

Aus der Klinik für Urologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vesikourethrale Anastomose nach offener retropubischer  
radikaler Prostatektomie – Vergleich Einzelknopf- und  
fortlaufende Naht im Hinblick auf Dichtigkeit und Frühkontinenz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Nora Köhler  
aus Bad Belzig

Datum der Promotion: 04.06.2021

**Für meinen Vater.**

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildungsverzeichnis .....                                                       | 5  |
| Tabellenverzeichnis.....                                                          | 6  |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                                       | 7  |
| Abstrakt .....                                                                    | 8  |
| Abstract .....                                                                    | 10 |
| 1 Einleitung .....                                                                | 11 |
| 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms .....                       | 11 |
| 1.2 Operative Therapie .....                                                      | 13 |
| 1.2.1 Operationstechnik der offenen retropubischen radikalen Prostatektomie ..... | 14 |
| 1.2.2 Vesikourethrale Anastomose .....                                            | 15 |
| 1.2.3 Postoperative Komplikationen .....                                          | 15 |
| 1.3 Postoperatives Management .....                                               | 16 |
| 1.3.1 Zystographie und Zystogramme .....                                          | 16 |
| 2 Fragestellung .....                                                             | 19 |
| 3 Patienten und Methoden .....                                                    | 20 |
| 3.1 Patientenkollektiv .....                                                      | 20 |
| 3.2 Knüpfen der vesikourethralen Anastomose .....                                 | 20 |
| 3.2.1 Einzelknopfnah .....                                                        | 20 |
| 3.2.2 Fortlaufende Naht .....                                                     | 23 |
| 3.3 Datendokumentation .....                                                      | 27 |
| 3.4 Statistik .....                                                               | 28 |
| 4 Ergebnisse.....                                                                 | 30 |
| 4.1 Demographische Daten .....                                                    | 30 |
| 4.2 Komorbiditäten .....                                                          | 31 |
| 4.3 Krankheitscharakteristika .....                                               | 31 |
| 4.4 Intraoperative Daten .....                                                    | 33 |
| 4.5 Onkologische Daten .....                                                      | 34 |
| 4.6 Krankenhausverweildauer .....                                                 | 35 |
| 4.7 Liegedauer transurethraler Harnblasenkatheter .....                           | 35 |
| 4.8 Postoperative Komplikationen .....                                            | 35 |
| 4.9 Dichtigkeit der vesikourethralen Anastomose .....                             | 37 |
| 4.10 Frühe Harnkontinenz.....                                                     | 38 |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 5 Diskussion .....                    | 41 |
| 5.1 Limitationen.....                 | 49 |
| 5.2 Schlussfolgerungen.....           | 50 |
| 6 Literaturverzeichnis .....          | 52 |
| 7 Anhänge.....                        | 62 |
| 7.1 Eidesstattliche Versicherung..... | 62 |
| 7.2 Lebenslauf.....                   | 63 |
| 7.3 Danksagung.....                   | 64 |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abbildung 1</b> Zystogramm ohne Extravasat (eigene Abbildung).....                                                                                                                               | 17 |
| <b>Abbildung 2</b> Zystogramm mit Extravasat (eigene Abbildung) .....                                                                                                                               | 18 |
| <b>Abbildung 3</b> Einzelknopfnah (©Stephan Spitzer, medizillu.de).....                                                                                                                             | 22 |
| <b>Abbildung 4</b> Platzierungen der Nähte (©Stephan Spitzer, medizillu.de).....                                                                                                                    | 22 |
| <b>Abbildung 5 a)</b> erster Stich an der drei Uhr Position <b>b)</b> dorsale Anastomosennaht<br>(©Stephan Spitzer, medizillu.de) .....                                                             | 24 |
| <b>Abbildung 6 a)</b> nach Kathetereinlage Fortsetzen der Naht <b>b)</b> ventrale<br>Anastomosennaht (©Stephan Spitzer, medizillu.de) .....                                                         | 25 |
| <b>Abbildung 7 a)</b> Approximation Urethra und Harnblasenhals <b>b)</b> Knoten (©Stephan<br>Spitzer, medizillu.de).....                                                                            | 26 |
| <b>Abbildung 8</b> Altersverteilung mit absoluter Häufigkeit (eigene Abbildung) .....                                                                                                               | 30 |
| <b>Abbildung 9</b> Häufigkeitsverteilung des initialen PSA-Werts (eigene Abbildung).....                                                                                                            | 32 |
| <b>Abbildung 10</b> Häufigkeitsverteilung des Prostatavolumens (eigene Abbildung) .....                                                                                                             | 32 |
| <b>Abbildung 11</b> Häufigkeitsverteilung des Gleason Scores der Prostatastanzbiopsie<br>(eigene Abbildung) .....                                                                                   | 33 |
| <b>Abbildung 12</b> postoperative Krankenhausverweildauer (eigene Abbildung) .....                                                                                                                  | 35 |
| <b>Abbildung 13</b> Verteilung Schweregrade der Belastungsinkontinenz in Gruppe F<br>(Aufgrund von Rundungen weicht die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100 %<br>ab; eigene Abbildung) ..... | 38 |
| <b>Abbildung 14</b> Kontinenzraten in den Jahren 2008 bis 2017 (eigene Abbildung) .....                                                                                                             | 39 |

## **Tabellenverzeichnis**

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabelle 1</b> Operationsschritte der retropubischen radikalen Prostatektomie.....         | 14 |
| <b>Tabelle 2</b> Morbidität nach radikaler Prostatektomie .....                              | 15 |
| <b>Tabelle 3</b> BMI-Vergleich beider Patientengruppen.....                                  | 31 |
| <b>Tabelle 4</b> Häufigkeitsverteilung nervenschonende Operation.....                        | 33 |
| <b>Tabelle 5</b> Anzahl und Anteil onkologischer Daten.....                                  | 34 |
| <b>Tabelle 6</b> Häufigkeitsverteilung der Clavien-Dindo Klassifikation.....                 | 36 |
| <b>Tabelle 7</b> Häufigkeitsverteilung postoperativer Komplikationen.....                    | 37 |
| <b>Tabelle 8</b> Ergebnisse der binär logistischen Regression - Anastomoseninsuffizienz..... | 37 |

## Abkürzungsverzeichnis

|      |                                                        |
|------|--------------------------------------------------------|
| a.p. | anterior posterior                                     |
| ASR  | altersstandardisierte Rate                             |
| BMI  | Bodymaßindex                                           |
| DK   | Dauerkatheter                                          |
| EKN  | Einzelknopfnah                                         |
| FFLU | full functional length of urethral sphincter           |
| FLN  | fortlaufende Naht                                      |
| GS   | Gleason Score                                          |
| HPC1 | human prostate cancer 1                                |
| KI   | Konfidenzintervall                                     |
| KM   | Kontrastmittel                                         |
| LAE  | Lymphadenektomie                                       |
| LRP  | laparoskopische radikale Prostatektomie                |
| MRT  | Magnetresonanztomographie                              |
| NVB  | neurovaskuläres Bündel                                 |
| OR   | Odds Ratio                                             |
| PCa  | Prostatakarzinom                                       |
| PDS  | Polydioxanon                                           |
| PSA  | Prostata-spezifisches Antigen                          |
| pTNM | pathologisches TNM                                     |
| R0   | tumorfreier Resektionsrand                             |
| R1   | histologischer Nachweis Tumorgewebe im Resektionsrand  |
| R2   | makroskopischer Nachweis Tumorgewebe im Resektionsrand |
| RARP | roboter-assistierte radikale Prostatektomie            |
| RP   | radikale Prostatektomie                                |
| RRP  | retropubische radikale Prostatektomie                  |
| TNM  | Tumor, Nodus, Metastase                                |
| UICC | Union internationale contre le cancer                  |
| VUA  | vesikourethrale Anastomose                             |
| WHO  | World Health Organization                              |

## **Abstrakt**

**Einleitung:** Die radikale Prostatektomie (RP) stellt eine Standardtherapie bei lokalem Prostatakarzinom dar. Die vesikourethrale Anastomose (VUA) ist ein entscheidender Schritt der Operation. Die Anastomose kann bei der offenen retropubischen RP (RRP) mittels Einzelknopfnah (EKN) oder fortlaufender Naht (FLN) umgesetzt werden.

**Fragestellung:** Ziel dieser Arbeit war es, beide Nahttechniken der VUA der offenen RRP hinsichtlich Frühkontinenz und Dichtigkeit zu vergleichen.

**Methodik:** In der retrospektiven Einzelchirurgienstudie unterzogen sich 211 Patienten einer offenen RRP, im Zeitraum von 2008 bis 2017. Neben der Frühkontinenz und Dichtigkeit der VUA wurden für Gruppe E und F weitere Parameter wie die Krankenhausverweildauer, perioperative Daten, postoperative Komplikationen und die Liegedauer des transurethralen Dauerkatheters evaluiert und statistisch ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Body-Mass-Index oder im Prostatavolumen. Patienten der Gruppe F waren älter und zeigten höhere PSA-Werte. Die frühe Harninkontinenzrate betrug 42,2 % und 7 % ( $p < 0,001$ ) für die Gruppe F und E. Die Chance auf frühe Inkontinenz ist in Gruppe F elf Mal größer als in Gruppe E (OR 11,008; 95% KI 3,388 - 35,760;  $p < 0,001$ ). Bei einer Anastomoseninsuffizienz ist das Risiko für Harninkontinenz 1,7 Mal höher als bei dichter VUA. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR 1,716, 95% KI 0,567 - 5,194;  $p = 0,339$ ). Die nervenschonende OP-Technik korreliert signifikant ( $p = 0,03$ ) mit der Frühkontinenz (OR 0,209; 95 % KI 0,051 - 0,862). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Dichtigkeit der vesikourethralen Anastomose: 86,5 % (Gruppe F) und 88 % (Gruppe E) der Zystographien waren dicht ( $p = 0,742$ ), ohne Einfluss der Nahttechnik auf die Dichtigkeit.

**Diskussion:** Eine Beeinflussung der postoperativen Frühkontinenz durch das Knüpfen der VUA ist durch die anatomischen Beziehungen zum Beckenboden und dem urethralen Sphinkter naheliegend. Im vorliegenden Kollektiv zeigte, neben der Nahttechnik, die Nervenschonung einen positiven Effekt auf die frühe Harnkontinenz. Alter, BMI und die Blasenhalstruktion hatten keinen Einfluss auf die Frühkontinenz, andere Studien präsentieren jedoch auch gegenteilige Ergebnisse. Die Literatur zeigt gute Resultate für die Wiedererlangung der Kontinenz nach RP im zeitlichen Verlauf. Daher sollte die Umsetzung der VUA nur eines von vielen Kriterien sein, die für die Kontinenzhaltung der Patienten nach offener RRP berücksichtigt werden müssen.



**Schlussfolgerungen:** Sowohl die Einzelknopf- als auch die fortlaufende Naht sind sichere Techniken zum Knüpfen der vesikourethralen Anastomose bei offener RP. Die Einzelknopfnahnt zeigt hinsichtlich der Frühkontinenz ein besseres Outcome. Die Wahl der Nahttechnik sollte basierend auf Erfahrung und persönlicher Präferenz des Operateurs erfolgen.

## **Abstract**

**Background:** Radical Prostatectomy (RP) is a standard procedure in treatment for localised Prostate cancer. The technique of suturing the vesicourethral anastomosis (VUA) in open retropubic RP (RRP) can be subclassified into an interrupted (group E) – and a running suture (group F).

**Problem:** The aim of this work was to compare both techniques of knotting the vesicourethral anastomosis in RRP in consideration of early continence and VUA tightness.

**Methods:** In a retrospective single surgeon study 211 patients underwent open RRP. In addition to early continence and tightness of the anastomosis, days of hospitalization, perioperative data, postoperative complications and days of indwelling catheter were evaluated and statistically analyzed.

**Results:** The groups did not differ in body mass index or prostate volume. There were older patients and higher PSA-Levels in group F. The early urinary incontinence rates were 42.2% and 7% for group F and E ( $p < 0.001$ ). The chance of early incontinence in group F was eleven times higher than in group E (OR 11.008, 95% CI 3.388 - 35.760,  $p < 0.001$ ). With anastomotic leakage, the risk of urinary incontinence is 1.7 times higher than with a tight VUA, this difference is not statistically significant (OR 1.716, 95% CI 0.567 - 5.194,  $p = 0.339$ ). The neuro safe technique correlates significantly with early continence (OR 0.209, 95% CI 0.051 - 0.862,  $p = 0.03$ ). There were no statistically significant differences regarding the tightness of the VUA: 86.5% vs. 88% cystographies were tight ( $p = 0.742$ ). The suture technique did not influence the VUA tightness.

**Discussion:** It suggests that knotting the VUA influences postoperative early continence because of the anatomical relation to the pelvic floor and urethral sphincter. In the present collective, besides the technique of suturing, nerve sparing had an effect on early continence. In our study age, BMI and the reconstruction of the bladderneck showed no effect on early continence. Other studies also presented opposite results. The current literature illustrates good results for regaining continence after RP over time. Therefore the implementation of the VUA should only be one of many criteria that must be taken into account for the preservation of continence of patients after RRP.

**Conclusions:** Interrupted and continuous suturing are safe suture techniques for tying the VUA during open RRP. The interrupted suture shows better outcome regarding early continence. Choosing the suture technique should be based on the surgeon's technical approach and experience.

## 1 Einleitung

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Mit 22,7 % aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland ist das Prostatakarzinom (PCa) die häufigste maligne Erkrankung des Mannes. Nach Schätzung des Robert Koch-Instituts treten für das gesamte Jahr 2020 circa 61.200 Neuerkrankungen auf (1, 2).

Weltweit stellt das Prostatakarzinom nach dem Lungenkarzinom, mit einem Anteil von 13,5 %, die zweithäufigste diagnostizierte Neoplasie bei Männern dar. Ein geographischer Unterschied bezüglich der Inzidenz zeigt sich folgendermaßen:

Australien/Neuseeland und Nordamerika weisen die höchste altersstandardisierte Rate auf (ASR 111,6 und 97,2 pro 100.000). Darauf folgend West- und Nordeuropa mit einer ASR von 94,9 und 85. Eine niedrigere Neuerkrankungsrate (ASR 10,5 und 4,5) zeigt sich hingegen im östlichen- und Südzentralasien (3).

Mit einer ASR von 90,9 Erkrankten/100.000 Männer für Schweden und nur 35,9 Erkrankte/100.000 Männer in Spanien zeigt sich für Europa außerdem ein Nord-Süd-Gefälle (4).

Die Sterberate ist in Deutschland seit 2007 annähernd stabil. Die ASR von 2017 lag bei 18,8 pro 100.000 (2). Hierzulande und in anderen Industrienationen ist das PCa die dritthäufigste Krebstodesursache nach Lungen-/Bronchialkrebs und dem Rektum-/Kolonkarzinom (5). So sind im Jahr 2016 14.417 Patienten in einem mittleren Sterbealter von 80 Jahren an Prostatakrebs verstorben. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für Männer mit einem PCa beträgt rund 89 % (2).

Die Hauptrisikofaktoren zur Entstehung eines Prostatakarzinoms sind das Alter, die familiäre Disposition und der ethnische Hintergrund (6).

Die altersabhängige Inzidenz des PCa liegt laut Datenbank des National Cancer Institutes der USA „Surveillance Epidemiology and End Results“ bei rund 0,7 Erkrankte/100.000 Männer bei den 35- bis 39-Jährigen und in der Altersgruppe der 65- bis 69-jährigen Männer hingegen bei 905/100.000 (7).

Bei positiver Familienanamnese steigt das relative Risiko um das 2,5- bis 4,3-fache an, handelt es sich um betroffene Verwandte ersten Grades. Des Weiteren sind ein jüngeres Erkrankungsalter des betroffenen Familienmitglieds, eine steigende genetische Übereinstimmung zum betroffenen Angehörigen, sowie die steigende Anzahl individuell betroffener Verwandter bedeutsame Faktoren, die das relative Prostatakrebsrisiko erhöhen (8, 9).

Als Mechanismus kommen mehrere dominant vererbte Gene in Betracht (10). Beispielsweise sind Veränderungen des Gens HPC1 (human prostate cancer 1), beschrieben von Smith et al., mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert (11). Eine reduzierte Aktivität des Enzyms Ribonuklease L resultiert aus Mutationen des codierenden HPC1 Gens und somit kommt es zu einer defizitären Apoptosefunktion (12). Die Mehrzahl aller Prostatakarzinome entsteht aber nicht durch die Vererbung weniger Gene mit hoher Penetranz, sondern sind vielmehr Ausdruck einer Kombination vieler genetischer Polymorphismen, welche alleinstehend eine geringe Penetranz aufweisen, im Zusammenspiel aber zu Prostatakrebs führen können.

Auch die ethnischen Unterschiede bei der Inzidenz des Prostatakarzinoms lassen auf eine genetische Prädisposition bei der Krebsentstehung schließen. Asiatische Amerikaner haben ein geringeres Risiko am PCa zu erkranken als weiße Amerikaner, doch ein höheres Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Männern mit ähnlicher Lebenssituation in Asien. Laut der American Cancer Society sterben afroamerikanische Männer mehr als zweimal häufiger am Prostatakrebs als weiße Erkrankte (13).

Einerseits treibt die in westlichen Ländern verbreitete Nutzung des Tests zur Bestimmung des PSA Levels (Prostata-spezifisches Antigen) zur Früherkennung die Zahl der diagnostizierten Neuerkrankungen dort nach oben, denn es werden so auch latente, das heißt klinisch nicht relevante, Prostatakarzinome erfasst. Andererseits spielen auch Umwelt- und Ernährungsfaktoren neben der ethnischen Herkunft eine Rolle für den geographischen Unterschied der Inzidenzraten des Prostatakarzinoms (14).

Bei der Pathogenese des PCa werden auch entzündlichen Prozessen eine Rolle zugeschrieben. Eine Geschlechtskrankheit wie zum Beispiel Gonorrhö steht in wesentlicher Verbindung mit dem Auftreten eines bösartigen Tumors der Prostata (15).

Wenn bei einem gesunden Mann das Risiko für das Vorliegen eines PCa als 1 angenommen wird, beträgt das Quotenverhältnis für die Assoziation mit einem PCa beim Krankheitsbild einer chronischen 1,6 und bei jeglicher Geschlechtskrankheit 1,48 (16).

Neben gesicherten Risikofaktoren, wie Alter und familiäre Disposition, gibt es somit zahlreiche weitere Faktoren, die mit der Entstehung eines Prostatakarzinoms verknüpft sein können.

## 1.2 Operative Therapie

Neben der perkutanen Strahlentherapie ist die radikale Prostatektomie eine primäre Therapieoption bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom. Die verschiedenen operativen Verfahren unterscheiden sich vor allem in ihrem Zugangsweg. Mittels medianer Unterbauchlaparotomie wird die offenchirurgische retropubische radikale Prostatektomie durchgeführt. Der perineale Zugangsweg ist eine weitere offenchirurgische Variante, die nur noch selten angewandt wird. Trans- oder extraperitoneales Vorgehen sind bei der laparoskopischen (LRP) und roboter-assistierten radikalen Prostatektomie (RARP) möglich. Alle Zugangswege, ausgenommen vom Perinealen, ermöglichen eine Lymphadenektomie (LAE). Eine kategorische Empfehlung zur Indikation einer Lymphadenektomie ist aus der aktuellen Literatur und auch internationalen Leitlinien nicht ableitbar. Einerseits ist der Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit einem schlechteren Verlauf der Tumorerkrankung vergesellschaftet und bedarf einer hormonablativen Therapie. Andererseits sind Risiken abzuwägen (Thrombosen, Lymphozelen, Lymphödeme), so dass die Indikation der LAE bei negativem Lymphknotenbefund als fraglich erscheint. Es muss zwischen dem kurativ diagnostischen Vorteil und der Morbidität durch LAE abgewogen werden (17). Die radikale Prostatektomie stellt die älteste Therapiemethode des Prostatakarzinoms dar und wurde erstmals 1896 über den perinealen Zugang von Billroth durchgeführt. 1945 etablierte Millin den retropubischen Zugangsweg. Die Erkenntnisse über die anatomischen Beziehungen des dorsalen Venenplexus und des Gefäß-Nerven-Bündels zur Prostata ließen sich auf die chirurgische Technik übertragen und die Einführung der anatomiegerechten, nervenschonenden radikalen Prostatektomie von Walsh verfeinerte 1983 so die retropubische Operationsmethode. Die Etablierung des laparoskopischen Zugangswegs gelang um die Jahrtausendwende. Die letzte Weiterentwicklung auf dem Gebiet der endoskopischen Technik ist die roboter-assistierte radikale Prostatektomie mit dem DaVinci-System (18).

Trotz vergleichender Studien der verschiedenen Operationsmethoden gibt es noch keine eindeutige Empfehlung die RARP der RRP oder der LRP vorzuziehen (19). Randomisierte kontrollierte Studien bekräftigen Vorteile des roboter-assistierten Vorgehens hinsichtlich der Erholung der Patienten und des perioperativen Outcomes sowie des frühen funktionellen follow-up. Onkologische Ergebnisse, spätes funktionelles follow-up und die Lebensqualität sind Parameter ohne signifikante Überlegenheit (20, 21). Ziel der radikalen Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die

Heilung des Patienten, das heißt Tumorfreiheit bis zum Lebensende, unter Erhalt der Harnkontinenz und der erektilen Funktion. Liegt zum Zeitpunkt der Operation keine (Mikro-)Metastasierung vor, führt die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion) zur Heilung. Der histologische Nachweis von Tumorgewebe im Absetzungsrand (R1-Resektion) ist mit einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven verbunden (22).

### 1.2.1 Operationstechnik der offenen retropubischen radikalen Prostatektomie

In Anlehnung an die von Walsh und Donker beschriebene Technik der RRP werden in der folgenden Tabelle die wesentlichen Schritte der Operation zusammengefasst (23). Die Reihenfolge der unten folgenden Schritte ist nicht obligat, jeder Operateur bestimmt individuell den Ablauf des Eingriffs.

**Tabelle 1** Operationsschritte der retropubischen radikalen Prostatektomie

| Operationsschritte                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Lokalanästhesie der Harnröhre, Harnblasenkatheter                                     |
| Mediane Unterbauchlaparotomie                                                         |
| Exposition des Cavum Retzii, Eröffnung des Spatium retropubicum                       |
| Vasektomie beidseits                                                                  |
| Pelvine LAE beidseits im Bereich der Vena ilica externa und der Fossa obturatoria     |
| Neurolyse Nervus obturatorius beidseits                                               |
| Mediale Inzision Beckenbodenfaszie                                                    |
| Präparation Prostatavorderseite                                                       |
| Oberflächliche Umstechungsligatur des Plexus Santorini                                |
| Durchtrennen Harnröhre am Apex                                                        |
| Neurolyse des dorsolateralen neurovaskulären Bündels beidseits                        |
| Kontinenzhaltende Beckenbodenrekonstruktion                                           |
| Ventrale Eröffnung der Blase und schrittweises Abtrennen der Prostata vom Blasen Hals |
| Präparation Samenblasen und Samenleiter sowie Vasektomie                              |
| Radikale Prostatektomie                                                               |
| Blasen Halsrekonstruktion und Einlage Blasen katheter                                 |
| Blasen harnröhrenanastomose, mehrfaches Spülen zur Überprüfung der Dichtigkeit        |
| Wunddrainage und schichtweiser Wundverschluss                                         |

### 1.2.2 Vesikourethrale Anastomose

Ein wichtiger und technisch anspruchsvoller Schritt der Operation, nach Entfernen der Prostata, ist die Verknüpfung von Harnblase und Harnröhre. Ziel der Anastomose ist es, die Urethra mit dem rekonstruierten Blasen Hals perfekt zu adaptieren, ohne die Integrität des externen Sphinkters zu beschädigen. Zur Sicherung der Anastomose nach der RRP hilft vorübergehend ein transurethraler Blasen Katheter. Bei dichter Anastomose kann dieser wieder entfernt werden. Eine zu straffe Naht birgt das Risiko von Mukosaischämien. Bei unzureichender Approximation droht ein Urinextravasat. Das Knüpfen der vesikourethralen Anastomose kann auf zweierlei Arten gestaltet werden. Die Einzelknopfnahnt gilt als konventionelle Technik für die Harnblasenharnröhrenanastomose bei der RRP, während die Anastomose bei der LRP und RARP standardmäßig fortlaufend genäht wird.

### 1.2.3 Postoperative Komplikationen

Beeinträchtigungen der Integrität der Anastomose, wie Harnröhrenstrikturen oder Anastomoseninsuffizienz, erektile Dysfunktion und Harninkontinenz sind bekannte postoperative Komplikationen der radikalen Prostatektomie. Weitere Komplikationen und deren Inzidenzraten sind nachfolgend zusammengestellt (24).

**Tabelle 2** Morbidität nach radikaler Prostatektomie

| Komplikation                        | Inzidenz (%) |
|-------------------------------------|--------------|
| Therapierelevante Blutung           | 1,0 - 11,5   |
| Rektale Verletzung                  | 0 - 5,4      |
| Tiefe Beinvenenthrombose            | 0 - 8,3      |
| Lungenembolie                       | 0,8 - 7,7    |
| Lymphozele                          | 1,0 - 3,0    |
| Urin-Leckage, Fistel                | 0,3 - 15,4   |
| Geringgradige Belastungsinkontinenz | 4,0 - 50,0   |
| Hochgradige Belastungsinkontinenz   | 0 - 15,4     |
| Erektile Dysfunktion                | 29,0 - 100,0 |
| Blasenhalsostruktion                | 0,5 - 14,6   |
| Ureterobstruktion                   | 0 - 0,7      |
| Urethrastrikatur                    | 2,0 - 9,0    |

### **1.3 Postoperatives Management**

Frühzeitige Mobilisation, Thromboseprophylaxe, Laborkontrollen insbesondere bezüglich des Hämoglobins und Wundversorgung sind allgemeine Maßnahmen in der Nachsorge der radikalen Prostatektomie. Die Analgesie erfolgt nach dem WHO Stufenschema (25). Bereits am ersten postoperativen Tag wird mit dem Kostenaufbau begonnen.

Die Wunddrainagen werden kontrolliert und bei entsprechend rückläufiger Fördermenge entfernt. Die Entfernung des transurethralen Dauerkatheters (DK) erfolgt in der Regel erst nach radiologischer Kontrolle mittels Zystographie. Für die Patienten stellt der DK eine Einschränkung der Lebensqualität dar. Deswegen muss abgewogen werden einerseits den transurethralen Harnblasenkatheter so früh wie möglich zu ziehen, um das Wohlbefinden und die Selbstständigkeit des Patienten zu gewährleisten, und andererseits den DK so lange wie nötig zu belassen, um das operative Outcome nicht zu gefährden. Bei der frühen Entfernung des Katheters wird die Kontrolle der Dichtigkeit der VUA mittels Bildgebung empfohlen. Die Liegedauer des Blasenkatheters wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben, der Trend weist in die Richtung einer kürzeren Katheterisierungsdauer (26-28).

#### **1.3.1 Zystographie und Zystogramme**

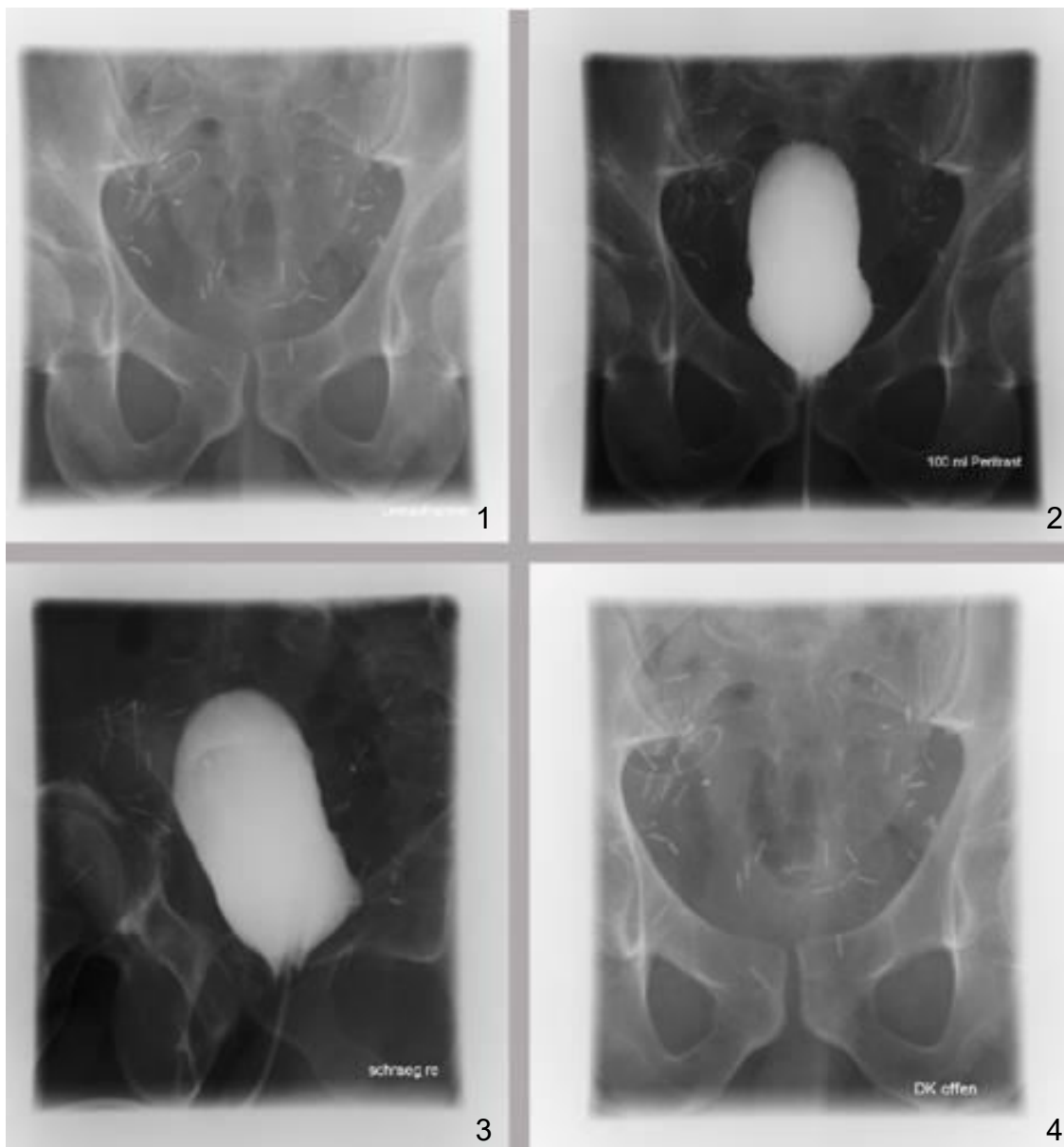
Die radiologische Kontrolle der Dichtigkeit der Harnblasenhamnröhrenanastomose erfolgt durch eine Zystographie.

Zunächst wird die Harnblase des Patienten ohne Kontrastmittel (KM) als Übersichtsaufnahme geröntgt. Daraufgehend wird die Blase mit KM gefüllt und es werden erneut Röntgenbilder in zwei Ebenen angefertigt. Nach Ablassen des Kontrastmittels erfolgt die letzte Röntgenaufnahme.

Bei dichter Anastomose und klinisch unauffälligem Befund kann der Katheter entfernt werden. Bei Anastomoseninsuffizienz tritt jedoch Extravasat aus und der DK verbleibt bis zur nächsten Kontrollzystographie.

Folgend sind beispielhaft Zystogramme mit und ohne Kontrastmittelextravasat abgebildet.





**Abbildung 1** Zystogramm ohne Extravasat (eigene Abbildung)

- Bild 1: a.p.-Übersichtsaufnahme der Blase ohne KM
- Bild 2: a.p. Aufnahme nach retrograder KM-Applikation über den liegenden DK
- Bild 3: seitliche Aufnahme mit KM
- Bild 4: a.p. Aufnahme nach Kontrastmittelabfluss



**Abbildung 2** Zystogramm mit Extravasat (eigene Abbildung)

- Bild 1: a.p.-Übersichtsaufnahme der Blase ohne KM
- Bild 2: a.p. Aufnahme nach retrograder KM-Applikation über den liegenden DK
- Bild 3: seitliche Aufnahme mit KM
- Bild 4: a.p. Aufnahme nach Kontrastmittelabfluss

## 2 Fragestellung

Postoperative Harninkontinenz ist ein schwerwiegendes Problem für die Patienten nach radikaler Prostatektomie. Diese Komplikation schränkt die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein und kann zu seelischer Belastung, dem Verlust des Selbstvertrauens, sozialem Rückzug und Problemen in der Partnerschaft führen (29). Der weiteren Optimierung der Therapie und der Senkung der postoperativen Harninkontinenzraten nach radikaler Prostatektomie kommt daher große Bedeutung zu. Die Einzelknopfnaht entspricht der konventionellen Methode zur Umsetzung der vesikourethralen Anastomose bei offener retropubischer radikaler Prostatektomie. Den Standard bei laparoskopischer und roboter-assistierter Prostatektomie stellt die fortlaufende Nahttechnik dar.

Die vesikourethrale Anastomose ist ein technisch herausfordernder Schritt der RP. Zur Kontinenserhaltung ist die Integrität des Harnröhrensphinkters obligat. Durch die Lage und anatomische Varianzen des Sphinkters ist es naheliegend, dass die vesikourethrale Naht die Kontinenz beeinflussen könnte.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Sicherheit und Effektivität der Einzelknopf- und fortlaufenden Naht nach offener radikaler Prostatektomie zu evaluieren.

Hauptendpunkte hierbei waren die Dichtigkeit der vesikourethralen Anastomose sowie die postoperative Frühkontinenz der Patienten.

Die zu überprüfende Hypothese dieser Studie lautet:

Die Bevorzugung der fortlaufenden Nahttechnik bei der offen retropubischen RP gegenüber der Einzelknopfnaht ist sinnvoll, da durch eine höhere Dichtigkeitsrate der VUA die Liegedauer des DK verkürzt und somit Wiedererlangung der Kontinenz früher erreicht wird.

Sekundäre Untersuchungspunkte waren die perioperativen Daten, die postoperative Katheterisierungsdauer, die Krankenhausverweildauer sowie postoperative Komplikationen, wie beispielsweise Harnverhalte oder Harnwegsinfekte.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Zur besseren Vergleichbarkeit der Nahttechniken für die vesikourethrale Anastomose wurde die vorliegende Arbeit als Einzelchirurgenstudie konzipiert. Einerseits verfügt der sehr erfahrene Operateur M. über exzellente Expertise zur Durchführung dieses Eingriffs und andererseits entfällt die Verzerrung der Ergebnisse durch mehrere Operateure. Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung.

Eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum von 2008 bis 2017 vom Operateur M. aufgrund eines Prostatakarzinoms prostatektomiert wurden.

Von insgesamt 211 Patienten wurden Daten ermittelt. Anhand der Anastomosentechnik ergab sich die Aufteilung in zwei Gruppen. Bei 100 Patienten wurden Einzelknopfnähte platziert, um die Harnröhre und –blase zu anastomosieren (Gruppe E). Die fortlaufende Nahttechnik fand bei der zweiten Gruppe mit 111 Patienten ihre Anwendung (Gruppe F).

Wurde die Prostatektomie von einem anderen Operateur durchgeführt, galt dies als Ausschlusskriterium. Patienten, die bereits präoperativ an einer Harninkontinenz litten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Der Wechsel von Einzelknopf- zu fortlaufender Anastomosentechnik wurde im Jahr 2010 vollzogen.

#### **3.2 Knüpfen der vesikourethralen Anastomose**

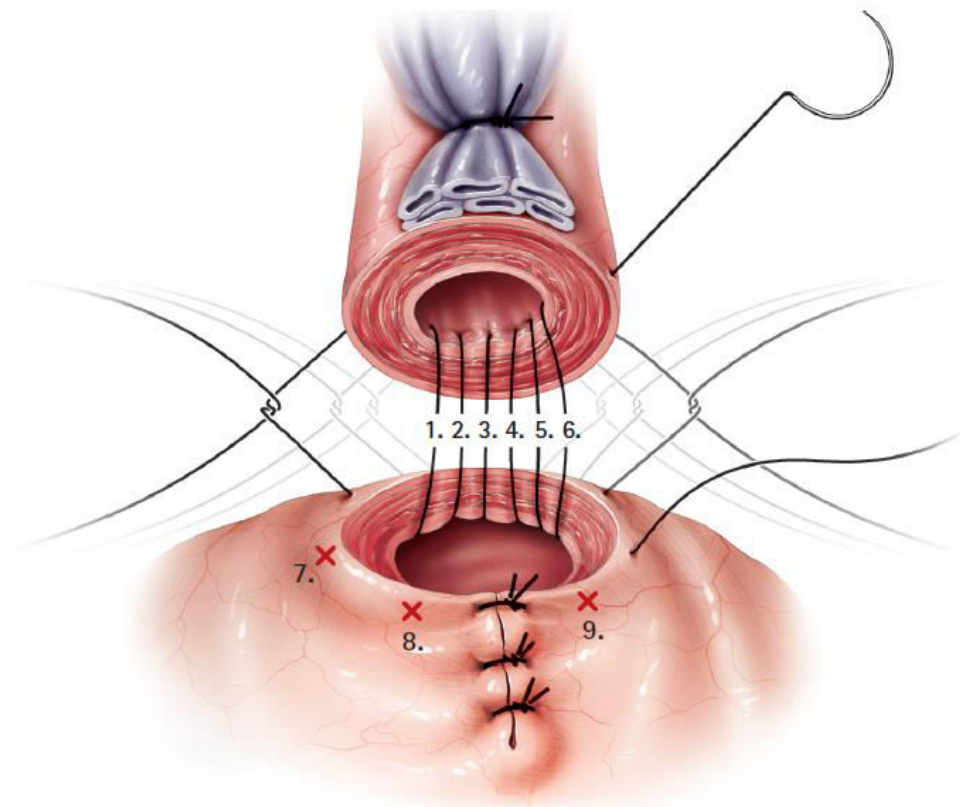
##### **3.2.1 Einzelknopfnah**

Nach Präparation des neurovaskulären Bündels ist der nächste Operationsschritt die Präparation der membranösen Harnröhre inklusive Vorlage der Anastomosennähte. Zur Darstellung der membranösen Urethra wird die Prostata in der Apexregion nach kaudal und dorsal ausgespannt. Die Muskelfasern des quergestreiften externen Sphinkters können mit der Schere nach distal geschoben werden, bevor die Fasern der longitudinalen Muskulatur der Urethra zwischen zehn und zwei Uhr Steinschnittlage durchtrennt werden.

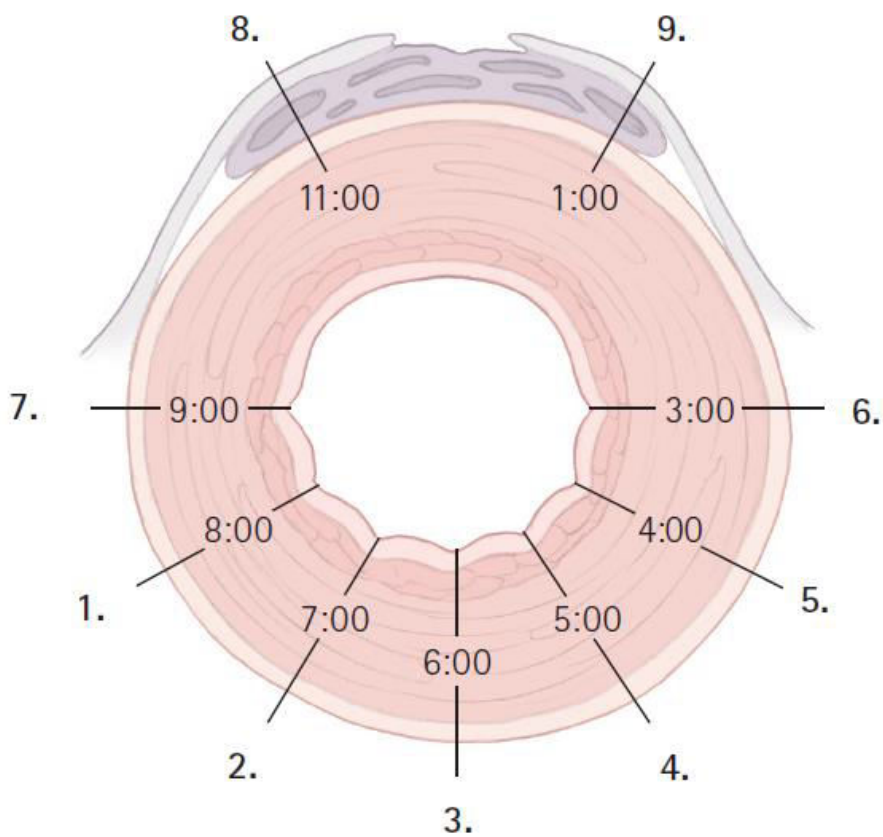
Es werden sechs Anastomosennähte bei ein und elf, drei und neun, sieben und fünf Uhr vorgelegt.

Verwendet wird ein 3-0 PDS Faden. Durch die doppelt armierten Nähte ist es möglich, die Nähte von innen nach außen zu stechen. Es ist darauf zu achten, dass nur ein schmaler Saum der urethralen Mukosa mit glatter Muskulatur gefasst wird, jedoch die

Nadel über den ligierten dorsalen Venenplexus und das Müller-Band ausgestochen wird, um einen optimalen Widerhalt zu gewährleisten und möglichst wenig funktionelles Gewebe des externen Sphinkters zu schädigen. Zur Platzierung der dorsalen Anastomosennähte wird der Katheter angehoben und die Nähte werden bei fünf und sieben Uhr, ggf. bei sechs Uhr, gelegt. Der transurethrale Blasenkateter wird zwischen zwei langen geraden Klemmen mit der Materialschere durchgeschnitten. Die urethrale Hinterwand wird nachfolgend scharf durchtrennt, sodass der posteriore Anteil des quergestreiften Sphinkterkomplexes sichtbar wird. Zur Durchtrennung der posterioren Schichten wird eine Rechtwinkelklemme von rechts kommend unter den Komplex ungefähr mittig zwischen Apex und Urethrastumpf bis zur Hälfte geführt und der Komplex wird auf den Branchen durchtrennt. Selbiges Vorgehen erfolgt dann auf der linken Seite. Das Hindurchführen der Rechtwinkelklemme durch den gesamten dorsalen Komplex wird zur Schonung des neurovaskulären Bündels unterlassen. Es folgt die ascendierende radikale Prostatektomie sowie die Blasenhalsspreparation und -rekonstruktion. Die am Harnröhrenstumpf vorgelegten Anastomosennähte werden mit der verbliebenen Naht in adäquater Reihenfolge am Blasenhalss von innen nach außen gestochen und wieder mit den Klemmen armiert. Es hat sich bewährt mit den vier dorsalen Nähten zu beginnen, nachfolgend den neuen Katheter in die Blase zu platzieren und erst danach die ventralen Nähte zu setzen. Nach Stechen aller Nähte wird der transurethrale Dauerkatheter mit Aqua geblockt. Zum Knüpfen der Anastomose wird die überstreckte Rückenlagerung aufgehoben, die Blase wird unter leichtem Zug am DK der Harnröhre angenähert und die Nähte werden spannungsfrei geknüpft. Mehrfaches Spülen der Harnblase dokumentiert die Dichtigkeit der Anastomose (30). Die Abbildungen 3 und 4 veranschaulichen die Umsetzung der Einzelknopfnäht für die vesikourethrale Anastomose.



**Abbildung 3** Einzelknopfnah (©Stephan Spitzer, medizillu.de)



**Abbildung 4** Platzierungen der Nähte (©Stephan Spitzer, medizillu.de)

### 3.2.2 Fortlaufende Naht

Die ersten Schritte sind die Präparation der Harnröhre und des Blasenhalses sowie das Platzieren der posterioren Nähte:

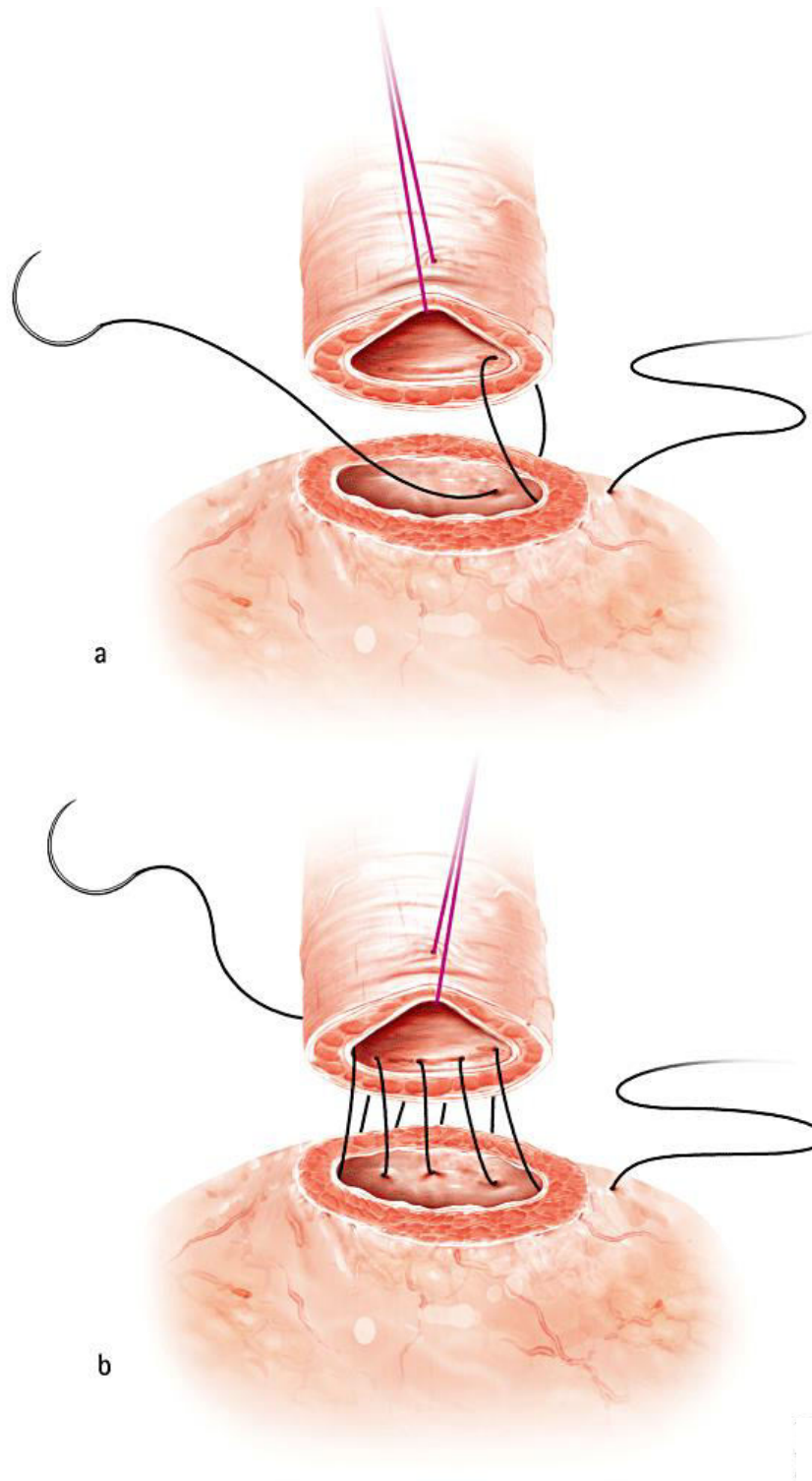
Nach Spalten der anterioren Harnröhrenwand wird mit einem 3-0 PDS Faden eine bleibende Naht durch alle Schichten des distalen Harnröhrenrands an der zwölf Uhr Position gesetzt, um eine Retraktion der urethralen Muskosa zu verhindern.

Es folgt die radikale Prostatektomie, einschließlich Rekonstruktion oder Erhalt des Blasenhalses. Das Umschlagen der Blasenhalsmukosa erfolgt mittels 3-0 Polyglactin Nähten. Für die Anastomosennaht wird ein 3-0 PDS Faden und eine UR-6 Nadel verwendet. Beginnend an der drei Uhr Position wird von außen nach innen durch den Blasenhals gestochen. Alle Schichten des Harnblasenhalses werden von außen nach innen und alle Schichten der Harnröhrenwand von innen nach außen durchstochen. Fortlaufend werden mehrere Stiche an dem posterioren Blasenhals und der posterioren Urethra, auf den Chirurgen zulaufend, genäht. An der neun Uhr Position, außerhalb der Urethralwand, wird zunächst gestoppt. Es ist darauf zu achten, mit jedem Stich die Schleimhaut einzuschließen, aber keinesfalls die Anastomosennähte durch die Nähte der Mukosaeversion am Blasenhals zu stechen. Der Assistent hält durchgehend eine leichte Spannung aufrecht.

Als nächster Schritt wird ein Katheter eingesetzt und die anteriore Naht folgt:

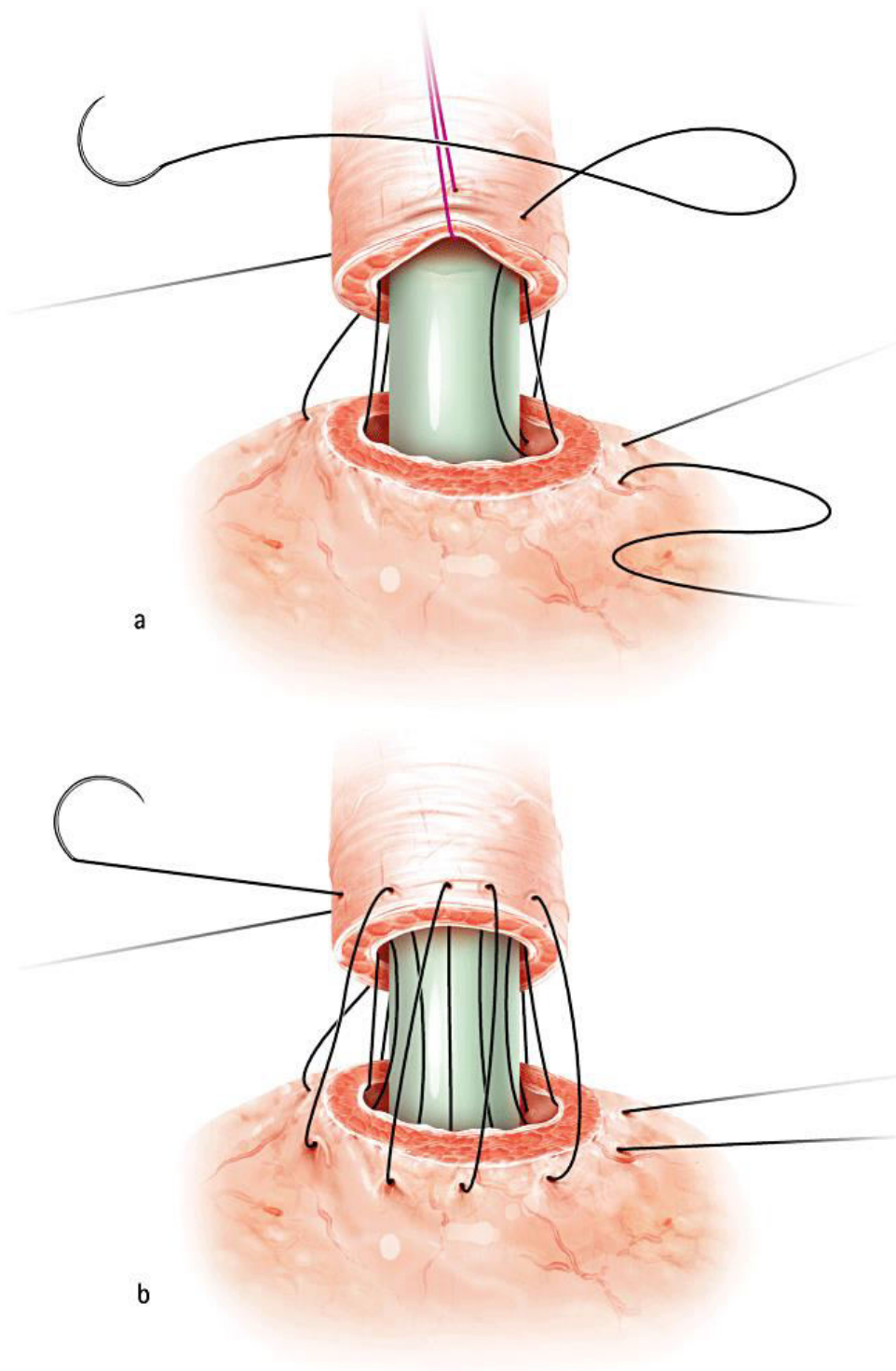
Ein neuer transurethraler Katheter wird eingeschoben und mit Aqua geblockt. Der Assistent hält den Ballon des Katheters im Blasenfundus, fern vom Blasenhals. Mit einer zweiten 3-0 PDS Naht, beginnend auf drei Uhr, wird von außen nach innen, alle Schichten umfassend, der Blasenhals durchstochen. Folgend wird die Nadel durch alle Schichten der Urethra von innen nach außen geführt. Weitere Stiche nach diesem Muster werden fortlaufend durch den anterioren Blasenhals und die anteriore Harnröhre gesetzt. Der letzte Stich endet an der neun Uhr Position außerhalb der Urethra. Das Zusammenführen von Blasenhals und Harnröhre ist der letzte Schritt. An allen vier Enden der Naht wird leichter Zug ausgeübt, sodass der Blasenhals auf den Urethralstumpf hinab gleitet. Die anteriore und posteriore Naht werden zunächst auf der drei Uhr, danach fest an der 9 Uhr Position verknotet. Um Ischämie des Gewebes zu vermeiden, sollten die Nähte nicht zu fest geknüpft werden. Die fertige VUA wird gespült und auf Dichtigkeit getestet (31).

Nachfolgend ist das Knüpfen der VUA mittels fortlaufender Naht schrittweise dargestellt:

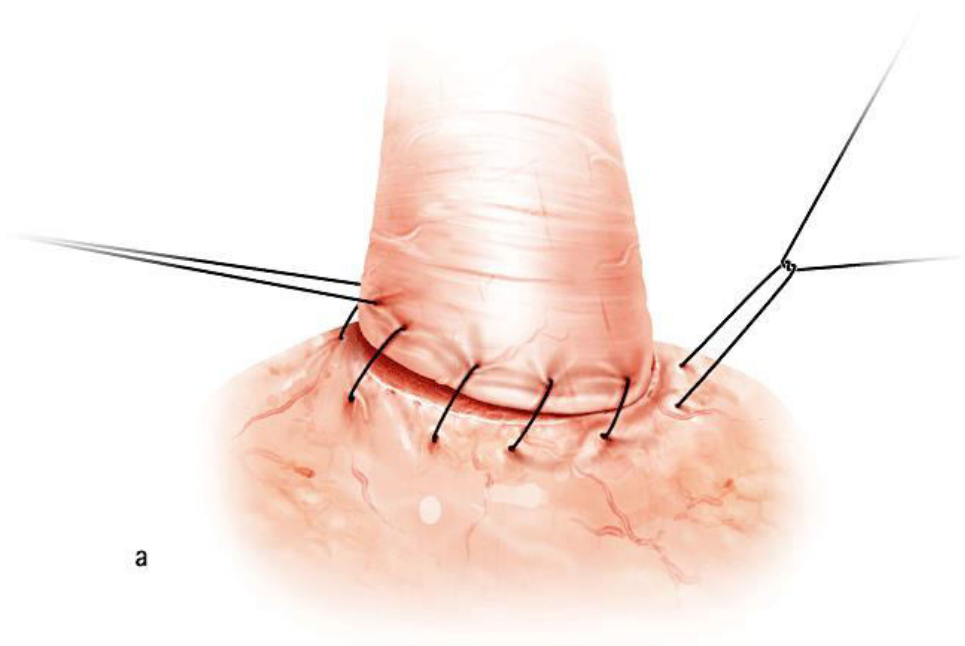


**Abbildung 5 a)** erster Stich an der drei Uhr Position **b)** dorsale Anastomosennaht  
(©Stephan Spitzer, medizillu.de)

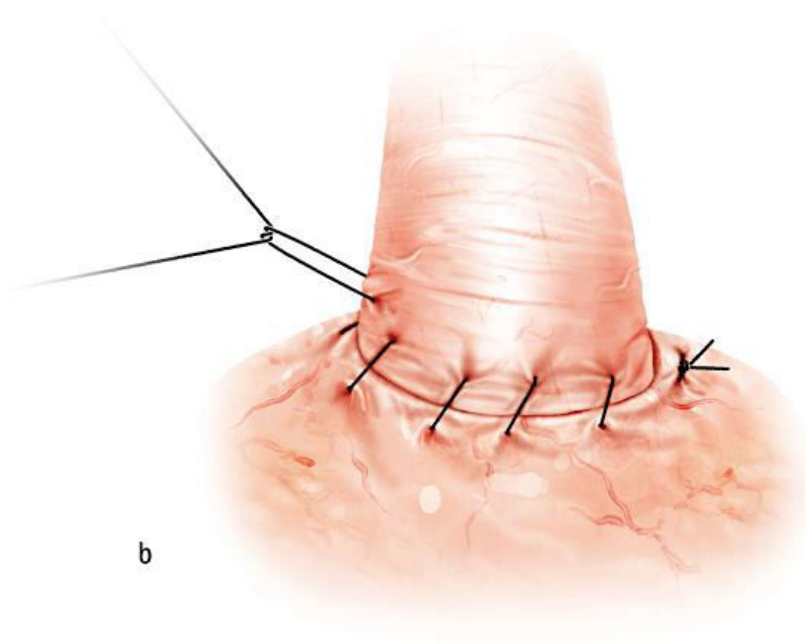




**Abbildung 6 a)** nach Kathetereinlage Fortsetzen der Naht **b)** ventrale Anastomosennaht (©Stephan Spitzer, medizillu.de)



a



b

Abbildung 7 a) Approximation Urethra und Harnblasenhals b) Knoten (©Stephan Spitzer, medizillu.de)

### 3.3 Datendokumentation

Voraussetzung für die statistische Aufarbeitung der Daten war die systematische Erfassung, die standardisierte Zusammenfassung und Darstellung relevanter Informationen aus den jeweiligen Patientenakten, Arztbriefen, Operationsberichten, Röntgenbildern und Sonographiebefunden. Die Erhebung der Patientendaten wurde im Jahr 2018 vorgenommen und 2019 ergänzt.

Folgende Parameter wurden für alle Patienten beider Gruppen ermittelt, in einer Excel-Tabelle anonymisiert festgehalten und aufgearbeitet:

Präoperativ:

Das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt sowie der BMI wurden ermittelt. Krankheitsspezifische Variablen stellten der initiale PSA-Wert in ng/ml, das Prostatavolumen in ml und der Gleason Score (GS) der Prostatastanzbiopsie dar. Des Weiteren wurden alle bisher bekannten Vorerkrankungen aufgelistet. Für die weitere Analyse wurde diese Liste auf Diabetes Mellitus Typ 2, chronische arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit beschränkt. Frühere Operationen wurden ebenfalls dokumentiert, als relevant erachtet wurden für diese Arbeit frühere urologische und viszeralchirurgische Eingriffe.

Intraoperativ:

Als Einteilungspunkt beider Gruppen gilt die Nahttechnik. Ein weiterer vermerkter intraoperativer Parameter war die Operationsdauer. Zudem wurde festgehalten, ob nervenschonend operiert wurde, eine Rekonstruktion des Blasenhalses oder eine periphere Lymphadenektomie erfolgte.

Postoperativ:

Die Dichtigkeit der Anastomose wurde anhand des Befundes und Röntgenbildes der Zystographie bestimmt. Die Liegedauer des transurethralen Katheters sowie die Krankenhausverweildauer konnte gezählt werden. Berücksichtigte Krankenhaustage waren jene des ersten Krankenhausaufenthaltes. Kam es durch postoperative Komplikationen zu einer erneuten Einweisung, wurde die Dauer des zweiten Aufenthaltes nicht einbezogen.

Alle frühen postoperativen Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo klassifiziert.

Extra aufgeführt wurde das Auftreten von Lymphozelen, Harnverhalten, Urethrastrikturen, Restharnbildung über 100 ml, Makrohämaturie und Harnwegsinfektionen.

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde der Grad der Harninkontinenz, eingeteilt nach Ingelmann-Sundberg (30), anamnestisch erhoben. Urinverlust beim Pressen, Husten, Niesen oder schwerem Heben gilt als Belastungsinkontinenz ersten Grades. Kommt es beim Gehen, Bewegen oder Aufstehen zum Urinverlust, so beschreibt dies eine Stressinkontinenz zweiten Grades. Bei der schwersten Form der Harninkontinenz kommt es bereits im Liegen zu einem ungewollten Urinabgang. Weitere erfasste Parameter waren der Resektionsrand, die TNM Tumorformel des Prostatektomiepräparats und das daraus abgeleitete Krebsstadium der UICC (Union internationale contre le cancer). Mithilfe des initialen PSA-Werts, des Gleason-Scores und der Tumorausdehnung erfolgte die Risikostratifizierung nach D'Amico (32).

### **3.4 Statistik**

Die einzelnen Parameter wurden einerseits deskriptiv statistisch untersucht und andererseits wurden inferenzstatistische Berechnungen durchgeführt.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte sowohl mithilfe des Programms Office Excel 2007 von Microsoft als auch mit der Statistik-Software „IBM SPSS Statistics 25“.

Bei den Gruppen F und E handelt es sich um unabhängige Stichproben.

Zur Angabe der Häufigkeitsverteilungen sowie Streuungsmaße dienen Mittelwert und Standardabweichung bei normalverteilten Stichproben. Der Median und der Interquartilsabstand finden hingegen bei nicht normalverteilten Stichproben ihre Anwendung.

Mit dem t-Test für unverbundene Stichproben wurde auf signifikante Unterschiede metrischer Variablen zwischen zwei normalverteilten Untergruppen des Patientenkollektivs hin getestet.

Zur Signifikanzermittlung der metrischen Daten bei nicht normalverteilten Stichproben kam der nichtparametrische U-Test nach Mann und Whitney zum Einsatz.

Für Häufigkeitsvergleiche nominaler Parameter wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Für die binär logistische Regression wurde das Konfidenzniveau mit  $\gamma = 95\%$  festgelegt.

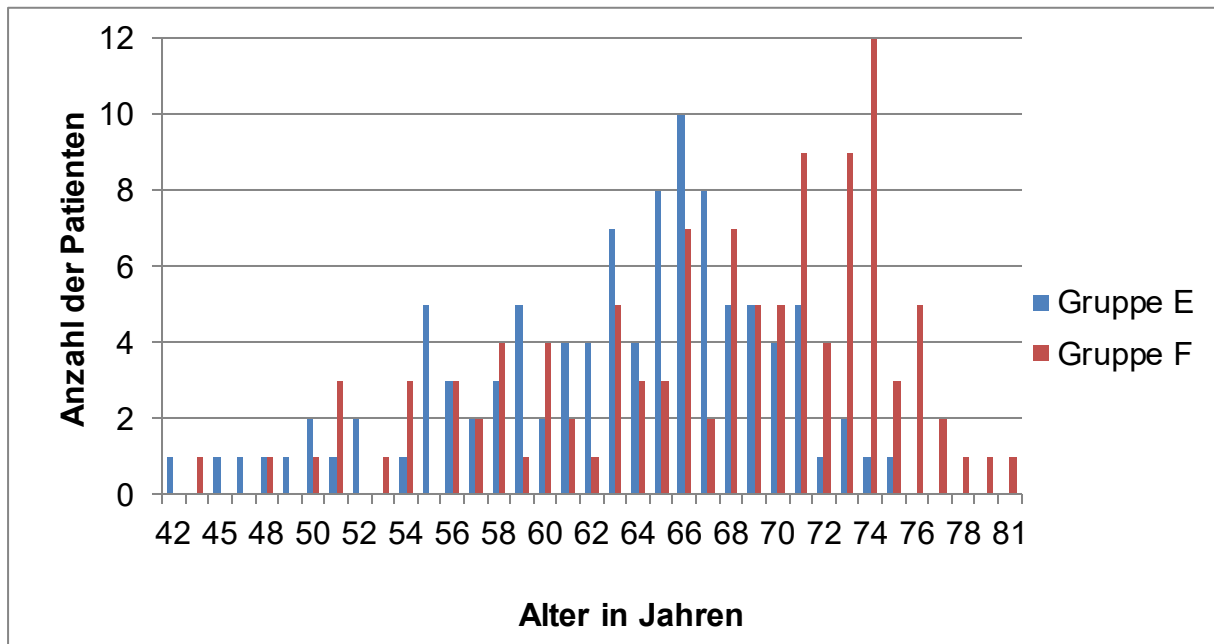
Für alle Tests wird das übliche Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  gewählt. Demnach werden Testergebnisse  $p \leq 0,05$  als signifikant und Testergebnisse mit  $p > 0,05$  als nicht signifikant gewertet.

Zur Veranschaulichung wurden mithilfe von Excel und SPSS Diagramme, Tabellen sowie Boxplots erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

Das mittlere Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt in der Gruppe F betrug 67 Jahre ( $SD = 8$ ). Patienten der Vergleichsgruppe E sind im Mittel 63 Jahre ( $SD = 7$ ). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Das Minimum betrug in Gruppe F 43 Jahre, in Gruppe E 42 Jahre. Das Altersmaximum präsentierte sich mit 75 beziehungsweise 81 Jahren (vergleiche Abbildung 8).



**Abbildung 8** Altersverteilung mit absoluter Häufigkeit (eigene Abbildung)

Das Minimum des BMI für die Gruppe F lag bei  $17,6 \text{ kg/m}^2$ , der Maximalwert bei  $37,0 \text{ kg/m}^2$ . Zwei Werte konnten nicht ermittelt werden. Für die Gruppe E entsprach das Minimum einem Wert von  $19,1 \text{ kg/m}^2$  und das Maximum  $44,8 \text{ kg/m}^2$ . Es fehlten die Angaben von 25 Patienten. Mit einem medianen BMI von  $25,7 \text{ kg/m}^2$  (Gruppe F) und  $26,0 \text{ kg/m}^2$  unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander ( $p = 0,316$ ). Die prozentualen Anteile des Bodymaßindex, angelehnt an die Einteilung der WHO, sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

**Tabelle 3** BMI-Vergleich beider Patientengruppen

| BMI in kg/m <sup>2</sup>           | Gruppe F (n = 111)<br>2 fehlende Angaben | Gruppe E (n = 100)<br>25 fehlende Angaben |
|------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| < 18,5<br>Untergewicht n (%)       | 1 (1,1)                                  | 0 (0)                                     |
| 18,5 - 24,9<br>Normalgewicht n (%) | 42 (45,8)                                | 24 (18)                                   |
| 25 - 29,9<br>Übergewicht n (%)     | 52 (56,7)                                | 41 (30,8)                                 |
| 30 - 34,9<br>Adipositas I° n (%)   | 12 (13,1)                                | 7 (5,3)                                   |
| 35 - 39,9<br>Adipositas II° n (%)  | 2 (2,3)                                  | 2 (1,5)                                   |
| > 40<br>Adipositas III° n (%)      | 0 (0)                                    | 1 (0,75)                                  |

#### 4.2 Komorbiditäten

Die häufigste der untersuchten Vorerkrankungen war die arterielle Hypertonie. Mit 51,4 % war circa die Hälfte der Patienten in Gruppe F betroffen. Hingegen wiesen nur 37 % der Gruppe E einen Bluthochdruck auf. Mit  $p = 0,036$  war dieser Unterschied signifikant. Die prozentuale Verteilung bezüglich der Nebendiagnose einer koronaren Herzkrankheit war nahezu identisch (8,1 % vs. 8,0 %)

An Diabetes mellitus Typ 2 waren Patienten der Gruppe E mit 10,0 % häufiger erkrankt, als die Patienten der Gruppe F mit 6,3 %.

43,2 % innerhalb der Gruppe F und 40 % in der Gruppe E wurden viszeral und/oder urologisch voroperiert. Diese Unterschiede zeigten keine Signifikanz.

#### 4.3 Krankheitscharakteristika

Geltend für Gruppe F lag der mediane initiale PSA-Wert bei 9,0 ng/ml. Die Gruppe E wies mit 6,7 ng/ml einen niedrigeren medianen initialen PSA-Wert auf ( $p = 0,004$ ). Das mediane Prostatavolumen beider Gruppen unterschied sich nur geringfügig (42 ml vs. 40 ml,  $p = 0,185$ ).

Der Großteil der Patienten, mit einem Anteil von 68,2 % für die Gruppe F und 60,0 % für die Gruppe E, wies in der Prostatastanzbiopsie einen GS von 7 auf. In beiden Gruppen gab es keinen Patienten mit dem GS von 10.

Die Häufigkeitsverteilungen sind in Abbildung 9 bis 11 dargestellt.

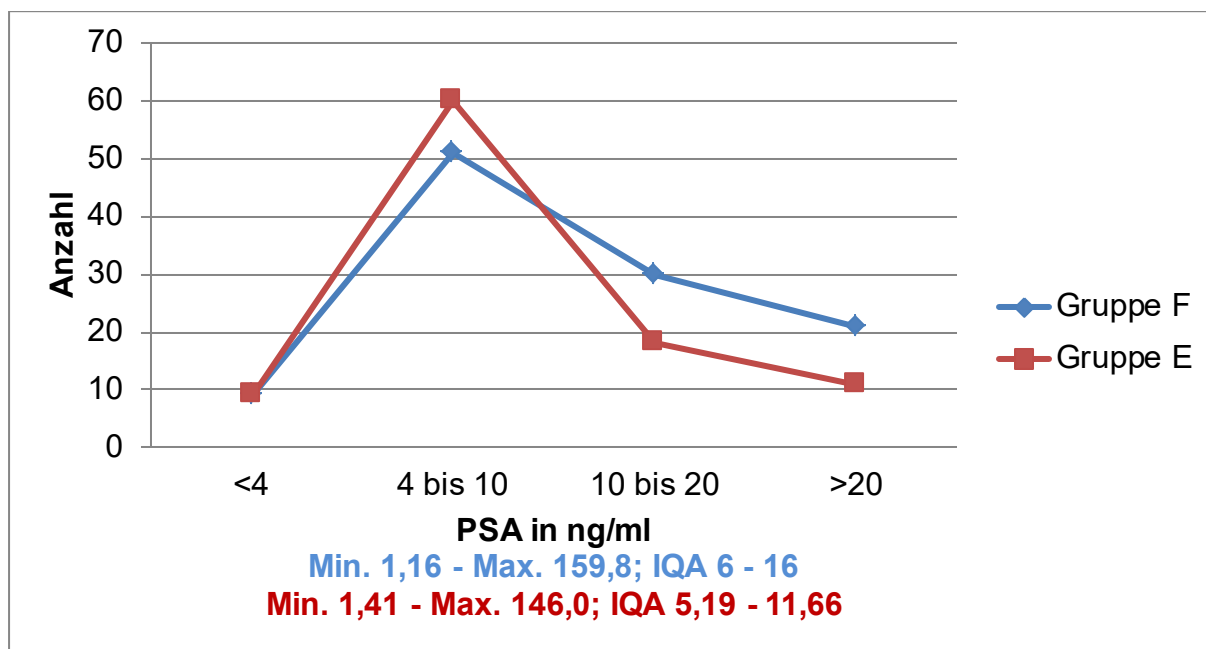


Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung des initialen PSA-Werts (eigene Abbildung)

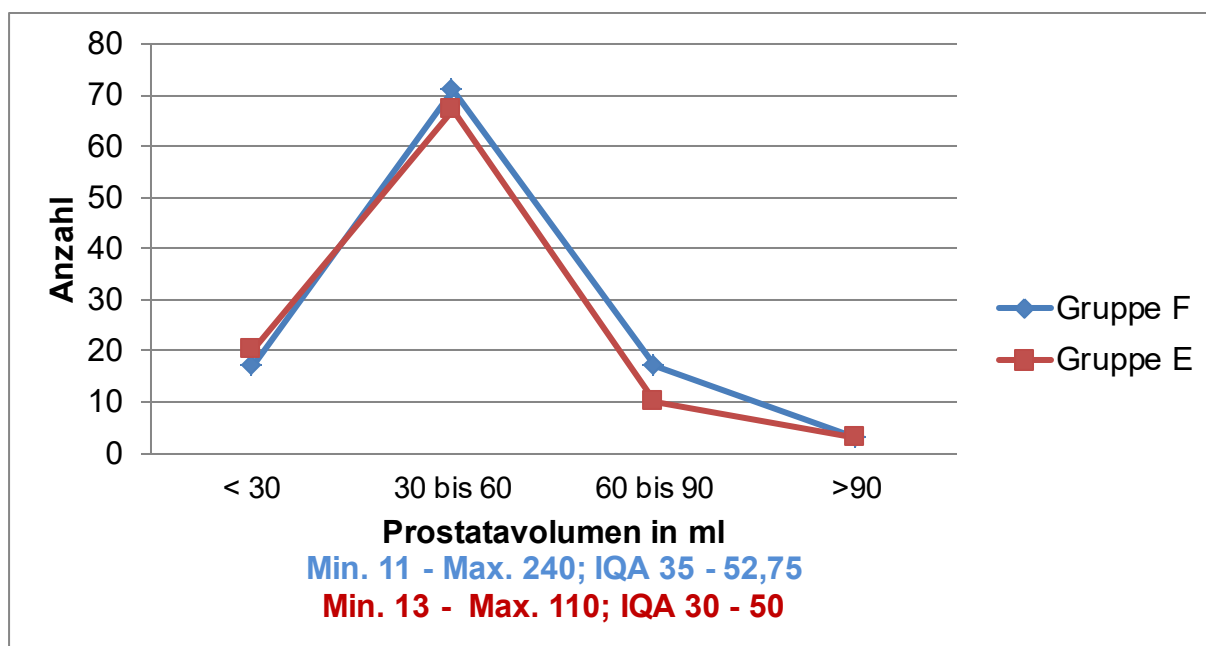
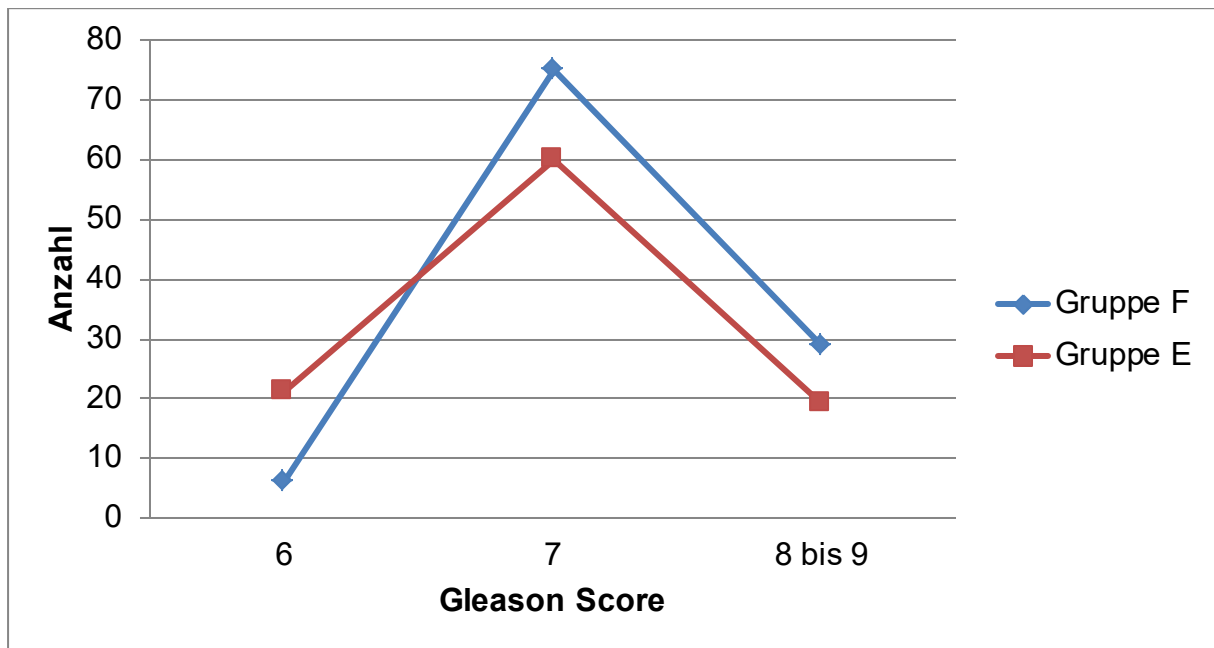


Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung des Prostatavolumens (eigene Abbildung)





**Abbildung 11** Häufigkeitsverteilung des Gleason Scores der Prostatastanziopsie (eigene Abbildung)

#### 4.4 Intraoperative Daten

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Rekonstruktion des Blasenhalses ( $p < 0.001$ ). Bei 100 % der Gruppe E und 77,5 % der Gruppe F erfolgte dieser operative Schritt.

Insgesamt wurden von 211 Patienten 180 (85,7 %) nervenerhaltend, 16 (7,6 %) partiell nervenerhaltend und 14 (6,7 %) nicht nervenerhaltend operiert. Die Verteilung in beiden Gruppen ist in folgender Tabelle dargestellt.

**Tabelle 4** Häufigkeitsverteilung nervenschonende Operation

| Variable                  | Gruppe F (n = 111)       | Gruppe E (n = 100) | p-Wert            |
|---------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Nervenerhalt n (%)</b> | <b>1 fehlende Angabe</b> |                    | <b>&lt; 0,001</b> |
| Ja                        | 82 (74,5)                | 98 (98)            |                   |
| Partiell                  | 15 (13,5)                | 1 (1)              |                   |
| Nein                      | 13 (11,7)                | 1 (1)              |                   |

Die Operationsdauer betrug im Mittel 2 h 54 min für die Gruppe F und 2 h 35 min für die Gruppe E. Durch viele fehlende Angaben im Pool der Gruppe E reduzierte sich die Stichprobe hier jedoch auf nur 14 Daten. Um eine Verfälschung zu vermeiden, wurde auf eine weitere Analyse dieses Parameters verzichtet.

Bei über 95 % aller Patienten war die periphere Lymphadenektomie Bestandteil des operativen Eingriffs (99,1 % vs. 91,0 %).

#### 4.5 Onkologische Daten

Anhand der pT Stadien des Prostatektomiepräparates, des Lymphknotenbefalls und der Fernmetastasierung leitete sich das UICC Stadium ab. Rund 41,9 % der Patienten ließen sich dem UICC Stadium II zuordnen.

Die Absetzungsränder nach der offenen radikalen Prostatektomie zeigten sich in 69,8 % der Fälle tumorfrei.

Die nachfolgende Tabelle spiegelt die onkologischen Daten separiert für Gruppe F und E wider.

**Tabelle 5** Anzahl und Anteil onkologischer Daten

| Variable              | Gruppe F                  | Gruppe E                   | p-Wert |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|--------|
| <b>pT</b>             | <b>1 fehlende Angabe</b>  |                            | 0,007  |
| <b>pT2a</b> n (%)     | 4 (3,6)                   | 18 (18,0)                  |        |
| <b>pT2b</b> n (%)     | 2 (1,8)                   | 0 (0,0)                    |        |
| <b>pT2c</b> n (%)     | 47 (42,7)                 | 43 (43,0)                  |        |
| <b>pT3a</b> n (%)     | 31 (28,2)                 | 18 (18,0)                  |        |
| <b>pT3b</b> n (%)     | 26 (23,6)                 | 20 (20,0)                  |        |
| <b>pT4</b> n (%)      | 0 (0,0)                   | 1 (1,0)                    |        |
| <b>UICC</b>           | <b>2 fehlende Angaben</b> | <b>11 fehlende Angaben</b> | 0,031  |
| <b>UICC I</b> n (%)   | 4 (3,7)                   | 14 (15,7)                  |        |
| <b>UICC II</b> n (%)  | 47 (43,2)                 | 36 (40,5)                  |        |
| <b>UICC III</b> n (%) | 40 (36,7)                 | 28 (31,5)                  |        |
| <b>UICC IV</b> n (%)  | 18 (16,5)                 | 11 (12,4)                  |        |
| <b>R</b>              | <b>1 fehlende Angabe</b>  | <b>2 fehlende Angaben</b>  | 0,971  |
| <b>R0</b> n (%)       | 78 (70,1)                 | 68 (69,4)                  |        |
| <b>R1</b> n (%)       | 31 (28,2)                 | 29 (29,6)                  |        |
| <b>R2</b> n (%)       | 1 (0,9)                   | 1 (1)                      |        |

#### 4.6 Krankenhausverweildauer

Die nachfolgende Abbildung 10 zeigt die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts beider Patientengruppen. Mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,001$ ) unterschied sich die Hospitalisierungszeit. Die Gruppe E stellte sich mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer dar, postoperativ betrug diese im Median fünf Tage. Für Patienten der Gruppe E dauerte es nach der Operation im Median sechs Tage bis zur Entlassung.

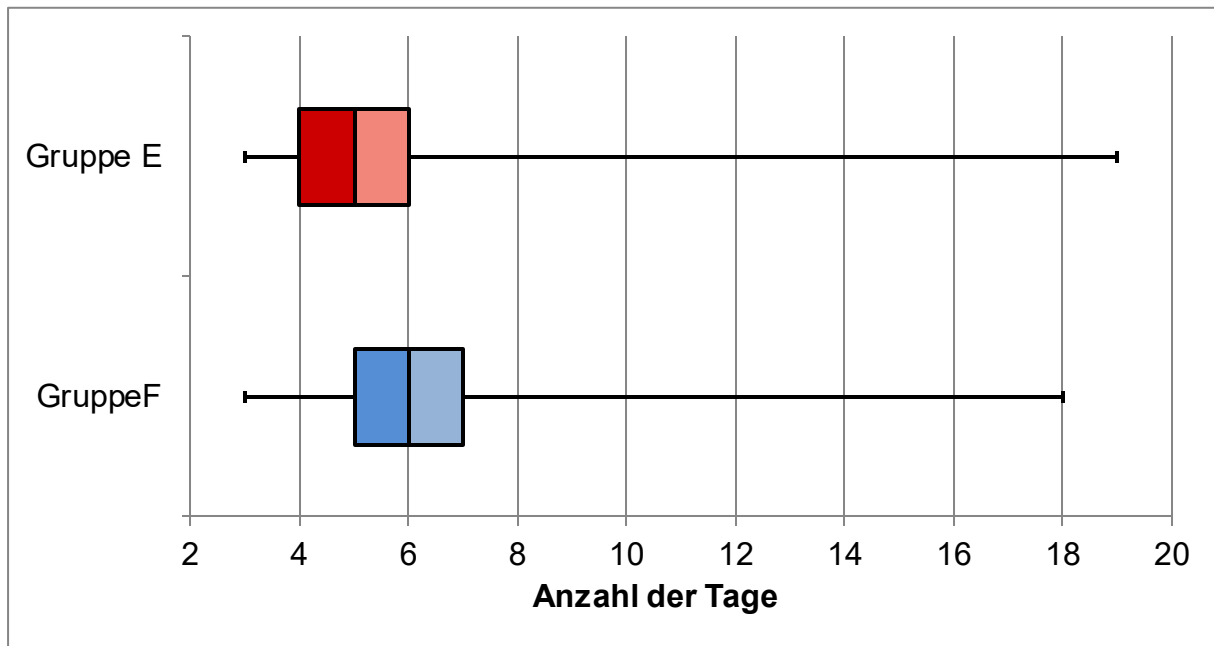


Abbildung 12 postoperative Krankenhausverweildauer (eigene Abbildung)

#### 4.7 Liegedauer transurethraler Harnblasenkatheter

Nach einer medianen Dauer von fünf Tagen wurde der transurethrale Dauerkatheter bei den Patienten der Gruppe F entfernt, während bei den Patienten der Gruppe E die mediane Liegedauer vier Tage betrug ( $p < 0,001$ ). Die minimale Liegedauer betrug in beiden Gruppen vier Tage, das Maximum lag in Gruppe F bei 49 Tagen, in Gruppe E bei 14 Tagen.

#### 4.8 Postoperative Komplikationen

Vergleichend für beide Gruppen traten bei den Patienten der Gruppe E insgesamt weniger postoperative Komplikationen auf. In der Tabelle 6 ist die entsprechende Verteilung nach der Clavien-Dindo Klassifikation dargestellt.

**Tabelle 6** Häufigkeitsverteilung der Clavien-Dindo Klassifikation

| Clavien-Dindo             | Gruppe F | Gruppe E | p-Wert<br>< 0,001 |
|---------------------------|----------|----------|-------------------|
| Clavien-Dindo I n (%)     | 34 (0,6) | 19 (19)  |                   |
| Clavien-Dindo II n (%)    | 8 (7,2)  | 4 (4)    |                   |
| Clavien-Dindo III a n (%) | 7 (6,3)  | 1 (1)    |                   |
| Clavien-Dindo III b n (%) | 11 (9,9) | 2 (2)    |                   |

Frühe Komplikationen ohne medikamentösen, radiologischen oder operativen Interventionsbedarf entsprechen Komplikationen ersten Grades der Clavien-Dindo Klassifikation. Im vorliegenden Patientenkollektiv entsprach dies dem Auftreten von leichtgradigem Harnstau, Dysurie, Makrohämaturie ohne relevante Blutung, Harnverhalt, kleinen Lymphozelen, Genitalödem, leichten Anämien oder Restharnbildung mit gegebenenfalls entsprechend verlängerter Liegedauer des DK. Grad II beschreibt Komplikationen, die eine pharmakologische Intervention, inklusive einer Transfusion von Blutprodukten und parenteraler Ernährung nach sich ziehen. Aus unseren beiden Patientengruppen sind hier Patienten mit einem Anstieg der Retentionsparameter, einer hypertensiven Entgleisung, einer transfusionsbedürftigen Anämie, Harnwegsinfekten oder Pneumonien zusammengefasst.

Sechs Patienten der Gruppe F und ein Patient der Gruppe E wurden aufgrund einer Lymphozele punktiert, zusätzlich trat in Gruppe F ein punktionsbedürftiges Urinom auf. Zusammengefasst stellten diese Komplikationen die Clavien-Dindo Klasse III a dar. Acht Lymphozelenfensterungen, jeweils eine Revision bei Fasziendehiszenz, Anastomoseninsuffizienz und Urethrastrikturen entsprachen Grad III b Komplikationen der Gruppe F. In der Gruppe E führten eine Dislokation des Katheters und der Abriss eines Drainageschlauchs zu einer Intervention in Vollnarkose, sodass hier zwei Fälle nach Clavien-Dindo III b klassifiziert wurden.

Die Gruppe E präsentierte sich mit einem geringeren Anteil an Harnwegsinfekten und Harnverhalten. Diese Unterschiede zeigten statistisch keine Signifikanz. Ein signifikant niedrigerer Prozentsatz in der Gruppe E, war für das Auftreten von Makrohämaturie, postoperativen Lymphozelen und Restharn zu verzeichnen. Die einzeln aufgeführten postoperativen Komplikationen mit entsprechenden Häufigkeitsangaben und der Signifikanzermittlung sind im Folgenden der Tabelle 7 zu entnehmen.

**Tabelle 7** Häufigkeitsverteilung postoperativer Komplikationen

| Komplikation                  | Gruppe F  | Gruppe E | p-Wert  |
|-------------------------------|-----------|----------|---------|
| Harnverhalt n (%)             | 12 (10,8) | 6 (6)    | 0,212   |
| Harnwegsinfekt n (%)          | 5 (4,5)   | 2 (2)    | 0,310   |
| Sonographisch Restharn* n (%) | 9 (8,1)   | 0 (0)    | 0,004   |
| Lymphozele n (%)              | 22 (19,8) | 3 (3)    | < 0,001 |
| Markohämaturie n (%)          | 6 (5,4)   | 0 (0)    | 0,018   |

\*sonographisch Restharn >100 ml

#### 4.9 Dichtigkeit der vesikourethralen Anastomose

Die Rate der postoperativen Dichtigkeit der vesikourethralen Anastomose stellte sich wie folgt dar: bei 86,5 % in Gruppe F und 88,0 % in Gruppe E gab es keinen Anhalt für ein Extravasat im Zystogramm. In der Gruppe E zeigten 12, in der Gruppe F 15 Patienten eine postoperative Anastomoseninsuffizienz mit Extravasat. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,742$ ).

Die binäre logistische Regressionsanalyse zeigte, dass mit einem Quotenverhältnis von annähernd 1 sowohl Nahttechnik, Alter und BMI als auch das UICC Stadium keinen Einfluss auf die Dichtigkeit der VUA haben. Als abhängige Variable wurde die Anastomoseninsuffizienz gewählt.

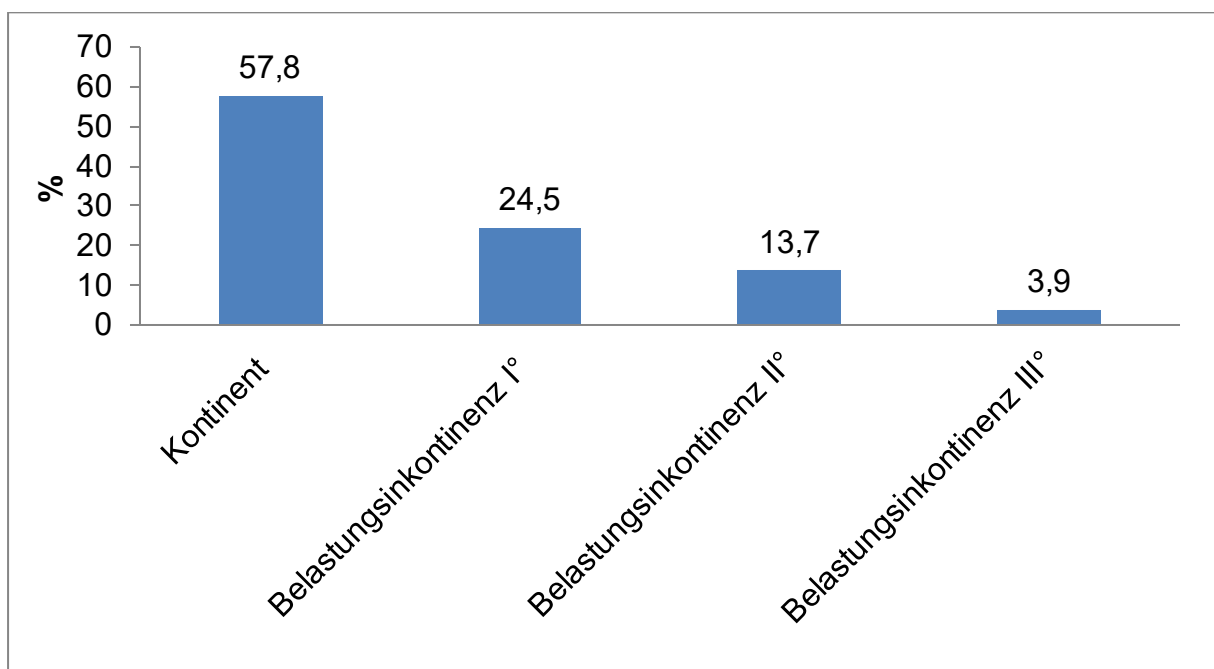
**Tabelle 8** Ergebnisse der binär logistischen Regression - Anastomoseninsuffizienz

| Variable    | Quotenverhältnis | 95% Konfidenzintervall | p-Wert |
|-------------|------------------|------------------------|--------|
| Nahttechnik | 0,995            | 0,337 - 2,935          | 0,993  |
| Alter       | 1,049            | 0,975 - 1,127          | 0,198  |
| BMI         | 1,112            | 0,991 - 1,249          | 0,071  |
| UICC        | 0,949            | 0,529 - 1,706          | 0,862  |

#### 4.10 Frühe Harnkontinenz

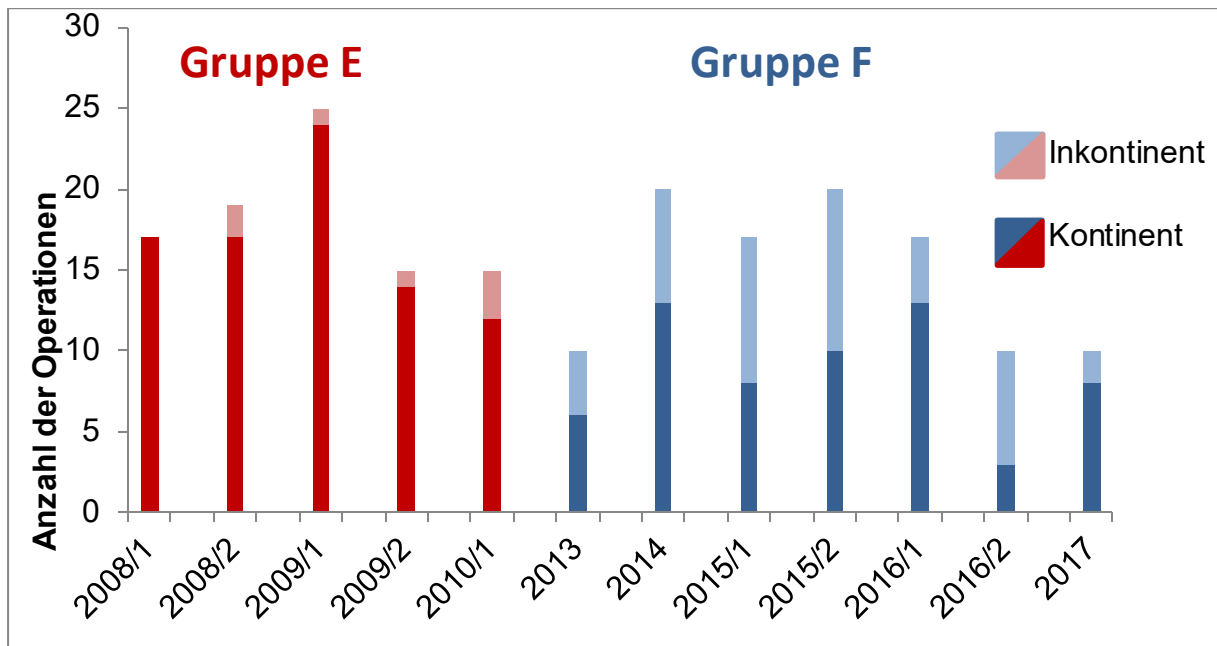
Mit einem  $p < 0,001$  zeigten sich signifikante Unterschiede beider Gruppen bezüglich der frühen Kontinenzraten. 42,2 % der Patienten in Gruppe F litten postoperativ an einer Harninkontinenz. Die Gruppe E präsentierte sich hingegen mit einer Inkontinenzrate 7,7 %. Alle Patienten mit einer Belastungsinkontinenz der Gruppe E waren ersten Grades betroffen. Hingegen wiesen von 43 harninkontinenten Patienten der Gruppe F 25 eine Stressinkontinenz ersten Grades, 14 zweiten Grades und vier dritten Grades auf.

Die prozentuale Verteilung der Schweregrade der Belastungsinkontinenz für Gruppe F ist in folgender Abbildung 13 veranschaulicht.



**Abbildung 13** Verteilung Schweregrade der Belastungsinkontinenz in Gruppe F (Aufgrund von Rundungen weicht die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100 % ab; eigene Abbildung)

Die Kontinenzraten in absoluten Zahlen beider Gruppen sind im zeitlichen Verlauf von 2008 bis 2017 in folgender Abbildung 14 dargestellt. Im Jahr 2010 erfolgte der Wechsel von der Einzelknopf- zur fortlaufenden Nahttechnik.



**Abbildung 14** Kontinenzraten in den Jahren 2008 bis 2017 (eigene Abbildung)

Der Einfluss von Alter, BMI, Nervenschonung, Blasenhalsrekonstruktion und Nahttechnik auf die Kontinenz wurde mittels Subgruppenanalyse berechnet. Die Inkontinenz wurde als unabhängige Variable definiert. Die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse zeigten, dass die Chance für Patienten der Gruppe F elf Mal höher ist an früher postoperativer Inkontinenz zu leiden im Vergleich zu den Patienten der Gruppe E (OR 11,008; 95 % KI 3,388 - 35,760;  $p < 0,001$ ).

In der vorliegenden Stichprobe steigt pro Lebensjahr die Chance auf Inkontinenz um 0,9 % an. Mit einem Quotenverhältnis von 1,009 und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,958 - 1,061 ergibt sich also ein gleiches Chancenverhältnis, indem das Alter die postoperative Frühkontinenz nicht signifikant beeinflusst ( $p = 0,74$ ).

Ebenso präsentierte sich der Einfluss des Bodymaßindexes als nicht signifikant ( $p = 0,065$ ). Das Chancenverhältnis ist annähernd gleich (OR 1,105; 95% KI 0,994 - 1,228).

Die Rekonstruktion des Blasenhalses hatte ebenso keinen Einfluss auf die postoperative Kontinenz der Patienten (OR 1,044; 95% KI 0,372 - 2,931;  $p = 0,935$ ).

Der Nervenerhalt ist im Vergleich zur nicht nervenschonenden OP-Technik ein positiver Einflussfaktor auf die Kontinenz mit statistischer Signifikanz (OR 0,209; 95% KI 0,051 - 0,862;  $p = 0,03$ ). Die Chance auf Inkontinenz bei Patienten mit partieller

Nervenschonung ist 0,26 Mal so groß, verglichen zu Patienten ohne Nervenschonung.

Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,14$ ).

Die Anastomoseninsuffizienz stellt hingegen einen negativen Einflussfaktor auf die

Kontinenz dar. Das Risiko an früher postoperativer Harninkontinenz zu leiden ist für Patienten mit einer undichten vesikourethralen Anastomose 1,7 Mal größer als bei Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz (OR 1,716, 95% KI 0,567 - 5,194;  $p = 0,339$ ). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.



## 5 Diskussion

Die offene retropubische radikale Prostatektomie ist neben der laparoskopischen und roboterassistierten radikalen Prostatektomie ein chirurgischer Standard in der Therapie bei einem kurativ zu behandelndem Prostatakarzinom.

Nach Etablierung der Laparoskopie in der Urologie und Einführung der roboterassistierten Laparoskopie zeigten die LRP und RARP zunehmende Popularität (33, 34). Viele urologische Institutionen bevorzugten einen chirurgischen Zugangsweg für die RP basierend auf eigenen Erfahrungen und Ergebnissen sowie der individuellen chirurgischen Lehre des Hauses (33-39). Die Zusammenschau von Studienergebnissen von Basiri et al. zeigte die Überlegenheit der RARP hinsichtlich peri- und postoperativer Untersuchungspunkte. Dennoch sind diese Ergebnisse kritisch zu betrachten (19).

Alle Techniken der RP unterliegen ständig sich verfeinernden Prozessen. Zum Vergleich dieser operativen Verfahren bzw. Zugangswege bedarf es qualitativ hochwertiger Daten. Durch nicht randomisierte, vergleichende Studien, wobei meist historische Kollektive herangezogen wurden, ist die Aussagekraft begrenzt. Die Auswertung randomisierter Daten von Ilic et al. zeigte im Hinblick auf das onkologische Outcome keine Unterschiede zwischen RRP und LRP bzw. RARP. Auch Kontinenz- und Sexualfunktion stellten sich ähnlich dar. Die Raten postoperativer Komplikationen unterschieden sich nicht (21).

Finanzielle Aspekte spielen eine entscheidende Rolle, ob urologische Zentren die RARP anbieten können. Die LRP ist durch verschiedene Vorerkrankungen des Patienten und konsekutiver nicht Tolerierung eines Pneumoperitoneums nicht immer möglich. Folglich bleibt die offene retropubische radikale Prostatektomie ein Standard in der chirurgischen Therapie des Prostatakarzinoms.

Ziel der RP ist es nicht nur Tumorfreiheit zu erreichen, sondern auch postoperative Komplikationen gering zu halten und Lebensqualität der Patienten durch Erhalt der Kontinenz und Potenz zu sichern. Zur Umsetzung der Kontinenserhaltung ist unter anderem das Knüpfen der VUA ein entscheidender Schritt. Verschiedene Anastomosentechniken wurden in der Literatur beschrieben. Die Vest Technik, beschrieben in den achtziger und neunziger Jahren, wurde angewandt, um Spannung von der Anastomose zu nehmen (40). Studien beurteilen außerdem die Variation der Anzahl der Stiche für die VUA (41, 42). Simforoosh et al. präsentierten sogar eine nahtlose Anastomosentechnik. Hierbei werden Harnröhre und Blasen Hals durch Zug am

einliegenden Foley-Katheter angenähert. Mehrmaliges Füllen und Ablassen der Harnblase mit hypertoner Kochsalzlösung gewährleistet dann die verschlossene Ausrichtung von Blasenhalshals und Urethrastumpf (43). Verschiedene Überlegungen, technische Besonderheiten und Verbesserungen für die vesikourethrale Anastomose wurden von Gillitzer und Thüroff erläutert (44).

Die VUA ist bei der offenen sowie bei den minimalinvasiven Techniken der radikalen Prostatektomie ein entscheidender Schritt.

Sowohl die fortlaufende- als auch die Einzelknopfnahht haben spezifische Vor- und Nachteile. Die fortlaufende Naht gilt als schnellere Methode mit einer möglichen Reduzierung der anastomotischen Leckage, wie in anderen medizinischen Bereichen gezeigt wurde (45).

Studien zeigen bei der laparoskopischen RP, eine signifikante Überlegenheit der FLN hinsichtlich der Katheterisierungsdauer (46-48). Kontroverse Ergebnisse ließen sich bei der Rate an Extravasation feststellen. Poulakis et al. präsentiert eine geringere Extravasationsrate bei der EKN, wobei Cohen et al. sowohl bei extra- als auch bei transperitonealem Vorgehen Vorteile der fortlaufenden Nahttechnik darlegt.

Mit der FLN war eine kürzere Dauer für die Anastomosennaht bei LRP zu verzeichnen (49, 50). Der Vergleich zwischen FLN und EKN der vesikourethralen Anastomose bei RARP zeigte ebenfalls eine verkürzte Anastomosenzeit zum Vorteil der fortlaufenden Nahttechnik (51). Für das untersuchte Patientenkollektiv konnte die Dauer der Anastomose nicht ermittelt werden.

Geltend für LRP und RARP wurde für die Dauer der postoperativen Hospitalisierung kein Unterschied zwischen FLN und EKN festgestellt (52).

Ein Vergleich von RRP und LRP zeigt, dass die Kontinenzraten der Patienten 24 Monate nach RRP mit 87,8 % vs. 78,1 % signifikant höher sind als bei der LRP ( $p = 0,004$ ). Die Rate von Urethrastrikturen bei Patienten nach RRP überstieg jedoch die der Patienten nach LRP (53).

Jacobsen et al. verglichen RRP und RARP, mit der Idee, dass die vesikourethrale Anastomose bei offenen und robotergestützten RP mit zwei verschiedenen Operationstechniken umgesetzt wird und somit ein potenzieller Unterschied im Risiko anastomotischer Komplikationen zwischen den beiden Verfahrenstypen bestünde. Zwischen EKN und FLN zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Extravasat bei Anastomoseninsuffizienz ( $p = 0,35$ ). Im Verlauf entwickelten 4,9 % der

Patienten Harnröhrenstrikturen ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren (54).

In der vorliegenden Studie liegt der Fokus auf der Frühkontinenz und Dichtigkeit durch verschiedene vesikourethrale Anastomosetechniken bei offener radikaler Prostatektomie.

Lim et al. untersuchten die Nahttechnik der VUA bei offener RP in einer Einzelchirurgen Studie. Neben der Katheterisierungsdauer und dem Auftreten von Extravasat wurde die Kontinenz nach drei, sechs, neun und 12 Monaten untersucht. Die Gruppe der fortlaufenden Nahttechnik zeigte eine signifikant kürzere Katheterisierungsdauer. Hinsichtlich Extravasation und Kontinenz unterschieden sich die Gruppen nicht (55). Diese Ergebnisse stimmen teilweise mit den hier vorliegenden Beobachtungen überein: für das Auftreten von Paravasat im Zystogramm wiesen Gruppe E und F keine Unterschiede auf. Mit einer Rate von 86,5 % (Gruppe F) und 88,0 % (Gruppe E) stellte sich der Großteil der Anastomosen im Zystogramm dicht dar.

Die Dauer der postoperativen Katheterisierung unterschied sich um einen Tag (im Median vier vs. fünf Tage,  $p < 0,001$ ).

Andere Ergebnisse bezüglich der Anastomoseninsuffizienz präsentierten hingegen Matsuyama et al.: 43 % der Patienten, bei denen die VUA mit der EKN geknüpft wurde, zeigten im Zystogramm ein Extravasat. Dem gegenüber standen nur 10 % Extravasation bei Patienten, bei denen die fortlaufende Nahttechnik Anwendung fand. Auch der Kontinenzstatus zum Zeitpunkt der Entlassung stellt sich konträr zu den vorliegenden Beobachtungen dar: 21,8 % in der Patientengruppe der FLN waren zum Zeitpunkt der Entlassung harninkontinent. Eine signifikant höhere Inkontinenzrate mit 36,5 % ( $p = 0,0384$ ) zeigte sich bei Patienten der Vergleichsgruppe. Einen Monat postoperativ war der Unterschied immer noch signifikant zugunsten der fortlaufenden Nahttechnik ( $p = 0,0463$ ). Nach drei, sechs und 12 Monaten ließen sich keine signifikanten Unterschiede mehr feststellen (56).

In der vorliegenden Studie lag die Rate der frühen Harninkontinenz aller Schweregrade zwischen 7,7 % (Gruppe E) und 42,2 % (Gruppe F).

Die Wiedererlangung der Harnkontinenz sollte als Prozess betrachtet werden, der sich weit über den Krankenhausaufenthalt hinaus erstreckt. Während nur wenige Daten bezüglich der Frühkontinenz vorliegen, kann man anhand der Literatur die Kontinenzsituation der Patienten drei Monate nach RP eindeutiger bewerten: die

Mehrheit der Patienten ist drei Monate nach der Operation kontinent. Die Wiedergewinnung der Kontinenz ein Jahr nach dem Eingriff liegt bei bis zu 90 % (52, 57, 58). Es lässt sich also vermuten, dass sich die Inkontinenzrate der Gruppe F im weiteren Verlauf verbessert hat.

Mögliche Gründe der postoperativen Inkontinenz, sowohl als alleinige Ursache, als auch in Kombination auftretend, können lauten: postoperative Insuffizienz des Harnröhrensphinkterkomplexes, Alter, nicht nervenschonende Operation, Narbenbildung und die Folge von anatomischen und funktionellen Veränderungen nach Entfernung der Prostata (59). Das Knüpfen der VUA in unmittelbarer Nähe zu den Strukturen des Kontinenzapparates, anatomische Besonderheiten und verschiedene chirurgische Techniken legen nahe, dass viele Faktoren die postoperative Kontinenz beeinflussen können.

Studien mit Fokus auf anatomische Überlegungen zeigten, dass die Länge der funktionellen Harnröhre zwischen 1,5 und 2,4 cm beträgt. Ein wesentlicher Anteil der Urethra liegt intraprostatisch zwischen Apex der Prostata und dem Colliculus seminalis (60-68). Der urethrale Sphinkter ist geformt wie ein Omega mit quergestreiften Fasern außen und einer glatten Muskelschicht innen (60, 61, 64).

Lee et al. verdeutlichte mit bildgebenden Untersuchungen die Variabilität der Ausprägung des Prostataapex und zeigte, dass diese Variationen in Verbindung mit der membranösen Harnröhre, beispielsweise durch Überlagerung von Prostataparenchym, das Risiko für Verkürzung der funktionellen Harnröhre und Harninkontinenz erhöhen (69). Neben der funktionellen Länge der Urethra spielt die Fixierung des urethralen Sphinkters eine essentielle Rolle zum Erhalt der Kontinenz nach RP. Der Beckenboden ist ein komplexes System mit statischen und dynamischen Kräften. Der Halt des urethralen Sphinkters in diesem System ist Voraussetzung für eine adäquate Muskelfunktion (61). Die Muskeln des Beckenbodens, gefährdet während der apikalen und urethralen Präparation als auch während des Knüpfens der VUA, sind sehr wahrscheinlich verantwortlich für den willentlichen Stopp-Mechanismus während der Miktion. Somit spielt der Beckenboden und dessen Integrität eine wichtige Rolle zur Erhaltung der Kontinenz (70-72).

Mithilfe der anatomischen Überlegungen entwickelte sich die Technik der Erhaltung der vollen funktionellen Länge des urethralen Sphinkters (FFLU). Diese hat einen positiven Einfluss auf die frühe Kontinenz der Patienten. Eine Woche nach Katheterentfernung

betragen die Kontinenzraten 50,1 % und 30,9 % ( $p < 0,001$ ). Betrachtet man die Kontinenzsituation 12 Monate nach der RP, zeigte sich kein signifikanter Unterschied beider Gruppen: 96,9 % (FFLU) und 94,7 % (non FFLU) der Patienten waren kontinent (68). Die Erhebung des Kontinenzstatus mittels Pad-Test zu einem noch früheren Zeitpunkt zeigte nach RRP beziehungsweise RARP mit FFLU Technik eine Kontinenzrate von 18,9 % ( $n = 17$ ). 45,5 % der Patienten ( $n = 41$ ) litten an leichter Inkontinenz. Volle Kontinenz wurde definiert als ein Urinverlust unter einem Gramm. Der Verlust von einem bis zehn Gramm Urin während des Pad-Tests galt als leichte Inkontinenz (73). Der Vergleich zu unserem Patientenkollektiv ist nur eingeschränkt möglich. Zwar ist der Hauptendpunkt in beiden Studien die Frühkontinenz nach RP, aber einerseits fand der Pad-Test in der vorliegenden Studie keine Anwendung und andererseits schlossen Theissen et al. nicht nur Patienten nach RRP, sondern auch nach RARP in ihre Studie mit ein.

Ein viel diskutierter Einflussfaktor auf die postoperative Kontinenz ist das Alter. Das mittlere Alter der Patienten unserer Stichprobe unterscheidet sich in beiden Gruppen (63 vs. 67 Jahre). Themenverwandte Studien weisen eine ähnliche Altersverteilung auf (59, 68). Bezüglich des Hauptendpunktes Harninkontinenz spielt das Alter dahingehend eine Rolle, dass Alterungsprozesse Risikofaktoren für eine Dranginkontinenz darstellen (74). Betroffene Patienten dieser Studie litten postoperativ jedoch alle an einer Stressinkontinenz. Die Literatur präsentiert uneinige Daten bezüglich des Einflusses des Alters auf die postoperative Kontinenz. Zorn et al. demonstriert, dass Männer nach einer RARP unter 60 Jahren signifikant früher kontinent sind als Männer über 60 Jahre. Die Kontinenzrate nach einem Jahr postoperativ stellte sich wiederum in allen Altersgruppen gleich dar (75). Sehr gute Kontinenzraten für ältere Patienten ein Jahr nach RARP konnten Labanaris et al. feststellen. 86,9 % der Patienten  $\geq 75$  Jahre waren kontinent, doch die Patienten  $< 75$  Jahre wiesen mit 92,8 % noch höhere Kontinenzraten auf (76). Bezogen auf die postoperative Frühkontinenz nach RRP und RARP zeigten Theissen et. al einen signifikanten Einfluss des Alters ( $p < 0,05$ ). Jüngere Patienten ( $\leq 66$  Jahren) hatten bessere Kontinenzraten zu verzeichnen als Ältere über 66 Jahren (73). Mandel et al. konnte zeigen, dass die funktionellen Ergebnisse nach RP bei älteren Patienten, insbesondere bei Männern  $\geq 75$  Jahren gut sind, ein höheres Alter jedoch einen negativen Einfluss auf die Wiederherstellung der Kontinenz hat (77).

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Frühkontinenz (OR 1,009; 95 % KI 0,958 - 1,061;  $p = 0,743$ ).

Für weitere Baseline-Kriterien der Stichproben wurde der BMI ermittelt. Da Gruppe E und F sich in ihrem medianen BMI ( $26,0 \text{ kg/m}^2$  vs.  $25,7 \text{ kg/m}^2$ ) kaum unterschieden, stellte das eine gute Voraussetzung für Vergleichbarkeit dar. Der Einfluss des BMI wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Mit einem gleichen Chancenverhältnis (OR 1,105; 95 % KI 0,994-1,228;  $p = 0,065$ ) wird deutlich, dass adipöse Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen ähnliche Kontinenzraten aufweisen. Unsere Beobachtungen, dass der BMI keinen auf die Population übertragbaren Einfluss auf die postoperative Kontinenz der Patienten hat, gehen mit den Ergebnissen anderer Studien konform (73, 78). Khoder et al. präsentierten hingegen einen negativen Effekt des Übergewichts auf die Kontinenzsituation drei Wochen nach der RP (79).

Um die Rate an postoperativer Harninkontinenz zu senken, beziehungsweise zur Beschleunigung der Wiedererlangung der Kontinenz, wurde die Methode der Blasenhalserhaltung beschrieben (80, 81). Doch die Literatur präsentiert kontroverse Ergebnisse. Izadpanahi et al. konnten keinen Unterschied zwischen Blasenhalserhalt und –rekonstruktion bei RRP hinsichtlich der Kontinenz feststellen (82). Durch den Blasenhalt könnte sogar das onkologische Ergebnis beeinträchtigt werden (83). Die Studie von Gozen et al. zeigte, dass die Blasenhalserhaltung bei LRP die Wiedererlangung der Kontinenz verzögert (84). Auch Ma et al. kamen zu dem Schluss, dass der Blasenhalserhalt während RP die frühe Erholung und die langfristige Harnkontinenz (ein Jahr) insgesamt verbessert, ohne die onkologische Kontrolle zu beeinträchtigen (85). Die Rekonstruktion des Blasenhalserhalts im Vergleich zum Blasenhalserhalt hatte im vorliegenden Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die postoperative Frühkontinenz (OR 1,044; 95% KI 0,327 - 2,931;  $p = 0,935$ ).

Die nervenschonende Technik bei der RP wurde in dem Bemühen entwickelt die Wiederherstellung der erektilen Funktion nach der Operation zu ermöglichen. Während die onkologische Kontrolle im Vordergrund steht, hat die Erhaltung periprostatishen Gewebes, insbesondere posterolateral, wo sich die Nervenbündel befinden, eine verbesserte postoperative Lebensqualität ermöglicht. Es gibt Gründe zu der Annahme, dass ein Nervenerhalt bei der RP auch bei der Wiederherstellung der Harnkontinenz

helfen könnte. Erstens wird durch die sorgfältige anatomische Konservierung der Nervenbündel im Allgemeinen auch Stützgewebe, in die die Prostata eingebettet ist, erhalten. Dieses Gewebe wiederum verzweigt sich in Richtung Prostataspitze und distale Harnröhre, deren Integrität für die Harnkontinenz wichtig ist. Zweitens sollte ein atraumatischer Zugang der nervenschonenden OP theoretisch Schädigungen der an der physiologischen Harnkontinenz beteiligten Strukturen minimieren. Drittens wird der äußere Harnröhrensphinkter sowohl durch autonome Nervenfasern aus dem Plexus pelvicus als auch durch somatische Nervenfasern aus den Pudendusnerven innerviert und einige Nervenfasern entlang der neurovaskulären Bündel (NVB) innervieren auch die membranöse Urethra (86-88). Diese Nerven können durch eine nicht nervenschonende breite Exzision beeinträchtigt werden (89, 90).

Es ist schwierig, zwischen der Schonung von NVB und der Schonung des Stützgewebes, das mit den NVB assoziiert ist, zu unterscheiden. Die meisten Chirurgen geben an, dass nervenschonend oder nicht nervenschonend operiert wurde. Die partielle Nervenschonung wird jedoch schon seit Jahren durchgeführt und mindestens seit 1991 diskutiert (91). Im vorliegenden Patientenkollektiv besteht die Möglichkeit, dass die früh erfassten Operationen (2008 bis 2010) dieser dichotomen Einteilung entsprechen und somit partielle Nervenschonung als Nervenschonung erfasst wurde. Die nervenerhaltende OP korreliert positiv mit der Frühkontinenz (OR 0,209; 95% KI 0,051 - 0,862;  $p = 0,03$ ). Es zeigten sich auch positive Auswirkungen der partiellen Nervenschonung, allerdings ohne statistische Signifikanz (OR 0,262; 95% KI 0,044 - 1,551;  $p = 0,14$ ). Das höhere Konfidenzintervall ließe sich dadurch erklären, dass es die Kategorie „partielle Nervenschonung“ in unserer Kohorte nicht so häufig gibt: von 210 Patienten wurden 16 partiell nervenerhaltend operiert.

Die verfügbare Literatur unterstützt die Behauptung, dass eine frühe Erholung der Harnkontinenz durch eine nervenschonende Technik positiv beeinflusst wird. Auch wenn die Auswirkungen der Gewebeerhaltung auf die langfristigen Ergebnisse der Harninkontinenz nicht sehr viel Einfluss haben mögen, spricht ihr positiver Effekt auf die kurzfristigen Ergebnisse der Harninkontinenz für die Schonung der Nervenbündel und des periprostatichen Gewebes, wenn dies onkologisch akzeptabel ist. Der zunehmende Einsatz der präoperativen multiparametrischen MRT und gezielter Biopsiestrategien sollte es künftig einfacher machen zu entscheiden, wann es sicher ist, aggressive Nervenschonung und periprostatische Gewebekonservierung mit der

Absicht durchzuführen, die Chancen eines Patienten zu verbessern, sowohl die Harnkontrolle wiederherzustellen (92, 93).

Ein Zusammenhang zwischen postoperativer Anastomoseninsuffizienz mit konsekutiver vesikourethraler Extravasation und verlängerter Katheterisierungsdauer ist naheliegend. Bei einer undichten Anastomose bedarf es weiterhin einer transurethralen Ableitung des Urins durch den Katheter. Doch auch die Wiedererlangung der Harnkontinenz kann durch anastomotisches Urinextravasat verzögert werden. Im untersuchten Kollektiv war das Risiko für frühe postoperative Harninkontinenz bei Anastomoseninsuffizienz 1,7 Mal größer als bei dichter VUA. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,339$ ). Die langfristige Harnkontrolle wird durch postoperative Extravasation nicht nachteilig beeinträchtigt (94, 95). Mit einem Quotenverhältnis von 0,995 zeigte die Nahttechnik annähernd keinen Einfluss auf die Dichtigkeit der VUA.

Das Auftreten postoperativer Urinextravasation bei Anastomoseninsuffizienz kann zu mehreren Folgekomplikationen führen. Neben einer längeren Katheterisierungs- und Hospitalisierungsdauer und einer Reduktion der Lebensqualität steigt das Risiko für Anastomosentrikturen (55, 96).

Das Verfahren der vesikourethralen Anastomose sollte einen wasserdichten Verschluss von Blasenhalss und Urethra erbringen. Die Technik der Einzelknopfnah führt zu Lücken zwischen den Nahtstellen, die das Auftreten von Paravasat begünstigen können.

Unsere Untersuchung zeigt hingegen eine höhere Dichtigkeitsrate der EKN (88 % vs. 86,5 %,  $p = 0,742$ ), jedoch ohne statistische Signifikanz. Lim et. al konnten hinsichtlich der Dichtigkeit der VUA ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen FLN und EKN bei offener retropubischer RP feststellen. Beim Vergleich der Dichtigkeitsraten gilt zu bedenken an welchem postoperativen Tag die Zystographie durchgeführt wurde. Die niedrigeren Raten an Extravasation (6,4 % und 10 % vs. 13,5 % und 12 %) in der Kohorte von Lim et al. können Ausdruck davon sein, dass das Zystogramm erst am sechsten beziehungsweise achten postoperativen Tag erstellt wurde (55). Die Patienten unserer Kohorte wurden in der Regel bereits am vierten postoperativen Tag auf Anastomoseninsuffizienz mittels Zystographie untersucht. Im Gegensatz zu unseren Daten stehen die Ergebnisse von Matsuyama et al. Mit einer signifikant niedrigeren Rate an Extravasation präsentierte sich die Gruppe der FLN (43,3 % vs. 10 %,  $p = 0,0074$ ). Diese Diskrepanzen könnten einerseits durch das unterschiedliche Studiendesign und andererseits durch den Einfluss mehrerer Operateure entstehen



(56). Bei unserer Studie kann ein Bias durch mehrere Urologen ausgeschlossen werden, da es sich um eine Einzelchirurgen Studie handelt.

Guru et al. analysierten prospektiv die Nützlichkeit der Zystographie bei der robotergestützten RP und kamen zu dem Schluss, dass die Entfernung des Katheters nach RARP ohne Zystogramm sicher zu sein scheint (97). Angesichts des geringen Prozentsatzes von Patienten, die Komplikationen durch ein Extravasat entwickeln, könnten die Kosten und Ressourcennutzung, verbunden mit der Durchführung eines Zystogramms aller Patienten, nicht vollständig gerechtfertigt sein. Somit muss unter gegebenen Umständen die Rolle der Zystographie vor der Katheterentfernung kritisch bewertet werden (95).

## **5.1 Limitationen**

Die vorliegende Studie weist Limitierungen auf, die es bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken gilt.

Die Arbeit wurde als retrospektive Analyse konzipiert, dies schränkt die Aussagekraft vergleichend zu einer prospektiv-randomisierten Studie ein. Der Hauptendpunkt frühe Harninkontinenz wurde anamnestisch erhoben. Dabei orientierten sich die Fragen an den Einteilungen der Belastungsinkontinenz nach Ingelmann-Sundberg (30).

Zusätzliche quantitative Aussagen des Urinverlustes hätte beispielsweise ein 24-Stunden-Padtest ermöglicht.

Bei einer retrospektiven Arbeit ist man letztlich auch auf die Mit- bzw. Vorarbeit der ärztlichen Kollegen angewiesen. Fehlende Angaben konnten im Nachhinein nicht eruiert werden, sodass teilweise mit einem unvollständigen Datensatz gearbeitet wurde. Hierbei wurden die fehlenden Informationen stets als „fehlende Angaben“ aufgezeigt.

Der gewählte Untersuchungszeitraum erstreckt sich über die Jahre 2008 bis 2017.

Dabei wurden die Jahre 2011 und 2012 ausgeklammert. Einerseits war durch fehlende beziehungsweise nicht einsehbare Daten sowie durch die für diese Studie definierten Ausschlusskriterien der Pool an Patienten, zugeordnet der Gruppe E, auf 100 Personen beschränkt. Um keine starke Divergenz beider Gruppen hervorzurufen, wurden 111 Patienten für die Gruppe F eingeschlossen. Die Erhebung der Daten für Gruppe F wurde mit den aktuellsten Operationen begonnen, sodass Patienten, die 2012 und 2011 operiert wurden, nicht mehr berücksichtigt wurden, da die geplante Stichprobengröße bereits erreicht war.

Andererseits konnte der Einfluss der Lernkurve des Chirurgen ausgeklammert werden, da die ersten Jahre in denen die fortlaufende Nahttechnik für die VUA angewandt wurde, nicht eingeschlossen wurden.

Da alle Daten per Hand in die eigens erstellte Datenbank eingespeist wurden, können Fehler auftreten. Um eine Verzerrung der statistischen Berechnungen so gering wie möglich zu halten, wurden durch mehrfaches stichprobenartiges Überprüfen der Daten bereits während des Arbeitsprozesses etwaige Fehler detektiert und korrigiert.

Hauptziel dieser Arbeit war es die postoperative frühe Kontinenz und Dichtigkeit der VUA der Patienten beider Gruppen zu vergleichen.

Ein spätes follow-up liefert gegebenenfalls neue Informationen, da sich im postoperativen Verlauf die Kontinenzsituation der Patienten, beispielsweise mithilfe von Beckenbodentraining, verbessern kann. Das Studiendesign sowie eine Vielzahl an fehlenden Daten ermöglichten es nur die Frühkontinenz der Patienten zu ermitteln. Die finale Stichprobengröße mit  $n = 211$  limitiert die statistische Aussagekraft, doch auch Untersuchungen mit kleineren Patientenkollektiven evaluierten Nahttechniken der VUA mit deutlichen Ergebnissen und Schlussfolgerungen (56).

Jedes statistische Modell ist fehlerbehaftet. Berechnungen erlauben immer nur eine Annäherung an die Realität. Eine exakte Abbildung der Realität ist nicht möglich, da weitere, gegebenenfalls sogar bisher unbekannte Einflussfaktoren unberücksichtigt bleiben. In konfirmatorischen Studien werden Nullhypothesen ( $H_0$ ) formuliert, die mithilfe statistischer Tests beibehalten oder abgelehnt werden. Es muss jedoch zwischen statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz unterschieden werden. Neben der Effektstärke gehen in p-Werte auch die Fallzahl und die Variabilität der Daten in der Stichprobe ein (98, 99).

## **5.2 Schlussfolgerungen**

Die vorliegenden Daten sowie der Vergleich zur aktuellen Literatur lassen nach ausführlicher und kritischer Analyse darauf schließen, dass die Nahttechnik der vesikourethralen Anastomose bei offener RRP einen Einfluss auf die postoperative Frühkontinenz der Patienten haben könnte.

Die fortlaufende Naht unterscheidet sich hinsichtlich der Dichtigkeit der Anastomose, Harnverhalten und Harnwegsinfekten nicht von der Einzelknopftechnik. Doch die Untersuchungsergebnisse bezüglich der Katheterisierungsdauer und der frühen Kontinenzsituation der Patienten legen nahe, dass die fortlaufende Naht der

Einzelknopfnahnt unterlegen ist. Die aufgestellte Hypothese muss daher verworfen werden. Da sich die Rekonvaleszenz nach der radikalen Prostatektomie über den postoperativen Krankenhausaufenthalt hinaus erstreckt, kann sich die Inkontinenz der Patienten weiterhin durch dynamische Prozesse wie Beckenbodentraining erholen. Zur Beurteilung des Kontinenzstatus von Patienten nach RP gilt es also zu beachten, dass die vorliegende Arbeit nur die Frühkontinenz untersucht. Neben der Nahttechnik gibt es zahlreiche weitere Faktoren, die eine wichtige Rolle spielen, um die postoperative Harnkontinenz der Patienten zu wahren. Unter Berücksichtigung eben dieser Faktoren sollte die Wahl der Nahttechnik basierend auf Erfahrung und persönlicher Präferenz des Operateurs erfolgen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut Krebs in Deutschland 2013/2014 2014 [28.01.2020].  
Available from:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/krebsarten\\_neuerkrankungen\\_p  
rozent.png?\\_\\_blob=poster](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/krebsarten_neuerkrankungen_p<br/>rozent.png?__blob=poster).
2. Robert Koch Institut Krebs in Deutschland 2015/2016 2016 [28.01.2020].  
Available from:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_  
2019/kid\\_2019\\_c61\\_prostata.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_<br/>2019/kid_2019_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile).
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
4. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(1):3866-71.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
6. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouviere O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.
7. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Section 23: Prostate Cancer 2007 [18.03.2018]. Available from:  
[http://www.seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf).
8. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international*. 2003;91(9):789-94.
9. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003;97(8):1894-903.
10. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *The Journal of urology*. 2002;168(3):906-13.

11. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* (New York, NY). 1996;274(5291):1371-4.
12. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, Xu J, Faruque M, Moses T, Ewing C, Gillanders E, Hu P, Bujnovszky P, Makalowska I, Baffoe-Bonnie A, Faith D, Smith J, Stephan D, Wiley K, Brownstein M, Gildea D, Kelly B, Jenkins R, Hostetter G, Matikainen M, Schleutker J, Klinger K, Connors T, Xiang Y, Wang Z, De Marzo A, Papadopoulos N, Kallioniemi OP, Burk R, Meyers D, Gronberg H, Meltzer P, Silverman R, Bailey-Wilson J, Walsh P, Isaacs W, Trent J. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nature genetics*. 2002;30(2):181-4.
13. American Cancer Society Key Statistics for Prostate Cancer 2018 [13.03.2018]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer.html>.
14. Sawada N. Risk and preventive factors for prostate cancer in Japan: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Journal of epidemiology*. 2017;27(1):2-7.
15. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1902-10.
16. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78-83.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose, Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms L, 2019 ARO, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 26.04.2020).
18. Klingler HC, Loidl W. Fortschritte in der radikalen Prostatektomie: Offene Methode -roboterassistierte Methode nach dem DaVinci-System *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2007; 14 (Sonderheft 3) (Ausgabe für Österreich), 11-13.

19. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World journal of urology*. 2018;36(4):609-21.
20. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Dungleison N, Carter R, Williams S, Payton DJ, Perry-Keene J, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2016;388(10049):1057-66.
21. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9:Cd009625.
22. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology*. 2005;174(3):903-7.
23. Walsh PC, Donker PJ. Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight into Etiology and Prevention. *The Journal of urology*. 2017;197(2s):S165-s70.
24. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegand T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011.
25. WHO. guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents Geneva: World Health Organization 2018 [cited 2020 26.04.]. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf?ua=1>.
26. Gratzke C, Dovey Z, Novara G, Geurts N, De Groote R, Schatteman P, de Naeyer G, Gandaglia G, Mottrie A. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *European urology*. 2016;69(5):917-23.
27. James P, Glackin A, Doherty A. Safe removal of the urethral catheter 2 days following laparoscopic radical prostatectomy. *ISRN oncology*. 2012;2012:912642.
28. Matsushima M, Miyajima A, Hattori S, Takeda T, Mizuno R, Kikuchi E, Oya M. Comparison of continence outcomes of early catheter removal on postoperative day 2 and 4 after laparoscopic radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *BMC urology*. 2015;15:77.

29. Iversen P, Newling D, Kirby R, Eardley I. Sexual Function: Quality of Life Issues in Patients with Locally Advanced Non-Metastatic Prostate Cancer. *European Urology Supplements*. 2002;1(7):26-32.
30. Joachm D, Miller K. *Praxis der Urologie in zwei Bänden*. 3. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. 300-22 p.
31. Myatt A, Palit V, Forster JA, Bryan N. A continuous bladder neck-urethral anastomosis after open radical retropubic prostatectomy. *BJU international*. 2009;104(8):1174-8.
32. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):969-74.
33. Stolzenburg J-U, Rabenalt R, Do M, Schwalenberg T, Winkler M, Dietel A, Liatsikos E. Intrafascial Nerve-Sparing Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy. *European urology*. 2008;53(5):931-40.
34. Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, Peabody JO. Vattikuti Institute Prostatectomy: Contemporary Technique and Analysis of Results. *European urology*. 2007;51(3):648-58.
35. Graefen M, Walz J, Huland H. Open Retropubic Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *European urology*. 2006;49(1):38-48.
36. Mattei A, Naspro R, Annino F, Burke D, Guida R, Gaston R. Tension and Energy-Free Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy with Interfascial Dissection of the Neurovascular Bundles. *European urology*. 2007;52(3):687-95.
37. Secin FP, Touijer K, Mulhall J, Guillonneau B. Anatomy and Preservation of Accessory Pudendal Arteries in Laparoscopic Radical Prostatectomy. *European urology*. 2007;51(5):1229-35.
38. Barré C. Open Radical Retropubic Prostatectomy. *European urology*. 2007;52(1):71-80.
39. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Nerve-Sparing Open Radical Retropubic Prostatectomy. *European urology*. 2007;51(1):90-7.
40. Novicki DE, Larson TR, Andrews PE, Swanson SK, Ferrigni RG. Comparison of the modified vest and the direct anastomosis for radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1997;49(5):732-6.

41. Gallo L, Perdonà S, Autorino R, Menna L, Claudio L, Marra L, Di Lorenzo G, Gallo A. Vesicourethral Anastomosis During Radical Retropubic Prostatectomy: Does the Number of Sutures Matter? *Urology*. 2007;69(3):547-51.
42. Mazaris EM, Chatzidarellis E, Varkarakis IM, Dellis A, Deliveliotis C. Reducing the number of sutures for vesicourethral anastomosis in radical retropubic prostatectomy. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2009;35(2):158-63.
43. Simforoosh N, Javaherforooshzadeh A, Aminsharifi A, Tabibi A. Early continence after open and laparoscopic radical prostatectomy with sutureless vesicourethral alignment: an alternative technique, 8 years' experience. *Urology journal*. 2009;6(3):163-9.
44. Gillitzer R, Thüroff JW. Technical advances in radical retropubic prostatectomy techniques for avoiding complications. Part II: vesico-urethral anastomosis and nerve-sparing prostatectomy. *BJU international*. 2003;92(2):178-84.
45. Lee S-E, Yang S-H, Jang J-Y, Kim S-W. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a comparison between the two pancreaticojejunostomy methods for approximating the pancreatic parenchyma to the jejunal seromuscular layer: interrupted vs continuous stitches. *World J Gastroenterol*. 2007;13(40):5351-6.
46. Teber D, Erdogru T, Cresswell J, Gözen AS, Frede T, Rassweiler JJ. Analysis of three different vesicourethral anastomotic techniques in laparoscopic radical prostatectomy. *World journal of urology*. 2008;26(6):617.
47. Juan Escudero JU, Ramírez Backhaus M, Benedicto Redón A, Ramos de Campos M, Fabuel Deltoro M, Navalón Verdejo P, Marqués Vidal E. Use of a barbed suture for the urethro-vesical anastomosis during the learning curve of the endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Arch Esp Urol*. 2012;65(8):752-8.
48. Erdoğan T, Teber D, Rassweiler J. Different two vesicourethral anastomosis techniques in laparoscopic radical prostatectomy: match-pair analysis. *Turk J Urol*. 2004;30:426-31.
49. Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, Dillenburg W, Witzsch U, Becht E. Vesicourethral anastomosis during endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: a prospective comparison between the single-knot running and interrupted technique. *Urology*. 2006;68(6):1284-9.



50. Cohen MS, Triaca V, Silverman ML, Tuerk IA. Progression of Laparoscopic Radical Prostatectomy: Improved Outcomes with the Extraperitoneal Approach and a Running Anastomosis. *Journal of Endourology*. 2006;20(8):574-9.
51. Massoud W, Thanigasalam R, El Hajj A, Girard F, Théveniaud PE, Chatellier G, Baumert H. Does the Use of a Barbed Polyglyconate Absorbable Suture Have an Impact on Urethral Anastomosis Time, Urethral Stenosis Rates, and Cost Effectiveness During Robot-assisted Radical Prostatectomy? *Urology*. 2013;82(1):90-4.
52. Kowalewski KF, Tapking C, Hetjens S, Nickel F, Mandel P, Ritter M, Kriegmair MC. Interrupted versus continuous suturing for vesicourethral anastomosis during radical prostatectomy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(11):e019823.
53. Martinez-Holguin E, Herranz-Amo F, Lledo-Garcia E, Ruiz-Bel J, Esteban-Labrador L, Subira-Rios D, Hernandez-Fernandez C. Comparison between laparoscopic and open prostatectomy: Postoperative urinary continence analysis. *Actas urologicas espanolas*. 2020.
54. Jacobsen A, Berg KD, Iversen P, Brasso K, Roder MA. Anastomotic complications after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. *Scandinavian journal of urology*. 2016;50(4):274-9.
55. Lim JH, Park CM, Kim HK, Park JY. Comparison of perioperative outcomes between running versus interrupted vesicourethral anastomosis in open radical prostatectomy: A single-surgeon experience. *Korean journal of urology*. 2015;56(6):443-8.
56. Matsuyama H, Matsumoto H, Nagao K, Harada N, Hara T, Sakano S. Running suture versus interrupted suture for vesicourethral anastomosis in retropubic radical prostatectomy: a randomized study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2015;22(3):271-7.
57. Kuehhas FE, Naegele R, Eckersberger E, Margreiter M, Herwig R, Kazzazi A, Djavan B. Urinary continence after radical prostatectomy: the patient perspective. *The Canadian journal of urology*. 2011;18(4):5811-8.
58. Zorn KC, Wille MA, Thong AE, Katz MH, Shikanov SA, Razmaria A, Gofrit ON, Zagaja GP, Shalhav AL. Continued improvement of perioperative, pathological and continence outcomes during 700 robot-assisted radical prostatectomies. *The Canadian journal of urology*. 2009;16(4):4742-9; discussion 9.

59. 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):376-83.
60. Myers RP, Cahill DR, Devine RM, King BF. ANATOMY OF RADICAL PROSTATECTOMY AS DEFINED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING. *The Journal of urology*. 1998;159(6):2148-58.
61. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Myers RP, Rocco B, Villers A. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *European urology*. 2010;57(2):179-92.
62. Myers RP. PRACTICAL SURGICAL ANATOMY FOR RADICAL PROSTATECTOMY. *Urologic Clinics of North America*. 2001;28(3):473-90.
63. Paparel P, Akin O, Sandhu JS, Otero JR, Serio AM, Scardino PT, Hricak H, Guillonneau B. Recovery of Urinary Continence after Radical Prostatectomy: Association with Urethral Length and Urethral Fibrosis Measured by Preoperative and Postoperative Endorectal Magnetic Resonance Imaging. *European urology*. 2009;55(3):629-39.
64. Oelrich TM. The urethral sphincter muscle in the male. *American Journal of Anatomy*. 1980;158(2):229-46.
65. Nguyen L, Jhaveri J, Tewari A. Surgical Technique to Overcome Anatomical Shortcoming: Balancing Post-Prostatectomy Continence Outcomes of Urethral Sphincter Lengths on Preoperative Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of urology*. 2008;179(5):1907-11.
66. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. THE PATHOPHYSIOLOGY OF POST-RADICAL PROSTATECTOMY INCONTINENCE: A CLINICAL AND VIDEO URODYNAMIC STUDY. *The Journal of urology*. 2000;163(6):1767-70.
67. Hammerer P, Huland H. Urodynamic Evaluation of Changes in Urinary Control After Radical Retropubic Prostatectomy. *The Journal of urology*. 1997;157(1):233-6.
68. Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, Salomon G, Engel O, Michl U, Haese A, Graefen M, Huland H. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *European urology*. 2011;60(2):320-9.

69. Lee SE, Byun SS, Lee HJ, Song SH, Chang IH, Kim YJ, Gill MC, Hong SK. Impact of variations in prostatic apex shape on early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2006;68(1):137-41.
70. Burnett AL, Mostwin JL. IN SITU ANATOMICAL STUDY OF THE MALE URETHRAL SPHINCTERIC COMPLEX: RELEVANCE TO CONTINENCE PRESERVATION FOLLOWING MAJOR PELVIC SURGERY. *The Journal of urology*. 1998;160(4):1301-6.
71. Myers RP, Cahill DR, Kay PA, Camp JJ, Devine RM, King BF, Engen DE. PUBOPERINEALES: MUSCULAR BOUNDARIES OF THE MALE UROGENITAL HIATUS IN 3D FROM MAGNETIC RESONANCE IMAGING. *The Journal of urology*. 2000;164(4):1412-5.
72. Gosling JA, Dixon JS, Hamperson J. *Functional Anatomy of the Urinary Tract; An Integrated Text and Colour Atlas*: Churchill Livingstone; 1982.
73. Theissen L, Preisser F, Wenzel M, Humke C, Roos FC, Kluth LA, Becker A, Banek S, Bodelle B, Kollermann J, Chun FKH, Mandel P. Very Early Continence After Radical Prostatectomy and Its Influencing Factors. *Frontiers in surgery*. 2019;6:60.
74. Grabbert MT, Kretschmer A, Stief C, Bauer R. [Male urinary incontinence - causes and therapeutic approaches for male stress incontinence]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2017;159(19):52-6.
75. Zorn KC, Mendiola FP, Rapp DE, Mikhail AA, Lin S, Orvieto MA, Zagaja GP, Shalhav AL. Age-stratified outcomes after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Journal of robotic surgery*. 2007;1(2):125-32.
76. Labanaris AP, Witt JH, Zugor V. Robotic-assisted radical prostatectomy in men  $\geq 75$  years of age. Surgical, oncological and functional outcomes. *Anticancer research*. 2012;32(5):2085-9.
77. Mandel P, Graefen M, Michl U, Huland H, Tilki D. The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015;33(5):203.e11-e18.
78. Mandel P, Kretschmer A, Chandrasekar T, Nguyen HG, Buchner A, Stief CG, Tilki D. The effect of BMI on clinicopathologic and functional outcomes after open radical prostatectomy. *Urologic oncology*. 2014;32(3):297-302.
79. Khoder WY, Trottmann M, Stuber A, Stief CG, Becker AJ. Early incontinence after radical prostatectomy: a community based retrospective analysis in 911 men and implications for preoperative counseling. *Urologic oncology*. 2013;31(7):1006-11.

80. Klein EA. Early continence after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1992;148(1):92-5.
81. Deliveliotis C, Protopogerou V, Alargof E, Varkarakis J. Radical prostatectomy: bladder neck preservation and puboprostatic ligament sparing--effects on continence and positive margins. *Urology*. 2002;60(5):855-8.
82. Izadpanahi MH, Honarmand R, Khorrami MH, Najarzadegan MR, Sichani MM, Alizadeh F. A comparison of bladder neck preservation and bladder neck reconstruction for urinary incontinence after radical retro pubic prostatectomy. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(12):1140-4.
83. Srougi M, Nesrallah LJ, Kauffmann JR, Nesrallah A, Leite KR. Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial. *The Journal of urology*. 2001;165(3):815-8.
84. Gozen AS, Akin Y, Ates M, Fiedler M, Rassweiler J. The impact of bladder neck sparing on urinary continence during laparoscopic radical prostatectomy; Results from a high volume centre. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*. 2017;89(3):186-91.
85. Ma X, Tang K, Yang C, Wu G, Xu N, Wang M, Zeng X, Hu Z, Song R, Yuh B, Wang Z, Ye Z. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(41):67463-75.
86. Akita K, Sakamoto H, Sato T. Origins and courses of the nervous branches to the male urethral sphincter. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 2003;25(5-6):387-92.
87. Takenaka A, Tewari A, Hara R, Leung RA, Kurokawa K, Murakami G, Fujisawa M. Pelvic autonomic nerve mapping around the prostate by intraoperative electrical stimulation with simultaneous measurement of intracavernous and intraurethral pressure. *The Journal of urology*. 2007;177(1):225-9; discussion 9.
88. Strasser H, Klima G, Poisel S, Horninger W, Bartsch G. Anatomy and innervation of the rhabdosphincter of the male urethra. *The Prostate*. 1996;28(1):24-31.
89. John H, Suter S, Hauri D. Effect of radical prostatectomy on urethral blood flow. *Urology*. 2002;59(4):566-9.
90. Catarin MV, Manzano GM, Nobrega JA, Almeida FG, Srougi M, Bruschini H. The role of membranous urethral afferent autonomic innervation in the continence

- mechanism after nerve sparing radical prostatectomy: a clinical and prospective study. *The Journal of urology*. 2008;180(6):2527-31.
91. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *The Journal of urology*. 1991;145(5):998-1002.
92. Pavlovich CP, Rocco B, Druskin SC, Davis JW. Urinary continence recovery after radical prostatectomy – anatomical/reconstructive and nerve-sparing techniques to improve outcomes. *BJU international*. 2017;120(2):185-96.
93. Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, Costello AJ. Preservation of the Neurovascular Bundles Is Associated with Improved Time to Continence After Radical Prostatectomy But Not Long-term Continence Rates: Results of a Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2015;68(4):692-704.
94. Webb DR, Sethi K, Gee K. An analysis of the causes of bladder neck contracture after open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU international*. 2009;103(7):957-63.
95. Patil N, Krane L, Javed K, Williams T, Bhandari M, Menon M. Evaluating and grading cystographic leakage: correlation with clinical outcomes in patients undergoing robotic prostatectomy. *BJU international*. 2009;103(8):1108-10.
96. Beck V, Apfelbeck M, Chaloupka M, Kretschmer A, Strittmatter F, Tritschler S. [Stricture of the vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy]. *Der Urologe Ausg A*. 2018;57(1):29-33.
97. Guru KA, Seereiter PJ, Sfakianos JP, Hutson AD, Mohler JL. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? *Urologic oncology*. 2007;25(6):465-7.
98. Prel J-Bd, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International*. 2009;106(19):335-9.
99. Victor A EA, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? *Dtsch Arztebl Int* 2010. 2010;107(4):50-6.

## **7 Anhänge**

### **7.1 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Nora Köhler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vesikourethrale Anastomose nach offener retropubischer radikaler Prostatektomie – Vergleich Einzelknopf- und fortlaufende Naht im Hinblick auf Dichtigkeit und Frühkontinenz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **7.2 Lebenslauf**

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

### **7.3 Danksagung**

An erster Stelle bedanke ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. Frank Friedersdorff für die Möglichkeit über dieses Thema promovieren zu dürfen. Bei der Betreuung vermittelte er nicht nur sein Wissen, sondern stand mir auch immer mit motivierenden Worten zur Seite.

Auch Frau Annette Aigner möchte ich danken. Sie beriet mich geduldig hinsichtlich der statistischen Auswertung meiner Daten.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Stephan Spitzer. Nicht nur für die großzügige Bereitstellung seiner Illustrationen, sondern auch für die freundliche Kommunikation und dem Interesse an meiner Arbeit möchte ich mich bedanken.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, die mich durchgehend unterstützt haben und mir mit konstruktiven Vorschlägen weiterhalfen.