

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Urologie und Kinderurologie
der Universität Ulm
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Christian Bolenz

**Bringt die Extraperitonealisierung der Ileum-Neoblase einen Vorteil
bezüglich des peri- und postoperativen Outcomes im Vergleich zur
transperitonealen Operationstechnik?**

Eine retrospektive Untersuchung

Dissertation

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

Vorgelegt von
Krystiane Wohlgemuth
Villach

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. F. Jentzmik

2. Berichterstatter: PD L. Schwendtner

Tag der Promotion: 17.06.2016

Meinen Eltern und meinen beiden Brüdern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Harnblasenkarzinome	2
1.1.1 Definition	2
1.1.2 Epidemiologie	3
1.1.3 Morphologie und Klassifikation des Harnblasenkarzinoms	3
1.1.3.1 Histologie	3
1.1.4 TNM-Klassifikation	4
1.1.5 Karzinogenese des Harnblasenkarzinoms	6
1.1.5.1 Molekulare Mechanismen der Karzinogenese	6
1.1.5.2 Risikofaktoren für die Entstehung des Harnblasenkarzinoms	7
1.1.5.3 Klinisches Erscheinungsbild des Harnblasenkarzinoms	8
1.2 Diagnostik	9
1.2.1 Staging	10
1.3 Therapie des Harnblasenkarzinoms	11
1.3.1 Orthotoper Blasenersatz	11
1.3.2 Die Ileum-Neoblase nach Hautmann	13
1.3.3 Komplikationen	13
1.3.3.1 Unmittelbare Folgen der Operation	13
1.3.3.2 Langzeitfolgen	14
2 Methoden und Material	16
2.1 Grundlagen der Erfassung von Patientendaten	16
2.1.1 Patientenkollektiv und Datengrundlagen	16
2.2 Statistische Auswertung	17
2.2.1 Anzahl der Datenerhebungen	17
2.2.2 Abhängige Variable (Zielgröße)	17
2.2.3 Störvariablen (Einflussgrößen)	18
2.2.3.1 Charlson-Score	18
2.2.3.2 ASA (American Society of Anesthesiologists)-Klassifikation	19

2.2.3.3	Clavien-Ereignis	20
2.3	Die Zystektomie mit Anlage einer Ileum-Neoblase	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Generelle Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs	23
3.1.1	Histologische Subtypen der Karzinome	25
3.2	Präoperative Risikofaktoren	26
3.2.1	ASA-Score	26
3.2.2	Charlson-Score	27
3.2.3	Abdominelle Vor-Operationen	28
3.3	Intraoperative Parameter	30
3.3.1	Intraoperativer Blutverlust	30
3.3.2	Dauer der Operation	33
3.4	Postoperative Komplikationen und Lebensqualität	35
3.4.1	Tag des ersten Zystogramms	35
3.4.2	Tag der Dauerkatheter-Entfernung	36
3.4.3	Zeit bis zum ersten Stuhlgang	37
3.4.4	Lymphozelen	39
3.4.5	Leckage der neovesikulo-urethralen Anastomose	40
3.4.6	Reoperationen	41
3.4.7	Postoperativ notwendige Interventionen aufgrund von Komplikationen	43
3.5	Krankenhausverweildauer	45
3.6	Mortalität	48
4	Diskussion	50
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	58
	Anhang	67
	Abbildungsverzeichnis	67
	Tabellenverzeichnis	72
	Danksagung	
	Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
ASA	American Society of Anesthesiologists: Klassifikation zur Einschätzung des präoperativen Risikos
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
CT	Computertomographie
DK	Dauerkatheter
EAU	European Association of Urologie
GIA	Gastrointestinale Anastomose
LK	Lymphknoten
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PUNLMP	Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial
Tab.	Tabelle
TNM	tumor, node, metastasis = Primärtumor, Lymph-, Fernmetastasen
u.a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Das Harnblasenkarzinom zählt zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen weltweit. Die globale Inzidenz beträgt bei Männern 10,1 pro 100.000 Personen und bei Frauen 2,5 pro 100.000 Personen [51]. Männer sind somit viermal häufiger betroffen als Frauen [11]. Damit handelt es sich bei Männern um die vierthäufigste und bei Frauen um die neunthäufigste Tumorerkrankung [68]. Die meisten Neuerkrankungen finden sich mit einer Inzidenz von 19,5 (Männer) und 4,2 (Frauen) pro 100.000 Einwohner in hoch entwickelten Ländern [51].

Bleibt das Harnblasenkarzinom unbehandelt, kann es sich durch Fortschreiten des Primärtumors sowie durch das Auftreten einer Metastasierung zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung entwickeln. Kleine Tumoren bzw. frühe Tumorstadien werden in der Regel durch eine transurethrale Tumorabtragung behandelt. Transurethral nicht resektable oder lokal fortgeschrittene Tumoren bedürfen meist einer operativen Entfernung der Harnblase in Form einer radikalen Zystektomie [23].

Derzeit gibt es eine Reihe von Operationsverfahren, um die Harnableitung nach radikaler Zystektomie zu gewährleisten. Für viele Patienten stellt die Ileum-Neoblase die beste Alternative dar [28]. Diese Form der Harnableitung kommt bei bis zu 47 % aller Zystektomien zum Einsatz [26]. Um die Komplikationsrate des Harnblasenersatzes zu verringern, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Weiterentwicklungen bzw. Modifikationen der Operationstechnik vorgenommen. Zu diesen Weiterentwicklungen zählt auch die Extraperitonealisierung der Neoblase, bei der im Gegensatz zu der als Standardtechnik geltenden intraperitonealen Operationsmethode die Neoblase und der Darm durch eine Peritonealschicht nach Beendigung des operativen Eingriffs getrennt sind [60].

Die Datenlage zur Operationstechnik mit extraperitonealisierter Neoblase ist sehr spärlich. Bislang wurde nach unserer Kenntnis nur eine retrospektive Studie publiziert, welche die extraperitonealisierte mit intraperitonealen Ileum-Neoblase bezüglich des postoperativen Outcomes vergleicht [35].

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 95 männlichen Patienten mit invasivem Urothelkarzinom, die mittels Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase behandelt wurden, ausgewertet. Bei 47 Patienten verwendete man die intraperitoneale Technik, bei 48 Patienten die extraperitoneale Methode. Die Studie kam zu dem Schluss, dass das Auftreten eines postoperativen Ileus bei der extraperitonealen Methode signifikant seltener war als bei der intraperitonealen Methode. Hingegen kam es signifikant häufiger zu Lymphozelen bei Verwendung der extraperitonealen Methode. Die übrigen Parameter wie Wundheilung, Harntransport, Kardiozirkulation, Operationszeiten oder intraoperativer Blutverlust waren unabhängig von der gewählten Technik. Auch bezüglich des onkologischen Outcomes konnten keine Unterschiede festgestellt werden [35].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand eines größeren Patientenkollektivs und unter Einschluss beider Geschlechter das postoperative Outcome nach Zystektomie mit Anlage einer Ileum-Neoblase in Abhängigkeit der gewählten Operationstechnik - intraperitoneale vs. extraperitoneale Neoblase - zu vergleichen.

1.1 Harnblasenkarzinome

1.1.1 Definition

Das Harnblasenkarzinom ist ein vom Epithel der Blase ausgehender bösartiger Tumor, der bei Erstdiagnose in 95 % der Fälle ein lokales Geschehen ist, wovon 75 % einen sog. oberflächlichen und 20 % einen invasiven Tumor aufweisen. Bei den restlichen 5 % liegt zum Diagnosezeitpunkt bereits ein metastasiertes Stadium vor [20, 23].

1.1.2 Epidemiologie

Die meisten Harnblasenkarzinom-Neuerkrankungen finden sich in hoch entwickelten Ländern [68]. Nur jeder fünfte Harnblasenkarzinom-Patient erkrankt vor dem 65. Lebensjahr, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (Robert-Koch-Institut 2008), wobei neue Untersuchungen gezeigt haben, dass Frauen, bedingt durch eine spätere Diagnosestellung, eine schlechtere Prognose aufweisen [45, 53, 12]. Nach Angaben der World Health Organization WHO starben im Jahr 2000 weltweit 131.681 Menschen an dieser Erkrankung [56].

In Deutschland erkrankten im Jahr 2008 ca. 16.000 Menschen an einem invasiven Harnblasenkarzinom. Dazu kommen über 12.000 Erkrankte mit in situ Tumoren bzw. anderen Neubildungen, etwa 5500 Menschen starben an der Erkrankung [39]. Das Harnblasenkarzinom macht in Summe 2 % aller diagnostizierten malignen Tumore aus [23].

1.1.3 Morphologie und Klassifikation des Harnblasenkarzinoms

1.1.3.1 Histologie

Makroskopie:

Harnblasenkarzinome sind in 70 % an der Hinter- oder Seitenwand der Harnblase lokalisiert. Weitere 20 % der Fälle sind im Harnblasenhals oder im Trigonum lokalisiert, und nur in 10 % der Fälle wird das Blasendach befallen [69].

Zu Beginn wachsen Urotheltumore exophytisch oder flach. In fortgeschrittenen Stadien ist eine Infiltration des Tumors in tiefere Schichten der Harnblasenwand, wie die Harnblasenmuskulatur, oder auch in benachbarte Organe zu beobachten [69].

Mikroskopie:

Der weltweit mit Abstand am häufigsten vorkommende histologische Subtyp stellt mit mehr als 90% das Urothelkarzinom dar [57]. In ca. 5 % der Fälle kommen Plattenepithelkarzinome vor, welche vor allem bei chronischen Harnblasenirritationen

und Schistosomiasis auftreten [59, 71]. Weitere 0,5 % bis 2 % der Fälle sind Adenokarzinome. Unter 1 % der Tumore sind kleinzellige Karzinome, Sarkome, Paragangliome, Melanome oder Lymphome [59].

Das Urothelkarzinom entwickelt sich zumeist aus primär gutartigen Papillomen, die noch gut differenziert sind. Findet man histologisch eine zunehmende Verbreiterung des Urothels, Atypien und Anaplasien sowie eine Vergrößerung des Tumors, zeigt das den Übergang in ein Harnblasenkarzinom an. Durch Metaplasie des Epithels können Plattenepithelkarzinome entstehen, sehr selten auch Adenokarzinome. Ein völliger Differenzierungsverlust führt zu anaplastischen Karzinomen [40, 55].

1.1.4 TNM-Klassifikation

Das TNM-System bildet die Basis zur Prognoseeinschätzung und Therapieplanung einer Tumorerkrankung. Die Bestimmung der jeweiligen TNM-Kategorie erfolgt vor Therapiebeginn mit klinischen und bildgebenden Untersuchungsverfahren.

Die richtige Kategorisierung ist essenziell für die Wahl der Behandlung. Zuständig für die Definition der verschiedenen Kategorien ist die Union Internationale Contre le Cancer, welche diese auch in regelmäßigen Abständen überprüft. Die TNM-Klassifikation wurde zuletzt im November 2009 in der 7. Auflage (UICC, 2009) modifiziert [1, 23, 74].

Tabelle 1: TNM- Klassifikation von Harnblasenkarzinomen gemäß der 7. Auflage (UICC, Union internationalis contra cancerum 2009) [23, 74]

	T-Primärtumoren
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ

T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur - T2a Tumor oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte) - T2b Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Gewebe - T3a mikroskopisch - T3b makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor infiltriert andere Organe - T4a Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina - T4b Tumor infiltriert Beckenwand oder Bauchwand
	N-Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem LK < oder gleich 2 cm in größter Ausdehnung
N2	Metastasen in solitärem LK > 2 cm, aber < oder gleich 5 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen LK`s, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in LK`s > 5 cm in größter Ausdehnung
	M-Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

In der alten WHO-Klassifikation wurden bei bösartigen Neubildungen unterschiedliche Differenzierungsgrade des Krebsgewebes dargestellt. Grad-I-Tumore wiesen hiernach bereits einen Schichtungsverlust des Harnblasenepithels auf, während Grad-III-Tumore eine aufgehobene Schichtung, sowie schlecht differenzierte bis anaplastische Zellen und

hochgradige Kernpolymorphien zeigen. Grad-II-Tumore lagen morphologisch dazwischen, G-0-Tumore entsprachen Papillomen und wurden als gutartig eingestuft [1, 23].

In der neuen WHO-Klassifikation, die seit 2004 gültig ist, werden Harnblasenkarzinome je nachdem ob diese genetisch stabil oder instabil sind, in Low-Grade- und High-Grade-Tumoren eingeteilt. Hochdifferenzierte bösartige Veränderungen erhalten den Namen „papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial“ (PUNLMP) [59, 14, 43].

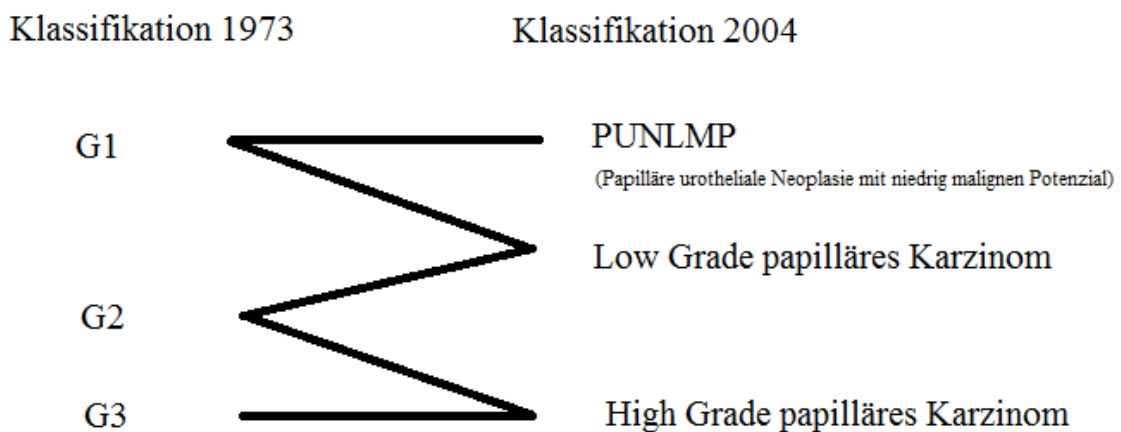


Abbildung 1: Vergleich der WHO-Klassifikationen von 1973 und 2004 bei nichtinvasiven Harnblasenkarzinom [59]

1.1.5 Karzinogenese des Harnblasenkarzinoms

1.1.5.1 Molekulare Mechanismen der Karzinogenese

Die Entstehung von Harnblasenkarzinomen beruht auf verschiedenen genetischen Defekten. Nicht invasive Low-Grade-Tumoren beruhen häufig auf einer aktivierenden Mutation im HRAS-Gen und im Fibroblast-Growth-Factor-Receptor-3 (FGFR3)-Gen. Dies führt zum ungehemmten bzw. unkontrollierten Wachstum der mutierten

Urothelzellen. High-Grade invasive Tumoren hingegen sind häufig durch eine strukturelle und funktionelle Veränderung im p53-Tumorsuppressorgen sowie im Retinoblastom Protein charakterisiert (RP).

Der Invasion und Progression von Harnblasentumoren liegen weitere molekulare Prozesse zugrunde. Sie beruhen auf der Veränderung von Mikroproteinen, wie etwa eine Hochregulation von N-Cadherin, die Reduktion von E-Cadherin, die Überexpression von Matrix-Metalloproteinase 2 und 9, ein Ungleichgewicht zwischen angiogenetischen und antiangiogenetischen Faktoren oder einer vermehrten Synthese von Prostaglandin bei Nichtrauchern [46].

1.1.5.2 Risikofaktoren für die Entstehung des Harnblasenkarzinoms

Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms ist der Zigarettenkonsum. Raucher haben ein bis zu 5-fach höheres Risiko, ein Harnblasenkarzinom zu entwickeln [5, 34].

Umgekehrt wird bei Blasen tumor Erkrankungen bei etwa 35 % bei Frauen und 50 % bei Männern von einem unmittelbaren Zusammenhang mit einem Nikotinabusus ausgegangen [51]. Die Dauer des Zigarettenkonsums und das dabei entstehende 2-Naphtylamin spielen dabei eine maßgebliche Rolle [23]. Abstinente Raucher reduzieren ihr Risiko (mehr als 30 % nach 1 bis 4 Jahren), erreichen aber nicht mehr den Ausgangszustand [8]. Langfristig bleibt das Risiko, ein Harnblasenkarzinom zu entwickeln, um das 1,4-Fache höher als bei Nichtrauchern [5].

Ein anderer wichtiger Risikofaktor sind aromatische Amine, welche industriell zur Herstellung von Azofarbstoffen verwendet werden und in Kosmetika, Arzneimitteln, aber auch in Zigarettenrauch enthalten sind [20, 41, 69]. Diese Amine werden in der Leber hydriert und glykosyliert und anschließend mit dem Urin ausgeschieden. Man nimmt an, dass der Kontakt des Urothels mit den aromatischen Aminen ursächlich für dessen maligne Entartung ist. Personen, die genetisch bedingt schnell azetylieren, haben aufgrund der dadurch entstehenden Inaktivierung von Aminen ein geringeres Krebsrisiko als Langsam-Azetylierer [16].

Theoretisch kommen eine Vielzahl von Medikamenten oder deren Stoffwechselprodukte, die über den Harntrakt ausgeschieden werden, als Kanzerogene in Frage. Medikamente, die mit der Entstehung von Harnblasenkarzinomen in Zusammenhang gebracht wurden bzw. werden, sind Chlornaphazin, Phenacetin und Cyclophosphamid [23, 48]. Bei Chlornaphazin handelt es sich um ein Polyzythämietherapeutikum. Es ist mit dem 2-Naphthylamin chemisch verwandt und wurde bis 1963 verwendet. Phenacetin erhöht das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, um das Drei- bis Neunfache [59]. Von allen Patienten, die an einer Phenacetinnephropathie leiden, entwickeln etwa 10 % ein Urothelkarzinom. Kanzerogen wirkt ein Stickstoffhydroxylmetabolit, der die chemische Struktur eines Amids aufweist [15, 23].

Cyclophosphamid steht in einer dosisabhängigen Beziehung mit der Entwicklung einer hämorrhagischen Zystitis, aber auch eines Harnblasenkarzinoms. So entwickeln Patienten nach einer Cyclophosphamid-Behandlung neunmal häufiger Harnblasenkarzinome. Etwa 5 % der Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, erkranken an einem Harnblasenkarzinom mit schlechter Prognose [23, 72]. Die Latenzzeit kann zwischen 3 und 21 Jahren betragen [59].

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer bösartigen Neubildung in der Harnblase sind chronische Harnwegsinfekte, die in Europa nur selten vorzufindende und durch eine Infektion mit *Schistosoma haematobium* verursachte Bilharziose, die Balkannephropathie, eine Bestrahlung in der Anamnese sowie vermutlich auch nitratreiche Nahrungsmittel [23, 56, 71].

1.1.6 Klinisches Erscheinungsbild des Harnblasenkarzinoms

Etwa 80 % der Harnblasenkarzinome werden aufgrund einer Mikro- oder Makrohämaturie diagnostiziert [19, 38, 59]. Die zumeist schmerzlose Makrohämaturie gilt als klassisches Symptom des Harnblasenkarzinoms [23]. In der Regel besteht kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Hämaturie und dem Ausmaß der Tumorerkrankung [59]. Einige Harnblasenkarzinome fallen weniger durch eine Blutung auf, als durch Miktionsbeschwerden im Sinne von schmerzhafter, gehäuft nächtlicher oder überhäufiger Miktions [23].

1.2 Diagnostik

Die Zystoskopie ist nicht nur Goldstandard in der Diagnose, sondern auch in der Nachsorge von Harnblasentumoren. Diese Untersuchung hat eine Sensitivität von > 90 % [56]. In den letzten Jahren hat sich die fluoreszenzgestützte Zystoskopie in der klinischen Praxis weitgehend etabliert, der Nutzen dieser Untersuchung wird allerdings kontrovers diskutiert [70, 73].

Hinweise für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms können sich auch durch eine Untersuchung des Urins ergeben. Abgesehen von der typischen Mikrohämaturie, also zum Nachweis von Erythrozyten im Urin, können vom Primärtumor abgeschilferte Karzinomzellen in einer spontanen Urinprobe oder aus einer Harnblasenspülprobe durch eine mikroskopische Untersuchung nachgewiesen werden [23]. Die Sensitivität der Urinzytologie liegt für pTa- Tumoren bei 30,6 %, bei High-Grade-Tumoren steigt diese auf 69,6 % an [7]. Einen besonderen Stellenwert nimmt die Urinzytologie bei der Diagnostik des Carcinoma in situ ein, da dieses, bedingt durch sein flaches und intraepitheliales Wachstum, häufig der zystoskopischen Diagnostik entgeht [56]. Die Spezifität der Urinzytologie liegt bei etwa 90 %, wobei falsch positive Befunde häufig durch chronische Entzündungen oder eine Urolithiasis bedingt sind [1, 42].

Durch uringebundene Markersysteme wurde in den letzten Jahren versucht, die diagnostische Genauigkeit, sowohl für die Primärdiagnostik, als auch für die Tumornachsorge, zu verbessern [56]. Ein wichtiger Urinmarker ist hier das nukleäre Matrix-Protein NMP-22. Durch den NMP-22-Bladder-Check-Test wird ein Protein des Spindelapparats nachgewiesen, das von Tumorzellen bei der Apoptose freigesetzt wird. Die Sensitivität des Urinmarkers beträgt zum Nachweis eines Harnblasenkarzinoms 47 % bis 100 % und die Spezifität 55 % bis 80 % [14, 59]. Weitere mögliche, bislang jedoch noch nicht ausreichend validierte Urinmarker sind das nukleäre Enzym Telomerase, das sogenannte Fibrinogendegradationsprodukt (FDP) und das nukleäre Matrix-Protein BCLA4 [59].

Immunhistologisch oder immunzytologisch besteht die Möglichkeit, tumorassoziierte Antigene, die je nach Dignität von den vorliegenden Geweben bzw. qualitativ unterschiedlich exprimiert werden, durch monoklonale Antikörper zu identifizieren. Da diese Technik nur bei fortgeschrittenen Tumorstadien (mind. G-III) eine ausreichend hohe Sensitivität besitzt, wird sie bislang noch nicht in der klinischen Routine angewandt [23, 56]. Neben der Sonographie führen v.a. schnittbildgebende Verfahren, wie die Kernspintomographie oder die Computertomographie, zur (Verdachts-)Diagnose eines Harnblasenkarzinoms. Die CT fungiert zudem als Standard-Staginguntersuchung, um die lokale Tumorausbreitung, einen etwaigen Lymphknotenbefall oder eine eventuelle Beteiligung benachbarter Organe zu bestimmen. Die Sensitivität beträgt bei der kontrastmittelgestützten Computertomographie mit urographischer Phase 94 %, die Spezifität 98 %. Ein ähnliches Ergebnis findet man auch für die Kernspintomographie, bei der eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 95 % vorliegen [52].

Da die CT- und MRT-Untersuchung erst vergrößerte Lymphknoten ab einer Größe von 1 cm darstellt, ist die Sensitivität dieser Untersuchungen bei der Suche nach Lymphknotenmetastasen niedrig [3, 50]. Hier zeigt die Positronenemissionstomographie (PET) mit einer Sensitivität von 67 % und einer Spezifität von 86 % bei der Suche nach Metastasen in den Lymphknoten einen Vorteil [2]. Eine definitive histologische Sicherung der Diagnose kann in der Regel nur mittels einer transurethralen Tumoresektion erzielt werden. Der Harnblasentumor sollte dabei komplett reseziert werden, wobei Muskelgewebe zur Beurteilung der Invasionstiefe des Tumors mit erfasst werden sollte. Um Präkanzerosen wie Dysplasien und Carcinoma in situ zu identifizieren, können Proben aus lichtoptisch unauffällig erscheinendem Urothelgewebe entnommen werden [56].

1.2.1 Staging

Nach Diagnose eines muskelinvasiven Harnblasentumors muss zur Beurteilung der lokalen Tumorsituation und zum Ausschluss von Metastasen eine Staging-Untersuchung durchgeführt werden. Üblicherweise werden ein CT Abdomen/-Becken, Röntgen Thorax/CT Thorax und eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Damit werden das

lokale Tumorwachstum, der Lymphknotenbefall und das Vorliegen von Metastasen der abdominellen Organe sowie Lungenmetastasen und Knochenmetastasen nachgewiesen oder ausgeschlossen [23].

1.3 Therapie des Harnblasenkarzinoms

1.3.1 Orthotoper Harnblasenersatz

Für Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom stellt in nahezu allen Fällen die radikale Zystektomie die einzige kurative Therapieform dar. Nach operativer Entfernung der Harnblase stellt sich die Frage nach der Ableitung des Urins, welche als inkontinente, u.a. in Form eines Urostomas oder als kontinente Harnableitung, meist als orthotoper Harnblasenersatz, durchgeführt werden kann.

Der orthotope Blasenersatz in Form von kontinenten, intestinale Reservoirs hat als Aufgabe einerseits den widerstandsfreien Abfluss des Urins aus dem oberen Harntrakt, andererseits die Speicherfunktion der Blase nachzubilden als Aufgabe [27, 54]. Grundsätzlich werden orthotope Ersatzblasen aus Ileum gebildet, wobei überwiegend drei Techniken zur Anwendung kommen:

- Skinner et al. (1991) hat den Hemi-Kock-Pouch bekannt gemacht [62]. In der Folge hat es mehrere Modifikationen gegeben, wobei die jüngste Modifikation, der T-Pouch, technisch sehr komplex und zeitaufwendig ist und deshalb keine Verbreitung gefunden hat (Stein et al. 1998) [64].
- Studer beschreibt einen weiteren Typus eines Ileumreservoirs, welcher den Vorteil eines langen, afferenten Schenkels hat, der die ureteroilealen Anastomosen ohne Nippelbildung/Refluxschutz erleichtert (Studer et al. 1988, 1989) [67, 66].
- Beim dritten Typus handelt es sich um die Ileum-Neoblase, ein W-geformtes Reservoir entsprechend der Beschreibung von Hautmann (1988) [30]. Diese Form weist einen offensichtlichen Vorteil hinsichtlich einer sehr guten

Frühkontinenzrate auf, da die Ileum-Neoblase das größte Volumen aller Reservoirs aufweist. Das Hinzufügen eines afferenten oder efferenten Schenkels für die Harnleiteranastomose, aber auch ein Vorgehen mit und ohne Antirefluxschutz ist dabei jederzeit möglich [54, 56].

Bei Patienten mit ungünstigen klinischen Faktoren wie hohes Alter, Komorbiditäten, extensive vorangegangene Tumorthherapie oder einem lokal fortgeschrittenen Tumor müssen das perioperative Risiko sowie die Komplikationen, die ein lokales Tumorrezidiv nach Anlage einer Ileum-Neoblase mit sich bringen können, gegen eine potenziell bessere Lebensqualität des Patienten abgewogen werden. Eine inkontinente Harnableitung wie z.B. ein Ileum-Conduit kann für diese Patientengruppe die bessere Option darstellen [54, 56].

Absolute/relative Kontraindikationen für den orthotopen Harnblasenersatz:

Eine chronische Obstruktion der oberen Harnwege oder einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung mit einem Serumkreatinin über 200 µmol/l stellt aufgrund der Gefahr der Ausbildung einer metabolischen Azidose eine absolute Kontraindikation gegen den operativen orthotopen Harnblasenersatz dar. Dies gilt auch für andere metabolische Erkrankungen, welche mit einer azidotischen Stoffwechsellage einhergehen, wie z.B.: eine schwere Leberfunktionsstörung [25].

Weiterhin stellt der Befall des Gastrointestinaltrakts mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung eine absolute Kontraindikation dar [25]. Ein Tumorbefall der Harnröhre, welcher eine simultane Urethrektomie erfordert, ist eine weitere absolute Kontraindikation bei Neblasen nach Studer und Hautmann [54]. Zu den relativen Kontraindikationen gehören eine bereits präoperativ bestehende Störung der Schließmuskelfunktion, rezidivierende Harnröhrenstrikturen sowie die manuelle oder kognitive Unfähigkeit, eine intermittierende sterile Einmalkatheterisierung (ISEK), wie sie bei einer Neblasenentleerungsstörung notwendig werden kann, durchführen zu können [56].

1.3.2 Die Ileum-Neoblase nach Hautmann

Die Ileum-Neoblase wird durch Bildung eines Reservoirs aus 40 cm bis 60 cm ausgeschaltetem Ileum erstellt. Nach Wiederherstellung der Kontinuität des Ileums wird das ausgeschaltete Dünndarmstück in Form eines W oder V zu einem nahezu kugelförmigen, jedoch ventral zunächst noch offenen Gebilde vernäht. Im Anschluss werden die Ureteren kranial beidseits in die Neoblase implantiert. Nach Anastomosierung des kaudalen Anteils des Reservoirs mit dem Harnröhrenstumpf und Einlage eines transurethralen Urinkatheters wird die Neoblase schließlich auch ventral verschlossen [19, 23]. Nach aktuellem Kenntnisstand sollte die Implantation der Ureteren in die Ileum-Neoblase als frei refluxive ureteroileale End-zu-Seit-Anastomose erfolgen [56]. Die Schonung des Musculus sphincter externus und seiner Innervation gilt als obligate Voraussetzung für das Wiedererlangen der Harnkontinenz postoperativ.

1.3.3 Komplikationen

1.3.3.1 Unmittelbare Folgen der Operation

Die operationsbedingte Sterblichkeit bei der Neoblasen-Operation wurde in verschiedenen Studien zwischen 0,9 % und 3,2 % angegeben (Hautmann et al. 2012, Meyer et al. 2009) [21, 44].

Analog zu anderen operativen Eingriffen gibt es auch bei der Neoblasen-Operation generelle Risiken wie Wundinfektion, Blutung, Infektion, Verletzung benachbarter Organe, Durchblutungsstörung oder Wundheilungsstörung [36].

Eine häufige gastrointestinale Komplikation des Eingriffs ist ein Darmverschluss (Ileus) [63]. Eine Dissertation von Hägele im Jahr 2007 ergab, dass in 1,5 % der untersuchten Fälle, nach Anlage einer Ileum-Neoblase, ein mechanischer Ileus auftrat. In jedem dieser Fälle musste die Obstruktion des Darms offen-chirurgisch versorgt werden. In derselben Arbeit konnte man bei 3,2 % der Patienten das Vollbild eines paralytischen Ileus

nachweisen. Davon mussten 1,5 % durch eine Re-Laparotomie therapiert werden, bei 1,7 % der Fälle war die medikamentöse Darmstimulation ausreichend [31].

Eine weitere Komplikation der Operation ist eine Leckage der neovesico-ureteralen Anastomose, welche bei etwa 1,5 % der Patienten beobachtet wird und im Regelfall in der frühen postoperativen Phase auftritt. Die Leckage der Harnröhrenanastomose kann in einem Großteil der Fälle durch eine prolongierte Dauerkatheterableitung suffizient therapiert werden [31].

Abschließend noch zu erwähnen sind fieberhafte Harnwegsinfekte, die mit 14,6 % die häufigsten aufgeführten Komplikationen sind. Mit einer konservativen antibiotischen Therapie sind diese meist gut behandelbar [31].

1.3.3.2 Langzeitfolgen

Eine der häufigsten Langzeitkomplikationen ist die Inkontinenz. Sie wird tagsüber nur von 8 % bis 10 % der Neoblasen-Patienten berichtet, während die nächtliche Inkontinenz mit bis zu 20 % der Fälle häufiger beklagt wird. Im Vergleich zum männlichen Geschlecht ist die Inkontinenz bei Frauen ein selteneres Problem. Häufiger als bei Männern kommt es hingegen zu einer Hyperkontinenz, welche durch eine Abnahme des neovesico-urethralen Winkels im Rahmen einer Beckenbodeninsuffizienz bedingt ist [29, 65].

Durch den Kontakt von Urin mit der inneren Oberfläche des neu geformten Reservoirs, welches vom Darmepithel ausgekleidet wird, können metabolische Probleme auftreten, welche durch präexistente Störungen der Nieren- bzw. Leberfunktion weiter verschärft werden können.

Eine Veränderung der Funktion von intestinalen Segmenten kann zur metabolischen Azidose führen. Da die Nieren in einem solchen Fall den Säure-Basen-Haushalt regulieren, kommt es bei einer eingeschränkten Nierenfunktion zu einer unzureichenden Normalisierung des Säure-Basen-Haushalts. Die Leber metabolisiert die in der Niere resorbierten Ammonium-Ionen, eine Leberfunktionsstörung kann zu einem unzureichenden Abbau und damit zu einer Hyperammonämie bis hin zum hepatischen Koma führen. Gleiches geschieht, wenn ein Harnwegsinfekt mit harnstoffspaltenden

Bakterien auftritt, da die dabei entstehenden Ammonium-Ionen über das intestinale Segment resorbiert werden und somit zu einer metabolischen Azidose führen können [59].

2 Material und Methoden

2.1 Grundlagen der Erfassung von Patientendaten

2.1.1 Patientenkollektiv und Datengrundlagen

Als Grundlage für diese Arbeit wurden Akten von Patienten herangezogen, die sich im Zeitraum zwischen 10.01.2002 und 16.02.2009 einer Neoblasen-Operation an der urologischen Abteilung der Universitätsklinik Ulm unterzogen haben. Hiervon waren 83 % der Akten einer weiteren Auswertung zugänglich. Alle dabei erhobenen Daten wurden für die Durchführung der weiteren statistischen Auswertungen kodiert. Erhobene stetige Merkmale wurden in jeweils 5 - 6 Gruppen kategorisiert.

Für die Auswertung relevanter Patientendaten wurden dabei aus angelegten Akten des Krankenhauses, insbesondere Patientenstammlättern, Entlassungsbriefen, Untersuchungsbefunden, Operationsberichten, Anästhesiebögen, pathologischen Berichten und Dokumenten des Pflegepersonals, Daten entnommen.

Dokumentiert für unsere Studie wurden folgende Patientendaten/Parameter zur Beurteilung des peri-/postoperativen Outcomes: Geburtsdatum, Patientenummer, Operationsdatum, Alter bei Operation, Geschlecht, Operationsmethode, Name des Operateurs und des ersten Assistenten, ASA-Score, abdominelle Vor-Operationen, vorangegangene Bestrahlung des Beckens oder Abdomens, Charlson-Score, BMI, Operationsdauer, Blutverlust, Zeit bis zum ersten Stuhlgang nach Operation, Notwendigkeit einer Reoperation, Art der Reoperation, Auftreten von Lymphozelen, Auftreten von Anastomosenleckagen, Tag des ersten Zystogramms, Tag der Dauerkatheter-Entfernung, postoperative Komplikationen anhand von Clavien, postoperative von der Standardprozedur abweichende Interventionen, Krankenhausverweildauer und histologischer Subtyp. Die erfassten Daten trugen dazu bei, die beiden Operationsmethoden bezüglich ihres peri- und postoperativen Outcomes zu vergleichen.

2.2 Statistische Auswertung

Diagramme sowie deskriptive Statistiken wurden mittels Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Cooperation, Redmond, USA) erstellt. Kreuztabellen wurden mit dem Statistikprogramm Statgraph (StatPoint Technologies, Inc.2010, Warrenton, Virginia) erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv und mittels multivariater logistischer Regressionsmodelle unter Berücksichtigung der unter 2.2.2 und 2.2.3 beschriebenen Einfluss- und Zielgrößen.

2.2.1 Anzahl der Datenerhebungen

In der vorliegenden Arbeit konnten von 373 Personen, die einer Ileum-Neoblasen-Operation aufgrund eines Harnblasenkarzinoms im oben genannten Untersuchungszeitraum an der Abteilung für Urologie der Universität Ulm unterzogen wurden, 310 Akten (83 %) ausgearbeitet und in unsere Untersuchung eingeschlossen werden. Auf die Akten der übrigen in diesem Zeitraum operierten Patienten konnte während unserer Recherchen nicht zugegriffen werden, z.B. da diese für andere Zwecke oder Datenauswertungen aus dem Archiv entliehen waren.

Die extraperitoneale Operationsmethode wurde bei 232 von den 310 Patienten und somit häufiger angewandt als die intraperitoneale Methode, die nur bei 47 der Patienten durchgeführt wurde. Bei 31 Operationen konnte die durchgeführte Operationsmethode retrospektiv aufgrund nicht eindeutiger oder fehlender Dokumentation im Operationsbericht nicht mehr nachvollzogen werden.

2.2.2 Abhängige Variable (Zielgröße)

Um das postoperative Outcome der beiden Operationsmethoden vergleichen zu können, wurden alle für klinisch relevant erachteten Parameter bestimmt, um den postoperativen Verlauf der Patienten adäquat widerzuspiegeln. Als primäre Zielgröße gelten Mortalität

sowie Reoperation. Zu den sekundären Zielgrößen zählen Lymphozelen, Anastomosensleckage, Darmatonie und Clavien-Ereignisse mit einem Grad >3. Der Tag des ersten Zystogramms, Tag der DK-Entfernung, Operationsdauer sowie intraoperativer Blutverlust werden als tertiäre Zielgrößen zusammengefasst.

2.2.3 Störvariablen (Einflussgrößen)

In dieser Arbeit wurden als mögliche Störgrößen Alter, Geschlecht, Operateur, ASA-Score, abdominelle Voroperationen, vorangegangene Bestrahlungen des Abdomen bzw. Beckens, präoperativer Charlson-Score, TNM-Stadium und BMI erfasst.

2.2.3.1 Charlson-Score

Der Charlson-Score nimmt eine Graduierung der Komorbidität eines Patienten vor, indem er das Vorliegen von insgesamt 19 Erkrankungszuständen erfasst. Diesen Krankheiten wird ein relativer Risikofaktor zwischen 1 und 6 zugeteilt. Der resultierende Wert nach Addition von relevanten Risikofaktoren lässt anschließend auf die Prognose der Patienten mit Harnblasenkarzinom schließen (Charlson et al. 1987) [17]. Dabei fällt auf, dass kardiovaskuläre Komorbiditäten, wie ein stattgehabter Myokardinfarkt oder eine PAVK prognostisch deutlich günstiger bewertet werden als etwa Diabetes mit Komplikationen, Niereninsuffizienz oder schwere Lebererkrankungen. Die deutlichste Prognoseverschlechterung im Rahmen des Charlson-Scores weisen Patienten mit metastasierenden Tumoren oder AIDS auf [56].

Tabelle 2: Punktwerte innerhalb des Komorbiditätenscores nach Charlson [17]

Punkte	Komorbidität
1	Myokardinfarkt
1	Kongestive Herzinsuffizienz
1	Periphere Gefäßerkrankung
1	Demenz
1	Zerebrovaskuläre Erkrankung

1	Chronische Lungenerkrankung
1	Bindegewebeerkrankung
1	Diabetes ohne Komplikationen
1	Ulcus
1	Moderate Lebererkrankung
2	Hemiplegie
2	Moderate bis schwere Nierenerkrankung
2	Diabetes mit Komplikationen
2	Tumor
2	Leukämie
2	Lymphom
3	Moderate bis schwere Lebererkrankung
6	Maligner Tumor, metastasiert
6	AIDS

2.2.3.2 ASA (American Society of Anesthesiologists)-Klassifikation

Von großer Bedeutung vor der Operation ist die Einschätzung des Anästhesierisikos durch den ASA-Score, welcher das Anästhesieverfahren sowie Monitoring und Art der postoperativen Versorgung beeinflusst. Der ASA-Score wurde auf Basis der in Tabelle 4 genannten Einteilung durch den jeweiligen Arzt der Anästhesiologie, der das Prämedikationsgespräch mit dem zu operierenden Patienten führte, vergeben und auf dem Prämedikationsprotokoll vermerkt.

Tabelle 3: Klassifikation der American Society of Anesthesiologists zur Analyse und Einstufung des jeweiligen Anästhesierisikos

[58]

Risikogruppe 1	Normalgesunder Patient
Risikogruppe 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
Risikogruppe 3	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung und

	Leistungsminderung
Risikogruppe 4	Patient mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
Risikogruppe 5	Moribunder Patient, von dem erwartet wird, dass er die nächsten 24 Stunden nicht überlebt. Operation ist ultima ratio

2.2.3.3 Clavien-Ereignisse

Die Clavien-Klassifikation beruht auf einer Einteilung von unerwünschten postoperativen Ereignissen. Diese Komplikationen werden anhand ihres Schweregrades in Grad I – V eingeteilt. Komplikationen der Grade 1 - 2 entsprechen Komplikationen, die nur einer wenig umfangreichen Therapie wie z.B. einer oralen Medikamentengabe oder einer Bluttransfusion entsprechen. Komplikationen der Grade 1 - 2 sind bei unseren Patienten als üblicher postoperativer Standard anzusehen, deshalb wurde nur ein Clavien-Score >3 in unserer Studie als relevant angesehen [13].

Tabelle 4: Klassifikation nach Clavien et al., welche die postoperativen Komplikationen in Schweregrade I - V unterteilt [13].

Grad I	Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf ohne endoskopische, chirurgische und radiologische Intervention. Erlaubte therapeutische Eingriffe sind antipyretische, antiemetische, analgetische und diuretische Therapie, Gabe von Elektrolyten, Physiotherapie sowie Wundinfektionen, die am Bett eröffnet werden.
Grad II	Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention (Medikamente, die bei Grad I nicht erlaubt sind), Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
Grad III	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder

	radiologische Intervention notwendig ist
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad V	Tod durch Komplikation hervorgerufen

2.3 Die Zystektomie mit Anlage einer Ileum-Neoblase

Die an den Patienten des Untersuchungskollektivs durchgeführte Operation beginnt mit der Lagerung und der Desinfektion sowie dem anschließendem sterilen Abdecken des Patienten. Daraufhin erfolgt die Einlage eines Dauerkatheters, bei der Frau zusätzlich das Austamponieren der Vagina mit Kompressen.

Der operative Zugang erfolgt über eine mediane Unterbauchlaparotomie mit Umschneidung des Bauchnabels bis etwa 2 cm oberhalb desselben. Nach Präparation des subkutanen Fettgewebes und der vorderen Bauchwand erfolgt die Darstellung des Spatium paravesicale. Nach Absetzen des Urachus, beim Mann zusätzlich der Ductus deferenti, erfolgt das Anzügeln der Ureteren und eine pelvine Lymphadenektomie bds. mit anschließendem Clippen bzw. Ligatur der Lymphbahnen. Im Anschluss werden die Plicae umbilicales mediales beidseits abgesetzt und die Harnleiter bis zur Blase freipräpariert. Anschließend erfolgt die Darstellung der Harnröhre und des Blasenhalses, wobei beim Mann zuvor die Inzision der endopelvinen Faszie beidseits und eine Umstechung des venösen Plexus prostaticus notwendig ist. Es erfolgt die Inzision der ventralen Harnröhre und sowie die vollständige Durchtrennung der Harnröhre mit anschließendem Vorlegen der Anastomosennähte. Dann wird die Harnblase durch ascendierende Präparation und Durchtrennen des Blasenpfeilers aus dem kleinen Becken herausgelöst. Bei der Frau erfolgen zusätzlich die Eröffnung des Scheidendoms sowie das schrittweise Absetzen von der Vagina. Nach Entnahme des Harnblasenpräparates wird der

Operationssitus nochmals auf Bluttrockenheit überprüft. Gegebenenfalls wird zu diesem Zeitpunkt eine Appendektomie durchgeführt.

Nun erfolgt das Ausschalten von etwa 60 cm Dünndarm ca. 25 cm oberhalb der Bauhinschen Klappe. Die Darmkontinuität wird mittels einer Seit-zu-Seit-Anastomose mit den verbliebenen Darmenden sowie mit fortlaufenden Serosanähten wiederhergestellt. Daraufhin wird das ausgeschaltete, aber am Mesenterium belassene Darmsegment extrakorporalisiert gespült und bis auf die beiden Enden antimesenterial eröffnet. Der nächste Schritt ist die W-förmige Lagerung des Darmsegments sowie die Naht der entstandenen Kontakte durch drei dorsale Nahtreihen. Dann erst erfolgt die Naht der Vorderwand, wodurch das annähernd kugelförmige Reservoir der Neoblase entsteht.

Der einliegende transurethrale Katheter wird daraufhin gewechselt und durch die kaudal im Reservoir angelegte Öffnung eingebracht. Nun werden auch die ventralen Anastomosennähte gestochen und die Neoblase vorsichtig durch Knüpfen der Anastomosennähte an den Harnröhrenstumpf adaptiert. Dann werden die beiden Ureteren in der Technik nach Wallace in die Neoblase implantiert und durch Mono-J-Katheter, welche über die vordere Bauchwand ausgeleitet werden, geschient.

Anschließend erfolgt je nach Operationsart eine Extraperitonealisierung der Neoblase durch Vereinigung der Flügellappen des visceralen Beckenperitoneums über der Neoblase oder es wird die intraperitoneale Methode angewandt, bei der auf eine Extraperitonealisierung verzichtet wird. Abschließend erfolgen das Einlegen von Robinsondrainagen, Faszien-, Subkutan- und Intrakutannaht sowie das Anlegen eines sterilen Verbandes [76].

3 Ergebnisse

3.1 Generelle Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs

Das gesamte ausgewertete Patientenkollektiv umfasst insgesamt 310 Personen. Davon waren 59 Personen weiblich (19 %) und 251 Personen (81 %) männlich. Das durchschnittliche Alter der operierten Patienten lag bei 62,87 (+/-9,6) Jahren, 58 % von ihnen wurden im Alter zwischen 60 bis 75 Jahren operiert, 34 % der Patienten waren jünger als 60 Jahre und 8 % älter als 75 Jahre.

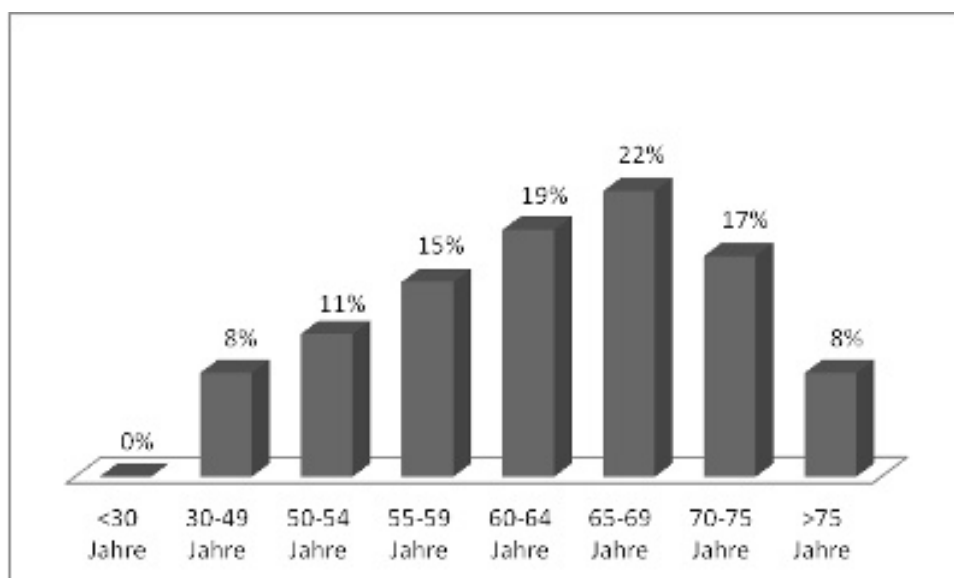


Abbildung 2: Verteilung nach Alter der Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

Bei allen Patienten wurde anhand von Größe und Gewicht der jeweilige BMI berechnet und auf ganze Werte gerundet. Die Mehrheit unseres Patientenkollektivs, und zwar 36 %, wies einen BMI von 22 bis 24 auf und liegt somit im unteren Normalgewicht. Weitere 19 % liegen zwischen 19 und 21 und werden ebenfalls noch als normalgewichtig angesehen. Nur 5 % der Patienten gelten mit einem BMI <19 als untergewichtig. Insgesamt 34 % der

ausgewerteten Patienten lagen über dem Normalgewicht. Davon befanden sich 21 % zwischen 25 und 27 und die weiteren 13 % fanden sich bei einem Wert zwischen 28 und 30 wieder. 11 % der Untersuchten lagen bei einem BMI über 30 und sind somit stark übergewichtig.

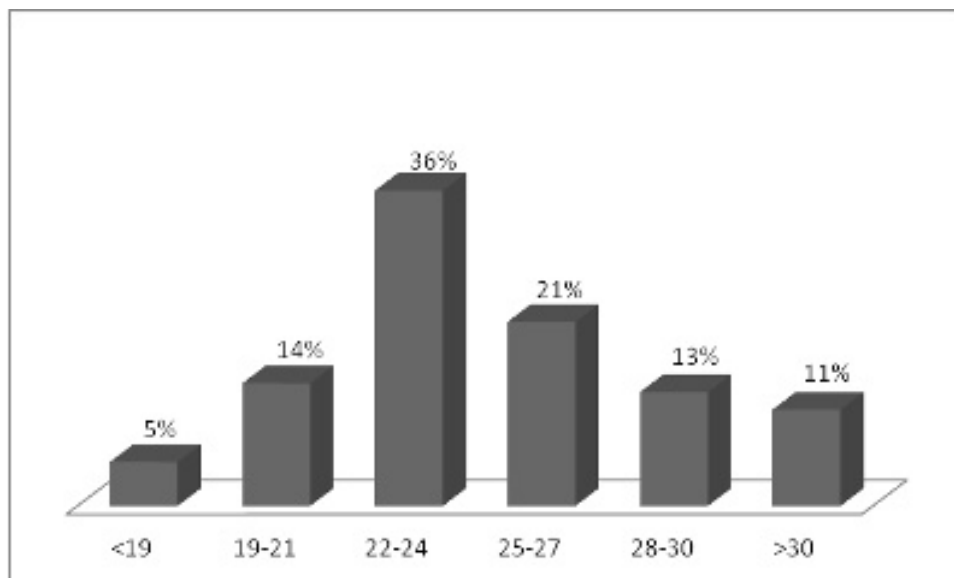


Abbildung 3: Verteilung nach BMI bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

Die Operationsmethoden in unserem Patientenkollektiv wurden nicht gleich häufig durchgeführt. Die extraperitoneale Operationsmethode wurde mit 74,84 % deutlich häufiger angewandt, als die intraperitoneale Operationsmethode, die nur in 15,16 % der Fälle Anwendung fand. Bei 10 % der Patienten konnte die Operationsart aus den vorliegenden Unterlagen nicht mehr nachvollzogen werden.

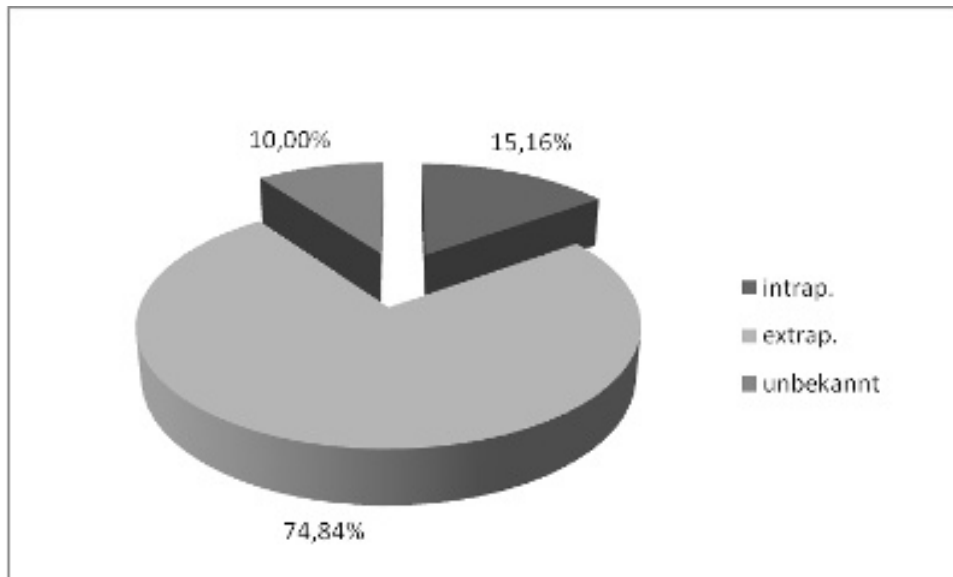


Abbildung 4: Aufteilung der angewendeten Operationsmethode bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

Die Operationen wurden von insgesamt 12 Operateuren durchgeführt, wobei bei 2 % der durchgeführten Operationen der Hauptoperateur nicht eruiert werden konnte. Jeder Operateur hat im Durchschnitt 25,75 (+/-33,85) Patienten operiert, wobei Operateur eins mit 111 Patienten mit Abstand am häufigsten Operationen (35,81 %) durchführte.

3.1.1 Histologische Subtypen der Karzinome

Histologisch lag in nahezu allen Fällen (95 %) ein Urothelkarzinom vor. Lediglich in 2 % ergab die histologische Auswertung ein Plattenepithelkarzinom. Adenokarzinome wurden noch seltener, und zwar nur bei 1 % der Personen, beschrieben. Die restlichen 2 % konnten nicht klassifiziert werden oder bestanden aus einzelnen seltenen Tumorentitäten und wurden unter dem Sammelbegriff „andere“ zusammengefasst.

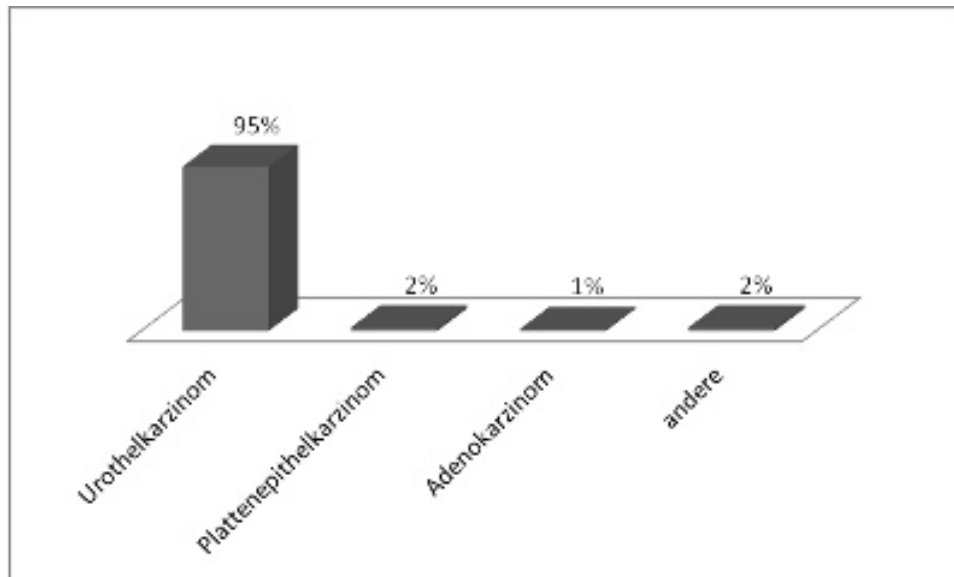


Abbildung 5: Histologische Klassifizierung der diagnostizierten Harnblasenkarzinome bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

3.2 Präoperative Risikofaktoren

Risikofaktoren, die der Patient vor der Operation aufweist, können die Operation und den darauffolgenden postoperativen Verlauf negativ beeinflussen. So können z.B. Komplikationen nach der Operation häufiger auftreten und sich die Krankenhausverweildauer verlängern.

3.2.1 ASA-Score

Ein Score, der solche Risikofaktoren festhält, ist der bereits weiter oben beschriebene ASA-Score. Auch den Patienten dieser Studie wurde, entsprechend deren Risikofaktoren und Vorerkrankungen, vor der Operation durch den die Prämedikationsvisite durchführenden Arzt für Anästhesie ein ASA-Score zugeteilt.

Nur 7,42 % der Patienten in unserer Studie wurde der ASA-Score eins zugeschrieben und wurden deshalb präoperativ für normal gesund erklärt. Eine leichte

Allgemeinerkrankung, entsprechend einem ASA-Score von 2, wurde bei 42,26 % der Patienten diagnostiziert. Bei 49,68 % der Personen und somit fast der Hälfte unseres Patientenkollektivs wurden eine schwere Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung diagnostiziert, entsprechend einem ASA-Score von drei. Eine inaktivierende Allgemeinerkrankung mit ständiger Lebensbedrohung (ASA-Score 4) wurde bei 0,65 % der Probanden festgestellt. Eine Einteilung in Score fünf würde bedeuten, dass der Patient so moribund ist, dass erwartet wird, dass er ohne Operation die nächsten 24 Stunden nicht überlebt. Keinem unserer Patienten wurde dieser Score zugeteilt.

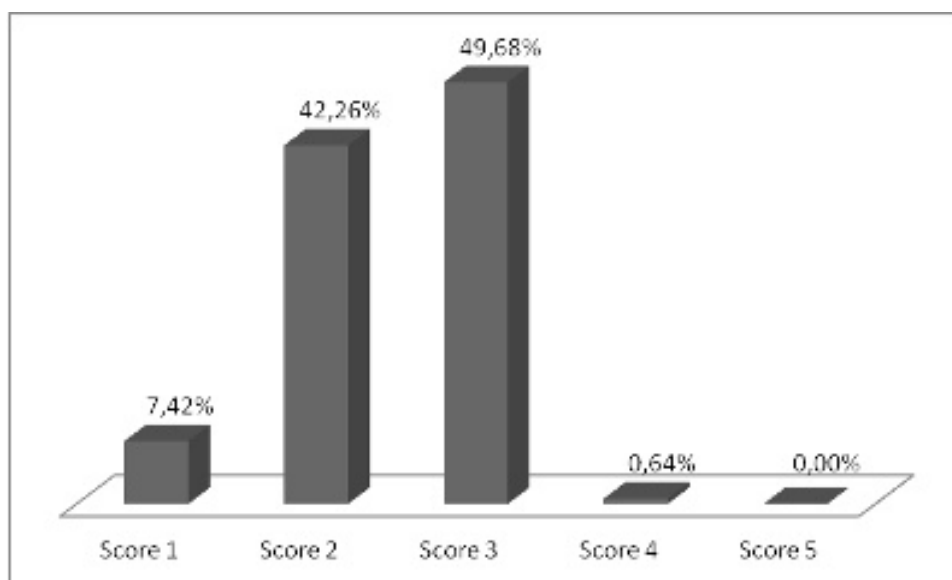


Abbildung 6: Präoperative Einteilung durch die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists zur Abschätzung des Narkoserisikos bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

3.2.2 Charlson-Score

Der zweite wichtige Score, zur Einschätzung des perioperativen Risikos, ist der sogenannte Charlson-Score. Dieser bereits weiter oben beschriebene Score erfasst vorbestehende Krankheiten und ordnet diesen einen unterschiedlich hohen Punktwert zu. Die Summe der Punktwerte lässt dann auf die Prognose und die Lebenserwartung des Patienten schließen. Etwa $\frac{3}{4}$ unseres Patientenkollektivs hatten einen Charlson-Score von

0 und somit keine für den Score relevanten Vorerkrankungen. 16,45 % der Personen hatten einen Score von eins, was bedeutet, dass sie eine Erkrankung in ihrer Vergangenheit aufweisen, welche mit der Ziffer eins bewertet wurde. Nur 5,48 % wurde ein Score von zwei zugeschrieben, sowie 1,41 % ein Score drei. Score vier bekamen 0,65% der Patienten zugeteilt und nur bei einer Person (0,32 %), wurde ein Score von fünf ermittelt. Kein Patient wies einen Score mit höherer Ziffer auf.

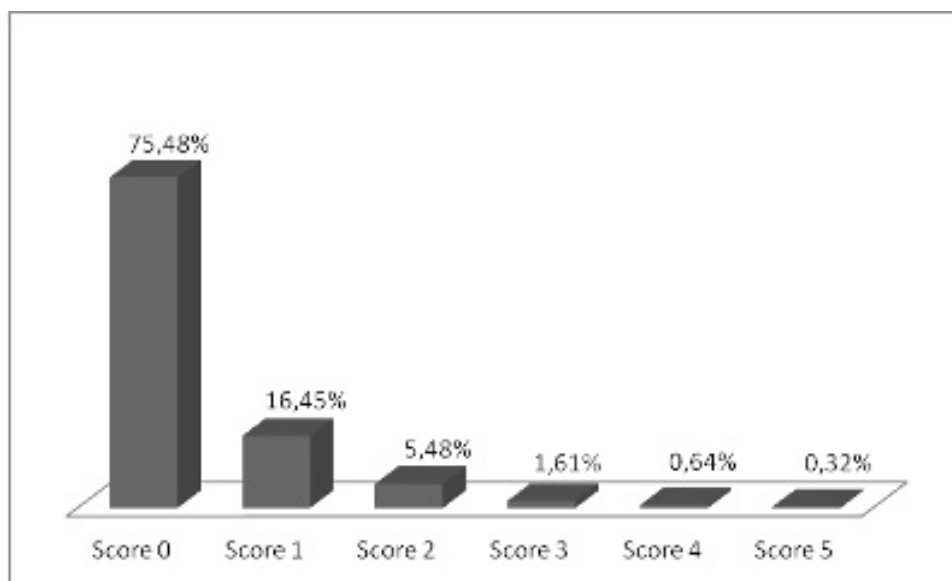


Abbildung 7: Präoperative Einteilung nach dem Charlson-Score zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

3.2.3 Abdominelle Vor-Operationen

Auch eine Operation, die in der Vergangenheit im Bereich des Abdomens durchgeführt wurde, kann Einfluss auf den Verlauf des operativen Eingriffes nehmen. Durch frühere Manipulationen im Bauchraum kann es zu Verwachsungen des abdominalen Gewebes kommen, wodurch der Operationsverlauf erschwert und im ungünstigsten Fall negativ beeinflusst werden kann. Vom gesamten Patientenkollektiv wiesen 34 % der Personen eine Vor-Operation am Abdomen auf.

Um die Lokalisation und die Art des Eingriffes feststellen zu können, wurden die stattgehabten abdominellen Voroperationen weiter subklassifiziert. Mit 19,68 % stellt die Appendektomie die häufigste Vor-Operation unserer Patienten dar. Seltener wurden mit 8,39 % die Herniotomie und mit 1,94 % eine Cholezystektomie durchgeführt. In 3,90 % der Fälle handelte es sich um andere Vor-Operationen, wie zum Beispiel Operationen an Dünn- und Dickdarm oder die Art der Vor-Operation konnte nicht mehr eindeutig geklärt werden.

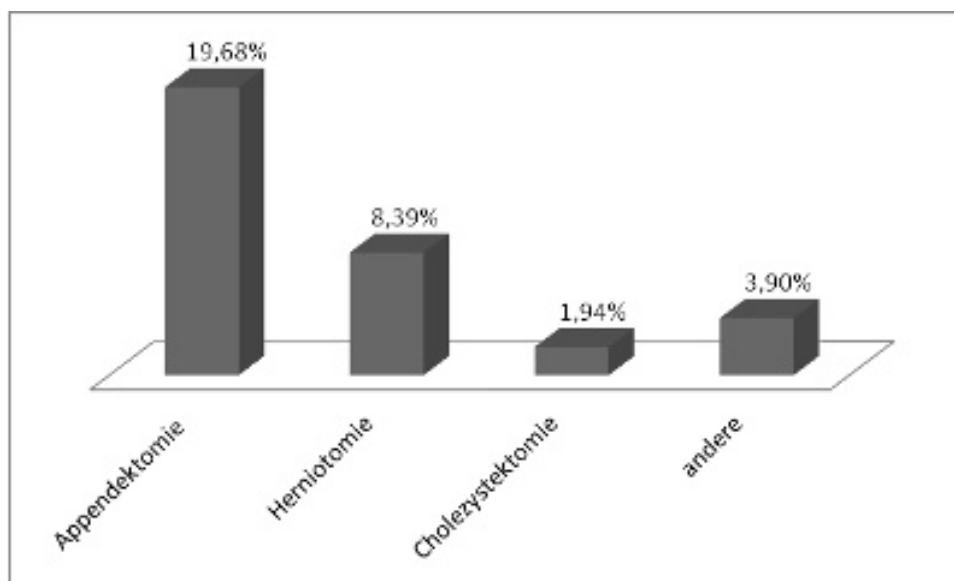


Abbildung 8: Häufigkeit und Art der Vor-Operationen bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

Patienten, die sich einer intraperitonealen Operationsmethode unterzogen, waren im Vergleich zu Personen, bei denen eine extraperitoneale Operationstechnik durchgeführt wurde, häufiger voroperiert (44,70 % vs. 35,00 %).

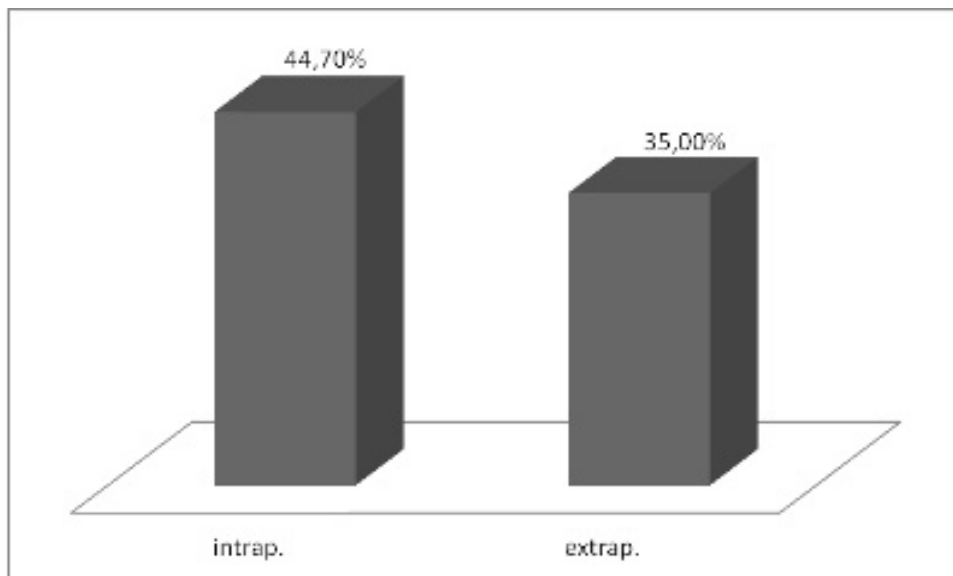


Abbildung 9: Patienten, die zum Zeitpunkt radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 bereits voroperiert waren sowie mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationsmethode

3.3 Intraoperative Parameter

3.3.1 Intraoperativer Blutverlust

Ein hoher intraoperativer Blutverlust kann zu schwerwiegenden Komplikationen bis hin zum Tod führen. Deshalb ist es wichtig, den Blutverlust der Operation so gering wie möglich zu halten. In unserer Studie wurde im Mittel ein Blutverlust von 1044 +/-797 ml ermittelt. Abbildung 10 zeigt, dass bei 7,42 % der Patienten der Blutverlust auf unter 500ml begrenzt werden konnte. Mehr als der Hälfte der Patienten wiesen während der Operation einen Blutverlust zwischen 500 ml und 1000 ml auf. Knapp ein Viertel der Patienten (24,51 %) hatten einen intraoperativen Blutverlust zwischen 1000 ml und 2000 ml. In etwa 4,5 % der Fälle wurde ein erheblicher Blutverlust über 2000 ml dokumentiert.

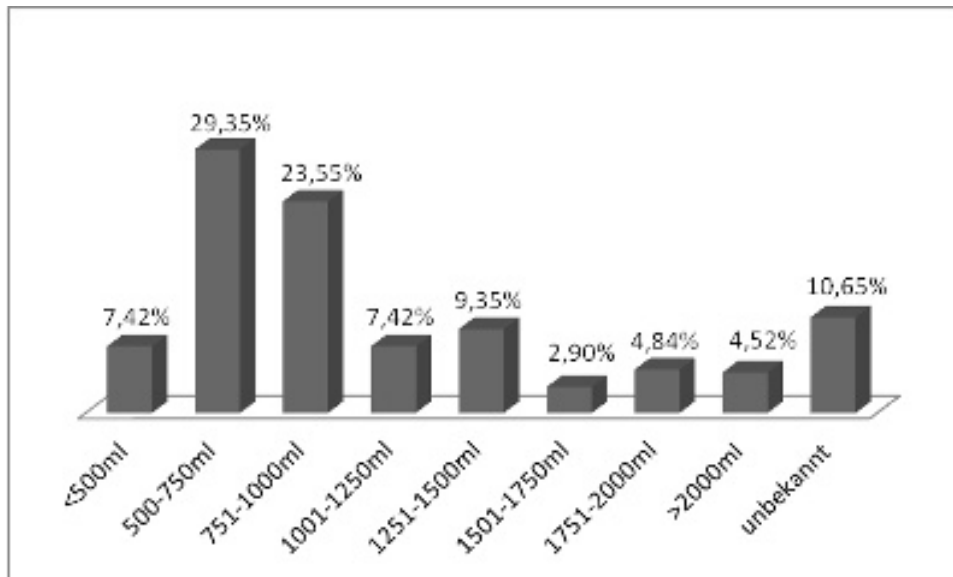


Abbildung 10: Verteilung des Blutverlustes während der Operation bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

Wird der Blutverlust in Hinsicht auf die beiden Operationsmethoden verglichen, kann kein bedeutender Unterschied festgestellt werden. Im Boxplot-Diagramm konnte keine statistisch signifikante Überlegenheit zwischen den beiden Methoden festgestellt werden ($p=0,89$).

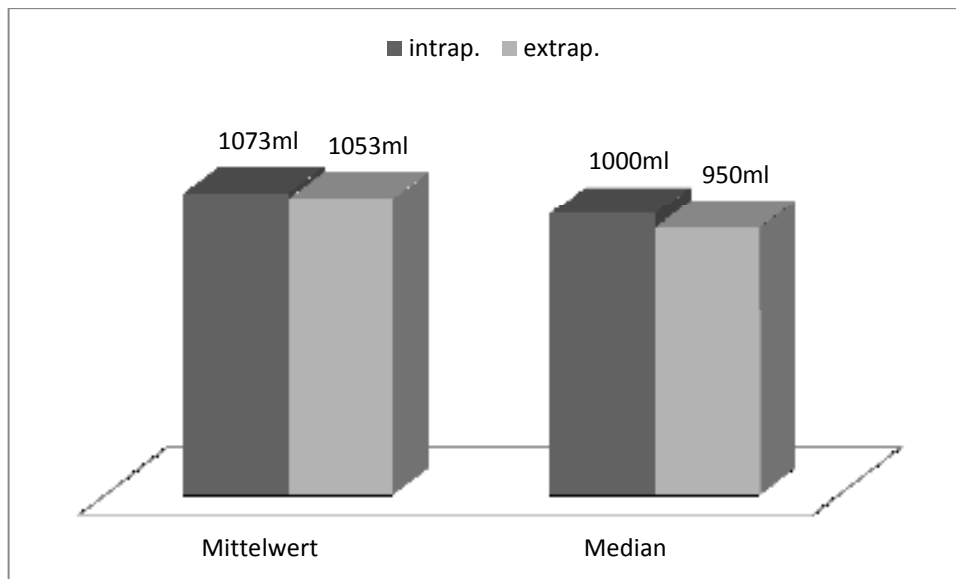


Abbildung 11: Mittelwert und Median des Blutverlustes in ml während der Operation bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

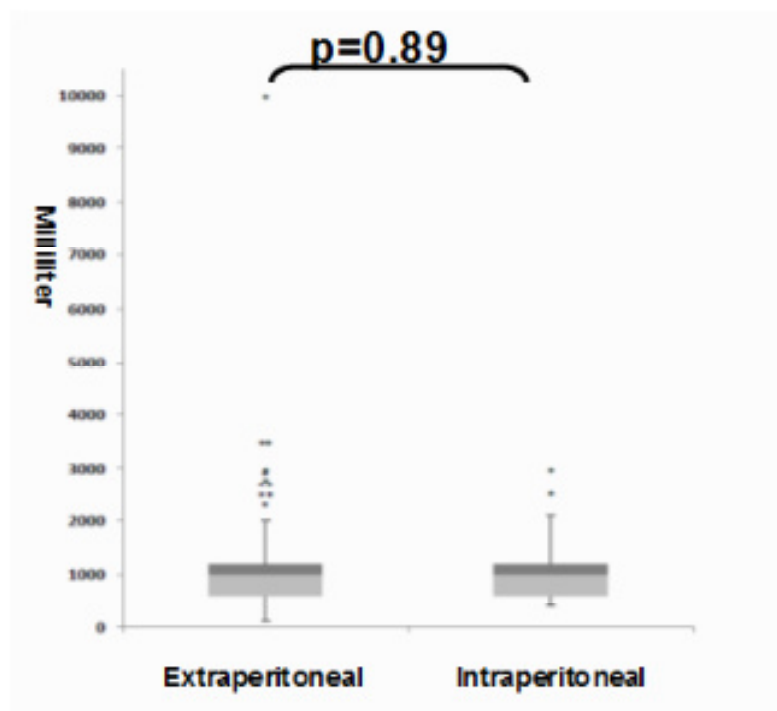


Abbildung 12: Boxplot-Diagramm des intraoperativen Blutverlustes bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

3.3.2 Dauer der Operation

Eine Vollnarkose ist für den Gesundheitszustand eines Patienten grundsätzlich eine Belastung und weist verschiedene Komplikationen und Risiken auf, weswegen jede Verkürzung der Operation als Vorteil zu werten ist [9, 10, 32, 58]. Die mittlere Operationsdauer lag bei 305,28 Minuten (+/-77,31). Bei gut 2/3 der Patienten konnte die Operation in einem Zeitraum von vier bis sechs Stunden abgeschlossen werden. Hingegen wurde in 14,24% der Fälle diese Operationsdauer überschritten. Bei 2,90% der Personen konnte die Operationsdauer leider nicht mehr nachvollzogen werden.

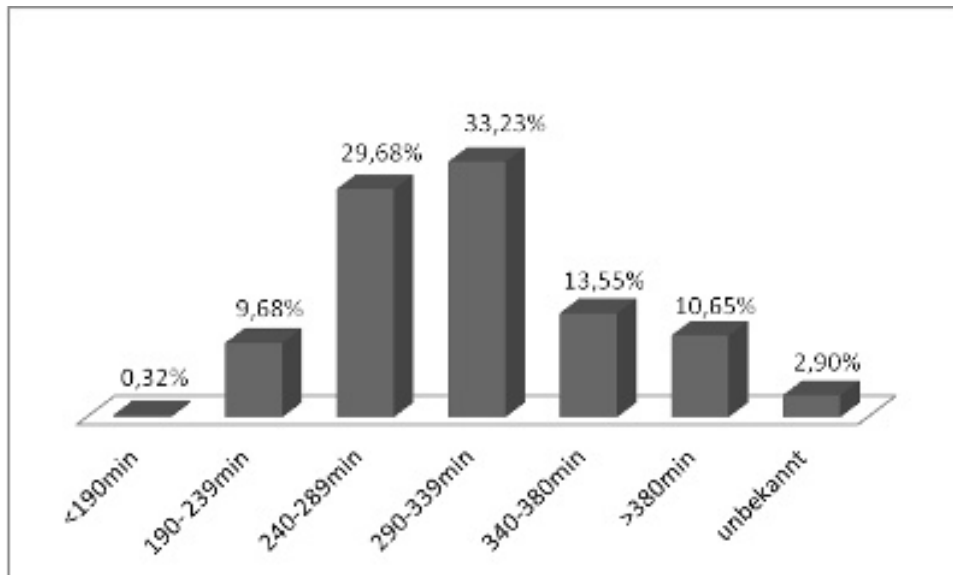


Abbildung 13: Operationsdauer bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

Vergleicht man nun die Operationsdauer der beiden Operationsmethoden, zeigt sich ein signifikanter Vorteil der extraperitonealen Methode gegenüber der intraperitonealen Methode ($p < 0,001$). Im Mittelwert sowie im Median dauerte die Operationsdauer der extraperitonealen Neoblase-Operation ca. 40 Minuten unter der der intraperitonealen Operation.

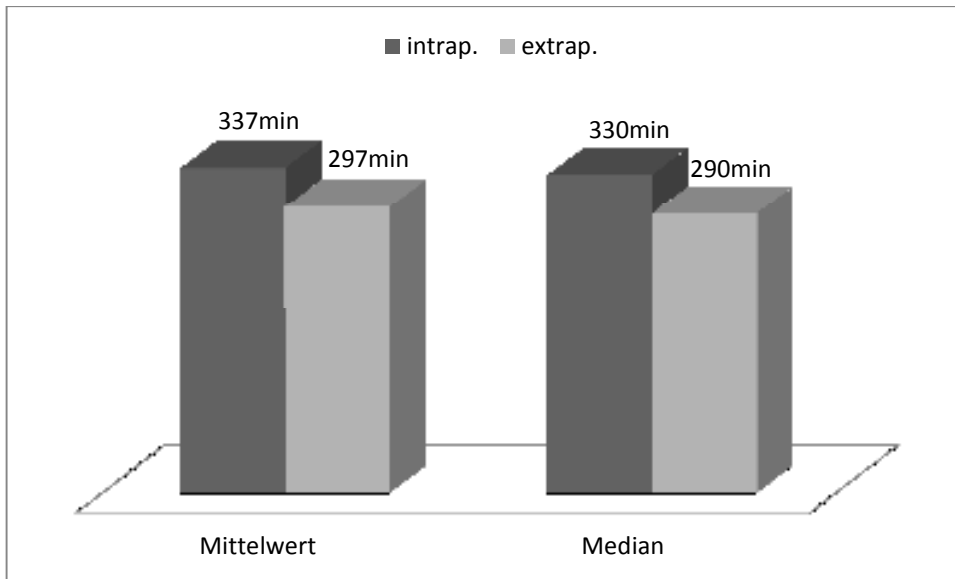


Abbildung 14: Mittelwert und Median der Operationsdauer bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationsmethode

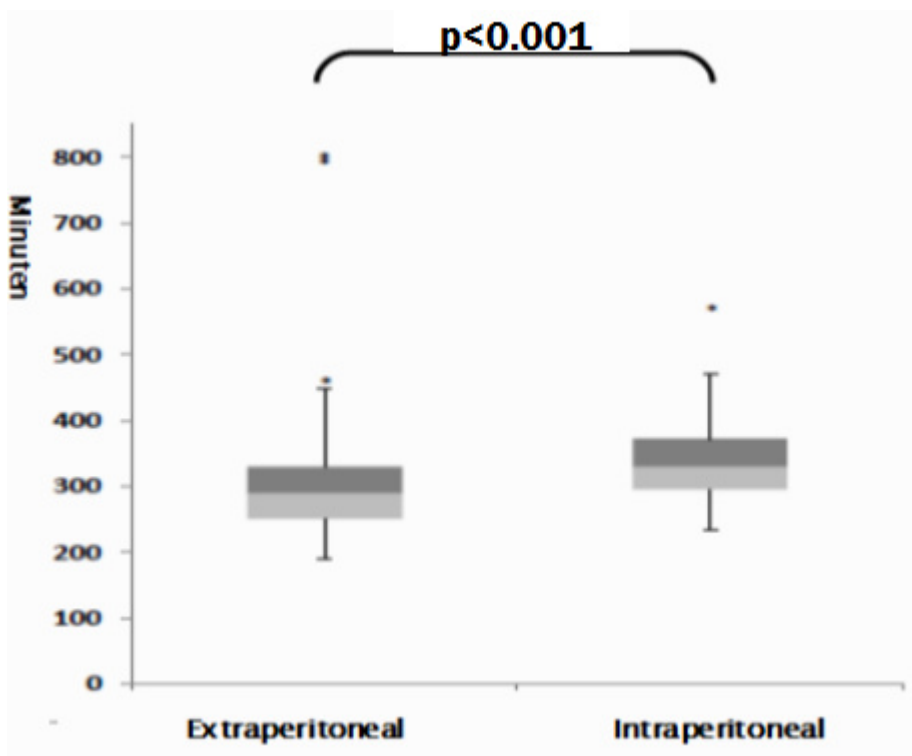


Abbildung 15: Boxplot-Diagramm der Operationsdauer bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik

3.4 Postoperative Komplikationen und Lebensqualität

3.4.1 Tag des ersten Zystogramms

Sind die Patienten in einem ausreichend guten körperlichen Allgemeinzustand, so wird in der Regel um den 14. postoperativen Tag ein diagnostisches Zystogramm durchgeführt. Dabei wird unter konventioneller Röntgendurchleuchtung beim in Rückenlage befindlichen Patienten die Neoblase über den einliegenden Dauerkatheter mit jodhaltigem Kontrastmittel gefüllt. Hierbei können die durch die Operation angelegten Anastomosen auf ihre Dichtigkeit überprüft werden.

Bei unseren Patienten wurde das erste Zystogramm im Mittel bei der intraperitonealen Operationsmethode (13,82 +/-2,1) sowie bei der extraperitonealen Methode (13,75 +/-2,4) am vierzehnten Tag durchgeführt. So wurde bei mehr als der Hälfte unserer Patienten, nämlich bei 51,61 %, in der Regelzeit ein Zystogramm durchgeführt. Bei weiteren 21,29 % konnte diese Diagnostik sogar schon vor dem 13. postoperativen Tag durchgeführt werden. Es konnte in 22,90 % der Fälle, durch einen schlechten postoperativen Zustand oder aufgrund entstandener Komplikationen, das Zystogramm erst nach dem 14. postoperativen Tag und in 4,84 % davon sogar erst nach dem 18. postoperativen Tag durchgeführt werden. Bei 4,19 % unseres Patientenkollektivs war eine Feststellung bzw. ein Nachvollziehen des Zeitpunktes dieses Zystogramms nicht mehr möglich.

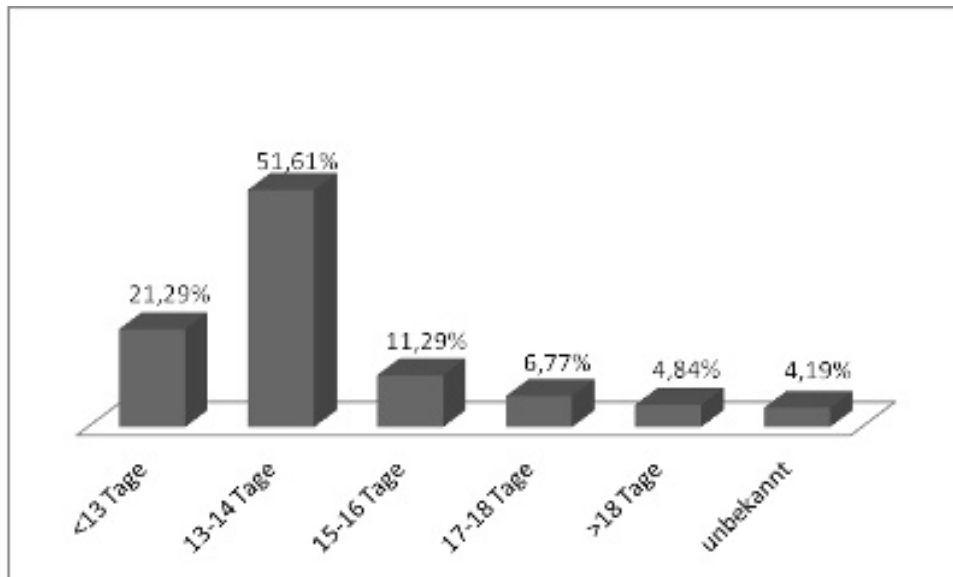


Abbildung 16: Tag des ersten Zystogramms bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

3.4.2 Tag der Dauerkatheter-Entfernung

Ausschlaggebend für die Entscheidung den Dauerkatheter zu entfernen, ist die Dichtigkeit der Anastomosen im Zystogramm. Im Durchschnitt wurde der Dauerkatheter im Verlauf des 23 postoperativen Tages (22,625 \pm 9,4) entfernt. Der zeitliche Unterschied dieser Entfernung bezogen auf die beiden Operationsmethoden ist vernachlässigbar gering.

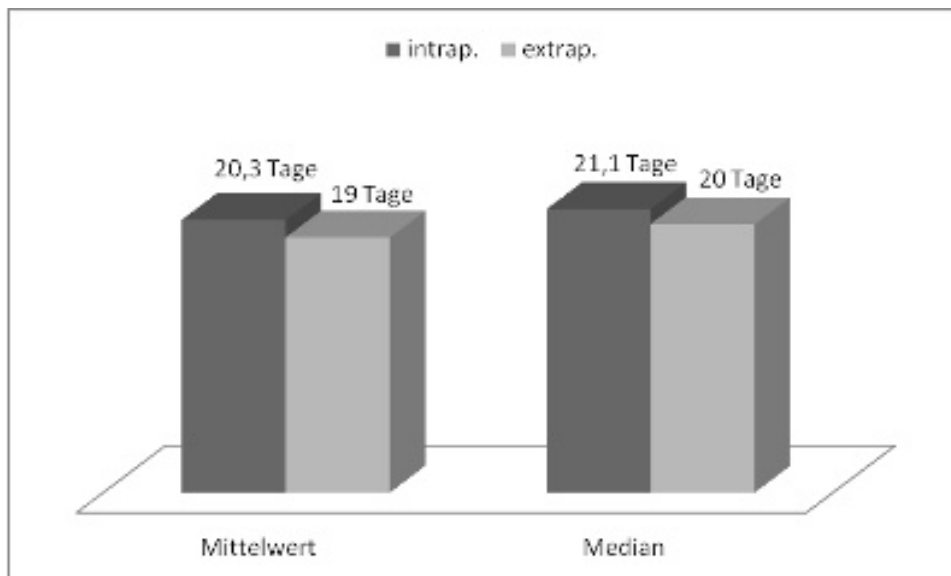


Abbildung 17: Mittelwert und Median des Tages der ersten Dauerkatheter-Entfernung bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationsmethode

3.4.3 Zeit bis zum ersten Stuhlgang

Für einen positiven postoperativen Verlauf ist ein möglichst früher Eintritt einer geordneten Darmmotilität und Darmpassage relevant. In unserer Studie wird dies durch die Zeit bis zum Eintreten des ersten Stuhlgangs abgebildet. Ein später Stuhlgang kann auf eine herabgesetzte Darmmotilität hinweisen, die zu einem gefährlichen Ileus übergehen kann und eventuell eine Reoperation erforderlich macht. Im Durchschnitt setzte der erste Stuhlgang 63,27 (+/- 29,12) Stunden nach Operationsende ein. In 33,87 % der Fälle konnte der Stuhlgang in den ersten 48 Stunden nach der Operation beobachtet werden. Weitere 44,52 % der Patienten konnten zwischen dem zweiten und dritten Tag abführen. Die restlichen 18,38 % der Personen überschritten diese Zeit und benötigten in einigen Fällen mehr als 96 Stunden für die erste Defäkation. Die Zeit bis zum ersten Stuhlgang konnte leider bei 3,23 % unseres Patientenkollektivs in den Unterlagen retrospektiv nicht ermittelt und damit nicht berücksichtigt werden.

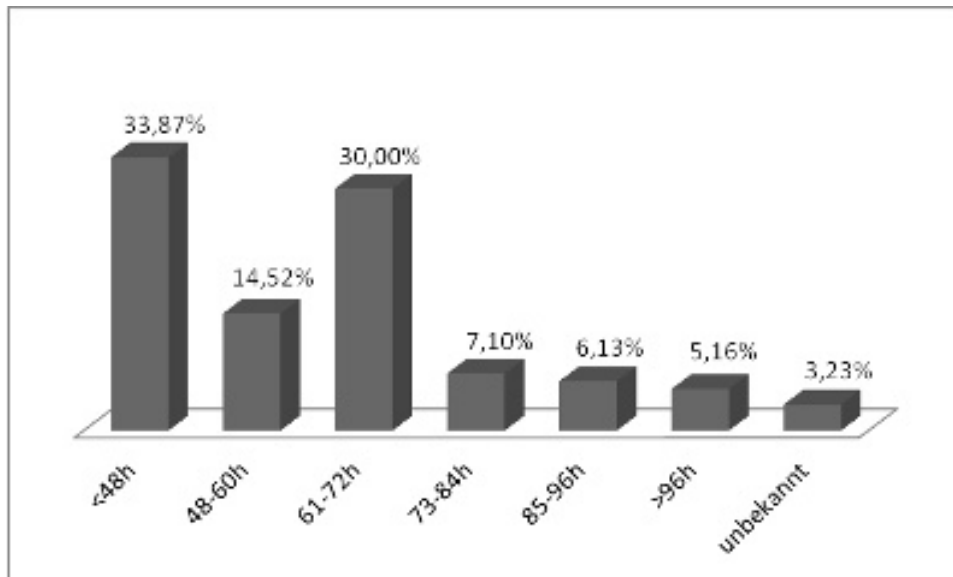


Abbildung 18: Zeit in h bis zum Eintreten des ersten Stuhlgangs nach der Operation bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

Vergleicht man den Mittelwert der beiden Operationsmethoden hinsichtlich des ersten Stuhlgangs, so erkennt man keinen nennenswerten Unterschied. Der Mittelwert beträgt für den Patienten bei der intraperitonealen Operationsmethode 60,78 (+/-19,13) Stunden und bei der extraperitoneale Methode 63,37 (+/-31,85) Stunden. Das durchgeführte Boxplot-Diagramm ergab, dass keine der beiden Operationsmethoden in Bezug auf diese Zielgröße eine Überlegenheit aufweist ($p=0,53$).

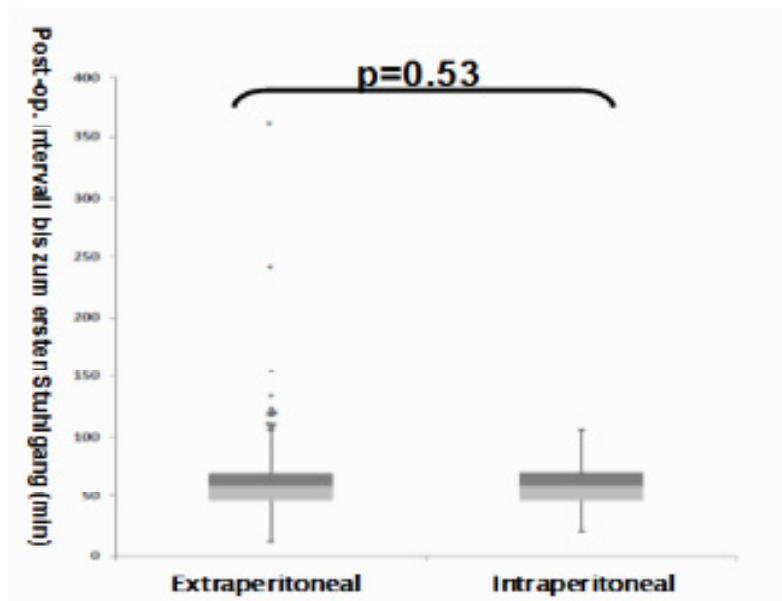


Abbildung 19: Boxplot-Diagramm der Zeit bis zum Eintreten des ersten Stuhlganges nach Operation bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

3.4.4 Lymphozelen

Eine wichtige Komplikation der Neblasen-Operation ist das Auftreten von Lymphozelen. Eine Lymphozele ist eine abgekapselte Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Bereich des Retroperitoneums [20]. Folgen einer solchen Ansammlung von Lymphflüssigkeit können unter anderem Verdrängungen der umliegenden Strukturen oder eine Infektion der Lymphozelen sein. Ist die konservative Therapie der Lymphozelen nicht erfolgreich, muss eine operative Methode wie z.B. eine Punktion in Erwägung gezogen werden [6, 33].

Bei Patienten, die mittels extraperitonealem Verfahren behandelt wurden, konnte mit 15,52% fast doppelt so häufig das postoperative Auftreten von Lymphozelen beobachtet werden, wie bei der intraperitonealen Methode, bei der nur 8,51 % diese Komplikation aufwiesen. Allerdings war dieser Unterschied unter Berücksichtigung von Operationsmethode, Operateur, Geschlecht und BMI statistisch nicht signifikant.

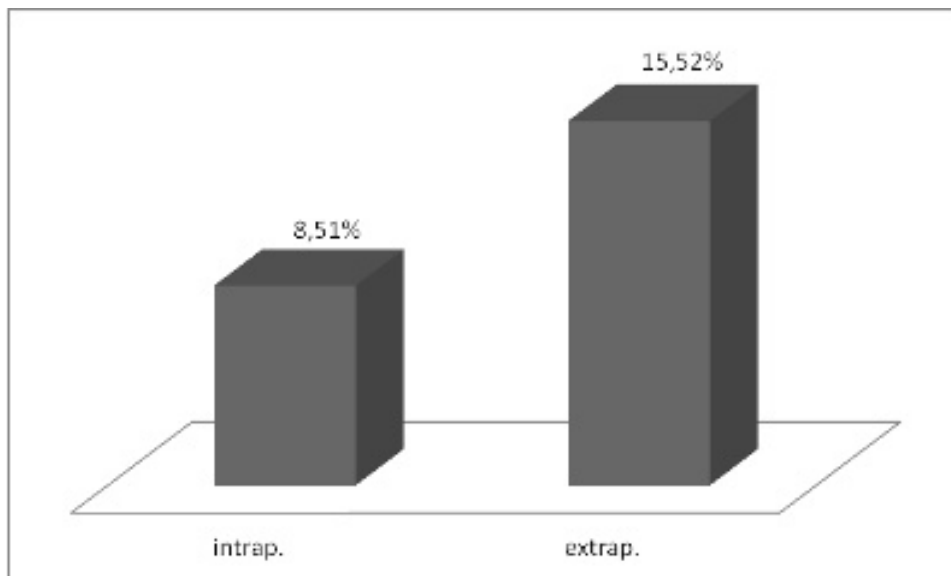


Abbildung 20: Häufigkeit des Auftretens von Lymphozelen bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

3.4.5 Leckage der neovesikulo-urethralen Anastomose

Neben Lymphozelen stellt auch eine Leckage der neovesikulo-urethralen Anastomose ein häufiges postoperatives Problem dar. Eine operative Verbindung zwischen den beiden anatomischen Strukturen ist bei der Anlage einer Neoblase essenziell. Ist diese Verbindung insuffizient, kann dies nach der Operation zu einem Austritt von Urin aus der Neoblase in das kleine Becken kommen. In der Regel wird diese Komplikation durch längeres Belassen des Dauerkatheters und damit Abwarten der Spontanheilung behandelt. In manchen Fällen kann sich aus einer Anastomosenleckage eine bakterielle Infektion im kleinen Becken mit konsekutiver Abszessbildung, bei Beteiligung der darüber liegenden Bauchorgane sogar eine generalisierte Entzündung in Form einer Peritonitis ausbilden.

In unserer Studie wurde bei 21,94 % der Patienten eine Anastomoseninsuffizienz beim ersten postoperativen Zystogramm festgestellt. Die restlichen 78,06 % der Personen wiesen nach dem Eingriff keine derartigen Komplikationen auf. Vergleicht man nun die beiden Operationsmethoden hinsichtlich des Auftretens von postoperativen Anastomosenleckagen, kann kein signifikanter Vorteil, welche für eine der beiden

Operationsmethoden sprechen würde, ausgemacht werden ($p=0,72$). Bei der intraperitonealen Operationsmethode wurde eine Insuffizienz der Anastomose in 23,4 % der Fälle beschrieben, beim extraperitonealen Eingriff lag die Häufigkeit dieser Komplikation bei 21,12 %. Die Extraperitonealisierung der Ileum-Neoblase bezogen auf die Dichtigkeit der Anastomosen weist somit keinen eindeutigen Vorteil gegenüber der intraperitonealen Methode auf.

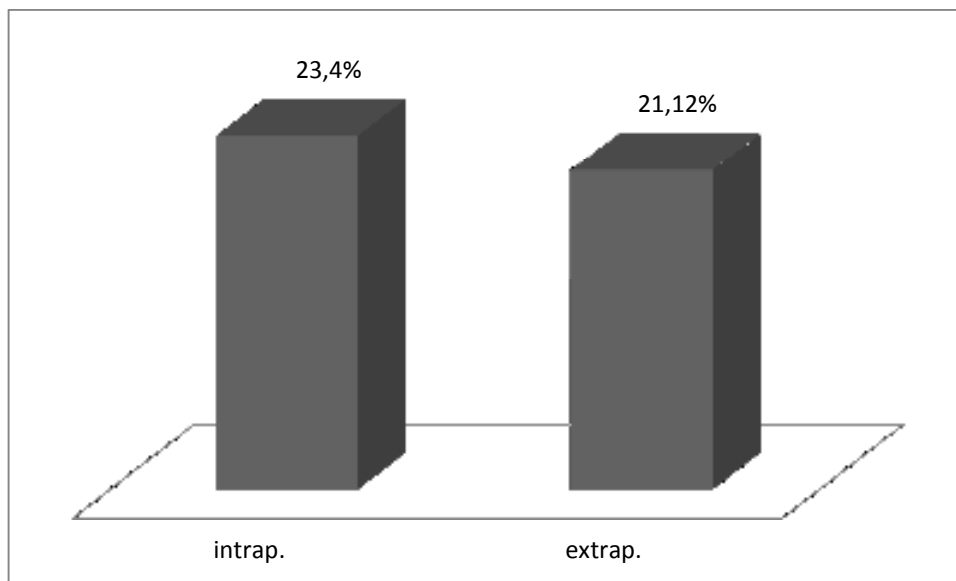


Abbildung 21: Häufigkeit des Auftretens von Leckagen der neovesikulo-urethralen Anastomose bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

3.4.6 Reoperation

Wenn postoperative Probleme jeglicher Art nicht mehr konservativ behandelt werden können, wird ein erneuter operativer Eingriff zur Sanierung des Problems unvermeidlich. So musste bei 14,52 % der von uns untersuchten Personen eine Reoperation aufgrund verschiedener Komplikationen durchgeführt werden. Eine Reoperation war in der vorliegenden Untersuchung als operativer Eingriff am Abdomen in Vollnarkose definiert.

In unserer Studie wurden die Gründe für die Notwendigkeit der Reoperationen identifiziert. Mit Abstand der häufigste Grund für eine erneute Operation war mit einem Anteil von 33,33 % ein sogenannter Platzbauch. Das entspricht einer absoluten Zahl von 15 Patienten. Dabei handelt es sich um ein vollständiges Auseinanderweichen der Bauchwand, einschließlich des Peritoneums mit Freiliegen der Eingeweide, was eine umgehende operative Revision des Bauchwandverschlusses notwendig werden lässt. Zum Ausschluss von weiteren Pathologien, wie zum Beispiel von intraabdominellen Abszessen oder eines mechanischen Ileus, ist im Rahmen dieses Eingriffs eine Inspektion der tieferliegenden Strukturen in den meisten Fällen unerlässlich. [20] Nachblutungen sorgten in 10,42 % der Fälle für eine Reoperation und bei 6,25 % der Patienten führte eine Wundheilungsstörung zu einem erneuten Eingriff. In 50 % der Fälle, die in der unten aufgeführten Grafik mit „andere“ bezeichnet wurden, war eine eindeutige Zuordnung der Ursache für die Reoperation nicht möglich.

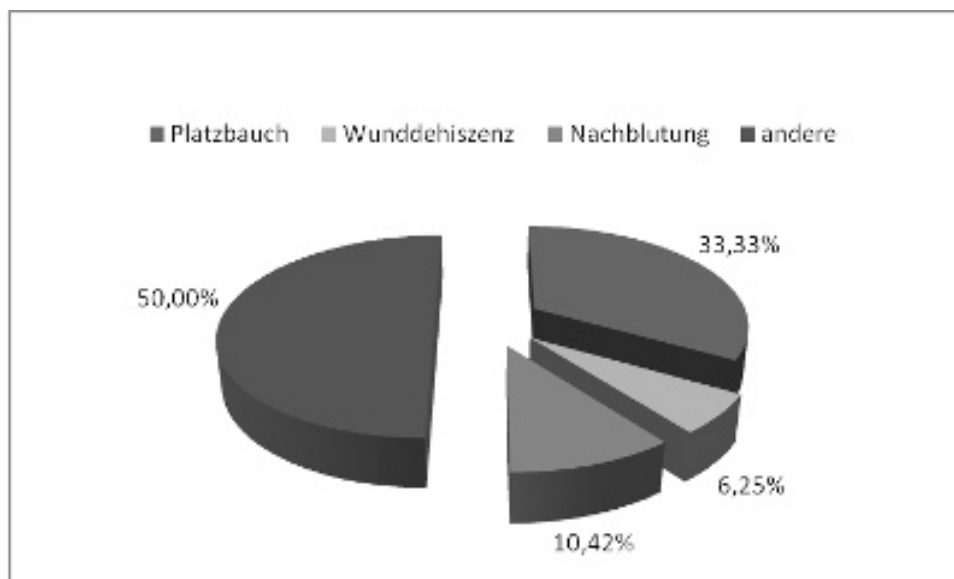


Abbildung 22: Gründe für eine durchgeführte Reoperation bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009

Vergleicht man die beiden Operationsmethoden hinsichtlich der Reoperationsrate, so ist festzustellen, dass nach der intraperitonealen Operationsmethode in 26 % der Fälle eine

Reoperation notwendig war. Nach der extraperitonealen Methode mussten sich nur rund 13,36 % der Personen einem erneuten Eingriff unterziehen. Es kam also bei der intraperitonealen Methode in etwa doppelt so vielen Fällen zu einer erneuten Operation. Daraus lässt sich ein günstiger Trend hinsichtlich der Häufigkeit von Reoperationen nach Anlage einer extraperitonealen Ileum-Neoblase erkennen. Ein signifikanter Unterschied konnte aber nicht belegt werden ($p=0,073$).

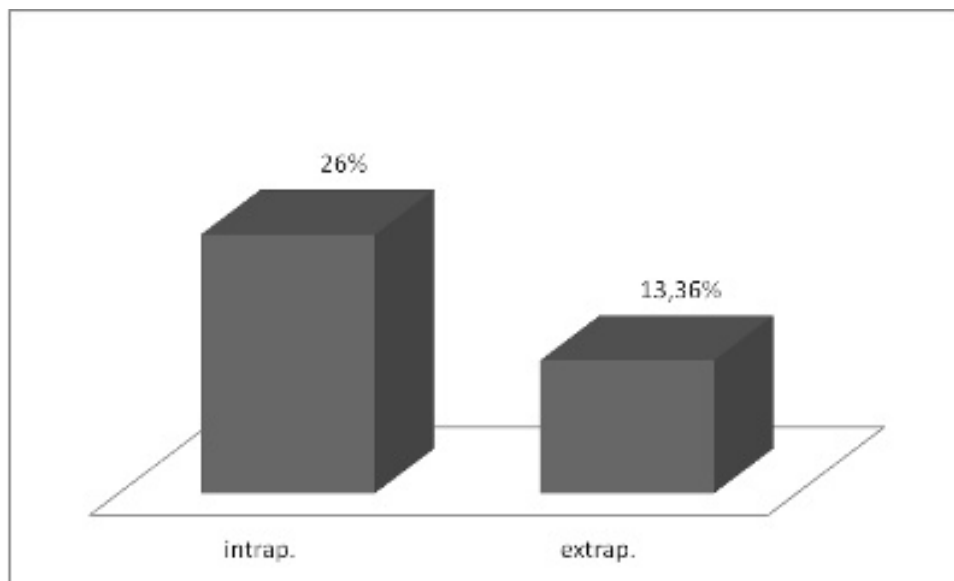


Abbildung 23: Häufigkeit der Reoperationen bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik

3.4.7 Postoperativ notwendige Interventionen aufgrund von Komplikationen

Wie oben bereits beschrieben, bewertet der Clavien-Score postoperative Komplikationen, die eine Intervention benötigen. Im Gesamtkollektiv wurde bei 18,36 % ein Clavien-Score zwischen drei und fünf gemessen. Bei diesen Patienten wurde somit eine Intervention, die das übliche Maß überschreitet, durchgeführt.

Insgesamt wiesen 14,52 % der Patienten einen Clavien-Score Grad III auf, also Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische

Intervention vonnöten war. In 1,61 % der Fälle wurden sogar lebensbedrohliche Komplikationen beobachtet, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen. Ein Clavien-Grad von V und damit der Tod des Patienten wurde bei 2,26 % der Patienten registriert.

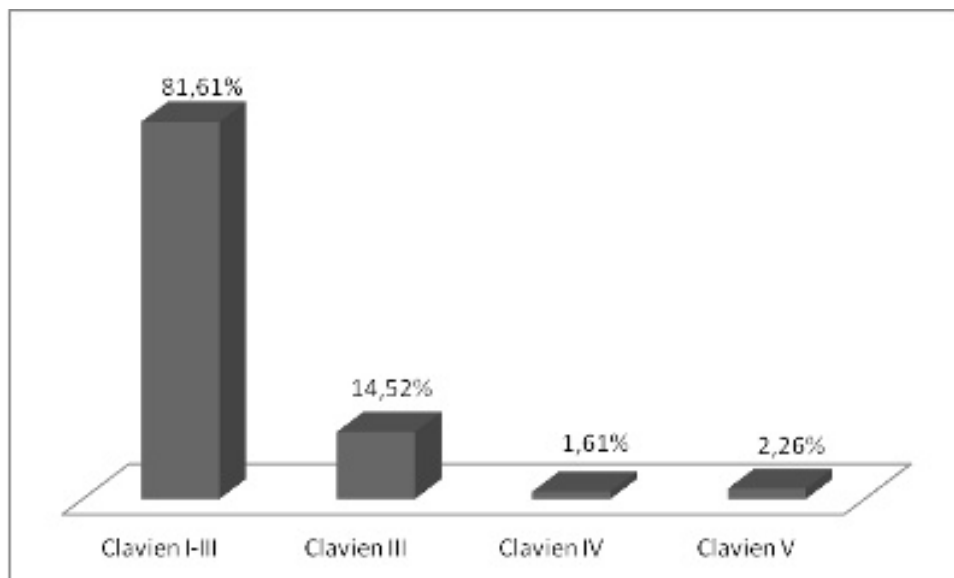


Abbildung 24: Aufteilung der durchgeführten postoperativen Interventionen aufgrund von Komplikationen anhand des Clavien-Scores in Graden I bis V bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik

Vergleicht man nun die postoperativ durchgeführten Interventionen bezüglich der beiden Operationsmethoden, zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Überlegenheit einer Operationsmethode ($p=0,812$).

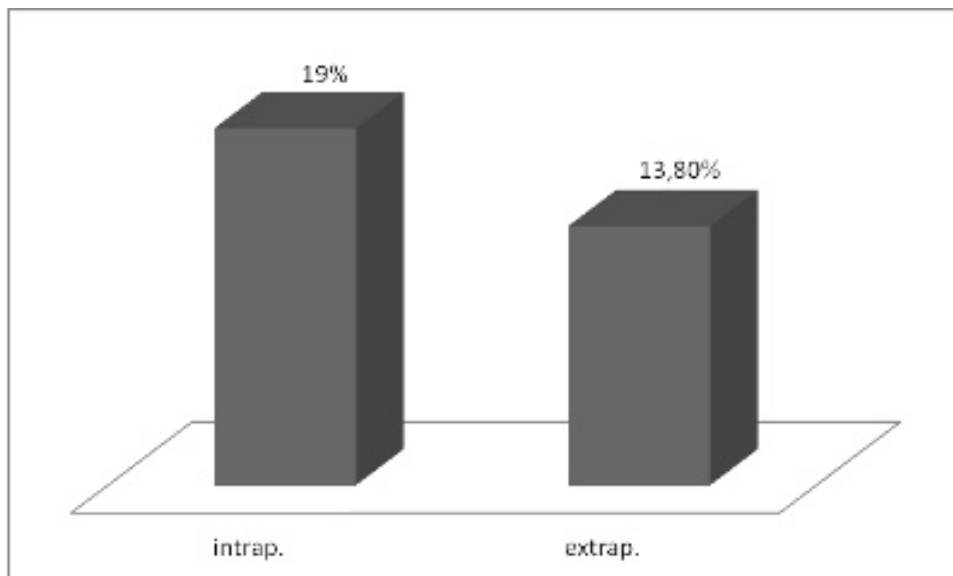


Abbildung 25: Verteilung von Clavien >3 bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik

3.5 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer ist ein relevanter, auf die Lebensqualität bezogener Parameter, da die Gefahr einer sogenannten Hospitalisierung und somit der psychischen und physischen Störungen mit der Länge des Aufenthaltes ansteigt [49]. Sie ist ein objektiver Marker, um den postoperativen Verlauf zu eruieren. Im Mittel wurden die Patienten am dreißigsten Tag (29,7 +/-11,91) entlassen. In der nachfolgenden Grafik wird die Krankenhausverweildauer des gesamten Patientenkollektivs aufgeführt. Dabei erkennt man, dass etwa 70 % der Patienten, und somit eine deutliche Mehrheit, zwischen 20 und 34 Tagen im Krankenhaus verweilte. Kürzere oder längere Aufenthalte waren hingegen eher selten anzutreffen.

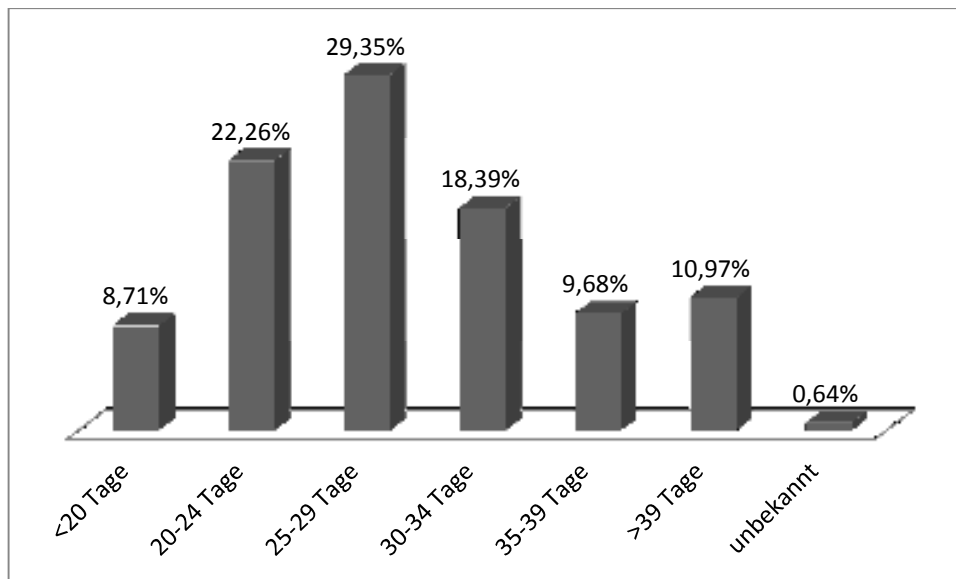


Abbildung 26: Krankenhausverweildauer bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik

Im nachfolgenden Diagramm wurden Patienten, die mit der extraperitonealen oder intraperitonealen Operationsmethode behandelt wurden, hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes gegenübergestellt. Hier sieht man einen geringen, aber statistisch signifikanten Vorteil der intraperitonealen Operationsmethode im Gegensatz zur extraperitonealen Methode. Die Dauer des stationären Aufenthaltes war bei Patienten, die sich einem intraperitonealen Eingriff unterzogen, im Mittel zwei Tage kürzer.

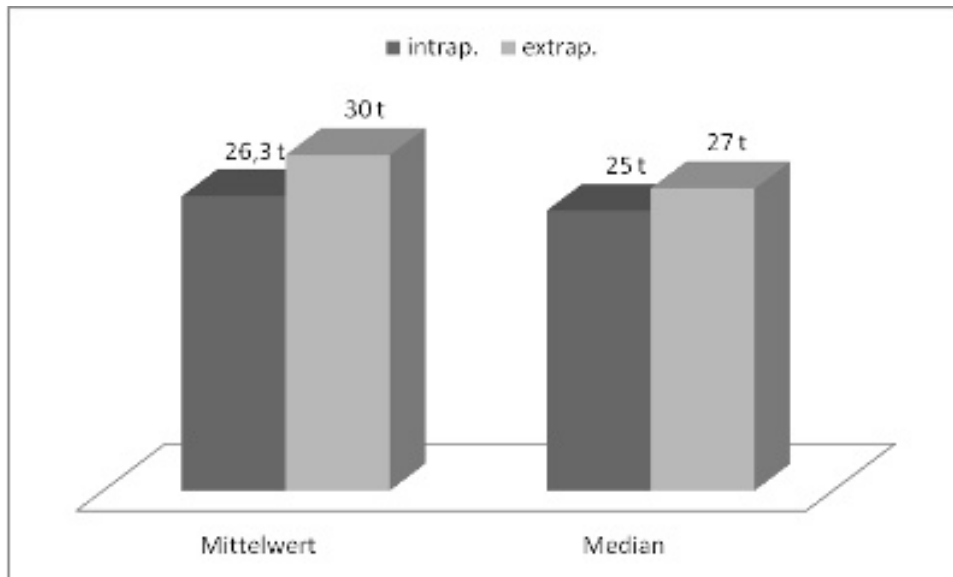


Abbildung 27: Mittelwert und Median der Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik

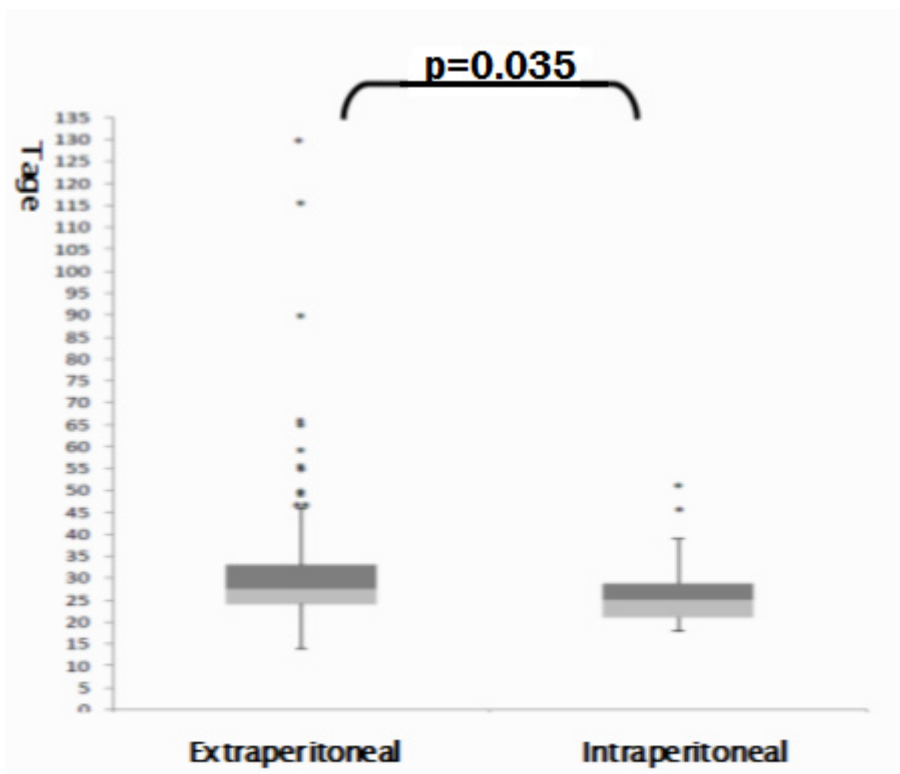


Abbildung 28: Boxplot-Diagramm der mit Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik.

3.6. Mortalität

In unserer Studie starben insgesamt 2,08 % aller Patienten an postoperativen Komplikationen bzw. im postoperativen Verlauf. Dieser Wert ist mit früher durchgeführten Studien vergleichbar (Hautmann et al.2012, Meyer et al. 2009) [21, 44].

Vergleicht man nun die Mortalität in Bezug auf die beiden Operationsmethoden, lässt sich kein Unterschied in den beiden Methoden erkennen ($p=0,852$).

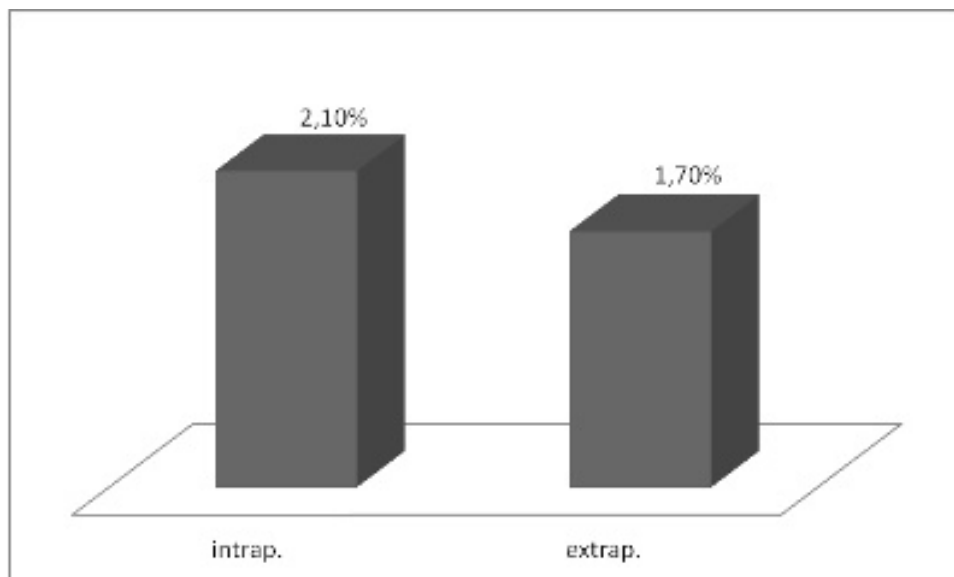


Abbildung 29: Mortalitätsrate bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik

Zusammenfassend werden in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse sowie die p-Werte der in unserer Studie ausgewerteten Parameter dargestellt.

Tabelle 5: Multivarianzanalyse mit zugehörigen p-Werten bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik

	intra- peritoneal	extra- peritoneal	p-Wert
Lymphozelen (%)	8,5	15,2	0,35
Darmtonie (h)	60,8±19,1	63,4±31,9	0,53
Intraoperativer Blutverlust (ml)	1037±573	1055±869	0,89
Anastomosenleckage (%)	23,4	22,9	0,72
OP-Dauer (min)	338±65	296±72	<0,001
Krankenhausverweildauer (d)	26,1±7,0	30,3±12,9	0,04

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden der peri- und postoperative Verlauf von 310 Patienten und Patientinnen mit einem Blasenkarzinom, bei denen zwischen Januar 2002 und Februar 2009 die Anlage einer Ileum-Neoblase erforderlich war, untersucht. Unser Patientenkollektiv umfasst in etwa viermal häufiger Männer (251) als Frauen (59), dies deckt sich mit der Geschlechterverteilung in einer 2013 veröffentlichten Studie von Chu et. al [11]. Das Patientenalter der untersuchten Patientengruppe war mit 62,84 Jahren im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen (62 Jahre bis 69,1 Jahre) im unteren Durchschnitt [24, 37]. Die Häufigkeitsverteilung der histologischen Karzinom-Subtypen deckt sich wiederum mit der publizierten Literatur [39].

Wie oben bereits erwähnt, sind Patienten in unserer Studie durchschnittlich älter als 60 Jahre. Da Menschen in diesem Alter häufig an verschiedenen Begleiterkrankungen leiden, ist es naheliegend, dass der relativ hohe ASA-Score von 3 am häufigsten vergeben wurde. Nur ein Patient bekam von der Anästhesie den ASA-Score 4 zugewiesen. In der Regel haben Patienten mit diesem ASA-Score ein extrem hohes Operationsrisiko, weshalb solchen Fällen eher von einer Operation abgeraten wird und andere Behandlungsformen wie eine Bestrahlung oder Best Supportive Care zum Einsatz kommen. Es kann spekuliert werden, dass die sehr niedrige Rate an Patienten mit ASA 4 und 5 durch entsprechende Empfehlung hin zu alternativen Behandlungsformen zustande gekommen ist, wenngleich sich dies durch unsere retrospektive Arbeit nicht belegen lässt.

Der Charlson-Score, der bestimmte vorbestehende Krankheiten erfasst und somit eine Prognose für die Patienten abschätzen lässt, bewegte sich bei einem Großteil der Personen in einem niedrigen Bereich (Score 0 bis 1). Auch hier kann man davon ausgehen, dass Patienten mit einer schlechten Prognose von der Operation abgeraten wurde und deshalb diese Verteilung zustande kam.

Die Tatsache, dass in unserer Studie mit 74,84 % zu 15,16 % weit mehr Patienten eine extraperitonealisierte Neoblasenanlage erhalten haben und die intraperitoneale Operationsmethode deutlich seltener verwendet wurde, war unseres Erachtens für die

weiteren statistischen Analysen problematisch. Hierdurch ist das Risiko eines Beta-Fehlers (Fehler 2. Art) erhöht, d.h. ein tatsächlich existierender Unterschied zwischen beiden Gruppen könnte aufgrund des relativ geringen Stichprobenumfangs in der Gruppe der Patienten mit intraperitonealer Operationsmethode in der statistischen Auswertung nicht evident werden. Eine weitere Schwäche der Studie war zum einen, dass nicht alle Akten der im untersuchten Zeitraum operierten Personen verfügbar waren und zum anderen, dass bei jedem zehnten Patienten keine Operationsmethode zugeordnet werden konnte.

Im Gegensatz zu einer vergleichbaren Studie von Jentzmik et al., in der kein Unterschied in der Operationsdauer festgestellt wurde, war diese in unserer Arbeit wie oben bereits ausgeführt bei der extraperitonealen Methode signifikant kürzer als bei der intraperitonealen Methode [35]. Grundsätzlich wäre das Gegenteil zu erwarten gewesen, da die Extraperitonealisierung der Neoblase am Ende der Operation eher einen zeitlichen Mehraufwand darstellt. Mögliche Ursachen könnten sein, dass die extraperitoneale Operationsmethode intraoperativ komplikationsloser durchzuführen war oder diese Operationsmethode bevorzugt dann angewendet wurde, wenn präoperativ keine oder kaum Komplikationen zu erwarten waren. Folgerichtig könnten komplexere Vorbedingungen eher ein Grund zur Wahl der intraperitonealen Methode sein. Da der ASA-Score, welcher das Operationsrisiko einschätzt, bei der extraperitonealen Methode gering höher war als bei der intraperitonealen Technik, ist dies als Grund für die kürzere Operationsdurchführung auszuschließen. Betrachtet man jedoch den Charlson-Score, der bereits präoperativ vorhandene Komorbiditäten erfasst, so fällt auf, dass bei der extraperitonealen Operationsmethode nur 22 % der Patienten zusätzliche Krankheiten aufwiesen, wohingegen bei der intraperitonealen Technik 38,3 % der Personen relevante Komorbiditäten aufwiesen.

Dies könnte die Annahme stützen, dass bei Patienten mit Komorbiditäten die Operation komplizierter verlief und so eine längere Operationsdauer resultierte. Eine Vor-Operation des Abdomens und damit a priori einen komplexeren Operationssitus und eine zu erwartende längere OP-Dauer wiesen bei der intraperitonealen Operationsmethode 44,7 % der Patienten auf, wohingegen bei der extraperitonealen Technik nur 35,0 % der Personen voroperiert wurden. Auch ein geringerer intraoperativer Blutverlust bei der

extraperitonealen Operationsmethode könnte auf einen Eingriff, der müheloser durchzuführen ist und somit zu einer operativen Zeitersparnis führen würde, schließen lassen. Der intraoperative Blutverlust stellte sich jedoch in unserer statistischen Auswertung als unabhängig von der Operationsmethode heraus.

Parameter zur Beurteilung des postoperativen Verlaufes waren der Zeitpunkt der Durchführung des ersten Zystogramms und der Tag der Dauerkatheterentfernung. Dabei zeigte sich ebenfalls kein bedeutender Unterschied, welcher auf eine problematischere Operationsmethode hinweisen würde. Auch bei der Anastomosenleckage, einer postoperativen Komplikation, konnte durch den minimalen Häufigkeitsunterschied keiner der Operationen ein Vorteil zugesprochen werden.

Bezüglich des Krankenhausaufenthaltes ist eine um etwa 3 Tage kürzere Aufenthaltsdauer bei Patienten, die sich einer intraperitonealen Methode unterzogen, zu beobachten. Dieser Unterschied ist signifikant und somit kann diesbezüglich die intraperitoneale Operationstechnik als vorteilhafter angesehen werden. Verwunderlich ist dieses Ergebnis insofern, da, wie weiter oben bereits erwähnt, bei der extraperitonealen Operationsmethode die Operationsdauer signifikant kürzer und ein Trend hinsichtlich einer geringeren Reoperationsrate auszumachen war. Aufgrund dieser Tatsachen würde man vermuten, dass auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus kürzer sein müsste. Dies konnte durch unsere Studie nicht bestätigt werden. Wie es zum signifikant verkürzten Krankenhausaufenthalt bei der intraperitonealen Methode trotz dieser Daten kommt, ist nur bedingt auszumachen. Möglicherweise könnte ein nahezu doppelt so häufiges Auftreten von postoperativen Lymphozelen bei der extraperitonealen Operationsmethode (15,52 % vs. 8,51 %) ein Grund für die in dieser Untersuchungsgruppe festgestellte verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer sein. Bis zur Behebung dieser postoperativen Komplikation vergeht ein längerer Zeitraum, da nach einer notwendigen Punktion Lymphozelen dazu neigen, sich weiterhin mit Körperflüssigkeit zu füllen und erst nach Abwarten der rückläufigen Flüssigkeitsretention die Entfernung des Drainageschlauches und damit auch die Entlassung des Patienten aus stationärer Behandlung möglich ist. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Studie von Jentzmik et al. [35], so konnte hier ein signifikant häufigeres Auftreten von Lymphozelen bei der extraperitonealen Operationstechnik beobachtet werden, was unserer Argumentation entgegenkommt.

Die postoperative Darmatonie gilt als eine sehr häufige, nahezu regelhaft auftretende Komplikation. Das bekannte Problem bei retrospektiven Analysen diesen Punkt betreffend ist die mangelnde Exaktheit der Diagnosevergabe. Auf Arztbriefe und Krankengeschichten beruhende Daten erfassen die Komplikation der postoperativen Darmparalyse üblicherweise nur unvollständig und ungenau, weil die Bewertung der Situation dem behandelnden Arzt großen subjektiven Spielraum lässt. Die Schwierigkeit besteht darin, dass es einen nahezu fließenden Übergang von einer „physiologischen“ Darmmotilitätsstörung bis hin zum kompletten paralytischen Ileus gibt. Um diese Fehlerquelle auszuschließen, haben wir zur vollständigen und objektiven Erfassung der postoperativen Darmatonie die Zeitspanne bis zum ersten Stuhlgang herangezogen und in der Folge ausgewertet. Bezüglich der Häufigkeit einer postoperativen Darmatonie konnte kein Unterschied in den beiden untersuchten Patientengruppen ermittelt werden. Ein signifikant selteneres Auftreten eines paralytischen Ileus, wie in einer vorangegangenen Studie festgestellt wurde, konnte hier nicht bestätigt werden.

Sicherlich zu den schwerwiegendsten Komplikationen einer Ileus-Neoblasen-Operation gehört die Notwendigkeit eines operativen Zweiteingriffes. Die in unserer Patientenanalyse festgestellte Reoperationsrate zeigt einen günstigen Trend in Richtung der extraperitonealen Operationsmethode. Eine Reoperation war bei dieser Operationstechnik knapp halb so häufig notwendig, was für eine komplikationslosere Durchführung dieser Methode spricht. Eventuell lässt dieses Ergebnis auch vermuten, dass die Trennung zwischen Darm und Neoblase durch das Peritoneum einen Vorteil für den Patienten darstellt. Ähnlich wie bei anderen Operationen wird versucht, durch Trennung von zwei nahe beieinander liegenden Organen oder Kompartimenten die Rate postoperativer Komplikationen zu senken, wie es unter anderem auch bei Fistelverschlüssen (z.B.: vesiko-vaginale Fistel) Anwendung findet. Allerdings waren die Patienten, welche sich einer extraperitonealen Operation unterzogen, seltener voroperiert und gesünder (niedriger Charlson-Score).

Wenn man sich nun die durchgeführten postoperativen Interventionen, die über das normale Maß hinausgehen, ansieht, spiegelt sich das oben ausgeführte Ergebnis wider. Hier wurden postoperative Interventionen wie Reoperationen, intensivmedizinische

Behandlung bei lebensbedrohlichen Komplikationen bei der intraperitonealen Operationstechnik um insgesamt 5,20 % häufiger beobachtet als bei der extraperitonealen Methode. Dieser Wert war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Mortalitätsrate der Patienten war unabhängig von der gewählten Operation. Somit sterben, auch wenn es bei der intraperitonealen Operation einen deutlichen Trend zu einer höheren Reoperationsrate gibt, bei dieser Methode in etwa gleich häufig Patienten wie bei der extraperitonealen Methode.

Die vorliegende Datenauswertung beschränkte sich auf das peri- und postoperative Outcome von Patienten mit einer Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase und enthält keine Langzeitresultate. Dies schränkt den Wert unserer Studie in gewissem Umfang ein.

Der kurze Nachbeobachtungszeitraum erlaubte keine Überprüfung der beiden Operationsmethoden hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse beider Methoden, da ein Harnblasenrezidiv durchschnittlich erst nach 9 Monaten zu erwarten ist [22]. Letztlich war aus unserer Sicht ein solcher Unterscheid a priori nicht zu erwarten, da der für das onkologische Ergebnis relevante Teil der Operation, die Zystektomie und Lymphadenektomie, bei beiden Operationsverfahren identisch abläuft. Aus diesem Grund wurde auf eine weitreichende Recherche der Nachsorgedaten der in unserem Kollektiv behandelten Patienten verzichtet. Hierfür würde eine Betrachtung von Patientenkollektiven mit bereits vorhandenen Nachsorgedaten mit post-hoc Recherche der verwendeten Operationsmethode (extraperitoneal vs. intraperitoneal) schneller zum Ziel führen [22].

Weiterhin lassen sich mögliche Spätkomplikationen der Ileum-Neoblasen-Anlage, wie Strikturen der neovesikourethralen Anastomose, Harnleitermündungsengen, Harninkontinenz, Harnhyperkontinenz, Kurzdarmsyndrome mit Vitaminmangelsyndromen, intraabdominelle Verwachsungen et cetera durch Fehlen von Langzeitdaten nicht erfassen. Aber auch hier sind wir der Meinung, dass in den meisten der genannten Spätfolgen empirisch keine Assoziation mit einer Extra- oder Intraperitonealisierung zu erwarten ist. Grundsätzlich könnte jedoch durch eine weitere Ausweitung des Beobachtungszeitraums möglicherweise die Zahl an Patienten mit einer

intraperitonealen Operationsmethode und damit die statistische Aussagekraft des Kollektivs erhöht werden. Dies würde dann den zusätzlichen, nicht unerheblichen Aufwand einer Recherche von funktionellen und konsequenterweise auch onkologischen Nachsorgedaten rechtfertigen, was gegenständlich für weitere Untersuchungen sein könnte.

5 Zusammenfassung

Nahezu allen Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom wird eine radikale Zystektomie empfohlen, da diese grundsätzlich die einzige potenziell kurative Therapieform darstellt. Nach operativer Entfernung der Harnblase wird den Patienten, die sich eine kontinente Harnableitung wünschen, meist ein orthotoper Harnblasenersatz in Form einer Ileum-Neoblase angeraten. In dieser Arbeit wird geprüft, ob die extraperitoneale Operationsmethode zur Anlage einer Ileum-Neoblase der intraperitonealen Technik peri- sowie postoperativ überlegen ist.

Als Grundlage für diese Arbeit wurden Akten von Patienten herangezogen, die sich im Zeitraum zwischen 10.01.2002 und 16.02.2009 einer Neblasenoperation an der urologischen Abteilung der Universitätsklinik Ulm unterzogen haben. Hiervon waren 83% der Akten einer weiteren Auswertung zugänglich. Die extraperitoneale Operationsmethode wurde bei 74,84 % der Patienten angewandt, während die intraperitoneale Operationsmethode nur in 15,16 % der Fälle durchgeführt wurde. Bei 10 % der Akten konnte die Operationsart retrospektiv anhand der vorliegenden Unterlagen nicht mehr nachvollzogen werden.

Um die beiden Operationsmethoden bezüglich ihres peri- und postoperativen Outcomes bestmöglich zu vergleichen, wurden für die Studie folgende Patientendaten dokumentiert und ausgearbeitet: Geburtsdatum, Patientenummer, Operationsdatum, Alter bei Operation, Geschlecht, Operationsmethode, sowie der Name des Operateurs und des ersten Assistenten, American Society of Anesthesiologists –Score, abdominelle Vor-Operationen, vorangegangene Bestrahlung des Beckens oder Abdomens, Charlson-Score, Body Mass Index, Operationsdauer, Blutverlust, Zeit bis zum ersten Stuhlgang nach Operation, Notwendigkeit einer Reoperation, Art der Reoperation, Auftreten von Lymphozelen, Auftreten von Anastomosenleckagen, Tag des ersten Zystogramms, Tag der Dauerkatheter-Entfernung, postoperative Komplikationen anhand von Clavien, postoperative von der Standardprozedur abweichende Interventionen, Krankenhausverweildauer und histologischer Subtyp.

Anhand unserer Ergebnisse konnte keine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Operationsmethoden nachgewiesen werden. Die Daten sind jedoch aufgrund einer relativ ungleichen Verteilung des Kollektivs in die beiden Behandlungsgruppen einem relativ hohen Risiko eines Beta-Fehlers (Fehler 2. Art) ausgesetzt. Das heißt, potenziell vorhandene relative Unterschiede im peri- und postoperativen Outcome könnten hierdurch unterschätzt worden sein. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Analyse stets mit bedacht werden.

Berücksichtigt man die kürzere Operationsdauer und die tendenziell seltener notwendigen Reoperationen bei der extraperitonealen Methode, wird letztlich dieser Methode im urologisch-klinischen Alltag tendenziell der Vorzug zu geben sein. Für die intraperitoneale Methode spricht die kürzere Krankenhausverweildauer, sie wird bei komplexen Vorbedingungen (höherer Charlson-Score, abdominelle Vor-Operationen) häufiger angewandt.

Diese Arbeit kann eine Hilfestellung bei der Frage der zu wählenden Operationsmethode bei Anlage einer Ileum-Neoblase sein. Die endgültige Entscheidung der zu wählenden Technik muss der Operateur unter Berücksichtigung verschiedener Patientenfälle bzw. im Einzelfall anhand des Operationssitus intraoperativ entscheiden.

6 Literaturverzeichnis

- [1]: Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Rouprêt M: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol. 59:997-1008 (2011)
- [2]: Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, Hautmann R: Lymph node staging of bladder neck carcinoma with positron emission tomography. Urologe A. 38:46-50 (1999)
- [3]: Barentsz JO: MR intervention in the pelvis: an overview and first experiences in MR-guided biopsy in nodal metastases in urinary bladder cancer. Abdom Imaging. 22:524-30 (1997)
- [4]: Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH: Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. Eur Radiol. 6:129-33 (1996)
- [5]: Baris D, Karagas MR, Verrill C, Johnson A, Andrew AS, Marsit CJ, Schwenn M, Colt JS, Cherala S, Samanic C, Waddell R, Cantor KP, Schned A, Rothman N, Lubin J, Fraumeni JF Jr, Hoover RN, Kelsey KT, Silverman DT: A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time. J Natl Cancer Inst. 18;101:1553-61 (2009)
- [6]: Boccardo F, Dessalvi S, Campisi C, Molinari L, Spinaci S, Talamo G, Campisi C: Microsurgery for groin lymphocele and lymphedema after oncologic surgery. Microsurgery. 34:10-3 (2014)
- [7]: Bolenz C, West AM, Ortiz N, Kabbani W, Lotan Y: Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder-a flawed adjunct to cystoscopy? Urol Oncol. 31:366-71 (2013)

- [8]: Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T`Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P: Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer. 15;86:289-94 (2000)
- [9]: Braz LG, Braz DG, Cruz DS, Fernandes LA, Modolo NS, Braz JR: Mortality in anesthesia: a systemic review. Clinics (Sao Paulo). 64:999-1006 (2009)
- [10]: Bryson GL, Wyand A: Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. Can J Anaesth. 53:669-77 (2006)
- [11]: Chu H, Wang M, Zhang Z: Bladder cancer epidemiology and genetic susceptibility. J Biomed Res. 27:170-8 (2013)
- [12]: Coleman M, Babb P, Damiacki P, Grosclaude P, Honjo S, Jones J, Knerer G, Pitard A, Quinn M, Scoggett A, De Stavoua B: Cancer survival trends in England and Wales, 1971–1995: Deprivation and NHS Region. Stationary Office, London (1999)
- [13]: Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 240:205-13 (2004)
- [14]: Dorp F; Kausch I; Jocham D: Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms: Teil 2 der Serie zum Harnblasenkarzinom. Dtsch Arztebl 104: A-797/B-702/C-676 (2007)
- [15]: Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J, Kelsey KT, Karagas MR: Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. BMC Urol. 10;7:13 (2007)

- [16]: García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Lloreta J, Castano-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Tora M, Fernandez F, Real FX, Rothman N: NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. Lancet. 20-26;366:649-59 (2005)
- [17]: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 40:373-83 (1987)
- [18]: Goossens-Laan CA, Kil PJ, Ruud Bosch JL, De Vries J: Pre-diagnosis quality of life (QoL) in patients with hematuria: comparison of bladder cancer with other causes. Qual Life Res. 22:309-15 (2013)
- [19]: de Gruyter W: Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch. 262. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, S.501 (2010)
- [20]: de Gruyter W: Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch, 260. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, S. 229-230, 911 (2004)
- [21]: Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG: Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol. 61:1039-47 (2012)
- [22]: Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG: 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. J Urol. 185:2207-12 (2011)
- [23]: Hautmann RE: Urologie. 4. Auflage, Springer, Heidelberg
S. 112, 212-222, 516-522 (2010)
- [24]: Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG: Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. J Urol. 184:990-4 (2010)

- [25]: Hautmann RE; Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG: Geänderte Indikationen zur Harnableitung: Teil 6 der Serie zum Harnblasenkarzinom, Dtsch Arztebl 104: A-1092/B-973/C-925 (2007 a)
- [26]: Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG: Urinary Diversion. Urology. 69:17-49 (2007 b)
- [27]: Hautmann RE, Huland H: Urologie. 3. Auflage, Springer, Heidelberg S. 98-100 (2006)
- [28]: Hautmann RE: Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. J Urol. 169:834-42 (2003)
- [29]: Hautmann RE, de Petriconi RC, Kleinschmidt K, Gottfried HW, Paiss T, Flohr P: Harnblasenneubildung bei der Frau mit der Ileum-Neoblase. Dtsch Arztebl 93: A-2942/B-2512/C-2332 (1996)
- [30]: Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K: The ileal neobladder. J Urol. 139:39-42 (1988)
- [31]: Hägele A: Komplikationen nach Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase. Med Dissertation, Universität Ulm S. 15-31 (2007)
- [32]: Hepner DL, Castells MC: Anaphylaxis during the perioperative period. Anesth Analg. 97:1381-95 (2003)
- [33]: Herpertz U: Ödeme und Lymphdrainage Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten. 4. Auflage, Schattauer, Stuttgart S. 113-114 (2010)
- [34]: Jankovic S, Radosavljevic V: Risk factors for bladder cancer. Tumori. 93:4-12 (2007)

- [35]: Jentzmik F, Schostak M, Stephan C, Baumunk D, Lingnau A, Weikert S, Lein M, Miller K, Schrader M: Extraperitoneal radical cystectomy with extraperitonealization of the ileal neobladder: a comparison to the transperitoneal technique. World J Urol. 28:457-63 (2010)
- [36]: Karavias T: Chirurgie fürs Examen: Sicher durch die mündliche-praktische Prüfung Mit zahlreichen Falldarstellungen unter Berücksichtigung der neuen ärztlichen Approbationsordnung. Schattauer, Stuttgart S. 19 (2004)
- [37]: Khosro Karimi-Zand P: Früh- und Spätkomplikationen nach Zystektomie mit verschiedenen Verfahren der Harnableitung von 1987 bis 2000. Med. Dissertation, Universität des Saarlandes S. 37 (2011)
- [38]: Kirkali Z, Chan Th, Manoharan M, Algaba F, Busch Ch, Cheng L, Kiemeney L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J: Bladder Cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 66:4-34 (2005)
- [39]: Koch R: Institut, Zentrum für Krebs Registerdaten: Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe, Berlin (2012)
- [40]: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN: Robbins Basic Pathology. 8th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia S. 575-577 (2007)
- [41]: Letasiova S, Medve`ova A, Sovcikova A, Dusinska M, Volkovova K, Mosoiu C, Bartonova A: Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. Environ Health. 28;11 Suppl 1:S11 (2012)
- [42]: Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3Rd, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Dräger BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ: Bladder tumor markers beyond

cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology. 66:35–63 (2005)

[43]: MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L: Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol. 51:889-97 (2007)

[44]: Meyer JP, Blick C, Arumainayagam N, Hurley K, Gillatt D, Persad R, Fawcett D: A three-centre experience of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: revisiting the initial experience, and results in 104 patients. BJU Int. 103:680-3 (2009)

[45]: Micheli A¹, Mariotto A, Giorgi Rossi A, Gatta G, Muti P: The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. EURO CARE Working Group. Eur J Cancer. 34:2271-8 (1998)

[46]: Mitra AP¹, Cote RJ: Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. Annu Rev Pathol. 4:251-85 (2009)

[47]: Novara G., De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto R, Cavalleri S, Artibani W, Ficarra V: Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. J Urol. 182:914-21 (2009)

[48]: Otto T, Rübber H: Prevention of bladder cancer. Urologe A. 43:562-4 (2004)

[49]: Paetz B: Krankheitslehre: Chirurgie für Pflegeberufe. 21. Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 54 (2009)

[50]: Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol. 163:1693-6 (2000)

[51]: Ploeg M, Aben KK, Kiemeneij LA: The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. 27:289-93 (2009)

- [52]: Razavi SA, Sadigh G, Kelly AM, Cronin P: Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. Acad Radiol. 19:1134-40 (2012)
- [53]: Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg LX, Edwards BK: SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996. National Cancer Institute, Bethesda Md, NIH Pub. No. 99–2789 (1999)
- [54]: Rödder K, Olianias R, Fisch M: Rekonstruktive Urologie: Harnableitung - was ist möglich? Wissenschaft und Praxis, Ärztekammer Hamburg, Hamburger Ärzteblatt (2008)
- [55]: Rubin EI, Reisner HM: Essentials of Rubin`s Pathology. sixth Edition, Walters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia S. 478-481 (2014)
- [56]: Rübber H: Uroonkologie. 5. Auflage, Springer, Berlin S. 95-102, 276-277 395–408 (2009)
- [57]: Rübber H: Harnblasenkarzinom- Auftakt zur Artikel-Serie. Dtsch Arztebl 104: A-718/ B-632/ C-608 (2007)
- [58]: Schäfer R, Söding P: Klinikleitfaden Anästhesie. 6. Auflage, URBAN & FISCHER Elsevier, München S- 13, 326-348, 998-999 (2010)
- [59]: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W: Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie. 2. Auflage, Springer, Heidelberg S. 156, 251-258, 275 (2010)
- [60]: Serel TA, Sevin G, Perk H, Kosar A, Soyupek S: Antegrade extraperitoneal approach to radical cystectomy and ileal neobladder. Int J Urol. 10:25-8 (2003)
- [61]: Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM: Defining early morbidity of radical

cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol. 55:164-74 (2009)

[62]: Skinner DG¹, Boyd SD, Lieskovsky G, Bennett C, Hopwood B: Lower urinary tract reconstruction following cystectomy: experience and results in 126 patients using the Kock ileal reservoir with bilateral ureteroileal urethrostomy. J Urol. 146:756-60 (1991)

[63]: Sökeland J, Schulze H, Rübber H: Urologie: Verstehen – Lernen – Anwenden. 13. korrigierte und aktualisierte Auflage, Thieme, Stuttgart S. 272-273 (2004)

[64]: Stein JP, Lieskovsky G, Ginsberg DA, Bochner BH, Skinner DG: The T pouch: an orthotopic ileal neobladder incorporating a serosal lined ileal antireflux technique. J Urol. 159:1836-42 (1998)

[65]: Stenzl A, Cowan NC, de Santis M, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA: Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines. Eur Urol. 59 1009-18 (2011)

[66]: Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ: Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. Br J Urol. 63:43-52 (1989)

[67]: Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ: A newer form of bladder substitute based on historical perspectives. Semin Urol. 6:57-65 (1988)

[68]: Tanaka MF, Sonpavde G: Diagnosis and management of urothelial carcinoma of the bladder. Postgrad Med. 123:43-55 (2011)

[69]: Thomas C, Adler CP, Büttner R, Hagedorn M, Mennel HD, Moll R, Rüschoff J: Makropathologie Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik. 9. Auflage, Schattauer, Stuttgart S. 183 (2003)

[70]: Wallerand H, Roupret M, Larre S, Houede N, Neuzillet Y, Comperat E, Quintens H, Pignot G, Roy C, Soulie M, Pfister C: The role and method of fluorescence-guided cystoscopy in 2011 for management of bladder cancer: Review of the Oncology Committee of the French Urology Association. Proq Urol. 21:823-8 (2011)

[71]: Werfel U: Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms: Chronische Schistosomiasis mit Harnblasenkarzinom assoziiert. Dtsch Arztebl 104: A-1998/ B-1764/ C-1700 (2007)

[72]: Wetterauer U, Rutishauser H, Sommerkamp H: Urologie. Walter de Gruyter & Co, Berlin New York S. 215 (1995)

[73]: Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmström PU, Riedl C, Jocham D, Conti G, Montorsi F, Arentsen HC, Zaak D, Mostafid AH, Babjuk M: Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. Eur Urol. 57:607-14 (2012)

[74]: Wittekind Ch, Meyer HJ: TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim (2010)

[75]: Wu XR: Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. Nat Rev Cancer. 5:713-25 (2005)

[76]: Operationsberichte von der Anlage einer Ileum-Neoblase mit extraperitonealen und intraperitonealen Operationstechniken. Universität Ulm, Urologische Abteilung vom Jahr 2007–2009

Anhang

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Vergleich der WHO-Klassifikationen von 1973 und 2004 bei Nichtinvasivem Harnblasenkarzinom (Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W: Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie. 2. Auflage, Springer Heidelberg, S. 145 (2010)) S. 6
- Abbildung 2:** Verteilung nach Alter bei den Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 23
- Abbildung 3:** Verteilung nach BMI bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 24
- Abbildung 4:** Aufteilung der angewendeten Operationsmethode bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 25
- Abbildung 5:** Histologische Klassifizierung der diagnostizierten Harnblasenkarzinome bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 26
- Abbildung 6:** Präoperative Einteilung durch die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists zur Abschätzung des Narkoserisikos bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 27

- Abbildung 7:** Präoperative Einteilung nach dem Charlson-Score zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 28
- Abbildung 8:** Häufigkeit und Art der Vor-Operationen bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 29
- Abbildung 9:** Patienten, die zum Zeitpunkt radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 bereits voroperiert waren sowie mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationsmethode S. 30
- Abbildung 10:** Verteilung des Blutverlustes während der Operation bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 31
- Abbildung 11:** Mittelwert und Median des Blutverlustes in ml während der Operation bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationsmethode S. 32
- Abbildung 12:** Boxplot-Diagramm des intraoperativen Blutverlustes bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 32
- Abbildung 13:** Operationsdauer bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 33

- Abbildung 14:** Median und Mittelwert der Operationsdauer bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationsmethode S. 34
- Abbildung 15:** Boxplot-Diagramm der Operationsdauer bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitonealer Operationstechnik S. 34
- Abbildung 16:** Tag des ersten Zystogramms bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 36
- Abbildung 17:** Mittelwert und Median des Tages der ersten Dauerkatheter-Entfernung bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationsmethode S. 37
- Abbildung 18:** Zeit in h bis zum Eintreten des ersten Stuhlgangs nach der Operation bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 38
- Abbildung 19:** Boxplot-Diagramm der Zeit bis zum Eintreten des ersten Stuhlgangs nach Operation bei Patienten mit radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002-2009 S. 39
- Abbildung 20:** Häufigkeit des Auftretens von Lymphozelen bei Patienten nach

radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der
Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 40

Abbildung 21: Häufigkeit des Auftretens von Leckagen der neovesikulo-
urethralen Anastomose bei Patienten nach radikaler Zystektomie
und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den
Jahren 2002 bis 2009 S. 41

Abbildung 22: Gründe für eine durchgeführte Reoperation bei Patienten nach
radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der
Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 S. 42

Abbildung 23: Häufigkeit der Reoperationen bei Patienten nach radikaler
Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der
Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit
Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale
Operationstechnik S. 43

Abbildung 24: Aufteilung der durchgeführten postoperativen Interventionen
aufgrund von Komplikationen anhand des Clavien-Scores in
Graden I bis V bei Patienten nach radikaler Zystektomie und
Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den
Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und
intraperitoneale Operationstechnik S. 44

Abbildung 25: Verteilung von Clavien >3 bei Patienten nach radikaler
Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der
Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit
Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale
Operationstechnik S. 45

Abbildung 26: Krankenhausverweildauer bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik S. 46

Abbildung 27: Mittelwert und Median der Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik S. 47

Abbildung 28: Boxplot-Diagramm der Krankenhausverweildauer bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik. S. 47

Abbildung 29: Mortalitätsrate bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik S. 48

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** TNM-Klassifikation von Harnblasenkarzinomen gemäß der 7. Auflage (UICC Union internationale contre le cancer 2009) S. 4
- Tabelle 2:** Punktwerte innerhalb des Komorbiditätenscores nach Charlson (Charlson et al. 1987) S. 18
- Tabelle 3:** Klassifikation der American Society of Anesthesiologists zur Analyse und Einstufung des jeweiligen Anästhesierisikos (Schäfer R, Söding P: Klinikleitfaden Anästhesie. 6. Auflage, URBAN & FISCHER Elsevier, S. 13 2010) S. 19
- Tabelle 4:** Klassifikation nach Clavien et al., welche die postoperativen Komplikationen in Schweregrade I - V unterteilt (Dindo et al. 2004) S. 20
- Tabelle 5:** Multivarianzanalyse mit zugehörigen p-Werten bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Ileum-Neoblase an der Universität Ulm in den Jahren 2002 bis 2009 mit Aufschlüsselung in extra- und intraperitoneale Operationstechnik S. 49

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Mark Schrader, ehemaliger Chefarzt der Urologischen Abteilung der Universitätsklinik Ulm, bedanke ich mich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und für die Bereitschaft, mich diese Arbeit an seiner Abteilung erarbeiten zu lassen.

Ich bedanke mich bei PD Dr. Jentzmik für das bereitwillige Übernehmen meiner Arbeit und die damit verbundenen Pflichten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Friedemann, der mir durch seine zielgerichtete Betreuung und konstruktive Kritik im Rahmen meiner Arbeit mit großer Geduld und vielen wertvollen Anregungen beistand. Seine Ratschläge habe ich immer sehr geschätzt.

Auch bei Karin Chrenko und Dr. biol. hum. Benjamin Mayr vom Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm bedanke ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Bei Herrn Dr. Kristian Kristoferitsch bedanke ich mich für das gemeinsame Korrekturlesen und die wertvollen langen Diskussionen bis tief in die Nacht, die mich immer weiter voranbrachten.

Bei Frau Mag. Marlene Diethard, die mich bei der Erstellung von Statistiken unterstützt und mir alles Wesentliche beigebracht hat.

Herrn Mag. Richard Wohlgemuth und Mag. Mischa Hofbauer danke ich für die stundenlange Unterstützung im Bereich der Formatierung meiner Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für die stete Unterstützung und die Tatsache, dass meine Arbeit ihr Interesse weckte und letztendlich faszinierte.

Danken möchte ich auch all jenen Kommilitonen und Freunden, die mich während der Zeit der Erstellung der Promotionsarbeit durch ihre positiven und aufbauenden Worte gestützt und durch Zeiten des Zweifels getragen haben.

Mein Freund Christian Muschett musste oftmals während der Zeit der Erarbeitung meiner Doktorarbeit meine Launen ertragen. Er hat nie daran gezweifelt, dass ich es schaffe. Dafür danke ich dir.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Krystiane Wohlgemuth
Geburtsdatum: 06.06.1987
Staatsbürgerschaft: Österreich

Berufliche Laufbahn:

Turnusarzt 01/2014 bis 07/2015: Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin in Österreich/Tirol
Turnuszeit ab 10/2015 Fortsetzung der Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin in Klagenfurt/ Kärnten

Dienst:

07/2004 – 12/2013: Ehrenamtliche Mitarbeiterin beim Österreichischen Roten Kreuz,
Landesverband Kärnten

Studium:

10/2006 - 03/2009: Vorklinischer Abschnitt Medizin, Universität Ulm
03/2009: 1. Ärztliche Prüfung, Beendigung des vorklinischen Abschnittes
04/2009 - 02/2012: Klinischer Abschnitt Medizin, Universität Ulm
02/2012 - 01/2013: Praktisches Jahr im Universitätsklinikum Ulm
06/2013: 2. Ärztliche Prüfung, Beendigung des Studiums der Humanmedizin
06/2016: Promotion an der medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Schulausbildung:

1993 - 1997: Volksschule Bad Bleiberg
1997 - 2001: Bundesrealgymnasium St. Martin
2001 - 2005: Bundesrealgymnasium Konvent der Ursulinen in Klagenfurt
Mai 2005 mit „sehr gutem Erfolg“ abgelegte Maturaprüfung

Erfahrungen:

Pflegepraktikum 03/2007: Privatanstalt „Sanatorium Villach“ GmbH (Innere Medizin)

Pflegepraktikum 08/2007: Landeskrankenhaus Villach (Unfallchirurgie und
Unfallambulanz)

Pflichtfamulatur 01.03.2010 - 30.03.2010: Landeskrankenhaus Villach (Gynäkologie u
Geburtshilfe)

Pflichtfamulatur 01.08.2010 - 31.08.2010: Western Regional Hospital, Nepal
(Pädiatrie)

Pflichtfamulatur 07.03.2011 - 12.04.2011: Praxis für Allgemeinmedizin Dr.
Kristoferitsch, St. Lorenzen am Wechsel

Pflichtfamulatur 19.09.2011 - 11.10.2011: Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
(Urologie)

Praktisches Jahr 27.02.2012 - 17.06.2012: Uniklinik Ulm (Innere Medizin)

Praktisches Jahr 18.06.2012 - 07.10.2012: Uniklinik Ulm (Chirurgie)

Praktisches Jahr 08.10.2012 - 27.01.2013: Uniklinik Ulm (Psychiatrie)