

Aus der Klinik für Urologie  
(Univ.-Prof. Dr. med. L. Trojan)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Einflüsse und Prädiktoren auf die (Früh-)Kontinenz nach radikaler robotisch-assistierter laparoskopischer Prostatektomie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Mirjam Naomi Mohr

aus

München

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

**Betreuungsausschuss**

Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trojan

Ko-Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. M. Grade

**Prüfungskommission**

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trojan

Ko-Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Grade

Drittreferent: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 05.09.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einflüsse und Prädiktoren auf die (Früh-)Kontinenz nach radikaler robotisch-assistierter laparoskopischer Prostatektomie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 28.02.2023

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Reichert M, Popeneciu IV, Uhlig A, Trojan L, Mohr MN (2021): Cognitive Ability as a Non-modifiable Risk Factor for Post-prostatectomy Urinary Incontinence: A Double-Blinded, Prospective, Single-Center Trial. *Frontiers in Surgery* 8, 723

Mohr MN, Uhlig A, Strauß A, Leitsmann C, Ahyai SA, Trojan L, Reichert M (2023): Prospective evaluation of an intraoperative urodynamic stress test predicting urinary incontinence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urology Annals* 15, 166–173

und auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. in Hamburg im September 2022 präsentiert.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Die Prostata . . . . .	3
1.2 Das Prostatakarzinom . . . . .	5
1.3 Operative Versorgung des Prostatakarzinoms . . . . .	7
1.4 Der Kontinenzmechanismus . . . . .	12
1.5 Inkontinenz nach Prostatektomie . . . . .	15
1.5.1 Operative Risikofaktoren . . . . .	16
1.5.2 Patientenspezifische Risikofaktoren . . . . .	18
1.6 Mini-Mental State Examination . . . . .	18
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>20</b>
2.1 Kollektiv . . . . .	20
2.2 Variablen . . . . .	21
2.2.1 Mini-Mental State Examination . . . . .	21
2.2.2 Intraoperativer urodynamischer Stresstest . . . . .	21
2.2.3 Resektionsstatus . . . . .	22
2.2.4 Kontinenzmessung . . . . .	22
2.3 Statistische Auswertung . . . . .	23
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs . . . . .	25
3.2 Evaluation einzelner Parameter auf die Kontinenz . . . . .	27
3.2.1 Resektionsstatus . . . . .	27

3.2.2	Präoperatives Beckenbodentraining . . . . .	28
3.2.3	Intraoperativer urodynamischer Stresstest . . . . .	28
3.2.4	Mini-Mental State Examination . . . . .	30
3.2.5	Nerverhalt . . . . .	31
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>33</b>
4.1	Einfluss des Beckenbodentrainings . . . . .	34
4.2	Einfluss der kognitiven Fähigkeiten . . . . .	35
4.3	Einfluss der Katheterliegedauer . . . . .	38
4.4	Einfluss des Resektionsstatus . . . . .	39
4.5	Einfluss des Nerverhalts . . . . .	40
4.6	Einfluss des intraoperativen urodynamischen Stresstests . . . . .	41
4.7	Limitationen . . . . .	45
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>49</b>
6.1	Pad Test . . . . .	49
6.2	Mini-Mental State Examination . . . . .	49
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>

# Abbildungsverzeichnis

1	Zonale Einteilung der Prostata nach McNeal. . . . .	3
2	Nervale Versorgung der Prostata. . . . .	4
3	Histopathologisches Muster des PCa nach Gleason und ISUP. . . . .	6
4	Faszien- und Muskelfixation der Prostata. . . . .	10
5	Schematische Darstellung der muskulären Anteile des Kontinenzapparats. . . . .	12
6	Zugvektoren auf den Sphinkter urethrae externus. . . . .	13
7	Transversalschnitt durch den Apex der Prostata. . . . .	14
8	Anatomische Variabilität des Prostataapex. . . . .	15

# Tabellenverzeichnis

1	Risikogruppen des lokal begrenzten PCa nach D'Amico. . . . .	6
2	TNM Klassifikation und UICC Stadien des PCa nach der UICC. . . . .	7
3	Einfluss der Patientencharakteristika auf die PPI. . . . .	25
4	Einfluss der Tumorcharakteristika auf die PPI. . . . .	26
5	Einfluss des Operateurs auf die PPI. . . . .	27
6	Einfluss des Resektionsstatus auf die PPI. . . . .	27
7	Einfluss des präoperativen BBT auf die PPI. . . . .	28
8	Einfluss des intraoperativen urodynamischen Stresstests auf die PPI. . .	28
9	Einfluss der Patientencharakteristika auf die PPI bei „suffizientem“ IST. .	29
10	Univariate und multivariable Analysen des „suffizienten“ IST für das Auftreten einer PPI. . . . .	30
11	Einfluss des MMSE Ergebnisses auf die PPI. . . . .	30
12	Fehlender Zusammenhang zwischen Operateur und MMSE Ergebnis. . .	31
13	Einfluss des Nerverhalts auf die PPI. . . . .	31
14	Univariate und multivariable logistische Regression bezüglich der PPI. .	31



# Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADT	Androgendeprivationstherapie
AS	<i>Active Surveillance</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BBT	Beckenbodentraining
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches Tumorstadium
EAU	European Association of Urology
GS	<i>Gleason-Score</i>
HI	Harninkontinenz
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICIQ	<i>International Consultation on Incontinence Questionnaire</i>
ICS	International Continence Society
IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
Inkon.	Inkontinenz
iPSA	initialer PSA
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
IST	Intraoperativer urodynamischer Stresstest
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
Lig./Ligg.	Ligamentum/Ligamenta
M./Mm.	Musculus/Musculi
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
N./Nn.	Nervus/Nervi
NE	Nerverhalt

OR	Odds-Ratio
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPI	Postprostatektomieinkontinenz
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membran-Antigen
pTNM	pathologisches/postoperatives Tumorstadium
RALP	Radikale robotisch-assistierte laparoskopische Prostatektomie
RPE	Radikale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union internationale contre le cancer
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WW	<i>Watchful Waiting</i>

# Kapitel 1

## Einleitung

„*Primum non nocere*“ gilt nach wie vor als einer der wichtigsten Grundsätze der Medizin und gewinnt mit dem wachsenden Angebot an Früherkennungs- und Screeninguntersuchungen bei den anschließenden Therapieentscheidungen weiter an Bedeutung. Aufgrund des PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Screenings ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms (PCa) bis 2003 deutlich angestiegen. In den letzten Jahren ist eine rückläufige Inzidenz zu beobachten, die Zahl der Neuerkrankungen betrug 2018 knapp 160 pro 100.000 Personen in Deutschland. Dabei werden etwa 65 % der Fälle in einem frühen Stadium (UICC I/II, vgl. Tabelle 2, Abschnitt 1.2) diagnostiziert (Erdmann et al. 2021). In der Therapie des PCa stehen unterschiedliche Alternativen zur Verfügung. Diese reichen von konservativen Therapien, wie *Active Surveillance* (AS) und *Watchful Waiting* (WW) über hormonablativ Verfahren/Androgendeprivationstherapie (ADT) und Chemotherapie, bis zu kurativen Therapieoptionen, wie Strahlentherapie (RT) und Operation. Die RT kann entweder perkutan oder als Brachytherapie durchgeführt werden. Bei den operativen Maßnahmen gibt es lokale und radikale chirurgische Verfahren, wobei die Radikale Prostatektomie (RPE) als einzige kurative Operationsmethode gewertet wird. Bei der Wahl des Therapieverfahrens spielen neben strengen Indikationen, bspw. aufgrund der Tumorausdehnung, auch die individuellen Gegebenheiten (Lebenserwartung, Komorbiditäten, etc.) eine Rolle. Ziel soll sein, Übertherapien zu vermeiden aber trotzdem eine ausreichende Therapiesicherheit zu gewährleisten. Das Nebenwirkungsspektrum der gewählten Therapie sollte die Lebensqualität des Patienten zukünftig möglichst wenig einschränken. Nach der S3-Leitlinie Prostatakarzinom (2021) ist sowohl beim lokal begrenzten, nicht metastasierten, als auch beim lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten PCa die operative Versorgung eine primäre Therapieoption. Beim lokal begrenzten Karzinom, einem PSA Wert unter 50 ng/ml sowie einer Lebenserwar-

tung über 10 Jahren konnte ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine operative Versorgung gezeigt werden (Boorjian et al. 2012; Bill-Axelsson et al. 2011).

Typische und häufige Nebenwirkungen der operativen Therapie sind Harninkontinenz (HI) und sexuelle Funktionsstörung. Fünf Jahre nach RPE beklagen signifikant mehr Patienten eine HI sowie sexuelle Funktionsstörung (bei operativer Versorgung ohne Nerverhalt (NE)) als nach RT und ADT (Hoffman et al. 2020). Etwa 10 % der Patienten nutzen 12 Monate nach Operation eine Inkontinenzvorlage, knapp 8 % sogar zwei oder mehr (Tienza et al. 2020). In der zitierten Studie wird jedoch nicht zwischen einer operativen Versorgung mit oder ohne NE differenziert. Nicht nur die Inkontinenz an sich führt zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität (Veronese et al. 2022; Pizzol et al. 2021), sondern bereits die Notwendigkeit des Tragens einer (Sicherheits-)Vorlage (García Cortés et al. 2021; Cooperberg et al. 2003). Im klinischen Alltag fallen deutliche Unterschiede in der Frühkontinenzrate zwischen den einzelnen Patienten auf, die nicht alleine durch die gängigen Risikofaktoren wie Alter, BMI und vorangegangene transurethrale Eingriffe erklärbar zu sein scheinen. Eine zufriedenstellende Frühkontinenz geht subjektiv mit einer besseren Lebensqualität einher und hilft bei der Bewältigung der Diagnose und Operation (Schlomm et al. 2011). Aufgrund dieser weitreichenden Folgen der postoperativen Inkontinenz entwickelte sich der Wunsch, prä- und intraoperative prädiktive Marker für die Postprostatektomieinkontinenz (PPI) (gemessen über einen Pad Test, das Miktionstagesprofil sowie die Restharnsonographie) zu finden.

Ab Mitte 2020 wurde daher eine prospektive, doppelt verblindete Studie mit dem Titel „Einflüsse und Prädiktoren auf die (Früh-)Kontinenz nach radikaler robotisch-assistierter laparoskopischer Prostatektomie“ an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) durchgeführt. Hierbei standen zwei Fragestellungen im Vordergrund. Zum einen sollte evaluiert werden, ob die kognitive Fähigkeit des Patienten gemessen anhand des *Mini-Mental State Examination* (MMSE) mit der postoperativen Frühkontinenz einhergeht, da für die Therapie bzw. das Entwickeln und Trainieren von Kompensationsmechanismen eine aktive Mitarbeit des Patienten nötig ist. Zum anderen sollte evaluiert werden, ob ein intraoperativer urodynamischer Stresstest (IST), als Surrogatparameter für einen funktionierenden Externen Sphinkter, eine prädiktive Aussagekraft hinsichtlich der (Früh-)Kontinenz hat. Damit könnte eventuell bereits intraoperativ das Outcome des Patienten hinsichtlich seiner postoperativen Frühkontinenz abgeschätzt werden und so ggf. die anschließende Versorgung individuell angepasst und optimiert werden.

## 1.1 Die Prostata

Die Prostata liegt als unpaares Organ extraperitoneal im kleinen Becken. Die Basis der Prostata bildet den Übergang zur Harnblase und der Apex den Übergang in den externen Schließmuskel, welcher um die membranöse Harnröhre liegt. Die Harnröhre zieht mit ihrer Pars prostatica durch die Prostata hindurch. An der Basis der Prostata inserieren die beiden Ductus deferentes mit den Samenbläschen von dorsal und münden als Colliculus seminalis in der prostaticischen Harnröhre. Die Prostatahinterfläche wird durch die Denovilliers'schen Faszie zum Rektum abgegrenzt. Die endopelvine Faszie überzieht die Prostata ventralseitig und schlägt seitlich auf die Faszie des M. levator ani um. Die Prostata ist von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, welche aber an Blasenausgang und Apex nicht mehr sicher nachweisbar ist. Ventroapikal wird die Prostata durch die beiden Ligg. puboprostatica am Schambein fixiert (Abbildung 4, Abschnitt 1.3).

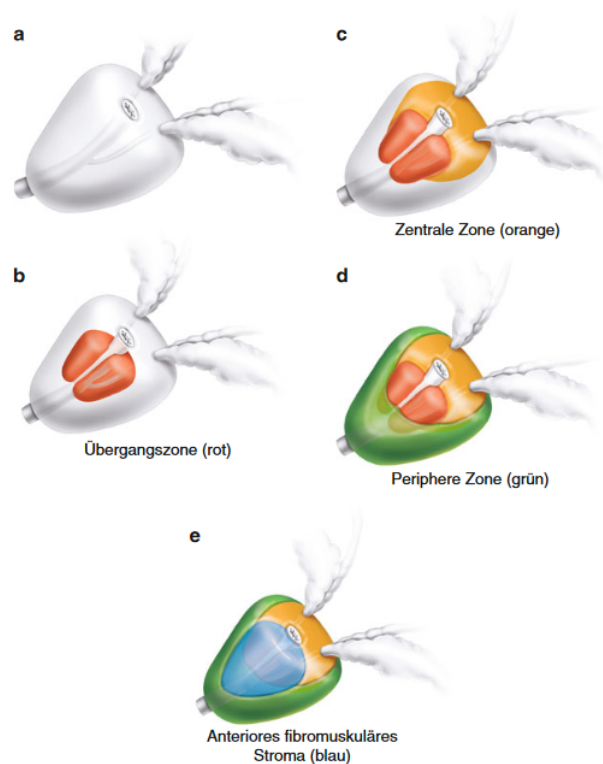


Abbildung 1: Zonale Einteilung der Prostata nach McNeal.

a Organkapsel, Harnröhre und Ductus deferens; b Übergangszone/ Transitionalzone (rot); c Zentrale Zone/Innenzone (orange); d Periphere Zone (grün); e Anteriores fibromuskuläres Stroma (blau) (modifiziert nach Thüroff 2016, Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags).

Anatomisch wird die Prostata in eine periurethrale Transitionalzone, eine Innenzone, eine periphere Zone sowie das anteriore fibromuskuläre Stroma unterteilt. McNeal et al. (1988) prägten nicht nur die Einteilung der Prostata in verschiedene Zonen (Abbildung 1), sondern konnten auch zeigen, dass etwa 68 % der PCa in der peripheren Zone, 24 % in der Transitionalzone und 8 % in der Innenzonen ihren Ursprung finden.

Die Prostata ist ein exokrines Organ. Ihr Sekret enthält u. a. Prostaglandine, Proteasen (z. B. das PSA) und Immunglobuline. Es macht etwa 15–30 % des Ejakulatvolumens aus und dient u. a. zur Verflüssigung dieses und zur Uterusstimulation (Manski 2020). Neben dieser Drüsentätigkeit spielt die Prostata bei der Miktion und Ejakulation eine Rolle. Bei der Miktion kontrahiert sich der M. detrusor vesicae, gleichzeitig muss aber durch eine Erschlaffung des Blasenhalses der Auslasswiderstand verringert werden. Bei der Ejakulation hingegen muss nicht nur das Sekret exprimiert, sondern auch der Blasenhals zur Sicherstellung einer antegraden Ejakulation verschlossen werden.

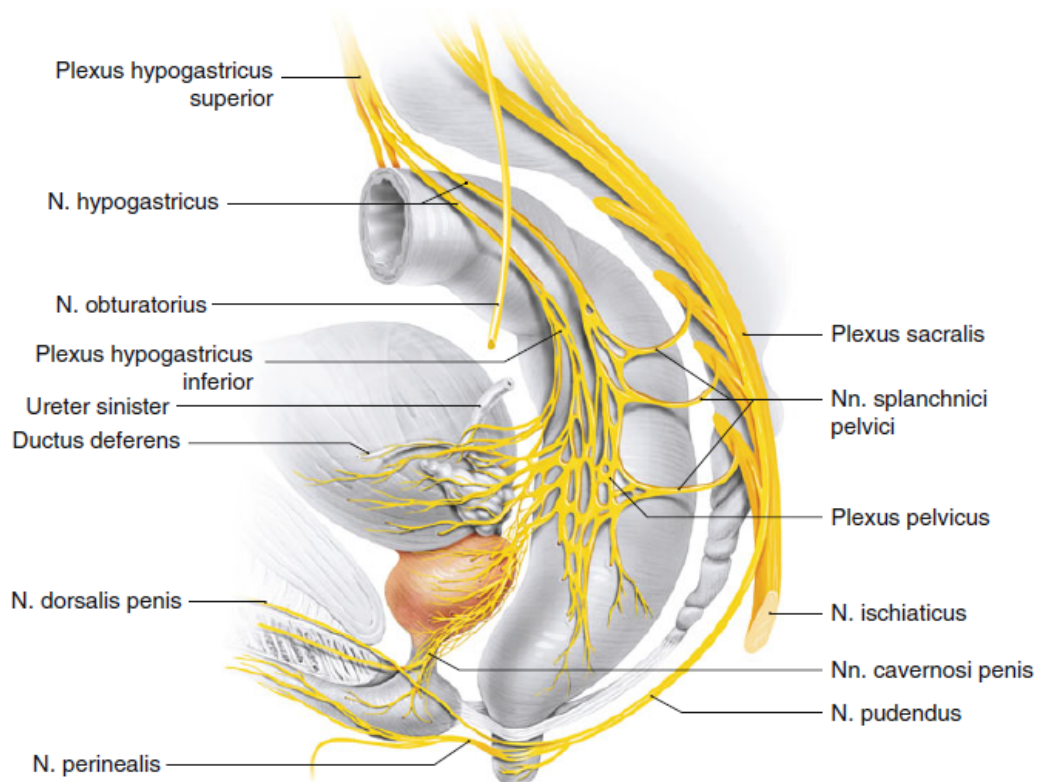


Abbildung 2: Nervale Versorgung der Prostata.

(Thüroff 2016, Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags).

Von dorsolateral legen sich der Prostata beidseits die Gefäßnervenbündel an (Abbildung 2). Insbesondere die darin Richtung membranöse Harnröhre verlaufenden Nn. cavernosi penis sind für die Erektionsfähigkeit verantwortlich. Der Einfluss dieser Gefäßnervenbündel auf die Kontinenz ist Gegenstand aktueller Diskussionen und wird im Laufe dieser Arbeit diskutiert (u. a. Abschnitt 4.5).

## 1.2 Das Prostatakarzinom

In Deutschland ist das PCa der häufigste bösartige Tumor des Mannes und macht etwa ein Viertel der Krebsneuerkrankungen bei Männern aus. Die altersstandardisierte Sterberate lag 2018 bei 19,2 pro 100.000 Einwohner. Durch Früherkennungsmaßnahmen sowie eine verlängerte Lebenserwartung durch vielfältigere und zielgenauere Therapiemöglichkeiten ist die 10 Jahres Prävalenz in den letzten Jahren deutlich angestiegen und betrug 2018 knapp eine halbe Million Männer. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren stellt das Alter den Hauptrisikofaktor dar (Erdmann et al. 2021). Johns et al. (2003) konnten in ihrer Metaanalyse zeigen, dass es eine familiäre Prädisposition für das Erkranken an einem PCa gibt. Bei betroffenen Verwandten ersten Grades lag das relative Risiko (RR) zu erkranken bei 2,5 %. Geographisch betrachtet zeigt sich für das Vorkommen des PCa ein Ost-West-Gefälle zugunsten des asiatischen Raums sowie innerhalb Europas ein Nord-Süd-Gefälle mit einer geringeren Prävalenz in den südeuropäischen Ländern (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2021). Weitere Risikofaktoren wie ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren, Diabetes mellitus und Adipositas zeigen heterogene Daten, sodass sie bei fehlender klinischer Relevanz keinen Einzug in die Leitlinie erhalten haben (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2021).

Diagnostiziert wird das PCa mittels transrektaler oder perinealer Stanzbiopsie. Nach histopathologischer Aufarbeitung wird dann anhand des Wachstumsmusters der Zellen der *Gleason-Score* (GS) eingeteilt (Abbildung 3). In der Auswertung der Stanzbiopsie addiert sich dieser aus dem am meisten vorherrschenden und dem am schlechtesten differenzierten Gleason-Grad. (Im Prostatektomiepräparat wird er später aus dem häufigsten und dem zweithäufigsten Gleason-Grad gebildet. Bei geringen Anteilen noch schlechter differenzierter Zellen erfolgt die Angabe eines weiteren Gleason-Grades (Tertiärgrad), z. B. GS 3+3 (+5).)

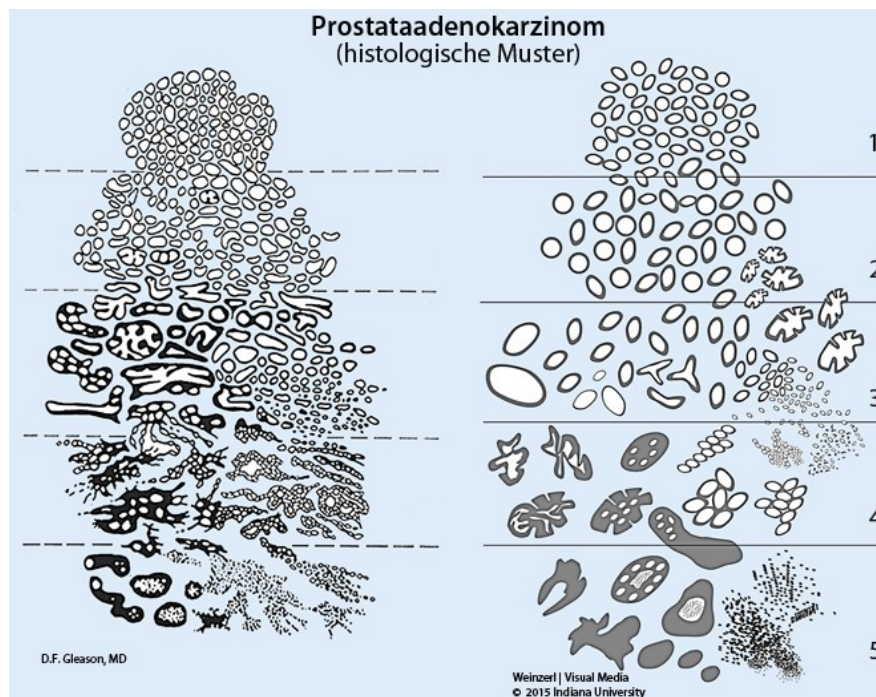


Abbildung 3: Histopathologisches Muster des PCa nach Gleason (links) und ISUP (rechts). (Kristiansen et al. 2016, Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags).

Unter Berücksichtigung des GS, des PSA Wertes und des transrektalen Tastbefundes erfolgt die Einteilung des PCa in Risikogruppen (Tabelle 1). Durch diese erfolgt die Empfehlung zur Ausbreitungsdiagnostik. Dabei sollten Patienten mit einem GS  $\geq 8$  oder einem cT3/4 Befund eine MRT oder CT Untersuchung der Beckenorgane erhalten. Bei histologisch gesichertem PCa und PSA Wert von  $> 10$  ng/ml, GS  $\geq 8$ , cT3/4 Befund oder Knochenschmerzen sollte eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Bei high-risk Karzinomen kann die o.g. Bildgebung um eine CT Untersuchung des Abdomens oder ein PSMA-PET-CT ergänzt werden (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2021).

Tabelle 1: Risikogruppen des lokal begrenzten PCa nach D'Amico, wobei hier nur einer der jeweils genannten Risikofaktoren zutreffen muss (D'Amico et al. 1998).

Risikogruppe	PSA Serumwert ng/ml	Gleason-Score	cT-Stadium (TNM)
Low-Risk	$\leq 10$	$\leq 6$	1c/2a
Intermediate-Risk	$> 10$ bis $\leq 20$	7	2b
High-Risk	$> 20$	$\geq 8$	2c



Nach operativer Versorgung (oder zufallsbefundlicher Diagnose nach transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P)) und ggf. Durchführung des Stagings, erfolgt die Bildung der klinischen Tumorklassifikation (Tabelle 2).

Tabelle 2: TNM Klassifikation und UICC Stadien des PCa nach der UICC (modifiziert nach Wittekind et al. 2004).

lokal begrenzt	T1 (nicht tastbarer Tumor)	T1a: PCa in < 5 % der Resektionsspäne nach TUR-P	UICC I
		T1b: PCa in > 5 % der Resektionsspäne nach TUR-P	
		T1c: PCa in Stanzbiopsie, nicht tastbar	
lokal fort- geschritten	T2 (tastbar, auf Prostata beschränkt)	T2a: Befall < 50 % eines Seitenlappens	UICC II
		T2b: Befall > 50 % eines Seitenlappens	
		T2c: Befall beider Seitenlappen	
lokal fort- geschritten	T3 (Tumor durchbricht Prostatakapsel)	T3a: Durchbruch der Prostatakapsel oder mikroskopische Infiltration des Harnblasenhalses	UICC III
		T3b: Samenblaseninfiltration	
metasta- siert	T4	T4: Tumor fixiert oder Infiltration von Nachbarorganen (Blase, Rektum, Schließmuskel, Beckenwand)	UICC IV (T4 oder N+ oder M+)
		N+	
	M+	Vorliegen von Metastasen	

### 1.3 Operative Versorgung des Prostatakarzinoms

Nach der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom (2021) sowie den *EAU Guidelines on Prostate Cancer* (2021) sollten Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht metastasiertem PCa über die kurativen Therapieoptionen (RT und RPE), sowie AS und WW aufgeklärt werden.

Die RPE ist dabei sowohl für das lokal begrenzte PCa aller Risikogruppen, als auch für das lokal fortgeschrittene, nicht metastasierte PCa eine primäre Therapieoption. Bei high-risk Tumoren (siehe Tabelle 1, Abschnitt 1.2) besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für eine unvollständige Tumorentfernung und für ein Rezidiv mit ggf. darauf

folgender adjuvanter Therapienotwendigkeit (bspw. RT oder ADT). Ein signifikanter Überlebensvorteil der operativen Therapie konnte bei lokal begrenzten Karzinomen, einer Lebenserwartung über 10 Jahren sowie einem PSA Wert unter 50 ng/ml nachgewiesen werden (Boorjian et al. 2012; Bill-Axelsson et al. 2011). Bei Patienten mit einem oligometastasierten PCa, also bei Nachweis von maximal vier Knochenmetastasen in der konventionellen Bildgebung (Skelettszintigraphie, CT oder MRT) und ohne Nachweis von extraossären viszeralen Metastasen, sollte zusätzlich zur Systemtherapie eine lokale Therapie erfolgen (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2021). Inwieweit Lymphknotenmetastasen bei der Therapieentscheidung bzw. der Klassifikation als oligometastasiertes PCa eine Rolle spielen, ist in der aktuellen Leitlinie nicht klar definiert. Auch gibt es noch keine Empfehlung wie mit Metastasen zu verfahren ist, die nicht in der konventionellen Bildgebung, aber im PSMA-PET-CT detektiert wurden. Als lokale Therapie wird der RT gegenüber der RPE ein klarer Vorzug gegeben, da für letztere aktuell keine hinreichende Evidenz besteht. Eine RPE bei oligometastasiertem PCa sollte daher nur nach Diskussion in einem interdisziplinären Tumorboard, z. B. zur Vermeidung lokalprogressionsbedingter Komplikationen, erfolgen (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2021).

Ziel der operativen Versorgung ist die vollständige Resektion des Tumors. Diese wird anhand des intraoperativen Befundes sowie der histopathologischen Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates bestimmt (Abschnitt 2.2.3). Eine unvollständige Tumorentfernung geht signifikant mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher (Swindle et al. 2005; Fromont et al. 2004; Epstein et al. 1996).

Die RPE kann offen (retropubisch oder perineal) oder laparoskopisch (konventionell oder robotisch-assistiert, je intra- oder extraperitoneal) erfolgen. Sie beinhaltet die operative Entfernung der Prostata samt Kapsel, der Samenbläschen beidseits mit den distalen Anteilen der Samenleiter sowie der prostatistischen Harnröhre. Bei low-risk Tumoren (cT1c, PSA Wert  $\leq 10$  ng/ml und GS  $\leq 6$ ) kann zugunsten einer reduzierten Komplikationsrate nach der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom (2021) auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei intermediate- und high-risk Karzinomen werden routinemäßig die Lymphknoten in der Fossa obturatoria sowie die Lymphknoten medial der A. iliaca externa mit entfernt. Dies ermöglicht ein exaktes Staging und ggf. die frühzeitige Einleitung einer adjuvanten Therapie, um das tumorspezifische Überleben der Patienten zu verbessern (Joslyn et al. 2006). Bei high-risk Karzinomen ergänzen die *EAU Guidelines on Prostate Cancer* (2021) die Indikation zur ausgedehnten Lymphadenektomie. Hierbei werden neben den o. g. auch die iliakalen

Lymphknoten bis auf Höhe der Bifurkation der A. iliaca communis sowie die präsakralen Lymphknoten (Clark et al. 2003) entfernt. Bei der RPE kann abhängig von Patientenwunsch und Tumorparametern der Versuch des uni- oder bilateralen Erhaltes der Gefäßnervenbündel (Abbildung 2, Abschnitt 1.1) erfolgen, um die postoperative Erektionsfähigkeit bestmöglich zu erhalten. Im Falle eines NE sollte intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung mit ggf. Nachresektion des entsprechenden Gefäßnervenbündels bei tumorpositiven Schnittträgern erfolgen, um eine vollständige Resektion des Tumors zu gewährleisten (Fromont et al. 2003). Die *EAU Guidelines on Prostate Cancer* (2021) legen hier klare Kontraindikationen gegen einen NE fest, wie ein hohes Risiko für ein extrakapsuläres Wachstum (cT2c, cT3), einen GS  $> 7$  oder mehr als eine positive Stanze mit GS  $\geq 7$  auf der betreffenden Seite.

Die erste RPE wurde 1905 durch Hugh Hampton Young durchgeführt (Young 1933). In den Achtzigerjahren gewann der Versuch des NE immer mehr an Bedeutung (Walsh et al. 1983). Eine erste Beschreibung des laparoskopischen Verfahrens erfolgte 1992 (Schuessler 1992) gefolgt von ersten Veröffentlichungen zur robotisch-assistierte Operation 2001 (Abbou et al. 2001; Binder et al. 2001). Hinsichtlich des funktionellen und onkologischen Outcomes zeigt zum aktuellen Zeitpunkt keines der Verfahren einen klaren Vorteil (Cao et al. 2019; Nossiter et al. 2018; Ficarra et al. 2009; Salomon et al. 2004).

Im folgenden Abschnitt wird die radikale robotisch-assistierte laparoskopische Prostatektomie (RALP), wie sie an der UMG mittels des DaVinci SI Systems durchgeführt wird und bei allen Studienpatienten ihre Anwendung fand, beschrieben. In Abbildung 4 ist die Lage der Prostata im kleinen Becken und deren Faszien- und Muskelfixation dargestellt.

In Trendelenburg-Position erfolgt nach Einlage eines transurethralen Dauerkatheters zunächst die Etablierung eines Pneumoperitoneums über eine periumbilikale Minilaparotomie zur Positionierung des Kameratrokars. Im rechten und linken Unterbauch werden unter Sicht vier bis fünf weitere Trokare platziert (zwei bis drei DaVinci-Arbeitstrokare sowie zwei Assistententrokare). Für den Zugang in den extraperitonealen Raum wird zunächst die Harnblase durch das Eröffnen des Peritoneums lateral der Ligg. umbilicalia medialis bis zu den Ductus deferentes sowie durch Durchtrennen des Urachus an der Bauchdecke abgehängt. Anschließend erfolgt die Freipräparation des Spatium Rezii bis zum Beckenboden mit Eröffnung der endoplevinen Faszie lateral der Prostata und beidseitiges Abschieben der Beckenbodenmuskulatur nach lateral. Es er-

folgt daraufhin die Blasenhalpräparation in schonender Technik. Hierzu wird zunächst der ventrale Blasenhals durchtrennt, gefolgt vom Absetzen der hinteren Blasenhalsslippe. Der M. vesicoprostaticus wird durchtrennt. In der Tiefe werden die Samenblasen frei präpariert und mit den distalen Enden der Samenleiter abgesetzt. Anschließend erfolgt das Eröffnen der Denonvilliers'schen Faszie und die Etablierung eines Raumes zwischen Rektum und dorsaler Prostata. Die vorderen Prostatapfeiler werden durchtrennt.

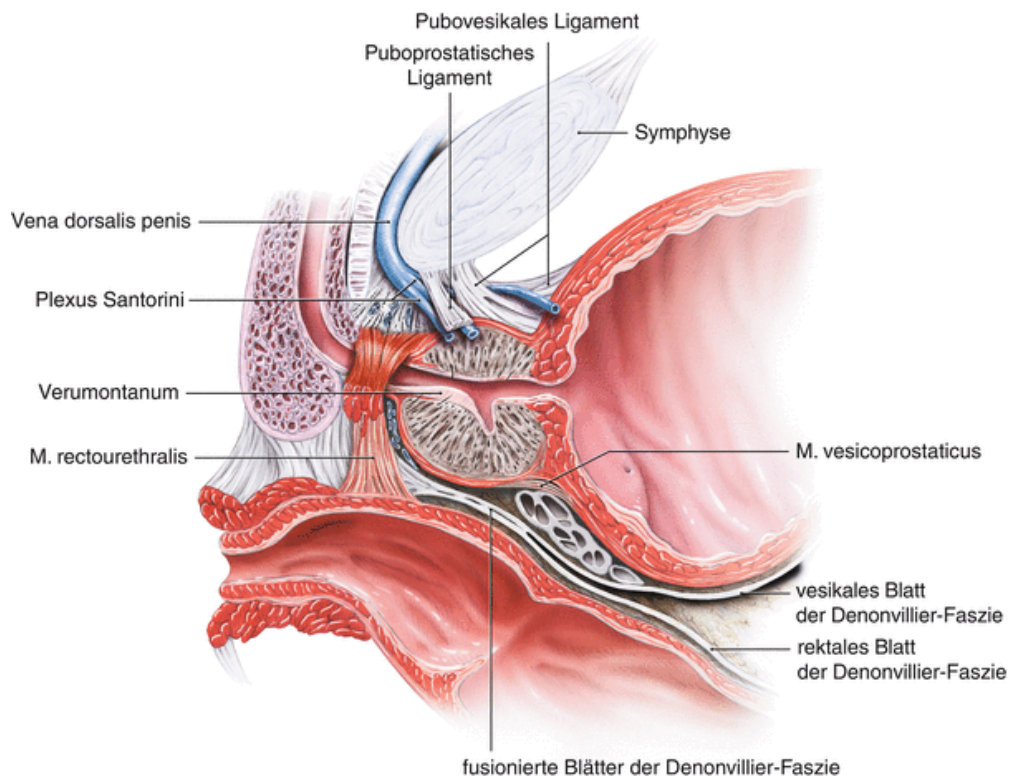


Abbildung 4: Faszien- und Muskelfixation der Prostata.

(Thüroff 2016, Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags).

Abhängig von onkologischen Faktoren erfolgt ggf. die Schonung eines oder beider Gefäßnervenbündel mittels meist intrafasziärer Resektionstechnik, wie für die offene RPE von Budäus et al. (2009) beschrieben. Wird ein NE durchgeführt, findet intraoperativ die Durchführung einer Schnellschnittuntersuchung statt. Hierbei wird zur Gewährleistung der Tumorfreiheit die komplette Seitenfläche der Prostata im Bereich der Gefäßnervenbündel histopathologisch untersucht (NeuroSAFE Technik (Beyer et al. 2014)). Befundabhängig wird bei karzinompositiven Schnittträgern das entsprechende Gefäßnervenbündel nachreseziert. Die apikale Präparation erfolgt ggf. unter Schonung

des distalen Gefäßnervenbündels. Die Urethra wird dargestellt und apexnah ventral eröffnet. Wenn der intraoperative Befund es zulässt, es also keine Hinweise auf ein apikal gelegenes Karzinom oder einen lokal fortgeschrittenen Befund gibt, wird eine intraprostatiche Harnröhrenpräparation angestrebt (Schlomm et al. 2011). Anschließend wird die hintere Urethrallippe distal des Kollikels unter maximalem Erhalt der funktionellen Harnröhre durchtrennt. Das Präparat entfällt und wird mittels Endocatch-Beutel geborgen.

Ergänzend erfolgt regelhaft beidseits eine obturatorische Lymphadenektomie zur Bestimmung des lokalen Nodalstadiums. Zur Rekonstruktion des physiologischen Blasen-Harnröhren-Winkels wird eine sogenannte Rocco-Naht (Naht zwischen M. rectourethralis sowie der Denovilliers'schen Faszie und dem M. vesicoprostaticus) angelegt (Rocco et al. 2009). Mittels zwei verbundener V-Lock-Fäden (Van Velthoven) wird die Anastomose zwischen Harnröhre und Harnblase geknüpft. Ziel ist eine dichte, spannungs- und strikturfreie Verbindung.

Nach Durchführung des unten beschriebenen IST (Abschnitt 2.2.2) erfolgt die erneute Einlage eines transurethralen Dauerkatheters. Je nach intraoperativem Befund gibt der Operateur i. d. R. eine Liegedauer von fünf bis sieben Tagen vor. Nach Einlegen einer Wunddrainage erfolgt das Abdocken des Roboters und der schichtweise Wundverschluss.

Der weitere postoperative Verlauf aller Patienten ist hinsichtlich Darmstimulation, Kostaufbau, Schmerzmedikation und Mobilisation standardisiert und mittels SOPs geregelt. Hierbei werden die Patienten bereits am ersten postoperativen Tag durch die Pflegekräfte und PhysiotherapeutInnen mobilisiert. Nach ausschließlich flüssiger Kost erfolgt ab dem zweiten postoperativen Tag, neben abführenden Maßnahmen mit oralen Laxantien, ein vorsichtiger Kostaufbau. Die einliegende Wunddrainage wird ab Fördermengen von  $< 50$  ml entfernt. Ab dem zweiten postoperativen Tag erfolgt angepasst an das Schmerzempfinden des Patienten zunächst ein Absetzen der Opiate (i. d. R. Oxycodon 10 mg/ Naloxon 5 mg morgens und abends), sowie eine Reduktion der Nichtopioid-Analgetika (bspw. Novaminsulfon 1 g bis vier mal täglich).

Vor Durchführung der Dichtigkeitsprüfung erfolgt eine Kontrolle des Urins auf Keimfreiheit. Im Falle einer erhöhten Bakterienlast erfolgt zunächst die Einleitung einer antibiotischen Therapie zur Vermeidung eines klinisch apparenten Infekts durch das Zystogramm. Die Dichtigkeitsprüfung wird abhängig vom intraoperativen Befund

nach fünf bis sieben Tagen durchgeführt. Hierbei wird die Harnblase über den einliegenden Dauerkatheter bis nahe an ihre Kapazitätsgrenze mit Kontrastmittel gefüllt und das Becken in Lauensteinaufnahme geröntgt. Bei dichten Verhältnissen der Anastomose wird der einliegende Katheter entfernt. Die weitere Versorgung der Patienten mit physiotherapeutischer Anleitung und Kontinenzmessung wird in Abschnitt 2.2.4 detailliert beschrieben. Bei Paravasation im Zystogramm erfolgt eine Entlassung des Patienten mit Dauerkatheter ins häusliche Umfeld. Je nach Ausmaß der Undichtigkeit erfolgt eine erneute Kontrolle auf Dichtigkeit der Anastomose nach ein bzw. zwei Wochen.

## 1.4 Der Kontinenzmechanismus

Der Kontinenzmechanismus beim Mann ist kompliziert und basiert auf mehreren unterschiedlichen anatomischen Strukturen und funktionellen Einheiten. Sein genauer Aufbau, sowie die Funktion und Gewichtung der jeweiligen Anteile auf die Kontinenz werden kontrovers diskutiert (Schwalenberg et al. 2010).

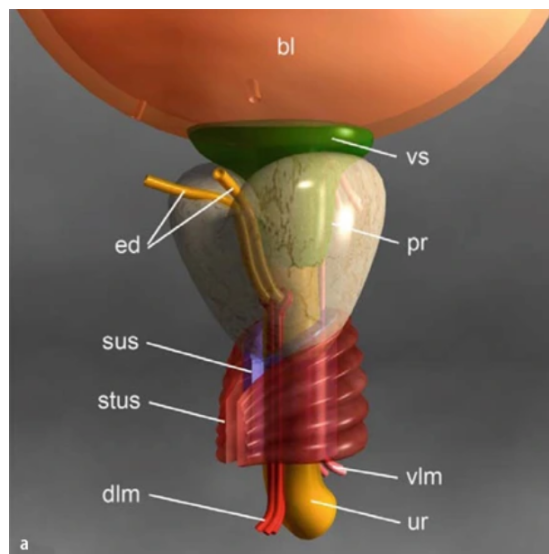


Abbildung 5: Schematische Darstellung der muskulären Anteile des Kontinenzapparats. *vs* M. sphincter vesicae (= „Internus“), *sus* M. sphincter urethrae glaber (glattmuskulärer Anteil des Sphinkter urethrae externus), *stus* M. sphincter urethrae transversostriatus (quergestreifter muskuläre Anteil des Sphinkter urethrae externus), *vlm* ventrale Längsmuskulatur, *dlm* dorsale Längsmuskulatur, *bl* Harnblase, *pr* Prostata, *ed* Ductus ejaculatorius, *ur* Urethra (Schwalenberg et al. 2010, Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags).

Nachfolgend soll, basierend auf den Publikationen von Schwalenberg et al. (2010), Anding (2016) und Braun et al. (2012), eine Darstellung der einzelnen Komponenten und ihrer Funktion erfolgen. Abbildung 5 (Schematische Darstellung der muskulären Anteile des Kontinenzapparats) und Abbildung 6 (Zugvektoren auf den Sphinkter urethrae externus) sollen beim Verständnis helfen.

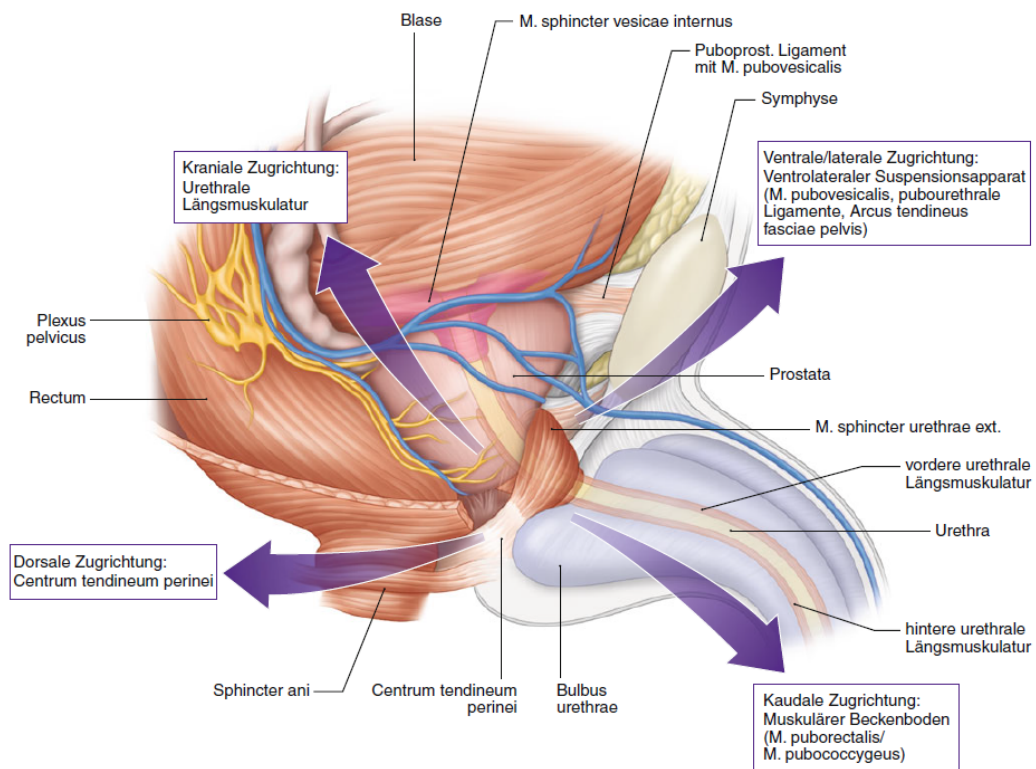


Abbildung 6: Zugvektoren auf den Sphinkter urethrae externus.

(Anding 2016, Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags).

Die o. g. Autoren schlagen eine Einteilung in fünf wesentliche Komponenten vor:

- Der „Internus“: Ein aus glatter Muskulatur bestehender Blasen Hals und die zirkuläre urethrale Muskulatur der proximalen Harnröhre (auch M. sphincter vesicae). Dieser ist neben seiner Funktion für die Kontinenz, in Zusammenarbeit mit der Prostata an sich, für einen Verschluss des Blasen Halses zur Verhinderung einer retrograden Ejakulation zuständig.
- Der „Externus“: Ein aus glatter und quergestreifter Muskulatur bestehender M. sphincter urethrae externus. Hierbei sind die glattmuskulären Anteile (M. sphincter urethrae glaber) für einen Ruhetonus und die quergestreiften Fasern (M. sphincter urethrae

transversostriatum) neben dem Ruhetonus für eine zusätzliche Erhöhung des Harnröhrenverschlussdruckes bei Belastung zuständig. Die Innervation dieses Muskels erfolgt damit sowohl somatisch durch den N. pudendus als auch autonom aus dem Plexus pelvici. In einem funktionierenden kontinenten System liegt der Harnröhrenverschlussdruck, abgesehen von der Miktion selbst, immer über dem Druck innerhalb der Harnblase, welcher maximal 15 cm Wassersäule beträgt (intravesikaler Druck).

- Die Urethrale Längsmuskulatur: Diese lässt sich in histopathologischen Untersuchungen darstellen, ihr genauer Wirkmechanismus auf die Kontinenz ist bis dato unklar.

- Der Ventrale Suspensionsapparat: Dieser besteht aus dem Lig. puboprostaticum, dem Lig. pubourethrale, dem M. bzw. Lig. pubovesicalis, sowie dem Arcus tendineus fasciae pelvis. Letzterer geht in den muskulären Beckenboden (M. puborectalis, M. pubococcygeus) über.

- Das Corpus perineale, auch als Centrum tendineum bezeichnet: Es ist eine vorwiegend fibröse Struktur und stellt die Verbindung zwischen urogenitalem und analem Hiatus dar. Inwieweit diese Verknüpfung eine funktionelle Auswirkung auf die Kontinenz hat, ist nicht eindeutig geklärt.

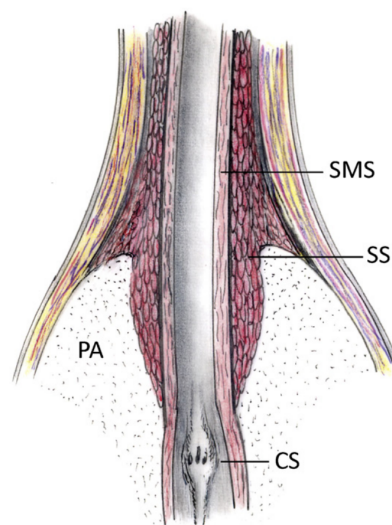


Abbildung 7: Transversalschnitt durch den Apex der Prostata.

*SMS* smooth muscle sphincter (glattmuskulärer Anteil des Sphinkter urethrae externus/ urethrale Längsmuskulatur, *SS* striated sphincter (quergestreifter muskuläre Anteil des Sphinkter urethrae externus), *CS* Colliculus seminalis, *PA* Prostataapex (modifiziert nach Schlomm et al. 2011, Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags).



Die membranöse Harnröhre stellt anatomisch den Teil der Harnröhre dar, der durch den Beckenboden zieht und von den Muskelfasern des Externen Sphinkters umgeben wird. Funktionell bezeichnet die membranöse Harnröhre damit den Teil der Harnröhre, in dem der Harnröhrenverschlussdruck aufgebaut wird. Dies geschieht v. a. durch den M. sphincter urethrae externus (Anding 2016; Braun et al. 2012).

Wie in Abbildung 7 dargestellt, liegt ein Teil des M. sphincter urethrae externus zwischen dem Apex der Prostata und dem Colliculus seminalis. Hierbei liegen zwischen 10% und 40% der funktionellen Harnröhre intraprostatatisch (Abbildung 8) (Schlomm et al. 2011). In der nachfolgenden Arbeit wird, adaptiert an die gängige Literatur, für diesen Harnröhrenabschnitt der Begriff funktionelle Harnröhre verwendet.

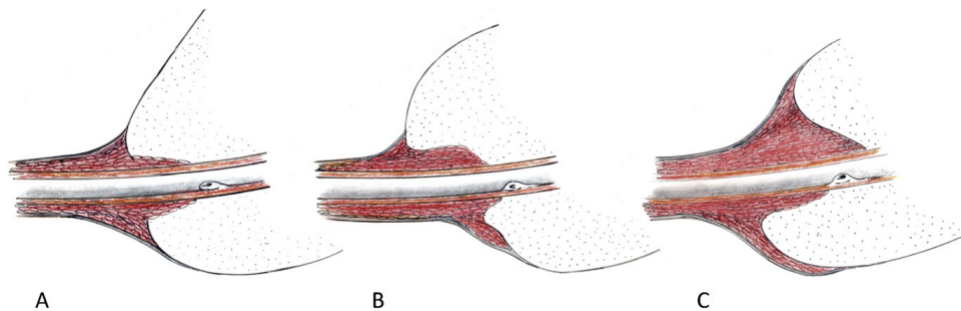


Abbildung 8: Anatomische Variabilität des Prostataapex.

(modifiziert nach Schlomm et al. 2011, Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags).

Sowohl für das Erreichen einer suffizienten Kontinenz als auch zur willkürlichen Einleitung der Miktion braucht es ein funktionierendes Zusammenspiel aller dieser Komponenten. Eine adäquate nervale Ansteuerung der muskulären Anteile ist notwendig, damit die entsprechenden Muskeln kontrahiert respektive deren antagonistischen Anteile relaxiert werden. Diese sind zum Teil willkürlich ansteuerbar und zum Teil autonom innerviert. Hierbei spielen sowohl zentrale als auch periphere Leitungsbahnen eine Rolle.

## 1.5 Inkontinenz nach Prostatektomie

Die HI ist in ihren Ursachen und ihrem Auftreten sehr heterogen. Bei Männern ist bezüglich der Stress-/Belastungsinkontinenz ätiologisch die postoperative Inkontinenz die Form, die am häufigsten zu beobachten ist. Hier ist insbesondere die Inkontinenz

nach RPE/RALP dominierend. Die Inkontinenzrate nach RALP wird mit 4–31 % angegeben (Ficarra et al. 2012). Häufig kommt es im Laufe der Zeit zu einer Besserung der Kontinenzsituation (Anding 2016; Ficarra et al. 2012), wobei etwa 10 % der Patienten 12 Monate nach Operation noch eine und knapp 8 % sogar zwei oder mehr Vorlagen nutzen (Tienza et al. 2020).

Studienabhängig werden unterschiedliche Inkontinenzdefinitionen verwendet. Unterschieden werden kann bspw. zwischen therapiebedürftigem und nicht-therapiebedürftigem Urinverlust, nach der Möglichkeit der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben, also dem Erreichen einer sozialen Kontinenz, oder nach dem Vorlagenverbrauch. Letzter wird, je nach Wertung des Einflusses auf die Lebensqualität, unterschiedlich eingeteilt. Eine strenge Definition der Kontinenz beinhaltet den Verbrauch von keiner (Sicherheits-)Vorlage, da bereits die Notwendigkeit einer Vorlage einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann (García Cortés et al. 2021; Cooperberg et al. 2003). Für Schlomm et al. (2011) und Matsushita et al. (2015) kann jedoch eine zufriedenstellende Kontinenz bestehen, trotz des Verbrauchs einer Vorlage sowie dem Vorliegen einer Belastungsinkontinenz ausschließlich bei harter körperlicher Anstrengung.

Zu den negativen Folgen einer Inkontinenz gehören, neben einer Reduktion der Lebensqualität, auch sozialer Rückzug sowie finanzielle Auswirkungen bspw. bei einer verzögerten Wiedereingliederung ins Berufsleben (Sandhu et al. 2019) oder durch die Kosten der Inkontinenzprodukte. Konkrete aktuelle Zahlen, insbesondere für die durch die Inkontinenz bei Männern verursachten Kosten gibt es derzeit nicht. 1995 betragen die, durch die „männliche Inkontinenz“ verursachten, Gesamtkosten in den Vereinigten Staaten 3,8 Milliarden US-Dollar (Wilson et al. 2001).

Bei der Ätiologie der PPI wird prinzipiell zwischen operativen und patientenspezifischen Risikofaktoren unterschieden. Diese sollen im Folgenden erläutert werden.

### 1.5.1 Operative Risikofaktoren

Verschiedenste Operationstechniken wurden im Laufe der letzten Jahre entwickelt und evaluiert, um eine möglichst gute postoperative Kontinenz zu erlangen. Viele Operationsschritte wurden einzeln oder in Kombination untersucht, wie bspw. das Ligieren oder Nicht-Ligieren des dorsalen Venenkomplexes oder die verschiedenen Nahtmöglichkeiten der Anastomose. Eindeutige Erkenntnisse blieben aber bis dato aus (EAU Guidelines on Prostate Cancer 2021). Auch z. B. der Zugangsweg – entweder über den Douglas Raum oder über einen extraperitonealen Zugang – konnte sich aufgrund feh-

lender Daten hinsichtlich einer Verbesserung der Kontinenz nicht beweisen (Galfano et al. 2010).

Einen Benefit scheint der maximale Erhalt des Blasenhalases und damit des Sphincter internus zu liefern. Dies sollte jedoch nicht durchgeführt werden, wenn der Tumor im Bereich der Prostatabasis nachgewiesen wurde, ein ausgeprägter Mittellappen existiert oder bereits zuvor eine TUR-P erfolgte (EAU Guidelines on Prostate Cancer 2021). Mit einem maximalen Erhalt des Blasenhalases konnte eine signifikante Verbesserung der Frühkontinenz nach Katheterzug in mehreren Studien gezeigt werden (Preisser et al. 2020; Nyarangi-Dix et al. 2013). Während dieser Effekt bei Nyarangi-Dix et al. (2013) über drei, sechs und 12 Monaten anhielt, konnten Preisser et al. (2020) nach drei Monaten keinen Unterschied in der Kontinenzrate mehr zeigen, verglichen mit der Operationsmethode ohne Blasenhalaserhalt.

Eine Verletzung der Integrität des Sphinkter urethrae externus sollte zur Reduktion der postoperativen Inkontinenzrate vermieden werden (EAU Guidelines on Prostate Cancer 2021).

Eine vordere Rekonstruktion und/oder Fixation des urethralen Sphinkterkomplexes erfolgt je nach Technik bspw. über eine Ligatur des dorsalen Venenplexus sowie der puboprostatichen Bänder oder ein Aufhängen der Anastomose am Periost des Os pubis. Hinsichtlich der Kontinenz nach drei bzw. sechs Monaten konnte sie in manchen Studien einen Benefit zeigen (Vis et al. 2019; Puliatti et al. 2018; Patel et al. 2009).

Die hintere Rekonstruktion/Rocco-Naht wurde initial für die retropubische RPE beschrieben (Rocco et al. 2001) und dann später auf die laparoskopischen Verfahren adaptiert. Hierbei erfolgt eine Ligatur der Denovilliers'schen Faszie an die Blase oder die hintere Blasenlippe. Die vorliegenden Studiendaten zeigen hier jedoch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Kontinenz (Benefit: Anding 2016; Gondo et al. 2012; kein Benefit: Hoogenes et al. 2018).

Die funktionellen Ergebnisse für die alleinige oder kombinierte vordere und/oder hintere Rekonstruktion sind widersprüchlich. Einige Studien konnten zumindest einen positiven Effekt auf die Frühkontinenz zeigen (bspw. Vis et al. 2019). In den *EAU Guidelines on Prostate Cancer* (2021) wird diesbezüglich keine klare Empfehlung für eine Rekonstruktion abgegeben.

Der Einfluss des NE auf die Kontinenz wird in der Literatur kontrovers diskutiert und in Abschnitt 4.5 näher besprochen.

Für die offene RPE konnte gezeigt werden, dass der maximale Erhalt der funktionellen Harnröhre zu einer Verbesserung der Kontinenz führt (Schlomm et al. 2011). Muñoz-Calahorro et al. (2021) konnten dieses Ergebnis in ihrem Review nach Einschluss von insgesamt acht Studien zu diesem operativen Ansatz bestätigen. Eine explizite Analyse dieses Operationsschrittes und seiner Auswirkungen bei der RALP ist bis dato nicht erfolgt. Da anatomisch die Länge der membranösen Harnröhre bereits präoperativ von Mann zu Mann variiert, soll die Länge der funktionellen Harnröhre auch zu den patientenspezifischen Risikofaktoren gezählt werden (Mungovan et al. 2017).

### 1.5.2 Patientenspezifische Risikofaktoren

Hinsichtlich der patientenbezogenen Risikofaktoren auf die PPI zeigen Studien widersprüchliche Ergebnisse. Sanda et al. brachten 2008 in einer prospektiven Analyse u. a. den präoperativen PSA Wert in Verbindung mit einer PPI nach zwei Monaten, Oefelein (2004) und Haga et al. (2017) die Prostatagröße. Bereits präoperativ bestehende Miktionsbeschwerden (bspw. gemessen durch den IPSS) scheinen ebenfalls eine negative Auswirkung auf die PPI zu haben (Cho et al. 2020; Heesakkers et al. 2017), wobei ein erhöhter IPSS Wert häufig mit einem vergrößerten Prostatavolumen einhergeht. Später konnte ein signifikanter Einfluss des präoperativen PSA Wertes genauso wenig wie ein signifikanter Einfluss des BMIs, T-Stadiums, GS und Prostatavolumens gezeigt werden (Schlomm et al. 2011). Mehrere Analysen zeigen allerdings einen Einfluss des Alters auf die PPI (Heesakkers et al. 2017; Shao et al. 2017; Matsushita et al. 2015; Palisaar et al. 2015; Jeong et al. 2012; Peterson et al. 2012; Sanda et al. 2008; van Kampen et al. 1998). Pathophysiologisch führt ein höheres Alter a. e. zu einem größeren Ausmaß an Sphinkteratrophie, was wiederum mit einer schlechteren Sphinkterfunktion einhergeht (Tewari et al. 2007).

## 1.6 Mini-Mental State Examination

Der MMSE nach Folstein (1975) (Abschnitt 6.2) gilt als der bekannteste und am häufigsten genutzte Screeningtest für das Vorliegen von kognitiven Einschränkungen und deren Ausmaß, sowohl im klinischen Alltag als auch im wissenschaftlichen Kontext (Nieuwenhuis-Mark 2010). Der Test erfasst insgesamt fünf Bereiche (1. Orientierung, 2. Merkfähigkeit, 3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, 4. Erinnerungsfähigkeit und 5. Sprache). Pro Aufgabe kann ein Punkt erzielt werden und es sind maximal 30 Punkte

erreichbar. Die Auswertung erfolgt je nach Einteilung in unterschiedliche Punkteintervalle (Mitchell 2009). Auch die daraus resultierenden Kategorien (bspw. keine Demenz, leichte kognitive Einschränkung, leichte Demenz, mittelschwere Demenz, schwere Demenz) sind nicht einheitlich definiert. Insbesondere die Grenze zur Demenz wird teilweise abhängig von der vorliegenden Schulbildung definiert (Uhlmann et al. 1991).

Der Zusammenhang zwischen einem reduzierten MMSE Ergebnis und einem schlechteren Krankheitsoutcome, bzw. einem erhöhten Komplikationsrisiko, konnte bereits für andere Erkrankungen gezeigt werden (Oğurel et al. 2015; Flaker et al. 2010) (vgl. Abschnitt 4.2). Klinisch drängt sich im Alltag der Verdacht auf, dass ein Zusammenhang zwischen einem reduzierten MMSE Ergebnis und einer ausgeprägteren PPI bestehen könnte. Eine Empfehlung zur Durchführung eines MMSE zur Beurteilung der Kognition als patientenspezifischen Risikofaktor für die PPI gibt es bis dato nicht. Die *EAU Guidelines on Prostate Cancer* (2021) beinhalten zwar bereits die Empfehlung zur Durchführung einer kognitiven Testung des Patienten, allerdings sollte dies mit dem Hintergrund geschehen, das Risiko für ein postoperatives Delir abzusehen und außerdem sicherzugehen, dass eine informierte Einwilligung möglich ist.

# Kapitel 2

## Material und Methoden

### 2.1 Kollektiv

Bei der hier beschriebenen Studie handelt es sich um eine unizentrische, doppelt verblindete, prospektive Beobachtungsstudie, welche in der Klinik für Urologie an der UMG durchgeführt wurde. Vor Beginn der Studie wurde das Einverständnis der hausinternen Ethikkommission eingeholt.

Präoperativ erfolgt eine Befundsichtung und Indikationsüberprüfung im Rahmen der prätherapeutischen Konferenz des Prostatakrebszentrums. Eine Studienteilnahme wurde allen volljährigen und einwilligungsfähigen Patienten mit histologisch gesichertem PCa mit Indikation zur RALP angeboten, die keine der u. g. Ausschlusskriterien aufwiesen. Die Aufklärung über Studiendesign und -ziel erfolgte im Rahmen der prästationären Vorstellung. Hier erfolgt regelhaft, neben der chirurgischen und anästhesiologischen Aufklärung, auch die körperliche Untersuchung, Blutabnahme sowie das Erfassen der klinischen Vorbefunde inklusive der Erhebung funktioneller Frageböden, wie des IPSS, IIEF und ICIQ.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit bereits präoperativ vermutetem fortgeschrittenem Befund und damit hochwahrscheinlich einhergehendem multimodalen Therapiekonzept. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die aufgrund der digitorektalen Untersuchung oder des Stanzschemas der Prostatabiopsie verdächtig auf ein apikal fortgeschrittenes Karzinom waren. Ein Ausschluss erfolgte zudem bei fehlender Unterschrift auf dem Einwilligungsbogen sowie bei sprachlicher Barriere, welche zu einer Verfälschung des MMSE Ergebnisses führen könnte.

Die RALP wurde mittels des DaVinci SI Systems, wie unter Abschnitt 1.3 beschrieben durchgeführt. Operiert wurde von drei Operateuren mit einer Erfahrung von

je > 450 Operationen. Die Durchführung des NE wurde in drei Kategorien eingeteilt (kein NE, unilateraler und bilateraler NE).

Die Datenerhebung erfolgte pseudonymisiert vom 20.07.2020 bis einschließlich 16.03.2021. In dieser Zeit wurden insgesamt 146 Patienten eingeschlossen.

## 2.2 Variablen

### 2.2.1 Mini-Mental State Examination

Zur Bewertung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten erfolgte die Durchführung des MMSE (Folstein et al. 1990) (Abschnitt 6.2) im Rahmen der prästationären Vorstellung mindestens einen Tag vor der Operation. Bei einem Patienten wurde das Ergebnis aufgrund der sprachlichen Barriere nicht gewertet und der Patient daher von der Studie ausgeschlossen. Der Test wurde ärztlicherseits von derselben Person begleitet, um eine Verfälschung, durch unterschiedlich gewertete Antworten, zu vermeiden. Für die Testdurchführung wurde eine störungsfreie Atmosphäre gewählt und sichergestellt, dass etwaige Seh- und Hörhilfen vorhanden waren. Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Doppelverblindung weder dem Patienten selbst noch dem Operateur mitgeteilt. Die Ergebnisse wurden anhand des klinischen Erscheinungsbildes sowie des Median ( $28 + / - 1,6$ ) in drei Kategorien eingeteilt: 30–28 Punkte = gut, keine kognitive Einschränkung, 27–25 Punkte = mittel, milde kognitive Einschränkung,  $\leq 24$  Punkte = schlecht, starke kognitive Einschränkung.

### 2.2.2 Intraoperativer urodynamischer Stresstest

In der UMG wird intraoperativ standardmäßig nach Abschluss der Naht zwischen Blasenhalshals und Harnröhre eine Dichtigkeitsprobe durchgeführt. Hierbei soll zum einen die Anastomose hinsichtlich ihrer Dichtigkeit überprüft werden. Zum anderen soll, nach Füllung der Blase und Entfernen des Dauerkatheters, der Flüssigkeitsaustritt aus dem Meatus hinsichtlich seines prädiktiven Wertes auf eine spätere HI evaluiert werden. Zur standardisierten Vergleichbarkeit erfolgte daher zunächst das Einlegen eines 18 Ch Katheters und darüber ein Füllen der Harnblase mit körperwarmer 0,9% NaCl Lösung auf einen intravesikalen Druck von 40 cm Wassersäule. Dafür wurde die mit dem Blasenkathe- ter verbundene, offene Infusionsflasche auf einer Höhe von 40 cm oberhalb des Blasenniveaus platziert. Die maximale Füllmenge wurde nach Sistieren des Tropfens über das Infusionssystem erreicht. Die Obergrenze wurde bei 500 ml Füllung angesetzt,

um die Anastomose nicht zu gefährden. Nach Erreichen eines Fülldruckes von 40 cm Wassersäule oder einer Füllmenge von 500 ml Flüssigkeit erfolgte die Entfernung des Katheters, wenn kein Hinweis auf eine Undichtigkeit der vesikourethralen Anastomose bestand. Die austretende Flüssigkeit wurde mittels Nierenschale vor dem Meatus aufgefangen. Die Differenz aus Leergewicht und Gewicht nach IST wurde notiert und das Ergebnis als Flüssigkeitsverlust gewertet. Anschließend erfolgte die erneute Einlage eines 18 Ch Katheters unter Sichtkontrolle. Während der Untersuchung waren alle Patienten relaxiert bei einem intraabdominellen Druck von 15 mmHg. Eine Kontrolle erfolgte über die Druckanzeige am Rechnerturm des DaVinci Systems (Relaxometrie). Bei der Auswertung wurden folgende Kategorien gewählt: „suffizienter“ IST bei einem Flüssigkeitsverlust von  $< 2$  ml, „insuffizienter“ IST bei einem Verlust von  $\geq 2$  ml.

### 2.2.3 Resektionsstatus

In der histopathologischen Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates erfolgt unter anderem auch die Beurteilung der Resektionsränder. Dies geschieht zum Teil bereits intraoperativ im Rahmen einer Schnellschnittuntersuchung bei Schonung eines oder beider Gefäßnervenbündel und/oder im Rahmen der postoperativen Aufarbeitung des Präparates. Hierbei wird ein tumorfreier Schnitttrand (R0) von mikroskopisch (R1) und makroskopisch (R2) sichtbarem Tumorgewebe in der Resektionsfläche unterschieden. Der minimale Abstand zwischen karzinominfiltريertem Gewebe und Resektatrand wird in  $\mu\text{m}$  angegeben. Beurteilt werden der apikale und blasennahe Resektionsrand, sowie die ventrale, die dorsale und die lateralen Flächen der Prostata.

### 2.2.4 Kontinenzmessung

Je nach intraoperativem Befund erfolgt nach etwa 5 bis 7 Tagen die Durchführung eines Zystogramms zur Beurteilung der Anastomose. Bei fehlender Kontrastmittelparavasation wird der transurethrale Dauerkatheter entfernt. Jeder Patient erhält im Rahmen des Zystogramms bei Katheterzug zunächst eine kurze Einweisung in die Ansteuerung des Beckenbodens durch den das Zystogramm durchführenden Arzt/ Ärztin. Anschließend erfolgt eine zusätzliche Unterweisung durch Zuhilfenahme eines Modells und Aushändigung von Informations- und Übungsmaterial durch die KollegInnen der Physiotherapie innerhalb der ersten fünf Stunden nach Katheterzug. Inwieweit präoperativ schon Beckenbodentraining (BBT) unter professioneller Anleitung durchgeführt wurde, wurde bereits präoperativ im Rahmen des MMSE erfragt. Die postoperative Frühkontinenz wurde anhand verschiedener Parameter gemessen. Nach erfolgtem Zy-



stogramm wurde dem Patient ein Miktionsprotokoll für die ersten 24 Stunden nach Katheterentfernung ausgehändigt. Hierbei sollte der Patient zum einen die miktionierten Urinmengen notieren, wobei hierbei zusätzlich zwischen Miktionen mit und ohne Harndrang unterschieden wurde. Zum andern sollte der Vorlagenverbrauch mit den Attributen „sehr nass“, „nur feucht“ und „gewechselt“ dokumentiert werden. Am Morgen der Entlassung (24 Stunden nach Katheterzug) erfolgte die Durchführung des standardisierten einstündigen Pad Tests der International Continence Society (ICS) (Klarakov et al. 1984) (Abschnitt 6.1). Dieser hat eine hohe Aussagekraft beim Vorliegen einer Belastungsinkontinenz (Hahn et al. 1991) und ist aufgrund seiner Kürze und Klarheit der Aufgaben für die Patienten leicht verständlich und gut in den klinischen Alltag zu integrieren (Krhut et al. 2014). Dokumentiert wurden, neben dem Vorlagengewicht vor und nach dem Test, das Miktionsvolumen und der sonographisch bestimmte Restharn nach Miktion. Der Urinverlust wurde anhand des Vorlagengewichts dichotom in zwei Kategorien eingeteilt: „gute Kontinenz“ bei einem Urinverlust von  $< 2$  ml und „schlechte Kontinenz“ bei einem Urinverlust von  $\geq 2$  ml. Zur Verhinderung von Messungenauigkeiten wurde ein Cut Off von 2 ml anstatt 0–1 ml gewählt und bei jeder Messung die gleiche Waage verwendet.

## 2.3 Statistische Auswertung

Die kategorialen Variablen werden mit absoluten Zahlen und den daraus resultierenden Prozentwerten angegeben, bei kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung sowie Median, Minimum und Maximum bestimmt. Statistische Vergleiche der kategorialen Variablen wurden über den Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet. Zuvor wurde das etwaige Vorliegen einer Normalverteilung mittels Shapiro Wilks Test (Shapiro et al. 1965) überprüft.

Zum Vergleich der binären Endpunkte (u. a. Einfluss der kognitiven Fähigkeiten auf die PPI, Bewertung des IST als Surrogatparameter für einen funktionierenden Externen Sphinkter) wurden univariate und multivariable logistische Regressionsmodelle angewendet. Bei nicht normalverteilten, kontinuierlichen Variablen, wie z. B. dem Alter oder MMSE Wert, erfolgte die vorherige Einteilung in Kategorien. Variablen wurden entsprechend ihrem literaturbasierten Einfluss und bei statistischer Signifikanz ( $p < 0,1$ ) in der univariaten logistischen Regressionsanalyse in die multivariable Analyse miteinbezogen. Die endgültigen multivariablen logistischen Regressionsmodelle wurden mit

dem Hosmer-Lemeshow-Test (Hosmer Jr et al. 2013) auf Anpassungsgüte (Kalibrierung) und mit der AUC-Statistik auf Diskriminierung bewertet. Statistische Tests mit  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen. Alle p-Werte sind zweiseitig.

Alle statistischen Analysen wurden mit R Version 3.6.3 (R Core Development Team, Wien, Österreich) und RStudio Version 1.1.463 (RStudio Inc., Boston, MA) durchgeführt.

# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 146 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei bei 109 Patienten eine Analyse der PPI erfolgte. Bei 37 Patienten lagen keine vollständigen Daten (Pad Test, Miktionsprotokoll) vor.

Tabelle 3: Einfluss der Patientencharakteristika auf die PPI.

		Total ( <i>n</i> = 109)	Trocken ( <i>n</i> = 45)	Nass ( <i>n</i> = 64)	p-Wert
Alter [Jahren]	Median (min; max)	65 (48; 79)	64 (48; 78)	66 (51; 79)	0,11
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	< 24	11 (10,1 %)	3 (27,3 %)	8 (72,7 %)	0,55
	24 bis < 30	77 (70,6 %)	35 (45,5 %)	42 (54,5 %)	
	30 bis < 35	17 (15,6 %)	6 (35,5 %)	11 (64,7 %)	
	≥ 35	4 (3,7 %)	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)	
IPSS (präoperativ)	< 8	62 (58,5 %)	31 (50,0 %)	31 (50,0 %)	0,11
	8 – 19	37 (34,9 %)	13 (35,1 %)	24 (64,9 %)	
	20 – 35	7 (6,6 %)	1 (14,3 %)	6 (85,7 %)	
ICIQ (präoperativ)	keine Inkon.	76 (76,0 %)	33 (43,4 %)	43 (56,6 %)	0,77
	leichte Inkon.	17 (17,0 %)	7 (41,2 %)	10 (58,8 %)	
	mäßige Inkon.	2 (2,0 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	
	starke Inkon.	5 (5,0 %)	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)	
Katheterliegedauer (postoperativ)	≤ 7 Tage	102 (93,6 %)	45 (44,1 %)	57 (55,9 %)	0,06
	≥ 8 Tage	7 (6,4 %)	0	7 (100 %)	

Der postoperative Urinverlust im Pad Test reichte von 0 ml bis 328 ml. Die Patienten wurden anhand des Urinverlusts in zwei Gruppen eingeteilt. „Trocken“ mit einem Urinverlust von  $< 2$  ml (insgesamt 45 Patienten, (41,3 %)), „nass“ mit einem Verlust von  $\geq 2$  ml (insgesamt 64 Patienten, (58,7 %)). Tabelle 3 zeigt die patientenbezogenen Charakteristika beider Patientengruppen.

In der univariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Alters zum Operationszeitpunkt ( $p = 0,11$ ), dem BMI ( $p = 0,55$ ) sowie der präoperativen Miktions- und Inkontinenzqualität (IPSS  $p = 0,11$ ; ICIQ  $p = 0,77$ ). Sieben Patienten zeigten ein insuffizientes Zystogramm, sodass die Katheterliegedauer  $\geq 8$  Tage betrug. Bei all diesen Patienten zeigte sich nach Katheterentfernung ein Urinverlust von  $\geq 2$  ml im Pad Test. Die Katheterliegedauer zeigte jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,06$ ) auf das Vorliegen einer PPI.

In Tabelle 4 werden die Tumorcharakteristika beider Patientengruppen dargestellt.

Tabelle 4: Einfluss der Tumorcharakteristika auf die PPI.

		Total ( $n = 109$ )	Trocken ( $n = 45$ )	Nass ( $n = 64$ )	p-Wert
iPSA [ng/ml]	$< 4$	7 (6,4 %)	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	0,05
	4 bis $< 10$	67 (61,5 %)	32 (47,8 %)	35 (52,2 %)	
	10 bis $< 20$	22 (20,2 %)	10 (45,5 %)	12 (54,5 %)	
	$\geq 20$	13 (11,9 %)	1 (7,7 %)	12 (92,3 %)	
Prostatavolumen [ml]	$< 40$	52 (47,7 %)	21 (40,4 %)	31 (59,6 %)	0,66
	40 – 90	54 (49,5 %)	22 (40,7 %)	32 (59,3 %)	
	$> 90$	3 (2,8 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	
pT Status	pT2	17 (15,6 %)	8 (47,1 %)	9 (52,9 %)	0,8
	pT3 – 4	92 (84,4 %)	37 (40,2 %)	55 (59,8 %)	
pN Status	pN0	100 (92,6 %)	42 (42,0 %)	58 (58,0 %)	0,57
	pN1	8 (7,4 %)	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	
<i>Gleason-Score</i>	6	3 (2,8 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0,50
	7	80 (73,4 %)	35 (43,8 %)	45 (56,2 %)	
	8	7 (6,4 %)	1 (14,3 %)	6 (85,7 %)	
	9	19 (17,4 %)	8 (42,1 %)	11 (57,9 %)	

Auch das Prostatavolumen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Kontinenz ( $p = 0,66$ ). Die histopathologischen Charakteristiken (pT, pN, R Status) zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbar. Die meisten Patienten wiesen einen GS von 7 auf,

litten aber unter einem lokal fortgeschrittenen Befund ( $\geq$  pT3a), ohne einen signifikanten Einfluss auf die PPI. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der „nassen“ und „trockenen“ Patientengruppe bei GS ( $p = 0,5$ ), pT Status ( $p = 0,8$ ) und Lymphknotenstatus ( $p = 0,57$ ). Einzig der iPSA Wert zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Kontinenz ( $p = 0,05$ ). Bei einem höheren iPSA Wert lag häufiger eine schlechtere Kontinenz (Urinverlust  $\geq 2$  ml) vor.

Ein Einfluss des Operateurs auf die Kontinenz konnte ausgeschlossen werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Einfluss des Operateurs auf die PPI.

		Total ( $n = 109$ )	Trocken ( $n = 45$ )	Nass ( $n = 64$ )	p-Wert
Operateur	1	21 (19,3 %)	7 (33,3 %)	14 (66,7 %)	0,56
	2	29 (26,6 %)	11 (37,9 %)	18 (62,1 %)	
	3	59 (54,1 %)	27 (45,8 %)	32 (54,2 %)	

## 3.2 Evaluation einzelner Parameter auf die Kontinenz

### 3.2.1 Resektionsstatus

Tabelle 6: Einfluss des Resektionsstatus auf die PPI.

		Total ( $n = 109$ )	Trocken ( $n = 45$ )	Nass ( $n = 64$ )	p-Wert
R Status gesamt	R0	79 (72,5 %)	35 (44,3 %)	44 (55,7 %)	0,46
	R1	29 (26,6 %)	10 (34,5 %)	19 (65,5 %)	
	R2	1 (0,9 %)	0	1 (100 %)	
R Status Apex	R0	98 (89,9 %)	43 (43,9 %)	55 (56,1 %)	0,19
	R1	11 (10,1 %)	2 (18,2 %)	9 (81,8 %)	

Hinsichtlich der PPI lies sich weder beim generellen Resektionsstatus ( $p = 0,46$ ) noch explizit beim apikalen Resektionsstatus ( $p = 0,19$ ) ein signifikanter Unterschied feststellen (Tabelle 6). In der „trockenen“ Gruppe zeigten von 45 Patienten 4,4 % einen apikalen R1 Status, in der „nassen“ Gruppe waren es von 64 Patienten 14,1 %.

### 3.2.2 Präoperatives Beckenbodentraining

Tabelle 7: Einfluss des präoperativen BBT auf die PPI.

		Total ( $n = 109$ )	Trocken ( $n = 45$ )	Nass ( $n = 64$ )	p-Wert
BBT (prä- operativ)	ja	17 (15,6 %)	9 (52,9 %)	8 (47,1 %)	0,54
	nein	53 (48,6 %)	20 (37,7 %)	33 (62,3 %)	
	unbekannt	39 (35,8 %)	16 (41,0 %)	23 (59,0 %)	

In den vorliegenden Daten konnte kein Einfluss des präoperativen BBT auf die postoperative Frühkontinenz gezeigt werden (Tabelle 7). Des Weiteren schnitten Patienten, die präoperativ BBT absolvierten, im MMSE ähnlich den Patienten ab, die präoperativ kein BBT durchführten ( $28 \pm 1,2$  vs.  $28 \pm 1,4$ ;  $p = 0,76$ ).

### 3.2.3 Intraoperativer urodynamischer Stresstest

Von 107 evaluierten Patienten mit einem komplett durchgeführten IST, zeigten 82 Patienten (76,6 %) einen intraoperativen Flüssigkeitsverlust von  $< 2$  ml und wurden damit in der Gruppe „suffizienter IST“ zusammengefasst. 25 Patienten (23,4 %) zeigten einen „insuffizienten IST“ bei einem Flüssigkeitsverlust von  $\geq 2$  ml. Der intraoperative Flüssigkeitsverlust im IST reichte von 0 ml bis 84 ml, durchschnittlich lag er bei 5,9 ml. Die Füllmenge betrug zwischen 100 ml und maximal 500 ml. Durchschnittlich lag sie bei 362 ml.

#### Auswertung des IST bezogen auf das Gesamtkollektiv

Ein Einfluss des IST auf die PPI konnte nicht gezeigt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Einfluss des intraoperativen urodynamischen Stresstests auf die PPI.

		Total ( $n = 107$ )	Trocken ( $n = 43$ )	Nass ( $n = 64$ )	p-Wert
IST [ml]	suffizient ( $< 2$ )	82 (76,6 %)	31 (37,8 %)	51 (62,2 %)	0,50
	insuffizient ( $\geq 2$ )	25 (23,4 %)	12 (48,0 %)	13 (52,0 %)	

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters zum Operationszeitpunkt zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt lag das Alter in der „suffizienten“

Gruppe niedriger als in der „insuffizienten“ Gruppe (65 Jahre (48; 79) vs. 68 Jahre (53; 78);  $p < 0,01$ ).

### Subgruppenanalyse des „suffizienten“ IST

Für den „suffizienten“ Anteil erfolgte eine Subgruppenanalyse. Die Patienten wurden analog der vorgehenden Analysen hinsichtlich des postoperativen Pad Tests in zwei Gruppen eingeteilt. „Trocken“ mit einem Urinverlust von  $< 2$  ml (insgesamt 31 Patienten), bzw. „nass“ mit einem Verlust von  $\geq 2$  ml (insgesamt 51 Patienten). In Tabelle 9 werden die patientenbezogenen Charakteristika beider Patientengruppen dargestellt.

Tabelle 9: Einfluss der Patientencharakteristika auf die PPI bei „suffizientem“ IST.

		Total ( $n = 82$ )	Trocken ( $n = 31$ )	Nass ( $n = 51$ )	p-Wert
Alter [Jahren]	Median (min; max)	65 (48; 79)	64 (48; 75)	66 (51; 79)	0,10
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$< 24$	8 (9,8 %)	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	0,87
	24 bis $< 30$	57 (69,5 %)	23 (40,4 %)	34 (59,6 %)	
	30 bis $< 35$	13 (15,8 %)	4 (30,8 %)	9 (69,2 %)	
	$\geq 35$	4 (4,9 %)	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)	
IPSS (präoperativ)	$< 8$	45 (57,0 %)	23 (51,1 %)	22 (48,9 %)	0,04
	8 – 19	29 (36,7 %)	7 (24,1 %)	22 (75,9 %)	
	20 – 35	5 (6,3 %)	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)	
ICIQ (präoperativ)	keine Inkon.	54 (73,0 %)	23 (42,6 %)	31 (57,4 %)	0,39
	leichte Inkon.	14 (18,9 %)	5 (35,7 %)	9 (64,3 %)	
	mäßige Inkon.	2 (2,7 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	
	starke Inkon.	4 (5,4 %)	0	4 (100 %)	
Katheterliegedauer (postoperativ)	$\leq 7$ Tage	78 (95,1 %)	31 (39,7 %)	47 (60,3 %)	0,28
	$\geq 8$ Tage	4 (4,9 %)	0	4 (100 %)	

Die Tumorcharakteristika zeigten keinen Unterschied in der „suffizienten“ Untergruppe bezogen auf die PPI (iPSA ( $p = 0,33$ ), Prostatavolumen ( $p = 0,67$ ), pT Status ( $p = 1,0$ ), pN Status ( $p = 0,94$ ), GS ( $p = 0,44$ )). Ebenso wenig konnte ein Einfluss des Resektionsstatus ( $p = 0,68$ ) gezeigt werden. Auch präoperativ durchgeführtes BBT zeigte keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,31$ ) auf die PPI.

Univariate Analysen dieser Subgruppe zeigten ein 3,1-fach höheres Risiko (95 % KI: 1,05 – 9,70;  $p = 0,045$ ) für das Vorliegen einer PPI bei Patienten ohne NE, verglichen mit Patienten nach bilateralem NE.

In der multivariablen Analyse des NE gegen den IPSS konnte die Signifikanz des NE als Prädiktor für die PPI nicht bestätigt werden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Univariate und multivariable Analysen des „suffizienten“ IST für das Auftreten einer PPI.

	Outcome	OR univariat	OR multivariabel
IPSS	< 8 (Referenzwert)	1	-
	8 – 19	3,29 (1,21 – 9,74 p = 0,024)	2,98 (1,07 – 8,9 p = 0,042)
	20 – 35	4,18 (0,56 – 85,27 p = 0,216)	2,91 (0,36 – 61,70 p = 0,371)
Nerverhalt (kategorial)	bilateral (Referenzwert)	1	-
	unilateral	1,79 (0,59 – 5,64 p = 0,306)	1,56 (0,49 – 5,12 p = 0,455)
	kein	3,10 (1,05 – 9,70 p = 0,045)	2,19 (0,68 – 7,35 p = 0,193)

Die Modelldiagnostik ergab eine adäquate Modellkalibrierung und eine akzeptable Diskriminierung (AUC = 0,796).

### 3.2.4 Mini-Mental State Examination

In der univariaten Analyse zeigte sich das MMSE Ergebnis als signifikanter Prädiktor für das Vorliegen einer PPI (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einfluss des MMSE Ergebnisses auf die PPI.

		Total ( $n = 105$ )	Trocken ( $n = 43$ )	Nass ( $n = 62$ )	p-Wert
MMSE	gut	70 (66,7 %)	34 (48,6 %)	36 (51,4 %)	0,01
	mittel	33 (31,4 %)	7 (21,2 %)	26 (78,8 %)	
	schlecht	2 (1,9 %)	2 (100 %)	0	

Hinsichtlich des MMSE der Patienten bezogen auf die Operateure zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 12).



Tabelle 12: Fehlender Zusammenhang zwischen Operateur und MMSE Ergebnis.

		Operateur 1	Operateur 2	Operateur 3	p-Wert
MMSE	gut	18 (19,8 %)	25 (27,5 %)	48 (52,7 %)	0,56
	mittel	10 (20,0 %)	12 (24,0 %)	28 (56,0 %)	
	schlecht	0	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)	

In der multivariablen Analyse konnte der signifikante Einfluss des MMSE Ergebnisses auf die PPI bestätigt werden (Tabelle 14).

### 3.2.5 Nerverhalt

Ein fehlender NE konnte sich in der univariaten Analyse als signifikanter Prädiktor für das Vorliegen einer PPI beweisen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Einfluss des Nerverhalts auf die PPI.

		Total ( $n = 109$ )	Trocken ( $n = 45$ )	Nass ( $n = 64$ )	p-Wert
Nerverhalt	bilateral	35 (32,1 %)	21 (60,0 %)	14 (40,0 %)	0,01
	unilateral	35 (32,1 %)	15 (42,9 %)	20 (57,1 %)	
	kein	39 (35,8 %)	9 (23,1 %)	30 (76,9 %)	

In der multivariablen Analyse konnte der signifikante Einfluss des NE bestätigt werden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Univariate und multivariable logistische Regression bezüglich der PPI.

	Outcome	OR univariat	OR multivariabel
MMSE	gut (Referenzwert)	1	-
	mittel	3,51 (1,40–9,73 p = 0,010)	3,17 (1,22–9,06 p = 0,023)
	schlecht	keine OR errechnet	keine OR errechnet
Nerverhalt (binär)	ja (Referenzwert)	1	-
	nein	3,53 (1,51–8,89 p = 0,005)	3,93 (1,54–11,09 p = 0,006)

Die univariaten und multivariablen logistischen Regressionsmodelle identifizierten den MMSE und den NE als unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer PPI. In der multivariablen Analyse hatten Patienten mit einer milden kognitiven Einschränkung ein 3,17-fach höheres Risiko für das Auftreten einer PPI verglichen mit Patienten ohne kognitive Einschränkung (95 % Konfidenzintervall (KI): 1,22–9,06;  $p = 0,023$ ), nach Adjustierung über den NE. Patienten ohne NE hatten ein 3,93-fach erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer PPI (95 % KI: 1,54–11,09;  $p = 0,006$ ). Die Modelldiagnostik ergab eine adäquate Modellkalibrierung und eine akzeptable Diskriminierung ( $AUC = 0,744$ ).

# Kapitel 4

## Diskussion

Das wünschenswerte Ergebnis einer RPE/RALP ist das Erreichen von Tumorfreiheit. Dabei sollten Nebenwirkungen, die einen nennenswerten negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben könnten, möglichst vermieden werden. Multivariate Analysen konnten zeigen, dass Patienten mit einer guten erektilen Funktion (OR 3,2), einer zufriedenstellenden Kontinenz (OR 1,8) und bei Vorliegen von Rezidivfreiheit (OR 1,6) ihre Entscheidung zur radikalen operativen Versorgung des PCa seltener bereuen (Baunacke et al. 2020). Die HI ist, mit all ihren Auswirkungen, jedoch nach wie vor eine typische und schwerwiegende Nebenwirkung der RPE/RALP, wie in Abschnitt 1.5 beschrieben. Es wurden viele Versuche unternommen operative (Abschnitt 1.5.1) und patientenspezifische Risikofaktoren (Abschnitt 1.5.2) zu identifizieren. Ein Ziel ist u. a. eine bessere individuelle prätherapeutische Beratung hinsichtlich der Therapiealternativen und bei operativer Versorgung eine zielgerichtete Aufklärung des Patienten.

In der, an der UMG durchgeführten, prospektiven, doppelt verblindeten Studie „Einflüsse und Prädiktoren auf die (Früh-)Kontinenz nach radikaler robotisch-assistierter laparoskopischer Prostatektomie“ sollten prädiktive Marker für das Auftreten einer PPI identifiziert werden, um diesem Ziel näher zu kommen.

Für die Diagnostik und nachfolgend auch die Therapie verschiedener Inkontinenzformen ist eine aktive Mitarbeit des Patient von Nöten. Hierfür sind ausreichende kognitive Fähigkeiten hilfreich. Neben dem Einfluss verminderter kognitiver Fähigkeiten auf das Auftreten und das Ausmaß der PPI, wurde der IST als Surrogatparameter für die Funktion des Externen Sphinkters/der funktionellen Harnröhre evaluiert, um möglicherweise bereits intraoperativ das Outcome des Patienten hinsichtlich seiner postoperativen Kontinenz abschätzen zu können.

Im Folgenden soll nun der prädiktive Einfluss dieser beiden, sowie einiger weiterer Parameter, anhand der o. g. Ergebnisse diskutiert und zu der aktuell relevanten Literatur in Bezug gesetzt werden.

## 4.1 Einfluss des Beckenbodentrainings

Der Einfluss von prä- (und postoperativem) BBT auf die postoperative Kontinenz ist umstritten. Eine generelle Empfehlung kann daher nicht ausgesprochen werden (s. u.).

Ein Vergleich unterschiedlicher Beckenbodenübungen ist schwierig. Es unterscheiden sich die, in den veröffentlichten Studien zum BBT durchgeführten, Beckenbodenübungen nicht nur hinsichtlich ihrer Auswahl, Durchführung und Intensität (Hall et al. 2018) – auch erfolgt die Bewertung der Ergebnisse anhand der, bereits oben erwähnten (Abschnitt 1.5), unterschiedlichen Inkontinenzdefinitionen. Stafford et al. (2016) konnten zeigen, dass abhängig von der verbalen Anweisung (z. B. „*stop the flow of urine*“, „*shorten the penis*“) unterschiedliche Muskelareale des muskulären Beckenbodens adressiert wurden. Dies zeigt unterschiedliche Auswirkungen auf die Kontinenz/Kontraktion des muskulären Beckenbodens. Teilweise kommt es durch eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks sogar zu einer zusätzlichen Belastung der für die Kontinenz verantwortlichen Strukturen.

Üblicherweise erhalten die Patienten mündliche und (nicht standardisierte) schriftliche Anweisungen zur Durchführung von Kegel-Übungen, benannt nach ihrem Erstbeschreiber Arnold Kegel (Kegel 1948). Hierbei wird explizit die Muskulatur des Beckenbodens für bestimmte Zeitintervalle angespannt und entspannt, bspw. 10 Sekunden Anspannung gefolgt von 10 Sekunden Entspannung oder mehrere kurze Anspannungen direkt hintereinander. Gesäß-, Bauch- und Rückenmuskulatur sollten während der Durchführung der Übungen entspannt bleiben. Klassische Anweisungen zur Verdeutlichung sind das Stoppen des Harnstrahls, das Ziehen des Penis nach Innen oder das Ziehen des Beckenbodens Richtung Bauchnabel.

Es findet sich weder in der S3-Leitlinie Prostatakarzinom (2021) eine klare Empfehlung bezüglich des präoperativen BBT noch in den *EAU Guidelines on Prostate Cancer* (2021). Eine Verbesserung der Kontinenz durch präoperatives BBT (mit oder ohne Biofeedback) konnte die Inkontinenzrate drei Monate postoperativ zwar signifikant senken, allerdings konnte dieser Effekt nach einem und sechs Monaten (Chang

et al. 2016) nicht mehr nachvollzogen werden. In unseren Daten konnte kein Einfluss des präoperativen BBT nachgewiesen werden ( $p = 0,54$ ).

Inwieweit die postoperative Durchführung von BBT einen Benefit hinsichtlich der Kontinenz zeigt, bleibt letzten Endes offen. Ein systematisches Review aus dem Jahr 2020 zeigte in den Langzeitanalysen keinen Unterschied hinsichtlich der PPI zwischen Patienten, die unmittelbar postoperativ BBT erhielten und solchen, die keine Übungen absolvierten (Hall et al. 2020). Ähnliche Ergebnisse wurden 2015 in einem Cochrane Review veröffentlicht. Auch hier zeigte sich kein Unterschied in der 12-Monats-Kontinenzrate (57 % Inkontinenzrate in der Interventionsgruppe mit BBT gegen 62 % in der Kontrollgruppe; Relatives Risiko (RR) 0,85; 95 % KI: 0,60–1,22). Im gleichen Review wurden allerdings auch Daten aufgeführt, welche den Nutzen von postoperativem BBT im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach einem Jahr deutlich zeigen konnten (Inkontinenzraten 10 % vs. 32 %; RR 0,32; 95 % KI: 0,2–0,51) (Anderson et al. 2015). Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom (2021) empfiehlt postoperativ „multimodale Konzepte“ im Rahmen einer fachspezifischen uroonkologischen Rehabilitation, wobei im Mittelpunkt des Kontinenztrainings, beim Vorliegen einer Belastungsincontinenz, die Physiotherapie stehen sollte. Andere Formen der HI sollten differenzialdiagnostisch erhoben und ggf. entsprechend behandelt werden.

Nichtsdestotrotz verlangt die korrekte Durchführung des BBT ein hohes Level an Motivation, Koordination und Vorstellungskraft der entsprechenden Körperpartien, da die meisten Übungen ungewohnt sind. Inwieweit die Umsetzung der Anweisungen und suffiziente Durchführung dieser Übungen von den kognitiven Fähigkeiten der Patienten abhängt, ist bis dato unserer Kenntnis nach nicht untersucht worden. Der Einfluss des MMSE als Marker für die kognitiven Fähigkeiten eines Patienten und damit als Surrogatparameter für suffizient durchgeführtes BBT – oder zumindest suffizientes Anspannen des Beckenbodens zum bewussten Aufhalten des Urins bei Harndrang oder Belastung (mit positiver Auswirkung auf die Frühkontinenz) – werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

## 4.2 Einfluss der kognitiven Fähigkeiten

Es ist davon auszugehen, dass verminderte kognitive Fähigkeiten (respektive ein schlechtes MMSE Ergebnis) mit komplizierteren oder allgemein schlechteren Krankheitsverläufen einhergehen. So konnte ein Zusammenhang zwischen den, anhand der im MMSE gemessenen, kognitiven Fähigkeiten eines Patienten und einer Verschlechterung der

Diabetischen Retinopathie bereits bewiesen werden (Oğurel et al. 2015). Gleichzeitig geht ein niedrigerer kognitiver Status mit einem erhöhten Risiko an ischämischen Ereignissen und Blutungskomplikationen im Rahmen einer Antikoagulationstherapie einher (Flaker et al. 2010).

Es gibt verschiedene Tests zur Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten bzw. zur Erfassung kognitiver Einschränkungen eines Patienten (bspw. *Mini-Cog*, *Montreal Cognitive Assessment*, MMSE). Letzten Endes bleibt es dem Anwender überlassen, anhand der Vor- und Nachteile den für die eigenen Anforderungen passenden Test zu wählen (Norris et al. 2016).

Der MMSE nach Folstein (Folstein et al. 1975) kann aufgrund der kurzen Dauer von etwa sechs bis zehn Minuten problemlos in den klinischen Alltag integriert werden. Es bedarf keiner neurologischen oder psychiatrischen Vorbildung des Untersuchenden. Metaanalysen ergaben eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 89 % (Norris et al. 2016). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der MMSE eine besser Sensitivität bei der Erkennung milder kognitiver Einschränkungen aufweist als andere Tests, wobei diese eine höhere Gesamtempfindlichkeit bei der Erfassung einer Demenz zu haben scheinen (Tsoi et al. 2015). Der MMSE hat sich damit als der bekannteste und am häufigsten genutzte Screeningtest, sowohl im klinischen Alltag, als auch im wissenschaftlichen Kontext (Nieuwenhuis-Mark 2010), etabliert. Allerdings erfolgt die Einteilung in verschiedene Kategorien (bspw. keine Demenz, leichte kognitive Einschränkung, leichte Demenz, mittelschwere Demenz, schwere Demenz) nicht einheitlich (Mitchell 2009). Insbesondere die Grenze zur Demenz wird teilweise abhängig von der vorliegenden Schulbildung unterschiedlich definiert (Uhlmann et al. 1991).

Die Einleitung und Durchführung einer willkürlichen Miktion setzt eine komplexe Interaktion peripherer und zentraler Nerven zur Koordinierung des Detrusors sowie der glatten und quergestreiften Muskulatur der Urethra und des Sphinkters urethrae externus voraus (Griffiths 2015; Groat et al. 2015). Die Blasenentleerung selbst erfolgt dann unterbewusst. Die genaue Pathophysiologie der postoperativen HI bei Männern ist nach wie vor nicht in Gänze erforscht und verstanden (Mungovan et al. 2021; Schwalenberg et al. 2010). Nach RPE/RALP treten, neben anatomischen Änderungen der Strukturen im männlichen Becken, wie bspw. eine Verkürzung der Harnröhre oder eine veränderte Form des Blasenhalbes, auch funktionelle Änderungen auf. Diese anatomischen und funktionellen Veränderungen müssen v. a. durch willkürliches Anspannen des Beckenbodens kompensiert werden, um bei Harndrang oder Belastung den Urin

halten zu können. Hierbei könnte der MMSE als Surrogatparameter fungieren, um die Effektivität der willkürlichen Anspannung und damit das Ausmaß der PPI zu zeigen.

In unserer Studie konnte mittels multivariabler logistischer Regression das MMSE Ergebnis als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer PPI identifiziert werden. Patienten mit einer milden kognitiven Einschränkung, gemessen durch den MMSE, hatten ein 3,17-fach höheres Risiko für das Auftreten einer PPI verglichen mit Patienten ohne kognitive Einschränkung. Der Effekt lag annähernd im Bereich der Auswirkungen eines fehlenden NE auf die PPI (OR 3,17 vs. 3,93) (vgl. Abschnitt 4.5).

Die Ergebnisse zeigen also, dass kognitive Einschränkungen mit einem schlechteren postoperativen Outcome der Kontinenz einhergehen. Es bleibt zu diskutieren, ob die erhöhte Inkontinenzrate auf eine insuffiziente bewusste Kontraktion des Beckenbodens infolge kognitiver Einschränkungen zurückzuführen ist oder ob letztere mit einem verminderten Körperbewusstsein einhergeht, welches dem Kontinenztraining im Wege steht. Weitere Untersuchungen müssen durchgeführt werden, um die zugrunde liegende Pathophysiologie zu klären. In unserer Studie konnte zudem weder ein Einfluss des präoperativen BBT auf die PPI gezeigt werden, noch bestätigte sich die Überlegung, dass ein höheres MMSE Ergebnis mit einer vermeidlich besseren präoperativen Versorgung und damit einer höheren Rate an präoperativem BBT einhergeht.

Eine kognitive Einschränkung sollte als unabhängiger und nicht modifizierbarer Risikofaktor (wie z. B. das Alter) für das Auftreten einer PPI gewertet werden. Aufgrund der guten Heilungsmöglichkeiten des lokal begrenzten PCa verbietet es sich, aufgrund des MMSE Ergebnisses eine Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer operativen Therapie, bspw. zugunsten einer Bestrahlung, zu treffen. Insbesondere, da die RPE das einzige Verfahren ist, welches ein überlegenes onkologisches Outcome beim lokal begrenzten PCa aufweist, verglichen mit WW (Bill-Axelsson et al. 2011). Der MMSE kann aber als Screeningtool eingesetzt werden, um Patienten mit einem erhöhtem PPI Risiko zu identifizieren. Dadurch kann eine adäquate Beratung unentschlossener Patienten hinsichtlich der Therapiewahl gewährleistet werden. Außerdem könnte ein Screening zu einer besseren prä- und postoperativen Versorgung dieser Patienten führen, um eventuell das Outcome hinsichtlich der Kontinenz nach RPE/RALP verbessern zu können.

### 4.3 Einfluss der Katheterliegedauer

In den meisten Zentren, so auch in der Klinik für Urologie der UMG, beträgt die durchschnittlich angestrebte Katheterliegedauer ca. eine Woche (Ficarra et al. 2009). In einigen Zentren wurde im Rahmen von Studien zur Sicherheit und Durchführbarkeit einer möglichst kurzen Katheterliegedauer der transurethrale Katheter am zweiten postoperativen Tag entfernt (Lista et al. 2020; Gratzke et al. 2016; James et al. 2012). Hinsichtlich der Frühkontinenz – evaluiert anhand des ICIQ Fragebogens – konnte kein signifikanter Unterschied in den Kontinenzraten zwischen des frühzeitigen (Tag 2) und des standardmäßigen Katheterzugs (Tag 6) festgestellt werden (Gratzke et al. 2016). Brassetti et al. (2018) evaluierten in ihrer Studie neben der Frühkontinenz nach Katheterzug am zweiten postoperativen Tag auch die Inkontinenzrate nach sechs Monaten postoperativ. Während direkt nach Katheterzug 29% der Patienten komplett kontinent waren, lag die Rate komplett kontinenter Patienten sechs Monate postoperativ bei 92%. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Kontinenzraten nach durchschnittlicher Katheterliegedauer von etwa einer Woche (z. B. Tewari et al. 2007). Legt man das Augenmerk allerdings auf die auftretende Komplikationsrate nach Katheterentfernung am zweiten postoperativen Tag, so zeigten sich bspw. eine Urinextravasation mit notwendiger Re-Katheterisierung und danach prolongiertem Krankenhausaufenthalt bei 2,2% und das Auftreten eines akuten Harnverhalts nach Katheterentfernung bei 9,4% der Patienten (Brassetti et al. 2018). Die Rekatheterisierungsrate nach Katheterzug lag studienabhängig bei maximal 17% (James et al. 2012). Dem gegenüber stehen jedoch eine frühere Entlassung aus dem Krankenhaus, eine schnellere und bessere Mobilisation der Patienten sowie eine Reduktion der Schmerztherapie bei doch häufig auftretenden Katheterbeschwerden (Brassetti et al. 2018). Zusammengefasst bleibt also eine Nutzen- und Risikoabwägung zwischen möglichst frühzeitiger Katheterentfernung und Reduktion von möglicherweise auftretenden Komplikationen.

Laut Studien geht eine verlängerte Katheterliegedauer über 14 Tage mit einer signifikant erhöhten Inkontinenzrate nach einer Woche und drei Monaten einher. Dieser Effekt lässt sich in den Langzeitraten nach 12 Monaten nicht mehr abbilden (Tilki et al. 2018; Palisaar et al. 2015).

In unserer Kohorte zeigten sieben Patienten ein initial insuffizientes Zystogramm, sodass die Katheterliegedauer  $\geq 8$  Tage betrug. Bei all diesen Patienten zeigte sich nach Katheterentfernung ein Urinverlust von  $\geq 2$  ml im Pad Test. Aufgrund der Ko-



hortengröße konnte sich aber keine Signifikanz hinsichtlich des Auftretens einer PPI nachweisen lassen ( $p = 0,06$ ).

## 4.4 Einfluss des Resektionsstatus

Wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben, erfolgt in der histopathologischen Aufarbeitung die Beurteilung der Resektionsränder auf Tumorfreiheit. Ziel eines jeden onkologischen Eingriffs ist die vollständige Tumorsektion. Beim PCa haben die karzinompositiven Resektionsränder in Abhängigkeit von Länge und Lage unterschiedlichen Einfluss auf das Rezidivrisiko. Ein signifikantes Risiko auf ein biochemisches Rezidiv besteht hier v. a. beim karzinompositiven apikalen Resektionsrand (Sooriakumaran et al. 2016).

Wie in Abbildung 8 (Abschnitt 1.4) dargestellt, liegt der proximale Abschnitt der funktionellen Harnröhre, welche einen relevanten Teil des Kontinenzmechanismus darstellt, intraprostatisch (vgl. Abschnitt 1.4). In unserer Studie sollte untersucht werden, ob bei Patienten mit einer besseren Frühkontinenz eine erhöhte Rate an R1 Befunden – vermeintlich im Rahmen des ausgedehnteren Erhalts der funktionellen Harnröhre – vorliegt.

Schlomm et al. (2011) konnten nicht nur zeigen, dass ein maximaler Erhalt der funktionellen Harnröhre mit einer besseren postoperativen Kontinenz einhergeht. Auch belegten sie, dass ein maximaler Erhalt der funktionellen Harnröhre nicht mit einer statistisch signifikanten Erhöhung an R1 Befunden, weder an Urethra noch am Gesamtpräparat, einhergeht. Verglichen wurden ein operativ maximaler Erhalt der funktionellen Harnröhre, durch eine intraprostatische Präparation der Harnröhre im Apexbereich der Prostata, gegen die herkömmliche Operationstechnik ohne intraprostatische Präparation. Dies wurde jedoch bisher nur für die offene RPE dargestellt, eine ähnliche Studie an einem RALP-Kollektiv ist bis dato nicht erfolgt.

In unseren Daten konnte eine Korrelation zwischen einer R1 Resektion am Apex der Prostata und einer besseren Frühkontinenz durch eine möglicherweise längere funktionelle Harnröhre nicht abgebildet werden. Während in der „trockenen“ Gruppe bei 4,4% ein apikaler R1 Status vorlag, waren es in der „nassen“ Gruppe sogar 14,1%. Allerdings lag auch nur bei 11 Patienten eine apikale R1 Situation vor, sodass eine eindeutige statistische Aussage schwierig ist. Jedoch stützen unsere Ergebnisse die von Schlomm et al. transferierten Ergebnisse der offenen RPE in die RALP Ära.

Der Vollständigkeit halber sei bei der Analyse des Einflusses des Resektionsstatus ergänzt, dass auch eine blasenhalsschonende Resektion, also eine schonende Präparation im Bereich der Prostatabasis (vgl. Abschnitt 1.5.1), nicht mit einer erhöhten Rate an basalen R1 Befunden einhergeht (Preisser et al. 2020).

## 4.5 Einfluss des Nerverhalts

Unter der Prämisse, dass anhand sorgfältig gewählter Patienten und eines intraoperativen Schnellschnittes das onkologische Outcome nicht gefährdet ist, empfehlen die *EAU Guidelines on Prostate Cancer* (2021) den Versuch des NE. Ob ein NE einen positiven Effekt auf die Kontinenzrate nach RPE/RALP hat, wird aktuell widersprüchlich bewertet. Schlomm et al. (2011) und Peterson et al. (2012) konnten bspw. eine Verbesserung der Kontinenz durch einen NE nicht nachweisen. In anderen Studien wurde dagegen eine Verbesserung der Kontinenz beschrieben (Heesakkers et al. 2017; Palisaar et al. 2015; Oefelein 2004; van Kampen et al. 1998).

Durch den chirurgischen Eingriff kann es zu einer Schädigung der neurovaskulären Versorgung der funktionellen Harnröhre kommen (Heesakkers et al. 2017), die zu einer Dysfunktion des M. sphincter urethrae externus führt. Wie in Abschnitt 1.4 beschrieben, wird der Sphinkter urethrae externus vom N. pudendus innerviert. Allerdings werden auch glattmuskuläre Anteile des Sphinkterkomplexes im apikalen Bereich der Prostata von Fasern des N. pudendus mitversorgt (Narayan et al. 1995) (vgl. Abbildung 2, Abschnitt 1.1). Bei Durchführung eines NE werden diese Anteile neben den eigentlich für die Erektionsfähigkeit verantwortlichen Nn. cavernosi penis zusätzlich erhalten. Dass der N. pudendus eine wichtige Funktion für die Kontinenz hat, konnten bspw. Feng et al. (2022) funktionell zeigen. Sie verglichen in ihrer Studie den Benefit von standardmäßigem BBT gegen eine direkte elektrische Stimulationstherapie des N. pudendus. Besonders in der Frühphase der Kontinenz nach RPE profitierten die Patienten von der Stimulationstherapie.

Reeves et al. (2015) publizierten in einer Metaanalyse, dass sich die Kontinenzrate je nach dem, ob ein intraoperativer Erhalt der Gefäßnervenbündel erfolgt oder nicht, nur in den ersten sechs Monaten signifikant unterscheidet. Innerhalb dieser Zeit zeigten Patienten, die eine RPE mit NE erhielten, bessere Kontinenzraten.

Es scheint, dass die Präparationstechnik einen größeren Einfluss auf die Kontinenz hat als der NE selbst (Michl et al. 2016). Wie bereits oben erwähnt, erfolgt an der UMG der NE mittels intrafasziärer Präparationstechnik. Für die offene RPE wurde

diese Technik von Budäus et al. (2009) ausführlich beschrieben. Besonderes Augenmerk liegt hierbei insbesondere auf einer sorgfältigen Schonung sämtlicher Muskelfasern des Sphinkterkomplexes, wenn möglich mit einer zusätzlichen Schonung ihrer jeweiligen Faszie. Dies führt zu einer schonenderen Präparation der fixierenden Strukturen des Sphinkterkomplexes, was ebenfalls einen Einfluss auf die postoperative Kontinenz haben könnte. Budäus et al. (2009) sprechen sich zusätzlich gegen eine elektrische Koagulation im Bereich der Gefäßnervenbündel aus, um einen Schaden der Nerven zu verhindern. Eine exakte anatomische Kenntnis des Verlaufs der Gefäßnervenbündel ist entscheidend. Der NE beginnt zwar bereits im ventralen Bereich der Prostata, der Hauptanteil der Nerven befindet sich aber dorsolateral der Drüse (Abbildung 2, Abschnitt 1.1).

Von den 109 analysierten Patienten unserer Studie erhielten 35 Patienten einen unilateralen, 35 Patienten einen bilateralen und 39 Patienten keinen NE. Unter den Patienten mit bilateralem NE zeigten 60 % eine gute Kontinenz mit einem postoperativen Urinverlust von  $< 2$  ml, während in der Kohorte ohne NE lediglich 23,1 % einen „trockenen“ Pad Test zeigten. In unseren Daten konnte sich der NE in der univariaten Analyse als signifikanter Prädiktor für das Vorliegen einer PPI beweisen ( $p = 0,01$ ). In der multivariablen Analyse (MMSE nach Adjustierung über den NE) lag das Risiko für das Auftreten einer PPI nach operativer Versorgung ohne NE 3,93-fach höher (95 % KI: 1,54–11,09;  $p = 0,006$ ) als bei intraoperativer Schonung der Gefäßnervenbündel.

Unter der o. g. Voraussetzung, dass das onkologische Outcome des Patienten nicht gefährdet ist, suggerieren die hier vorgestellten Daten, dass auch bei präoperativ bestehender Reduktion der Erektionsfähigkeit ein NE versucht werden sollte.

## 4.6 Einfluss des intraoperativen urodynamischen Stresstests

Neuere Studien unterstreichen den indiskutablen Einfluss des M. sphincter urethrae externus auf die Kontinenz nach RPE, der, wie bereits erwähnt, sowohl Anteile glatter als auch quergestreifter Muskulatur vereint. Skeldon et al. (2014) korrelierten die Menge an quergestreifter Muskulatur am apikalen Resektionsrand in den histopathologischen Präparaten nach RPE mit dem Auftreten der PPI. Je mehr muskuläres Gewebe bei der RPE entfernt wurde, desto ausgeprägter war die Inkontinenz nach einer medianen Follow-up Zeit von zwei Jahren. Anhand der Menge schlugen sie einen so-

nannten „SM-Score“ (*Striated Muscle Score*) vor, mit dem eine PPI mit einer Spezifität von 98 % und einer Sensitivität von 19 % vorhergesagt werden kann. Ähnliches wurde 2017 durch Good et al. (2017) publiziert. Sie untersuchten retrospektiv sowohl den muskulären Anteil als auch das gesamte extraprostatiche Gewebe im Apexbereich des Prostataektomiepräparates. Auch hier zeigte sich mit steigender Gewebemenge eine Zunahme der Inkontinenzrate. 38 von 80 Patienten nach laparoskopischer RPE erreichten 12 Monate postoperativ eine volle Kontinenz (0 Vorlagen). In ihrer Studie identifizierten sie die Menge an extraprostatichem Gewebe als unabhängigen Risikofaktor für eine HI ein Jahr postoperativ ( $p = 0,002$ ). Bei  $> 10\%$  muskulärem Anteil im extraprostatichem Gewebe in den histologischen Schnitten konnten sie mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 82 %, eine HI nach 12 Monaten vorherzusagen.

Mit dem oben beschriebenen IST (Abschnitt 2.2.2) sollte in unserer Studie die individuelle Wertigkeit des *M. sphincter urethrae externus* auf die Kontinenz untersucht werden. Dabei lag das Augenmerk nicht auf den anatomischen Gegebenheiten, sondern auf der eigentlichen intraoperativen Funktion des Schließmuskels. In einem funktionierenden System liegt der Harnröhrenverschlussdruck naturgemäß über dem intravesikalen Druck (Braun et al. 2012). Für den IST erfolgte ein Füllen der Harnblase mit körperwarmer 0,9 % NaCl Lösung auf einen intravesikalen Druck von 40 cm Wassersäule. Dieser Druck wurde gewählt, da normalerweise der persistente vesikale Druck 40 cm Wassersäule nicht übersteigt und bei konstant höheren Drücken Schädigungen des oberen Harntrakts auftreten können (Höfner et al. 2012). In Ruhe liegt der Detrusordruck bei maximaler Füllung bei höchstens 15 cm Wassersäule (Braun et al. 2012). Sollte der äußere Schließmuskel in der Lage sein, einen ausreichenden Harnröhrenverschlussdruck zu generieren, um dem physiologischen intravesikalen Druck (40 cm Wassersäule bei Miktion) standzuhalten, sollten synergistische Parameter identifiziert werden, die zu einer PPI führen können. Nach unserer Erkenntnis ist bisher bei keiner Studie eine intraoperative urodynamische Messung durchgeführt worden.

Dass es nach RPE/RALP zu urodynamischen Veränderungen kommt, wurde bereits nachgewiesen (Heesakkers et al. 2017). Hammerer et al. (1997) diskutierten die nach RPE vorkommenden urodynamischen Veränderung. Sie zeigten, dass im Schnitt die Länge der funktionellen Harnröhre von 61 mm präoperativ auf 25,9 mm postoperativ abnahm. Zwischen kontinenten und inkontinenten Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des maximalen Harnröhrenverschlussdrucks (68,1 vs. 53,1 cm Wassersäule) sowie der Länge der funktionellen Harnröhre (27,6 vs. 20,5 mm) nach RPE. Sie postulierten, dass der Verschlussdruck der Harnröhre, die Länge der

funktionellen Harnröhre und die Blasenstabilität signifikante urodynamische Faktoren sind, welche die PPI beeinflussen. Cameron et al. (2015) zeigten eine 2,6-fach höhere Kontraktion des M. sphincter urethrae externus während des Kegel-Manövers (Kegel 1948) bei kontinenten Männern im Vergleich zu inkontinenten Männern nach RPE. Ähnliches publizierten Majoros et al. (2006). Insbesondere eine ausreichende Länge der funktionellen/membranösen Harnröhre (in Kombination mit einer korrekten Koordination und Funktion von glatten und quergestreiften Muskelfasern) kann zu einer Verkürzung der Zeit bis zum Wiedererlangen der Kontinenz führen. Dabei spiele jeder mm der erhaltenen Harnröhre eine Rolle (HR 1,05; 95 % KI: 1,02–1,08;  $p < 0,001$ ) (Mungovan et al. 2017). Da die Menge der Muskelfasern mit der membranösen Harnröhrenlänge assoziiert ist, korreliert die präoperative Länge und deren intraoperativer Erhalt mit dem Harnröhrenverschlussdruck (Robain et al. 1999). Letzterer beeinflusst nicht nur die Zeit bis zum Wiedererlangen der Kontinenz (Dubbelman et al. 2013), sondern korreliert auch signifikant mit deren Ausmaß (Cameron et al. 2015). Romano et al. (2009) passten intraoperativ den aufzubauenden Druck durch ihre implantierten Schlingen bei männlichen Patienten an, indem sie retrograd den Harnröhrendruck maßen. In einer multizentrischen Studie bewiesen sie, dass der Harnröhrendruck bei muskelentspannten Patienten zwischen 45 und 55 cm Wassersäule liegen sollte, um bei zuvor vollständig inkontinenten Patienten eine soziale Kontinenzrate von 80 % zu erreichen.

In unserer Studie zeigten 76,6 % der Patienten einen intraoperativen Flüssigkeitsverlust von  $< 2$  ml („suffizienter IST“) und 23,4 % einen Verlust von  $\geq 2$  ml („insuffizienten IST“) im IST (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen bestand hinsichtlich des Alters zum Operationszeitpunkt, mit jüngeren Patienten in der „suffizienten“ Gruppe ( $p < 0,01$ ). Dies stützt die bisherige Datenlage, dass das Alter ein signifikanter Prädiktor für die PPI ist und pathophysiologisch möglicherweise die Muskelatrophie mit fortschreitendem Alter ursächlich dafür ist (Tewari et al. 2007).

Interessanterweise gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der intraoperativ „suffizienten“ und „insuffizienten“ Kohorte in Bezug auf den postoperativen Pad Test ( $< 2$  ml: 37,8 % vs. 48,0 %,  $\geq 2$  ml: 62,2 % vs. 52,0 %,  $p = 0,5$ ). Dieses Ergebnis zeigt, dass der Muskelerhalt an sich nicht der einzige Faktor zu sein scheint, der zur Kontinenz führt, da sich die Funktion des M. sphincter urethrae externus bei wachen, und damit nicht mehr relaxierten Patienten, weiter verbessern müsste. Dies scheint ein wichtiger Aspekt im Verständnis der PPI zu sein und ist divergent mit Studien, die

zum Teil bereits in dieser Arbeit angesprochen wurden. Hierbei nahmen wir einen suffizienten IST als Surrogatparameter für einen intakten M. sphincter urethrae externus an.

Da die intraoperativ gemessene „suffiziente“ Gruppe im postoperativen Pad Test nicht, wie erwartet, besser abschnitt, erfolgte eine Subgruppenanalyse der „suffizienten“ Patienten. Hierbei sollten potentielle synergistische Faktoren, die trotz eines anatomisch erhaltenen und funktionierenden M. sphincter urethrae externus zu einer PPI führen, identifiziert werden.

Wie bereits oben beschrieben, kann es durch den chirurgischen Eingriff zu einer Schädigung der neurovaskulären Versorgung der funktionellen Harnröhre kommen (Heesakkers et al. 2017), die zu einer Dysfunktion des M. sphincter urethrae externus führt, welcher durch den N. pudendus innerviert wird. Wie in Abschnitt 4.5 gezeigt, konnten diverse Studien einen Benefit durch eine nervschonende Operation zeigen (z. B. Reeves et al. 2015). Diese verbessert die PPI oder verkürzt zumindest die Zeit bis zum Wiedererlangen der Kontinenz. Wenn es sich bei der nervalen Innervation allerdings um eine rein willkürliche Funktion handelt, dürften bei der Testung muskelrelaxierter Patienten noch keine Auswirkungen auffallen. Gleichzeitig könnte es erklären, warum bei höherem intravesikalem Druck, z. B. im Rahmen der Provokationsmanöver im Pad Test, die glattmuskulären Fasern des M. sphincter urethrae externus nicht ausreichend sind, sondern eine zusätzliche willkürliche nervale Versorgung nötig ist, um dieser Druckbelastung Stand zu halten. Hier könnte auch die in Abschnitt 4.2 diskutierte kognitive Funktion zusätzlich eine Rolle spielen.

Neben dem IPSS konnten wir zeigen, dass der Erhalt des neurovaskulären Bündels (bilateraler NE vs. kein NE) zu einem besseren Kontinenzergebnis führen könnte ( $p = 0,045$ ). Wenn der M. sphincter urethrae externus gut genug erhalten war, um 40 cm Wassersäule im IST standzuhalten und ein NE durchgeführt wurde, bestand eine 3,1-fach höhere Chance in der frühen Phase nach RALP kontinent zu sein im Vergleich zu den Patienten mit einem gleich funktionellen Sphinkter aber ohne NE.

Der IST kann also als ein Surrogatparameter für einen funktionierenden Externen Sphinkter fungieren. Hinsichtlich des Auftretens der PPI kommt ihm allerdings keine signifikante prädiktive Wirkung zu, denn 62,2 % der Patienten mit „suffizientem“ IST zeigten postoperativ eine PPI ( $p = 0,50$ ). Ein voll funktionstüchtiger Externer Sphinkter scheint zwar die optimale Voraussetzung für ein selteneres Auftreten einer PPI

zu sein, eine signifikante Reduktion der Inkontinenzrate konnte aber nur bei Durchführung eines NE gezeigt werden. Neben der oben erwähnten Länge der funktionellen Harnröhre als signifikanter Prädiktor für das Vorliegen einer PPI, spielt also auch deren nervale Innervation eine wichtige Rolle. Wie bereits im Review von Reeves et al. (2015) zusammengefasst, sollte bei ausgesuchten Patienten, trotz im Vorhinein festgestellter Reduktion des IIEF, nach Evaluierung der onkologischen Situation ein NE versucht werden, um das postoperative Outcome hinsichtlich der PPI zu verbessern.

## 4.7 Limitationen

Wir werten in dieser Arbeit den prädiktiven Wert der einzelnen Parameter lediglich auf die Frühkontinenz nach 24 Stunden aus. Zu diesem Zeitpunkt muss der Externe Sphinkter noch bewusst angesteuert werden, bevor sich die Kontraktion im Unterbewusstsein etabliert. Dies spielt insbesondere für die Bewertung des Einflusses des MMSE auf die PPI eine Rolle. Da der MMSE lediglich Einschränkungen in der Kognition abbildet und der unterbewusste Anteil bei der Kontinenzentwicklung im Verlauf zunimmt, muss davon ausgegangen werden, dass die Aussagekraft bzw. der Einfluss des MMSE auf die PPI mit der Zeit nachlässt. Eine Follow-up Untersuchung ist bereits in Planung, um den Einfluss des MMSE auf die Langzeitkontinenz zu evaluieren. Eine Verschlechterung der Kontinenz zwischen der Frühphase direkt nach Katheterzug und nachfolgenden Messzeitpunkten konnte bisher ausgeschlossen werden (Schlomm et al. 2011). Allerdings sind Verbesserungen der Kontinenz selbst bei insuffizientem urethralem Verschlussdruck möglich (Cameron et al. 2015; Hammerer et al. 1997). Auch wenn Studien besagen, dass die Kontinenz im ersten postoperativen Monat am meisten prädiktive Aussagekraft für das Langzeitergebnis hat (Vickers et al. 2014), sollte dennoch ein Follow-up zur Bestätigung der erhobenen Daten durchgeführt werden. V. a. der Zeitraum etwa ein Jahr nach Operation ist relevant, da dann von einem abgeschlossenen Heilungsprozess, also einer abgeschlossenen Fixierung der Sphinkterstrukturen durch bspw. Vernarbung, ausgegangen werden kann. Eine spontane Verbesserung der Kontinenz scheint im weiteren Verlauf nicht mehr zu gelingen (Abdollah et al. 2012; Jeong et al. 2012).

Im Allgemeinen muss angemerkt werden, dass Kontinenzmessungen fehleranfällig sind, insbesondere da die Provokationsmanöver vom Patienten selbst ausgeführt und damit nicht in vollem Maße standardisierbar sind (Hahn et al. 1991).

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des MMSE auf die Kontinenz ausschließlich an operierten Patienten untersucht. Weitere Untersuchungen zur Korrelation zwischen kognitiven Einschränkungen und dem Auftreten einer Inkontinenz, insbesondere an im Urogenitaltrakt nicht voroperierten Patienten, sollten durchgeführt werden. Die Ergebnisse könnten beim Verständnis des Zusammenhangs helfen, ohne eine Verfälschung durch weitere postoperative Einflussfaktoren zu provozieren.

Die Studiengröße sollte, bspw. mittels multizentrischem Aufbau, vergrößert werden, um einen Einfluss einer potentiell zu kleinen Kohortengröße auf die statistische Aussagekraft der Tests zu umgehen. Hinsichtlich des IST könnte eine Subgruppenanalyse einer größeren „insuffizienten“ Gruppe wiederum zeigen, ob es Parameter gibt, die synergistisch auf eine insuffiziente Sphinkterfunktion wirken oder dieser entgegen stehen. Es wäre interessant zu sehen, inwieweit eine gute nervale Innervation der quer-gestreiften Muskelfasern einen vermeintlichen Ausfall der glatten Anteile, und damit vornehmlich des Ruhetonus, kompensieren kann.



# Kapitel 5

## Zusammenfassung

Beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Prostatakarzinom ist die operative Entfernung der Prostata eine primäre Therapieoption. Diese erfolgt zunehmend als robotisch-assistierte laparoskopische Prostatektomie. Dennoch sind erektile Dysfunktion und Inkontinenz nach wie vor weit verbreitete und gefürchtete Nebenwirkungen dieser Therapieform. Insbesondere die Inkontinenz hat einen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und weitreichende sozioökonomische Folgen. Einige operative und patientenspezifische Risikofaktoren konnten in vorherigen Studien bereits identifiziert werden. Die Mechanismen des männlichen Kontinenzapparats mit den zentral und peripher innervierten Anteilen sind noch nicht in Gänze verstanden, insbesondere da hier nicht nur rein morphologische sondern auch funktionelle Komponenten eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung der Kontinenz bzw. Entstehung der Inkontinenz zu spielen scheinen.

In einer prospektiven, doppelt verblindeten, unizentrischen Beobachtungsstudie der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen erfolgte die Untersuchung auf prä- und intraoperative prädiktive Marker für das Vorliegen einer Frühinkontinenz.

Eingeschlossen wurde insgesamt 109 Patienten bei denen, bei Vorliegen eines lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinoms, eine robotisch-assistierter laparoskopischer Prostatektomie durchgeführt wurde. Präoperativ wurde neben der körperlichen Untersuchung, der Blutabnahme sowie der Erfassung der Vorbefund inklusive der Erhebung diverser Fragebögen, die Kognition der Patienten mittels *Mini-Mental State Examination* erhoben. Nach Abschluss der Anastomosennaht erfolgte intraoperativ zudem die Durchführung eines urodynamischen Stresstests am muskelrelaxierten Patienten. Mittels standardisierter Füllung der Blase und Messung des Flüssigkeitsverlustes

nach Katheterentfernung aus dem Meatus sollte intraoperativ die Funktion des Externen Sphinkters überprüft werden. Nach Zystogramm und Katheterentfernung erfolgte regelhaft eine physiotherapeutische Anleitung unter Zuhilfenahme eines Beckenmodells und Aushändigung von Informations- und Übungsmaterial. Die postoperative Frühkontinenz wurde anhand verschiedener Parameter gemessen. Neben dem Führen eines Miktionsprotokolls erfolgte etwa 24 Stunden nach Katheterzug die Durchführung des standardisierten, einstündigen Pad Tests der International Continence Society. Hierbei wurde die Differenz zwischen der Vorlage vor und nach den Belastungen in zwei Kategorien eingeteilt (gute Kontinenz  $< 2$  ml, schlechte Kontinenz  $\geq 2$  ml).

Es konnte gezeigt werden, dass eine milde Einschränkung der Kognition gemessen anhand des *Mini-Mental State Examination* eines Patienten ebenso wie eine Resektion der Gefäßnervenbündel mit einer schlechteren postoperativen Frühkontinenz einhergehen. Erstere sollte daher als unabhängiger patientenspezifischer Risikofaktor gewertet werden und könnte so zu einer verbesserten prä- und postoperativen Versorgung dieser Patienten führen, um das Outcome hinsichtlich der Kontinenz nach Prostatektomie zu verbessern. Zweiteres bettet unserer Ergebnisse in die aktuelle Studienlage ein und bestärkt die momentane Datenlage zum forcierten Erhalt der Gefäßnervenbündel, unabhängig von der präoperativen erektilen Funktion, zur Verbesserung der postoperativen Kontinenz.

Funktionell konnte gezeigt werden, dass der intraoperative urodynamische Stress-test ein Surrogatparameter für einen funktionierenden Externen Sphinkter ist aber dennoch keinen signifikanten Prädiktor für das Auftreten einer postoperativen Inkontinenz darstellt. Ein funktionierender Sphinkter ist damit zwar eine optimale Voraussetzung für eine gute postoperative Kontinenz, bedingt diese aber nicht alleine, da die Durchführung eines Nerverhaltes auf dem Boden eines funktionsfähigen Sphinkters mit einem niedrigeren Inkontinenzrisiko einhergeht. Unabhängig von der präoperativen erektilen Funktion eines Patienten sollte daher, unter Berücksichtigung der onkologischen Situation, ein Nerverhalt versucht werden, um das postoperative Outcome hinsichtlich der Postprostatektomieinkontinenz zu verbessern.

Diese Arbeit kann als „Puzzleteil“ in das Verständnis der Entstehung der Postprostatektomieinkontinenz, als komplexes Zusammenspiel zwischen funktionellen und morphologischen Störungen des Kontinenzapparats, eingruppiert werden. Die Ergebnisse dieser Studie sollten im Verlauf mittels Langzeitdaten bekräftigt und verifiziert werden.

# Kapitel 6

## Anhang

### 6.1 Pad Test

Der Pad Test (Klarskov et al. 1984), wie ihn die Patienten am Morgen der Entlassung erhielten, findet sich auf Seite 50.

### 6.2 Mini-Mental State Examination

Der MMSE (Folstein et al. 1990), wie er standardmäßig durchgeführt wird, findet sich auf den Seiten 51 und 52.

**Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen**  
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lutz Trojan

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

Pad Test  
 (nach Prof. Tage Held)

Patientenetikett
------------------

**Führen Sie den folgenden Test bitte am Morgen der Entlassung durch**

***Bitte beachten!***

- Vorlage wiegen, Gewicht notieren!
- Vorlage einlegen
- Den Pad-Test stets mit entleerter Blase beginnen

**500ml Tee oder Wasser (keine Milch) in etwa 20 Minuten trinken  
 30 Minuten spazieren gehen, inkl. Treppensteigen**

*danach*

- 10 x kräftig husten
- 10 Minuten auf der Stelle laufen
- 10 tiefe Kniebeugen
- 1 Minute die Hände in lauwarmem Wasser waschen

*danach*

- Zur Toilette gehen und Wasser lassen (in den Messbecher) und Urinmenge notieren

Vorlage erneut wiegen:

Gewicht der Vorlage vorher	g
Gewicht der Vorlage nachher	g
Urinmenge (Messbecher)	ml

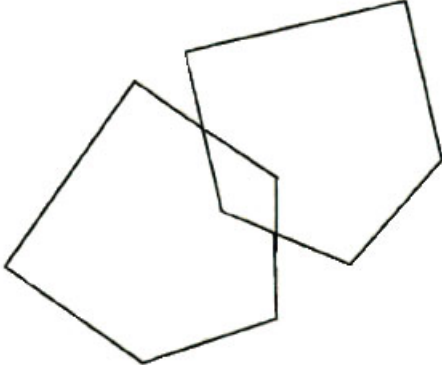
- Melden Sie sich nun bei Ihrem Stationsarzt/ Ihrer Stationsärztin zum abschließenden Ultraschall

Restharn	ml
----------	----

*Bitte streichen Sie die Übungen, zu denen Sie nicht in der Lage waren!*

## Mini-Mental State Examination

<b>I. Orientierung</b>		<b>Punkte</b>
<p><b>Frage 1-5:</b> Zuerst nach dem Datum fragen, dann gezielt nach den noch fehlenden Punkten (z. B. "Können Sie mir auch sagen, welche Jahreszeit jetzt ist?").</p> <p><b>Frage 6-10:</b> Zuerst nach dem Namen der Klinik fragen, dann nach Station/Stockwerk, Stadt/Stadtteil usw. fragen. In Großstädten sollte nicht nach Stadt und Landkreis, sondern nach Stadt und Stadtteil gefragt werden. Gefragt wird in jedem Fall nach dem aktuellen Aufenthaltsort und nicht nach dem Wohnort.</p>		
1.	Datum	1 / 0
2.	Jahreszeit	1 / 0
3.	Jahr	1 / 0
4.	Wochentag	1 / 0
5.	Monat	1 / 0
6.	Bundesland	1 / 0
7.	Landkreis/Stadt	1 / 0
8.	Stadt/Stadtteil	1 / 0
9.	Krankenhaus	1 / 0
10.	Station/Stockwerk	1 / 0
<b>II. Merkfähigkeit</b>		<b>Punkte</b>
<p>Der Untersuchte muss zuerst gefragt werden, ob er mit einem kleinen Gedächtnistest einverstanden ist. Er wird darauf hingewiesen, dass er sich 3 Begriffe merken soll. Die Begriffe langsam und deutlich - im Abstand von jeweils circa 1 Sekunde - nennen. Direkt danach die 3 Begriffe wiederholen lassen, der erste Versuch bestimmt die Punktzahl. Gegebenenfalls wiederholen, bis der Untersuchte alle 3 Begriffe gelernt hat. Die Anzahl der notwendigen Versuche zählen und notieren (maximal 6 Versuche zulässig). Wenn nicht alle 3 Begriffe gelernt wurden, kann der Gedächtnistest nicht durchgeführt werden.</p>		
11.	Apfel	1 / 0
12.	Pfennig	1 / 0
13.	Tisch	1 / 0
<b>III. Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit</b>		<b>Punkte</b>
<p>Beginnend bei 100 muss fünfmal jeweils 7 subtrahiert werden. Jeden einzelnen Rechenschritt unabhängig vom vorangehenden beurteilen, damit ein Fehler nicht mehrfach gewertet wird. Alternativ (z. B. wenn der Untersuchte nicht rechnen kann oder will) kann in Ausnahmefällen das Wort "STUHL" rückwärts buchstabiert werden. Das Wort sollte zunächst vorwärts buchstabiert und wenn nötig korrigiert werden. Die Punktzahl ergibt sich dann aus der Anzahl der Buchstaben, die in der richtigen Reihenfolge genannt werden (z. B. "LHTUS" = 3 Punkte).</p>		
14.	< 93 >	1 / 0
15.	< 86 >	1 / 0
16.	< 79 >	1 / 0
17.	< 72 >	1 / 0
18.	< 65 >	1 / 0
19.	alternativ: "STUHL" rückwärts buchstabieren LHUTS	5/4/3/2/1/0

<b>IV. Erinnerungsfähigkeit</b>		<b>Punkte</b>
Der Untersuchte muss die 3 Begriffe nennen, die er sich merken sollte.		
20.	Apfel	1 / 0
21.	Pfennig	1 / 0
22.	Tisch	1 / 0
<b>V. Sprache</b>		<b>Punkte</b>
Eine Uhr und ein Stift werden gezeigt, der Untersuchte muss diese richtig benennen.		
23.	Armbanduhr benennen	1 / 0
24.	Bleistift benennen	1 / 0
25.	Nachsprechen des Satzes "Kein wenn und oder aber." (maximal 3 Wiederholungen) Der Satz muss unmittelbar nachgesprochen werden, nur 1 Versuch ist erlaubt. Es ist nicht zulässig, die Redewendung "Kein wenn und aber." zu benutzen.	1 / 0
26.	Kommandos befolgen: Der Untersuchte erhält ein Blatt Papier, der dreistufige Befehl wird nur einmal erteilt. 1 Punkt für jeden Teil, der korrekt befolgt wird.	
	- Nehmen Sie bitte das Papier in die Hand.	1 / 0
	- Falten Sie es in der Mitte.	1 / 0
	- Lassen Sie es auf den Boden fallen.	1 / 0
27.	Schriftliche Anweisungen befolgen "AUGEN ZU": Die Buchstaben ("AUGEN ZU") müssen so groß sein, dass sie auch bei eingeschränktem Visus noch lesbar sind. 1 Punkt wird nur dann gegeben, wenn die Augen wirklich geschlossen sind.	1 / 0
28.	Schreiben Sie bitte irgendeinen Satz: Es darf kein Satz diktiert werden, die Ausführung muss spontan erfolgen. Der Satz muss Subjekt und Prädikat enthalten und sinnvoll sein. Korrekte Grammatik und Interpunktion ist nicht gefordert. Das Schreiben von Namen und Anschrift ist nicht ausreichend.	1 / 0
29.	Fünfecke nachzeichnen: Auf einem Blatt Papier sind 2 sich überschneidende Fünfecke dargestellt, der Untersuchte soll diese so exakt wie möglich abzeichnen. Alle 10 Ecken müssen wiedergegeben sein und 2 davon sich überschneiden, nur dann wird 1 Punkt gegeben.	1 / 0
		

# Kapitel 7

## Literaturverzeichnis

- Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, Lobontiu A, Saint F, Cicco A, Antiphon P, Chopin D (2001): Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *The Journal of urology* 165, 1964–1966
- Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, Passoni N, Tian Z, Salonia A, Colombo R (2012): Prediction of functional outcomes after nerve-sparing radical prostatectomy: results of conditional survival analyses. *European urology* 62, 42–52
- Anderson CA, Omar MI, Campbell SE, Hunter KF, Cody JD, Glazener CMA (2015): Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1–200
- Anding R: Pathophysiologie der männlichen Harninkontinenz. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (Hrsg.): *Die Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2016, 1399–1405
- Baunacke M, Schmidt M-L, Groeben C, Borkowetz A, Thomas C, Koch R, Chun FKH, Ihrig A, Weissbach L, Huber J (2020): Decision regret after radical prostatectomy does not depend on surgical approach: 6-year followup of a large German cohort undergoing routine care. *The Journal of urology* 203, 554–561
- Beyer B, Schlomm T, Tennstedt P, Boehm K, Adam M, Schiffmann J, Sauter G, Wittmer C, Steuber T, Graefen M et al. (2014): A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *European urology* 66, 138–144
- Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S et al. (2011): Radical Prostatectomy versus

- Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* **364**, 1708–1717
- Binder J, Kramer W (2001): Robotically–assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU international* **87**, 408–410
- Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Karnes RJ, Moul JW, Schaeffer EM, Stief C, Zorn KC (2012): A Critical Analysis of the Long-Term Impact of Radical Prostatectomy on Cancer Control and Function Outcomes. *European urology* **61**, 664–675
- Brassetti A, Proietti F, Cardi A, Vico A de, Iannello A, Pansadoro A, Scapellato A, Riga T, Emiliozzi P, D’Elia G (2018): Removing the urinary catheter on post-operative day 2 after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a feasibility study from a single high-volume referral centre. *Journal of robotic surgery* **12**, 467–473
- Braun PM, Jünemann K-P: Anatomie, Physiologie und Innervation des Harntraktes. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg.): *Urodynamik*. Springer, Berlin, Heidelberg 2012, 11–16
- Budäus L, Isbarn H, Schlomm T, Heinzer H, Haese A, Steuber T, Salomon G, Huland H, Graefen M (2009): Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *European urology* **56**, 317–324
- Cameron AP, Suskind AM, Neer C, Hussain H, Montgomery J, Latini JM, DeLancey JO (2015): Functional and anatomical differences between continent and incontinent men post radical prostatectomy on urodynamics and 3T MRI: a pilot study. *Neurourology and urodynamics* **34**, 527–532
- Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M (2019): Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine* **98**, e15770
- Chang JI, Lam V, Patel MI (2016): Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* **69**, 460–467
- Cho DS, Choo SH, Kim SJ, Shim KH, Park SG, Kim SI (2020): Postoperative membranous urethral length is the single most important surgical factor predicting recovery of postoperative urinary continence. *Urologic oncology* **38**, 930.e7–930.e12
- Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER, Wells N, Smith JA (2003): Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology* **169**, 145–148



- Cooperberg MR, Master VA, Carroll PR (2003): Health related quality of life significance of single pad urinary incontinence following radical prostatectomy. *The Journal of urology* 170, 512–515
- D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ et al. (1998): Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* 280, 969–974
- Dubbelman YD, Bosch JR (2013): Urethral sphincter function before and after radical prostatectomy: systematic review of the prognostic value of various assessment techniques. *Neurourology and urodynamics* 32, 957–963
- EAU Guidelines on Prostate Cancer (2021): EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>; abgerufen am 15.01.2022
- Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC (1996): Prediction of Progression Following Radical Prostatectomy: A Multivariate Analysis of 721 Men with Long-term Follow-up. *The American Journal of Surgical Pathology* 20, 286–292
- Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A: Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Auflage; Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin 2021
- Feng X, Lv J, Li M, Lv T, Wang S (2022): Short-term Efficacy and Mechanism of Electrical Pudendal Nerve Stimulation Versus Pelvic Floor Muscle Training Plus Transanal Electrical Stimulation in Treating Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Urology* 160, 168–175
- Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg J-U (2012): Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology* 62, 405–417
- Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F (2009): Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *European urology* 55, 1037–1063
- Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB, Anand IS, Hart R, Connolly SJ (2010): Cognitive function and anticoagulation control in patients

- with atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 3, 277–283
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1990): Mini-Mental-Status-Test MMST. Deutschsprachige Fassung. *Der Mini-Mental-Status Test. Weinheim: Beltz Test*
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12, 189–198
- Fromont G, Cathelineau X, Rozet F, Prapotnich D, Validire P, Vallancien G (2004): Impact of margin size on the incidence of local residual tumor after laparoscopic radical prostatectomy. *The Journal of urology* 172, 1845–1847
- Fromont G, Baumert H, Cathelineau X, Rozet F, Validire P, Vallancien GU (2003): Intraoperative Frozen Section Analysis During Nerve Sparing Laparoscopic Radical Prostatectomy: Feasibility Study. *The Journal of urology* 170, 1843–1846
- Galfano A, Ascione A, Grimaldi S, Petralia G, Strada E, Bocciardi AM (2010): A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. *European urology* 58, 457–461
- García Cortés Á, Colombás Vives J, Gutiérrez Castañé C, Chiva San Román S, Doménech López P, Ancizu Marckert FJ, Hevia Suárez M, Merino Narro I, Velis Campillo JM, Guillén Grima F et al. (2021): What is the impact of post-radical prostatectomy urinary incontinence on everyday quality of life? Linking Pad usage and International Consultation on Incontinence Questionnaire Short-Form (ICIQ-SF) for a COMBined definition (PICOMB definition). *Neurourology and urodynamics* 40, 840–847
- Gondo T, Yoshioka K, Hashimoto T, Nakagami Y, Hamada R, Kashima T, Shimodaira K, Takeuchi H, Satake N, Tachibana M et al. (2012): The Powerful Impact of Double-Layered Posterior Rhabdosphincter Reconstruction on Early Recovery of Urinary Continence After Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Journal of Endourology* 26, 1159–1164
- Good DW, Wood A, Stewart L, Stolzenburg J-U, Ganzer R, Neuhaus J, Stewart GD, McNeill SA (2017): Striated muscle in radical prostatectomy specimens: a marker of apical dissection quality and an independent predictor of urinary continence after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urologia internationalis* 98, 71–78
- Gratzke C, Dovey Z, Novara G, Geurts N, Groote R de, Schattelman P, Naeyer G de, Gandaglia G, Mottrie A (2016): Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *European urology* 69, 917–923

- Griffiths D (2015): Neural control of micturition in humans: a working model. *Nature Reviews Urology* 12, 695–705
- Groat WC de, Griffiths D, Yoshimura N (2015): Neural Control of the Lower Urinary Tract. *Comprehensive Physiology* 5, 327–396
- Haga N, Takinami R, Tanji R, Onagi A, Matsuoka K, Koguchi T, Akaihata H, Hata J, Ogawa S, Kataoka M (2017): Comprehensive approach for post-prostatectomy incontinence in the era of robot-assisted radical prostatectomy. *Fukushima journal of medical science* 63, 46–56
- Hahn I, Fall M (1991): Objective quantification of stress urinary incontinence: A short, reproducible, provocative pad-test. *Neurourology and urodynamics* 10, 475–481
- Hall LM, Neumann P, Hodges P W (2020): Do features of randomized controlled trials of pelvic floor muscle training for postprostatectomy urinary incontinence differentiate successful from unsuccessful patient outcomes? A systematic review with a series of meta-analyses. *Neurourology and urodynamics* 39, 533–546
- Hall LM, Aljuraifani R, Hodges P W (2018): Design of programs to train pelvic floor muscles in men with urinary dysfunction: Systematic review. *Neurourology and urodynamics* 37, 2053–2087
- Hammerer P, Huland H (1997): Urodynamic Evaluation of Changes in Urinary Control After Radical Retropubic Prostatectomy. *Journal of Urology* 157, 233–236
- Heesakkers J, Farag F, Bauer R.M, Sandhu J, Ridder D de, Stenzl A (2017): Pathophysiology and contributing factors in postprostatectomy incontinence: a review. *European urology* 71, 936–944
- Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang L-C, Conwill R, Laviana AA, Joyce DD, Luckenbaugh AN, Goodman M, Hamilton AS (2020): Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA* 323, 149–163
- Höfner K, Seif C: Indikation zur urodynamischen Untersuchung. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg.): *Urodynamik*. Springer, Berlin, Heidelberg 2012, 159–165
- Hoogenes J, Bos D, Patterson L, Wang Y, Wu C, Farrokhyar F, Shayegan B (2018): PD29-06 Impact of the Rocco Stitch on return to continence after robot-assisted radical prostatectomy: Results of a prospective randomized controlled trial. *Journal of Urology* 199, e569–e570
- Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX: Applied logistic regression; John Wiley & Sons 2013

- James P, Glackin A, Doherty A (2012): Safe removal of the urethral catheter 2 days following laparoscopic radical prostatectomy. *ISRN oncology* 2012, 1–3
- Jeong SJ, Kim HJ, Kim JH, Oh JJ, Lee SC, Jeong CW, Yoon CY, Hong SK, Byun S-S, Lee SE (2012): Urinary continence after radical prostatectomy: predictive factors of recovery after 1 year of surgery. *International Journal of Urology* 19, 1091–1098
- Johns LE, Houlston RS (2003): A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international* 91, 789–794
- Joslyn SA, Konety BR (2006): Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 68, 121–125
- Kegel AH (1948): Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *American journal of obstetrics and gynecology* 56, 238–248
- Klarskov P, Hald T (1984): Reproducibility and Reliability of Urinary Incontinence Assessment with a 60 Min Test. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 18, 293–298
- Krhut J, Zachoval R, Smith PP, Rosier PF, Valanský L, Martan A, Zvara P (2014): Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. *Neurourology and urodynamics* 33, 507–510
- Kristiansen G, Egevad L, Amin M, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Epstein JI, Graduierungskomitee (2016): Konsenskonferenz 2014 der ISUP zur Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms. *Der Pathologe* 37, 17–26
- Lista G, Lughezzani G, Buffi NM, Saita A, Vanni E, Hurle R, Cardone P, Peschechera R, Forni G, Lazzeri M et al. (2020): Early Catheter Removal After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Prospective Single-institutional Randomized Trial (Ripreca Study). *European Urology Focus* 6, 259–266
- Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I (2006): Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *Neurourology and urodynamics* 25, 2–7
- Manski D: Urologielehrbuch.de: Ausgabe 2020. 15. Auflage; Dirk Manski (Verlag), Stadtbergen 2020
- Matsushita K, Kent MT, Vickers AJ, Bodman C von, Bernstein M, Touijer KA, Coleman J, Laudone V, Scardino PT, Eastham JA (2015): Preoperative predictive model of recovery of urinary continence after radical prostatectomy. *BJU international* 116, 577
- McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1988): Zonal Distribution of Prostatic Adenocarcinoma: Correlation with Histologic Pattern and Direction of Spread. *The American Journal of Surgical Pathology* 12, 897–906

- Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Mandel P, Oh SJ, Ahyai S, Budäus L, Chun FK, Haese A, Heinzer H et al. (2016): Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *European urology* 69, 584–589
- Mitchell AJ (2009): A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research* 43, 411–431
- Mohr MN, Uhlig A, Strauß A, Leitsmann C, Ahyai SA, Trojan L, Reichert M (2023): Prospective evaluation of an intraoperative urodynamic stress test predicting urinary incontinence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urology Annals* 15, 166–173
- Mungovan SF, Carlsson SV, Gass GC, Graham PL, Sandhu JS, Akin O, Scardino PT, Eastham JA, Patel MI (2021): Preoperative exercise interventions to optimize continence outcomes following radical prostatectomy. *Nature Reviews Urology* 18, 259–281
- Mungovan SF, Sandhu JS, Akin O, Smart NA, Graham PL, Patel MI (2017): Preoperative membranous urethral length measurement and continence recovery following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *European urology* 71, 368–378
- Muñoz-Calahorra C, García-Sánchez C, Barrero-Candau R, García-Ramos JB, Rodríguez-Pérez AJ, Medina-López RA (2021): Anatomical predictors of long-term urinary incontinence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: A systematic review. *Neurourology and urodynamics* 40, 1089–1097
- Narayan P, Konety B, Aslam K, Aboseif S, Blumenfeld W, Tanagho E (1995): Neuroanatomy of the external urethral sphincter: implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery. *The Journal of urology* 153, 337–341
- Nieuwenhuis-Mark RE (2010): The Death Knoll for the MMSE: Has It Outlived Its Purpose? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 23, 151–157
- Norris DR, Clark MS, Shipley S (2016): The mental status examination. *American family physician* 94, 635–641
- Nossiter J, Sujenthiran A, Charman SC, Cathcart PJ, Aggarwal A, Payne H, Clarke NW, van der Meulen J (2018): Robot-assisted radical prostatectomy vs laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy: functional outcomes 18 months after diagnosis from a national cohort study in England. *British journal of cancer* 118, 489–494

- Nyarangi-Dix JN, Radtke JP, Hadaschik B, Pahernik S, Hohenfellner M (2013): Impact of complete bladder neck preservation on urinary continence, quality of life and surgical margins after radical prostatectomy: a randomized, controlled, single blind trial. *The Journal of urology* 189, 891–898
- Oefelein MG (2004): Prospective predictors of urinary continence after anatomical radical retropubic prostatectomy: a multivariate analysis. *World journal of urology* 22, 267–271
- Oğurel T, Oğurel R, Özer MA, Türkel Y, Dağ E, Örnek K (2015): Mini-mental state exam versus Montreal Cognitive Assessment in patients with diabetic retinopathy. *Nigerian journal of clinical practice* 18, 786–789
- Palisaar JR, Roghmann F, Brock M, Löppenber B, Noldus J, Bodman C von (2015): Predictors of short-term recovery of urinary continence after radical prostatectomy. *World journal of urology* 33, 771–779
- Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B (2009): Periurethral Suspension Stitch During Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Description of the Technique and Continence Outcomes. *European urology* 56, 472–478
- Peterson AC, Chen Y (2012): Patient reported incontinence after radical prostatectomy is more common than expected and not associated with the nerve sparing technique: results from the Center for Prostate Disease Research (CPDR) database. *Neurourology and urodynamics* 31, 60–63
- Pizzol D, Demurtas J, Celotto S, Maggi S, Smith L, Angiolelli G, Trott M, Yang L, Veronese N (2021): Urinary incontinence and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research* 33, 25–35
- Preisser F, Busto Martin L, Pompe RS, Heinze A, Haese A, Graefen M, Tilki D (2020): Effect of bladder neck sparing at robot-assisted laparoscopic prostatectomy on post-operative continence rates and biochemical recurrence. *Urologic oncology* 38, 1.e11–1.e16
- Puliatti S, Elsherbiny A, Eissa A, Pirola G, Morini E, Squecco D, Inzillo R, Zoeir A, Iseppi A, Sighinolfi MC (2018): Effect of puboprostatic ligament reconstruction on continence recovery after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: our initial experience. *Minerva urologica e nefrologica= The Italian journal of urology and nephrology* 71, 230–239
- Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, Costello AJ (2015): Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis. *European urology* 68, 692–704

- Reichert M, Popeneciu IV, Uhlig A, Trojan L, Mohr MN (2021): Cognitive Ability as a Non-modifiable Risk Factor for Post-prostatectomy Urinary Incontinence: A Double-Blinded, Prospective, Single-Center Trial. *Frontiers in Surgery* 8, 723
- Robain G, Perrigot M, Mazieres L (1999): Urethral pressure response to cough and voluntary perineal contraction in men without previous pelvic surgery. *Neurourology and urodynamics* 18, 99–111
- Rocco F, Gadda F, Acquati P, Carmignani L, Favini P, Dell’Orto P, Ferruti M, Avogadro A, Casellato S, Grisotto M (2001): Personal research: reconstruction of the urethral striated sphincter. *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica* 73, 127–137
- Rocco F, Rocco B (2009): Anatomical reconstruction of the rhabdosphincter after radical prostatectomy. *BJU international* 104, 274–281
- Romano SV, Metrebian SE, Vaz F, Muller V, D’ancona CA, Souza EA de, Nakamura F (2009): Long-term results of a phase III multicentre trial of the adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: minimum 3 years. *Actas urologicas espanolas* 33, 309–314
- S3-Leitlinie Prostatakarzinom (2021): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Langversion 6.01, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>; abgerufen am 15.01.2022
- Salomon L, Sèbe P, La Taille A de, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, Chopin D, Abbou CC (2004): Open versus laparoscopic radical prostatectomy: Part II. *BJU international* 94, 244–250
- Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS et al. (2008): Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors. *New England Journal of Medicine* 358, 1250–1261
- Sandhu JS, Breyer B, Comiter C, Eastham JA, Gomez C, Kirages DJ, Kittle C, Lucioni A, Nitti VW, Stoffel JT (2019): Incontinence after prostate treatment: AUA/SUFU Guideline. *The Journal of urology* 202, 369–378
- Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, Salomon G, Engel O, Michl U, Haese A, Graefen M, Huland H (2011): Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *European urology* 60, 320–329
- Schuessler WW (1992): Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. *J Urol suppl* 147, 246

- Schwalenberg T, Neuhaus J, Dartsch M, Weißenfels P, Löffler S, Stolzenburg J-U (2010): Funktionelle Anatomie des männlichen Kontinenzmechanismus. *Der Urologe* 49, 472–480
- Shao I-H, Chang Y-H, Hou C-M, Lin Z-F, Wu C-T (2017): Predictors of short-term and long-term incontinence after robot-assisted radical prostatectomy. *Journal of International Medical Research* 46, 421–429
- Shapiro SS, Wilk MB (1965): An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 52, 591–611
- Skeldon SC, Gani J, Evans A, van der Kwast T, Radomski SB (2014): Striated muscle in the prostatic apex: does the amount in radical prostatectomy specimens predict postprostatectomy urinary incontinence? *Urology* 83, 888–892
- Sooriakumaran P, Dev HS, Skarecky D, Ahlering T (2016): The importance of surgical margins in prostate cancer. *Journal of surgical oncology* 113, 310–315
- Stafford RE, Ashton–Miller JA, Constantinou C, Coughlin G, Lutton NJ, Hodges PW (2016): Pattern of activation of pelvic floor muscles in men differs with verbal instructions. *Neurourology and urodynamics* 35, 457–463
- Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT (2005): Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology* 174, 903–907
- Tewari AK, Bigelow K, Rao S, Takenaka A, El-Tabi N, Te A, Vaughan ED (2007): Anatomic restoration technique of continence mechanism and preservation of puboprostatic collar: a novel modification to achieve early urinary continence in men undergoing robotic prostatectomy. *Urology* 69, 726–731
- Thüroff J: Operative Anatomie der Prostata. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (Hrsg.): *Die Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2016, 1119–1131
- Tienza A, Graham PL, Robles JE, Diez-Caballero F, Rosell D, Pascual JI, Patel MI, Mungovan SF (2020): Daily Pad Usage Versus the International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form for Continence Assessment Following Radical Prostatectomy. *International neurourology journal* 24, 156–162
- Tilki D, Preisser F, Karakiewicz P, Shariat SF, Graefen M, Huland H, Chun FK, Pompe RS (2018): The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World journal of urology* 36, 1247–1253
- Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY (2015): Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* 175, 1450–1458



- Uhlmann RF, Larson EB (1991): Effect of education on the Mini–Mental State Examination as a screening test for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 39, 876–880
- van Kampen M, Weerdt W de, van Poppel H, Feys H, Campesino AC, Stragier J, Baert L (1998): Prediction of urinary continence following radical prostatectomy. *Urologia internationalis* 60, 80–84
- Veronese N, Smith L, Pizzol D, Soysal P, Maggi S, Ilie P-C, Dominguez LJ, Barbagallo M (2022): Urinary incontinence and quality of life: a longitudinal analysis from the English Longitudinal Study of Ageing. *Maturitas* 160, 11–15
- Vickers AJ, Kent M, Mulhall J, Sandhu J (2014): Counseling the Post–radical Prostatectomy Patients About Functional Recovery: High Predictiveness of Current Status. *Urology* 84, 158–163
- Vis AN, van der Poel HG, Ruiters AE, Hu JC, Tewari AK, Rocco B, Patel VR, Razdan S, Nieuwenhuijzen JA (2019): Posterior, Anterior, and Periurethral Surgical Reconstruction of Urinary Continence Mechanisms in Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Description and Video Compilation of Commonly Performed Surgical Techniques. *European urology* 76, 814–822
- Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC (1983): Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *The Prostate* 4, 473–485
- Wilson L, Brown JS, Shin GP, Luc K-O, Subak LL (2001): Annual Direct Cost of Urinary Incontinence. *Obstetrics and gynecology* 98, 398–406
- Wittekind C, Bootz F, Meyer H-J: Urologische Tumoren. In: Wittekind C, Bootz F, Meyer H-J (Hrsg.): *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Springer, Berlin, Heidelberg 2004, 167–193
- Young HH (1933): The Ultimate Results in the Treatment of Carcinoma of the Prostate by the Radical Removal of the Prostate, Vesical Neck and Seminal Vesicles. *The Journal of urology* 29, 531–544

# Danksagung

- Meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Lutz Trojan für die Betreuung dieser Arbeit und seine konstruktive Kritik beim Verschriftlichen der Dissertation und der beiden Publikationen.
- Meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Mathias Reichert für die Überlassung des Themas der Arbeit und die engagierte Betreuung und Unterstützung über die ganze Zeit hinweg – nicht nur in Doktorarbeitsbelangen.
- Frau Priv.-Doz. Dr. med. Annemarie Uhlig für ihren tatkräftigen Einsatz bei der statistischen Auswertung unserer Daten.
- Meinen beiden Brüdern, Herrn Dr. rer. nat. Samuel Mohr und Herrn Simeon Mohr für ihre geduldige Unterstützung beim Erstellen und Formatieren dieser Arbeit.
- Meinem Ko-Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Marian Grade für konstruktive Kritik und Rückfragen im Rahmen der Fortschrittsberichte.
- Meinen Eltern, Frau Dr.-Ing. Ursula Mohr und Herrn Dr.-Ing. Stefan Mohr für das Korrigieren der Arbeit und ihre Unterstützung.
- Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der urologischen Abteilung auf Station und im Zentral-OP, ohne deren Unterstützung die Durchführung dieser prospektiven Studie nicht möglich gewesen wäre.