, Lucia MS, Parnes HL, Coltman CA. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25(21):3076-81.

Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol.* 2006; 175:2011-7.

Touijer K, Eastham JA, Secin FP. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008; 179:1811–7.

Villers A, Soulie M, Haillet O, Boccon-Gibod L. Prostate cancer screening (III): risk factors, natural history, course without treatment. Characteristics of detected cancers. *Prog Urol* 1997; 7(4):655-61.

Walsh PC, The discovery of the nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 177 (5):1632-1635.

Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer.* 1997; 80(9):1871-1874.

Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: Evolution of the surgical technique. J of Urology. 1998; 160: 2418-24.

Walsh, PC, Marschke, P., Ricker, D., Burnett, A.L.: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology 2000; 55 (1):58-61.

Waterbor JW, Bueschen AJ. Prostate cancer screening (United States). Cancer Causes Control 1995; 6(3):267-274.

Weltärztebund (2000). Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki. (Online). Verfügbar unter: <http://www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de/pdf/Helsinki.pdf> (15.09.2010).

Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. Am J Epidemiol 1995; 141(8):732-740.

Williams-Russo P, Sharrock E, Mattis S, Liguori GA, Mancuso C, Peterson MG, Hollenberg J, Ranawat C, Salvati E, Sculco T. Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. Anesthesiology 1999; 91:926-935.

Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldan K, McClelland DB, Skacel P, Barbara JA (1999) Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: Analysis of the first two annual reports. BMJ 1999; 319(7201):16–19.

Wilson JM, Kemp IW, Stein GJ. Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate? Br J Urol 1984; 56(4):391-396.

Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1995; 45(1):8-30.

Wirth M, Fröhner M: Bedeutung von Komorbidität und Alter bei der radikalen Prostatektomie. Der Urologe A, 2004; 43(8):935-941.

Wirth MP, Froschermaier SE, Manseck A. Indikation zur radikalen Prostatektomie-Wann? Urologe B 1998; 38:65-69.

Wittekind, H.-J. Meyer, F. Bootz (Hrsg.): UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York 2002.

Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN et al. Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4(7):735-741.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Relative Häufigkeit der Gewichtsklassen in den Gruppen

Abb. 2: Infusionsmenge in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Abb. 3: MAD in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Abb. 4: Mittlere Herzfrequenz in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Abb. 5: Relative Häufigkeit der pathologischen Tumorstadien in den Gruppen

Abb. 6: Abhängigkeit vom BMI und pathologischem Tumorstadium

Abb. 7: Relative Häufigkeit der Resektionsrand-Befunde in den Gruppen

Abb. 8: Relative Häufigkeit der Tumor-Differenzierungsgrade

Abb. 9: Relative Häufigkeit des postoperativen Gleason-Score

Abb. 10: Relative Häufigkeit postoperativer Komplikationen

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Aktuelle TNM-Stadieneinteilung

Tab. 2: Charlson Comorbidity Score

Tab. 3: Einteilung des klinischen T-Stadiums

Tab. 4 : Score zur Einteilung der erektilen Dysfunktion

Tab. 5: CCS-Verteilung

Tab. 6: Häufigkeit unauffälliger und auffälliger Tastbefunde der präoperativ durchgeführten digital rektalen Untersuchung

Tab. 7: Präoperative Hämoglobin-, Kreatinin- und PSA-Werte

Tab. 8: Gewichtsklassenverteilung und Operationsdauer

Tab. 9: Infusionsmenge in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Tab. 10: MAD in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Tab. 11: Mittlere Herzfrequenz in Abhängigkeit von Operationsphase und Gruppe

Tab. 12: Durchschnittlicher Hb-Wert in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Gruppe

Tab. 13: Verteilung der pathologischen Tumor-Stadien

Tab. 14: Altersgruppenverteilung in Abhängigkeit der Tumorbegrenzung

Tab. 15: Pathologisches Tumorstadium in Abhängigkeit des Body Mass Index

Tab. 16: Häufigkeit N-Regionärer Lymphknoten

Tab. 17: Häufigkeit der Residualtumorstadien in Abhängigkeit vom pathologischen Tumorstadium

Tab. 18: Residualtumorstadien in Abhängigkeit des Body Mass Index

Tab. 19: Postoperative Komplikationen in den Gruppen

Tab. 20: Postoperative Krankenhausverweildauer

Tab. 21: Kreatinwert zum Entlassungszeitpunkt

Tab. 22: PSA-Wert zum Entlassungszeitpunkt

Tab. 23: Verteilung des postoperativen Kontinenzstatus

Tab. 24: Transfusionsraten bei der radikalen Prostatektomie

Tab. 25: Operationszeiten bei der radikalen Prostatektomie

9.3 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9.4 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Martin Schostak für die Überlassung des Themas und seine rat- und tatkräftige Hilfe. Gleichmaßen danke ich Herrn PD Dr. med. Steffen Weikert, der mir durch die Übernahme der Thematik als mein Doktorvater bei der Komplettierung dieser Arbeit eine große Unterstützung war.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Daniel Baumunk, der mir als Betreuer dieser Arbeit stets zur Seite stand.

Immer innig verbunden fühle ich mich meinem lieben Freund Hannes und meiner sehr guten Freundin Doris, deren Unterstützung für mich unermesslich wertvoll war. Dank gilt meiner lieben Mutter, die immer für mich da war und meine Ausbildung ermöglicht hat.

10 Erklärung

Ich, Senta Zepp, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:
„Der Einfluss der begleitenden Periduralanästhesie auf den Blutverlust während der radikalen retropubischen Prostatektomie“
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Senta Zepp