Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Urologie und Kinderurologie

Prof. Dr. Christian Bolenz

Die modifizierte apikale Dissektion mit Erhalt der puboprostatischen Bänder bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie zur Verbesserung der Kontinenz – eine retrospektive Analyse

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Amelie Garmatter
Neuruppin (Brandenburg)
2025

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Bolenz
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Emrullah Birgin
Tag der Promotion: 02.10.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **III**

1. Einleitung **1**

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms 1

1.2 Die Postprostatektomie-Belastungsharninkontinenz als funktionelle Komplikation nach kurativer operativer Therapie und Strahlentherapie 3

1.3 Erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie 7

1.4 Etablierte Präparations- und Rekonstruktionstechniken bei der radikalen Prostatektomie und Auswirkungen auf das funktionelle Outcome 9

1.5 Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit 15

2. Material und Methoden **17**

2.1 Studienkollektiv 17

2.2 Verwendete Fragebögen zur Erfassung der Scores funktioneller Outcome-Parameter (IIEF, ICIQ, IPSS) 20

2.3 Die Präparationstechnik 21

2.4 Statistische Auswertung und Methodik 24

3. Ergebnisse **29**

3.1 Deskriptive Auswertung 29

3.2 Korrelation zwischen operativen Parametern und funktionellem Outcome 36

4. Diskussion **46**

4.1 Interpretation der Ergebnisse 46

4.2 Grenzen und Limitationen 61

4.3 Ausblick 68

5. Zusammenfassung **71**

6. Literaturverzeichnis **73**

Anhang **I**

Dankesworte **XII**

Abkürzungsverzeichnis

A. = Arteria (lat. für Arterie)

Aa. = Arteriae (lat. für Arterien)

Abb. = Abbildung

abh. = abhängig

AHB = Anschlussheilbehandlung

ARVUS = advanced reconstruction of vesico-urethral support (engl. Für erweiterte Rekonstruktion der Unterstützung von Blase und Urethra)

AS = anteriore Suspension

ATT = average treatment effect on the treated (= der durchschnittliche Effekt des Eingriffs auf diejenigen, bei denen der Eingriff durchgeführt wurde)

bzw. = beziehungsweise

cGMP = Cyclic Guanosine Monophosphate

cm = Centimeter

CT = Computertomografie

DK = Dauerkatheter

DV-Systems = Da-Vinci-Systems

DVC = dorsal venous complex (engl. für dorsal venöser Komplex)

EAU = European Association of Urology

ED = erektile Dysfunktion

EPIC = Expanded Prostate Cancer Index Composite (engl.; Score zur Erfassung von Kontinenz)

et al. = et alia (lat. für und andere)

GNB= Gefäß-Nerven-Bündel

ICIQ = International Consultation on Incontinence Questionaire

IIEF = International Index of Erectile Function

IPSS = International Prostate Symptom Score

ICD 10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision

i.S = im Sinne

K1= Kohorte 1 (Entfernung puboprostatisches Ligament)

K2= Kohorte 2 (Erhaltung puboprostatisches Ligament)

LDR – Brachytherapie = Low-Dose-Rate Brachytherapie

LR-Test= Likelihood-Ratio-Test

LRP = laparoskopische Prostatektomie

M. = Musculus (lat. für Muskel)

ml = milliliter

MR = Magnetresonanz(-tomografie)

N. = Nervus (lat. für Nerv)

ng/ml = nanogram pro milliliter

Nn. = Nervi (lat. für Nerven)

NS = nervesparing (engl. für Nerv-erhaltend)

OP = Operation

p = p-Wert (Signifikanzwert)

PCA = Prostata Carcinom (engl. für Prostatakarzinom)

PDE-5-Hemmer= Phosphodiesterase-5-Hemmer

PL = puboprostatisches Ligament

postop. = postoperativ

PR = posteriore Rekonstruktion

PSA = Prostata spezifisches Antigen

Pseudo-R^2 = Bestimmtheitsmaß logistischer Regressionen

puboprost. = puboprostatische (Bänder)

PURS = Prevention of Urethral Retraction with Stay Sutures (Vorbeugung der Retraktion der Harnröhre durch Haltenähte)

RARP = robotics assisted radical prostatectomy (radikale roboterassistierte Prostatektomie)

R0 = kein Residualtumor nach R-Klassifikation

R1 = mikroskopischer Residualtumor nach R-Klassifikation

R2 = makroskopischer Residualtumor nach R-Klassifikation

S.E= standard error (Streuungsparameter)

SD= standard deviation (Standardabweichung)

SSNRI= selektive Serotonin Noradrenalin Reuptakte Inhibitoren

STD = sexual transmitted disease (engl. für sexuell übertragbare Krankheiten)

S3-Leitlinie = höchste Evidenzstufe medizinischer Leitlinien

S 3 – S5 = Wirbelsäulenabschnitt der Sakralwirbel 3 bis 5

Th 9 – L1 = Wirbelsäulenabschnitt der Brustwirbel 9 bis Lendenwirbel 1

TNM-Klassifikation = Stadieneinteilung eines Tumors (T = Tumor, N = Nodus, M = Metastasen)

TRUS = transrektale Ultraschalluntersuchung

TUR-P = transurethrale Prostataresektion

UKU = Uniklinikum Ulm

UV = ultraviolett (e Strahlung)

U-Wert = Effektstärkemaß des Mann-Whitney-U-Test

V. = Vena (Vene)

Vgl. = Vergleich

VLRP = V-fömige Laparoskopische Radikale Prostatektomie

Vv. = Venae (Venen)

z.B. = zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Mit einer Inzidenz von etwa 74.895 Neuerkrankungen im Jahr 2022 in der Bundesrepublik Deutschland ist das Prostatakarzinom die häufigste Tumorerkrankung des Mannes, bei den letalen Tumorerkrankungen mit 11,3%, die Zweithäufigste [29, 48]. Etwa 15.196 Männer sterben jedes Jahr an den Folgen dieser Erkrankung. Die standardisierte Inzidenz (Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner) in Deutschland beträgt 108,5 Erkrankte [48].

In den nord- und mitteleuropäischen Ländern lassen sich höhere Inzidenzen als im süd- und östlichen Europa finden (Irland 183,1 pro 100.000 Einwohner versus Ukraine 27,7 pro 100.000 Einwohner) [33]. In den USA lassen sich 158,3 PCA-Erkrankte pro 100.000 Einwohner diagnostizieren, unter den afroamerikanischen Staatsangehörigen ist die Inzidenz im Vergleich bis zu 1,6- mal höher [46]. Die Ethnie scheint als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms entscheidend zu sein [33].

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des älteren Mannes, die Diagnose erfolgt durchschnittlich im Alter von 72 Jahren [27]. Die allgemeine Inzidenzrate steigt bei Männern (in den USA) im Alter von 70-74 Lebensjahren sprunghaft auf 984,8 Erkrankte pro 100.000 Einwohner an. In den darauffolgenden Lebensjahren nimmt sie wieder ab [33]. Verglichen dazu ist bei einem Mann, der das 35. Lebensjahr noch nicht erreicht hat, in den nächsten 10 Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken, geringer als 0,1% [48]. Das Alter stellt daher den größten mit dem Prostatakarzinom vergesellschafteten Risikofaktor dar [33]. Aufgrund des demografischen Wachstums der Bevölkerung ist zu erwarten, dass der Anteil, der über 60-jährigen bis zum Jahr 2050 auf ca. 28 Millionen Männer steigt. [48] Somit ist auch ein Ansteigen der Häufigkeit des Prostatakarzinoms in der Bevölkerung zu erwarten.

Darüber hinaus steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Erkrankung mit der genetischen Disposition [3]. Das Risiko verdoppelt sich bei Männern, bei denen Blutsverwandte wie Vater oder Bruder am Prostatakrebs erkrankt sind [26].

Global herrscht, wie eben verdeutlicht, eine sehr divergente Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms. Zum einen kann das durch das unterschiedliche Ausmaß der Diagnosestellung (medizinische Behandlungsstandards) erklärt werden, andererseits spielen verhaltensbiologische, modifizierbare Faktoren eine Rolle. Diese exogenen Risikofaktoren sind: Nahrungsmittelkonsumverhalten (z.B.: Fleischkonsum), Sexualverhalten (z.B.:

Vorerkrankungen mit STDs), Exposition gegenüber UV-Strahlung, und chronische Entzündungen.[33]

Das Prostatakarzinom entwickelt sich in den meisten Fällen, zu 75%, im Bereich des Hinterlappens, zu 20% im Seitenlappen und zu 5% im Mittellappen. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um Adenokarzinome, welche vom Drüsengewebe ausgehen. [64]

Es breitet sich zunächst lokal aus und wächst langsam, sodass die Entwicklung von Symptomen spät beginnt und sich beispielsweise durch unspezifische Symptome wie Nykturie, Makrohämaturie, eine Harnobstruktion oder durch das Auftreten von Knochenschmerzen bei bereits vorhandenen Knochenmetasten zeigt. [37] Dass die Diagnose Prostatakarzinom trotzdem vermehrt in frühen Stadien nach der TNM-Klassifikation und in niedrig differenziertem Grading- Stadium (nach Gleason-Score) gestellt wird, wird vor allem in Zusammenhang der vermehrten Bestimmung des Tumormarkers Prostata-spezifisches Antigen (PSA) gesehen [33, 42]. Dieser ist bei maligner Aktivität der Prostata erhöht. Je höher der gemessene PSA-Wert, umso wahrscheinlicher liegt ein Prostatakarzinom vor [25]. Die Heranziehung des PSA-Wertes als Verlaufsparameter, dient der Risikostratifizierung während und nach der Therapie und bei der weiteren Therapieentscheidung sowie zur Kontrolle der Remission [11, 63]. Weiterhin ist ein suspekter Tastbefund in der digital rektalen Untersuchung der Vorsteherdrüse verdächtig für die Ausbildung eines Prostatakarzinoms [24]. Die Kombination von PSA-Wert-Bestimmung und digital-rektaler-Untersuchung (DRU) erhöht die Spezifität der frühen Diagnosestellung[24]. Die alleinige Bestimmung des PSA-Wertes als etablierte Vorsorgeuntersuchung zur Senkung der Prostatakarzinom-bedingten Mortalität wird hinsichtlich Durchführungsalter, Störfaktoren und Aussagekraft diskutiert [11,43]. Auf internationaler Ebene wird beobachtet, dass die großzügige Bestimmung des PSA-Wertes höhere Inzidenzen hervorbringt, welche unter anderem mit einer frühzeitigen Diagnosestellung in zusammengebracht wird. Darüber hinaus erfolgt die Diagnose in früheren Tumorstadien mit jüngerem Erkrankungsalter [33].

Die definitive Diagnosesicherung erfolgt anschließend invasiv mittels histopathologischer Untersuchung einer Prostatabiopsie [24, 37].

1.2 Die Postprostatektomie-Belastungsharninkontinenz als funktionelle Komplikation nach kurativer operativer Therapie und Strahlentherapie

1.2.1 Übersicht der kurative Therapieoptionen und ihrer Komplikationen

Zur Behandlung des lokal-begrenzten Prostatakarzinoms werden als primäre Therapieformen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die LDR-Brachytherapie und die Aktive Überwachung (Active Surveillance) verstanden [24]. Die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie sind Therapieoptionen aller Prostatakarzinom-Risikogruppen, welche anhand von PSA-Wert, Gleason-Score und Tumorkategorie nach TNM-Klassifikation charakterisiert und in niedrig, intermediär und hoch kategorisiert werden [24]. Die LDR-Brachytherapie als auch die Aktive Überwachung (Active Surveillance) sollen gemäß S3- Leitlinienempfehlung nur bei Prostatakarzinompatienten mit niedrigem Risikoprofil angewandt werden [24]. Durch die ProtecT-Studie, einer über 15 Jahre angelegten Überlebenszeitanalyse von Prostatakarzinompatienten im Alter von 50-69 Lebensjahren, erfolgte die Betrachtung der Mortalitäts- und Metastasierungsraten zwischen der offenen Prostatektomie, Radiotherapie und Aktiver Überwachung [59]. Die ProtecT-Studie zeigte insgesamt sehr niedrige Mortalitätsraten, unabhängig des gewählten Therapieregimes. Radikale Prostatektomie und Radiotherapie wiesen eine geringere Rate an Progress auf, jedoch ohne, dass hierdurch das Gesamtüberleben beeinflusst wurde [59]. Die radikale (offene) Prostatektomiepatienten sowie die Strahlentherapiepatienten hatten signifikant geringere Risiken für die Entstehung von Metastasen [59]. Die große Evidenz für eine nachweisliche Reduzierung der Metastasenbildung konnte auch durch weitere Studien bestätigt werden, hier zeigte sich auch eine Reduzierung der krebsspezifischen Mortalität um bis zu 17,2% (Alter < 65 LJ) [11, 25, 37, 66]. Bei den Behandlungsmöglichkeiten des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bildet die radikale operative Entfernung die häufigste aller Therapieoptionen [28, 34, 37]. Dabei ist derzeit die roboterassistierte, radikale Entfernung der Prostata (RARP) die führende, kurative Operationsform des lokalisierten Prostatatumors (pT1, pT2 nach TNM-Klassifikation)[25, 67]. Im Jahr 2021 sind roboterassistierte Operationen mit dem Da-Vinci-System über 200.000-mal in Deutschland in unterschiedlichen Fachdisziplinen, am häufigsten davon in der Urologie, durchgeführt worden [70]. Die roboterassistierte, radikale Prostatektomie ist vergesellschaftet mit einer geringeren Hospitalisierungsrate, geringeren postoperativen Schmerzen, einer längeren OP-Zeit, weniger perioperativen Komplikationen

(beispielsweise Wunddehiszenz, Anastomosenstenose) und einem signifikant geringeren intraoperativem Blutverlust verglichen zur retropubisch, offenen Operation [19, 23, 41]. Sie gilt als leicht lernbar für laparoskopisch bislang unerfahrene Urolog/innen verglichen mit der konventionell laparoskopischen radikalen Prostatektomie [17]. Bei der roboterassistierten Prostatektomie komme es außerdem im Verlauf weniger häufig zu erektiler Dysfunktion als bei der retropubisch, offenen Prostatektomie [19, 23].

Die Urininkontinenz stellt die häufigste Nebenwirkung der radikalen (roboterassistierten) Prostatektomie dar (RARP) [49]. 4-31% der Patienten, bei denen eine RARP durchgeführt wurde, berichten noch nach einem Jahr von einer Belastungsinkontinenz. Diese gehe mit einem Leidensdruck einher und beeinträchtige das soziale Wohlbefinden und die Lebensqualität [20, 28, 49]. Hieraus können Probleme in der Partnerschaft resultieren und Depressionen entstehen, die in eine soziale Isolation führen [10].

Verglichen zur retropubisch, offenen Prostatektomie, ließen sich in den meisten durchgeführten Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von postoperativen Inkontinenzbeschwerden feststellen [2, 8, 23].

Ausnahme bildet dabei eine Studie durch Ficarra et al. die dagegen darlegt, dass bei 97 % der Patienten nach RALP, verglichen zu 88 % der Patienten nach RRP, 12 Monate postoperativ, eine Harnkontinenz festgestellt werden konnte. Ebenso zeigte sich eine Reduzierung der postoperativen Katheterisierungszeiten.[19]

Betrachtet man die Frühkontinenz, definiert als < 3 Monate postoperativ im Vergleich zur laparoskopischen Prostatektomie (LRP), konnte eine signifikant frühere Wiederherstellung der Kontinenz (um 8,7 %) durch die roboterassistierte Prostatektomie erreicht werden [60].

1.2.2 Ätiologie und Pathomechanismen der postoperativen Belastungsharninkontinenz

Die exakten Pathomechanismen und ätiologischen Zusammenhänge einer Entwicklung von postoperativen Inkontinenzbeschwerden nach RARP sind umstritten und werden in unterschiedliche Richtungen diskutiert. Zwischen den argumentierenden Studien besteht Konsens darüber, dass die Erhaltung einzelner Beckenstrukturen Einfluss auf die Vorbeugung von Inkontinenz hat [45].

In einer Studie durch Gudziak et al. zeigte sich bei nahezu allen 27 urodynamisch untersuchten Patienten, bei denen eine Inkontinenz nach Durchführung einer Prostatektomie

vorlag, eine Belastungsinkontinenz als Form der postoperativen Harninkontinenz [21]. Die Belastungsinkontinenz ist die häufigste vorkommende Harninkontinenzform unter den prostatektomierten Patienten [51]. Sie ist definiert als unwillkürlicher Urinaustritt aus der Urethra bei Husten, Niesen oder Anstrengung [1]. Die Belastungsinkontinenz kennzeichnet sich nach Gudziak et al. durch einen verringerten Harnröhreninnendruck sowie einen erhöhten abdominellen (Leckage) Druck [21]. Gründe dafür, so Gudziak et al., sind eine Funktionsstörung der Harnröhre aufgrund einer Hypermobilität, die aus einer Beckenbodeninsuffizienz resultiert und / oder das Fehlen des proximalen Harnröhrenverschlusses (= Insuffizienz des intrinsischen Schließmuskels) [21]. Die Urinkontinenz wird außerdem durch die Verkürzung der Urethra, der chirurgischen Manipulation am Blasenhals, der Veränderung des Blasenentleerungsdrucks im Rahmen des operativen Eingriffs und der anatomischen Veränderung des Sphinkter-Komplexes (negativ) beeinflusst [38,41]. Dabei wird der Sphinkter-Komplex nicht direkt geschädigt [10]. Stattdessen verliert er seine Stabilität, Bezug und Enge zur Harnröhre durch das Herauslösen der Prostata aus seinen Haltestrukturen. Unter Haltestrukturen werden die Denovilliers Faszie, die endopelvine Faszie und die puboprostatischen Ligamente verstanden [9]. Die puboprostatischen Ligamente verlaufen unter der Urethra hindurch und spannen sich zwischen der lateralen Seite der Prostata und der dorsalen Kante der Beckensymphyse, Symphysis pubica auf und bilden dabei eine Aufhängevorrichtung, durch welche die Urethra tritt und diese stabilisiert [61].

Es lassen sich allgemein, intrinsische von extrinsischen Komponenten des Harnröhrenschließmuskels die zu einer Inkontinenz nach Prostatektomie führen, abgrenzen. Bei der Kontinenz kontrolliert der extrinsische Anteil des Sphinkters, bestehend aus quergestreiften urethralen und periurethralen Muskeln und Bindegewebe, die die Urethra umgeben, den Harnfluss, in dem er sich kontrahiert und dabei die Harnröhre und Harnblase anhebt.[21, 54] Dabei unterstützt die Muskulatur des Beckenbodens als auch die puboprostatischen Ligamente den extrinsischen Sphinkter in seiner Funktion und Beeinflussen somit ebenfalls die Harnflussdynamik indem sie bei Erhalt die Hypermobilität der Urethra reduzieren [45]. Die puboprostatischen Bänder ermöglichen obendrein den Erhalt der Urethralänge und des Urethra-Blasen-Eintritts Winkel. Sie schützen das fibrovaskuläre Bindegewebe und können so als abhängige Strukturen zur Vorbeugung von postoperativer Inkontinenz gesehen werden [45].

Kontrovers wird hierbei ebenso der Einfluss der die Prostata umgebenden Gefäß-Nerven-Bündel (GNB) diskutiert, welche vor allem hinsichtlich des fehlenden anatomischen

Einflusses auf die Kontinenz-vermittelnden Anteile kritisch zu sehen sind [47]. Der Erhalt der GNB führt zu einer signifikant besseren Frühkontinenz, basierend auf der Vorlagenverwendung, während sich nach 12 Monaten und darüber hinaus keine weiteren Unterschiede in der Harnkontinenz zwischen der Gruppe GNB-erhalten und der Gruppe GNB-entfernt zeigen ließen [47].

1.2.3 Erfassung von Inkontinenzbeschwerden

Die große Spannweite der Prävalenz kann zum einen durch die Variation der Präparationsweise, wie später in Abschnitt 1.3 thematisiert wird, erklärt werden. Zum anderen aber auch durch weitere Faktoren, die von außen auf den Patienten wirken, wie die Erfahrung des/der Operateur/in inklusive der Erfahrung des urologischen Zentrums [21, 40, 51]. Ein weiterer Erklärungsansatz, welcher zu divergenten Prävalenzen von Harninkontinenz nach Prostatektomie führt, liegt in der Definition, Erfassung und Messung von Kontinenz. Bei der postoperativen Harninkontinenz kann es sich um einen stabilen oder dynamischen Prozess handeln, welcher im Zeitverlauf die Tendenz einer Verbesserung haben kann [40, 51]. Es ist also möglich, dass sich die Kontinenzsituation bis zu 2 Jahre postoperativ noch positiv verändern kann [40]. Kontinenz kann multimodal durch validierte Fragebögen (z.B.: ICIQ) oder definierte Fragen daraus, unvalidierte Fragebögen und offene Interviews, über Vorlagengebrauch (innerhalb von 24h), Miktionsprotokolle und urodynamische Untersuchungsverfahren gemessen werden [19, 23]. Der urodynamische Nachweis von Inkontinenz ist beispielsweise aber nicht immer in Einklang mit klinisch-symptomatischen Inkontinenzbeschwerden. Andersrum ist bei klinischen Inkontinenzbeschwerden nicht immer der Nachweis eines Kontrastmittelaustritt durch das Bauchpresse-Manöver (Erhöhung des intraabdominellen Drucks) festzustellen. [51] Zusätzlich unterscheidet sich, ob das postoperative Erreichen der Kontinenzsituation das Endziel einer Befragung darstellt oder ob alle Studienteilnehmer/innen zum gleichen Zeitpunkt über den derzeitigen Zustand der Kontinenz befragt werden [8]. Die Dauer der Katheterisierungszeit sei ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor für die postoperative Kontinenz. Eine kürzere postoperative Katheterisierung führt zu früherer Harnkontinenz (vgl. 9 Tage versus 11 Tage), dieses wird vor allem durch Vermeidung von prolongierten Mikrotraumata und verringerter Schleimhautdurchblutung in der Harnröhre zurückgeführt. [40] Ebenso sind das Alter, der präoperative PSA-Wert, die Ausdehnung des Tumors sowie frühere iatrogene Manipulationen an der Prostata im Sinne einer transurethralen Resektion

der Prostata (TUR-P) beeinflussende Variablen zur Wiederherstellung der Harnkontinenz [40].

Die frühzeitige Durchführung einer Rehabilitationsmaßnahme mit fachspezifisch urologischem Schwerpunkt (z.B.: durch multimodulares Kontinenztraining) kann eine Minderung der Harninkontinenz erwirken [9, 69]. Dies kann im Mittel eine Reduktion um 61% bedeuten [69].

1.3 Erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie

Im Rahmen des operativen Eingriffs wird - identisch zu der offenen, retropubischen Prostatektomie, neben der Vorsteherdrüse, auch das angrenzende Gewebe entfernt, um eine maximale onkologische Sicherheit bei resektionsfreien Rändern zu erzielen. Das beinhaltet die arterielle und venöse Versorgung sowie die sympathische und parasympathische nervale Versorgung. Die Gefäßversorgung besteht aus paarigen Ästen der Aa. prostatae superior, mediales und inferior sowie weiteren kleinen Ästen der A. haemorrhoidales und A.pudenda interna. Dabei erfolgt der größere Anteil der arteriellen Versorgung aus sich verzweigenden der Aa. posteriores superiores, die sich am unteren Pol der Denonvillier-Faszie zwischen Blasenhals und Prostatabasis fusionieren und über die Prostatakapsel in das Drüsengewebe penetrieren. Die venösen Gefäße bilden im Mesoprostaticum einen venösen Plexus. Die nervale Versorgung erfolgt als ein eng verflochtenes Netz. Präsynaptische parasympathische Fasern der sakralen Rückenmarkssegmente S2-S5 verbinden sich mit präsynaptischen sympathischen Fasern der thorakolumbalen Rückenmarkssegmente Th9-L1 als Plexus pelvicus. Als dieser verlaufen sie an den Rektusseitenwänden bis auf Höhe der Samenbläschen und separieren sich zu einzelnen Nn. cavernosi. Die einzelnen Nn. cavernosi verlaufen außerhalb der Denonvillier Faszie zwischen Prostatakapsel und endopelviner Faszie (im Mesoprostaticum) entlang der Prostata und der membranösen Harnröhre und innervieren schlussendlich die Corpora cavernosa um über diese die Erektion zu vermitteln.[64]

Die Entfernung oder Schädigung der auf der Prostatakapsel verlaufenden Nn. cavernosi hat zur Folge, dass 6-37% aller Patienten nach einer roboterassistierten, radikalen Prostatektomie unter erektiler Dysfunktion leiden [34]. Diese Verletzung geschehe meist intraoperativ bei der Trennung der Prostata am lateralen Stiel oder bei der apikalen Dissektion und Durchtrennung der Urethra [68].

Ferner spielt eine arterielle oder venöse Insuffizienz darüber hinaus ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie von erektiler Dysfunktion, indem diese eine Hypoxie in den glatten Muskelzellen der Corpora cavernosa induzieren [39].

Um die Häufigkeit des Auftretens von postoperativer erektiler Dysfunktion zu verringern, ist ein Lösungsansatz ein nervenschonendes operatives Vorgehen bei der Präparation der Prostata. Dabei besteht zusätzlich die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen einer bilateralen und einer unilateralen, nervenerhaltenden Präparationstechnik, wobei die größte Potenz durch die bilateral- nervensparende Technik erreicht wird. Hier zeigt sich ein Erhalt der erektilen Funktion bei 31-86% der Männer, so Dubbelman et al. [14]. In einer über zwanzig Jahre durchgeführte Studie wies Kundu et al. postoperative Potenzraten von bis zu 78% in der Kohorte der bilateral NS-Gruppe nach. In der der unilateral-erhaltend- operierten Kohorte hatten 53% eine erhaltende erektile Funktion. [31] Demgegenüber stehen Potenzraten von nur 14,2% bei Patienten, bei denen kein Nerverhalt erfolgte [65]. Es besteht somit ein starker Zusammenhang zwischen der Menge der erhaltenden Nervenbündel und der postoperativen Potenz [14]. Infolgedessen empfiehlt die European Association of Urology (EAU) die Anwendung von bilateralem oder unilateralem Nerv sparendem operieren bei allen Patienten, die einen lokal begrenzten Tumor und das Vorliegen einer normalen präoperativen Erektion haben. In fortgeschrittenen Tumorstadien (T2a-T3a) kann ein unilateraler Nervenerhalt erwogen werden. [25]

Die Potenzraten nach Durchführung einer RARP sind jedoch nicht nur von Art und Umfang der Nerv sparenden Präparationsweise sondern ebenfalls von Patientencharakteristika, zugrundeliegender Begriffsdefinition von erektiler Dysfunktion, sowie von der Methodik der Datenerfassung abhängig [18]. Weiterhin wird die Prävalenz postoperativer erektiler Dysfunktion durch Alter, präoperativer erektiler Funktion und von Sexualfunktion-verbessernder-Adjuvantien (z.B.: Vakuumpumpe, medikamentöse Behandlung) oder ihrer Kombination beeinflusst [52]. Betrachtet man isoliert die Potenzwerte in Abhängigkeit des Patientenalters, gleichen sich die Unterschiede mit abnehmendem Lebensalter zwischen den GNB-erhalten und GNB-entfernt operierten Patienten an [44].

Ein weiterer, parallel zu betrachtender Faktor in der Erhaltung der Potenz, ist die frühzeitige Wiederaufnahme des Sexualverkehrs unter unterstützender Medikation, vor allem unter den bilateral - Nerv sparend operierten Patienten. Diese beeinflusst ebenfalls signifikant die Prognose der erektilen Funktion. So zeigte sich in einer Studie durch Mulhall et al., eine im Vergleich doppelt so starke Rehabilitation der Erektionsfunktion und frühere Rückkehr zur

natürlichen erektilen Funktion in der Kohorte, die unter 6 Monaten unter Hinzunahme von pharmakologischer Unterstützung mit der sogenannten „Penilen-Rehabilitation“ begannen. Dies beuge die strukturelle Schädigung der glatten Schwellkörpermuskulatur und die Entstehung von venöser Insuffizienz vor. [38] Eine Besserung der postoperativen erektilen Beschwerden wird im zeitlichen Verlauf generell jedoch häufig beobachtet [18].

Darüber hinaus besteht ein kontroverser Diskurs darüber, durch welche Methodik eine erektile Dysfunktion diagnostiziert wird, wie diese objektivierbar erfasst werden kann und welche Werte sowohl präoperativ als auch postoperativ als physiologisch angesehen werden [18, 53].

1.4 Etablierte Präparations- und Rekonstruktionstechniken bei der radikalen Prostatektomie und Auswirkungen auf das funktionelle Outcome

1.4.1 Onkologische und funktionelle Qualitätsparameter bei der radikalen Prostatektomie

Beim operativen Vorgehen zur Entfernung eines Tumors besteht grundsätzlich ein Balanceakt zwischen maximal onkologischer Sicherheit, also einer kompletten Entfernung des malignen Gewebes - und der Schonung von gesundem, funktionalem Gewebe. Das operative Ziel ist die Konstituierung einer R0-Situation, bei der kein Residualtumorgewebe sowohl mikroskopisch (R1) als auch makroskopisch (R2) nachgewiesen werden kann. Grundsätzlich ist somit ein radikales Vorgehen hinsichtlich der Entfernung anatomischer Strukturen ratsam. Wird dabei funktionales Gewebe entfernt, kann dies zu einer Harninkontinenz oder einer erektilen Dysfunktion führen. Somit ergibt sich durch die Präparationsweise die Entscheidung zwischen Strukturen, die eine mögliche (positive) Konsequenz auf die postoperative Kontinenz haben. Umso wesentlicher ist es daher Strukturen, die eine starke Auswirkung auf die Kontinenz haben, isoliert zu identifizieren. Infolgedessen können Strukturen, die keinen oder einen geringen Einfluss haben, zur Sicherstellung der tumorfreien Resektion entfernt werden. Um die Folgen chirurgischer Manipulation am Sphinkter – Komplex zu minimieren, evaluierten unter anderem die folgenden Studien, verschiedene Präparationstechniken mittels roboter-assistierter Prostatektomie hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen Harninkontinenz.

1.4.2 posteriore Rekonstruktion - Rocco Stitch

Die posteriore Rekonstruktion, auch als Rocco Stitch (2005) bezeichnet, beschreibt die vermiedene Insuffizienz der quergestreiften Sphinktermuskulatur an Blasenhals und der Urethra, die nach Rocco et. al. die Hauptursache der Harninkontinenz darstellt. Durch Wiederherstellung der anatomischen und funktionellen Länge und Fixation des posterioren Anteiles in ihrer anatomischen Lage, zeigt sich eine frühzeitige Wiederherstellung der Harnkontinenz. Der quergestreifte Sphinkter, der innerhalb einer muskulofaszialen Gewebeplatte im Beckenboden liegt, die Denonvilliers Faszie und die Rückseite der Prostata bilden anatomischen Grenzen, in dessen Zentrum der prostatisch-membranöse Anteil der Urethra aufgehängt verläuft, der intraoperativ durchtrennt wird, wodurch die physiologische Lage des Sphinkterkomplex manipuliert wird und das Perineum als Konsequenz dessen, prolabiert. [49] Bei der Denonvillies Faszie handelt es sich um eine bindegewebige Faszie, die dorsal der Blase zur Prostata verläuft [67].

Rocco et al. rekonstruierte diese muskulofasziale Gewebeschicht, indem er die dabei entstandene, hintere, mediane Raphe mit der Rückwand des quergestreiften Sphinkters am Rest der Denonvilliers Faszie fixierte und diese an der Rückwand der Blase 1-2 cm jeweils kranial und dorsal des neu konstruierten Blasenhalses ausrichtete. Die Fixierung entsteht am medialsten Punkt, da lateral dieser Strukturen, Nervenäste des Plexus hypogastricus inferior verlaufen. Diese ursprünglich Präparationsweise wurde durch eine Erweiterung, ng genannt, modifiziert, bei der die laparoskopische Werkzeuge V-förmig in das Abdomen geführt werde und die dazu dient am Blasenhals schonend zu verfahren. Die puboprostatischen Ligamente werden bei der Präparation durchtrennt und der Blasenhals schonend inzidiert. Die Urethra wird an ihrem Übergang in die Pars prostatica durchtrennt. Anschließend wird eine vesicourethrale Anastomose mit Einzelknopfnähten hergestellt. Die Studie von Rocco et al. ermittelte dabei den Gebrauch einer Vorlage durch den Patienten nach 3, 30 und 90 Tagen nach Entfernung des Harnkatheters. Dabei zeigte sich zwischen Gruppe A (ohne Rocco-Stitch Präparation operiert) und Gruppe B (mithilfe der Rocco-Stitch Präparation operiert) mit einer Stichprobengröße von jeweils 31 Patienten eine statistisch signifikante Differenz beim Verzicht auf Vorlagen ($p = 0.0001$) von 32,3% zu 83,3% in der postoperativen Kontinenz nach 30 Tagen. [49]

1.4.3 Der dorsal venöse Komplex

Im Fokus der prospektiven Arbeit nach V. R. Patel et al. steht der dorsale venöse Komplex (DVC) mit der Urethra. V.R Patel et al. betrachtet die Kontinenzsituation anhand einer von Walsh et al. ursprünglich durchgeführten Präparationstechnik und durch ihn modifizierter Positionierung einer retropubischen periurethralen hängenden Naht im Anschluss der Legierung des dorsalen Venenplexus. Über den vorderen Anteil des Peritoneums wird dabei ein Zugang in den retroperitonealen Raum (auch: Retzius) geschaffen, um dann von dort aus lateral der puboprostatischen Bänder durch die endopelvine Faszie zu treten. Als nächstes werden zur Darstellung des dorsalen Venenplexus und der Urethra die Muskelfilamente, die der Prostata aufliegen und stützen, von dieser gelöst. Nachdem der DVC ligiert wurde, wird die Lage der puboperiurethralen Naht verändert, indem sie in einem 90° Winkel zwischen Urethra und DVC sowie am Periost des Os pubis aufgespannt wird. Eine weitere Fixierungsnaht wird achtförmig zurück durch den dorsalen venösen Komplex und das Os pubis geführt. Im Anschluss werden DVC und Urethra für die apikale Präparation der Prostata und des Blasenhals gespalten, die Glandulae vesiculosae nervenerhaltend frei präpariert und die Prostata an ihren Stielen unterbunden. Mit zwei kontinuierlichen, zueinander gegenläufig verlaufenden, von posterior und von anterior beginnenden Nähten, wird dann eine kreisförmige Anastomose geschaffen. Vier bis sieben Tage postoperativ wurde der transurethrale Blasenkatheter entfernt, dabei unterschieden sich hinsichtlich der Kontinenz, erfasst durch den EPIC-Questionare und des Vorlagengebrauches, die Gruppe 1 (Kontrollgruppe) nach drei Monaten von 83% (nach EPIC Questionare kontinent) und nach einem Jahr von 95,7%, beziehungsweise die Gruppe 2 (Interventionsgruppe) nach 3 Monaten von 92,8% und nach einem Jahr von 97,9%, voneinander. Somit konnte eine statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede von insgesamt 331 Patienten, nur nach drei Monaten postoperativ, nicht aber nach sechs bzw. zwölf Monaten gezeigt werden. Darüber hinaus liegt die mittlere Rekonvaleszenz der Harnkontinenz in der Interventionsgruppe zeitlich rund 2,24 Wochen vor der Wiederherstellung der Kontinenz in der Kontrollgruppe. [41]

1.4.3 Anteriore urethrale Suspension und posteriore Rekonstruktion kombiniert

Hurtes et al. beschrieben die erstmalig durchgeführte Kombination zweier, voneinander bereits getrennt etablierter Präparationstechniken, im Rahmen der roboter-assistierten laparoskopischen Prostatektomie (RALP). Einerseits handelt es sich hierbei um die die anteriore urethrale Suspension (AS), also die Lösung der Fixierung des vorderen Urethraanteils. Andererseits die im Anschluss durchgeführte posteriore Rekonstruktion (PR), wie sie auch durch Rocco et al. als „Rocco Stitch“ beschrieben wird. In anderen Studien zeigte sich bereits, dass die anteriore Suspension, die Entwicklung der postoperativen Kontinenz einer radikalen retropubischen Prostaktekomie, verbessert hat. 72 Patienten wurden prospektiv randomisiert untersucht, vom gleichen Operateur behandelt, in zwei Gruppen geteilt und mithilfe des University of California Los Angeles Prostate Cancer Index Questionaire nach 15 Tagen sowie 1,3 und 6 Monate postoperativ, befragt. Nach 6 Monaten erreichten 65,4% dieser Patienten eine suffiziente Kontinenzsituation (Kein unwillkürlicher Urinverlust, völlige Kontrolle über Urinabgang und kein Bedarf an Vorlagen), die mithilfe der dualen (AS + PR) Präparationstechnik operiert worden waren. Verglichen dazu, waren es in der Kontrollgruppe, die die Standardtechnik erhielt, 57,9%. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich post- und präoperativer Komplikationen zwischen den Gruppen. Des Weiteren zeigten sich besonders nach 1 sowie 3 Monaten signifikant stärkere Unterschiede mit höheren Kontinenzraten, in der Gruppe, in der das Präparationsverfahren auf die anteriore Suspension mit posteriorer Rekonstruktion umgestellt wurde.

Bei der anterioren urethralen Suspension und kombinierten posterioren Rekonstruktion werden, nachdem der retropubische Retzius Raum (auch: Retroperitonealraum) und die endopelvine Faszie eröffnet wurden, die Muskelfasern, die auf der Prostata verlaufen, abgetragen und somit der dorsal venöse Komplex (DVC) sowie die Urethra, freigelegt. Dabei werden Strukturen wie der Arcus tendineus und die puboprostatischen Ligamente freipräpariert und erhalten. Beide Strukturen werden später am anterolateralen Anteil der Harnblase refixiert. Der freigelegte DVC wird anschließend unterbunden. Dabei wird die Naht zwischen Urethra und DVC durch das Periost des Os pubis geführt. Im Folgenden erfolgt ein stabilisierender Rückstich, der erneut durch den DVC verläuft. / Am Ende wird die Prostata am apikalen Pol abgetragen und die Urethra durchtrennt. Daraufhin folgt die apikale Dissektion des Blasenhals und der Glandulae vesiculosae, die Spaltung der

Denonvilliers Faszie und die Unterbindung der Prostatastiele. Die posteriore Rekonstruktion umfasst die von der rechten Seiten ausgehende Führung der Naht durch die Denonvilliers Faszie zur Rückwand der Vesica urinaria und anschließend durch die quergestreifte Sphinktermuskulatur zur Unterseite des hinteren Anteils der Urethra. Mithilfe eines Rückstiches durch die Denonvilliers Faszie und eines zweifachen Rückstiches durch die quergestreifte Sphinktermuskulatur, werden die Strukturen vernäht. [28] Nach Van Velthoven et al wird eine ringsum verlaufende Sutur zur Anostomosenbildung der Blase und der Ureteren geschaffen [28].

1.4.5 Die ARVUS Studie

Abweichend zu der von Hurtes et. al beschriebenen Vorgehensweise, ist die anteriore Rekonstruktion ergänzend im Anschluss der Durchführung der vesico-ureteren Anastomose möglich (ARVUS Studie). Die erweiterte Rekonstruktion wurde an 66 Studienteilnehmern evaluiert, welche von Juni bis September 2014 aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms eine radikale roboterassistierte Prostatektomie erhielten. Die intraoperative Rekonstruktion wurde entgegen der standardisierten Technik nach Rocco et al, nicht durch Nahtfixierung der Denonvilliers Faszie und Blase an die media-dorsalen Raphe durchgeführt, sondern stattdessen wird die Naht nach rechts, quer durch die medialen Muskelzüge des M. levator ani und durch die Denonvilliers Faszie geführt, ohne dabei die Plexi des venösen und nervalen Systems zu verletzen. Dieselbe Verfahrensweise erfolgt im Anschluss auf der kontralateralen Seite. Dabei werden die Strukturen zueinander angezogen, das Nahtende unterhalb der Urethra durch die mediane dorsale Raphe geführt und abschließend durch den Detrusor vesicae unterhalb des Blasenhals in die retropubische, dreieckig angeordnete Muskelschicht positioniert. Als letztes werden Blasenhals und Urethra in ihrer anatomischen Position fixiert. Durch diese operative Präparationstechnik entsteht eine halbförmige Muskelschicht, die die Anastomose zwischen Harnblase und Harnröhre umschließt und diese stabilisiert. Die Bildung der zirkulär verlaufenden Anastomose und die Wiederanbringung des Arcus tendineus des M. levator ani am Blasenhals wurden identisch zu denen der standardisierten Technik nach Rocco et al. durchgeführt. Dabei ist die Wiederherstellung der physiologischen und anatomischen Position der chirurgisch erhaltenen Strukturen eine Grundlage der ARVUS Präparationstechnik. In beiden durch Student Jr. et al. prospektiv untersuchten Kohorten wurde postoperativ nach fünf Tagen der Blasenkatheter entfernt. Dabei zeigte sich 24h

später in der ARVUS Kohorte, bei der die anteriore Rekonstruktion modifiziert wurde, bei 21,9% der Patienten eine Kontinenz, bei der für den Patienten keine Notwendigkeit eines Vorlagengebrauches besteht. Verglichen dazu waren es in der Kontrollkohorte 5,9%, die mit der standardisierten posterioren Rekonstruktion nach Rocco operiert wurden. Nach vier Wochen zeigte sich erneut eine Differenz von 62,5% in der Interventionsgruppe zu 14,7% in der Kontrollgruppe und nach 6 Monaten eine Differenz von 86,66% (ARVUS-Gruppe) versus 61,29% (Kontrollgruppe). Signifikante Unterschiede hinsichtlich des onkologischen Outcomes konnten bei der Betrachtung von laborchemischen Ergebnissen sowie Resektionsrändern nicht festgestellt werden. [62]

1.4.6 Die PURS-Studie

Durch die prospektive PURS-Studie ließ sich zeigen, dass das Verhindern einer Harnröhrenretraktion, einen positiven Einfluss auf den Gebrauch von Vorlagen und in Konsequenz dessen, auf die Kontinenz hat. Hierbei modifizierten Argun et al. die vesicourethrale, roboterassistierte Anastomosetechnik durch zwei Haltenähte die ausgehend vom posterioren Anteil der Urethra, durch die eine Seite des Blasenhals von außen nach innen geführt werden. Die Urethra ist bis zu diesem Punkt der Operation noch intakt und wird nun durchtrennt. Das Fadenende wird zu einer Schlaufe gelegt. Dieselbe Technik erfolgt auf der Gegenseite. Durch dieses Vorgehen ist der Stumpf der Urethra nach der Absetzung der Prostata aus dem tiefen Becken und dem Sphinkterkomplex anzuheben. Die Naht wird durch die gebildete Schlaufe, erneut durch den Blasenhals von außen nach innen geführt und nach oben hin fixiert, um dann mit der Anastomose von Urethra und Blase abzuschließen. 60 Patienten wurden mithilfe der PURS-Präparationstechnik operiert. Diese PURS-Gruppe wurde mit 60 weiteren Patienten verglichen, die die Standardtechnik erhielten. Die Erfassung von Kontinenz erfolgte durch die Ermittlung des ICIQ-Score und des Vorlagengebrauches. In der Interventionsgruppe (PURS-Gruppe) benötigten 73% nach einem 1 Monat aufgrund einer zufriedenstellenden Kontinenz, keine Vorlagen. Dies steht dem postoperativen Ergebnis von 35% der Studienpatienten in der Kontrollgruppe gegenüber. Weitere 3 Monate nach der roboter-assistierten Prostatektomie ließen sich Ergebnisse (i.S von „keine Vorlage“) von 83% in der PURS-Gruppe und 53% in der Kontrollgruppe ableiten. [5]

1.4.7 Die erste Studie im Fokus der puboprostatischen Ligamente

Durch Poore et al. wurde 1998 die erste Studie durchgeführt, in der die Auswirkungen auf die postoperative Kontinenz durch den Erhalt der puboprostatischen Ligamente beschrieben wurde. Diese Forschungsarbeit wurde mit einer Patientengruppengröße von 18 Patienten in der Bandstruktur-erhaltenden Präparationsweise der retropubischen Prostatektomie durchgeführt und einer Kontrollgruppe von 25 Patienten gegenübergestellt. Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten das Standardverfahren der retropubischen Prostatektomie nach der Präparationsweise durch Steiner et al. Beide Patientengruppen wurden über die folgenden 35 Wochen (PL-Gruppe) bzw. 57 Wochen (Standardgruppe) mithilfe eines Fragebogens, bei dem unter anderem auch der Vorlagengebrauch erfragt wurde, beobachtet. Ermittelt wurde hieraus die Zeit, bis zur Wiedererlangung einer normalen Kontinenzfunktion, welche durch den Vergleich mit gesunden Männern derselben Altersgruppe ohne Prostataeingriff definiert wurde. Die prostatektomierten Patienten, die eine sparende Präparationstechnik am Ligamentum puboprostaticum erhielten, zeigten sich 4 Wochen früher (PL-Gruppe 4 Wochen postOP, Standardgruppe 8 Wochen postOP) kontinent. Darüberhinaus war eine postoperative transurethrale Katheterisierung bei diesen Patienten weniger lang erforderlich. Nach einem Jahr verringerte sich die Diskrepanz der Kontinenzfunktion beider Gruppen, sodass keine statistisch signifikante Unterscheidung in der Langzeitkontinenz festgestellt werden konnte. Aussagen über das postoperative onkologische Outcome konnten darüber hinaus anhand der pathologischen Untersuchung der Resektionsränder getätigt werden, dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zuteilung zu der R-Klassifikation. [43]

1.5 Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit

Mit dieser Forschungsarbeit soll untersucht werden, welchen Einfluss der Erhalt der puboprostatischen Ligamente in der roboterassistierten Da-Vinci Prostatektomie auf die Harnkontinenz hat. Hierfür werden Patienten nach erfolgter radikaler Prostatektomie mittels standardisierter Fragebögen bezüglich der Kontinenzsituation befragt, welche entweder eine modifizierte Präparationstechnik mit Erhalt oder eine Standardpräparation ohne spezifischen Erhalt der puboprostattischen Ligamente erhielten.

Zudem untersuchten wir den Effekt zwischen dem Erhalt bzw. der Entfernung des Gefäß-Nervenbündel auf die Harninkontinenzhäufigkeit. Dabei soll ebenfalls mithilfe von

standardisierten Fragebögen, eine Einschätzung der Patienten über Inkontinenzbeschwerden vor und nach des operativen Eingriffs erfragt werden und durch die Befragten die eigene Lebensqualität (postoperativ) bewertet werden.

Darüber hinaus soll eine zweite häufige postoperative Folge, die erektile Dysfunktion im Kontext der nervenschonenden Präparationsweise untersucht werden. Die Tumorpatienten, bei denen ein nervenschonendes Operieren zum Erhalt der Potenzfunktion erfolgte, evaluieren durch einen standardisierten Fragebogen ihr Erektionsvermögen.

Es wurde sich zusätzlich für die Betrachtung des onkologischen Outcomes mithilfe des postoperativen PSA-Wertes als Tumormarker entschieden, um eine Aussage über dieses von gewebeschonenden Präparationsweisen treffen zu können. Dabei wurden die folgenden wissenschaftlichen Hypothesen formuliert, untersucht, diskutiert und bewertet:

1.5.1 Haupthypothese (H)

Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt Harninkontinenz seltener auf, wenn die puboprostatischen Bänder erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden.

1.5.2 Nebenhypothese 1(N1)

Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt eine erektile Dysfunktion seltener auf, wenn die Gefäß-Nerven-Bündel erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden.

1.5.3 Nebenhypothese 2 (N2)

Das operative Erhalten der puboprostatischen Bänder bei radikaler, roboterassistierter Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt.

1.5.4 Nebenhypothese 3 (N3)

Der Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel bei der radikalen, roboterassistierten Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt.

1.5.5 Nebenhypothese 4 (N4)

Patienten, bei denen im Rahmen einer radikalen, roboterassistierten Prostatektomie der Erhalt der puboprostatischen Bänder erfolgte, bewerten die eigene Lebenszufriedenheit höher als diejenigen, bei denen die puboprostatischen Bänder nicht erhalten wurden, da diese weniger häufig unter Inkontinenz leiden.

1.5.6 Nebenhypothese 5 (N5)

Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt Harninkontinenz seltener auf, wenn die Gefäß-Nerven-Bündel erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden.

2. Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Die retrospektive Studie „die modifizierte apikale Dissektion durch Erhalt der puboprostatischen Bänder in der roboter-assistierten Prostatektomie kann die Kontinenz verbessern“ umfasst Daten 273 männlicher Patienten. Diese wurden im Zeitraum vom September 2015 – September 2021 aufgrund eines lokal begrenzten und fortgeschrittenen (pT2-pT3) Prostatakarzinoms in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Ulm roboterassistiert radikal prostatektomiert. Der Ethikantrag der durchgeführten Studie dieser Dissertationsarbeit wurde beim Ethikkomitee der Universität Ulm mit dem Zeichen 305/19-FSt/TR beantragt und zum 13.01.2021 genehmigt.

Die Diagnosestellung Prostatakarzinom der pT1, pT2 oder pT3 Klassifikation, ohne Anzeichen für eine Metastasierung (M0 N0) erfolgte durch eine/n externe/n Urologen/in. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen ebenfalls um den/die einweisende/n Ärztin. Bei allen Erkrankten erfolgte zur Diagnosesicherung eine transrektale Biopsie mit pathologischer Befundung. Diese Untersuchung erfolgte in der Klinik für Urologie der Uniklinik Ulm als auch durch externe Zuweiser- Praxen und -Krankenhäuser.

Die Informationen der Studienteilnehmer konnten zu einem Teil aus den Patientendaten der Universitätsklinik Ulm, die unter anderem auch während der prästationären Aufnahme erfragt wurden, zusammengetragen werden. Vervollständigt wurden diese durch eine

telefonische und postalische Kontaktaufnahme zu den Patienten. Die Studienpopulation wurde anhand des gewählten Stichtages, dem 01.04.2018 in zwei Kohorten unterteilt. Dieser datiert die Umstellung der Präparationstechnik an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikum Ulm. Bei 290 Patienten erfolgte die von dem/der Operateur/in modifizierte Präparationsweise im Sinne eines Erhalts der puboprostatischen Ligamente im Rahmen der radikalen Prostatektomie. Diese Patienten wurden nach dem 01.04.2018 in der urologischen Klinik operiert. 149 Patienten, die vor dem 01.04.2018 operiert wurden, erhielten die vor dem 01.04.2018 etablierte Präparationstechnik, bei der die puboprostatischen Ligamente im Rahmen der radikalen Prostatektomie weitgehend mitreseziert wurden. Weiterhin erfolgte die Erfassung des Präparationsumfangs zwischen Erhalt des Gefäß-Nerven-Bündel (GNB) oder dessen Entfernung aus dem Operationsprotokoll.

Die Prostatektomien sowohl vor als auch nach dem gewählten Stichtag wurden durch drei erfahrene Operateure bzw. Fachärzte Urologie durchgeführt. Die männlichen Patienten wurden in kurativer Absicht mithilfe des Da-Vinci-Operationssystems laparoskopisch operiert. Histologisch wurde bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten ein (azinäres) Adenokarzinom der Prostata (nach ICD10 Klassifikation C61) gesichert. Aus dem pathologischen Bericht der Abteilung für Pathologie des Universitätsklinikum Ulm wurde die Größe des Präparats in cm und/ oder das Gewicht des entfernten malignen Gewebes entnommen. Bei fehlenden Angaben wurde mithilfe der Berechnung des Volumens näherungsweise die fehlenden Größen-/Gewichtangaben ergänzt. Bei allen Patienten wurde präoperativ im Rahmen der Qualitätssicherung der IIEF, ICIQ und IPSS-Fragebogen-Score Wert erhoben.

Zwei weitere präoperativ miterhobene Parameter der Patienten in der Studie sind PSA-Wert und Gleason-Score. Der PSA-Wert wird im Regelfall im Rahmen einer venösen Blutentnahme durch extern zuweisende Ärzt/innen erhoben. Hierbei wird ein Überschreiten des Wertes von 4 ng/ml als pathologischer Befund beschrieben. Durch die Entnahme von intraoperativem Gewebematerial und anschließend histologischer Untersuchung dessen, ist durch das Institut für Pathologie des UKU das Grading des Adenokarzinoms durchgeführt worden. Hierbei kann anhand der Drüsenmorphologie des Prostatektomiepräparat, Aussage über den Grad der Differenzierung (Gleason-Score) getätigt werden. Für die Berechnung des Gleason Scores werden der Summand „Häufigster“ und der Summand „Zweithäufigster“ ermittelbarer Enddifferenzierungsgrad miteinander addiert. Daraus folgt, dass ein Gleason-Score von 1 eine niedrigdifferenzierte Drüse beschreibt und Grad 5 die maximal entartete

Form, bei der die Drüsenherkunft nicht mehr sicher als solche erkennbar ist. Die Studienpopulation weist unterschiedliche Gleason-Scores auf und nimmt Werte zwischen 3+3 und 4+5 an.

Als Einschlusskriterien in die Studie wurde somit die Durchführung einer radikalen, roboterassistierten Prostatektomie als primäre kurative Therapie am Universitätsklinikum Ulm beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pT1-pT3 M0 N0) festgelegt. Hierdurch ergaben sich Daten von 439 Patienten, woraufhin diese zunächst für die weitere Datenerhebung betrachtet wurden.

Ausschlusskriterien der Studie waren unvollständige Angaben über den präoperativen IPSS, ICIQ, IIEF- Score, woraufhin Patienten, bei denen einer oder mehrere der präoperativen Fragebögen nur unvollständig oder unleserlich ausgefüllt wurden, in der Studie zukünftig nicht weiter berücksichtigt werden konnten. Weitere Ausschlusskriterien waren Versterben vor Ende der Studie, die Ablehnung einer weiteren Kontaktaufnahme durch die Patienten, fehlende Informationen über das Vorliegen eines Erhalts der GNB, eine nicht-natürliche Harnableitung (z.B.: durch Katheterisierung oder Ileumkonduit-Versorung) und keine Rückmeldung bis zum 01.11.2022.

Nachdem alle Studienteilnehmer hinsichtlich der Einschlusskriterien überprüft wurden, wurden 149 Patienten der Kohorte 1 (operiert vor dem 01.04.2018) am 09.07.2021 postalisch kontaktiert. Die postoperativen Daten 290 geeigneter Patienten der Kohorte 2 (operiert nach dem 01.04.2018) wurden auf die gleiche Weise ermittelt. Sie wurden in zwei Durchläufen kontaktiert: Am 10.01.2022 wurden 141 Patienten und am 17.01.2022 weitere 149 Patienten postalisch kontaktiert.

Alle kontaktierten Patienten wurden gebeten, die Fragebögen IPSS, ICIQ und IIEF erneut auszufüllen und ihre derzeitige subjektive Kontinenzsituation und das Erektionsvermögen einzuschätzen und zu bewerten. Darüber hinaus wurde der zuletzt bekannte postoperative PSA-Wert und das Datum des Laborbefundes erfragt. Die Ermittlung des aktuellen PSA-Wertes wurde im ambulanten Bereich durch die weiterbetreuenden Urolog/innen respektive der Hausärzt/innen im Rahmen der Tumornachsorge verfolgt. Die Adresse der Patienten wurde durch die Versandadresse des letzten Arztbriefes bzw. des Entlassbriefes der Uniklinik Ulm ausfindig gemacht. Der Versand erfolgte durch die Hauspost, bei der das Porto seitens der Kostenstelle für Studien am UKU übernommen wurde.

Übersandt wurde ein persönliches Anschreiben, die Fragebögen, eine Einwilligungserklärung mit Datenschutzerklärung und die Aufklärung. Die Patienten

wurden darüber informiert, dass ihnen dabei keinerlei Kosten entstehen und keine zusätzlichen Untersuchungen notwendig sind. Darunter bestand zusätzlich die Option, ein Telefoninterview anstelle des Selbstausfüllens der Fragebögen wahrzunehmen. Die für die Studie weiterhin berücksichtigbaren Patienten gaben schriftlich ihre Einwilligung in die Studienteilnahme sowie in die Verarbeitung ihrer Daten.

Wir erhielten bis zum 01.11.2022 durch 273 aller kontaktierter Patienten eine Rückmeldung, hierbei entschieden sich sieben Patienten für ein Telefoninterview, zwei Patienten lehnten die weitere Kontaktaufnahme ab und die restlichen Patienten übersandten die vollständig ausgefüllten Fragebögen zurück. Nach der Auswertung der Fragebögen konnten wir unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien die Daten von 99 Patienten aus Kohorte 1 sowie 174 Patientendaten der Kohorte 2 für die Datenauswertung und statistische Analyse verwenden.

2.2 Verwendete Fragebögen zur Erfassung der Scores funktioneller Outcome-Parameter (IIEF, ICIQ, IPSS)

Der International Index of Erectile Function (IIEF) -Score dient der Feststellung einer Erektionsstörung im klinischen Kontext mithilfe von fünf Fragen und nimmt eine Mindestpunktzahl von 5 Punkten sowie eine Maximalpunktzahl von 25 Punkten an. In der Auswertung resultiert ein Score von unter acht Punkte eine schwere erektile Dysfunktion. Ein Scoreergebnis von 22-25 Punkten definiert „keine erektile Dysfunktion“ Zwischen den beiden Extremen teilen sich die Punkte wie folgt auf: 5-7 Punkte = schwere ED; 8-11 Punkte = moderat; 12-16 Punkte = mild bis moderate ED; 17-21 Punkte = milde ED sowie 25 Punkte = keine ED.

Der International Consultation on Incontinence Questionaire, kurz ICIQ, beschreibt mit einer Höchstpunktzahl von 21 Punkten die Stärke der vorliegenden Inkontinenz. Basierend aus den drei Fragen wird eine Punktzahl vergeben, welche zu einer Gesamtpunktzahl addiert wird. Eine Punktzahl von 11 Punkten oder mehr spricht für eine starke Inkontinenz, wohingegen bei Werten von 1-5 von einer leichten bzw. bei 6-10 von einer mäßigen Inkontinenz ausgegangen wird.

Der International Prostate Symptom Score – Fragebogen (IPSS, 1992 von der American Urological Association entwickelt) thematisiert zum einen sieben Fragen bezüglich Symptome einer Prostatavergrößerung im Sinne von Harnabflussstörungen mit den Themen

Restharngefühl, Erneutes Harndranggefühl trotz Wasserlassens innerhalb von zwei Stunden, akute Dringlichkeit des sofortigen Wasserlassens, Urinstrahlstärke, Notwendigkeit des Pressens/Anstrengung zum Harnabgang und der Nykturie. Zum anderen eruiert der IPSS-Fragebogen die Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgrund von Blasenentleerungsstörungen. Mit einer Punktzahl von mindestens 20 Punkten wird eine schwere Symptomstärke klassifiziert. 9-19 Punkte geben eine mittelgradige Symptomstärke an, 7 Punkte und weniger eine milde Symptomstärke. Die verwendeten Fragebögen sind dem Anhang beigefügt.

2.3 Die Präparationstechnik

Die intraoperative Lagerung des Patienten erfolgt in Rückenlage, wobei der Kopf und Oberkörper tief zu ca. 30° Neigung, in der sogenannten Trendelenburg-Lagerung positioniert wird. Zuerst erfolgt das sterile Abwaschen und Abdecken sowie die Einlage eines transurethralen Dauerkatheters. Im Anschluss erfolgt der Zugang in den OP-Situs über einen supraparaumbilikalen Schnitt im Sinne einer Längs-Minilaparotomie. Über diesen erfolgt die Einführung eines 8mm Trokars. Im linken Unterbauch werden zwei 8 mm Da-Vinci-Arbeitstrokare. Im rechten Unterbauch erfolgt ebenso die Anlage eines 8 mm Da-Vinci-Arbeitstrokars. Zusätzlich erfolgt dazu die Platzierung eines Assistenzports rechts 5mm und eines davon lateralen Assistenzports 12mm. An alle Arbeitstrokare erfolgt abschließend das Andocken des DV-Systems. Ausgehend vom Ligamentum umbilicale erfolgt links lateral davon die Inzision des Peritoneums bis zum Vas deferens der linken Seite. Das Spatium Rezii wird nun bis zum Beckenboden hin freipräpariert. Auf der rechten Seite wird im Anschluss dessen identisch vorgegangen. Die Blase wird nun von der Rektushinterwand und der Beckenvorderwand nach Durchtrennung des Urachus abpräpariert.

Es folgt zuerst die pelvine (umfasst iliakale und obturatorische) Lymphadenektomie auf beiden Seiten, bei der zunächst der Lymphknotenstrang im Bereich medial der Iliaka-Externa-Gefäße und dann nach medial in die Fossa obturatoria zwischen Vena iliaca externa und N. obturatorius präpariert wird. Um den N. obturatorius optimal zu schonen, wird dieser frei präpariert. Unter Verwendung von Clips erfolgt schlussendlich die Absetzung des Lymphknoten-Präparates und die Bergung dessen mittels Fasszange.

Nun erfolgt die Darstellung der periprostatischen Faszienverhältnisse. Dafür wird das Beckenfettgewebe teilreseziert und freipräpariert. Sowie die endopelvine Faszie beidseits

inzidiert. Dies zeigen die intraoperative Bilder aus Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie: Atlas der Standardeingriffe (2011) in Abbildung 1 und 2.

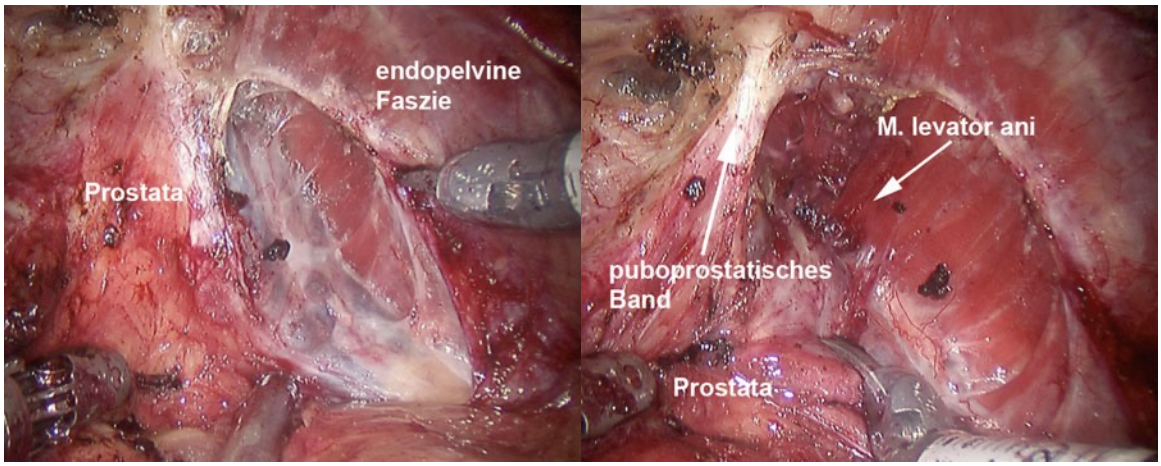


Abbildung 1+2: Inzision der endopelvinen Fazie Mit Genehmigung aus STOLZENBURG et al., 2011, S. 330 [61].

Durch das Abschieben der Beckenbodenmuskulatur nach lateral, kommen die puboprostatischen Ligamente zur Erscheinung.

Von ventral ausgehend, wird der Blasenhals präpariert und ventral durchtrennt. Nach Durchtrennung der anterioren Denovillier Faszie erfolgt ist, folgt die Präparation der Adnexe Ductuus deferentes und Samenblasen.

Ist durch den Patienten keine nervenerhaltende Vorgehensweise zugunsten der onkologischen Sicherheit gewünscht, werden die Prostatapfeiler tief im makroskopisch gesunden Gewebe abgeklippt und unter Mitresektion der Gefäß-Nervenbündel abgesetzt. Dasselbe Vorgehen schließt sich nun auf der Gegenseite an, bei der gegebenenfalls bezüglich des Patientenwunsches und der intraoperativen Möglichkeit, das Gefäß-Nervenbündel vorsichtig abgelöst und erhalten werden kann. Intraoperative Bilder der GNB-Präparation aus Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie: Atlas der Standardeingriffe (2011) sind in Abbildung 3 und 4 dargestellt.

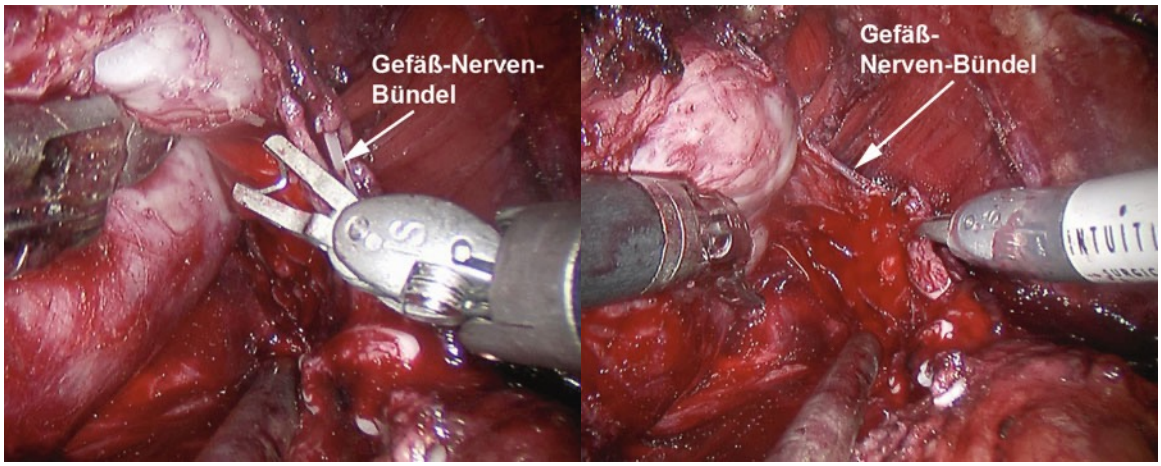


Abbildung 3+4: Präparation der Gefäß-Nerven-Bündel. Mit Genehmigung aus STOLZENBURG et al., 2011, S. 335 [61].

Die apikale Präparation beginnt bei den puboprostatischen Ligamenten entweder mittels radikaler Resektion (Kohorte 1, bis 31.03.2018) oder unter Erhalt der puboprostatischen Bänder als Halteapparat der Prostata (Kohorte 2, ab 01.04.2018). Während in Kohorte 1 die puboprostatischen Ligamente symphysennah durchtrennt wurden, erfolgte bei der stukturerhaltenden OP-Technik die prostatanahe Abpräparation des ventralen periprostatischen Gewebs in sogenannten „Sleeve"-Technik mit Erhalt des ventralen Halteapparates der Prostata inklusive der puboprostatischen Bänder (Kohorte 2). Intraoperative Bilder der puboprostatischen Bänder und ihrer Durchtrennung aus Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie: Atlas der Standardeingriffe (2011) sind in Abbildung 5 und 6 dargestellt.

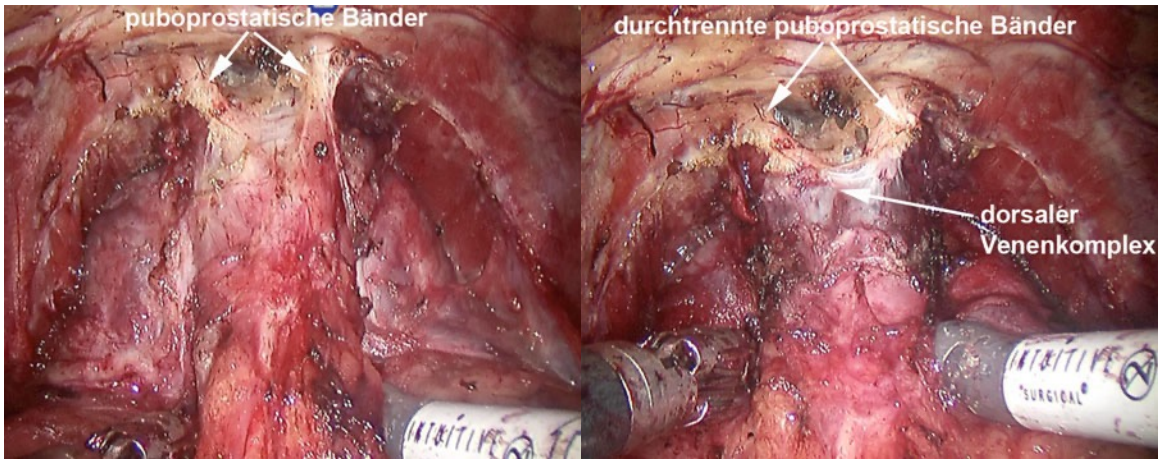


Abbildung 5+6: Durchtrennung der puboprostatischen Bänder. Mit Genehmigung aus STOLZENBURG et al., 2011, S. 330 [61].

Nach Durchtrennung des Plexus Santorini erfolgt die Darstellung der Urethra, welche apexnah eröffnet wird. Der Dauerkatheter wird ausgeleitet und die hintere Urethralippe distal des Kollikels durchtrennt. Der Harnröhrenstumpf bleibt im tiefen Becken stehen, wobei darauf geachtet wird, dass sich an ihm kein restliches Prostatagewebe befindet. Falls notwendig werden noch fehlende Restadhärenzen der Prostata durchtrennt, um dann diese mithilfe des EndoCatch Beutel über den supraumbilicalen Zugang zu bergen. Der Plexus santorini wird fortlaufend ligiert.

Abschließend erfolgt die Anlage Anastomose auf 5 und 7 Uhr des Blasenhalses. Die doppelläufige V-Lock-Naht wird von außen nach innen fortlaufend im bzw. gegen den Uhrzeigersinn in Richtung 12 Uhr gestochen. Durch erneute Einlage des DK mit Füllung auf 100ml die Dichtigkeit geprüft bei der sich im Idealfall kein relevantes Extravasat zeigt.

Bevor die Trokare aus dem Abdomen entfernt werden, wird noch einmal der Situs hinsichtlich Darmperforationen inspiziert. Über die Trokareinstichstellen wird zunächst die Faszie verschlossen und schlussendlich die Trokarwunden intrakutan verschlossen. Intraoperativ aufgenommene Bilder und durch Stolzenburg et. al 2011 im Bildband "Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie" veröffentlicht, wurden dem Anhang dieser Arbeit beigefügt.

Die durchschnittliche Operationsdauer beträgt 120 min bis 240 min. Das prostatische Tumorpräparat mit angrenzendem Gewebe wird im Anschluss zur histopathologischen Untersuchung in die Abteilung Pathologie des Universitätsklinikum Ulm gegeben. Im weiteren Verlauf wird der transurethrale Dauerkatheter am 5.-7. postoperativen Tag nach erfolgtem Zystogramm entfernt.

2.4 Statistische Auswertung und Methodik

2.4.1 Studiendesign

Die in der Studie erhobenen präoperativen und postoperativen Daten wurden anonymisiert und mit dem Programm Microsoft Office Excel, Version 2022 erfasst. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Statistiksoftware Stata/SE, Version 16.1. Hierfür wurden die erhobenen Patientendaten in Variablen transferiert, in dem die Excel Kalkulationstabelle in Stata/SE importiert wurde. Unbekannte Variablen wie beispielsweise das Prostatavolumen und das Alter zum Zeitpunkt der Erhebung mussten über bekannte Variablen errechnet werden (Berechnung dem Anhang beigefügt). Die Verteilungen der

metrischen Variablen wurden mittels Durchschnitt, Quantilen und Varianzen geprüft. Für die nominal und ordinal skalierten Variablen konnten die Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen zur Darstellung der Verteilungen herangezogen werden. Zur bildlichen Veranschaulichung der Observationen wurden aus den Variablen, Grafiken erzeugt. Für nicht-metrische Variablen erfolgte die grafische Darstellung der Merkmalsausprägung als Balkendiagramme. Die metrischen Variablen wurden als Histogramm dargestellt.

Die grafische Darstellung der durch die Hypothesen überprüften Zusammenhänge erfolgte ebenfalls durch Boxplots. Anschließend fand die Überprüfung der fünf Hypothesen, mittels Übertragung in sechs statistische Modelle statt. Dabei bilden die errechneten Modelle die formulierten Hypothesen im jeweiligen Zusammenhang hinreichend ab. Unter Punkt 2.4.3 ist die Ausführung der Hypothesen und der sie beschreibenden, statistischen Modelle zu finden. Hier ist ausgeführt, welche Variablen kontrolliert wurden, um eine Vergleichbarkeit zwischen den gegenübergestellten Gruppen zu ermöglichen.

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive und observative Studie handelt, ist hierbei ein direkter Vergleich der Outputvariablen, anders als bei experimentellen Studien, nicht zulässig, da sich die beobachteten Patienten hinsichtlich weiterer, nicht-kontrollierbarer Eigenschaften unterscheiden könnten, welche einen konfundierenden oder mediierenden Einfluss auf die untersuchten Effekte haben.

Eine Randomisierung der Kohorten war für diese Forschungsarbeit nicht möglich, da bei dieser retrospektiven Studie die Kohortenaufteilung zwischen dem Erhalt der PL danach erfolgte, ob eine Person vor oder nach dem 01.04.2018 operiert wurde und die Wahl zwischen einer GNB-erhaltenden oder nicht-erhaltenden Operationsweise letztlich durch den Patienten vorgenommen wurde. Um die daraus resultierenden eventuellen Ungleichheiten rechnerisch zu korrigieren, wurde ein Propensity Score Matching vorgenommen.

2.4.2 Propensity Score Matching mit Bootstrap Resampling Verfahren

Beim Propensity Score Matching handelt es sich um eine multivariate Analyse, welche in der Biometrie bei nicht-experimentellen Studien ohne Randomisierung als etabliertes Verfahren gilt, um Behandlungseffekte sichtbar zu machen. [32, 56] So wird rückwirkend eine Randomisierung nachgeahmt und folglich das Selektionsbias minimiert, indem

Patienten basierend auf ähnlichen Charakteristika zu Paaren gematched werden [56]. Durch die Anwendung der Matching Methode werden Patienten der Kohorte 1, den Patienten der Kohorte 2 (beziehungsweise Patienten der Gruppe A, Patienten der Gruppe B) gegenübergestellt, die unter den relevanten Kriterien vergleichbar sind. Hierfür wurde der Propensity Score nach Rosenbaum und Rubin (1983) verwendet. Der Propensity Score nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Dieser wird auf der Grundlage der Kovariablen mit einem Regressionsmodell berechnet. Ein Propensity Score gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass ein Objekt (z.B.: ein Patient) angesichts einer Reihe von beobachteten Kovariablen der untersuchten Behandlung unterzogen wird.

In diesem Fall ist die untersuchte Behandlung je nach Hypothese beispielsweise der Erhalt der puboprostatischen Ligamente in der Kohorte 2 im Vergleich zur operativen Entfernung der puboprostatischen Ligamentes in der Kohorte 1. Propensity Scores werden zumeist verwendet, um Selektionsverzerrungen zu verringern, indem Gruppen auf der Grundlage dieser Kovariaten verglichen werden. Hierfür ist es Vorraussetzung, dass alle relevanten Kovariablen im Model miteinbezogen werden. Das bedeutet, wenn zwei Patienten über dieselben Werte der Kovariablen verfügen, diese den gleichen Propensity Score erreichen werden.[50] Durch die abgeschlossene Literaturrecherche kann sichergestellt werden, dass alle relevanten Kovariablen in den jeweiligen Modellen der einzelnen Hypothesen berücksichtigt wurden. Hiermit sind die Voraussetzungen des Propensity Score Matching gegeben.

Die Matches wurden auf zwei verschiedene Weisen gebildet: Zunächst wurde sich für das Nearest-Neighbor-Matching entschieden, bei welchem jedem Patienten aus der Treatment-Gruppe/Kohorte der Patient aus der Kontrollgruppe mit dem ähnlichsten Propensity Score zugeordnet wird. Im Falle der Haupthypothese (siehe Unterpunkt 2.4.3) führte diese Matching Methode nach Prüfung der Modellgüte zu einer unzureichenden Balance. Daher wurde sich in der Haupthypothese stattdessen für ein Caliper-Matching entschieden. Das Caliper-Matching ermöglicht es, verglichen zum Nearest-Neighbor-Matching, Matching-Partner mit höherer Ähnlichkeit zu identifizieren. Dies wird dadurch erreicht, dass für jeden Patienten aus der Treatment-Gruppe, alle Patienten aus der Kontrollgruppe innerhalb eines definierten Abstandes (bezogen auf den Propensity Score) in die Auswahl einbezogen werden. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, dass für die Haupthypothese nur wenige Patienten aus der Treatment-Gruppe als Vergleichspartner für viele Patienten aus der Kontrollgruppe herangezogen werden konnten, was zu einer Verkleinerung der Stichprobe führte. Dieses wiederum kann die Validität der Ergebnisse riskieren.[30]

In den Modellen der Nebenhypothesen 1-3 und 5 (siehe Unterpunkt 2.4.3) zeigte sich eine zufriedenstellende Balance, weswegen die Durchführung des Nearest-Neighbor-Matching allein erfolgte und auf ein ergänzendes Caliper-Matching verzichtet werden konnte.

Die Qualität der Schätzer konnte durch Anwendung des Bootstrap Resampling Verfahrens verifiziert werden. Bootstrap Resampling Verfahren funktionieren durch das Ziehen von Stichproben mit nachfolgendem Zurücklegen der Stichprobe in die Gesamtheit aller Stichproben. Die so berechneten Schätzer beruhen somit auf ganz vielen Stichproben und ergeben einen zuverlässigeren Schätzer.[7]

Die statistische Auswertung der Forschungsergebnisse wurde durch das statistische Beratungsunternehmen Hellwig & Campione GbR überprüft.

2.4.3 Modelle mit kontrollierenden Variablen

Die Hypothese (H) wird durch die abhängige Variable, den postoperativen ICIQ-Summen Score repräsentiert. Dabei werden die Variablen Alter, präoperativer PSA-Wert, Gewicht des Prostatapräparates, das pT-Stadium der TNM-Klassifikation, der Gleason-Score, der präoperative ICIQ-, IPSS- und der postoperative IPSS Summen Score, sowie Erhalt des Gefäßnervenbündels und die Zeitdifferenz zwischen Kontaktaufnahme und OP-Tag kontrolliert. Die Zuteilung zu der jeweiligen Kohorte 1 (kein PL-Erhalt) oder 2 (PL-Erhalt) stellt die unabhängige Variable dar.

Die Nebenhypothese N1 „Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt eine erektile Dysfunktion seltener auf, wenn die Gefäß-Nerven-Bündel erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden“ wird in folgendes Modell übertragen: die abhängige Variable postoperativer IIEF Summen Score wird untersucht, in dem die unabhängige Variable „Erhalt des GNB“ oder „kein Erhalt des GNB“ betrachtet wird und dabei die Variablen Alter, Tumorstadium (nach Gleason-Score und pT nach TNM-Klassifikation), Zeitdifferenz zwischen Kontaktaufnahme und OP-Tag, Gewicht des Prostatapräparates, präoperativer PSA-Wert und die präoperativen Score Ergebnisse des IIEF-, ICIQ- und IPSS-Scores.

Die Nebenhypothese 2 (N2) „Das operative Erhalten der puboprostatischen Bänder bei radikaler, roboterassistierter Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt“ wurde additiv zur Haupthypothese formuliert. Als abhängige Variable wird der postoperative PSA-Wert betrachtet. Die unabhängige Variable ist hierbei

erneut die Unterteilung in die Kohorten 1 und 2. Für die Nebenhypothese 2 werden die Variablen Alter, Kontaktzeitraum, Tumorstadium pT nach TNM-Klassifikation, Gleason-Score, der postoperative PSA-Wert und die Gegebenheit, dass ein Nerverhalt durchgeführt wurde, kontrolliert.

Die Nebenhypothese 3 (N3) „Der Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel bei der radikalen, roboterassistierten Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt“ wurde additiv zur Nebenhypothese 1 formuliert. Hierfür wird die abhängige Variable, PSA-Wert untersucht, in dem die unabhängige Variable durchgeführter Nerverhalt oder nicht-durchgeführter Nerverhalt betrachtet wird. Für die Nebenhypothese 3 werden die Variablen Alter, Kontaktzeitraum, Tumorstadium pT (TNM-Klassifikation), Gleason-Score, präoperativer PSA-Wert und die Kohortenaufteilung anhand des Stichtages 01.04.2018 kontrolliert.

Zur Prüfung der Nebenhypothese 4 (N4) „Patienten, bei denen im Rahmen einer radikalen, roboterassistierten Prostatektomie der Erhalt der puboprostatischen Bänder erfolgte, bewerten die eigene Lebenszufriedenheit höher als diejenigen, bei denen die puboprostatischen Bänder nicht erhalten wurden, da diese weniger häufig unter Inkontinenz leiden.“ wurden die Kohorten 1 und 2 als unabhängige Variablen gewählt und gegenübergestellt. Die Beantwortung auf dem Skalenniveau 1-6 (abhängige Variable) zu der Frage „Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?“ wurde mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Der Mann-Whitney-U-Test errechnet einen U-Wert und wird zur Aussagengewinnung über signifikante Unterschiede zweier Stichproben herangezogen. Hierzu werden Ränge gebildet, welche die ursprünglichen Messwerte ersetzen, um dann eine Berechnung anhand der Größensortierung der Messwerte vorzunehmen. Die Voraussetzungen (Unabhängigkeit der Messungen, nominalskalierte UV, ordinalskalierte AV, Verteilungsform der betrachteten Gruppen ähnlich jedoch keine zwingende Normalverteilung) für die Anwendung des Tests sind gegeben. Für die Ermittlung des Maximums und des Minimums wurden darüber hinaus Transfervariablen erstellt.[35]

Zur Ermittlung der Stärke und Richtung der untersuchten Korrelation zwischen Zufriedenheit und Gruppenzugehörigkeit (Kohorte 1 oder Kohorte 2) wurde der Pearsons Koeffizient berechnet. Dieser nimmt Werte zwischen -1 und 1 an und zeigt hiermit einen starken Zusammenhang (zwischen 0,7 und 1) oder keinen Zusammenhang (zwischen 0 und 0,1) an [15].

Die Nebenhypothese 5 „Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt eine Harninkontinenz seltener auf, wenn die Gefäß-Nerven-Bündel erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden“ wird in folgendes Modell übertragen: die abhängige Variable postoperativer ICIQ Summen Score wird untersucht, in dem die unabhängige Variable Erhalt des GNB oder kein Erhalt des GNB betrachtet wird und dabei die Variablen Alter bzw. Alter bei OP, präoperativer PSA-Wert, Gewicht des Prostatapräparates, der Kontaktzeitpunkt nach OP, das Tumorstadium pT nach TNM-Klassifikation, der Gleason-Score, der präoperative ICIQ-, IPSS- und der postoperative IPSS Summen Score sowie Erhalt des puboprostatischen Ligamentes kontrolliert.

2.4.4 Maße der Modellgüte

Die Modellgüte kann durch den Likelihood-Ratio-Test (LR-Tests) beurteilt werden, dabei prüft dieser die kollektive Bedeutung aller Kontrollvariablen. Ein signifikanter Wert zeigt an, dass die Kontrollvariablen die Wahrscheinlichkeit einer Behandlung beeinflussen.

Die Balance der einzelnen unabhängigen Variablen wird zusätzlich durch die prozentualen Bias und die t-Tests bewertet. Die prozentualen Bias messen Unterschiede in den arithmetischen Mitteln der unabhängigen Variablen zwischen Patienten, welche die Behandlung erhielten und welchen, die sie nicht erhielten, wobei ein niedrigerer Wert eine bessere Balance anzeigt. Der t-Test prüft auf Unterschiede in den arithmetischen Mitteln der einzelnen unabhängigen Variablen zwischen den Kohorten, wobei ein nicht signifikanter p-Wert eine bessere Balance bedeutet [16].

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Auswertung

3.1.1 Gruppenzugehörigkeit

Die 273 geeigneten Patienten, die für die Studie auf telefonischem oder postalischem Weg, postoperative Daten zur Verfügung stellten, wurden anonymisiert und den Kohorten 1 (kein Erhalt der PL) und 2 (Erhalt der PL) zugewiesen. Die Kohorte 1 wies eine Gruppengröße von 99 Patienten auf. Die Kohorte 2, bei der ein Erhalt der puboprostatischen Ligamente durchgeführt wurde, umfasst 174 Patienten. Darüber hinaus erfolgte die Differenzierung in zwei Gruppen anhand des Erhalts oder der Entfernung der Gefäß-Nerven-Bündel (GNB).

Die Gruppe A in der nicht nervenschonend operiert wurde, inkludiert Daten von 140 Patienten. Bei den Patienten der Gruppe B erfolgte ein nervenschonendes Vorgehen. Hier beträgt die Gruppengröße 122 Patienten.

3.1.2 Alter bei OP

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der OP im Median beträgt 65 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Prostatektomie 43 Jahre alt, der Älteste 80 Jahre. In Abbildung 1 findet sich die grafische Darstellung der Altersverteilung zum Zeitpunkt der OP.

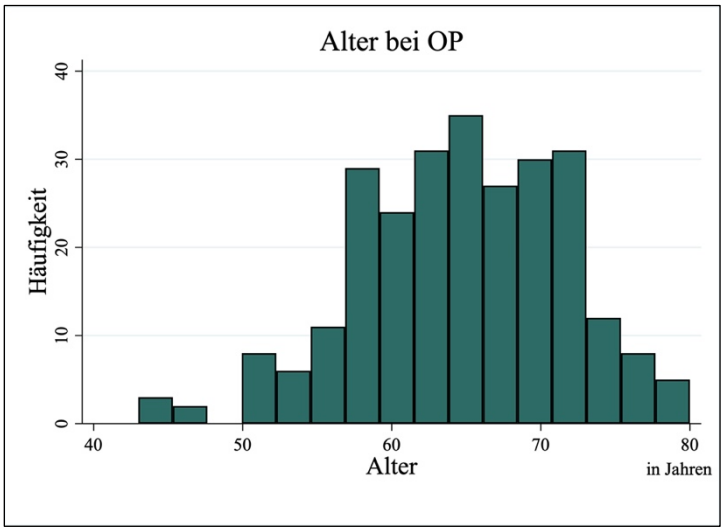


Abbildung 7: zeigt die Verteilung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

3.1.3 pT-Stadium nach TNM-Klassifikation

Im Prostatektomiepräparat konnte bei der Mehrheit der Patienten das Tumorstadium pT2c festgestellt werden. Bei 216 Patienten von insgesamt 273 untersuchten Patienten konnte das Tumorstadium pT2 diagnostiziert werden. Die Studie umfasst die Tumorstadien von pT2a bis pT3b. Eine genaue Darstellung der Häufigkeiten in den einzelnen pT-Stadien zeigt das Histogramm in Abbildung 8.

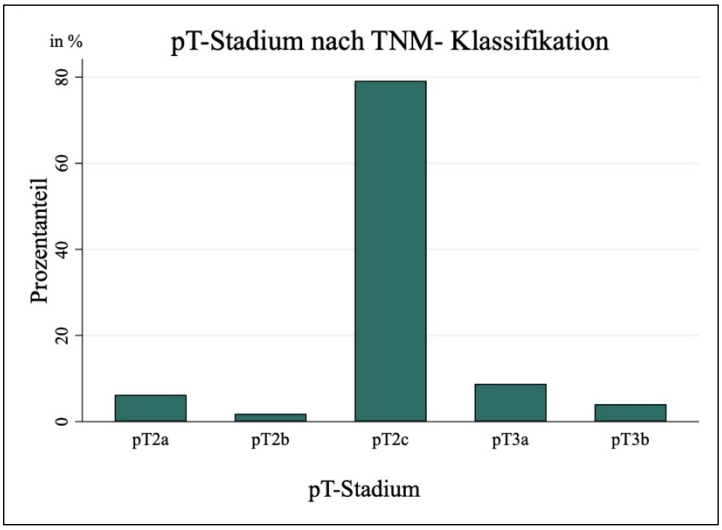


Abbildung 8: pT-Stadium nach der TNM-Klassifikation in den Prostatektomiepräparaten. Die Häufigkeit des jeweiligen pT-Stadiums ist als Prozentanteil auf der y-Achse zu finden.

3.1.4 Tumordifferenzierung nach Gleason-Score

Die Tumordifferenzierung nach dem Gleason Score variierte bei den eingeschlossenen Patienten zwischen 5 (3+2) und 10 (5+5) an. Am häufigsten wurden die Angaben 6 (3+3) sowie 7a (3+4) und 7b (4+3) erfasst (Darstellung in Tabelle 1). Die Angaben „6“, „7“ und „8“ konnten nicht mehr in ihre Enddifferenzierungsgrade nachvollzogen werden.

Die Tumordifferenzierung nach dem Gleason Score wurde lediglich als Kontrollvariable in allen untersuchten Modellen aufgenommen. Unterschiede in den Gleason-Scores zwischen den Kohorten oder den Gruppen sind aufgrund des methodischen Vorgehens somit vernachlässigbar. Es wurden keine Datenanalysen über den Gleason-Score durchgeführt.

Tabelle 1: absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung des Gleason-Score

Differenzierungsgrad	Häufigkeit	prozentualer Anteil
3+2=5	1	0,38
3+3=6	72	27,46
3+4=7a	43	16,41
4+3=7b	38	14,50
4+4=8	13	4,96
4+5=9	4	1,53
5+3=8	2	0,76
5+5=10	2	0,76
6	45	17,18
7	41	15,65
8	1	0,38

3.1.5 PSA-Wert

Der präoperativ gemessene PSA nimmt Werte zwischen 0,61 ng/ml und 47,17 ng/ml an. Das arithmetische Mittel des präoperativen PSA-Wertes lautet 8,72 ng/ml bei einer Standardabweichung von ± 5,54 ng/ml (Darstellung in Abbildung 9). Der postoperativ PSA-Wert, welchen die Patienten in der Befragung angaben, zeigte sich in einer Spannweite zwischen 0 ng/ml und 7,04 ng/ml. Der arithmetische Mittelwert beträgt 0,10 ng/ml bei einer Standardabweichung von ± 0,55 ng/ml (Darstellung in Abbildung 10).

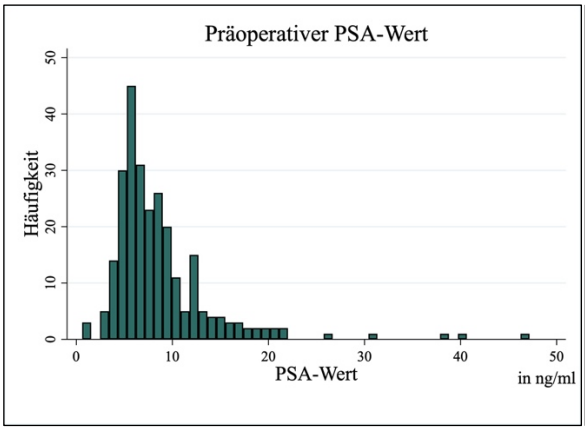


Abbildung 9: zeigt die Verteilung des präoperativen PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

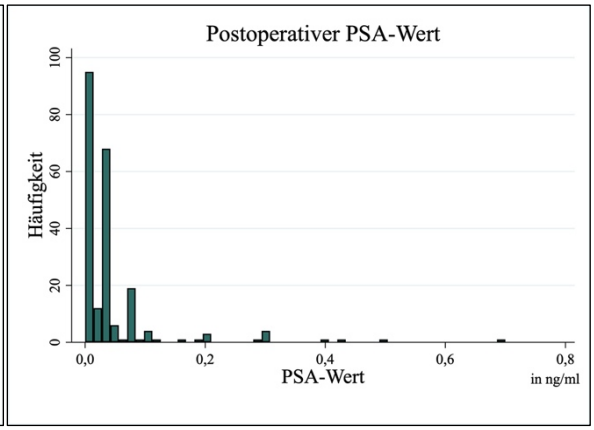


Abbildung 10: zeigt die Verteilung des postoperativen PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Befragung.

3.1.6 Gewicht des Prostatapräparat

Das Gewicht des Prostatapräparat wurde dem Bericht der postoperativen histologischen Auswertung entnommen. Hierfür erfolgte die Einsendung des Präparats in die hauseigene Pathologie, in der anschließend die Größen- und/oder Gewichtsbestimmung, die Färbung und die histologische Auswertung des Prostatapräparat folgte. Im Median betrug das Gewicht des Prostatapräparat 52,48 gramm (Spannweite von 14 gramm bis 139 gramm) (Darstellung in Abbildung 11).

Da es teilweise unvollständige Angaben in den Befunden hinsichtlich der Größe bzw. des Gewichts gab, erforderte dies eine Vereinheitlichung. Es wurde sich dabei für die Zielgröße „Gewicht“ entschieden und wenn erforderlich, mithilfe des beeinflussenden Faktors dieses über die Größenangaben bestimmt (Berechnung im Anhang zu finden).

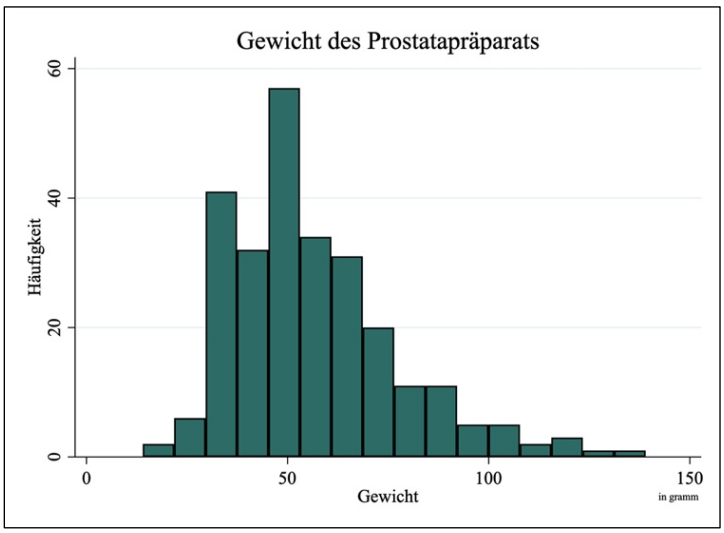


Abbildung 11: Prostatagewicht des Prostatektomiepräparats.

3.1.7 Kontaktzeitpunkt nach OP

Die Patienten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten kontaktiert. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien verblieben 99 Patienten die im Juli 2021 und 174 Patienten die im Januar 2022 kontaktiert wurden. Im Median vergangen zwischen Operationszeitpunkt und Kontaktzeitpunkt nach OP 36,22 Monate.

Aus dem Intervall zwischen Operationszeitpunkt und Kontaktzeitpunkt wurde eine Variable erstellt, welche in den statistischen Modellen kontrolliert wurde. Somit sind die Einflüsse unterschiedlicher Kontaktzeitpunkte nach OP auf die abhängigen Variablen PSA-Wert und ICIQ-Summen-Score aufgrund des methodischen Vorgehens vernachlässigbar.

3.1.8 IIEF-Score

Für die Auswertung des präoperativen IIEF-Scores konnten 254 von 273 Observationen berücksichtigt werden. 19 Patienten machten unvollständige bzw. fehlende Angaben in der präoperativen Befragung. Die Spannweite der Angaben reicht von 1 bis 25 Punkte. Im arithmetischen Mittel lag der IIEF-Summen-Score bei 16,47 Punkten bei einer Standardabweichung von ± 7,72 Punkten. Ein veranschaulichendes Histogramm der Daten findet sich unter Abbildung 12. Für die Betrachtung des postoperativen IIEF-Scores wurden 247 von 273 Patienten observiert, dabei gab es in 26 Fällen unvollständige bzw. fehlende Angaben. Das arithmetische Mittel lag bei 6,76 Punkten (Spannweite von 1 Punkten bis 25 Punkten; Standardabweichung = ± 7,32 Punkte) (Darstellung in Abbildung 13).

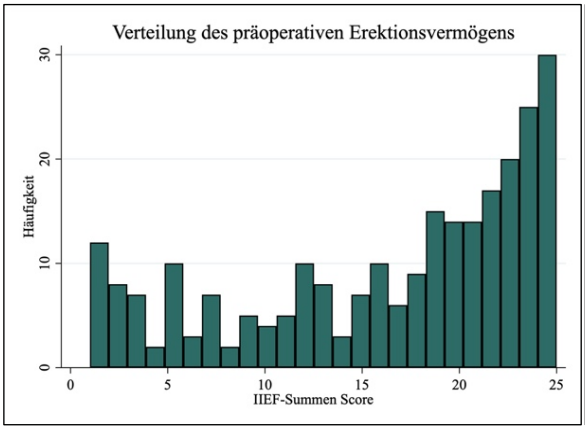


Abbildung 12: zeigt die Verteilung des präoperativen IIEF-Scores.

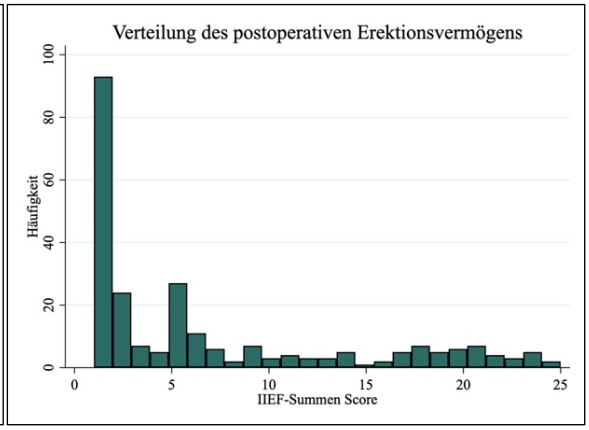


Abbildung 13: zeigt die Verteilung des postoperativen IIEF-Scores.

3.1.9 ICIQ-Score

256 vollständige, präoperative Informationen über die ICIQ-Summen Scores von 273 in die Studie aufgenommenen Patienten, lagen zum Zeitpunkt der Studienauswertung vor. Das arithmetische Mittel lag bei 1,34 Punkten bei einer Standardabweichung von ± 3,01 Punkten und einer Spannweite zwischen minimal 0 Punkten und maximal 19 Punkten (Darstellung in Abbildung 14).

Für die Auswertung der postoperativen Daten konnten 262 von 273 Observationen registriert werden. Hier lag das arithmetische Mittel bei 4,43 Punkten und die Standardabweichung bei ± 4,31 bei einer Spannweite zwischen 0 und 21 Punkten (Darstellung in Abbildung 15).

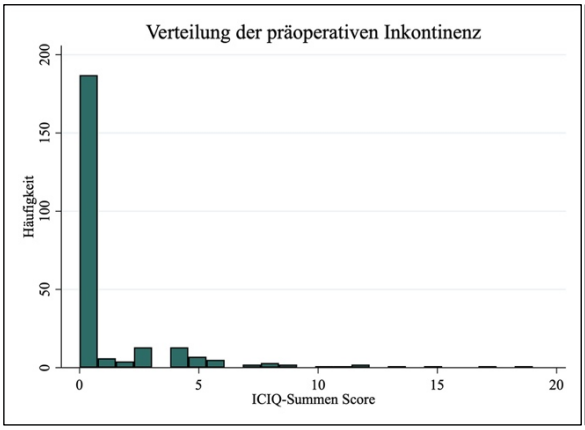


Abbildung 14: zeigt die Verteilung des präoperativen ICIQ-Scores. Der ICIQ-Score misst die Inkontinenz.

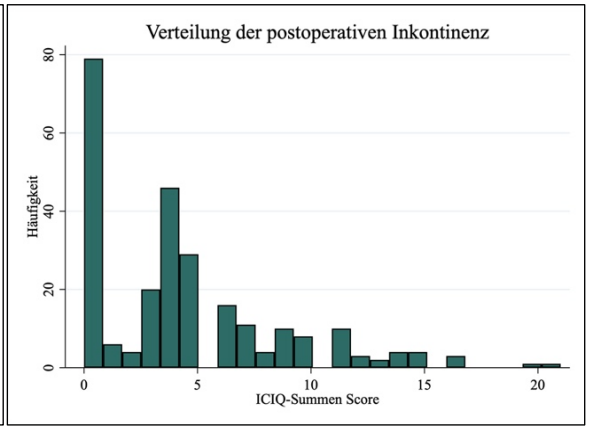


Abbildung 15: zeigt die Verteilung des postoperativen ICIQ-Scores.

3.1.10 IPSS-Score

Für die Betrachtung des präoperativen IPSS-Summen Score konnten 264 von 273 vollständige Angaben herangezogen werden. Der arithmetische Mittelwert hat 9,59 Punkte ergeben sowie eine Standardabweichung von ± 6,79 Punkten. Das IPSS-Summen-Score Minimum lag bei 0 Punkten, das Maximum bei 33 Punkten (Darstellung in Abbildung 16).

Der postoperative IPSS-Summen Score umfasst 261 von 273 Observationen für die anschließende Datenauswertung. Hier lag das arithmetische Mittel bei 6,15 Punkten und die Standardabweichung bei ± 4,99 bei einer Spannweite zwischen 0 Punkten und 28 Punkten (Darstellung in Abbildung 17).

Die Ausprägung der Restharnsymptomatik durch den IPSS-Score wurde lediglich als zu kontrollierende Variable in allen untersuchten Modellen erhoben und festgelegt.

Unterschiede in den IPSS-Scores zwischen den Kohorten oder den Gruppen sind somit vernachlässigbar. Es wurden keine Datenanalysen und -interpretationen über den IPSS-Score durchgeführt.

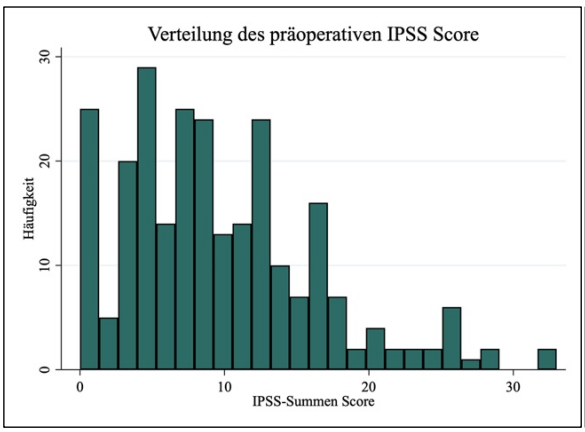


Abbildung 16: zeigt die Verteilung des präoperativen IPSS-Scores.

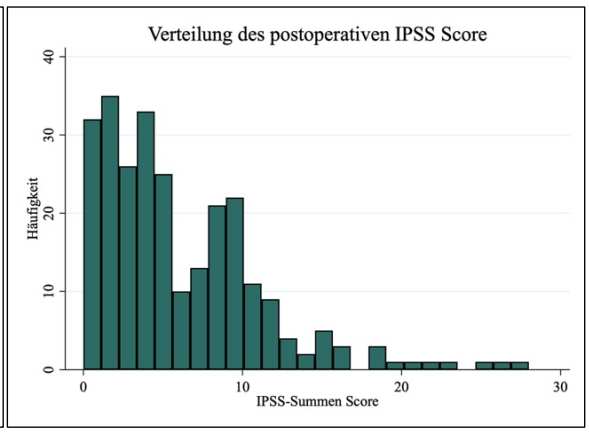


Abbildung 17: zeigt die Verteilung des postoperativen IPSS-Scores.

3.2 Korrelation zwischen operativen Parametern und funktionellem Outcome

3.2.1 Zusammenhang zwischen Erhalt der puboprostatischen Ligamente (PL) und postoperativer Harninkontinenz

Für die Prüfung der Haupthypothese (H) "Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt Harninkontinenz seltener auf, wenn die puboprostatischen Bänder erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden." werden die postoperativen ICIQ-Scores der Kohorten 1 (Kein Erhalt der puboprostatischen Ligamente) und 2 (Erhalt der puboprostatischen Ligamente) gegenübergestellt. Die Kohorte 1 umfasst 95 Observationen, die Kohorte 2, 166 Observationen. Die Veränderung der Kohortengröße durch das Propensity Score Matching zeigt Tabelle 2 im Anhang.

Der postoperative ICIQ-Summen Score der Kohorte 1 befindet sich im arithmetischen Mittel bei 4,32 Punkten. Im Vergleich hierzu liegt der postoperative ICIQ-Summen Score der Kohorte 2 im arithmetischen Mittel bei 4,49 (Darstellung in Abbildung 18). Der average treatment effect on the treated (ATT) beträgt -0,8 und misst somit die Differenz in ICIQ-Summen-Punkten zwischen der Kohorte 2 und einer mathematisch erstellten Kopie der Kohorte 2, welche dieselben Merkmale trägt, jedoch nicht banderhaltend operiert wurde.

Der Standardfehler (Standarderror) von 1,46 misst die Streuung von Stichprobenmittelwerten um den wahren Populationswert. Dieser S.E ist als eher gering einzustufen.

Mit dem zur Verifizierung der Qualität des Propensity Scores angewandte Bootstrap Verfahren wurde ein Konfidenzintervall von 95% zwischen -7,54 und 6,64 um den Differenzwert berechnet. Die breite Spanne des Intervalls lässt auf einen eher schwachen Schätzer rückschließen. Betont wird dies mit dem im Bootstrap Verfahren errechneten p-Wert von 0,9. Dieser stuft den ATT von -0,8 Punkte als nicht signifikant ($p > 0,05$) ein.

Patienten der Kohorte 2, bei welchen die puboprostatischen Ligamente erhalten wurden, hatten somit eine im Vergleich schlechtere postoperative Kontinenz. Der Unterschied von 0,8 ICIQ-Scorepunkten ist als nicht signifikant einzustufen.

Die Modellgüte des statistischen Modells der Haupthypothese kann durch den LR-Test und die t-Tests der einzelnen Kontrollvariablen bewertet werden: Der Likelihood-Ratio-Test weist vor dem Matching einen signifikanten p-Wert auf, der nach dem Matching insignifikant ist. Dies zeigt eine Vergleichbarkeit durch das Matching der Kohorten 1 und 2 hinsichtlich der Kontrollvariablen. In der Betrachtung der einzelnen Kontrollvariablen nach dem Matching der Kohorten, zeigen sich die jeweiligen p-Werte der t-Tests zur Prüfung der Modellbalance, mit nicht signifikanten p-Werten. Es besteht somit eine zufriedenstellende Modellbalance durch das Caliper-Matching (siehe Anhang Tabelle 3.1). Verglichen hierzu zeigten sich beim Nearest-Neigbor-Matching die t-Tests mit signifikanten p-Werten nach dem Matching und somit unzureichend balanciert, sodass auf diese Art des Matchings für die Errechnung des ATT verzichtet wurde (siehe Anhang Tabelle 3.2).

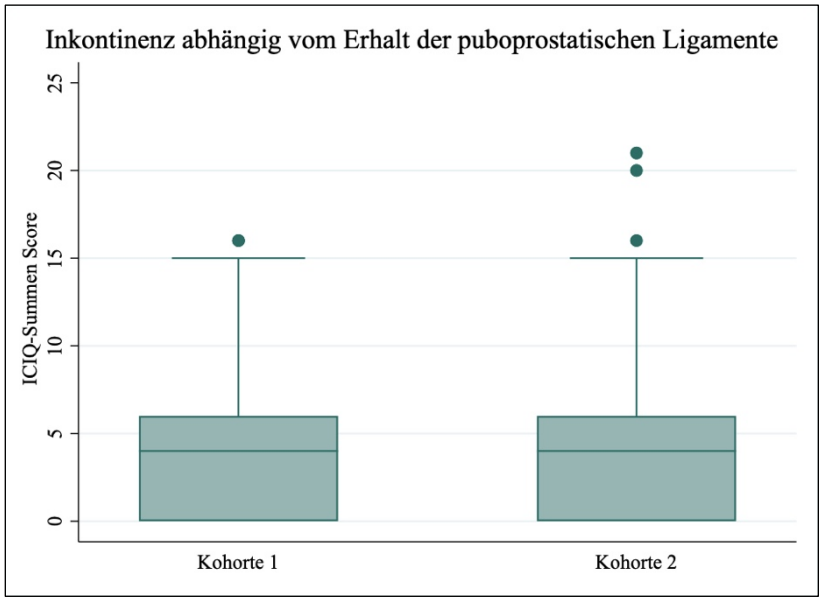


Abbildung 18: zeigt den Zusammenhang der Harninkontinenz und der Präparationsweise in Bezug auf der Entfernung (Kohorte 1) oder dem Erhalt (Kohorte 2) der puboprostatischen Ligamente.

3.2.3 Zusammenhang zwischen erektiler Dysfunktion und Erhalt GNB

Für die Prüfung der Nebenhypothese 1 „Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt eine erektile Dysfunktion seltener auf, wenn das Gefäß-Nerven-Bündel erhalten bleibt, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden.“, werden die IIEF-Scores im arithmetischen Mittel der beiden Gruppen A und B (Gruppe A = kein Erhalt des GNB, Gruppe B = Erhalt des GNB) miteinander verglichen. Die Gruppe A umfasst Daten von 140 Patienten, die Gruppe B von 122 Patienten. Die Veränderung der Gruppengröße durch das Propensity Score Matching zeigt Tabelle 2 im Anhang.

Der postoperative IIEF-Summen Score der Gruppe A (kein Erhalt des GNB) liegt im arithmetischen Mittel bei 3,19 Punkten. Verglichen hierzu ist der postoperative IIEF-Summen Score der Gruppe B (Erhalt des GNB) im arithmetischen Mittel bei 10,54 Punkten (Darstellung in Abbildung 19). Hier zeigt sich ein ATT (average treatment effect on the treated) mit einer Differenz von + 6,56 IIEF-Score Punkten in Gruppe B nach erfolgtem Erhalt des GNB (Tabelle 2 im Anhang). Patienten der Gruppe B, welchen einen Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel intraoperativ bekamen, hatten somit eine signifikant bessere postoperative erektile Funktion gegenüber Patienten der Gruppe A, bei welchen die GNB entfernt wurden.

Der Standarderror, um welchen die Stichprobenmittelwerte sich anordnen, beträgt 1,15. Dieser Standarderror misst eine geringe Streuung. Das 95%-Konfidenzintervall befindet sich zwischen 4,00 und 9,16 Score-Punkten. Der mittels Bootstrap errechnete p-Wert

erreicht einen Wert von < 0,0001. Der ATT bzw. die Differenz des postoperativen IIEF-Score von 6,56 ist somit signifikant. Somit hatten Patienten, bei welchen die Gefäß-Nerven-Bündel erhalten worden sind, eine signifikant bessere erektile Funktion.

Im Folgenden wird die Modellgüte des Modells, welches der Nebenhypothese 1 zugrunde liegt, dargestellt: Der Likelihood-Ratio-Test weist vor dem Matching einen signifikanten p-Wert auf, der nach dem Matching nicht mehr signifikant ist. Dies zeigt eine Vergleichbarkeit durch das Matching der Gruppen A und B hinsichtlich der Kontrollvariablen.

Alle Kontrollvariablen sind anhand der Betrachtung der prozentualen Bias und der t-Tests gut ausbalanciert. Alle kontrollierten Variablen weisen niedrige prozentuale Bias und nicht-signifikante t-Tests (p > 0,05) auf und deuten somit auf eine zufriedenstellende Balance des Propensity Score Matching hin (siehe Anhang Tabelle 4).

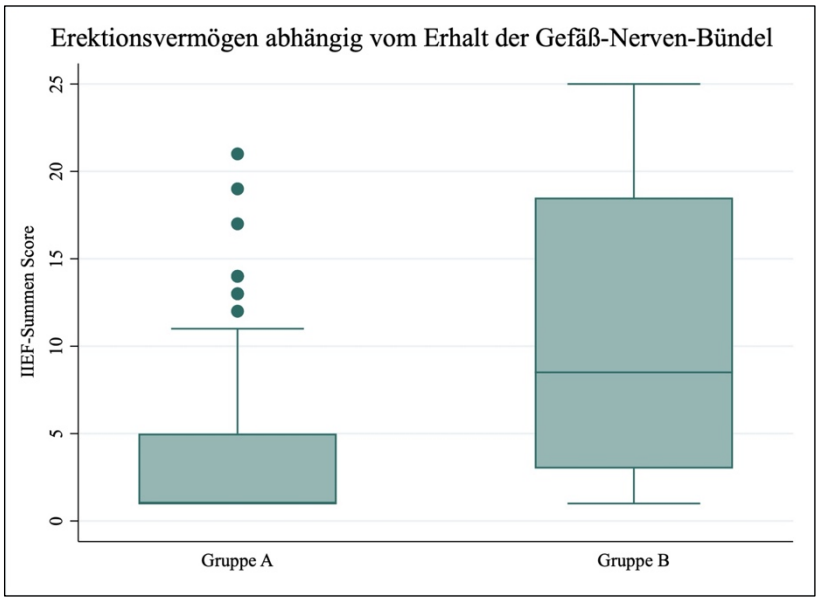


Abbildung 19: zeigt den Zusammenhang des Erektionsvermögens und der Präparationsweise in Bezug auf die Entfernung (Gruppe A) bzw. Erhalt (Gruppe B) der Gefäß-Nerven-Bündel

3.2.4 Zusammenhang zwischen PL-Erhalt und onkologischem Verlauf

Die Nebenhypothese 2: „das operative Erhalten der puboprostatischen Bänder bei radikaler, roboterassistierter Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt“ wurde durch den Vergleich der postoperativen PSA-Werte zwischen den beiden Kohorten 1 (puboprostatisches Ligament entfernt) und 2

(puboprostatisches Ligament enthalten). Für Kohorte 1 konnten 95 Observationen (36,26%) und für die Kohorte 2 167 Observationen (63,74%) festgestellt werden. Das arithmetische Mittel befindet sich beim postoperativen PSA-Wert der Kohorte 1 bei 0,05 ng/ml mit einer Standardabweichung von dieser bei ± 0,1 und einer Spannweite von 0 ng/ml bis 0,7 ng/ml. Im arithmetischen Mittel der Kohorte 2 beträgt der postoperative PSA-Wert 0,13 ng/ml (Standardabweichung = ± 0,69, Spannweite 0 ng/ml bis 7,04 ng/ml) (Darstellung in Abbildung 20).

Der ATT nimmt einen Wert von 0,11 ng/ml in der Kohorte 2 an, bei welchen der Erhalt des puboprostatischen Ligamentes erfolgte. Dieses bedeutet, dass die Kohorte 2 im Schnitt einen höheren postoperativen PSA-Wert, und zwar um + 0,11 ng/ml als dieselbe Kohorte 2, wenn sie die Behandlung (Treatment) nicht erhalten hätte (siehe Anhang Tabelle 2).

Der Standarderror (S.E) für diesen ATT beträgt hier 0,06 ng/ml. Die Streuung ist gering einzuordnen.

Zur qualitativen Bewertung dieser Ergebnisse, erfolgte erneut die Verwendung eines Bootstrap Verfahrens. Das 95%-Konfidenzintervall befindet sich zwischen 0,03 ng/ml und 0,17 ng/ml. Das Bootstrap Verfahren errechnet einen p-Wert von 0,007, welcher einem signifikantem Effekt entspricht ($p < 0,05$).

Das bedeutet, dass bei Patienten, bei denen die puboprostatischen Bänder erhaltend operiert wurden, postoperativ ein signifikant höherer PSA-Wert beobachtet werden konnte.

Der Likelihood-Ratio-Test, der die gemeinsame Signifikanz aller Kontrollvariablen bewertet, liefert einen signifikanten Wert vor und nach dem Matching. Er deutet somit darauf hin, dass das durchgeführte Matching die zuvor festgestellten Unterschiede der Kontrollvariablen unzureichend ausgleichen konnte. Die Ergebnisse aus den signifikanten t-Tests und den hohen prozentualen Bias zeigen, dass ein Teil der unabhängigen Variablen eine unzureichende Balance aufweisen (siehe Anhang Tabelle 5). Gut ausbalanciert sind hierbei die Kontrollvariablen präoperativer PSA ($p = 0,121$; prozentuales Bias = 13,5%) und pT-Stadium nach TNM-Klassifikation ($p = 0,377$; prozentuales Bias = 10,1%).

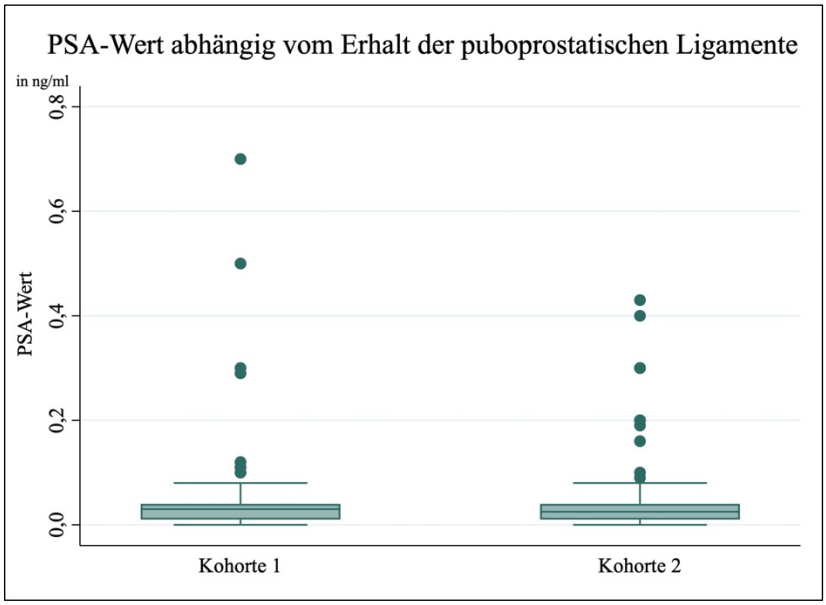


Abbildung 20: zeigt den Zusammenhang zwischen dem postoperativen PSA-Wert und der Entfernung (Kohorte 1) bzw. dem Erhalt (Kohorte 2) der puboprostatischen Ligamente.

3.2.5 Zusammenhang zwischen GNB-Erhalt und onkologischem Verlauf

Für die Prüfung der Nebenhypothese 3 „die Durchführung eines Nerverhalt bei radikaler, roboterassistierter Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt“ werden die postoperativen PSA-Werte der beiden Gruppen A und B (kein Nerverhalt versus Nerverhalt) gegenübergestellt und hinsichtlich ihrer Ausprägungen miteinander verglichen. Hierfür werden 140 Observationen (53,44%) der Gruppe A und 122 Observationen (46,56%) der Gruppe B berücksichtigt. Im arithmetischen Mittel liegt der postoperative PSA-Wert der Gruppe A bei 0,14 ng/ml (Standardabweichung = ± 0,75; Spannweite 0 bis 7,04 ng/ml). Das arithmetische Mittel der Gruppe B beträgt 0,06 ng/ml (Standardabweichung = ± 0,16; Spannweite 0 bis 1,39 ng/ml) (Darstellung in Abbildung 21).

Die ATT – Differenz nimmt einen Wert von 0,017 ng/ml in der Gruppe B an, welche die Behandlung eines GNB-Erhalts empfangen haben. (siehe Tabelle 2 im Anhang) Der Standarderror (S.E) beträgt in diesem Modell 0,19 ng/ml - die Streuung fällt damit ebenfalls tendenziell gering aus.

Zur qualitativen Bewertung dieser Ergebnisse wurde erneut ein Bootstrap Verfahren herangezogen. Das 95%-Konfidenzintervall befindet sich zwischen -0,07 ng/ml und 0,1 ng/ml und unduliert somit um den Wert 0. Der PSA-Wert nimmt in dieser Spanne sowohl negative als auch positive Ausprägungen an, entsprechend ist dieses untersuchte Resultat

wenig verlässlich. Zugleich erreicht der p-Wert ein nicht-signifikanten Ergebnis von 0,684 ($p > 0,05$). Hieraus resultierend lässt sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, welche GNB-erhaltend und GNB-entfernend operiert wurden, in der Erhebung des postoperativen PSA-Wertes zum Befragungszeitpunkt feststellen.

Die Güte des statistischen Modells der Nebenhypothese 3 kann erneut durch den LR-Test bewertet werden: Der Likelihood-Ratio-Test, der die gemeinsame Signifikanz aller Kontrollvariablen bewertet, liefert einen signifikanten Wert vor dem Matching sowie einen nicht-signifikanten Wert nach dem Matching. Er deutet somit darauf hin, dass das durchgeführte Matching die zuvor festgestellten Unterschiede der Kontrollvariablen gut ausgleichen konnte.

Die Analyse der prozentualen Bias und der zugehörigen t-Tests zeigen bis auf eine Ausnahme niedrige prozentualen Bias (< 20%) und nicht- signifikante t-Tests ($p > 0,05$) nach dem Matching, somit sind die Kontrollvariablen im Allgemeinen zufriedenstellend ausbalanciert (siehe Anhang Tabelle 6). Die Vergleichbarkeit der Gruppen, basierend auf dem Propensity Score, wird als positiv bewertet.

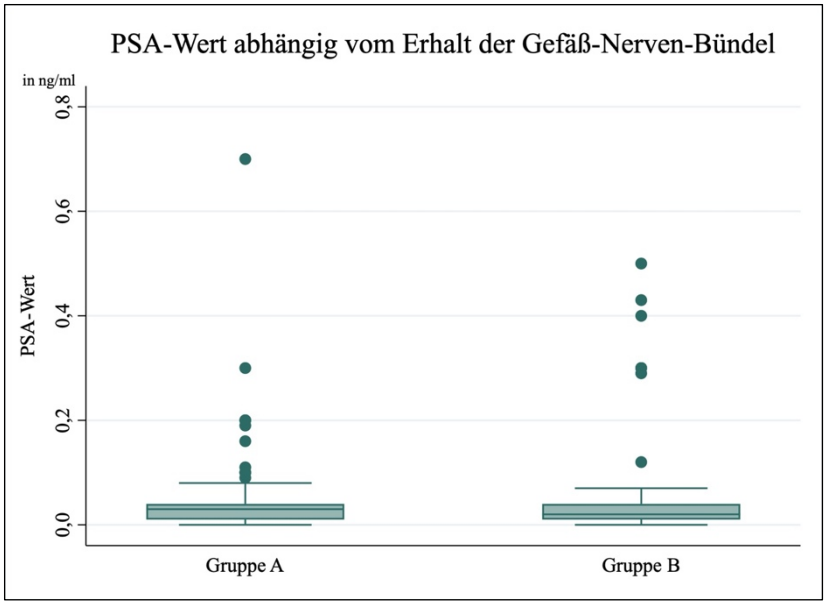


Abbildung 21: zeigt den Zusammenhang zwischen postoperativem PSA-Wert und der Entfernung (Gruppe A) bzw. dem Erhalt (Gruppe B) der Gefäß-Nerven-Bündel.

3.2.6 Bewertung der Zufriedenheit mit der Miktion

Die Bewertung der Zufriedenheit mit dem Wasserlassen zwischen der Kohorte 1 und Kohorte 2 wurde repräsentativ durch Beantwortung der Frage „Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?“ untersucht. Eine Antwort konnte von den Befragten auf einer numerischen Likert-Skala zwischen 0 (ausgezeichnet) bis 6 (sehr schlecht) getroffen werden. 260 Observationen wurden insgesamt festgestellt, davon 95 Observationen für Kohorte 1 und 165 Observationen für Kohorte 2. Die Spannweite der Antworten betrug 0 (sehr zufrieden) bis 4 (überwiegend unzufrieden) in Kohorte 1 und 0 bis 6 in Kohorte 2. Der Median liegt in beiden Kohorten identisch bei 1 (zufrieden). Das Streuungsmaß Varianz ist in Kohorte 2 mit 1,42 Punkten (vgl. dazu: Kohorte 1 = 1,05) stärker ausgeprägt (Darstellung in Abbildung 22). Der p-Wert mit einer Größe von p = 0,46 deutet darauf hin, dass der Unterschied in den beiden Kohorten nicht signifikant ist. Es zeigte sich somit kein signifikanter Unterschied in der Zufriedenheit der Patienten, jenachdem ob diese PL-erhaltend oder PL-entfernend operiert wurden. Der U-Wert (Mann-Whitney-U-Test), mit welchem Aussage über die Effektstärke gewonnen werden kann, beträgt 20377. Dieser kann dazu herangezogen werden, Effektstärken untereinander zu vergleichen. Der Pearsons-Korrelationskoeffizient beträgt -0,06 und zeigt hiermit keine Korrelation des untersuchten Zusammenhanges an.

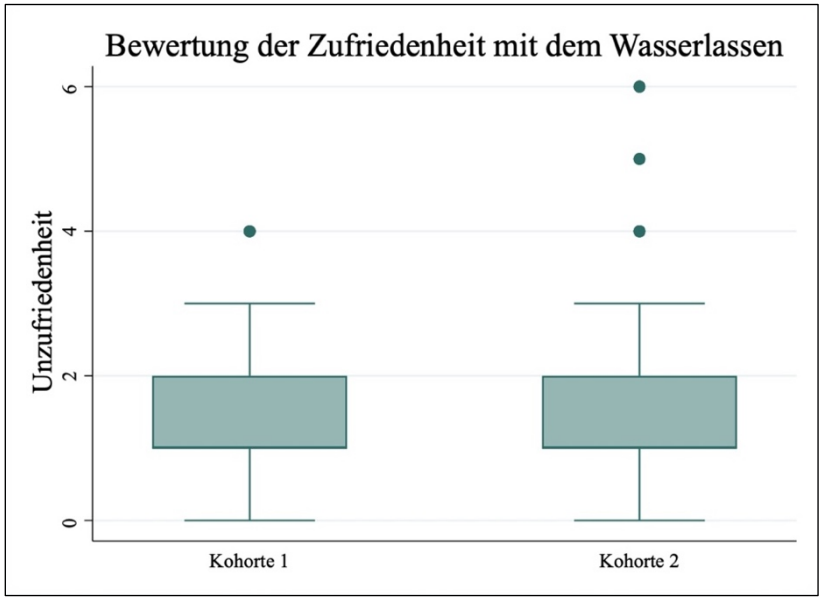


Abbildung 22: zeigt die Bewertung der Zufriedenheit mit dem Wasserlassen nach Entfernung (Kohorte 1) bzw. Erhalt (Kohorte 2) der puboprostatischen Ligamente. Je höher der Zahlenwert auf der Y-Achse, desto unzufriedener.

3.2.2 Zusammenhang zwischen GNB-Erhalt und Harninkontinenz

Für die Prüfung der Nebenhypothese 5 "Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt Harninkontinenz seltener auf, wenn die Gefäß-Nerven-Bündel erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden."

werden die postoperativen ICIQ-Scores der Gruppen A (Kein Erhalt des GNB) und B (Erhalt des GNB) gegenübergestellt. Die Gruppe A umfasst 140 Observationen, die Gruppe B, 122 Observationen. Die Veränderung der Gruppengröße durch das Propensity Score Matching zeigt Tabelle 2 im Anhang.

Der postoperative ICIQ-Summen Score der Gruppe A befindet sich im arithmetischen Mittel bei 4,59 Punkten. Im Vergleich hierzu liegt der postoperative ICIQ-Summen Score der Gruppe B im arithmetischen Mittel bei 4,24 (Darstellung in Abbildung 23). Der average treatment effect on the treated (ATT) beträgt 0,11 und misst somit die Differenz in ICIQ-Summen-Punkten zwischen der Gruppe B und einer mathematisch erstellten Kopie der Gruppe B, welche dieselben Merkmale trägt, jedoch nicht nerverhaltend operiert wurde. Der Standardfehler (Standarderror), 0,82 misst die Streuung von Stichprobenmittelwerten um den wahren Populationswert. Dieser S.E ist als eher gering einzustufen.

Mit dem zur Verifizierung der Qualität des Propensity Scores angewandte Bootstrap Verfahren wurde ein Konfidenzintervall von 95% zwischen -1,42 und 1,63 um den Differenzwert berechnet. Die schmale Spanne des Intervalls lässt auf einen starken Schätzer rückschließen. Betont wird dies mit dem im Bootstrap Verfahren errechneten p-Wert von 0,892. Dieser stuft die ATT-Differenz von 0,11 Punkte als nicht signifikant ($p > 0,05$) ein.

Zusammenfassend konnte somit kein signifikanter Unterschied der postoperativen Harninkontinenz in Abhängigkeit der Gefäß-Nerven-Bündel erhaltenden oder entfernenden Präparation festgestellt werden.

Der Likelihood-Ratio-Test, der die gemeinsame Signifikanz aller Kontrollvariablen bewertet, liefert einen signifikanten p-Wert vor dem Matching sowie einen nicht-signifikanten p-Wert nach dem Matching. Er deutet somit darauf hin, dass das durchgeführte Matching die zuvor festgestellten Unterschiede der Kontrollvariablen gut ausgleichen konnte.

Die niedrigen prozentualen Bias (< 20 %) und die nicht-signifikanten t-Tests ($p > 0,05$) nach dem Matching zeigen, dass alle Kontrollvariablen eine gute Balance aufweisen als Hinweis

dafür, dass das Propensity Score Matching die Unterschiede zwischen den Gruppen A und B ideal ausgleicht (siehe Anhang Tabelle 7).

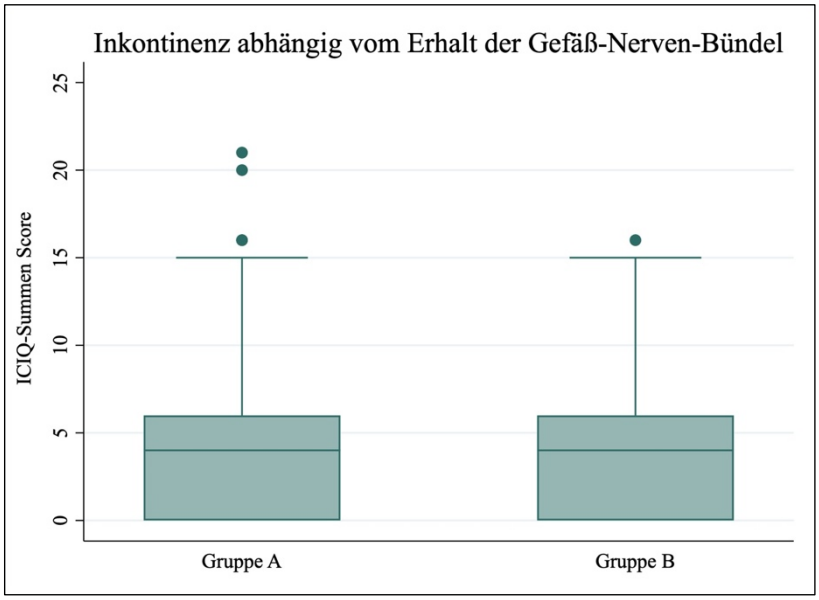


Abbildung 23: zeigt die postoperative Inkontinenz in Abhängigkeit der Entfernung (Gruppe A) bzw. Erhalt (Gruppe B) der Gefäß-Nerven-Bündel.

3.2.7 Charakterisierung der postoperativen Inkontinenz

262 Befragte befüllten die Antwort des Fragebogens hinsichtlich des situativen Auftretens von Urinverlust. Die meistgetätigte Antwort und somit das häufigste situative Auftreten eines Urinverlustes gaben die Patienten nach körperlicher Anstrengung / Sport an (28,45 % in Kohorte 1; 29,00 % in Kohorte 2). Daraufhin folgt in der Häufigkeit absteigend die Angabe des Urinverlustes beim Husten, Niesen, Laufen. (17,24 % in Kohorte 1; 22,51% in Kohorte 2). Weiterhin gaben an dritter Stelle beide Kohorten die Auswahl „ohne erkennbaren Grund“ an (7,76% in Kohorte 1; 8,23% in Kohorte 2).

Die Aufteilung der weiteren Häufigkeiten zwischen den Antworten „ohne erkennbaren Grund“, „bevor erreichen der Toilette“, „nach dem Wasserlassen“, „im Schlaf“ und „ständig“ ist aus den untenstehenden Abbildungen, Abbildung 24 (Kohorte 1) und 25 (Kohorte 2) zu entnehmen.

31,03% Patienten der Kohorte 1 und 22,94% der Kohorte 2 hatten zu keiner Zeit einen Urinverlust.

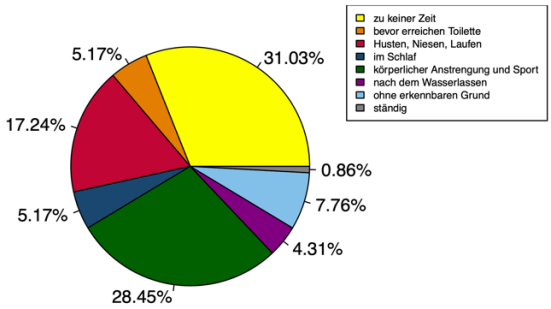


Abbildung 24: Verteilung der situativen Inkontinenz in das jeweilige Umfeld der ***Kohorte 1.***

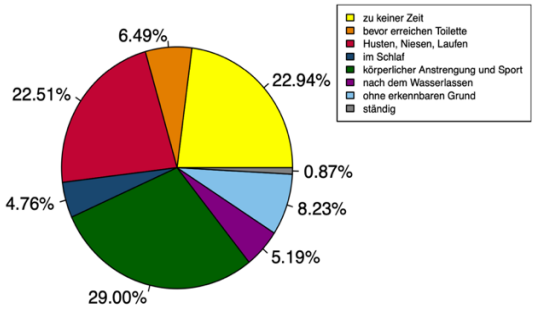


Abbildung 25: Verteilung der situativen Inkontinenz in das jeweilige Umfeld der ***Kohorte 2****.*

3.2.8 Verwendung von Vorlagen

Für die Verwendung des Vorlagengebrauches wurden Daten 92 Befragter der Kohorte 1 und 161 Personendaten der Kohorte 2 herangezogen. Die Kohorte 1 umfasst Patienten, die keine oder bis zu 3-4 Vorlagen verwendet haben (Standardabweichung = ± 0,82 Vorlagen). Die Kohorte 2 umfasst eine Spannweite von keinen verwendeten Vorlagen bis zu 9 verwendeten Vorlagen (Varianz = ± 1,2 Vorlagen). Im arithmetischen Mittel verwendeten Patienten der Kohorte 1, 0,46 Vorlagen und Patienten der Kohorte 2, 0,58 Vorlagen pro Tag. Der Pearsons-Korrelationskoeffizient beträgt -0,03 und zeigt hiermit keine Korrelation des untersuchten Zusammenhanges von Vorlagengebrauch und Kohortenzugehörigkeit an.

4. Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Effekte des puboprostatischen Banderhalt auf die Harninkontinenz

Die postoperative Harnkontinenz bzw. Harninkontinenz, gemessen mittels postoperativem ICIQ-Score beträgt im arithmetischen Mittel beider Gruppen 4,43 Punkte (4,32 in Kohorte 1; 4,49 in Kohorte 2) von insgesamt maximal 21 Punkten. Als postoperative Komplikation der Prostatektomie resultiert somit im arithmetischen Mittel eine leichte Harninkontinenz in beiden Kohorten, gemessen anhand der Unterteilung in ICIQ-Score-Punkte. Wird das Auftreten der Harninkontinenz ab einem ICIQ-Punktewert von ≥ 1 definiert, ist postoperativ eine Harninkontinenz-Symptomatik bei 69,73 % der Patienten festzustellen. 182 Patienten würden dieser Definition (ICIQ-Summe postoperativ ≥ 1) nach als inkontinent gelten.

In der Berechnung des arithmetischen Mittels des präoperativen ICIQ-Scores ergibt sich ein Wert von 1,34 Punkten. Übertragen auf die Schweregrad-Einteilung des ICIQ-Fragebogens zeigt dies bereits präoperativ das Vorliegen einer leichten Harninkontinenz (≥ 1 bis 5). Daraus errechnet sich eine präoperative Inkontinenzrate von 24,14 % (63 von 261 Patienten).

Dies suggeriert zunächst, dass die durchschnittliche Ausprägung und Schwere der Harninkontinenz in der prä- und postoperativen Gegenüberstellung gleichbleibt, betrachtet man allein die ordinalskalierte Schweregradeinteilung in Worten als „leichte Harninkontinenz“ (für ≥ 1 bis 5). Beachtet man präziser die einzelnen Punktewerte in Zahlenwerte ausgedrückt, erkennt man, dass diese sich an der Grenze zwischen Minimum und Maximum des Schweregrades „leichte Harninkontinenz“ bewegen. Hierdurch lässt sich veranschaulichen, dass allein bereits die detaillierte Erfassung der Daten und daraufhin folgend die statistische Datenauswertung, unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten zulässt.

Der average treatment effect on the treated (ATT) zeigt zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 einen Wert von -0,8 Punkten. Dies ist der durchschnittlich Wert, den die Behandlung „Erhalt der puboprostatischen Ligamente“ beeinflusst. Vereinfacht bedeutet dies, dass die Kohorte 2 einen postoperativen ICIQ-Scores um 0,8 Punkte weniger und somit um diesen Wert besseren Inkontinenz-Score erhalten würde, wäre sie nicht mit dem Erhalt der puboprostatischen Ligamente operiert worden. Der Standarderror misst eine Streuung von 1,46 der Stichprobenmittelwerte. Für das Bootstrap Resampling Verfahren wurde ein Konfidenzintervall von 95 % zwischen den Werten -7,54 und 6,64 um die ATT, also den Differenzwert von -0,8 festgelegt. Dieses entspricht einer breiteren Spanne und lässt auf eine geringe Ausdruckskraft der Effektstärke (ATT) rückschließen, ebenso hierfür spricht der nicht-signifikante p-Wert des Bootstrap Verfahren von 0,9.

Zusätzlich beantwortet Kohorte 1 die Frage 4 des ICIQ-Scores nach “Wann kommt es zum Urinverlust?” mit 31,03% zu „keiner Zeit“ und Kohorte 2 mit 22,94 % „zu keiner Zeit“. Dies macht eine Differenz zwischen beiden Kohorten von mindestens 8 %, erneut zugunsten der Kohorte 1 aus, berücksichtigt man diese Aussage allein für die Unterscheidung von postoperativ aufgetretener Harnkontinenz. 8 % aller getätigten Antworten ist dabei kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,158). Die Art der Fragestellung bei Mehrfachauswahl-Antworten kann die Antwortauswahl der Patienten beeinflussen. Treffen die anderen Antwortmöglichkeiten nicht zu, könnte die Option „zu keiner Zeit“ nach dem Ausschlussprinzip gewählt werden, weil die Urinverlustsituation nicht durch die

verfügbaren Antworten abgedeckt wird. Dies kann vor allem bei einer geringen Urinmenge trotz hoher Frequenz der Fall sein.

Grund für die nicht-signifikanten Studienergebnisse kann die große Streuung der postoperativen Kontinenz der operierten Patienten und damit die große Streuung der ICIQ-Summen-Scores sein. Denn diese nimmt zwischen diesen beiden Befragungszeiten (präoperativ versus postoperativ) in ihrer Ausprägung (Punktewerte) zu und zeigt im arithmetischen Mittel eine Zunahme um 3,09 Punkte. Geringfügige Differenzen können hierdurch verdeckt werden. Weiterhin sind die geringe Stichprobengröße, Messfehler wie Beobachtungsfehler oder Modellfehler oder eine hohe Heterogenität der Population als Ursache der großen Streuung möglich. Das Vorkommen einzelner dieser Faktoren oder deren Kombination können die Aussagekraft und Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken.

Zusammenfassend lässt sich demnach kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten 1 und 2 feststellen, was folglich keinen signifikanten Unterschied in der postoperativen Harnkontinenz bei dem Erhalt der puboprostatischen Ligamente andeuten kann. Die Nullhypothese der Haupthypothese (H) „Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt Harninkontinenz seltener auf, wenn die puboprostatischen Bänder erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden.“ konnte aufgrund mangelnder Signifikanz nicht falsifiziert werden. Die Alternativhypothese kann dementsprechend nicht angenommen werden.

Die Durchführung des Studiendesigns ist vergleichbar mit dem Studiendesign durch Poore et al., bei welchem durch Fragebögen als auch durch Bestimmung des Vorlagengebrauchs, die postoperative Inkontinenz ausgewertet wurde. Im Vergleich dazu handelt es sich jedoch in der von uns durchgeführten Studie, um eine retrospektive Studie und nicht um eine prospektive Kohortenstudie. Nachteil hierdurch ist, dass die Dauer der Wiedererlangung bis zur Kontinenz nicht erfasst wird, da alle Patienten zum selben Zeitpunkt gefragt werden und in der Auswertung der Kontaktzeitpunkt nach OP als kontrollierende Variable fixiert wird. Die Studienergebnisse der Poore et al. - Studie decken sich bezogen auf die Betrachtung der Langzeitkontinenz (Erfassung 1 Jahr postoperativ) mit den Studienergebnissen dieser Studie und verzeichnen keinen Unterschied in den Häufigkeiten der Kontinenz zwischen den beiden Betrachtungskohorten. Eine Aussage über die signifikant schnellere Herstellung der Kurzzeitkontinenz (4-8 Wochen), wie sie in der Poore et al. Studie festgestellt wurde, kann aus der von mir durchgeführten Studie nicht abgeleitet werden [43].

In der Studie „die modifizierte apikale Dissektion durch Erhalt der puboprostatischen Bänder in der roboter-assistierten Prostatektomie kann die Kontinenz verbessern“ wurden Daten über mögliche Differenzen in der Katheterisierungszeit als auch über den frühen Verlauf der Kontinenz nicht erfasst.

Welche Rückschlüsse können über die postoperative Inkontinenz anhand des Vorlagengebrauches getroffen werden?

Um die Häufigkeit der Verwendung von Vorlagen zu ermitteln, erfolgte die separate Auswertung der Frage „Wann kommt es zum Urinverlust?“. Diese fließt nicht in die Summenberechnung des ICIQ-Score ein. Die Ergebnisse dieser Befragung zeigten, dass Kohorte 1 durchschnittlich 0,46 Vorlagen pro Tag benötigte (Varianz ± 0,67 Vorlagen, Mindestwert 0 und Höchstwert 3-4 Vorlagen), während Kohorte 2 durchschnittlich 0,58 Vorlagen pro Tag benötigte (Varianz ± 1,44 Vorlagen, Mindestwert 0 und Höchstwert 9 Vorlagen). Ergänzend lässt sich errechnen, dass der Vorlagengebrauch bei Patienten mit Harninkontinenz nach roboterassistierter, radikaler Prostatektomie in dieser Studie keinen statistischen Zusammenhang mit der Kohorten Zugehörigkeit hat (Pearson-Korrelationskoeffizient = -0,03). Rückschlüsse auf die Intensität und Häufigkeit von Harninkontinenz auf die jeweiligen Kohorten sind hieraus nicht zulässig, da die verwendete Methodik nur Unterschiede identifizieren kann. Die Erkenntnisse des Vorlagengebrauches, decken sich allerdings mit den Erkenntnissen der ICIQ-Score Auswertung durch das Propensity-Score Matching, welches ebenfalls keinen statistischen Unterschied zwischen beiden untersuchten Kohorten errechnet. Verglichen dazu zeigte Patel et al. in seiner prospektiven Forschungsarbeit in der Auswertung des Vorlagengebrauches bei Präparation des dorsal venösen Komplex, seine Legierung und eine modifizierte Positionierung der periurethralen Naht, einen signifikanten Unterschied des Gebrauches nach 3 Monaten. Nach 6 Monaten zeigten sich die Gruppenunterschiede im weiteren Verlauf nicht mehr signifikant.[41]

Betrachtet man die Varianz der Auswertung des Vorlagengebrauches, nimmt diese in der Kohorte 2 einen höheren Wert an als in der Kohorte 1, was auf eine größere Streuung der Daten hinweist. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Kohorte 2 eine größere Spannweite des Vorlagengebrauches umfasst und mehr Patienten in die Betrachtung miteinschließt als die Kohorte 1 (161 Observationen in K2 versus 92 Observationen in K1).

Die geringe Korrelation zwischen dem Vorlagengebrauch und der Kohortenzugehörigkeit könnte jedoch auch andere Faktoren widerspiegeln, die die Inkontinenz beeinflussen, wie zum Beispiel die Anwendung von physiotherapeutischer Beübung oder anderen Kontinenz fördernden Hilfesystemen oder das Auftreten von inkontinenzverstärkenden Komorbiditäten.

Ferner in der Heranziehung des Vorlagengebrauches zur Auswertung von Häufigkeiten bei Harninkontinenz, besteht eine mangelnde Objektivierbarkeit der Ergebnisse. Vorlagen unterliegen einem individuellen Anwendungsbedarf, der sich an täglichen Aktivitäten, unterschiedlicher Trinkmenge, psychologisch und sozialen Auswirkungen der Vorlagenverwendung sowie individuellen Wechselpräferenzen (z.B.: Hygienebedarf) orientiert. Darüber hinaus sind Vorlagen in unterschiedlichen Stärken und Größen verfügbar, zwischen denen in der Antwortauswahl nicht differenziert wird. Trotz dessen kommt die Anwendung von Vorlagen auch in weiteren Studien, die das Outcome von Kontinenz nach Prostatektomien mit Umstellung der Präparationstechnik untersuchen, häufig zum Einsatz [5, 41, 43, 49, 60, 62]. Möglicherweise ist dies vor allem deswegen der Fall, da Vorlagengebrauch ein Messinstrument ist, welches von Patienten ubiquitär bei Harninkontinenz verwendet wird. In der Datenerhebung ist keine erneute Untersuchung oder eine ausführliche Befragung mit standardisierten Fragebögen erforderlich, um eine simple Quantifizierung zu ermöglichen.

Welche Rückschlüsse können über die Lebenszufriedenheit in Bezug auf das postoperative Wasserlassen gewonnen werden?

Für die Bewertung der Lebenszufriedenheit konnten insgesamt 260 Observationen (95 Observationen in Kohorte 1, 165 Observationen in Kohorte 2) herangezogen werden.

In der Berechnung des Median ergibt sich in beiden Kohorten eine identische Bewertung mit dem Wert 1 von 6 auf der numerischen Likert-Skala und damit der Antwort „zufrieden“.

Der p-Wert von 0,46 deutet darauf hin, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten besteht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,06 zeigt, dass keine Korrelation zwischen der Kohortenzugehörigkeit und der Zufriedenheit vorliegt. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass tatsächlich kein Unterschied in der Zufriedenheit zwischen den beiden Kohorten existiert und die Zufriedenheit beim Wasserlassen nicht durch den Umfang des Präparationsausmaßes, ob PL-erhaltend oder PL-resezierend, beeinflusst wird.

Die Bewertung der Zufriedenheit mit dem Wasserlassen unterliegt ebenfalls einer breiten Streuung und damit denselben zuvor erörterten Störfaktoren. Die Varianz beträgt in Kohorte 2, 1,42 Punkte, diese ist damit stärker ausgeprägt als die Varianz der Kohorte 1, welche 1,05 Punkte beträgt.

Es wurde die Nebenhypothese 4 (N4) „Patienten, bei denen im Rahmen einer radikalen, roboterassistierten Prostatektomie der Erhalt der puboprostatischen Bänder erfolgte, bewerten die eigene Lebenszufriedenheit höher als diejenigen, bei denen die puboprostatischen Bänder nicht erhalten wurden, da diese weniger häufig unter Inkontinenz leiden“ formuliert, bei welcher es abschließend weder gilt, die Nullhypothese zu widerlegen als die Alternativhypothese statt ihrer anzunehmen als Konsequenz der nicht-signifikanten Ergebnisse.

Da kein signifikanter Unterschied in der Inkontinenzausprägung zwischen den Kohorten festgestellt wurde, ist es naheliegend, dass auch im Zufriedenheitsausmaß der beiden Kohorten keine Unterscheidung erkennbar ist. Inkontinenzbeschwerden beeinflussen teilweise die Beschwerdesymptomatik des Wasserlassens. Hierbei ist zu verdeutlichen, dass die Symptome des Wasserlassens jedoch nicht allein durch Symptome der Inkontinenz zu repräsentieren sind, sondern auch durch andere Beschwerden des Wasserlassen wie eine Restharnsymptomatik nicht unberücksichtigt bleiben sollten.

Die Bewertung der Zufriedenheit mit der Inkontinenzsymptomatik erfolgt eingegliedert in den ICIQ-Score. In der näheren Betrachtung der Antworten, zeigt sich die Schwäche des ICIQ-Scores in der Vergleichbarkeit von Inkontinenzbeschwerden: Die Zufriedenheit mit den Inkontinenzbeschwerden unterliegt einer großen Subjektivität. Exemplarisch hierfür sei ein Patient (Patient 1), der mehrmals täglich von Inkontinenz mit einer geringen Urinmenge betroffen ist. Er bewertete die Beeinträchtigung seines Lebens durch den Urinverlust mit 10, „stark“. Ein anderer Patient (Patient 2), welcher dieselben Angaben über die Menge und die Häufigkeit tätigte, mit 0, „gar keine Beeinträchtigung“. In der Summe beträgt bei gleicher Harninkontinenzausprägung (mehrmals täglich und eine geringe Menge) bei Patient 1 der ICIQ-Score 16 Punkte, also nach Schweregradeinteilung das Vorliegen einer starken Inkontinenz. Patient 2 („gar keine Beeinträchtigung“) erreicht verglichen dazu bei gleicher Harninkontinenzmenge und -häufigkeit 6 Punkte. Übertragen in die Einteilung des ICIQ-Scores leidet Patient 2 somit an einer leichten Harninkontinenz.
Das verdeutlicht, dass der ICIQ-Score einen großen Einfluss durch die Bewertung der Lebensqualität erfährt und veranschaulicht diesen am aufgeführten Beispiel. Dieser kann

fast bis zu 50% des Score Ergebnisses ausmachen, da die Frage 5 eine Punktevergabe von 1-10 der 22 Punkte beeinflusst. Konsequenzen (z.B.: Therapieoptionen), die sich aus der Erhebung dieses Scores ergeben, stützen sich somit auf einen großen subjektiven Definitionsbereich, welcher nicht unbeachtet bleiben sollte.

In welchen Situationen kommt es zu einer Harninkontinenzsymptomatik?

Die Betrachtung der Frage 3 des ICIQ-Scores gibt Aufschluss darüber, in welchen Situationen die Befragten am meisten mit einer Harninkontinenz konfrontiert werden. Am häufigsten sind in beiden Kohorten die Antwort „bei der körperlichen Anstrengung und im Sport“ (Kohorte 1: 28,45%, Kohorte 2: 29,00%) zu finden. Nachdem 31,03% der Kohorte 1 und 22,94% der Kohorte 2, keinen Urinverlust bemerken, schließt sich daran die Antwort beim „Husten, Niesen, Laufen“ an (Kohorte 1: 17,24%, Kohorte 2: 22,51%).

Hinterfragt man das gemeinsame Merkmal aller Ereignisse, die zu einem situativen Urinverlust führen, zeigen sich vor allem diese Situationen gehäuft, in welchen eine erhöhte körperliche Aktivität erreicht wird. Diese Situationen beeinflussen eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks, welcher in enger Assoziation mit Harnkontinenz beobachtet wird [22]. Dieser erhöhte intraabdominelle Druck wirkt sich auf die Harnblase aus, welche bei postoperativ geschädigtem Harnröhrensphinkter und instabiler Beckenbodenmuskulatur, dem auf sie wirkenden Druck nicht standhalten kann. Eine unwillkürliche Urinentleerung folgt. Diese Form der Inkontinenz wird als Belastungsinkontinenz verstanden und deckt sich mit den Beobachtungen durch Rudy et al. welche Belastungsinkontinenz als häufigste Form, die im Kontext zu postoperativer Harninkontinenz steht, benennt.[51] Verglichen hierzu sind andere Inkontinenzformen wie beispielswiese die Dranginkontinenz weniger häufig. Typischerweise wird hier die Situation des unwillkürlichen Urinverlustes „vor dem Erreichen der Toilette“ bei Auftreten von Harndrang repräsentiert. In der Patientenbefragung wurde diese Antwortoption mit 5,17% (Kohorte 1) bzw. 6,49% (Kohorte 2) weniger häufig gewählt. Da sich eine situative Inkontinenz also am häufigsten in der durchgeführten Studie bei der sportlichen Aktivität und beim Husten / Niesen, also bei der regulären und vor allem aktiven Alltagsbewältigung äußert, kann dies eine körperliche Schonungshaltung und eine Distanz zur gesellschaftlichen Teilhabe verursachen, von welcher Inkontinenzpatienten grundsätzlich häufig betroffen sind [10].

4.1.2 Effekte des GNB-Erhalt auf die Inkontinenz

Durch das Zusammenführen von Präparationsausmaß aus Erhalt des Gefäß-Nerven-Bündel beziehungsweise Entfernung des Gefäß-Nerven-Bündel und des postoperativen ICIQ-Summen Scores, wurde sich der Nebenhypothese 5 „Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt Harninkontinenz seltener auf, wenn die Gefäß-Nerven-Bündel erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden“ genähert. Hierbei nimmt der postoperativen ICIQ-Summen Scores der Gruppe A (Entfernung der GNB) im arithmetischen Mittel 4,59 Punkte (entspricht leichter Inkontinenz) an sowie der postoperative ICIQ-Summen Score der Gruppe B (Erhalt der GNB) im arithmetischen Mittel, 4,24 Punkte (entspricht leichter Inkontinenz). Nach Durchführung des Propensity Score Matching ergibt sich ein average treatment effect on the treated von 0,11 Punkten. Unter Berücksichtigung des Standarderror von 0,82 Punkte zeigt sich dieser mit einer geringen Streuung. Der ATT ist gemäß Bootstrap-Verfahren mit einem p-Wert von 0,892 nicht signifikant ($p > 0,05$). Die unabhängige Variable „Erhalt des GNB“ oder „Entfernung des GNB“ steht somit in einem nicht signifikanten Zusammenhang zur abhängigen Variable: des ICIQ-Summen Score. Infolgedessen ist die Nullhypothese der Nebenhypothese 5 zu widerlegen, die Alternativhypothese ist aufgrund mangelnder Signifikanz nicht anzunehmen.

Der Zusammenhang zwischen dem Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel und der postoperativen Inkontinenz wurde nach einer im Median vergangenen Kontaktzeit von 36,22 Monaten analysiert, wobei sich kein signifikanter Unterschied zeigte. In Übereinstimmung mit einer Metaanalyse von 27 Studien konnte auch hier nach 12 Monaten keine Unterschiede in der Inkontinenzhäufigkeit mehr festgestellt werden [47].

Grundlage hierfür kann eine nicht bestehende Kausalität zwischen dem Erhalt bzw. der Entfernung des Gefäß-Nerven-Bündel und der postoperativen Langzeitkontinenz sein.

Die Gleichheit beider Präparationsweisen auf die postoperative Inkontinenz (nach 12 Monaten) wäre abschließend durch eine Prüfung mit Hilfe einer Methodik, die zum Nachweis von Gleichheit geeignet ist, nachzuweisen, da durch das Propensity Score Matching nur Unterschiede zwischen zwei Betrachtungsgruppen dargestellt werden können.

4.1.3 Effekte der GNB-Erhaltung auf die erektile Funktion

Die Beurteilung des Ausmaßes der erektilen Dysfunktion durch die radikale Prostatektomie und Beeinflussung des Ausmaßes durch die zwei unterschiedlichen Präparationsweisen, Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel oder kein Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel, stellt das sekundäre Betrachtungsziel dieser wissenschaftlichen Arbeit dar. Hierzu wurde sich der Nebenhypothese 1: „Nach einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie tritt eine erektile Dysfunktion seltener auf, wenn die Gefäß-Nerven-Bündel erhalten bleiben, im Vergleich zu Fällen, in denen sie entfernt wurden.“, mittels Auswertung der Antworten des prä- und postoperativen IIEF-Fragebogen genähert.

Die Summe aller IIEF-Fragebogenpunkte ergibt in der präoperativen Betrachtung beider Gruppen A und B im arithmetischen Mittel 16,47 Punkte (milde-moderate ED), in der postoperativen Betrachtung 6,76 Punkte (schwere ED). Beachtet man die Differenzierung in die zwei Präparationsgruppen, zeigt sich in der Gruppe A (kein Erhalt der GNB) ein postoperativer IIEF-Summen Score von 3,19 Punkten (schwere ED) und in Gruppe B (Erhalt der GNB) im arithmetischen Mittel von 10,54 Punkten (moderate ED).

Der sich hieraus ergebene ATT beträgt + 6,56 Score-Punkte und bedeutet ein somit um diesen Punktwert höheres Score Ergebnis für Gruppe B, verglichen mit denselben Gruppenmerkmalen und somit denselben konfundierenden Variablen der Gruppe B, wenn diese kein Treatment bzw. kein Erhalt der GNB erhalten hätte. Anhand der Berechnung des Standarderrors von 1,15 und des Bootstraps mit einem p-Wert von <0,0001, kann diese Differenz als signifikant bei einer geringen Streuung beurteilt werden.

Die unabhängige Variable mit ihrer Merkmalsausprägung Erhalt des GNB „durchgeführt“ oder „nicht durchgeführt“, scheint somit direkten Einfluss auf die Veränderung des postoperativen IIEF-Summen Scores zu haben. Somit kann die Alternativhypothese der Nebenhypothese 1 angenommen werden und die ihr zugrundeliegende Nullhypothese verworfen.

Der höhere postoperative IIEF-Summen Score der Gruppe B verglichen zur Gruppe A kann darauf hindeuten, dass es tatsächlich weniger stark zur Ausprägung der erektilen Dysfunktion in der Gruppe, bei welcher die GNB erhalten wurden, gekommen ist. Übersetzt in eine mögliche Klassifizierung bedeutet dies, dass Patienten der Gruppe A im arithmetischen Mittel postoperativ unter einer schwere erektile Dysfunktion (≤ 8 Punkte) leiden. In Gruppe B hingegen besteht postoperativ im arithmetischen Mittel eine moderate ED (9-11 Punkte). Diese Abweichung ist möglicherweise auf das sich unterscheidende

Präparationsausmaß zurückzuführen und kann den Schluss nahelegen, dass eine Gefäß-Nerven-Büdel erhaltende Tumorchirurgie, dass Outcome von erektilen Funktionsstörungen modulieren kann bzw. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer erektiler Dysfunktionen senkt. Diese Vermutung kann durch den statistisch signifikanten ATT mit einer Differenz von + 6,56 Score-Punkten gestützt werden. In dieser Studie erlangten Patienten, welche GNB erhaltend operiert wurden, eine signifikant bessere Erektionsfunktion, die anschaulich die Symptomatik in mindestens einen nächstniedrigen (bessere) ED-Schweregrad verbessert.

Die statistische Signifikanz kann durch die folgende Faktoren beeinflusst werden: Das Signifikanzniveau, welches für die Verwendung der statistischen Tests gewählt wurde, kann zu hoch gefasst worden sein. Dieses ist jedoch in der vorliegenden Studie für 0,05 gewählt worden, ein in der wissenschaftlichen Praxis übliches Niveau. Weiterhin ist die Signifikanz der Studienergebnisse der Nebenhypothese 1 $p < 0{,}0001$ und damit auch bei einem noch niedriger gefassten Signifikanzniveau, signifikant.

Gründe für falsch-signifikante Ergebnisse können der Stichprobenauswahl, der Stichprobengröße, der Methodenauswahl innerhalb der Datenerhebung und Datenanalyse als auch der Operationalisierung von Konstrukten oder dem Antwortverhalten zugrunde liegen. Detailliertes hierzu wird unter Punkt 4.1.4 dargestellt.

Die Reproduktion der Studienergebnisse mit ähnlichen Ergebnissen und die Bedeutung der GNB erhaltenden Tumorchirurgie zur Wahrung der erektile Funktionen kann durch weitere Publikationen wie von Dubbelman et al. und Kundu et al. verifiziert werden. Eine Schweregradeinteilung mittels IIEF-Score wie sie in der von mir vorgelegten Studie erfolgt ist, konnte aufgrund der Verwendung von nicht-validierten Fragebögen sowie prospektiven Interviews als Messinstrument der erektilen Funktion in den Studien durch Dubbelman und Kundu et. al nicht stattfinden.[14, 31]

Dubbelman et al. erwähnen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit die Beobachtung, höhere Potenzraten in nicht-validierten Fragebögen und Interviews gegenüber validierten Fragebögen, wie beispielsweise der IIEF, festgestellt zu haben. So wird eine postoperative Potenzrate von 31-86% registriert.[14] In der Verwendung von IIEF-Scores zeigte sich in meiner Studie eine postoperative Potenzrate von 5,67 %. Hierfür wird eine Potenz bei einem IIEF-Summen Score von ≥ 22 Punkten definiert, sodass 14 Patienten registriert wurden, für die dies zutrifft. Die Differenzierung in die Gruppenzugehörigkeit betrachtend, lässt sich eine postoperative Potenzrate von 0 % in der Gruppe A sowie 5,67 % in der Gruppe B

feststellen. Das Auftreten von erektiler Funktion wird häufiger beobachtet, wenn die Behandlung, in diesem Fall also die Prostatektomie, durch denselben Operateur und die Durchführung in einem single-center (= an einem alleinigen Behandlungsort) stattfindet [38]. Eine eben solche single-center Situation ist in meiner Studie gegeben, auch wenn die Prostatektomie durch drei verschiedene Operateure durchführt wurde.

In der präoperativen Betrachtung zeigt sich jedoch bereits eine eingeschränkte Ausgangspotenzrate von 36,36 %. Die präoperativen IIEF-Summen Scores zeigten überwiegend eine verminderte erektile Funktion. Nur 92 der 253 befragten Patienten erreichten ein präoperatives Score Ergebnis von ≥ 22 Punkten und somit der Klassifizierung nach keine erektile Dysfunktion. Bei der Bewertung der postoperativen erektilen Dysfunktion ist daher die Berücksichtigung der präoperativen Situation erforderlich. Zur präziseren Quantifizierung des Ausmaßes von postoperativer Erektion ist möglicherweise eine Selektierung vorzunehmen und es sollten nur Patienten ohne präoperativ vorhandener ED in die Studie inkludiert werden. Fraglich ist an dieser Stelle jedoch, welche Sexualfunktion der Norm und damit dem Vergleichswert entspricht. Die nicht standardisierte Definition von Potenz stellt hierbei eine Herausforderung dar. [18, 52]. Obwohl es kein ubiquitär verwendetes und standardisiertes Messinstrument gibt, welches valide und objektiv die erektile Funktion vor einer radikalen Prostatektomie abbildet, wird der IIEF-Score nach Operation als ein validiertes Instrument zur Messung erektiler Dysfunktion und deren Schweregradeinteilung verstanden [38]. Der IIEF-Score soll gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen als validiertes Instrument zur Erfassung von erektiler Dysfunktion in der medizinischen Praxis in Deutschland herangezogen werden [44]. Dabei können regelmäßig erhobene Scorings wie der IIEF-Score dazu beitragen, die Veränderung der postoperativen erektilen Funktion frühzeitig zu erfassen und so gegebenenfalls mehr Erkenntnisse über die Dauer transienter Sexualstörungen zu erlangen um ggf. den Zugang zu Therapiemöglichkeiten frühzeitig herzustellen und deren Einfluss auf die ED zu kontrollieren [24, 34]. Hierbei stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung, bei denen eine individuelle Therapie vor allem nach Patientenalter und Vorerkrankungen variiert. Ein Ausblick über Therapiemöglichkeiten der erektilen Dysfunktion bietet Punkt 4.4.2.

Ein weiterer stark beeinflussender Faktor der erektilen Funktion ist das Alter, welche sich als mediierende Variable verhält und daher ebenfalls durch die Anwendung der multivariaten Analyse kontrolliert wurde. Das Alter ist sowohl beim Prostatakarzinom als auch bei der Inzidenz von erektiler Dysfunktion einer der größten Risikofaktoren [24, 34].

4.1.4 Effekte unterschiedlicher Präparation auf das onkologische Outcome

Für die Beurteilung des onkologischen Outcomes im Zusammenhang zur Umstellung beziehungsweise Ausweitung des Präparationsumfangs erfolgt die Formulierung der Nebenhypothese 2 „Das operative Erhalten der puboprostatischen Bänder bei radikaler, roboterasssistierter Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt“ sowie der Nebenhypothese 3 „Der Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel bei radikalen, roboterassistierten Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt“ und die Näherung dieser Hypothese mittels Bestimmung des postoperativen PSA-Wertes. Dieser nimmt postoperativ nach Entfernung des Tumors in R0-Situation, Werte von < 0,2 ng/ml an [24]. Die postoperative PSA-Verlaufskontrolle ist nach radikaler Prostatektomie ein wichtiger Indikator für das Fortschreiten eines möglichen Tumorrezidiv oder das Vorhandensein einer Metastase. Er kann jedoch nicht zwischen einer lokalen Rezidivbildung und einer Metastasierung unterscheiden. [24]

Zur Vereinfachung wird im Folgenden von einem Tumorrezidiv gesprochen, welches sowohl die lokale Rezidiventstehung als auch eine Metastasenentstehung umfasst. Ein Anstieg des PSA-Wertes, entweder durch eine längere Verdopplungszeit oder durch seinen absoluten Anstieg, wird als Hinweis auf das Fortschreiten eines Prostatakarzinoms angesehen [24].

Im arithmetischen Mittel befindet sich der postoperative PSA-Wert der Kohorte 1 bei 0,05 ng/ml (Standardabweichung von ± 0,1; Minimum von 0 ng/ml bis Maximum von 0,7 ng/ml). Dem gegenüber steht die Kohorte 2 mit einem arithmetischen PSA-Mittelwert von 0,13 ng/ml (Standardabweichung von = ± 0,69 ng/ml; Minimum 0 ng/ml bis Maximum von 7,04 ng/ml). Im arithmetischen Mittel orientieren sich somit beide Kohorten unter dem Grenzwert von 0,2 ng/ml - der biochemischen Markierung eines möglichen Tumorrezidives. Es kann somit im arithmetischen Mittel keine Überschreitungen des Grenzwertes in beiden Kohorten festgestellt werden. Diese Unterschreitung kann an diesem Punkt mit einer biochemischen Tumorfreiheit in der Betrachtung des bisherigen postoperativen Verlaufs assoziiert werden.

Die Beobachtung von Tumorfreiheit wird auch durch weitere Studien bestätigt, die die Resektionsränder bei Prostatektomien unter Erhalt der puboprostatischen Ligamente untersuchen [43, 62]. Poore et al. stellten hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Resektionsränder zwischen der PL-Erhaltungsgruppe - und Standardgruppe fest [43]. Auch in der ARVUS-Kontinenzstudie durch Student et al. zeigt sich kein signifikanter

Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Hierfür wurden sowohl die Resektionsränder als auch der postoperative PSA-Verlauf (Tumorrezidiv bei wiederholt gemessenem PSA > 0,2 ng/ml als auch Anstieg um diesen Wert) herangezogen. [62]

Informationen über den Resektionsrand am Tumorpräparat wurden nicht erfasst, sodass anhand dessen keine Aussagen über das onkologische Outcome getroffen werden können.

Der auffälligste Unterschied zwischen beiden Kohorten in dieser Studie findet sich im Maximum der Antworten der Kohorte 2, bei der ein einzelner Patient einen postoperativen PSA-Wert von 7,04 ng/ml, 1,5 Jahre nach Prostatektomie angibt. Möglicherweise erleidet dieser Patient (im Folgenden „Patient P“ genannt) ein Rezidiv oder es hat gar kein Eintritt in die Remission stattgefunden. Diese Beobachtung ist nur in Kohorte 2 zu machen und kann somit hinweisend sein für eine erhöhte Anzahl an Tumorrezidiven in der Kohorte, welche PL-erhaltend und somit gleichermaßen gewebeerhaltend operiert worden sind. Die Streuung ist allerdings mit einem S.E von 0,06 ng/ml unter allen postoperativen PSA-Werten als gering einzustufen.

Zu beachten ist hierbei, dass Ausreißer mit einer größeren Wahrscheinlichkeit in großen Studienpopulationen vorkommen, wie dies in Kohorte 2 verglichen zu Kohorte 1 der Fall ist. Kohorte 2 umfasst 167 Observationen, und damit $^2/_3$ aller Gesamtobservationen.

Zur Näherung der Frage danach, ob die Entfernung oder Erhaltung der puboprostatischen Ligamente einen Anstieg des postoperativen PSA-Wertes bewirkt und damit stellvertretend eine Erhöhung der Auftretenswahrscheinlichkeit von Tumorrezidiven, erfolge die Heranziehung des Propensity Score Matchings und des Bootstrap Verfahrens. Der ATT beträgt zwischen beiden Kohorten 0,11 ng/ml, das heißt Kohorte 2 nimmt einen um 0,11 ng/ml höheren PSA-Wert an als dieselbe Zusammensetzung der Kohorte 2, wenn diese das Treatment (den Erhalt der PL) nicht erhalten hätte. Bei diesem ATT handelt es sich um einen statistisch signifikanten Effekt mit einem p-Wert von 0,007 (<0,05). Schlussfolgernd hatten die Patienten, bei welchen im Rahmen der Prostatektomie die puboprostatischen Bänder erhalten wurden, einen durchschnittlichen Anstieg des PSA um 0,11 ng/ml im postoperativen Verlauf. Der ATT überschreitet zwar den Grenzwert von 0,2 ng/ml als Zeichen eines laborchemischen Rezidives nicht, wohl aber kann festgestellt werden, dass 36 Patienten der Kohorte 2 (vgl. Kohorte 1 = 14 Patienten) diesen Grenzwert postoperativ überschreiten. Somit wäre bei diesen 36 bzw. insgesamt 50 Patienten von einem laborchemischen Rezidiv auszugehen, sollte sich wiederholt ein Messwert über diesen Grenzwert feststellen lassen. Diese Ergebnisse deuten auf ein mögliches Dilemma hin: die

gewebeerhaltende Präparation des PL-Erhalt könnte das Risiko eines Tumorrezidivs erhöhen, falls sich die Annahmen in der Praxis bestätigen. Die Nullhypothese der Nebenhypothese 2 (N2) „Das operative Erhalten der puboprostatischen Bänder bei radikaler, roboterassistierter Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt“ wird somit verworfen. Aufgrund des signifikanten PSA-Anstieges von 0,11 ng/ml ist die Alternativhypothese anstelle ihrer anzunehmen.

Als Alternative zum PSA-Wert wird in weiteren wissenschaftlichen Forschungsarbeiten der Status des Resektionsrandes zur Aussage über das onkologische Outcome herangezogen [43, 62]. Aussagen über eine Tumorfreiheit im Langzeitverlauf bzw. die Kontrolle der Remission beim Prostatakarzinom liefert gemäß aktueller Leitlinienempfehlung verlässlich die PSA-Wert Bestimmung. Dieser dient in der Beantwortung der Hypothese als Surrogatmarker. Der Resektionsrandstatus ist zusätzlich als einer von diversen unabhängigen prognostischen Faktoren anzusehen, welchem jedoch keiner einheitlichen Definition zugrunde liegt.[24] Die höchste Aussagekraft über das onkologische Outcome wäre somit durch Kombination von Resektionsrandstatus und PSA-Verlauf zu erreichen, da der Resektionsrandstatus als Prädiktor einer Tumorfreiheit fungiert, wohingegen der PSA-Wert diese misst.

Die unterschiedlichen Erhebungszeiträume des postoperativen PSA-Wertes wurden durch die Variable Kontaktzeitpunkt nach OP kontrolliert. Der Zeitfaktor auf den PSA-Wert, der durch den Befragungszeitpunkt beeinflusst wird, sinkt.

Betrachten wir innerhalb der Gruppenaufteilung nach GNB-erhaltend oder GNB-entfernend den postoperativen PSA-Wert als Surrogatmarker des onkologischen Outcomes, zeigt sich in Gruppe A der PSA-Wert im arithmetischen Mittel bei 0,14 ng/ml (Standardabweichung = ± 0,75; Spannweite 0 bis 7,04 ng/ml) und in Gruppe B bei 0,06 ng/ml (Standardabweichung = ± 0,16; Spannweite 0 bis 1,39 ng/ml). Beide Gruppen besitzen im arithmetischen Mittel einen postoperativen PSA unterhalb des Grenzwertes von 0,2 ng/ml. Auch hier kann dies erneut als Hinweis für ein nicht erneutes Wachstum an Tumorgewebe im arithmetischen Mittel in beiden Gruppen interpretiert werden. Auch in der Datenanalyse hinsichtlich der Gefäß-Nerven-Bündel fällt der Patient P. auf, der aufgrund seiner Merkmale in die Kohorte 1 und Gruppe A (PL- entfernend, GNB-entfernend) eingeteilt wurde. Patient P wurde bei einem fortgeschrittenen Tumor im Stadium pT3a nach TNM-Klassifikation operiert. Die alleinige operative Therapie in diesem Tumorstadium wird hinsichtlich kurativem Therapieerfolg kontrovers diskutiert [24, 37]. Eine Chemotherapie, Hormontherapie oder Bestrahlungstherapie kann bei diesem Patienten adjuvant

durchgeführt worden sein, Informationen liegen hierüber jedoch nicht vor. Als Konsequenz empfiehlt es sich zukünftig, Patienten eines fortgeschrittenen Tumorstadiums (pT3a) ohne weitere vorliegende Informationen über adjuvante Therapien, die in der Datenauswertung kontrolliert werden können, bei der Prüfung der Ausschlusskriterien aus der Studie zu exkludieren.

Es können fehlende Rückmeldungen von Patienten mit einem Tumorrezidiv bestehen, da eine Rückmeldung aufgrund erneuter Konfrontation mit der Krebserkrankung vermieden wurde. Hieraus resultiert dann ein nicht repräsentatives Bild (Selektionsbias) [36].

Bei der Betrachtung der vorliegenden Daten zeigte sich auffällig häufig die Antwort „0 ng/ml“, obwohl die Nachkommastellen bis auf ein Hundertstel relevant sind. Möglicherweise hat durch Patienten eine vollzogene Rundung bei Unwissenheit dieser Relevanz stattgefunden. So können Werte bis beispielsweise 0,4 ng/ml fälschlicherweise als „0“ ausgedrückt worden sein, obwohl diese bereits den Grenzwert überschreiten.

In der Berechnung des Behandlungseffekt zwischen den Gruppen A und B wird über das Propensity Score Matching ein ATT von 0,017 ng/ml berechnet. Die Gruppe B, welche das Treatment erhielt, würde somit ohne GNB-erhaltender Präparation einen im Mittel um 0,017 ng/ml höheren postoperativen PSA-Wert erreichen. Der Standarderror gibt mit einem Wert von 0,19 ng/ml eine geringe Streuung um diesen Wert an. Mittels Bootstrap-Verfahren wurde das 95% Konfidenzintervall zwischen den Werten -0,07 ng/ml und 0,10 ng/ml berechnet. Es fällt auf, dass der PSA-Wert im Rahmen der angegebenen Streuung durch den S.E sowohl negative Veränderungen als auch positive Veränderungen annimmt und somit sowohl für eine Zunahme des onkologischen Risikos als auch für eine Abnahme des onkologischen Risikos ausfallen kann. Der errechnete p-Wert bestätigt die wenig zuverlässige Aussage des ATT mit einem nicht-signifikanten Ergebnis von 0,684 (> 0,05).

Zusammenfassend konnte somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B beim postoperativen PSA-Wert gezeigt werden. Dies lässt die vorsichtige Interpretation darüber zu, dass die GNB- erhaltende Tumorchirurgie keinen signifikanten Nachteil für das onkologische Outcome bedeutet. Die Nullhypothese der Nebenhypothese 3 (N3) „Der Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel bei der radikalen, roboterassistierten Prostatektomie führt nicht dazu, dass es im Verlauf häufiger zu Tumorrezidiven kommt“ kann somit nicht verworfen werden. Die Alternativhypothese, welche einen Zusammenhang zwischen GNB und Tumorrezidiven formuliert, wird daher nicht angenommen. Selbstkritisch hierbei benannt werden muss, dass das Propensity Score Matching im

Vergleich zu anderen Methodiken weniger gut geeignet dazu ist, Gleichheiten anstatt Unterschiede zweier Betrachtungskohorten bzw. -gruppen aufzuzeigen.

4.2 Grenzen und Limitationen

4.2.1 Grenzen und Limitation der Datenerhebung

Als Limitationsfaktor ist zunächst die retrospektive Datenerhebung zu nennen. Daraus resultiert, dass (klinische) Zusammenhänge erfasst und gedeutet werden, nicht jedoch der anerkannte Beweis eines kausalen Behandlungseffektes erzielt wird. Diese Zusammenhänge können durch Konfounder beeinflusst werden, sodass ein Effekt gemessen wird, der nicht durch Behandlung und abhängige Variable allein entsteht. Weiterhin besteht bei der retrospektiven Datenerhebung verglichen zu randomisiert kontrollierten Studien kein Zufallsprinzip der Zuteilung zwischen den Kohorten bzw. Gruppen, sodass hierdurch das Auftreten von Konfoundern nicht zufällig zwischen den Kohorten bzw. Gruppen aufgeteilt wird. Durch die Verwendung des Propensity Score Matchings als Methodik können bekannte Variablen kontrolliert werden, um die Vergleichbarkeit zu verbessern und den Einfluss von Konfoundern zu minieren. Randomisiert kontrollierte Studien stellen den Goldstandard dar, auch, da sie gegenüber der retrospektiven Datenerhebung den Zeitpunkt der Intervention und ihren zeitlichen Verlauf (hier Inkontinenzverlauf, Verlauf der erektilen Funktion) kontrollieren und dokumentieren können. Eine Randomisierung wäre mindestens aus ethischen Aspekten in der klinischen Forschung einer Tumorerkrankten-Patientengruppe nicht durchführbar gewesen. Jedoch auch die bereits stattgefundene klare Unterteilung der Patienten durch die Veränderung der apikalen Dissektion mit Erhalt der PL zum Stichtag verhindert eine zufällige Zuordnung.

Insgesamt konnte eine Rückmeldungsquote von 61 % verzeichnet werden. In absoluten Zahlen beträgt dies eine Anzahl von 269 der 439 kontaktierten Patienten. Hierdurch entsteht ein Loss to follow up – Bias, welches vor allem dann von Bedeutung ist, wenn die fehlenden Studienergebnisse, von denen der vorhandenen in erhöhtem Ausmaß abweichen und so einen systematischen Fehler bedingen. Das Fehlen relevanter Informationen verzerrt dann die Realität in idealisierte Studienergebnisse, wenn sich Patienten aus Unzufriedenheit nicht zurückmelden, weil Komplikationen auftraten oder keine Heilung eintrat. Zufriedene Menschen beantworten eher Befragungen als Unzufriedene, da positive Erfahrungen präferentiell geteilt werden möchten, dieses Phänomen wird als Antwort- Bias beschrieben.

Hieraus kann eine Überrepräsentation zufriedener Meinungen und Erkrankungsverläufe resultieren. Die Rückmeldungsquote kann positiv durch die ermöglichte Anonymität, die verständliche Darstellung des Studienziels und das Interesse an der Mitgestaltung von wissenschaftlichen Erkenntnissen beeinflusst werden. Ebenso ermöglichten wir durch die fertig frankierten Rückumschläge und die Wahrnehmung eines Telefoninterviews einen einfachen Rückmeldungsprozess. Negativ kann die Rückmeldungsquote durch das Gefühl einer fehlenden Relevanz ihrer Mitteilung oder auch durch die psychische Belastung bei Konfrontation mit der onkologischen Krankengeschichte beeinflusst worden sein. Diese genannten Beispiele können auch als Missings at Random bezeichnet werden. [4, 57]

In der Betrachtung der Rückmeldungen fiel auf, dass sich Patienten mit einem nicht-deutsch-gelesenem Nachnamen im Verhältnis betrachtet seltener zurückmeldeten, um ausgefüllte Fragebögen zu übermittelten. Dies konnte bei 14 Patienten beobachtet werden. Möglicherweise ist dies auch auf Sprachverständigungsprobleme zurückzuführen. Hier sollte bei erneuter Datenerhebung auf die Mitsendung eines Fragebogens in jeweiliger Muttersprache geachtet werden.

Zum anderen lassen sich Schwächen in der Erhebung der Daten mittels der gewählten Fragebögen ausmachen. Diese schränken durch die Art der geschlossenen Fragestellung die Informationsgewinnung ein, vereinfachen jedoch andererseits die Datenauswertung, weil diese sich auf eindeutige Merkmale konzentriert. Beispielsweise gab es Informationen einiger Patienten, die in den zurückgesandten Bögen schriftlich vermerkt wurden, aber keinerlei Ausdruck in den Ergebnissen fanden. So zum Beispiel die Tatsache, inwieweit postoperativ eine Physiotherapie oder Rehabilitationsmaßnahme inklusive Inkontinenztraining erfolgte. Diese Hintergrundinformationen beeinflussen beispielsweise die Angaben auf dem ICIQ-Fragebogen.

Bei der detaillierten Analyse des IIEF-Fragebogens zur Bewertung des Erektionsvermögens berichteten Patienten mittels Randnotizen, dass die Qualität ihrer Erektionen je nach Art des Sexualverkehrs variiere. Im IIEF-Fragebogen wird die sexuelle Funktion rein durch Geschlechtsverkehr mit einem/einer Partner/in bewertet. Dabei unterliegen der Bewertung eines befriedigenden Sexualverkehrs mehr Störfaktoren (z.B.: Partnerschaftsdynamik, Libido, Eigenverständnis von sexueller Befriedigung), als der erektilen Funktionseinschränkung nach Prostatektomie. Eine weitere Schwachstelle des IIEF-Fragebogens sind fehlende Angaben bezüglich der Einnahme von potenzsteigernden Medikamenten wie beispielsweise PDE-5-Hemmer. Die Einnahme von Sildenafil oder die

Anwendung von intrakavernösen Injektionen beeinflussen die Qualität der erektilen Funktion und somit die Antwortauswahl des IIEF-Fragebogens [38]. Ein Patient berichtete, dass er mittels Vakuumpumpe eine zufriedenstellende Erektion erreicht und den Sexualverkehr unter Hinzunahme der Vakuumpumpe bewertete. Bei diesem Patienten wurden die Angaben bei Vakuumpumpen-Unterstützung zur Vermeidung einer Verzerrung nicht gewertet. Es ist unklar, ob jedoch nicht weitere Patienten darüber hinaus Hilfsmittel zur Verbesserung der Erektion anwandten. Im IIEF-Fragebogen werden bezüglich der bis hierhin aufgeführten Punkte, keine detaillierten Unterscheidungen gemacht, wodurch möglicherweise unterschiedliche Erektionsqualitäten in Abhängigkeit von der Art des Sexualverkehrs unberücksichtigt bleiben. Es empfiehlt sich weitere mögliche Kovariablen mit signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Kontinenz zu erfragen, um den Effekt in der statistischen Auswertung beispielsweise wie in dieser Forschungsarbeit durch multivariate Analysen, wie dem Propensity Score Matching, kontrollieren zu können. Die Erfassung von detaillierteren patientenbezogenen Informationen kann andererseits die Anonymisierung beeinträchtigen, welche wiederum zum Hindernis wird, wenn Einflussfaktoren und Störvariablen ihr zugunsten nicht erfasst werden können.

Eine aktives Sexualleben ist Voraussetzung für eine Verwertbarkeit der Antworten, da das Wählen der Antwort "kein Sexualverkehr versucht“ eine Bepunktung von 0 Punkten zur Folge hat und in der Konsequenz eine erektile Dysfunktion attestiert. Es ist nicht auszuschließen, dass hierdurch ebenfalls ein Einfluss auf Daten entstanden ist.

Es gibt subjektive Definitionsunterschiede der Patienten bei der Auswahl der Harnverlustmenge in „gering Menge“ oder „mittelgroße Menge“, somit handelt es sich hierbei um ein nicht objektivierbares Messinstrument. Alternativ wäre hier die Erhebung mittels Gewicht der verwendeten Vorlage möglich. Zudem besteht eine unterschiedliche Bereitschaft zum Wechsel der Vorlage und ein unterschiedliches Bedürfnis einer neuen Vorlage bei Urinverlust. So ist es möglich, dass bei der statistischen Auswertung des Vorlagengebrauches (Punkt 3.2.8) eine Verzerrung zugrunde liegt. Anhalt für diese Annahme zeigt die große Spannweite der Antworten (zwischen keine Vorlagen und maximal neun Vorlagen) beim Vorlagengebrauch, vor allem in Kohorte 2.

Das Vorliegen eines Erinnerungs-Bias führt dazu, dass prägnante Ereignisse bei der Beantwortung der Interviewfragen beispielsweise frustrierende Situationen, die in kausalen oder korrelierenden Zusammenhang mit der durchgeführten Operation stehen, diese auch noch nach längerer Zeit beeinflussen und sich so in der Auswertung widerspiegeln können

[4]. Um den zeitlichen Einfluss zwischen den Kohorten bzw. Gruppen abzumildern, erfolgte die Erhebung des Kontaktzeitpunktes nach OP und die Errechnung der Variable Kontaktzeit. Diese erfasst den Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Versendung der Fragebögen und der Operation und soll somit die vergangene Zeit zwischen OP-Durchführung und Meinungsäußerung abbilden. Diese Variable Kontaktzeit wurde in bei der Anwendung des Propensity Score Matchings in den untersuchten Hypothesen kontrolliert.

Dadurch, dass Patienten zusätzlich die Möglichkeit erhielten, an einer telefonischen Befragung teilzunehmen, vergrößerte sich einerseits die Rückmeldequote bzw. die Studienpopulation, was speziell in höheren Altersklassen kontaktierter Patienten eine höhere Resonanz versprach. Andererseits ist das Vorliegen eines Interviewer-Bias nicht restlos auszuschließen, da die Interviews durch die Verfasserin dieser Dissertation selbst geführt wurden. Eine Adjustierung hätte über eine Verblindung erfolgen können. Das Interviewer-Bias wurde anstelle dessen durch die strikte Befragung nach Vorlage des Fragebogens minimiert und der Patient wurde dazu aufgefordert, sich auf eine Antwort der vorgegebenen Möglichkeiten zu beschränken. Dem Interviewer- Bias schließt sich das Antwort-Bias der Patienten an. Es wird in Studienauswertungen häufiger beobachtet, dass die Befragten bei der Beantwortung ein möglich positives Bild hinterlassen möchten. Die Befragung, telefonisch als auch auf postalischem Wege, kann dem Bild sozialen Erwünschtheit unterliegen. Dieser Effekt kann durch ein Telefongespräch mit einer weiblichen Gesprächsführerin aggraviert werden. Möglicherweise resultiert hieraus eine Verzerrung zugunsten geringerer Harninkontinenz- und Erektionsbeschwerden. [4]

Im persönlichen Gespräch bei Patienten, die um die Durchführung eines Telefoninterviews baten, kam in einigen Fällen der Wunsch auf, bessere Anlaufstellen für den Umgang mit postoperativen Erektionsstörungen zu kennen, um dort auch Informationen für die Verbesserung der Sexualfunktion zu erlangen. Ein Gespräch hierüber mit dem weiterbehandelnden Urologen/Urologin hatten diese Patienten, am ehesten aufgrund von Schamgefühl bisher nicht geführt. Das Anbieten einer psychoonkologischen oder psychosozialen Beratung beispielsweise durch Selbsthilfegruppen durch den/die weiterbehandelnde(n) Arzt/Ärztin wird konsens- und evidenzbasiert empfohlen [24]. Ein weiterer Punkt ist, dass die Etablierung einer ausführlichen Patientenedukation über Indikation, Risiken, Alternativen und Folgen der Operation bereits im präoperativen Setting die Erwartungshaltung und damit ebenso die Zufriedenheit mit der postoperativen Situation beeinflusst. Dies inkludiert das Besprechen der Pathophysiologie der Konsequenzen des Eingriffs, also der Entstehung von postoperativer erektile Dysfunktion, sodass dafür ein

Verständnis aufgebracht werden kann [52]. Patient/innen, welche sich hinreichend informiert fühlen, bewerten eine aufgetretene Komplikation besser verglichen zu Patient/innen, bei welchen keine zufriedenstellende Patientenedukation vorlag [58].

Bei der Datenerhebung traten Informationslücken im Pathologiebefund. Die teilweise unzureichende Verfügbarkeit von Informationen ist ein bekanntes Phänomen in retrospektiven Studien. So unterschieden sich die Maßeinheiten des entnommenen Prostatagewebes je nach befundendem/r Pathologen/in – teils wurden Volumen, teils einzelne Längenangaben oder das Gewicht erfasst. Diese Abweichungen konnten durch die Vereinheitlichung auf das Gewicht sowie die Berechnung der fehlenden Werte ausgeglichen werden (siehe Berechnung im Anhang). Dies kann jedoch potenziell zu Verzerrungen oder Unsicherheiten führen, falls die zugrunde gelegten Annahmen oder Formeln nicht korrekt sind.

Weiterhin ist bei der Heranziehung der Studie und die Anwendung der Ergebnisse für weiterführende Fragestellungen und Methoden zu bedenken, dass diese sich auf Daten der Uniklinik Ulm stützt und alle Patientendaten im Zusammenhang des entfernten Ulmer Umlandes stehen. Anders als randomisiert kontrollierte Studien liegt der retrospektiven Analyse wie in dieser Studie keine repräsentative Stichprobe zugrunde. Das bedeutet, das Rückschlüsse und Verallgemeinerungen auf die Gesamtpopulation und Übertragung der Ergebnisse bedacht zu tätigen sind (keine Generalisierbarkeit).

4.2.2 Grenzen und Limitationen der Datenauswertung

Ein Limitationsfaktor der Datenauswertung ist die Verwendung der Software Excel zur Erfassung und Verarbeitung der Daten, die anschließend in das Statistiksoftwareprogramm Stata übertragen wurden. Die Datensammlung mittels Excel ermöglich keine intrinsische Qualitätskontrolle, des Weiteren können durch die anschließende Überführung in das Statistikprogramm Stata Übertragungsfehler entstehen.

Eine sich daran anschließende Herausforderung der wissenschaftlichen Praxis besteht darin, die Hypothesen in statistische Modelle zu übersetzen, die die Komplexität und Vielfalt der realen Phänomene angemessen abbilden. Fehlinterpretationen oder Übergeneralisierungen können resultieren, wenn die Modelle nicht angemessen gewählt, angepasst oder validiert werden. Weitere Tests oder grafische Darstellungen könnten erforderlich sein, um die Gültigkeit der Modelle zu gewährleisten.

Die Unterteilung der Patienten anhand der Kohorte mittels des Stichtages oder die Unterteilung durch die Patienten selbst, in der Zuteilung zu den Gruppen A und B minimiert systematische Fehler, wie die vom Operateur ausgehende Verzerrung, wenn dieser die Einteilung der Kohorten vornimmt [36]. Nichtsdestotrotz muss teilweise ein Einfluss von extern vorgenommen werden, da gewisse Voraussetzungen erfüllt sein müssen, sodass eine GNB erhaltende Präparation sinnvoll ist. Gewisse Indikationen sind einer Nerven erhaltenden Operation zuträglicher und werden somit eher durch den Urologen/die Urologin mit dem Patienten besprochen. Das sind beispielsweise das Vorbestehen einer erektilen Dysfunktion, ein invasiv ins umgebende Nervengeflecht infiltrierender Tumor oder einem niedrigen Differenzierungsgrad nach Gleason-Score und ein niedriger präoperativer PSA-Wert [29]. Dies bedingt, dass Gruppe B eine größere Anzahl an Patienten mit einem fitteren Gesundheitszustand inkludiert, welcher wiederum auch die Wiedererlangung der Sexualfunktion vereinfacht bzw. einen anderen individuellen Ausgangspunkt der Sexualfunktion festlegt. Zur Verminderung dieses Effektes wurde daher das Alter, die TNM-Klassifikation und der präoperative IIEF-Score in der statistischen Auswertung und Anwendung des Propensity Score Matchings kontrolliert. Durch die Kontrolle der Variablen wird sichergestellt, dass dieser Effekt keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Allerdings können komplexere Zustände wie individuelle Faktoren, die zur Entscheidung für die eine oder gegen die andere Präparation zugrunde liegend gewesen ist, nicht erfasst werden. Durch die Wahlmöglichkeit seitens des Patienten kann eine Erwartungshaltung entstehen, welche die Selbsteinschätzung beeinflusst [4]. Mittels Randomisierung wäre ein solcher Goldstandard erzielbar, jedoch unter ethischen Gesichtspunkten sehr wahrscheinlich nicht umsetzbar.

Das verwendete statistische Verfahren, das Propensity Score Matching ist in seiner Effektivität abhängig von der Wahl der zu kontrollierenden Variablen. So können Verzerrungen der Ergebnisse durch das Auslassen wichtiger Konfounder bedingt sein. Das Auslassen wesentlicher Konfounder kann auch durch fehlende oder ungenaue Daten aus der Studienpopulation resultieren. Andererseits kann durch eine zu großzügige Wahl von Variablen, die versucht Sicherheit bei den zu inkludierenden Variablen zu erreichen, ein möglicher Effekt zwischen der abhängigen und unabhängigen Variable kaschiert werden. Es können daher nur bekannte Faktoren berücksichtigt werden, bei unbekannten Faktoren wäre eine Randomisierung notwendig [56].

Da zu Beginn eines Matchings die Bildung von Matching-Paaren mit möglichst ähnlichen Eigenschaften erfolgt, kann es hier bei einer zu kleinen oder stark differenten Kontrollgruppe

zu einem Mangel von passenden Matching-Partnern kommen. Dies spielt durch die Mehrfachverwendung von Matching-Partnern beim Propensity Score Matching allerdings eine untergeordnete Rolle.

Die steigende Anzahl der Kontrollvariablen bedingt jedoch eine steigende Anzahl an Merkmalskonstellationen und setzt somit eine große Stichprobengröße voraus. Eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den Kohorten bzw. Gruppen kann nur dann festgestellt werden, wenn genug Patienten observiert wurden, um in beiden Gruppen alle auftretenden Merkmalskonstellationen abzubilden. Allgemein gilt: je größer die Stichprobe, desto größer die Wahrscheinlichkeit ähnliche Matching-Paare zu finden bzw. die Vergleichbarkeit der einander gegenübergestellten Kohorten bzw. Gruppen und desto höher die Qualität der Methode.

In der vorliegenden Studie wird die Größe der Kohorte 1 dadurch begrenzt, dass Operationen mit dem Da Vinci OP-System durch das derzeitige Operateurteam erst seit dem Jahr 2015 an der Universitätsklinik Ulm durchgeführt werden. Die obere Grenze wird durch den Stichtag des 01.04.2018 festgelegt, an welchem die Umstellung auf die modifizierte apikale Dissektion mit Erhalt der puboprostatischen Bänder erfolgt ist.

Hieraus resultiert eine unterschiedliche Größe der Kohorte 1 gegenüber Kohorte 2. Durch die insgesamt lange Betrachtungszeit kann sich in der Zwischenzeit die Expertise des Operateurs verändert haben, sodass Patienten die zu einem späteren Zeitpunkt (Kohorte 2) operiert wurden, von der verbesserten operativen Erfahrung profitiert haben. Verbesserungen im OP-Ablauf, in der Medizintechnik bzw. im OP-Material verstärken diesen Effekt zusätzlich. Zusammenfassend ist so die Qualität des Propensity Socre Matchings insgesamt von der Wahl der Matching-Methode, der Balance der Kovariablen und der Robustheit der Ergebnisse gegenüber verschiedenen Spezifikationen (Annahmen, Parametern, Modellierungsansätze) abhängig.

Für die Anwendung des Bootstrap Resampling Verfahrens, muss die vorliegende Zufallsstichprobe repräsentativ für die Grundgesamtheit sein und die Beobachtungen unabhängig voneinander. Die Qualität des Bootstrap Resampling Verfahrens hängt außerdem von der Wahl der Bootstrap-Methode, der Anzahl der Wiederholungen und der Verteilung der Schätzer ab.

4.3 Ausblick

4.3.1 Behandlung der postoperativen Harninkontinenz

Die postoperative Harninkontinenz wird nicht nur durch die intraoperative Präparation beeinflusst, sondern auch durch postoperative Behandlungskonzepte, die ebenfalls das funktionelle Kontinenz-Outcome beeinflussen.

Postoperativ empfiehlt sich die Katheterisierungszeit in ihrer Dauer zu begrenzen, da diese Mikrotraumata auslösen, indem die Schleimhautdurchblutung gestört wird, hierdurch kann die Entwicklung von Harninkontinenz signifikant adjustiert werden [40].

Grundsätzlich sollte sich nach dem stationären Aufenthalt und der akuten Therapie eine unmittelbare Anschlussheilbehandlung (urologische AHB) anschließen. Diese dient zum einen der Krankheitsbewältigung und Förderung der beruflich-gesellschaftlichen Teilhabe, soll jedoch auch die Behandlung von Harninkontinenz und Sexualfunktionsstörungen zum Ziel haben. In einer deutschen Studie der Vogtland-Klinik Bad Elster erreichten die Patienten, welche an der fachspezifischen urologischen Rehabilitationsmaßnahme teilnahmen, eine signifikante Verbesserung der mittleren Urinverlustmenge pro 24h von 436 ml auf 170 ml [69]. Zu beachten ist, dass eine Veränderung der postoperativen Kontinenz noch bis zu 2 Jahre später möglich ist [40].

Bei der Behandlung postoperativer Harninkontinenz wird zwischen konservativen und operativen Therapiekonzepten unterschieden. Konservative Therapien lassen sich in medikamentöse und nicht-medikamentöse Formen unterscheiden. Im Management der Behandlung der postoperativen Harnkontinenz soll eine Stufentherapie, auf Basis mehrerer konservativer Therapieversuche durchgeführt werden. Diese besteht aus physiotherapeutisch angeleitetem Beckenbodentraining, fakultativ durch Unterstützung mittels Biofeedbacktraining. Zur medikamentösen Verbesserung der Harninkontinenz werden selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI) wie Duloxetin im „off-label-use“ verwendet. Eine Schwäche der konservativen Therapieoptionen ist die Erzielung von suffizienten Erfolgen vor allem bei schwach ausgeprägter Harninkontinenzsymptomatik. Erwirken die angewandten konservativen Maßnahmen nach 3 Monaten keine zufriedenstellende Wirkung, sollte eine operative Therapie diskutiert werden. Hierfür stehen operativ implantierte Hilfesysteme, die die Funktion eines künstlichen Harnröhrensphinkters imitieren wie adjustierbare Silikonballons, hydraulische Harnröhrensphinkter und Schlingensysteme zur Verfügung. [10]

4.3.2 Behandlung der postoperativen Erektile Dysfunktion

Für die Verbesserung von postoperativer erektiler Dysfunktion werden ebenfalls zu Beginn konservative Therapieversuche unternommen. Hier stellt die medikamentöse Therapie mit PDE-5-Inhibitoren die größte Säule dar (74 % aller Verwender von potenzsteigernden Substanzen) [24]. Dabei ist Sildenafil der wohl bekannteste Wirkstoff zur Verbesserung der Erektion. Durch Hemmung des Abbaus der cGMP bewirken PDE5-Hemmer eine Relaxation der glatten Muskelzellen und eine Erhöhung des Blutflusses und bewahren somit auch bei der frühzeitigen Einnahme, Muskelzellen vor Atrophie, indem sie eine Sauerstoffunterversorgung des Schwellkörpers vermeiden. Wirkstoffe wie beispielsweise Tadalafil oder Vardenafil erhalten somit eine erektile Funktion. Sie können jedoch die Erektion nicht normalisieren, da die Leitfunktion der stimulierenden Reize durch mögliche Entfernung des prostataumgebenden Nervengeflechts gestört ist.[38]

Weiterhin können Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine mit physiotherapeutischem (und Biofeedback-) Training kombiniert werden [24, 34]. Begleitende Komorbiditäten sollten bei der Entscheidung, welche der potenzverändernden Hilfe angewendete wird, berücksichtigt werden (beispielsweise PDE-5 Hemmer bei Patienten mit instabilen pektanginösen Beschwerden, bei welchen regelmäßige Nitratgaben erforderlich sind)[24].

Da sekundärtherapeutische Optionen jedoch insgesamt denen der Vorbeugung in der primärprophylaktischen Entstehung von postoperativer erektiler Dysfunktion und Harninkontinenz unterlegen sind, sollte die Verbesserung der Prävalenzen durch Adjustierung der operativen Therapien und Verminderung der Langzeitfolgen erreicht werden. So ließ sich bereits durch das Nerven schonende Vorgehen der radikalen Prostatektomie die Inzidenz von postoperativer ED von nahezu 100% auf 40-19% senken [24]. Beziehungsweise eine Verbesserung des IIEF-Scores um 6,56 Score-Punkte darstellen.

4.3.3 Perspektive operativer Therapien zukünftiger Forschungen

Die roboterassistierte Tumorchirurgie ermöglicht ein präzises Vorgehen beim Erhalt anatomisch identifizierter Strukturen, welches operative Komplikationen reduzieren kann. Sie verzeichnet daher eine zunehmende Anwendung (2021: 200.000-mal in Deutschland) in unterschiedlichen Fachdisziplinen, vor allem jedoch in der Urologie, wodurch Hospitalisierungsrate, postoperatives Schmerzen, intraoperativer Blutverlust sowie die Rate

an erektiler Dysfunktion und Harninkontinenz bei roboterassistierten Prostatektomien signifikant gesenkt werden konnte. [19, 23, 41, 70] Nachteil sind die höheren Kosten und die hohen Anforderungen an spezifisches Instrumentarium [12].

Die Ergänzung von künstlicher Intelligenz mit Hilfe Integration von CT und MR-Rekonstruktionen in die roboterassistierte Tumorchirurgie ist Gegenstand aktueller Forschung und kann zukünftig den Erhalt tumorfreier Strukturen erleichtern und damit das radikale Vorgehen auf das Notwendige minimieren. Hierfür werden zunehmend minimalinvasive Techniken entwickelt, bei denen die erforderlichen perkutanen Zugangswege zunehmend reduziert werden und in der Prostatektomie stattdessen perspektivisch transrektal erfolgen könnten [6].

Um jedoch diese notwendigen Kontinenz erhaltenden Strukturen zu schützen, müssen diese zunächst weiter identifiziert und ihr Einfluss in der klinischen Forschung belegt werden. Um die erkannten, einer zeitlichen Dynamik unterliegenden Störvariablen der Kontinenz, der erektilen Dysfunktion, des onkologischen Outcomes sowie der Alterszeitpunkte und unterschiedlicher Kontaktzeit bzw. ihren Effekt auf die Forschungsfrage besser statistisch abbilden zu können, empfiehlt es sich, sogenannte Zeitreihenanalysen (Time Series Analysis) anzuwenden. Hierdurch können Entwicklungstrends über den in dieser Studie betrachteten Zeitraum hinaus errechnet werden. Dazu empfiehlt sich die Anwendung von Äquivalenztests (z.B.: TOST-Test) zum Beweis von Gleichheiten zwischen zwei Kohorten bzw. Gruppen in der Betrachtung des onkologischen Outcomes verschiedenen Präparationsausmaß.

5. Zusammenfassung

Die roboterassistierte Prostatektomie ist das etablierte Therapieverfahren bei Prostatakarzinomen im lokal begrenzten Stadium (pT1-pT2). Die Anwendung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3) als Primärtherapie ist darüber hinaus ebenfalls üblich. Postoperative Inkontinenz und erektile Dysfunktion sind die häufigsten nachoperativen Komplikationen und das Ergebnis des radikal-operativen Vorgehens am angrenzenden Gewebe des Beckenbodens inklusive der Gefäß-Nerven-Bündel (GNB). Die postoperativen Harninkontinenz nach Prostatektomie ist hierbei insofern herausfordernd, da bislang keine spezifische anatomische Struktur als Hauptursache identifiziert werden konnte.

In meiner retrospektiven Studie untersuchte ich den Einfluss des Erhalts der puboprostatischen Ligamente (PL) sowie der Gefäß-Nerven-Bündel (GNB) auf die postoperative Harninkontinenz, erektile Dysfunktion und das onkologische Outcome bzw. den Verlauf des postoperativen Prostata-spezifischen-Antigens (PSA-Wert) bei insgesamt 273 Patienten. Hierfür wurden standardisierte, validierte Fragebögen wie der IIEF (International Index of Erectile Function) und der ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionaire) verwendet, sowie der Vorlagengebrauch und der postoperative PSA-Wert erhoben. Die Patienten wurden hinsichtlich der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Die Zuteilung der Patienten in die Kohorten 1 und 2 wurde durch das Operationsdatum des 01.04.2018 festgelegt. Dieses markiert die Umstellung der standardisierten roboterassistierten Prostatektomie unter Entfernung der puboprostatischen Ligamente an der Uniklinik Ulm (Patienten der Kohorte 1) auf die modifizierte apikale Dissektion mit Erhalt der puboprostatischen Ligamente (Patienten der Kohorte 2). Eine zusätzliche Unterteilung in die Gruppen A und B, basierend auf Erhalt oder Entfernung der Gefäß-Nerven-Bündel, erfolgte durch die Patienten selbst nach Abwägung zwischen erektiler Funktion und onkologischer Sicherheit unter Berücksichtigung ihres individuellen Risikoprofils. Zur statistischen Auswertung verwendete ich ein Propensity Score Matching als multivariate Analyse und kontrollierte die Variablen, welche die unabhängige Variable beeinflussen.

Die Ergebnisse zeigten eine postoperative Harninkontinenzsymptomatik von 69,73% (ICIQ-Score ≥ 1 Punkt), wobei diese eine geringer Schwere (ICIQ = 4,43 Punkte) aufweist. Zwischen den Kohorten 1 (PL-entfernt) und 2 (PL-erhalten) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der postoperativen Inkontinenz (average treatment effect on the treated (ATT) -0,8 Punkte; p = 0,9) Ebenso konnte keine Korrelation zwischen dem Erhalt

der PL und dem Vorlagengebrauch festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigte der GNB-Erhalt eine signifikante Reduktion der postoperativen erektilen Dysfunktion ($p < 0,0001$), mit einem um 6,56 Punkten verbesserten IIEF-Score in der Gruppe mit Erhalt der GNB. Die Potenzrate blieb jedoch insgesamt gering (5,67 %), was durch die niedrige Prävalenz präoperativ vollständig erhaltener Potenz (36,36 %) erklärt werden kann.

In Betrachtung des onkologischen Outcomes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied des postoperativen PSA-Wertes zwischen den Kohorten ($p = 0,007$). Kohorte 2, PL-erhaltend operiert, hatte im Mittel einen um 0,11 ng/ml höheren PSA-Wert im postoperativen Verlauf. In der Betrachtung des Erhalt bzw. Entfernung der GNB zeigte sich der Verlauf des postoperativen PSA-Wertes ohne signifikanten Unterschied.

Postoperative Inkontinenz, erektile Funktion und onkologischer Verlauf unterliegen einer großen zeitlichen Dynamik. Dies bleibt neben der fehlenden Randomisierung der größte Limitationsfaktor, der perspektivisch mittels Durchführung von Time-Series Analysen modelliert werden könnte. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des GNB-Erhalt für die postoperative erektile Funktion in der roboterassistierten Prostatektomie. Der fehlende Einfluss des PL-Erhalts auf die Kontinenz deutet auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchung an anderen Beckenbodenstrukturen oder die Kontrolle der Limitationsfaktoren hin.

6. Literaturverzeichnis

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A, Standardisation Sub-committee of the International Continence Society: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 21: S. 167–178 (2002)

2. Ahlering T E, Woo D, Eichel L, Lee D I, Edwards R, Skarecky D W: Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. Urology 63: S. 819–822 (2004)

3. Albright F, Stephenson R A, Agarwal N, Teerlink C C, Lowrance W T, Farnham J M, Albright L A C: Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate 75: S. 390–398 (2015)

4. Althubaiti A: Information bias in health research: definition, pitfalls, and adjustment methods. J Multidiscip Healthc 9: S. 211–217 (2016)

5. Argun O B, Tuna M B, Doganca T, Obek C, Mourmouris P, Tufek I, Erdogan S, Cetinel B, Kural A R: Prevention of Urethral Retraction with Stay Sutures (PURS) During Robot-Assisted Radical Prostatectomy Improves Early Urinary Control: A Prospective Cohort Study. Journal of Endourology 32: S. 125–132 (2018)

6. Aschwanden F, Mattei A: Von der offenen zur endourologischen Prostatektomie. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 02/2023 S. 12–16 (2023)

7. Austin P C, Small D S: The use of bootstrapping when using propensity-score matching without replacement: a simulation study. Statistics in Medicine 33: S. 4306–4319 (2014)

8. Barry M J, Gallagher P M, Skinner J S, Fowler F J: Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. J Clin Oncol 30: S. 513–518 (2012)

9. Bauer R M, Mayer M E, Gratzke C, Soljanik I, Bastian P J, Stief C G, Gozzi C: [Urinary incontinence after radical prostatectomy]. Urologe A 48: S. 1044, 1046, 1048–1049 (2009)

10. Bauer R M, Ameli G, Schultz-Lampel D, Rutkowski M C E: [Stress urinary incontinence in men]. Urologe A 60: S. 109–118 (2021)

11. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami H-O, Johansson J-E, Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4: Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 100: S. 1144–1154 (2008)

12. Bolenz C, Gupta A, Hotze T, Ho R, Cadeddu J A, Roehrborn C G, Lotan Y: Cost comparison of robotic, laparoscopic, and open radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol 57: S. 453–458 (2010)

13. Carter H B, Albertsen P C, Barry M J, Etzioni R, Freedland S J, Greene K L, Holmberg L, Kantoff P, Konety B R, Murad M H, Penson D F, Zietman A L: Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol 190: S. 419–426 (2013)

14. Dubbelman Y D, Dohle G R, Schröder F H: Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. Eur Urol 50: S. 711–718; discussion 718-720 (2006)

15. Fahrmeir L, Heumann C, Künstler R, Pigeot I, Tutz G: Mehr über Zufallsvariablen und Verteilungen. In: Fahrmeir L, Heumann C, Künstler R, Pigeot I, Tutz G (Hrsg.) Statistik: Der Weg zur Datenanalyse, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 317–341 (2023)

16. Fahrmeir L, Heumann C, Künstler R, Pigeot I, Tutz G: Spezielle Testprobleme. In: Fahrmeir L, Heumann C, Künstler R, Pigeot I, Tutz G (Hrsg.) Statistik: Der Weg zur Datenanalyse, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 439–479 (2023)

17. Ficarra V, Cavalleri S, Novara G, Aragona M, Artibani W, Villers A: Evidence from Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review. European Urology 51: S. 45–56 (2007)

18. Ficarra V, Novara G, Ahlering T E, Costello A, Eastham J A, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Mottrie A, Patel V R, Van der Poel H, Rosen R C, Tewari A K, Wilson T G, Zattoni F, Montorsi F: Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 62: S. 418–430 (2012)

19. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, D'Elia C, Secco S, Iafrate M, Cavalleri S, Artibani W: A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. BJU Int 104: S. 534–539 (2009)

20. Ficarra V, Novara G, Rosen R C, Artibani W, Carroll P R, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel V R, Stolzenburg J-U, Van der Poel H, Wilson T G, Zattoni F, Mottrie A: Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 62: S. 405–417 (2012)

21. Gudziak M R, McGuire E J, Gormley E A: Urodynamic assessment of urethral sphincter function in post-prostatectomy incontinence. J Urol 156: S. 1131–1134; discussion 1134-1135 (1996)

22. Gudziak M R, McGuire E J, Gormley A E: Urodynamic Assessment of Urethral Sphincter Function In Post-Prostatectomy Incontinence. Journal of Urology 156: S. 1131–1135 (1996)

23. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber J-E, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P, Steineck G, LAPPRO steering committee: Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol 68: S. 216–225 (2015)

24. Haring A (AZQ): S3-Leitlinie Prostatakarzinom. (2021)

25. Heidenreich A, Bastian P J, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Kwast T van der, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N: EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. European Urology 65: S. 124–137 (2014)

26. Hemminki K: Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol 30: S. 143–148 (2012)

27. Hermann S, Kraywinkel K: Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland. Onkologe 25: S. 294–303 (2019)

28. Hurtes X, Rouprêt M, Vaessen C, Pereira H, Faivre d'Arcier B, Cormier L, Bruyère F: Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial: ANTERIOR SUSPENSION COMBINED WITH POSTERIOR RECONSTRUCTION. BJU International 110: S. 875–883 (2012)

29. Kohl T, Grabbert M, Heidenreich A: Prostatakrebs – Prävalenz, Bedeutung und Implikationen für die Prävention und Gesundheitsförderung. In: Tiemann M, Mohokum M (Hrsg.) Prävention und Gesundheitsförderung, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 797–802 (2021)

30. Kormos M, Pas S van der, Vaart A van der: Asymptotics of Caliper Matching Estimators for Average Treatment Effects. . (2023)

31. Kundu S D, Roehl K A, Eggener S E, Antenor J A V, Han M, Catalona W J: Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 172: S. 2227–2231 (2004)

32. Kuss O, Blettner M, Börgermann J: Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. Deutsches Ärzteblatt international (2016)

33. Leitzmann M F, Rohrmann S: Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. CLEP 4: S. 1–11 (2012)

34. Lima T F N, Bitran J, Frech F S, Ramasamy R: Prevalence of post-prostatectomy erectile dysfunction and a review of the recommended therapeutic modalities. Int J Impot Res 33: S. 401–409 (2021)

35. Mann H B, Whitney D R: On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. The Annals of Mathematical Statistics 18: S. 50–60 (1947)

36. Mansournia M A, Higgins J P T, Sterne J A C, Hernán M A: Biases in randomized trials: a conversation between trialists and epidemiologists. Epidemiology 28: S. 54–59 (2017)

37. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch M G, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry A M, Joniau S, Lam T B, Mason M D, Matveev V B, Moldovan P C, van den Bergh R C N, Van den Broeck T, van der Poel H G, van der Kwast T H, Rouvière O, Schoots I G, Wiegel T, Cornford P: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 71: S.

618–629 (2017)

38. Mulhall J P, Parker M, Waters B W, Flanigan R: The timing of penile rehabilitation after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. BJU International 105: S. 37–41 (2010)

39. Mulhall J P, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters W B, Flanigan R C: Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. J Urol 167: S. 1371–1375 (2002)

40. Palisaar J R, Roghmann F, Brock M, Löppenberg B, Noldus J, von Bodman C: Predictors of short-term recovery of urinary continence after radical prostatectomy. World J Urol 33: S. 771–779 (2015)

41. Patel V R, Coelho R F, Palmer K J, Rocco B: Periurethral Suspension Stitch During Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Description of the Technique and Continence Outcomes. European Urology 56: S. 472–478 (2009)

42. Pezaro C, Woo H H, Davis I D: Prostate cancer: measuring PSA. Intern Med J 44: S. 433–440 (2014)

43. Poore R E, McCullough D L, Jarow J P: Puboprostatic Ligament Sparing Improves Urinary Continence After Radical Retropubic Prostatectomy. Urology 51: S. 67–72 (1998)

44. Quinlan D M, Epstein J I, Carter B S, Walsh P C: Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. J Urol 145: S. 998–1002 (1991)

45. Ratanapornsompong W, Pacharatakul S, Sangkum P, Leenanupan C, Kongcharoensombat W: Effect of puboprostatic ligament preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy on early continence: Randomized controlled trial. Asian J Urol 8: S. 260–268 (2021)

46. Rawla P: Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol 10: S. 63–89 (2019)

47. Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy D G, Corcoran N M, Costello A J: 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. Eur Urol 68: S. 692–704 (2015)

48. Robert-Koch-Institut: Krebs - Prostatakrebs, Krebs in Deutschland.(2024).

49. Rocco B, Gregori A, Stener S, Santoro L, Bozzola A, Galli S, Knez R, Scieri F, Scaburri A, Gaboardi F: Posterior Reconstruction of the Rhabdosphincter Allows a Rapid Recovery of Continence after Transperitoneal Videolaparoscopic Radical Prostatectomy. European Urology 51: S. 996–1003 (2007)

50. ROSENBAUM P R, RUBIN D B: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 70: S. 41–55 (1983)

51. Rudy D C, Woodside J R, Crawford E D: Urodynamic evaluation of incontinence

in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. J Urol 132: S. 708–712 (1984)

52. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McCullough A, Morgentaler A, Torres L O, Khera M: Sexual Rehabilitation After Treatment for Prostate Cancer-Part 1: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med 14: S. 285–296 (2017)

53. Salonia A, Burnett A L, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall J P, Stief C: Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. Eur Urol 62: S. 261–272 (2012)

54. 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 60: S. 320–329 (2011)

55. Schröder F H, Hugosson J, Roobol M J, Tammela T L J, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis L J, Recker F, Paez A, Bangma C H, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman U-H, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast T H, van Schaik R H N, de Koning H J, Moss S M, Auvinen A, ERSPC Investigators: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 384: S. 2027–2035 (2014)

56. Schulz M M A: Laparoskopische versus offene Hemihepatektomie bei Hepatozellulärem Karzinom und colorektalen Lebermetastasen – Eine Propensity Score Matching Analyse. (2022)

57. Seaman S, Galati J, Jackson D, Carlin J: What Is Meant by “Missing at Random”? Statist Sci 28: (2013)

58. Simonsmeier B A, Flaig M, Simacek T, Schneider M: What sixty years of research says about the effectiveness of patient education on health: a second order meta-analysis. Health Psychology Review 16: S. 450–474 (2022)

59. Spohn S K B, Grosu A-L: Fünfzehn-Jahres Ergebnisse nach Monitoring, Operation oder Strahlentherapie aufgrund eines Prostatakarzinoms. Strahlenther Onkol 200: S. 250–252 (2024)

60. Stolzenburg J-U, Holze S, Neuhaus P, Kyriazis I, Do H M, Dietel A, Truss M C, Grzella C I, Teber D, Hohenfellner M, Rabenalt R, Albers P, Mende M: Robotic-assisted Versus Laparoscopic Surgery: Outcomes from the First Multicentre, Randomised, Patient-blinded Controlled Trial in Radical Prostatectomy (LAP-01). European Urology 79: S. 750–759 (2021)

61. Stolzenburg J-U, Türk I A, Liatsikos E N: Harnblase und Prostata. In: Stolzenburg J-U, Türk I A, Liatsikos E N (Hrsg.) Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie: Atlas der Standardeingriffe, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 183–339 (2011)

62. Student V, Vidlar A, Grepl M, Hartmann I, Buresova E, Student V: Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robot-assisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial. European Urology 71: S. 822–830 (2017)

63. Studer U E, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram S K, Debois M, EORTC Genitourinary Group: Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Eur Urol 53: S. 941–949 (2008)

64. Thüroff J W: Operative Anatomie der Prostata. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M P (Hrsg.) Die Urologie: in 3 Bänden, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 1343–1355 (2023)

65. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takaha N, Nishimura K, Nonomura N, Mori N, Hara T, Yamaguchi S, Takahara S, Okuyama A: Relation between Erectile Dysfunction and Urinary Incontinence after Nerve-Sparing and Non-Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. UIN 73: S. 31–35 (2004)

66. Vickers A, Bennette C, Steineck G, Adami H-O, Johansson J-E, Bill-Axelson A, Palmgren J, Garmo H, Holmberg L: Individualized Estimation of the Benefit of Radical Prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial. Eur Urol 62: S. 204–209 (2012)

67. Vis A N, van der Poel H G, Ruiter A E C, Hu J C, Tewari A K, Rocco B, Patel V R, Razdan S, Nieuwenhuijzen J A: Posterior, Anterior, and Periurethral Surgical Reconstruction of Urinary Continence Mechanisms in Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Description and Video Compilation of Commonly Performed Surgical Techniques. European Urology 76: S. 814–822 (2019)

68. Walsh P C, Donker P J: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 128: S. 492–497 (1982)

69. Zermann D-H: [The patient after radical prostatectomy: complexity and efficiency of a urological rehabilitation program]. Urologe A 50: S. 425–432 (2011)

70. Roboter-assistierte Chirurgie: Da Vinci OP-System schon mehr als 200 000 mal im Einsatz. , *https://www.kma-online.de*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.kma-online.de/aktuelles/medizintechnik/detail/da-vinci-op-system-schon-mehr-als-200-000-mal-im-einsatz-a-46496. [Zugegriffen: 14-Aug-2022]

Anhang

Berechnung zur Ermittlung des Prostatagewichts:

1. $\frac{durchschnittliches\ Gewicht}{durchschnittliches\ Volumen} = Faktor\ x$
2. $Faktor\ x\ \times\ bekanntes\ Volumen = unbekanntes\ Gewicht$

Kohorten- und Gruppengrößen:

Tabelle 2: Kohorten- bzw. Gruppengrößen und abhängige Variablen im arithmetischen Mittel vor und nach dem Matching

		unmatched		**matched**	
H		**n**	**ICIQ postoperativ**	**n**	**ICIQ postoperativ**
	Kohorte 1	95	4,316	167	4,987
	Kohorte 2	167	4,494	160	4,534
N1		**n**	**IIEF postoperativ**	**n**	**IIEF postoperativ**
	Gruppe A	140	3,189	133	4,161
	Gruppe B	122	10,542	114	10,723
N2		**n**	**PSA postoperativ**	**n**	**PSA postoperativ**
	Kohorte 1	95	0,048	7	0,021
	Kohorte 2	167	0,131	167	0,131
N3		**n**	**PSA postoperativ**	**n**	**PSA postoperativ**
	Gruppe A	140	0,137	135	0,116
	Gruppe B	122	0,058	122	0,058
N5		**n**	**ICIQ postoperativ**	**n**	**ICIQ postoperativ**
	Gruppe A	140	4,589	132	4,071
	Gruppe B	122	4,237	113	4,177

Modellbalance der Kontrollvariablen:

*Tabelle 3.1: p-Werte und prozentuale Bias aller kontrollierten Variablen vor und nach dem Caliper-Matching der **Haupthypothese (H)***

Kontrollvariable	p-Wert unmatched	p-Wert matched	%Bias unmatched	%Bias matched
Geburtsdatum	0.001	0,952	46,0	-2,0
Gleason-Score	< 0,0001	0,096	-306,7	91,2
Gewicht Prostatapräparat	0,586	0,603	-7,2	22,2
PSA (präoperativ)	0,081	0,076	23,8	65,8
IPSS (präoperativ)	0,066	0,120	25,6	-47,3
IPSS (postopertiv)	0,305	0,471	13,6	21,8
ICIQ (präoperativ)	0,067	0,654	26,4	-28,3
Kontaktzeitpunkt nach OP	< 0,0001	0,317	-287,3	-13,7
pT-Stadium (nach TNM)	0,193	1	19,5	0,0
Alter bei OP	0,849	0,966	-2,5	-1,4
Erhalt / Entfernung GNB	0,153	0,177	-19,1	-60,1

*Tabelle 3.2: p-Werte und prozentuale Bias aller kontrollierten Variablen vor und nach dem Nearest-Neighbor-Matching der **Haupthypothese (H)***

Kontrollvariable	p-Wert unmatched	p-Wert matched	%Bias unmatched	%Bias matched
Geburtsdatum	0,001	< 0,0001	46,0	62,2
Gleason-Score	< 0,0001	< 0,0001	-306,7	75,5
Gewicht Prostatapräparat	0,586	< 0,0001	-7,2	71,1
PSA (präoperativ)	0,081	< 0,0001	23,8	91,2
IPSS (präoperativ)	0,066	< 0,0001	25,6	-114,4
IPSS (postopertiv)	0,305	< 0,0001	13,6	47,7
ICIQ (präoperativ)	0,067	< 0,0001	26,4	-47,4
Kontaktzeitpunkt nach OP	< 0,0001	< 0,0001	-287,3	75,5
pT-Stadium (nach TNM)	0,193	0,322	19,5	10,6
Alter bei OP	0,849	< 0,0001	-2,5	-46,6
Erhalt / Entfernung GNB	0,153	< 0,0001	-19,1	-112,1

*Tabelle 4: p-Werte und prozentuale Bias aller kontrollierten Variablen vor und nach dem Matching der **Nebenhypothese (N1)***

Kontrollvariable	p-Wert unmatched	p-Wert matched	%Bias unmatched	%Bias matched
Geburtsdatum	< 0,0001	0,123	57,3	20,8
Gleason-Score	0,395	0,651	-11,1	-6,1
Gewicht Prostatapräparat	0,124	0,996	-20,3	0,1
PSA (präoperativ)	0,055	0,068	-25,6	16,4
IPSS (präoperativ)	0,133	0,199	-19,8	15,9
ICIQ (präoperativ)	0,500	0,387	-8,9	9,5
Kontaktzeitpunkt nach OP	0,143	0,967	19,3	-0,5
pT-Stadium (nach TNM)	0,005	0,277	-37,0	15,4
Alter bei OP	< 0,0001	0,140	-64,5	-19,9

*Tabelle 5: p-Werte und prozentuale Bias aller kontrollierten Variablen vor und nach dem Matching der **Nebenhypothese N2 (N2)***

Kontrollvariable	p-Wert unmatched	p-Wert matched	%Bias unmatched	%Bias matched
Geburtsdatum	< 0,0001	< 0,0001	55,7	139,0
Gleason-Score	< 0,0001	< 0,0001	-307,0	67,2
PSA (präoperativ)	0,062	0,121	26,0	13,5
Kontaktzeitpunkt nach OP	< 0,0001	< 0,0001	-289,7	142,2
pT-Stadium (nach TNM)	0,227	0,377	18,2	10,1
Erhalt / Entfernung GNB	0,168	< 0,0001	-19,0	79,1

*Tabelle 6: p-Werte und prozentuale Bias aller kontrollierten Variablen vor und nach dem Matching der **Nebenhypothese N3 (N3)***

Kontrollvariable	p-Wert unmatched	p-Wert matched	%Bias unmatched	%Bias Matched
Geburtsdatum	< 0,0001	0,979	59,6	0,4
Gleason-Score	0,483	0,041	-9,4	-29,0
PSA (präoperativ)	0,031	0,473	-29,3	7,6
Kohorte	0,168	0,135	18,5	21,0
Kontaktzeitpunkt nach OP	0,152	0,253	19,2	-15,9
pT-Stadium (nach TNM)	0,010	0,263	-35,0	-13,5

*Tabelle 7: p-Werte und prozentuale Bias aller kontrollierten Variablen vor und nach dem Matching der **Nebenhypothese N5 (N5)***

Kontrollvariable	p-Wert unmatched	p-Wert matched	%Bias unmatched	%Bias matched
Geburtsdatum	< 0,0001	0,741	57,0	-4,4
Gleason-Score	0,331	0,898	-12,4	-1,8
Gewicht Prostatapräparat	0,083	0,844	-22,4	2,3
PSA (präoperativ)	0,032	1	-28,3	6,3
IPSS (präoperativ)	0,176	0,617	-17,4	6,3
IPSS (postoperativ)	0,331	0,898	-31,6	2,7
ICIQ (präoperativ)	0,388	0,561	-11,1	7,0
Kontaktzeitpunkt nach OP	0,094	0,749	21,6	4,3
pT-Stadium (nach TNM)	0,003	0,636	-38,6	6,2
Alter bei OP	< 0,0001	0,825	-64,2	3,0
Erhalt / Entfernung PL	0,153	0,586	-18,3	-7,4

Verwendete Fragebögen zur Erfassung der Scores funktioneller Outcome-Parameter (IIEF, ICIQ, IPSS):

IPSS-Fragebogen:

Bitte unbedingt angeben !

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Urologie und Kinderurologie

Name: _____

IPSS – Internationaler Prostatasymptome- Score

	niemals	seltener als in einem von 5 Fällen	seltener als in der Hälfte der Fällen	unge-fähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte der Fälle	fast immer
1. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, das Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
2. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als 2 Stunden ein zweites Mal Wasserlassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
3. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie mehrmals aufhören und wieder neu beginnen beim Wasserlassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
4. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5. Wie oft währen des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
6. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
7. Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(mehr als 5)
Summe Spalten						
Summe:						

8. Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?

ausge-zeichnet	zufrieden	überwiegend zufrieden	gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	überwiegend unzufrieden	unglücklich	sehr schlecht
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum(letzte Änderung)	Seite
Christian Hirning	Prof. Dr. med. Christian Bolenz	37 / 1.0 16.01.2020	1 von 1

Dieser Ausdruck ist eine unkontrollierte Kopie!
Für die Übereinstimmung mit der im „QM-Arbeitsplatz" hinterlegten Version trägt jeder Mitarbeiter selbst die Verantwortung

Mit freundlicher Freigabe des Fragebogens von Prof. Dr. Bolenz, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm.

IIEF-Fragebogen:

Bitte unbedingt angeben !

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Urologie und Kindeurologie

Name: _____

Betrachten Sie die letzten 6 Monate:

	Frage	Antworten	
1	Wie zuversichtlich sind Sie, eine Erektion zu bekommen und aufrechterhalten zu können?	Sehr niedrig	1
		Niedrig	2
		Mittelmäßig	3
		Hoch	4
		Sehr hoch	5
2	Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr die Erektion bis zum Ende des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?	Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	0
		Äußerst schwierig	1
		Sehr schwierig	2
		Schwierig	3
		Ein bisschen schwierig	4
		Nicht schwierig	5
3	Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug um in Ihre/n Partner/in einzudringen?	Keine sexuelle Aktivität	0
		Fast nie oder nie	1
		Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2
		Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3
		Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4
		Fast immer oder immer	5
4	Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?	Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	0
		Fast nie oder nie	1
		Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2
		Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3
		Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4
		Fast immer oder immer	5
5	Wie oft waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, die Erektion aufrechtzuerhalten, nachdem Sie in Ihre/n Partner/in eingedrungen waren?	Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	0
		Fast nie oder nie	1
		Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	2
		Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	3
		Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	4
		Fast immer oder immer	5
	Summe		

PSA-Wert Ermittlung:

letzter PSA-Wert: ..... ng/ml

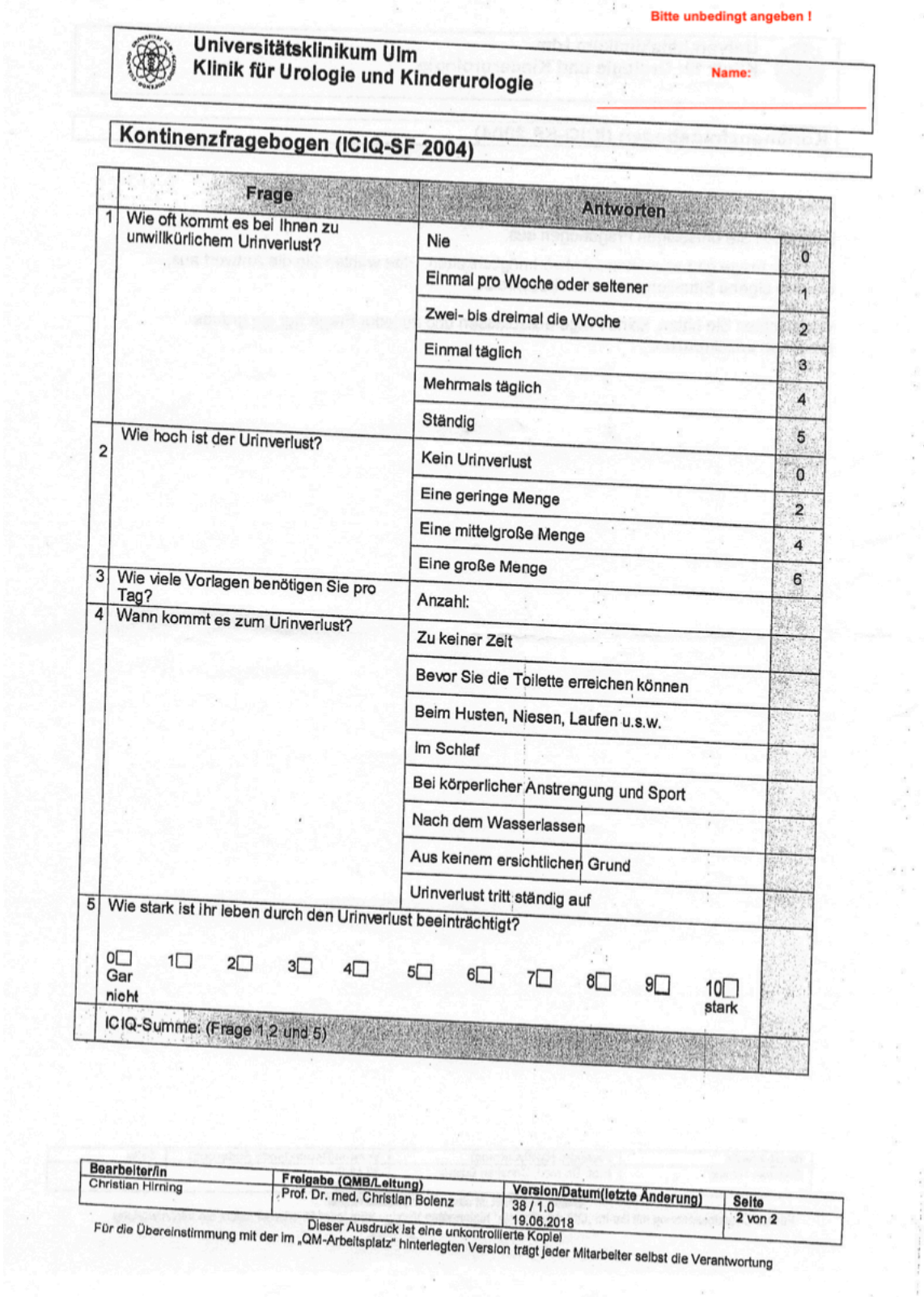
Datum des Laborbefundes: .....

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum (letzte Änderung)	Seite
QMB		06/2021	2 von 2

Dieser Ausdruck ist eine unkontrollierte Kopie!
Für die Übereinstimmung mit der im "QM-Arbeitsplatz" hinterlegten Version trägt jeder Mitarbeiter selbst die Verantwortung.

Mit freundlicher Freigabe des Fragebogens von Prof. Dr. Bolenz, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm, gegenüber der Originalversion um PSA-Wert ergänzt.

ICIQ-Fragebogen:



Bitte unbedingt angeben !

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Urologie und Kinderurologie

Name:

Kontinenzfragebogen (ICIQ-SF 2004)

	Frage	Antworten	
1	Wie oft kommt es bei Ihnen zu unwillkürlichem Urinverlust?	Nie	0
		Einmal pro Woche oder seltener	1
		Zwei- bis dreimal die Woche	2
		Einmal täglich	3
		Mehrmals täglich	4
		Ständig	5
2	Wie hoch ist der Urinverlust?	Kein Urinverlust	0
		Eine geringe Menge	2
		Eine mittelgroße Menge	4
		Eine große Menge	6
3	Wie viele Vorlagen benötigen Sie pro Tag?	Anzahl:	
4	Wann kommt es zum Urinverlust?	Zu keiner Zeit	
		Bevor Sie die Toilette erreichen können	
		Beim Husten, Niesen, Laufen u.s.w.	
		Im Schlaf	
		Bei körperlicher Anstrengung und Sport	
		Nach dem Wasserlassen	
		Aus keinem ersichtlichen Grund	
		Urinverlust tritt ständig auf	
5	Wie stark ist Ihr leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?		
	0☐ Gar nicht 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐ stark		
	ICIQ-Summe: (Frage 1,2 und 5)		

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum(letzte Änderung)	Seite
Christian Hirning	Prof. Dr. med. Christian Bolenz	38 / 1.0 19.06.2018	2 von 2

Dieser Ausdruck ist eine unkontrollierte Kopie!
Für die Übereinstimmung mit der im „QM-Arbeitsplatz" hinterlegten Version trägt jeder Mitarbeiter selbst die Verantwortung

Mit freundlicher Freigabe des Fragebogens von Prof. Dr. Bolenz, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm.

Code der statistischen Auswertung (eigene Erstellung):

Erstelle Variablen:

```
*aus den Fragebögen Antworten Summen bilden

cap drop iiefsumme_po
gen iiefsumme_po = poiief1 + poiief2 + poiief3 + poiief4 + poiief5
cap drop ipsssumme_po
gen ipsssumme_po = poipss1 + poipss2 + poipss3 + poipss4 + poipss5 + poipss6 + poipss7
cap drop aiciqsumme_po
gen aiciqsumme_po = poiciq1 + poiciq2 + poiciq5

*Nerverhaltend Variable erstellen

cap drop nervdummy
gen nervdummy = 0
recode nervdummy 0=1 if ops1_code == "5-604.12"
recode nervdummy 0=1 if ops1_code == "5-604.51"
recode nervdummy 0=1 if ops1_code == "5-604.52"
recode iiefsumme_pre 0=1

*Datumsvariable OP Datums

cap drop opdate
gen opdate = date(date_op, "DMY")
cap drop ndate_birth
gen ndate_birth = date(date_birth, "DMY")
cap drop monkontaktz
gen monkontaktz = kontaktz / 30
```

Deskription

```
sum iiefsumme_po, d
sum age_op , d
sum iiefsumme_pre , d
sum iciqsumme_po , d
sum psa_pre , d
sum weight , d
sum iciqsumme_pre , d
sum ipsssumme_pre , d
sum ipsssumme_po , d
sum psa_po , d
fre kohorte
fre nervdummy
fre tumorstadium
fre gleason_score
fre iiefsumme_po
fre iiefsumme_pre
fre ipsssumme_po
fre ipsssumme_pre
fre iciqsumme_po
fre iciqsumme_pre
fre psa_po
fre psa_pre
fre poipss8_LQ
tabstat poipss8_LQ , stat(p50 min max)
tabstat glscore2

*Diagramme

graph bar, over(iiefsumme_po)
graph bar, over(iiefsumme_pre)
graph bar, over(ipsssumme_po)
graph bar, over(ipsssumme_pre)
graph bar, over(iciqsumme_po)
graph bar, over(iciqsumme_pre)
graph bar, over(tumorstadium)
graph bar (count), over(glscore2)
graph box poipss8_LQ, over(kohorte, sort(order) descending)
graph box iiefsumme_po, over(nervdummy)
graph box psa_po, over(nervdummy)
graph box psa_po if psa_po <=1 , over(kohorte, des)
graph box psa_po if psa_po <=1 , over(nervdummy)
graph box iciqsumme_po, over(nervdummy)
graph box iciqsumme_po, over(kohorte, des)
graph box iciqsumme_po, over(kohorte)
graph box
histogram weight, fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram iiefsumme_po,  bin(25) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram iiefsumme_pre,  bin(25) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram ipsssumme_po,  bin(25) fcolor(emerald) lcolor(black)
```

```
histogram ipsssumme_pre,  bin(25) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram iciqsumme_po,  bin(25) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram iciqsumme_pre,  bin(25) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram psa_po if psa_po<=1, bin (50) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram psa_pre , bin (50) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram age_op , frequency title("Alter bei OP") fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram psa_pre , frequency title("Präoperativer PSA-Wert") bin (50) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram psa_po if psa_po<=1, frequency title("Postoperativer PSA-Wert") bin (50) fcolor(emerald) lcolor(black)
histogram glscore2, bin(25) fcolor(emerald) lcolor(black)
```

Propensity-Score Matching

Haupthypothese

```
* Define treatment, outcome, and independent variables
global treatment nkohorte
global ylist iciqsumme_po
global xlist ndate_birth ntumorstadium psa_pre weight iciqsumme_pre nervdummy ipsssumme_pre kontaktz ngleason_score age_op ipsssumme_po
global breps 10000
describe $treatment $ylist $xlist
summarize $treatment $ylist $xlist
bysort $treatment: summarize $ylist $xlist

* Regression with a dummy variable for treatment (t-test)
reg $ylist $treatment
* Regression with a dummy variable for treatment controlling for x
reg $ylist $treatment $xlist
cap drop comsup
cap drop myblock2
cap drop myscore2
* Propensity score matching with common support
pscore $treatment $xlist, pscore(myscore2) blockid(myblock2)
* Propensity score matching
* Nearest neighbor matching - neighbor(number of neighbors)
psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
est store M2
psgraph
qui psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
pstest $xlist , both
* Bootstrapping
set seed 0
bootstrap r(att), reps(2000): psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist)
ranksum ndate_birth, by($treatment)
ranksum ngleason_score, by($treatment)
ranksum weight, by($treatment)
ranksum psa_pre, by($treatment)
ranksum ipsssumme_pre, by($treatment)
ranksum iciqsumme_pre, by($treatment)
ranksum kontaktz, by($treatment)
ranksum ntumorstadium, by($treatment)
ranksum age_op, by($treatment)
ranksum nervdummy, by($treatment)
ranksum ipsssumme_po, by($treatment)
```

Nebenhypothese 1:

```
* Define treatment, outcome, and independent variables
global treatment nervdummy
global ylist iiefsumme_po
global xlist ndate_birth  ngleason_score weight psa_pre ipsssumme_pre iciqsumme_pre kontaktz ntumorstadium age_op
global breps 1000
describe $treatment $ylist $xlist
summarize $treatment $ylist $xlist
bysort $treatment: summarize $ylist $xlist

* Regression with a dummy variable for treatment controlling for x
reg $ylist $treatment $xlist
*Regression without dummy variable for treatment controlling for xlist
reg $treatment $xlist
* Propensity score matching with common support

cap drop comsup
cap drop myblock1
cap drop myscore1
pscore $treatment $xlist, pscore(myscore1) blockid(myblock1) comsup

*Propensity score matching

* Nearest neighbor matching - neighbor(number of neighbors)
psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
est store M1
psgraph
qui psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
pstest $xlist , both

* Bootstrapping
set seed 0
bootstrap r(att), reps(2000): psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist)
```

```
ranksum ndate_birth, by($treatment)
ranksum ngleason_score, by($treatment)
ranksum weight, by($treatment)
ranksum psa_pre, by($treatment)
ranksum ipsssumme_pre, by($treatment)
ranksum iciqsumme_pre, by($treatment)
ranksum kontaktz, by($treatment)
ranksum ntumorstadium, by($treatment)
ranksum age_op, by($treatment)
```

Nebenhypothese 2

```
* Define treatment, outcome, and independent variables
global treatment nkohorte
global ylist psa_po
global xlist ndate_birth ntumorstadium nervdummy ngleason_score kontaktz psa_pre
global breps 1000
describe $treatment $ylist $xlist
summarize $treatment $ylist $xlist
bysort $treatment: summarize $ylist $xlist
* Regression with a dummy variable for treatment (t-test)
reg $ylist $treatment
* Regression with a dummy variable for treatment controlling for x
reg $ylist $treatment $xlist
cap drop comsup
cap drop myblock5
cap drop myscore5
* Propensity score matching with common support
pscore $treatment $xlist, pscore(myscore5) blockid(myblock5) comsup
* Propensity score matching
* Nearest neighbor matching - neighbor(number of neighbors)
psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
est store M5
psgraph
qui psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
pstest $xlist , both
* Bootstrapping
set seed 0
bootstrap r(att), reps(2000): psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist)
*Regression
reg psa_po
ranksum ndate_birth, by($treatment)
ranksum ngleason_score, by($treatment)
ranksum psa_pre, by($treatment)
ranksum ntumorstadium, by($treatment)
ranksum nervdummy, by($treatment)
ranksum kontaktz, by($treatment)
```

Nebenhypothese 3

```
* Define treatment, outcome, and independent variables
global treatment nervdummy
global ylist psa_po
global xlist ndate_birth ntumorstadium ngleason_score psa_pre kontaktz nkohorte
global breps 1000
describe $treatment $ylist $xlist
summarize $treatment $ylist $xlist
bysort $treatment: summarize $ylist $xlist
* Regression with a dummy variable for treatment (t-test)
reg $ylist $treatment
* Regression with a dummy variable for treatment controlling for x
reg $ylist $treatment $xlist
cap drop comsup
cap drop myblock4
cap drop myscore4
* Propensity score matching with common support
pscore $treatment $xlist, pscore(myscore4) blockid(myblock4) comsup
* Propensity score matching
* Nearest neighbor matching - neighbor(number of neighbors)
psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
est store M4
psgraph
qui psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
pstest $xlist , both
* Bootstrapping
set seed 0
bootstrap r(att), reps(2000): psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist)
ranksum ndate_birth, by($treatment)
ranksum ngleason_score, by($treatment)
ranksum psa_pre, by($treatment)
ranksum ntumorstadium, by($treatment)
```

Nebenhypothese 5

```
* Define treatment, outcome, and independent variables
global treatment nervdummy
global ylist iciqsumme_po
global xlist ndate_birth ntumorstadium psa_pre weight iciqsumme_pre ipsssumme_pre kontaktz ngleason_score age_op ipsssumme_po nkohorte
```

```
global breps 10000
describe $treatment $ylist $xlist
summarize $treatment $ylist $xlist
bysort $treatment: summarize $ylist $xlist
* Regression with a dummy variable for treatment (t-test)
reg $ylist $treatment
* Regression with a dummy variable for treatment controlling for x
reg $ylist $treatment $xlist
cap drop comsup
cap drop myblock2
cap drop myscore2
* Propensity score matching with common support
pscore $treatment $xlist, pscore(myscore2) blockid(myblock2)
* Propensity score matching
* Nearest neighbor matching - neighbor(number of neighbors)
psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
est store M2
psgraph
qui psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist) neighbor(1)
pstest $xlist , both
* Bootstrapping
set seed 0
bootstrap r(att), reps(2000): psmatch2 $treatment $xlist, outcome($ylist)
cap drop nomikonti
gen nomikonti = BD
replace nomikonti = 2 if BE==1
replace nomikonti = 3 if BF==1
replace nomikonti = 4 if BG==1
replace nomikonti = 5 if BH==1
replace nomikonti = 6 if BI==1
replace nomikonti = 7 if BJ==1
replace nomikonti = 8 if BK==1
```

Mann-Whithney-U-Test

Nebenhypothese 4

Test 1

```
ranksum poipss8_LQ, by(nkohorte) porder exact
// Überprüfen, ob es mindestens eine Beobachtung in jeder Gruppe gibt
count if nkohorte == 0
cap drop n0
gen n0 = 95
count if nkohorte == 1
cap drop n1
gen n1 = 167

// Ränge berechnen
cap drop rank
egen rank = rank(poipss8_LQ), by(nkohorte)

// U-Wert manuell berechnen
sum rank if nkohorte == 0
cap drop r0
gen r0 = 48
*local r0 = r(mean)
sum rank if nkohorte == 1
cap drop r1
gen r1 = 83
cap drop U1
gen U1 = n0 * n1 + n1 * (n1 + 1) / 2 - r1
cap drop U2
gen U2 = n0 * n1 + n0 * (n0 + 1) / 2 - r0
display "U1-Wert: " U1
display "U2-Wert: " U2
display "Der kleinere von beide ist der gesuchte U-Wert"

*Pearsons Korrelation
cap drop r
gen r = -1.035/sqrt(260)
display "Pearsons Korrelation: " r
cap drop voripss8
gen voripss8 = poipss8_LQ if kohorte=="vorher"
cap drop nachipss8
gen nachipss8 = poipss8_LQ if kohorte=="nachher"
tabstat voripss8 , stat(p50 min max)
tabstat nachipss8 , stat(p50 min max)
*Voraussetzungsprüfung Mann-Whithney-U Test
*1. Die Gruppen müssen unabhängig sein: gegeben durch das forschungsdesign
*2. Ähnliche Verteilungen der Variablen nach Gruppen:
tabstat voripss8 , stat(var)
tabstat nachipss8 , stat(var)
*Gegeben
*3. Keine Normalverteilung: Gegeben da poipss8_LQ ordinalskaliert ist.
```

Test 2

```
mean poiciq3 if nkohorte==0
mean poiciq3 if nkohorte==1
ranksum poiciq3, by(nkohorte) porder exact

// Überprüfen, ob es mindestens eine Beobachtung in jeder Gruppe gibt
count if nkohorte == 0
cap drop n0
gen n0 = 95
count if nkohorte == 1
cap drop n1
gen n1 = 167

// Ränge berechnen
cap drop rank
egen rank = rank(poiciq3), by(nkohorte)

// U-Wert manuell berechnen
sum rank if nkohorte == 0
cap drop r0
gen r0 = 92
sum rank if nkohorte == 1
cap drop r1
gen r1 = 161
cap drop U1
gen U1 = n0 * n1 + n1 * (n1 + 1) / 2 - r1
cap drop U2
gen U2 = n0 * n1 + n0 * (n0 + 1) / 2 - r0
display "U1-Wert: " U1
display "U2-Wert: " U2
display "Der kleinere von beide ist der gesuchte U-Wert"

*Pearsons Korrelation
cap drop r
gen r = -0.472/sqrt(253)
display "Pearsons Korrelation: " r
cap drop vorpoiciq3
gen vorpoiciq3 = poiciq3 if kohorte=="vorher"
cap drop nachpoiciq3
gen nachpoiciq3 = poiciq3 if kohorte=="nachher"
tabstat vorpoiciq3 , stat(p50 min max)
tabstat nachpoiciq3 , stat(p50 min max)

*Voraussetzungsprüfung Mann-Whithney-U Test
*1. Die Gruppen müssen unabhängig sein: gegeben durch das forschungsdesign
*2. Ähnliche Verteilungen der Variablen nach Gruppen:
tabstat vorpoiciq3 , stat(var)
tabstat nachpoiciq3 , stat(var)
*Gegeben
*3. Keine Normalverteilung: Gegeben da poipss8_LQ ordinalskaliert ist.
```

Dankesworte

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. Christian Bolenz** für die Gelegenheit bedanken, in seiner Abteilung meine ersten Erfahrungen in der wissenschaftlichen Praxis sammeln zu dürfen. Durch Ihre Unterstützung konnte mein Interesse an der Urologie in eine konkrete Forschungsfrage verwandelt werden. Seine Anwesenheit und Unterstützung haben dazu beigetragen, dass ich diese wichtige Phase meiner akademischen Laufbahn erfolgreich abschließen konnte.

Ich möchte meine aufrichtige Wertschätzung für meinen Betreuer, **Herrn Dr. Felix Wezel** zum Ausdruck bringen, dessen umfangreiche Erfahrung in der Betreuung von Doktorarbeiten von großem Wert war. Trotz seiner eigenen Verpflichtungen war er stets erreichbar, um Unterstützung und Feedback zu bieten. Seine Hilfe bei der Organisation meiner Studie und das Schaffen der Rahmenbedingungen waren entscheidend für meinen Fortschritt. Vielen Dank, Felix!

Ein besonderer Dank gilt **Frau Saha Dedic**, die während meiner Studienarbeit an der Uniklinik Ulm eine unverzichtbare Unterstützung war. Ihre freundschaftliche Bereitschaft, zu jeder Tageszeit bei der Lösung von Problemen zu helfen, und ihre Ermutigung, immer weiterzumachen, waren für mich von unschätzbarem Wert.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Amelie Garmatter

Geburtsjahr und Geburtsort: 1996 in Neuruppin (Brandenburg)

Schulausbildung:

2009-2015 Evangelisches Gymnasium Neuruppin

2015 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Hochschulausbildung:

2015-2022 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm

- 2017: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)
- 2021: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, schriftlicher Teil
- 2022: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, mündlicher Teil
- 02/2022-10/2025: Promotion an der Universität Ulm - Klinik für Urologie und Kinderurologie
  Dissertation: „Die modifizierte apikale Dissektion mit Erhalt der puboprostatischen Bänder bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie zur Verbesserung der Kontinenz
  – eine retrospektive Analyse“
  Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2025

seit 10/2025 Master of Health Business Administration an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

beruflicher Werdegang:

2015 Eintritt in die Bundeswehr in die Laufbahn als Sanitätsoffizieranwärterin

06/2022-12/2024	Weiterbildungsassistentin im Fach Innere Medizin am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
seit 12/2024	Weiterbildungsassistentin im Fach Innere Medizin am Bundeswehrkrankenhaus Berlin