

Aus der Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Etablierung eines Hybridmodells zur endoluminalen
Blasenteilresektion**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hoffmans, Timo Johann Konrad

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kruck

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Roder

Tag der Disputation: 04.11.2020

Ich widme diese Arbeit Katharina Schellen, die mich von Beginn meines Studiums unterstützte und in meiner Überzeugung bestärkte, dass der Weg in die Medizin der richtige Weg für mich ist.

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1. Das Harnblasenkarzinom	1
1.1.1. Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese.....	1
1.1.2. Klassifikation.....	5
1.1.3. Diagnostik.....	7
1.1.4. Therapie	11
1.1.4.1. Nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome (Ta/T1).....	11
1.1.4.2. Muskelinvasives Blasenkarzinom	13
1.1.4.3. Metastasiertes Harnblasenkarzinom	16
1.1.5. Nachsorge und Prognose	17
1.2. Das Hybridmodell als Simulationsverfahren	18
1.2.1. Anatomische und physiologische Grundlagen	19
1.2.1.1. humane Blase	19
1.2.1.2. Schweineblase	21
1.2.2. Simulationsverfahren in der medizinischen Anwendung	18
1.3. Ziel der Arbeit.....	24
2. Material und Methode	25
2.1. Etablierung des Hybridmodells.....	25
2.1.1. Biologische Komponente	25
2.1.1. Künstliche Komponente	26
2.2. Simulation der Teilresektion	27
2.2.1. Teilresektions Versuch	27
2.2.1. Histologische Untersuchung der Schnittträger	36
2.3. Simulation der Bergung	46
3. Ergebnisse	50

3.1.	Simulation der Teilresektion	50
3.1.1.	Teilresektion Versuch	50
3.1.2.	Histologische Untersuchung der Schnittländer	79
3.2.	Simulation der Bergung	81
3.3.	Zusammenfassung	82
4.	Diskussion	84
4.1.	Klinische Problemdarstellung	84
4.2.	Etablierung eines Hybridmodells	91
4.3.	Interpretation der Ergebnisse	93
4.3.1.	Simulation der Teilresektion	93
4.3.1.1.	Teilresektionsversuch	93
4.3.1.2.	Histologische Untersuchung der Schnittländer	98
4.3.2.	Simulation der Bergung	99
4.4.	Limitierung der erhobenen Daten	100
4.4.1.	Simulation der Teilresektion	100
4.4.1.1.	Teilresektionsversuch	100
4.4.1.2.	Histologische Untersuchung der Schnittländer	101
4.4.2.	Simulation der Bergung	102
4.5.	Schlussfolgerung	103
5.	Zusammenfassung	108
6.	Literaturverzeichnis	111
7.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	125
8.	Erklärung zum Eigenanteil	131
9.	Danksagung	132

1. Einleitung

Das Harnblasenkarzinom ist die siebthäufigste maligne Erkrankung [1]. Auf Grund seiner Häufigkeit, seiner Rezidivrate und seiner aufwändigen Behandlung ist seine Therapie eine der teuersten in der Onkologie [2].

Die derzeit etablierten Operationstechniken zur Tumorentfernung stellen eine gute Behandlungsmöglichkeit für diese Erkrankung dar, sind aber mit Nebenwirkung und hohen Rezidivraten sowie mit häufigen postoperativen Komplikationen verbunden [3] [4].

Daher ist es unabdingbar die bestehenden Operationstechniken zu verbessern und neue Operationstechniken zu entwickeln, um Rezidiv- und Komplikationsraten sowie die Kosten für das Gesundheitssystem weiter zu reduzieren.

Zur Evaluierung neuer Operationstechniken und zur Schulung dieser, müssen Modelle entwickelt werden, die den Operationsablauf möglichst genau simulieren. Sowohl die anatomischen als auch die physiologischen Verhältnisse müssen realitätsnah dargestellt werden.

1.1. Das Harnblasenkarzinom

1.1.1. Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese

Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist der zweithäufigste Tumor des Urogenitaltrakts. Bei Männern stellt es die vierthäufigste Tumorerkrankung dar, bei Frauen steht es auf Platz 15. Seine Inzidenz in Europa beträgt 9,6/100 000. 17,7/100 000 bei Männern und 3,5 /100 000 bei Frauen. [1] Die Rate an Neuerkrankungen steigt mit zunehmenden Alter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 73 Jahren bei Männern und 77 Jahren bei Frauen. Nur jeder fünfte Erkrankte ist unter 65 Jahre alt [5].

In Europa werden jährlich ca. 151 000 Patienten mit Blasenkrebs neu diagnostiziert, von denen etwa 52 000 pro Jahr versterben. Die Fünf-Jahres-Prävalenz beläuft sich auf etwa 500 000, ca. 390 000 bei Männern und ca. 110 000 bei Frauen. Somit sind Männer mehr als doppelt so häufig von Harnblasenkarzinomen betroffen wie Frauen [1].

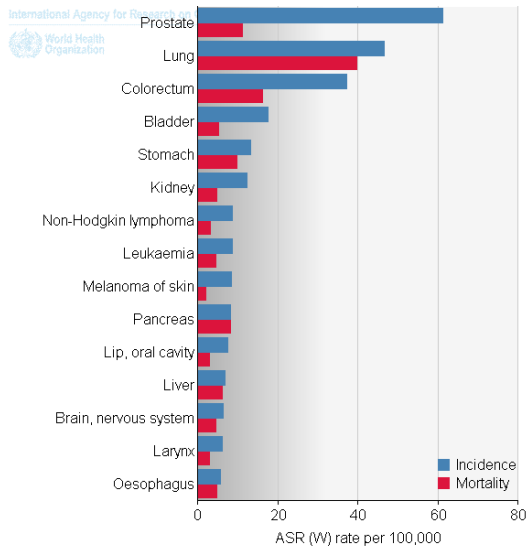


Abbildung 1: Häufigkeit der Tumorentitäten beim Mann

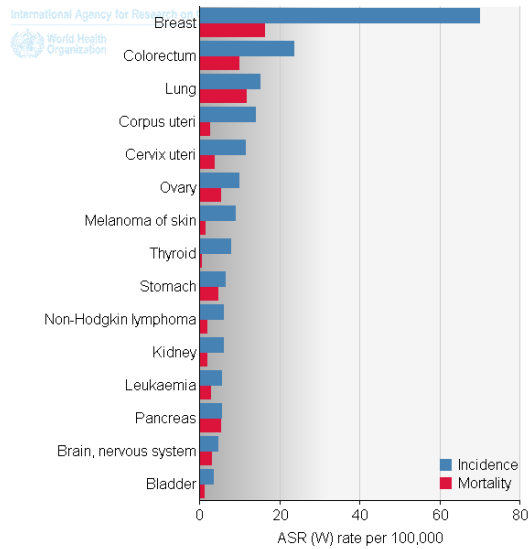


Abbildung 2: Häufigkeit der Tumorentität der Frau

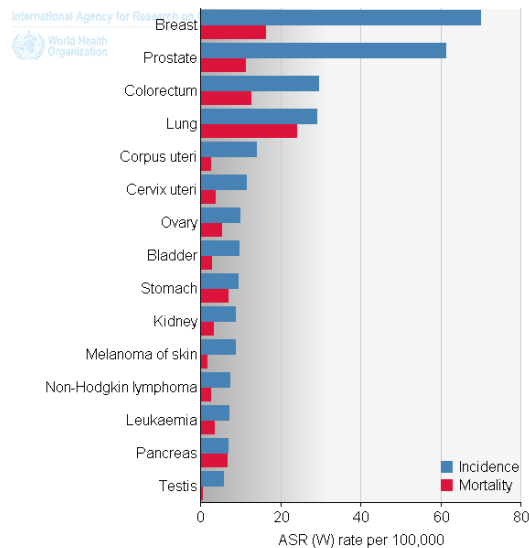


Abbildung 3: Häufigkeit der Tumorentitäten bei beiden Geschlechtern

Ätiologie

Das Blasenkarzinom ist primär ein karzinogeninduzierter Tumor. Viele der Karzinogene verursachen Mutationen- und Chromosomenaberrationen, die die Tumorentstehung begünstigen [6].

Bereits zu Beginn des 20ten Jahrhunderts wurde die Ätiologie des Harnblasenkarzinoms erforscht. Daher sind auslösende Kanzerogene gut bekannt. Dies ermöglicht einen präventiven Ansatz und eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, insbesondere bei berufsbedingten Risikogruppen.

Der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung von Harnblasenkarzinomen ist Zigarettenkonsum. Er führt zu einem zwei- bis sechsfach höheren individuellen Risiko zu erkranken [7]. 50-60% aller Harnblasentumore beim Mann sind Folge des Zigarettenkonsums, bei Frauen sind es ca. 25% [8]. Wichtig für die Abschätzung des Risikos scheinen hierbei das Alter bei Konsumbeginn, sowie die Anzahl der Zigaretten pro Tag und die Konsumdauer zu sein [9].

Schon im Jahr 1938 fand Hueper et al. in Experimenten Hinweise, dass Harnblasenkarzinome durch aromatische Amine induziert werden können [10]. Amine finden sich in der Farb-, Kunststoff-, Textil-, Druck-, Chemie-, Gummi-, Strahlen- und Aluminiumindustrie, sowie bei Kammerjägern und Friseuren. Die Exposition dieser Stoffe ist daher eher berufsbedingt [11]. Bei Steinkohle und Arsen wurde ebenfalls eine kanzerogene Wirkung nachgewiesen [12]. Bis zu 25% der Harnblasenkarzinome werden durch den berufsbedingten Kontakt zu Kanzerogenen hervorgerufen [13]. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Tumoren beträgt zwischen 5 und 40 Jahren, je nach Expositionszeit und deren Intensität [14].

Auch Patienten mit chronischen Harnwegsinfekten, insbesondere jene, die mit einem Dauerkatheter oder Blasensteinen vergesellschaftet sind und eine persistierende Schleimhautreizung verursachen, weisen eine erhöhte Inzidenz des Blasenkarzinoms auf [15].

Des Weiteren gibt es einen eindeutigen Zusammenhang für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen und der medikamentösen Therapie mit Cyclophosphamid, Ifosfamid [16] oder Chlornaphazin [11].

In weiten Teilen Afrikas und in arabischen Ländern ist zudem die Bilharziose ursächlich für Plattenepithelkarzinome der Harnblase [17].

Pathogenese

Ca. 95 % aller Harnblasenkarzinome gehen vom Urothel aus und können in ein papilläres-exophytisches und ein solides-infiltrierendes Tumorwachstum unterteilt werden [18]. 80% aller Urothelkarzinome der Harnblase weisen Initial ein exophytisches papilläres Wachstum auf und gehen in 10-15% in ein muskelinvasives Tumorwachstum über. 20 % sind bereits bei Erstdiagnose muskelinvasiv und weisen eine schlechtere Prognose auf [11].

Das Plattenepithelkarzinom der Blase, welches mit einer Häufigkeit von 3-6% auftritt [19], wächst in 80% der Fälle bei Erstdiagnose bereits muskelinvasiv und ist mittelgradig bis schlecht differenziert.

Mit 0,2-2% ist das Adenokarzinom ein seltener Tumor der Harnblase [20]. Genau wie beim Plattenepithelkarzinom liegt bei Erstdiagnose bereits häufig ein muskelinfiltrierendes Wachstum vor [11], was zu seiner schlechten Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 18-33% führt [20]. Es entsteht häufig aus Resten des Urachus am Harnblasendach, oder aus periurethralen sowie periprostatistischen Drüsen [21].

Sekundäre Harnblasentumore durch Metastasierung oder Infiltration oder mesenchymale Blasentumore werden nur sehr selten beobachtet [22].

Harnblasenkarzinome metastasieren, wenn sie alle Schichten der Blasenwand infiltriert haben, sowohl hämatogen, als auch lymphogen. Am häufigsten streuen sie in die Lymphknotenregionen des kleinen Beckens, Knochen, Leber oder in das Peritoneums [23].

1.1.2. Klassifikation

TNM-Klassifikation

Das Harnblasenkarzinom wird nach dem TNM-Schema der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) klassifiziert. Die Stadieneinteilung erfolgt durch die Unterscheidung der Infiltrationstiefe (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Bei der Infiltrationstiefe unterscheidet man oberflächliche, nicht muskelfiltrierende Tumoren (Tcis, Ta und T1) und muskelfiltrierende Tumoren (T2 bis T4). Außerdem kann optional noch die Lymphgefäßinvasion (L), der Venenbefall (V) und der Residualtumor (R) näher beschrieben werden [24].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms nach Schema der UICC

T: Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Papilläres nicht invasives Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumordinfiltration des subepithelialen Bindegewebes
T2	Tumordinfiltration der Muskularis
T3	Tumordinfiltration in periureterales oder peripelvines Fettgewebe oder Nierenparenchym
T4	Tumordinfiltration der Nachbarorgane oder des perirenen Fettes
N: Regionale Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionale Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitären Lymphknoten ≤ 2 cm in größter Ausdehnung

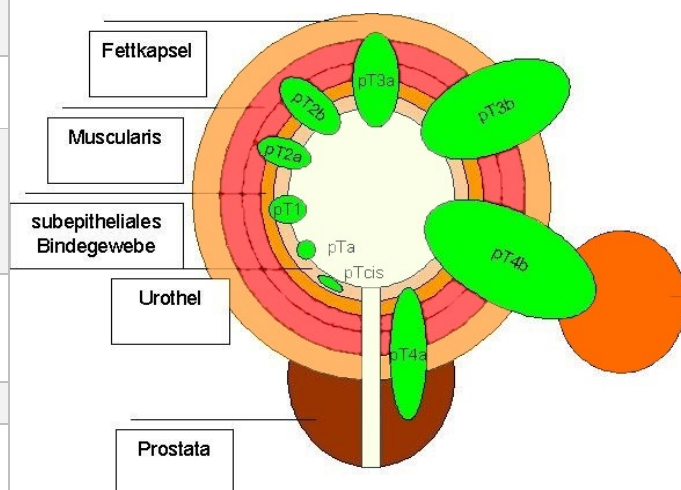


Abbildung 4: Stadien des Urothelkarzinoms

N2	Metastase in solitären Lymphknoten ≥ 2 cm aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung oder multiple Lymphknoten (keiner > 5 cm in größter Ausdehnung)
N3	Metastase in solitären Lymphknoten ≥ 5 cm in größter Ausdehnung
M: Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

WHO/ISUP-Klassifikation

Die Klassifikation der WHO (World Health Organisation) in Zusammenarbeit mit der ISUP (International Society of Urological Pathology) von 2004 löste die bis dahin gültige Einteilung der Differenzierungsgrade von G1 bis G3 aus der WHO-Klassifikation von 1973 ab. Sie richtet sich nach der histologischen Morphologie der Tumoren und unterscheidet deren Differenzierungsgrad. Die neue Klassifikation unterteilt die verschiedenen Stadien des Urothelkarzinoms in Untergruppen mit unterschiedlichen Progressionswahrscheinlichkeiten und Malignitäten. Diese Untergruppen werden zunehmend auch durch die Genetik des Tumors definiert. Es wird empfohlen, bei Befundung beide Klassifikationen zu verwenden.

Die WHO-Klassifikation unterscheidet in:

- Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial (PUNLMP): PUNLMP sind papilläre hochdifferenzierte Tumoren, die noch nicht als maligne einzustufen sind.
- Genetisch stabile nicht invasive „Low-grade“ – Karzinome: Diese Tumore weisen eine Textur- oder Schichtungsstörung des Urothels

auf, es sind aber weiterhin deutliche zytologische Übereinstimmungen zum normalen Urothel zu finden.

Sowohl das PUNLMP, als auch das „Low-grade“-Karzinom gelten als genetisch stabil.

- Genetisch instabile nicht invasive „High-grade“ – Karzinome: Diese Tumore weisen im Vergleich zu „Low-grade“-Karzinomen eine weitere Schichtungsstörung auf.

Je höher das Grading einer Neoplasie ist, desto höher ist ihr Malignitätsgrad einzuschätzen. [6, 11]

1.1.3. Diagnostik

Klinik

Das Hauptsymptom des Harnblasenkarzinoms ist in 70-80% der Fälle eine schmerzlose Mikro- oder Makrohämaturie. Bei Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Karzinom ist dies oft das einzige klinische Zeichen. Ein Ta/T1-Tumor verursacht in der Regel keine Schmerzen. Treten diese dennoch auf kann der Verdacht auf ein CIS gestellt werden [25]. Zu den Beschwerden bei muskelinfiltrierenden Harnblasenkarzinomen kommen Dysurie, Polyurie, Schmerzen im Beckenbereich und Urgeinkontinenz hinzu [26]. Differenzialdiagnostisch haben letztere Symptome jedoch auch häufig andere Ursachen, weswegen eine bösartige Erkrankung auf Grund der niedrigen Spezifität der Symptome oft unerkannt bleibt. Spätsymptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Leistungsabfall oder ein palpabler Tumor gehen mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und einer damit verbundenen schlechten Prognose einher [6, 26].

Anamnese und körperliche Untersuchung

Am Beginn jeder Diagnostik steht die Anamnese. Hier sollte der Patient nach Symptomen wie einer Veränderung des Miktionsverhaltens (s. 1.1.3.) gefragt

werden. Auch sollte abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Blasen Tumore beim Patienten bekannt waren, um einen Primär- von einem Rezidivtumor abzugrenzen. Ein weiterer wichtiger Punkt der blasenkarzinom-spezifischen Anamnese ist die gezielte Frage nach Risikofaktoren (s. 1.1.1.). Hier sollte z.B. nach berufsbedingter Kanzerogenexposition, Nikotinabusus oder chronischen Infektionen des Harntrakts gefragt werden. Falls eine Kanzerogenexposition oder ein Nikotinabusus vorliegt, kann der Krankheitsverlauf durch Entzug des entsprechenden Kanzerogens positiv beeinflusst werden [11].

Die körperliche Untersuchung sollte eine rektale und vaginale, bimanuelle Palpation beinhalten, um etwaige Raumforderungen im Becken oder einen an der Beckenwand fixierten Tumor zu ertasten, was in fortgeschrittenen Tumorstadien der Fall sein kann [27]. Diese Palpation kann auch in Narkose vor oder nach einer TUR-B erfolgen. [26]

Urinzytologie

Bei der Urinzytologie werden Urothel- und Karzinomzellen einer Urin- oder Blasenspülprobe untersucht. Da die meisten Urothelkarzinome an der Schleimhautoberfläche entstehen, können die in den Urin abgeschilferten Karzinomzellen bewertet werden. Diese Diagnostik ist besonders bei Dysplasien, Carcinoma in situ und flach wachsenden Karzinomen induziert, da diese bei endoskopischen und radiologischen Untersuchungen und bei Punktionen häufig übersehen werden [28]. Die Urinzytologie zeichnet sich insbesondere durch ihre gute Sensitivität bei invasiv wachsenden, mittelgradigen und entdifferenzierten Urothelkarzinomen aus. Sie beträgt 75-80% für G2 Tumoren, 85-95% für G3 Tumoren und bei Carcinoma in situ bis zu 100% [11, 29, 30]. Kommt es zu falsch positiven Ergebnissen, werden diese meistens durch Urothelveränderungen verursacht, die z.B. bei chronischen Entzündungen, Steinen oder intravesikalen Instillationen auftreten können [31].

Die Diagnostik der Urinzytologie kann durch molekulare Marker ergänzt werden. Dadurch erhöht sich die diagnostische Genauigkeit, insbesondere bei hochdifferenzierten Tumoren [6]. Da die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Marker bisher zu gering ist, lässt sich die Zystoskopie durch diese Methode

jedoch noch nicht ersetzt [11]. Mit Hilfe dieser Marker lassen sich tumorspezifisch vermehrte Proteine im Urin (BTA [32], NMP22 [33]) und zelluläre Biomarker (ImmunoCyt (Scimedx Corp, Denville, NJ, USA) [34]) durch Antikörper oder chromosomale Aberrationen (UroVysion (Abbott Molecular, Inc, Des Plaines, IL, USA)) mittels FISH [35] detektieren.

Bildgebung

Zur Abklärung einer Makro- oder Mikrohämaturie kann eine Ausscheidungsurographie durchgeführt werden. Ein Urogramm dient zum Ausschluss eines Füllungsdefekt, der Zeichen eines Harnblasenkarzinoms oder eines Zweitkarzinoms im Nierenbecken sein kann. Auch eine Sonographie kann den Nachweis eines Füllungsdefekts erbringen. Mittels percutaner Sonographie können bei gefüllter Blase exophytische Harnblasenkarzinome erkannt werden [36]. Sie dient außerdem beim muskelinvasiven Blasentumor zum Nachweis von Lymphknoten- und Lebermetastasen, sofern dieser einen Durchmesser von mehr als 2,5 cm aufweisen. [11] Viszerale Metastasen oder großknotige Lymphknotenmetastasen sind im CT oder MRT des Abdomens zu erkennen. Lungenmetastasen können durch Röntgen oder ein CT des Thorax erkannt werden, Knochenmarkmetastasen durch eine Knochenszintigraphie.

Zystoskopie

Die Zystoskopie ist Goldstandart bei der Diagnose des Harnblasenkarzinoms [37]. Sie wird neben Zytologie und Biopsie von den europäischen und amerikanischen urologischen Fachgesellschaften (EAU/AUA) zur diagnostischen Abklärung eines Harnblasenkarzinoms empfohlen [25, 27].

Für die Zystoskopie kann entweder ein starres oder ein flexibles Zystoskop verwendet werden. Das starre Zystoskop besteht aus einem Zystoskopschaft und einer Optik mit Objektiv und Okular. Außerdem enthält es eine Lichtquelle sowie eine Einrichtung zum Spülen und Absaugen. Die Optiken gibt es in verschiedenen Blickwinkeln. Die 0° Optik wird vor allem zur Spiegung der Harnröhre verwendet, 30° und 70° Optik werden bei der Harnblasenspiegung eingesetzt. Über einen integrierten Arbeitskanal können operative Instrumente

wie Drähte, Zangen oder Urostents in das Zystoskop eingeführt werden, wodurch die Zystoskopie auch zur Biopsieentnahmen oder zur transurethralen Resektion von Tumoren geeignet ist. Beim flexiblen Zystoskop besteht der Schaft aus flexibler Glasfasern. Das distale Ende des Schafts lässt sich aktiv steuern [38].

Abbildung 6: Starres Zystoskop

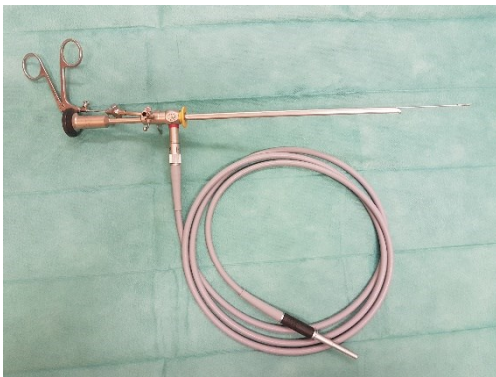


Abbildung 5: Flexibles Zystoskop



Photodynamische Diagnostik (PDD)

Die unter Weißlicht durchgeführten Zystoskopie hat den Nachteil, dass insbesondere flache Urothelveränderungen auf Grund der oft nur leichten morphologischen Unterschiede oft übersehen werden [39]. Daher kann zur weiteren Diagnostik die photodynamische Zystoskopie hinzugezogen werden.

Bei der photodynamischen Diagnostik wird die Harnblase mit einem photodynamisch aktiven Porphyrin wie Hexylaminolävulinsäure (HAL) infiltriert. Dieses reichert sich in höheren Konzentrationen in schnell proliferierenden Zellen an und kann durch Licht im Wellenbereich von ca. 380-480nm (blau, violett) sichtbar gemacht werden [40]. Das angereicherte Gewebe kann dann durch seine hellrote Färbung gut von der bläulichen Blasenwand unterschieden werden [41].

Bei der Diagnostik von flachen Läsionen im Blasenurothel wie dem Carcinoma in situ werden unter Verwendung von Hexylaminolävulinsäure 97% aller Läsionen detektiert. Unter der alleinigen Weißlichtendoskopie alleine waren es nur 58%

[42]. Auch über alle Tumorstadien betrachtet ist die Detektionsrate 10-50% höher als bei der alleinigen Diagnostik der Weißlichtendoskopie [43] [44].

Transurethrale Resektion der Blase (TUR-B)

Die Transurethrale Tumorresektion dient zum einen der definitiven histologischen Sicherung des lokalen Tumorstadiums, zum anderen ist sie aber auch eine kurative Therapiemöglichkeit bei Primärtumoren und Tumorrezidiven.

Bei oberflächlichen Tumoren (Ta/T1) wird versucht, mit Hilfe einer Elektroschlinge sämtliches malignes Gewebe zu reseziieren. Um eine mögliche Muskelinfiltration und deren Lokalisation festzustellen, sollte das Resektat zudem einen Teil der unter dem Tumor befindlichen Blasenmuskulatur enthalten [45]. Bei Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm wird der Tumor nicht in einem Stück reseziert. Die verschiedenen Resektate sollten den Exophyt, die Tumorränder und die Tumorbasis mit Blasenmuskulatur enthalten, damit diese histopathologisch diagnostiziert werden können [46].

Um Präkanzerosen und multifokale Tumore auszuschließen, werden bei der TUR-B unter Weißlicht aus auffälligen und unauffälligen Blasenarealen Biopsien entnommen und histopathologisch aufgearbeitet. Erfolgt die Biopsie unter PDD ist hingegen keine Probeentnahme aus unauffälligen Urothel notwendig. Es werden nur die stark fluoreszierende Areale biopsiert. [25]

1.1.4. Therapie

1.1.4.1. Nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome (Ta/T1)

Die Behandlungsmethode des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms hängt vom Progressions- und Rezidivrisiko des jeweiligen Tumors ab:

- Niedriges Risiko: Erstbefund, Ta-Tumoren, Low-grade Tumoren, <3cm
- Mittleres Risiko: Niedriges oder hohes Risiko sind nicht zutreffend
- Hohes Risiko: T1-Tumore, High-grade Tumoren, CIS oder multiple rezidivierende Ta low-grade Tumoren über 3 cm Größe

[25]

Transurethrale Resektion

Bei nicht-invasiven Blasenkarzinomen stellt die TUR-B eine der wichtigsten und erfolgreichsten Therapiemöglichkeiten dar. Bei der Resektion sollte darauf geachtet werden, sämtliche Tumoranteile und den darunterliegenden Detrusormuskel zu entfernen, da bei 33-53% der Patienten mit Tumorstadium T1 nach TUR-B noch malignes Restgewebe nachgewiesen werden kann [47]. Nach erstmaliger TUR-B ist häufig eine Nachresektion induziert. Diese dient der Reduktion von Rezidiven. Die Indikation zur Nachresektion ist gestellt bei:

- T1-, High-grade- Tumoren und Carcinoma in situ, die eine hohes Rezidiv- und Progressionsrisiko aufweisen
- multifokale oder großen Tumoren
- starke Blutungen oder Blasenwandperforation

[48, 49]

- Resektat der vorherigen TUR-B ohne Detrusormuskel [50]
 - Ausgenommen hiervon sind Tumore im Stadium pTaG1 [51]

Intravesikale Chemo- und Immuntherapie

Nach TUR-B ist eine einmalige Instillation von Chemotherapeutika in die Blase empfohlen. Durch die intravesikale Chemotherapie werden zirkulierenden Tumorzellen zerstört und deren Implantation ins Urothel verhindert. Auch kleine Tumorreste im Gewebe werden beseitigt. [52] Durch diese adjuvante Behandlung kann die Rezidivrate bei Patienten mit Ta oder T1- Tumor um bis zu 39% gesenkt werden [53].

Ein Zytostatikum der 1. Wahl lässt sich aus vorhandenen Daten nicht ableiten, da sie sich in ihrer Wirksamkeit nicht signifikant unterscheiden [54, 55]. Es werden z.B. Mitomycin C, Epirubicin, Thiotepa oder Pirarubicin verwendet.

Eine effektive Alternative zur Behandlung mit einem Zytostatikum ist eine Immuntherapie mit topischen Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Durch die Instillation der Harnblase mit dem Bakterium BCG wird eine bakterielle Zystitis

mit Granulombildung provoziert. Es kommt zur Aktivierung von Granulozyten und Lymphozyten. Diese Entzündungsreaktion führt dann unter Anderem zu einer Zerstörung von Tumorzellen, zusätzlich kommt es zu einer Immunisierung gegen die Tumorzellen.[56]

Indikation zur BCG-Immuntherapie sind Tumoren mit einem hohen Rezidiv- oder Progressionsrisiko, CIS oder Patienten mit einem mittleren Risiko, die eine Chemotherapie nicht vertragen haben [25].

Therapieresistenter nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom

Kommt es trotz TUR-B mit anschließender intravesikalen Chemotherapie und/oder BCG- Immuntherapie zu einer Tumorprogression, wird eine radikale Zystektomie durchgeführt [25].

1.1.4.2. Muskelinvasives Blasenkarzinom

Neoadjuvante Chemotherapie

Der Goldstandard bei der Behandlung des Muskelinvasiven Blasenkarzinoms ist die radikale Zystektomie [57]. Obwohl dies die etablierte Standardbehandlung ist führt sie nur bei 50% der Patienten zu einer Verlängerung der 5-Jahre Überlebenszeit [58]. Um das Outcome zu verbessern, kann eine neoadjuvante Chemotherapie vor Operation durchgeführt werden [59, 60]. Dadurch lässt sich die 5-Jahres Überlebensrate um zusätzliche 5-8% steigern [61, 62]. Empfohlen wird diese Therapie bei Patienten mit dem Tumorstadium T2-T4a, bei denen keine Metastasierung vorliegt [27]. Zur Behandlung sollten nur solche Chemotherapien verwendet werden, die Cisplatin enthalten [62, 63].

Radikale Zystektomie

Die radikale Zystektomie ist Goldstandard zur Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms [58]. Zum einen wird sie empfohlen bei Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom (T2-4a, N0-Nx, M0) [64], zum anderen aber auch bei Patienten mit einem therapieresistenten nicht-muskelinvasiven Blasentumor (1.1.4.1.). Die Operation sollte innerhalb von 12 Wochen nach

Diagnosestellung erfolgen. Eine Operation nach diesen 12 Wochen kann mit einer Verschlechterung des Outcomes verbunden sein [65].

Die radikale Zystektomie beim Mann beinhaltet die Entfernung von Blase, Prostata, Samenblasen (Glandulae vesiculosae), dem proximalen Samenleiter, den distalen Ureteren und der regionalen Lymphknoten. Bei der Frau besteht sie aus der Entfernung von Blase, Urethra mit angrenzender Vagina, Uterus, den distalen Ureteren und der regionalen Lymphknoten. [66] Es gibt noch keine einheitliche Therapieempfehlung zum Umfang der Lymphadenektomie bei der radikalen Zystektomie. Es zeigte sich jedoch, dass die Überlebenszeit mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten korreliert [67]. Patienten mit einer extendierten Lymphadenektomie haben sowohl ein genaueres Staging, als auch eine bessere Prognose als Patienten mit einer limitierten Lymphadenektomie [68].

Nach einer radikalen Zystektomie muss für eine suffiziente Harnableitung gesorgt werden. Die Therapie der Wahl ist das Anlegen eines orthotopen Blasenersatzes [58, 64]. Hierbei wird ein Teil des Darmes, am Häufigsten ein Teil des Ileums, zu einer neuen Blase modelliert (Neoblase) [64]. Wichtig für diese Form des Blasenersatzes ist ein erhaltener Schließmuskel, damit eine kontinente Harnableitung gewährleistet werden kann. Auch muss die distale Harnröhre tumorfrei sein.

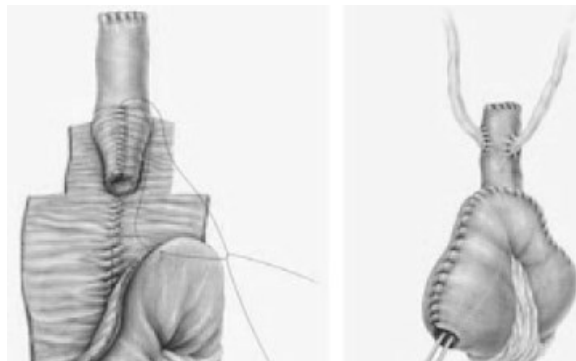


Abbildung 7: Neoblase in Form von T-Pouch mit Ureterimplantation in Invaginationsnippel (Aus Stein u. Skinner 2006)

Eine weitere Technik zur Harnableitung ist die Ureter-Haut-Implantation (Ureterkutaneostomie). Sie ist eine schnell durchführbare und wenig belastende Form der Harnableitung, insbesondere für alte, morbidere Patienten [69, 70]. Bei der Ureterkutaneostomie werden die distalen Ureteren direkt kutan ausgeleitet und mit einem Katheter versorgt.

Bei der Anlage eines Conduits werden die Ureteren in ein Segment des Darmes implantiert. Dessen Ende wird wiederum kutan ausgeleitet und zur Anlage eines endständigen Stomas verwendet. Die Anlage eines Conduits kommt bei Patienten zum Einsatz, die nicht für einen orthotopen Blasenersatz in Frage kommen. Das am häufigsten praktizierteste Conduit ist das Ileum-Conduit, prinzipiell sind aber auch Jejunum- oder Kolon-Conduite möglich. Bei der Anlage eines Conduits bleibt die Kontinenz nicht erhalten.

Zusätzlich zur Möglichkeit der offenen radikalen Zystektomie, lässt sich die Blase auch laparoskopisch oder roboter-assistiert-laparoskopisch entfernen. Beide Techniken haben ungefähr dasselbe Outcome. Operationskosten und -dauer sind bei beiden Techniken im Vergleich zur offenen Operation erhöht (1-1,5 Stunden), dafür sind Blutverlust und Analgetikaverbrauch während der Operation geringer und die auftretenden Komplikationen seltener. Auch die Verweildauer im Krankenhaus sinkt im Durchschnitt um 1-1,5 Tage [71].

Multimodale, blasenerhaltende Therapien

In seltenen Fällen kann bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom auch eine harnblasenerhaltende Therapie in Betracht gezogen werden. Dies gilt zum Beispiel für Patienten, bei denen eine Zystektomie kontraindiziert ist [27]. Wird eine TUR-B, Radio- oder Chemotherapie alleine als Therapie durchgeführt, zeigten sich keine vergleichbaren Ergebnisse zur primären Zystektomie [72]. Bei einem multimodalen Therapiekonzept, bestehend aus TUR-B mit anschließender Radiochemotherapie (RCT), ist das Outcome jedoch ähnlich mit dem einer primären Zystektomie. Die Rate von Komplettremissionen liegt zwischen 60-80%, die 5 Jahres-Überlebensrate bei 40-65% [11].

Eine weitere Therapiemöglichkeit des Harnblasenkarzinoms mit Blasenerhalt ist die partielle Zystektomie. Dabei wird nur der infiltrierte Teil der Harnblase entfernt, die restliche Blase bleibt erhalten. Diese Form der Therapie bedarf einer starken Selektierung des Patientenguts. Indikation besteht nur bei Patienten mit Divertikeltumoren, Urachuskarzinome, Tumoren ohne Infiltration von Blasenhalshals und Prostata, oberflächliche Tumoren, bei denen aus technischen Gründen eine TUR nicht durchführbar ist, oder umschrieben, infiltrierenden Tumoren im Bereich des Ostiums. Zudem sollte der Tumor möglichst solide sein und die übrige Harnblase keine präkanzerogenen Veränderungen aufzeigen [73]. Vorteile einer solchen Operation sind eine geringe Operationsbelastung sowie die Erhaltung der anatomischen Situation. Auch ermöglicht sie ein genaueres Staging, und eine damit Verbundene bessere Selektion derjenigen Patienten, die eine adjuvante Therapie benötigen. Da bei der Blasenteilresektion die komplette tumortragende Wand entfernt wird, ist bei ihr eine R0-Resektion (tumorfremie Resektionsränder) möglich. Die 5-Jahres Überlebensrate dieser Therapie entspricht ungefähr der der radikalen Zystektomie [11, 74].

adjuvante Chemotherapie

Bis jetzt gibt es nur wenige Daten, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach einer radikalen Zystektomie belegen. Zuletzt zeigte eine größere Metaanalyse die positive Wirkung einer adjuvanten Chemotherapie auf den Tumorverlauf, doch nur mit einem geringen level of evidence (LE) [75]. Daher wird empfohlen, eine auf Cisplatin basierende, adjuvante Chemotherapie nur Patienten im Tumorstadium pT3/4 und/oder pN+ anzubieten, falls diese keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben [27].

1.1.4.3. Metastasiertes Harnblasenkarzinom

Bei 10-15% der Patienten mit Harnblasenkarzinom liegt bereits bei Diagnose eine Fernmetastasierung vor [76]. Ohne Therapie haben diese Patienten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 3-6 Monaten [77]. Die Standardtherapie für diese Patienten ist eine kombinierte Chemotherapie mit Cisplatin. Die beiden empfohlenen Chemotherapien sind zum einen die Therapie mit Methotrexan, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC), zum anderen die Therapie mit

Gemcitabine und Cisplatin (GC) [27]. Die Wirksamkeit der beiden Therapien unterscheidet sich nicht signifikant [78], sie erhöhen die Überlebenszeit auf 13,8-14,8 Monate.

1.1.5. Nachsorge und Prognose

Auf Grund des hohen Progressions- und Rezidivrisiko des nicht invasiven Blasenkarzinoms ist die Nachsorge ein wichtiger Faktor für die Prognose des Patienten. Besonders die erste Zystoskopie, die bei allen Patienten im Tumorstadium Ta, T1 oder CIS nach spätestens drei Monaten durchgeführt werden sollte, ist ein wichtiger prognostischer Indikator und dient der frühen Identifikation eines Rezidivs [79-81]. Die Wahrscheinlichkeit, nach 5 Jahren noch ein Rezidiv zu bekommen, ist bei Patienten mit niedrigem Risiko (siehe 1.1.2.) gering [82], weswegen nach 5 Jahren eine weitere regelmäßige zystoskopische Kontrolle nicht unbedingt induziert ist, bzw. die Kontrolle mit einer weniger invasiven Technik (siehe 1.1.3.) durchgeführt werden kann [3]. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe 1.1.2.) wird eine lebenslange Nachsorge durch regelmäßige Zystoskopien empfohlen [3], da es selbst nach 10 Jahren noch zu Rezidiven kommt [83].

Von Patienten mit nicht invasivem Harnblasenkarzinom entwickeln 50-80% ein Rezidiv. Bei 10-30% findet ein progredientes Tumorstadium statt. [84] Die durchschnittliche Überlebensrate bei Therapie durch TUR-B nach 5 Jahren liegt zwischen 81-96% [85]. Ausschlaggebend für die Prognose sind Tumorstadium und T-Grading, Vorhandensein eines CIS, Anzahl der Primärtumore sowie vorangegangene Rezidive und die Zeit bis zum Rezidiv [86].

Die Nachsorge bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ist auf Grund der mangelnden Datenlage nicht einheitlich geregelt. Dennoch wird bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Tumor oder Lymphknotenbefall, eine regelmäßige CT-Kontrolle im ersten Jahr im Abstand von vier Monaten, bis zum dritten Jahr im Abstand von sechs Monaten und danach eine jährliche Bildgebung empfohlen [27].

Beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ist die Prognose abhängig von Alter des Patienten und dessen Komorbiditäten, Tumorgröße, Tumorstadium, Lymphknotenbefall und Radikalität der Lymphknotenentfernung, dem Resektionsstatus des Primärtumors und dem präoperativen Vorhandensein eines CIS [87-90]. Die Rate der Patienten, die nach 5 Jahren noch leben, ist abhängig vom Tumorstadium und beträgt zwischen 31,2-78,9% [91]. Die Rezidivrate liegt nach 5 Jahren bei ca. 32% und bei 40% nach 10 Jahren [74].

1.2. Das Hybridmodell als Simulationsverfahren

1.2.1. Simulationsverfahren in der medizinischen Anwendung

In der aktuellen Forschung spielen Simulationen und Modelle eine wichtige Rolle bei der Evaluierung von neuen Behandlungsoptionen und Operationsmethoden. Auch in der Ausbildung bekommen Simulationsmodelle eine immer größere Bedeutung [92, 93]. Insbesondere in der Urologie ist die Notwendigkeit von Operationssimulationen anerkannt und wurde in die Ausbildung implementiert [94]. Die Simulationen helfen dabei unter Testbedingungen Phänomene zu reproduzieren und zu untersuchen, die später im tatsächlichen Verfahren ebenfalls zu beobachten sind.

Speziell das Tiermodell wird in der Forschung häufig zu Simulationszwecken verwendet, da anatomische Verhältnisse, wie z.B. Gewebeeigenschaften oder auch das Outcome von Operationsmethoden hier oft große Ähnlichkeiten zur späteren tatsächlichen Situation im Menschen besitzen.

In der Urologie hat sich unter anderem das Hausschwein als eines der geeignetsten Versuchstiere zur Evaluierung und zum Training von neuen Operationstechniken erwiesen, insbesondere im laparoskopischen Bereich. Unter anderem wurden Techniken zum Anbringen von Pyeloplastiken [95, 96], Nephrektomien [97, 98], Nierentransplantationen [99] und auch radikale Prostatektomien [100] am Schweinemodell etabliert.

Da die Harnblase des Hausschweins und die humane Harnblase sich in anatomischer Hinsicht stark ähneln (siehe 1.2.2.), sollte die Schweineblase gut

als anatomisches Modell zur Evaluierung und zum Training von neuen Operationstechniken an der humanen Harnblase eigen.

1.2.2. Anatomische und physiologische Grundlagen

1.2.2.1. humane Blase

Makroskopische Anatomie

Die Harnblase ist ein muskuläres Harnorgan. Sie dient als Reservoir für den in den Nieren kontinuierlich produzierten Harn. Sie liegt im subperitonealen Bindegewebe des kleinen Beckens. Ventral wird sie von der Symphyse begrenzt, caudal steht sie in Verbindung zu einem Teil des Musculus levator ani. Cranial ist die Harnblase von Peritoneum überzogen. Beim Mann liegt caudal des Fundus vesicae die Prostata, an der Rückwand liegen die Glandula vesiculosa und die Ampulle des Ductus deferens an. Ein kleiner Teil der Blasen hinterwand des Mannes tritt auch nahe an die Rektumvorderwand. Bei der Frau liegt der Uterus cranial und dorsal auf der Blase auf. [101]

Die Blase besitzt eine Birnenform und kann in vier Abschnitte unterteilt werden. Der Apex vesicae ist die Blasenspitze. Er befindet sich ventro-cranial und geht als Ligamentum umbilicale medianum kranial in den obliterierten Urachus über. Der Corpus vesicae ist der größte Abschnitt der Blase, er ist der Blasenkörper. Der Blasen Hals wird als Cervix vesicae bezeichnet. Er geht in die Urethra über. Der Blasengrund oder Fundus vesicae ist der untere, hintere Grund der Harnblase. Hier befindet sich das Trigonum vesicae. Es umfasst das Gebiet zwischen den beiden Mündungen der Ureteren (Ostia ureterum) und der inneren Mündung der Harnröhre (Ostium urethrae internum). Optisch imponiert dieses Gebiet weißlich, da die Schleimhaut der Harnblase hier unverschieblich mit der Blasenmuskulatur verwachsen ist. Eine die Uretermündungen verbindende Schleimhautfalte, die Plica interureterica, begrenzt das Trigonum vesicae. An der Urethramündung liegt ein kleiner Wulst (Uvula vesicae) welcher durch ein Venengeflecht gebildet wird. [101]

Histologie

Die Dicke der Harnblasenwand ist abhängig von Ihrem Füllungszustand, sie beträgt in der Regel unter 3 mm. Die Blasenwand ist in drei Schichten aufgebaut. Die Schleimhaut (Tunica Mucosa) der Harnblase ist mit Urothel bekleidet und dank der Tela submucosa unterhalb der Mucosa, die Bindegewebe und einen Kapilarplexus enthält, gegenüber der Tunica Muscularis gut verschieblich. Sie wirft deutliche Falten auf, die bei Füllung der Harnblase verstreichen. Auch die Höhe des Urothels nimmt bei Füllung ab. Am Trigonum vesicae ist die Mucosa unverschieblich mit der darunterliegenden Muskulatur verwachsen, die Tela submucosa fehlt hier. Die Muskelwand der Blase (Tunica muscularis) besteht aus dreischichtig angeordneten glattemuskulären Muskelfasern. Diese Schichten sind durch Muskelfaser verbunden und bilden in ihrer Gesamtheit den Musculus detrusor vesicae. Die äußerste Schicht der Harnblase bilden die Tunica serosa und die Tunica adventitia. Die Tunica serosa bezeichnet das Peritoneum parietale. Es legt sich oben und hinten auf die Blase und ermöglicht deren Beweglichkeit gegenüber anderen Organen. Die Tunica adventitia bedeckt die restlichen Abschnitte der Blase und bettet sie in ihre Umgebung ein. In der Blasenwand sind außerdem vegetative Nerven- und Gliazellen enthalten, die über afferente Fasern Informationen über den Dehnungszustand der Wand übermitteln. [101, 102]

Physiologie

Die Harnblase dient der Speicherung und der Entleerung des in den Nieren produzierten Harns. Während der Füllungsphase füllt sich die Harnblase mit ca. 50 ml Urin pro Stunde. Dank der plastischen Eigenschaften der Blasenmuskulatur und Schleimhaut steigt der Blaseninnendruck dabei zunächst kaum an. Ab einer Füllmenge von etwa 150-250 ml tritt durch den sich erhöhenden Innendruck, der erste Harndrang auf. Erreicht das Blasenvolumen ca. 350-500ml, beginnt normalerweise die Entleerungsphase. Für die Kontinenz während der Füllungsphase sorgen der Musculus sphincter urethrae internus, die Uvula vesicar und der Musculus sphincter urethrae externus, der quergestreifte Muskulatur von Musculus transversus Profundus enthält und vom Nervus pudendus willkürlich innerviert wird. [101, 103]

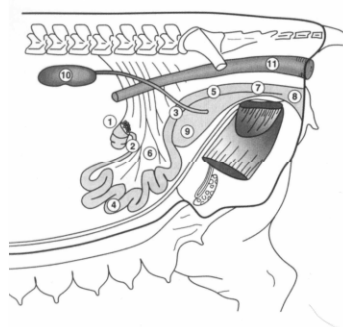
Die Miktion wird über den Miktionsreflex im Stammhirn gesteuert. Dieser Reflex bewirkt über parasymphatische Fasern die Kontraktion des Musculus detrusor vesicae. Gleichzeitig hemmt er die Aktivität der sakralen Nervenfasern zum Musculus sphincter urethrae externus, wodurch der äußere Schließmuskel erschlafft. Der Musculus sphincter urethrae internus erschlafft sympathisch gesteuert. Es kommt zu Miktion. [101, 103] Während der Miktion erzeugt der Detrusor kurzzeitig einen Druck von bis zu 40 cmH₂O bei der Frau und 50 cmH₂O beim Mann [104].

1.2.2.2. Schweineblase

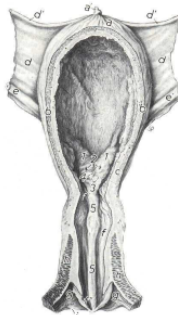
Makroskopische Anatomie

Lage, Form und Aufbau der Schweineblase ähneln sehr der humanen Blase. Im leeren bis mäßig gefüllten Zustand ist sie eiförmig und liegt größtenteils in der Beckenhöhle. Bei Füllung lagert sie sich der ventralen Bauchwand auf und ragt in die Bauchhöhle hinein. Die gefüllte Schweineblase hat eine birnenförmige Form. Die weibliche Blase ist im Gegensatz zur männlichen nicht durch das Rektum zu ertasten, da sich zwischen Blase und Rektum die eine Umschlagsfalte des Bauchfells, die Plica urogenitalis, befindet. Diese bildet die Aufhängung für Uterus, Eileiter und Ovarien (Abbildung 8). [105]

Die Blase des Schweins kann in drei Abschnitte unterteilt werden. Den Scheitel (Vertex vesicae), den Körper (Corpus vesicae) und den Hals (Cervix vesicae). Am kranial liegenden Vertex vesicae ist eine Narbe zu erkennen, die Urachusnarbe. Sie entsteht aus dem obliterierten Rest des Urachus. Am kranialen Ende des Cervix vesicae münden die beiden Ureteren an den Ostia ureterum in die Harnblase. Durch ihren schrägen Verlauf in der Submucosa der Blasenwand werfen sie zwei Schleimhautfalten auf, die Columnae Ureterica, die im weiteren Verlauf als Pilcae uretericae das Harnblasendreieck (Trigonum vesicae) begrenzen (Abbildung 9). [105]



- 1 Ovar
- 2 Eileiter
- 3 Corpus uteri
- 4 Cornua uteri
- 5 Cervix uteri
- 6 Ligamentum latum uteri
- 7 Vagina
- 8 Vulva
- 9 Harnblase
- 10 Niere
- 11 Rektum



- a-c Vesicae urinaria
- a Vertex vesicae
- a' Urachusnabel
- b Corpus vesicae
- c Cervix vesicae
- d Ligamenta vesicae lateralia
- d' Ligamenta teretia
- e,e' rechter bzw. linker Ureter
- f Urethra
- f' Ostium urethrae ext.
- g Diverticulum suburethrale
- h Musculus urethralis
- i Schleimhautfalte zwischen Vestibulum vaginae und Vagina

- 1 Columnae uretericae; 2 Ostia ureterum;
- 3 Plica uretericae; 4 Trigonum vesicae;
- 5 Crista urethralis

Abbildung 8: Topographie des porcinen Beckens

Abbildung 9: Anatomie der Schweineblase

Histologie

Auch der mikroskopische Aufbau der Schweineharnblase ähnelt dem der humanen Blase. Die Wand der Harnblase besteht aus vier Schichten. Die Tunica mucosae ist die innerste Schicht, sie kann in Epithelium transitionale, Lamina propria und Lamina muscularis mucosae unterteilt werden. Das Epithelium transitionale ist ein Übergangsepithel. Im nicht gefüllten Zustand der Blasen besitzt es 10-14 Zellschichten, füllt sich die Blase, dehnt sich das Epithel mit aus, sodass es bei gefüllter Blase noch 2-3 Schichten aufweist. Unter dem Epithelium transitionale folgt die Lamina propria. Sie enthält Bindegewebe und ein dichtes Kapilarnetz. Sie bildet zusammen mit der Tunica submucosa Falten im Blasenlumen, die bei zunehmender Füllung der Blase verstreichen. Die Tunica muscularis besteht aus einer longitudinalen, einer mittleren und einer zirkulären Muskelschicht. Sie enthält glatte Muskelfasern, welche mitverantwortlich für die Miktion sind. Zwischen den verschiedenen Muskelschichten liegen Ganglien, die für die Innervation der Harnblase verantwortlich sind. Die Tunica serosa des Bauchfells stellt die äußerste Schicht der Blase da. Anders als beim Menschen ist beim Schwein die gesamte Blase von ihr bedeckt. [105, 106]

Tabelle 2: Vergleich Humane- Schweineblase

	Humane Blase	Schweineblase
Topographie	<ul style="list-style-type: none"> • Lage subperitoneal im Becken 	<ul style="list-style-type: none"> • Lage teils subperitoneal im Becken
Anatomie	<ul style="list-style-type: none"> • Birnenförmig • 4 Abschnitte <ul style="list-style-type: none"> ○ Apex vesicae ○ Cervix vesicae ○ Corpus vesicae ○ Fundes vesicae • Urethren enden cranial im Cervix vesicae 	<ul style="list-style-type: none"> • Birnenförmig • 3 Abschnitte <ul style="list-style-type: none"> ○ Vertex vesicae ○ Corpus vesicae ○ Cerfix vesicae • Urethren enden cranial im Fundus vesicae
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> • 3 histologische Abschnitte • Mehrschichtiges Urothel • Tela submucosa bildet Gewebefalten • 3 Muskelschichten • Sowohl Tunica serosa als auch Tunica adventitia 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 histologische Abschnitte • Mehrschichtiges Urothel • Lamina Propria und Tunica submucosa bilden Gewebefalten • 3 Muskelschichten • Gesamte Blase von Tunica serosa bedeckt
Physiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Füllungsmege: 350-500ml • Urothel Schichtung nimmt mit Füllung ab da sie sich ausdehnt • Schleimhautfalten verstreichen bei Füllung 	<ul style="list-style-type: none"> • Urothel Schichtung nimmt mit Füllung ab da sie sich ausdehnt • Schleimhautfalten verstreichen bei Füllung

1.3. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit soll die Etablierung eines Modells zur endoluminale partiellen Zystektomie sein. Es soll sich erstmals um ein Hybridmodell mit biologischer und mechanischer Komponente, bestehend aus biologischer Schweineharnblase und mechanischen humanen Beckenmodell handeln. Dies ermöglicht zum einen eine exaktere und einfachere Erfassung von Messparametern als bei bisherigen rein biologischen Tiermodellen, zum anderen aber auch die genauere Simulation von anatomischen Verhältnisse und physiologischen Veränderungen, als es bei rein mechanischen Modellen der Fall ist.

Durch dieses Hybridmodell sollen Simulationen wie die transurethralen Bergung von Objekten aus der Harnblase sowie die Untersuchung von physiologischen Parametern der Blase im humanen Körper vor und nach partieller Zystektomie ermöglicht werden. Es soll außerdem die Evaluierung verschiedener Schnitttechniken und deren histologische Aufarbeitung beinhalten. Während der Simulationen werden Daten über die benötigte Zugkraft bei der Bergung, den Durchmesser der Harnblasenwand, intravesikalen Druck und Volumen, Leckage und Gewebeschädigung erhoben.

Durch die Auswertungen der Daten können dann Aussagen über die Realisierbarkeit einer endoluminalen Blasenteilresektion im Sinne der besten Bergungs-, Naht- und Schnittmethoden getroffen werden. Sie ermöglichen auch die Beantwortung von offenen, klinisch relevanten Fragen über die Verringerung von Blasenkapazität und Elastizität nach Teilresektion und das damit verbundene Auftreten von z.B. kleinkapazitären Blasen und häufigem Miktionsdrang.

Dieses Modell soll zur Unterstützung der Verfahrensentwicklung und zur Operationsplanung dienen, z.B. der Auswahl der Instrumente und des Verschlusssystems bei einer endoluminalen partiellen Zystektomie. Auch soll es als Grundlage für Trainingssimulation von Operationstechniken an der humanen Blase eingesetzt werden können.

2. Material und Methode

2.1. Etablierung des Hybridmodells

2.1.1. Biologische Komponente

Zur Durchführung der Versuchsreihe werden ca. 200 männliche und weibliche Schweineblasen verwendet. Bezogen werden die Blasen vom städtischen Schlachthof Balingen. Die Schweine sind zum Zeitpunkt der Schlachtung 305 Tage alt.

Die herauspräparierten Schweineblasen werden in Eiswasser gekühlt gelagert und eine Stunde nach Schlachtung in das Forschungslabor der Urologie der Universitätsklinik Tübingen transportiert. Die Kühlkette wird hierbei nicht unterbrochen.

Im Labor erfolgt dann die Präparation der Harnblasen in Vorbereitung auf die durchzuführenden Versuche. Restdarm, Nieren und anderes überflüssige Gewebe werden entfernt, sodass für die Versuche die reine Schweineblase mit Urethra und Teil der Ureteren verwendet werden kann. Blasen mit Wanddefekten oder zur kurzen Urethra oder Ureteren werden verworfen. Die präparierten Blasen werden dann bis zur Versuchsdurchführung wieder in Eiswasser gekühlt.

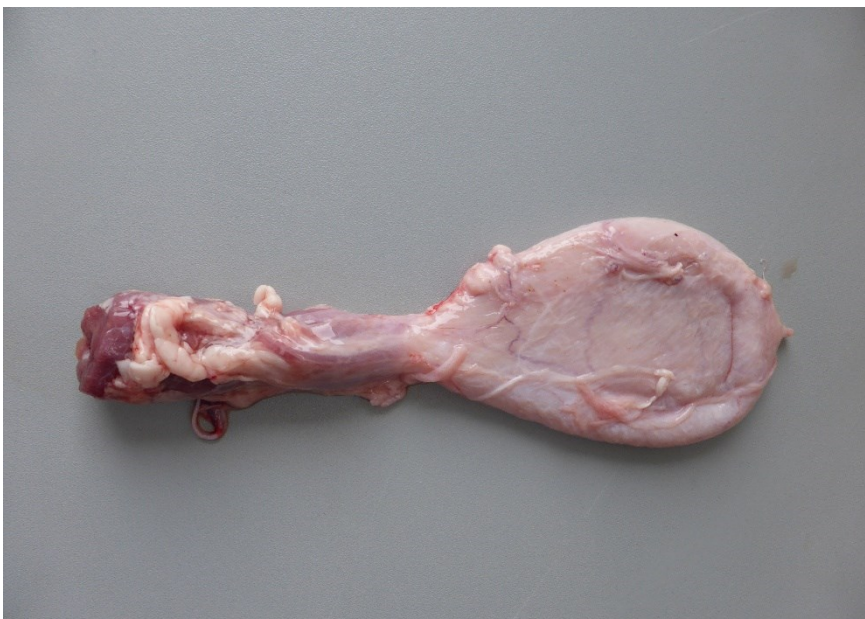


Abbildung 10: Präparierte Schweineblase

2.1.2. Künstliche Komponente

Zur Simulation des humanen Beckens wird das Beckenmodell „ETXY-URO Adam Simulator For Endourology“ (Abbildung 11) von pro delphus verwendet. Die Organmodelle aus Silikon wurden entfernt. Außerdem wurde eine Öffnung geschaffen, um einen Ultraschallkopf unter den Blasen zu fixieren (Abbildung 21).

Zur Ableitung und Messung der Leckage wird das Beckenmodell mit einem Kunststoffschlauch erweitert, welcher die Flüssigkeit in einen Messbecher leitet (Abbildung 13). Dieser Messbecher befindet sich auf einer Waage, welche ein Teil des Urodynamik-Messgerätes ist und die Leckage misst (Abbildung 14).

Die zuvor präparierten Schweineharnblasen können dann im Silikon des Beckenmodells platziert und das Beckenmodell geschlossen werden. Durch die Öffnung im vorderen Teil des Silikons ist ein direkter Zugang zur Urethra möglich, um Instrumente wie zum Beispiel ein Zystoskop in die Schweineblase einzubringen (Abbildung 20).



Abbildung 11: Original ETXY-URO Adam Simulator von pro delphus



Abbildung 12: modifiziertes Beckenmodell



Abbildung 13: Abflussschlauch für Leckage



Abbildung 14: Messbecher auf Wage zur Leckagebestimmung

2.2. Simulation der Teilresektion

2.2.1. Teilresektionsversuch

Der Versuch der Teilresektion soll die physiologische Beschaffenheit der Harnblase im humanen Becken vor und nach Teilresektion simulieren und durch die ermittelten Messdaten eine Evaluierung der endoluminalen Blasenteilresektion ermöglichen. Dazu werden in einem Modell des humanen Beckens Größen wie Blaseninnendruck, Wandstärke, Füllvolumen und Leckage vor Teilresektion und nach Teilresektionen von 5cm^2 und 10cm^2 ermittelt. Diese Resektionsflächen, da ein Blasentumor mit einem Durchmesser von 3cm , also einer Oberfläche von 7cm^2 der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) als cut-off Wert dient, um zwischen Tumoren mit niedrigen und höheren Risiko zu unterscheiden [86]. Als Harnblase werden Schweineharnblasen verwendet.

Versuchsaufbau

Die Teilresektion der Schweineblasen setzt sich aus drei verschiedenen Versuchsaufbauten zusammen, der Teilresektion, der urodynamischen Messung

und der sonografischen Bestimmung der Wanddicke. Die Versuche wurden an insgesamt 45 Schweineharnblasen durchgeführt.

Der Versuchsaufbau der Teilresektion besteht aus:

1.	Operationstisch
2.	Zwei-Euro-Stück als Schnittschablone (Fläche 5cm ²)
3.	Chirurgische Scheren
4.	Ligaturen (2-0, Vicryl)
5.	Chirurgische Pinzetten
	Overholtklemme
6.	Nadel und Faden (2-0 SH plus, Vicryl)
	Nadelhalter

Zur Durchführung der Druck-, Volumen- und Leckagemessungen werden folgende Komponenten benötigt:

1.	Urodynamik-Messgerät („Aquarius TT“)
	Software von LABORIE
	10% NaCl-Lösungen zur Befüllung der Blasen
	Messkatheter (T-DOC Air-charged Katheter von LABORIE)
2.	Modifiziertes Beckenmodell („ETXY-URO Adam Simulator For Endourology“ von pro delphus)



Abbildung 15: Urodynamikmessgerät („Aquarius TT“)



Abbildung 16: Messkatheter (T-DOC Air-charged Katheter von LABORIE)

Zur Bestimmung des Wanddurchmessers der Blase wird benötigt:

1.	Sonografiegerät („SONOLINE Prima“ von Siemens) zur Darstellung des Wanddurchmessers
	Schallkopf zur transrektalen Sonografie
2.	digitalen Messschieber (fixPoint) zum Ausmessen der Wanddicke

Zur sonografische Bestimmung der Wanddicke wird der Schallkopf durch einen im Silikonlager des Beckenmodells erzeugten Gang unter der Harnblase positioniert (Abbildung 21).



Abbildung 17: SONOLINE prima von Siemens



Abbildung 18: Ultraschallkopf zur transrektalen Sonographie



Abbildung 19: Digitaler Messschieber

Versuchsdurchführung

Vor der ersten urodynamischen Messung werden beide Ureteren mit jeweils zwei Ligaturen, die mit drei chirurgischen Knoten fixiert werden, verschlossen. Dies verhindert einen etwaigen Flüssigkeitsaustritt während der Messungen. Es folgt die einmalige Befüllung der Blasen mit Wasser mit einer Füllungsgeschwindigkeit von 125ml/min bis zu einem Druck von 40cmH₂O. Das Wasser hat hierbei Raumtemperatur. Dadurch ist gewährleistet, dass alle Harnblasen dieselbe Vordehnung und Gewebetemperatur haben. Im Anschluss an diese Prozedur werde an der Urethra drei Ligaturen angebracht (Abbildung 22). Diese fixieren zum einem später den Messkatheter, zum anderen verhinderten sie das

Austreten von Flüssigkeit aus der Urethra während der urodynamischen Messung.

Die Schweineblase wird in das Beckenmodell eingebettet. Hierbei ist darauf zu achten, dass der Blasenboden auf dem Sonografiekopf aufliegt und das Blasendach nach oben gerichtet ist, damit die Messung der Wandstärke immer im selben Abschnitt der Schweineblase stattfindet. Zur besseren Bildgebung wird der Sonografiekopf zuvor mit Sonografiegel bedeckt. Das endständige Teil der Urethra hat durch eine Öffnung im Silikon Kontakt nach außen (Abbildung 20). Der Messkatheter wird durch die Urethra in die Harnblase eingeführt und das Beckenmodell geschlossen um den abgeschlossenen Beckenraum des Menschen zu simulieren (Abbildung 21). Das Silikon im Beckenmodell ist nachgiebig und simuliert so das Bindegewebe im humanen Becken.

Vor Messbeginn wird in der Software zur Urodynamischen Messung eine Nullkalibrierung durchgeführt. Diese erfolgt gegen den im Labor vorherrschenden Luftdruck. Nach der Nullkalibrierung kann die Messreihe begonnen werden.

Zu Beginn der Messung wird ein sonografisches Bild der Blasenwand aufgenommen und gesichert, um die Wanddicke bei einem Druck von $0\text{cmH}_2\text{O}$ zu bestimmen. Die Pumpe, die die Harnblase mit Flüssigkeit füllt wird auf eine Pumpleistung von $125\text{ml}/\text{min}$ eingestellt und die urodynamische Messung gestartet. Die urodynamische Messung beinhaltet den intravesikalen Druck, das intravesikale Volumen und die Leckage. Die Blase füllte sich gleichmäßig mit Flüssigkeit. Bei einem Blaseninnendruck von 10, 20, 30 und $40\text{cmH}_2\text{O}$ wird erneut eine sonografische Messung der Harnblasenwanddicke durchgeführt. Beträgt der Blaseninnendruck $40\text{cmH}_2\text{O}$, wird die Datenaufzeichnung beendet und die Blase aus dem Beckenmodell entfernt. $40\text{cmH}_2\text{O}$ entspricht dem maximalen intravesikalen Druck, der während der Miktion vom Detrusormuskel erzeugt werden kann (siehe 1.2.2.1.).

Mit dem Skalpell wird eine kleine Inzision am Blasendach durchgeführt, um die Blase zu entleeren. Bei der Entleerung wird kein Druck auf die Blase ausgeübt, um eine übermäßige Dehnung der Blasenwand und dadurch verursachte Messfehler zu vermeiden. Es folgte die Teilresektion.

Als Markierung für den zu resezierenden Bereich dient eine 5,2cm² große Schablone in Form einer Zwei-Euro-Münze. Reseziert wird ein Teil der Blasenvorderwand, da hier am häufigsten Blasentumore detektiert werden. Mit Hilfe von Skalpell und chirurgischer Schere wird das markierte Gewebe entfernt. Hierbei wird auch die zur Entleerung der Blase durchgeführte Inzision reseziert (Abbildung 22).

Die Defektschließung geschieht mit einer einfachen fortlaufenden Naht. Die einzelnen Einstichpunkte sind ca. 5mm voneinander entfernt. Der verwendete Faden ist ein 2-0 Vicryl Faden (Abbildung 23). Andere Verschlusstechniken wie das Setzen von Klammern oder andere Nahtmethoden wie Einzelknopfnähte erwiesen sich in Vorversuchen als nicht suffizient, die auftretenden Leckagen machen eine qualitativ verwertbare Druckmessung unmöglich.

Im Anschluss wird wie oben beschrieben die urodynamische Messung und die Messung der Wanddicke durchgeführt. Hinzu kommt nach Resektion die Bestimmung etwaiger Leckagen. Diese werden über einen Kunststoffschlauch in einen Messbecher geleitet und dort von der Software erkannt (Abbildung 13,14). Nach erfolgter Messung wird die im Beckenmodell befindliche Blase (Abbildung 24) erneut durch eine Inzision entleert und zur zweiten Resektion vorbereitet (s.o.). Die zweite Resektion geschieht analog der Ersten (s.o.). Der zu resezierende Bereich befindet sich lateral der Ersten am Blasendach (Abbildung 25). Die Harnblase wird wie oben beschrieben erneut verschlossen und eine urodynamische Messung sowie die Bestimmung der Wanddicke durchgeführt (s.o.). Im Anschluss an die Versuche wird die Schweineharnblase (Abbildung 26) entsorgt.

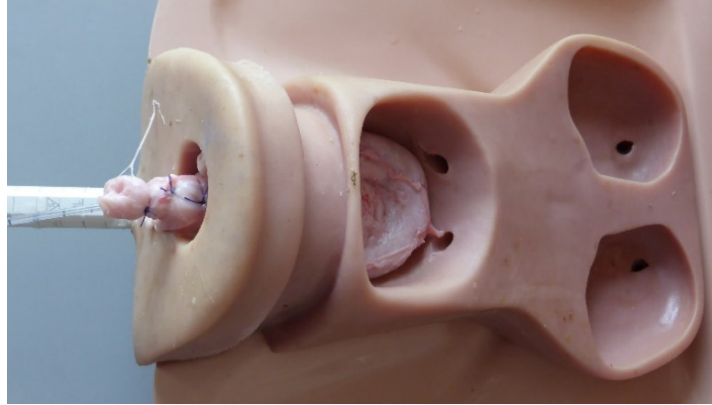


Abbildung 20: Intakte Blase im Beckenmodell

Abbildung 21: Blase im Modell während Druckmessung

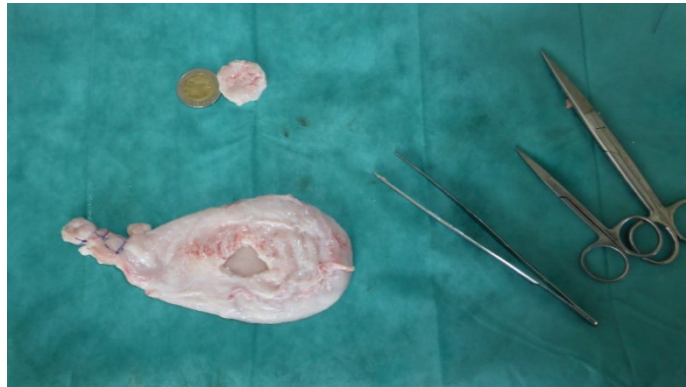


Abbildung 22: Blase nach erster Resektion, unverschlossen





Abbildung 23: Blase nach erster Resektion, verschlossen

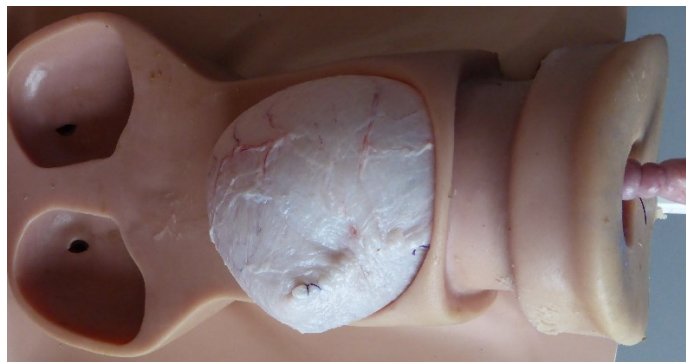


Abbildung 24: Blase nach erster Resektion im Beckenmodell



Abbildung 25: Blase nach zweiter Resektion

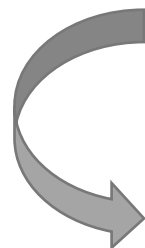




Abbildung 26: Blase nach zweiter Resektion im Beckenmodell

Auswertung der Messdaten

Die Daten der urodynamischen Versuche werden mit JMP statistisch ausgewertet. Die Erstellung der Grafikplots geschieht mit MATLAB.

Die Messung der Blasenwandstärke wird mittels digitalem Messschieber manuell durchgeführt (Abbildung 27). Nach jedem Resektionsschritt wird die Wanddicke an derselben Position innerhalb der Harnblasenwand ermittelt. Gemessen wird der Abstand zwischen den zwei helleren Banden, die sich an der äußeren Grenze des Blasenlumens abzeichnen (Abbildung 28).



Abbildung 27: Messung der Harnblasenwandstärke

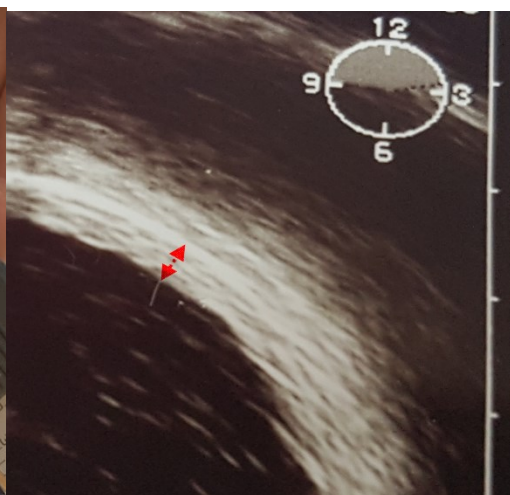


Abbildung 28: Gemessener Bereich der Wandstärke

2.2.2. Histologische Untersuchung der Schnittränder

Der Versuch zur histologischen Untersuchung der Schnittränder simuliert die Schnitttechnik bei der endoluminalen Blasenteilresektion im Beckenmodell. Als Resektionsinstrument werden die monopolare und die bipolare Resektionsschlinge verwendet. Diese sind die Standardinstrumente, die auch bei der TUR-B etabliert sind. Es handelt sich um eine Elektroresektion.

Der Versuch besteht aus zwei Komponenten. Zum einen beinhaltet er die Schnittführung mit mono- und bipolaren Elektoresektoskop, zum anderen die histologische Auswertung der Schnitte, die das Ausmaß der thermisch bedingten Koagulationsnekrose evaluiert. So können Aussagen über die verschiedenen Resektionsverfahren und deren Auswirkungen auf das Harnblasengewebe während der Teilresektion getroffen werden.

Mono- und bipolare Schnitttechnik

Es werden 49 Schweineblasen zur Versuchsdurchführung verwendet. In jeder Schweineblase wird jeweils ein Schnitt mit einer mono- (Abbildung 29) und einer bipolaren (Abbildung 30) Schlinge durchgeführt.

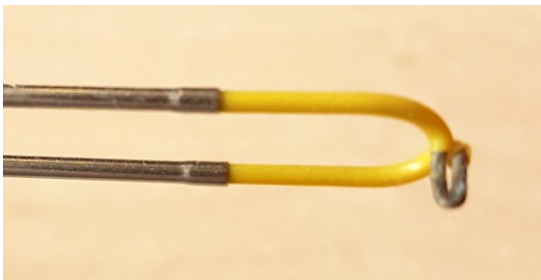


Abbildung 29: Monopolare Resektionsschlinge

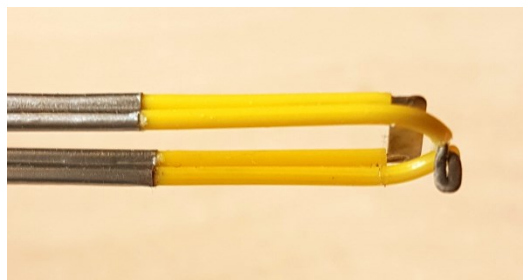


Abbildung 30: Bipolare Resektionsschlinge

Die folgenden Materialien werden benötigt:

1.	modifiziertes Beckenmodell (Abbildung 12)
2.	Schweineharnblase
3.	Resektoskop (Karl Storz)
4.	monopolare Resektionsschlinge (Karl Storz Modell: 27050 L)

5.	bipolare Resektionsschlinge (Karl Storz Modell: 27040 BL)
6.	Objektiv (30°)
7.	Lichtquelle
8.	Stromquelle
9.	Neutralelektrode
10.	Spüllösung

Zur Vorbereitung der Schnitte wird die Schweineblase in das Beckenmodell eingesetzt (Abbildung 31) und das Modell geschlossen. Damit eine monopolare Resektion möglich ist, wird unter der Schweineblase die Neutralelektrode positioniert. Dann wird die Optik in das Resektoskop eingeführt und die Spülflüssigkeit integrierend. Die monopolare Schlinge wird in den Arbeitskanal eingesetzt und an die Stromquelle angeschlossen. Das Zystoskop wird über die Urethra in die Blase eingeführt und die Blase mit Spüllösung gefüllt (Abbildung 32)

Bei der monopolaren Resektion fließt der über die Resektionsschlinge zugeführte Strom durch das Gewebe zur Neutralelektrode. (Abbildung 33)

Bei der bipolaren Resektion befindet sich die Neutralelektrode an der Spitze des Resezierinstruments. Der technische Ablauf gleicht ansonsten dem der monopolaren Resektion. (Abbildung 34)

Monopolare und bipolare Schnitfführung sind parallel am Blasendach auf einer Länge von ca. 4cm und in einer Tiefe von ca. 5mm. Damit die Resektionstiefe möglichst wenig variiert, werden die Resektionsschlingen mit derselben Geschwindigkeit geführt. Zur späteren Differenzierung der beiden Schnitte, wird die bipolare Schnitfführung durch einen kleinen zusätzlichen Schnitt am proximalen Ende markiert (Abbildung 35).

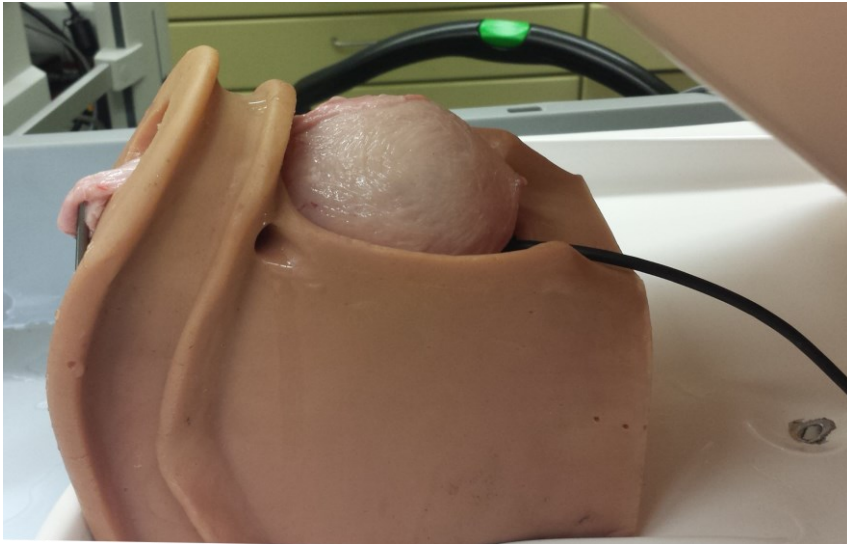


Abbildung 31: Schweineharnblase im Beckenmodell mit Neutralelektrode

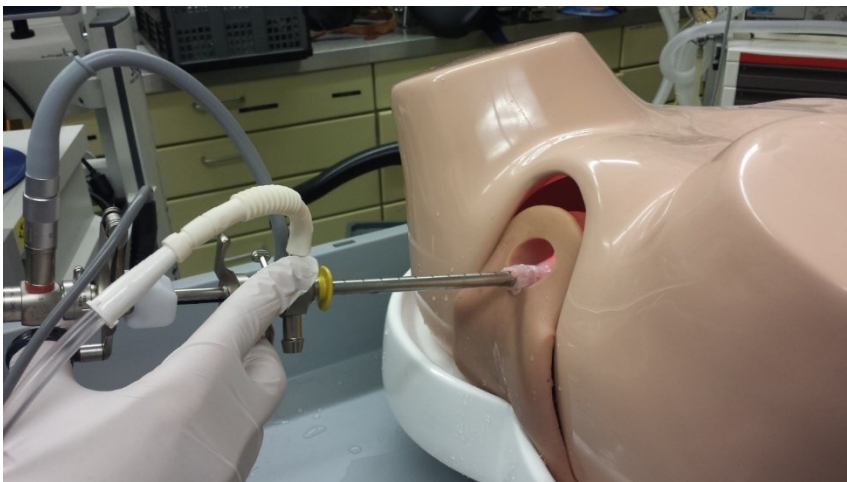


Abbildung 32: Äußerer Versuchsaufbau für mono- und bipolare Schnitte

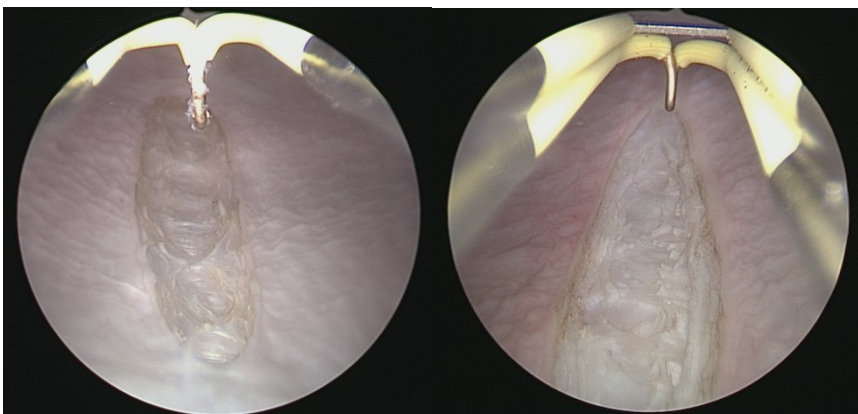


Abbildung 33: Monopolarer Schnitt Abbildung 34: Bipolarer Schnitt

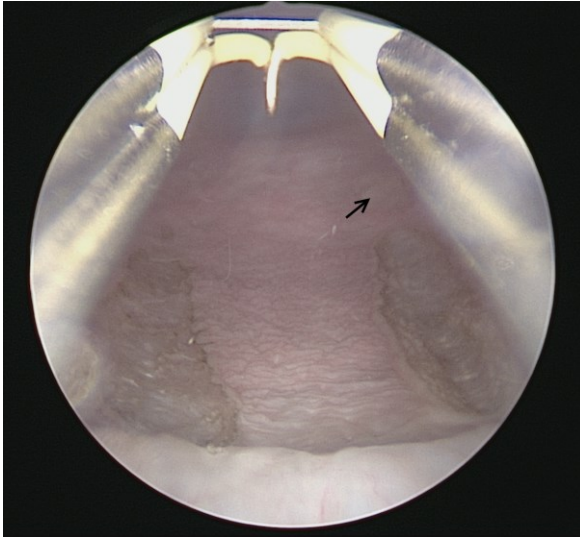


Abbildung 35: Schweinblase nach mono- und bipolarem Schnitt, mit Markierung

histologische Fixierung



Abbildung 36: Einlegen der Gewebeporben in Formaldehyd



Abbildung 37: Anfertigen der Querschnitte



Abbildung 38: Fixierung der Querschnitte in Paraffin



Abbildung 39: Erstellen der Dünnschnitte mittels Mikrotom



Abbildung 40: Versuchsaufbau der Hämatoxylin-Eosin-Färbung Abbildung 41: Gefärbte Präparate

Für die histologischen Färbungen und Untersuchungen müssen die Schnitte fixiert und in Paraffin eingebettet werden.

Nach dem Erstellen der Schnitte werden diese mit mittels einer chirurgischen Schere und eines Skalpells aus der Harnblase heraus präpariert. Die so erstellten Präparate werden dann einen Tag zur Fixierung in Formaldehyd eingelegt (Abbildung 36). Der Formaldehyd verursacht eine Denaturierung der Proteine im Gewebe. Dadurch wird die Struktur des Gewebes stabilisiert und die enzymatische Aktivität ausgeschaltet.

Von den in dem fixierten Präparat enthaltenen Schnitten werden Querschnittspräparate angefertigt (Abbildung 37), die dann in Paraffin eingebettet werden.

Zur Einbettung in Paraffin werden die Querschnitte zunächst in Alkoholbädern mit aufsteigender Konzentration entwässert. Dann werden sie mit dem Intermedium Xylol durchmischt. Xylol löst sich gleichermaßen in Alkohol und Paraffin und verdrängt den Alkohol aus den Präparaten. Die Querschnitte werden dann in durch Erhitzung verflüssigtes Paraffin eingebettet. Durch Abkühlen entstehen die festen Paraffinblöcke (Abbildung 38).

Mittels Mikrotom (Abbildung 39) werden Paraffindünnschnitte aus dem Paraffinblöcken herausgeschnitten und auf einem Glasobjektträger aufgezogen (Abbildung 39).

histologische Färbungen

Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Zur Hämatoxylin-Eosin-Färbung benötigt man folgende Materialien:

1.	Xylol (Normapur)
2.	Ethanol 99,9%
3.	Ethanol 96%
4.	Ethanol 70%
5.	Hämatoxylinlösung;
6.	Eosinlösung;
7.	Eukitt

Durchgeführt wird die Färbung nach dem nachfolgenden Schema. Die Paraffindünnschnitte werden nach dem Aufziehen im Wasserbad über Nacht bei 58°C getrocknet. Dann werden die noch warmen Schnitte in einer absteigenden Alkoholreihe bewässert (Abbildung 40), um das Paraffin auszuwaschen:

- 10 min Xylol
- 10 min Xylol
- 10 min Xylol
- 5 min 100 % Ethanol
- 5 min 100 % Ethanol
- 5 min 96 % Ethanol
- 5 min 96 % Ethanol
- 5 min 70 % Ethanol

Nach dem Auswaschen des Paraffins wird die HE-Färbung durchgeführt:

- 2 min Hämatoxylin
- 15 min fließendes Leitungswasser, zum Bläuen des Hämatoxylins (Leitungswasser hat einen alkalischen pH-Wert, destilliertes Wasser bläut nicht)
- 10 sec bis 2 min Eosinlösung
- kurz 96 % Ethanol
- kurz 96 % Ethanol
- 3 min 100 % Ethanol
- 5 min 100 % Ethanol
- 3 x 5 min Xylol
- eindecken der gefärbten Präparate mit Eukit

Das Färbeergebnis stellt sich wie folgt dar:

Zellkerne imponieren hell- bis kräftig blau. Protoplasma, Bindegewebe, Muskulatur sind rosa bis rot gefärbt, Erythrozyten orange (Abbildung 41).

Masson-Trichrom-Färbung

Für die Masson-Trichrom-Färbung werden folgende Materialien benötigt:

1.	Eisenhämatoxylin Weigert A
2.	Eisenhämatoxylin Weigert B
3.	Biebrich Scharlachrot
4.	Säurefuchsin
5.	Eisessig (100% Essigsäure)
6.	Salzsäure 25%
7.	Methylblau
8.	Wolframatophosphorsäure
9.	Molybdato-phosphorsäure
10.	Isopropylalkohol
11.	Xylol

Die Färbung läuft nach folgendem Schema ab:

Die Paraffinpräparate, die sich über Nacht in einem Wasserbad befanden, werden 15 Minuten bei 58°C getrocknet. Dann erfolgt das Auswaschen des Paraffins durch Eintauchen in die nachfolgenden Lösungen.

- Xylol 3:00 min
- Xylol 3:00 min
- Alkohol 100% 1:00 min
- Alkohol 96% 1:00 min
- Alkohol 70% 1:00 min

Ist das Paraffin ausgewaschen, werden die Zellkerne in einer Eisenhämatoxylinlösung angefärbt.

- Weigert-Lösung 10:00 min
- Leitungswasser 0:15 min
- HCl-Alkohol 0:15 min
- Leitungswasser 10:00 min

Es folgt die zytoplasmatische Färbung mit Biebrich-Scharlachrot.

- Biebrich Scharlachrot 10:00 min
- aqua dest. 0:15 min

Um eine genauere Differenzierung der Färbungen zu ermöglichen werden die Objekte in Wolframatophosphorsäure gebadet.

- Wolframatophosphorsäure 10:00 min

Die Proteinfasern werden mit Methylenblau gefärbt.

- Methylenblau 2:00 min
- aqua dest. 0:15 min
- Essigsäure 1% 1:00 min

Zuletzt werden die Objekte entwässert.

- Alkohol 96% 0:30 min

- Alkohol 100% 2:00 min
- Xylol 2:00 min

Die gefärbten Objekte werden mit Eukit eingedeckt.

Das Färbeergebnis stellt sich wie folgt dar:

Zellkerne imponieren blauschwarz, das Zytoplasma erscheint rötlich und Bindegewebe bläulich.

Auswertung der Histologie

Bei den Präparaten der Hämatoxylin-Eosin-Färbung reicht der Kontrast zwischen zerstörten und intakten Gewebe nicht aus um eine Aussage über die Größe des Nekroserands machen zu können. Aus diesem Grund erfolgt die histologische Auswertung mittels Masson-Trichrom-Färbung.

Die Histologie wird mittels Lichtmikroskop bei 12,5-facher Vergrößerung ausgewertet und vermessen. Bei dieser Vergrößerung sind die durch den bi- und monopolen Schnitt verursachten, thermisch bedingten Koagulationsnekrosen in Gänze zu erkennen. Verwendet werden die Präparate der Masson-Trichrom-Färbung. Vor Messbeginn wird die Kalibrierung Maßwerkzeuges vorgenommen, damit dessen Maßstäbe mit denen des Lichtmikroskops übereinstimmen. Zum Eichen wird ein Millimeterpapier verwendet.

Gemessen wird die Entfernung vom Rand der Nekrose, welcher keinen Kontakt zum Gewebe hat, zur Nekrosegrenze innerhalb des Gewebes. Die gemessene Strecke verläuft hierbei im ca. 90°-Winkel zu den Nekroserändern (Abbildung 42).

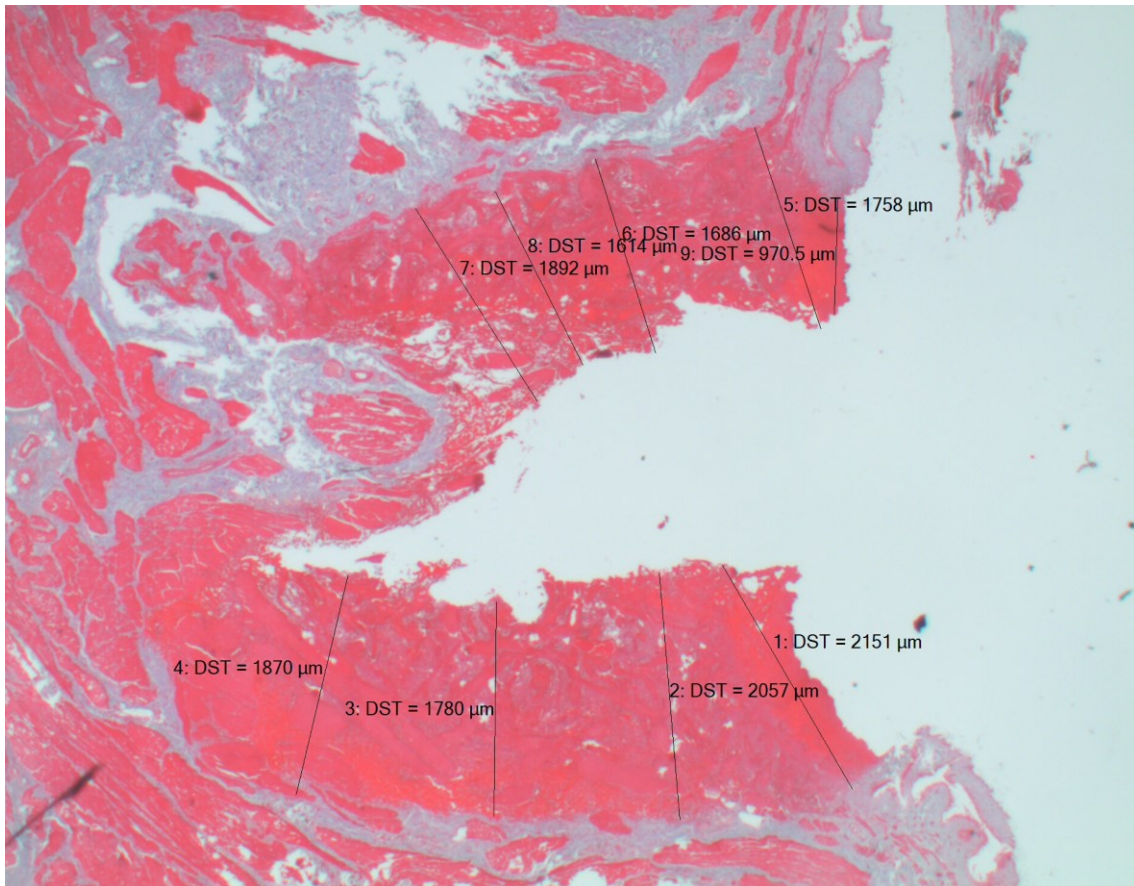


Abbildung 42: Lichtmikroskopisches Bild der Masson-Trichom-Färbung mit Messung des Nekroseausmaßes

Das zerstörte Bindegewebe stellt sich im histologischen Bild rötlich dar und ist von dem intakten bläulichen Bindegewebe zu unterscheiden (Abbildung 42). Der Bereich, in dem es zur thermisch bedingten Koagulationsnekrose gekommen ist, entspricht dem Bereich, in dem zerstörtes Bindegewebe zu finden ist. Er ist als rote Bande um den Einschnitt zu erkennen (Abbildung 42).

Je nach Qualität des einzelnen Präparates wird der Durchmesser des Nekroserands an bis zu zehn Stellen im Präparat bestimmt. Gemessen wird die seitliche Ausdehnung der Nekrose. Diese ist im Gegensatz zur Tiefenausdehnung von größerer Relevanz, da bei der endoluminalen Blasenteilresektion die komplette Blasenwand durchtrennt werden muss.

2.3. Simulation der Bergung

Durch den Traktionsversucht soll evaluiert werden, welcher Kraftaufwand benötigt wird, um ein Objekt mit einem spezifischen Durchmesser durch die Urethra aus der Blase zu bergen. Dadurch sollen Rückschlüsse auf den möglichen Durchmesser eines Arbeitskanals bei eine endoluminale Blasenteilresektion gezogen werden.

Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau zur Durchführung der Traktionsversuche besteht aus:

1.	Schrittmotor zur Gewährleistung einer gleichmäßigen Traktion. Verwendet wurde der Schrittmotor und die Konstruktion des Urodynamik-messgeräts Aquarius TT.
2.	Elektronisches Newtonmeter (Modell KM26z 20N von www.me-systeme.de) für den Messbereich 20 Newton zur Erfassung der Zugkraft. 20 Newton stellte sich bei den Überlegungen zum Versuchsaufbau als realistische Größe der maximalen vertretbaren Zugkraft dar.
3.	Schnittstelle zwischen Newtonmeter und Computer (Modell GCV-3USB 2mV/V von www.me-systeme.de).
4.	Software zur Datenverarbeitung.
5.	Software zur Ansteuerung des Motors.
6.	2-Wege transurethraler Foley Katheter mit einem Durchmesser von 12 Carr
7.	Einwegspritze 10ml zur Blockung
8.	NaCl-Lösung 10%
9.	Schweineharnblase mit Urethra
10.	Overhold zur Befestigung der Blase am Beckenmodell
11.	Beckenmodell (pro delphus)

Versuchsdurchführung

Verwendet werden insgesamt 51 Schweineharnblasen, 35 weibliche und 16 männliche.

Der Foley Katheter wird über die Urethra in die Schweineblase eingeführt und mit 5ml 10% NaCl-Lösung geblockt, was den Blockungsballon am distalen Katheterende auf einen Durchmesser von ca. 2cm ausdehnt (Abbildung 43). Dies entspricht einem Durchmesser von 60 Ch. Dieser Größe hat sich in Vorversuchen mit 1,5cm und 2,5cm Durchmesser etabliert.



Abbildung 43: Mit 5ml geblockter Foley Katheter

Die katheterisierte Schweineblase wird dann mit Hilfe einer Klemme am Beckenmodell befestigt (Abbildung 44). Das proximale Katheterende wird am Newtonmeter fixiert (Abbildung 45). Hierbei ist darauf zu achten, dass der Katheter nicht unter Spannung steht, da ansonsten Messungenauigkeiten auftreten.

Sind Blase und Katheter fixiert, wird im Programm zur Erfassung der Messwerte des Newtonmeters eine Nullkalibrierung durchgeführt. Dadurch werden Messfehler durch eine geringe Vorspannung, die durch das Eigengewicht von Katheter und Harnblase auftritt und bei jedem Versuchsdurchlauf variiert, minimiert. Der Recorder des Messprogramms wird gestartet, damit die Datenerfassung beginnt. Danach wird über ein Programm der Elektromotor aktiviert, der beginnt am proximalen Ende des Blasenkatheters zu ziehen, indem

er den Abstand von proximalen Katheterende und Harnblase im gleichmäßigen Tempo (5mm/s) erhöht (Abbildung 46+47).

Die Datenerfassung läuft so lange, bis der geblockte Foleykatheter die Urethra der Schweineblase vollständig passiert hat. Die Daten werden als .txt-Datei gesichert und der Elektromotor auf seine Ursprungsposition zurückgefahren. Die Harnblase wird entsorgt.

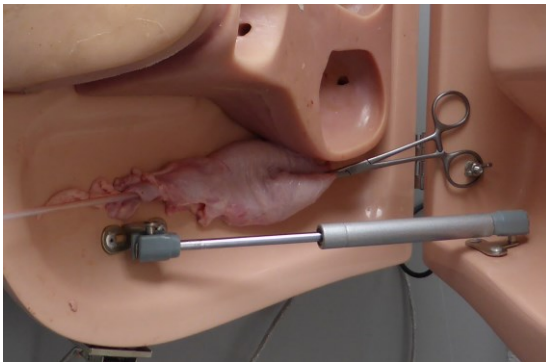


Abbildung 44: Fixierung der Schweineblase

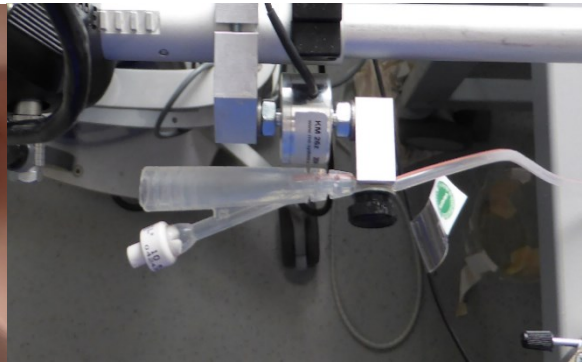


Abbildung 45: Fixierung des Katheters

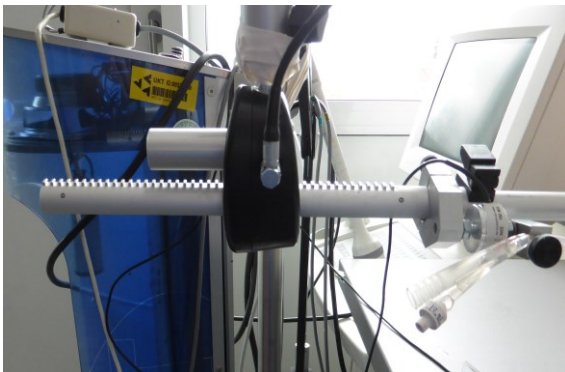


Abbildung 46: Zugvorgang am Elektromotor



Abbildung 47: Zugvorgang an Schweineblase





Abbildung 48: Versuchsaufbau, Traktionsversuch

Auswertung der Daten

Die Daten der Traktionsversuche wurden mittels JMP statistisch analysiert.

3. Ergebnisse

3.1. Simulation der Teilresektion

3.1.1. Teilresektionsversuch

Die Versuche zur Teilresektion wurden an 45 Schweineharnblasen durchgeführt. Nicht verwertbare Messungen, wie solche Harnblasen, bei denen eine zu große Leckage einen Druckanstieg verhindert, wurden in die Auswertung der Ergebnisse nicht mit einbezogen. Es wurden 39 Versuchsreihen statistisch ausgewertet. Zur besseren Auswertbarkeit werden die verschiedenen Parameter bei einem Druck von 0cmH₂O, 20cmH₂O, 30cmH₂O und 40cmH₂O beschrieben. Der Zeitpunkt bei einem Druck von 0cmH₂O wird als der Zeitpunkt definiert, indem erste Druckänderung von 0cmH₂O auf 1cmH₂O in der Harnblase festgestellt wird.

Simulation der intakten Schweineharnblase im humanen Becken

Bei der Simulation einer intakten Harnblase im humanen Becken werden bei 0cmH₂O Volumina von 4ml bis 115ml gemessen, der Median beträgt 21ml. Das durchschnittliche Volumen ist 27,2ml, mit einer Standardabweichung von 20,2 ml. (Tabelle 4) (Abbildung 49)

Die Harnblasenwanddurchmesser liegt in einem Bereich zwischen 3,6mm und 13,3mm, bei einem Median von 7,2mm. Der durchschnittlich gemessene Wanddurchmesser beträgt 7,2mm bei einer Standardabweichung von 2,5mm. (Tabelle 4) (Abbildung 50)

Abbildung 49: Volumen [ml] bei 0cmH2O, intakte Blase

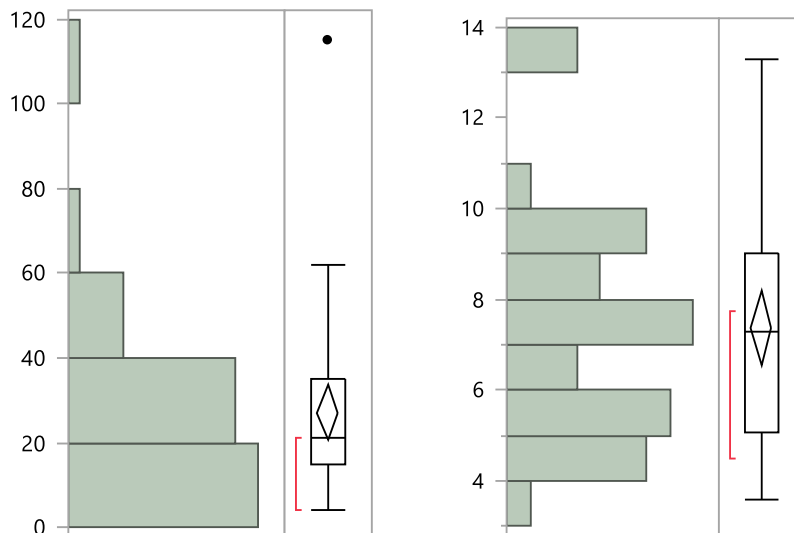


Abbildung 50: Wanddurchmesser [mm] bei 0cmH2O, intakte Blase

Bei 20cmH₂O Blaseninnendruck liegt das Blasenvolumen zwischen 25ml und 376ml. Der Median ist 176ml. Der errechnete Mittelwert beträgt 178,9ml bei einer Standartabweichung von 91,6ml. (Tabelle 4) (Abbildung 51)

Die Wandstärke bei 20cmH₂O liegt in einem Bereich zwischen 2,2mm und 9,27mm. Der Median ist 4,9. Der Mittelwert beträgt 5,0mm, die Standartabweichung 1,6mm. (Tabelle 4) (Abbildung 52)

Die errechnete Compliance beträgt bei 20cmH₂O durchschnittlich 8,9ml/cmH₂O bei einer Standartabweichung von 4,6ml/cmH₂O. Die minimale errechnete Compliance liegt bei 1,3ml/cmH₂O die maximale bei 18,8ml/cmH₂O. Der Median ist 8,8ml/cmH₂O. (Tabelle 4) (Abbildung 53)

Die Wandspannung bei 20cmH₂O beträgt durchschnittlich 0,7N/cm², bei einer Standartabweichung von 0,3N/cm². Die minimale Wandspannung ist 0,2N/cm², das Maximum 1,6N/cm². Der Median liegt bei 0,7N/cm². (Tabelle 4) (Abbildung 54)

Abbildung 51: Volumen [ml] bei 20cmH2O, intakte Blase

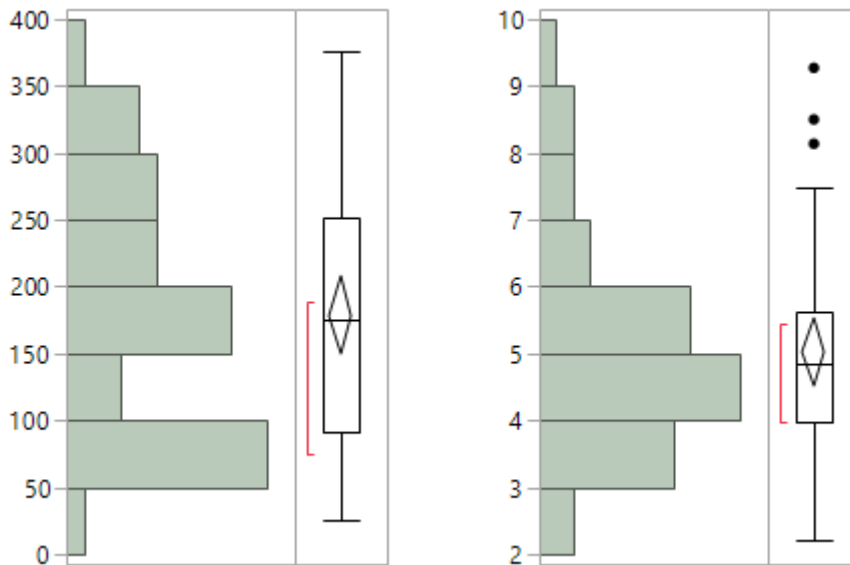


Abbildung 52: Wanddurchmesser [mm] bei 20cmH2O, intakte Blase

Abbildung 53: Compliance [ml/cmH2O] bei 20cmH2O, intakte Blase

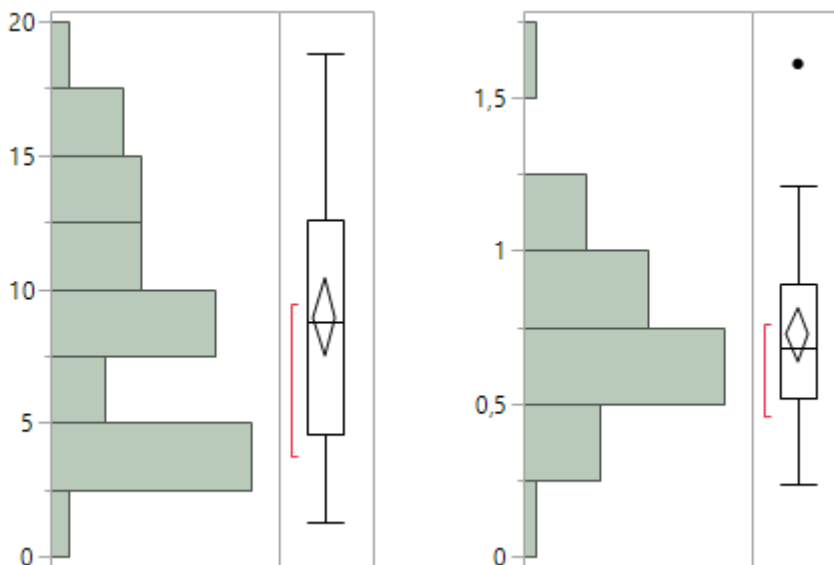


Abbildung 54: Wandspannung [N/cm²] bei 20cmH2O, intakte Blase

Das Blasenvolumen bei 30cmH₂O Blaseninnendruck liegt in einem Bereich von 32ml bis 432ml, bei einem Median von 226ml. Das durchschnittliche Volumen beträgt 224,2ml bei einer Standardabweichung von 107,3ml. (Tabelle 4) (Abbildung 55)

Die Wandstärke bei 30cmH₂O Blaseninnendruck hat eine Spanne von 1,7mm bis 8,1mm. Der Median beträgt 4,2mm. Der Mittelwert ist 4,2mm, bei einer Standardabweichung von 1,4mm. (Tabelle 4) (Abbildung 56)

Für 30cmH₂O beträgt die Compliance durchschnittlich 7,47ml/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 3,6ml/cmH₂O. Der errechnete Median ist 7,5ml/cmH₂O. Das Minimum liegt bei 1,1ml/cmH₂O, das Maximum bei 14,4ml/cmH₂O. (Tabelle 4) (Abbildung 57)

Die Wandspannung bei 30 cmH₂O beläuft sich auf einen errechneten Mittelwert von 1,4N/cm², bei einer Standardabweichung von 0,6N/cm². Die errechneten Werte liegen in einem Bereich von 0,5N/cm² und 3,5N/cm², der Median ist 1,4N/cm². (Tabelle 4) (Abbildung 58)

Abbildung 55: Volumen [ml] bei 30cmH₂O, intakte Blase

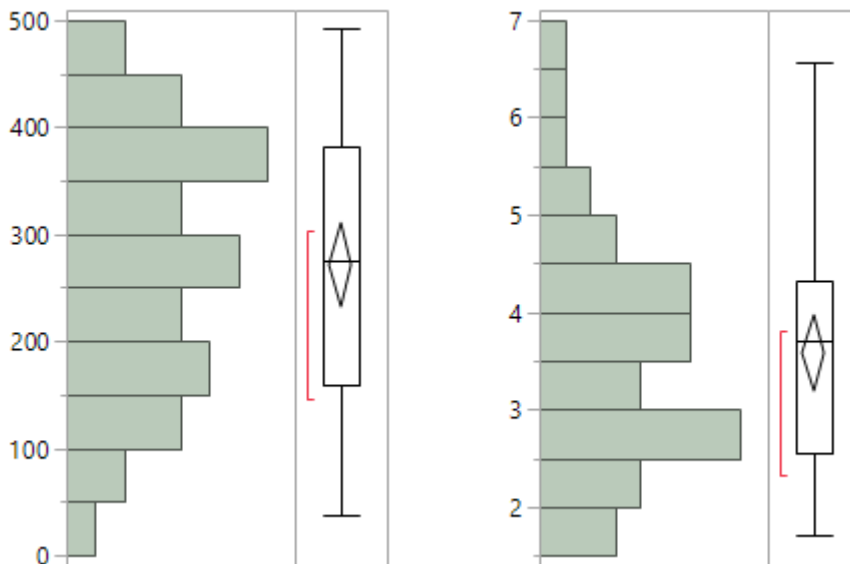


Abbildung 56: Wanddurchmesser [mm] bei 30cmH₂O, intakte Blase

Abbildung 57: Compliance [ml/cmH₂O] bei 30cmH₂O, intakte Blase

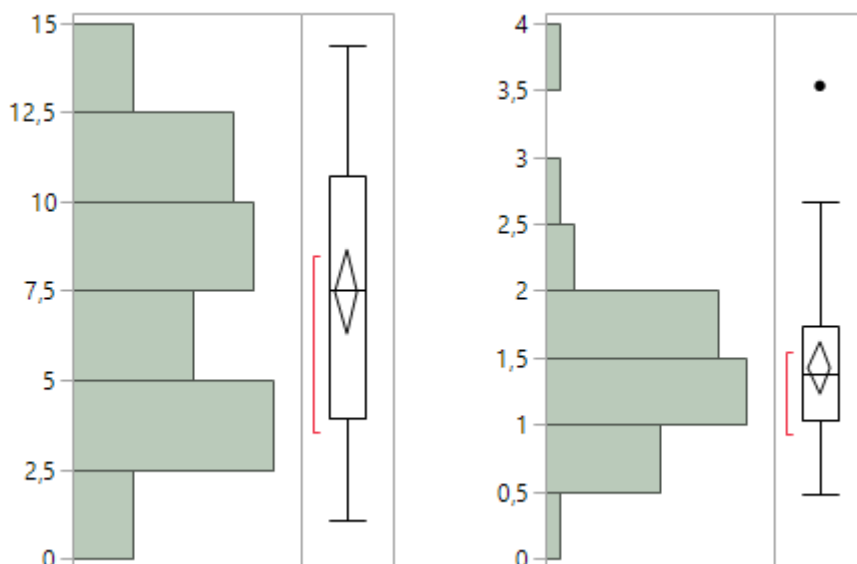


Abbildung 58: Wandspannung [ml/cm²] bei 30cmH₂O, intakte Blase

Bei 40cmH₂O Blaseninnendruck werden Volumina von 38ml bis 493ml gemessen, der Median beträgt 275ml. Der errechnete Mittelwert ergibt ein Volumen von 271,9ml, mit einer Standartabweichung von 119,8ml. (Tabelle 4) (Abbildung 59)

Die Harnblasenwanddurchmesser liegt in einem Bereich zwischen 1,7mm und 6,6mm, bei einem Median von 3,7mm. Der Mittelwert der gemessene Wanddurchmesser beträgt 3,6mm bei einer Standartabweichung von 1,2mm. (Tabelle 4) (Abbildung 60)

Die errechnete Werte der Compliance bei 40cmH₂O liegen zwischen 1,0ml/cmH₂O und 12,3ml/cmH₂O bei einem Median von 6,9ml/cmH₂O. Die durchschnittliche Compliance ist 6,8ml/cmH₂O bei einer Standartabweichung von 3,0ml/cmH₂O. (Tabelle 4) (Abbildung 61)

Die Wandspannung liegt bei durchschnittlichen 2,4N/cm², bei einer Standartabweichung von 1,0N/cm² bei einem Blaseninnendruck von 40cmH₂O. Der errechnete Median beträgt 2,2N/cm², das errechnete Minimum bei 0,7N/cm², das Maximum bei 5,1N/cm². (Tabelle 4) (Abbildung 62)

Abbildung 59: Volumens [ml] bei 40cmH2O, intakte Blase

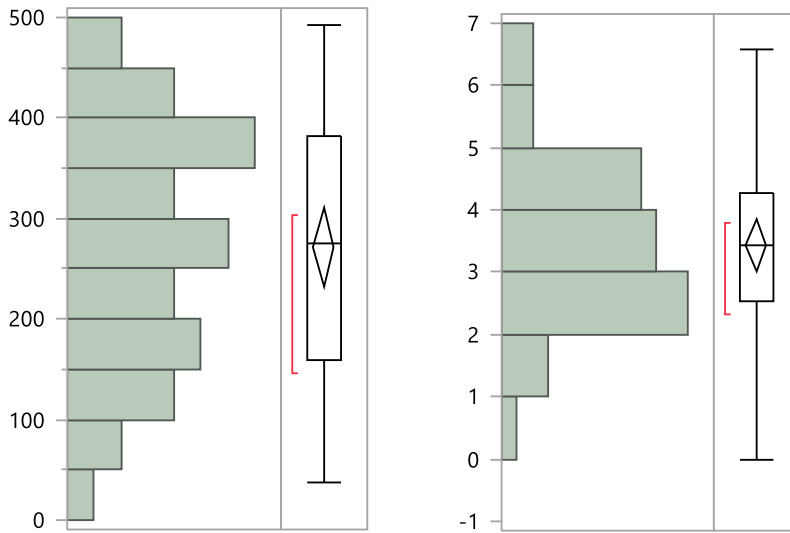


Abbildung 60: Wanddurchmesser [mm] bei 40cmH2O, intakte Blase

Abbildung 61: Compliance [ml/cmH2O] bei 30cmH2O, intakte Blase

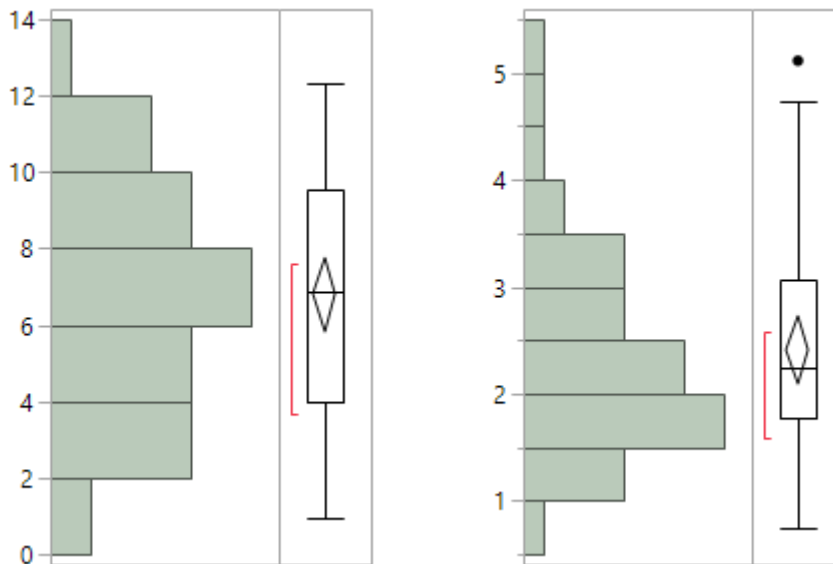
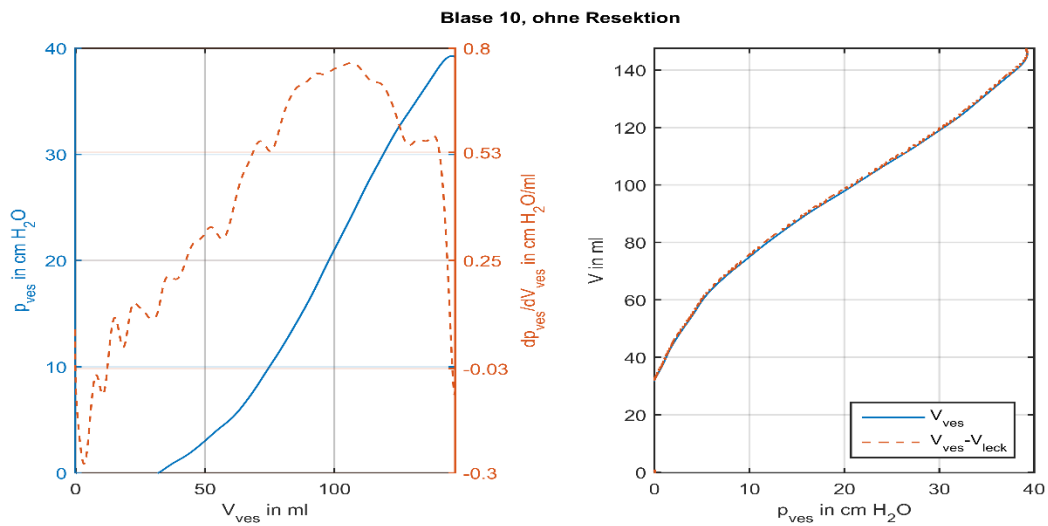


Abbildung 62: Wandspannung [N/cm²] bei 30cmH2O, intakte Blase

Simulation der intakten Harnblase

	N	Min.	Max.	Median	Mittelwert	Std.-Abw.
Ohne Naht Volumen [ml] 0 mmH2O	39	4	115	21	27,205	20,182
Ohne Naht Volumen [ml] 20 mmH2O	39	25	376	176	178,85	91,594
Ohne Naht Volumen [ml] 30 mmH2O	39	32	432	226	224,23	107,33
Ohne Naht Volumen [ml] 40 mmH2O	39	38	493	275	271,92	119,88
Ohne Naht Wanddicke [mm] 0 mm H2O	39	3,6	13,302	7,152	7,2394	2,537
Ohne Naht Wanddicke [mm] 20 mm H2O	39	2,2	9,27	4,86	5,0376	1,5813
Ohne Naht Wanddicke [mm] 30 mm H2O	39	1,7	8,1	4,212	4,2346	1,4022
Ohne Naht Wanddicke [mm] 40 mm H2O	39	1,7	6,57	3,696	3,5842	1,1947
Compliance [ml/cmH2O] ohne Naht 20	39	1,25	18,8	8,8	8,9423	4,5797
Compliance [ml/cmH2O] ohne Naht 30	39	1,07	14,4	7,53	7,4746	3,5773
Compliance [ml/cmH2O] Ohne Naht 40	39	0,95	12,33	6,88	6,801	2,9977
Wandspannung [N/cm ²] ohne Naht 20	39	0,24	1,61	0,68	0,7256	0,2753
Wandspannung [N/cm ²] ohne Naht 30	39	0,48	3,53	1,38	1,4228	0,5908
Wandspannung [N/cm ²] ohne Naht 40	39	0,74	5,11	2,24	2,4146	0,9904

Tabelle 3: Ergebnisse der Simulation der intakten Schweineharnblase



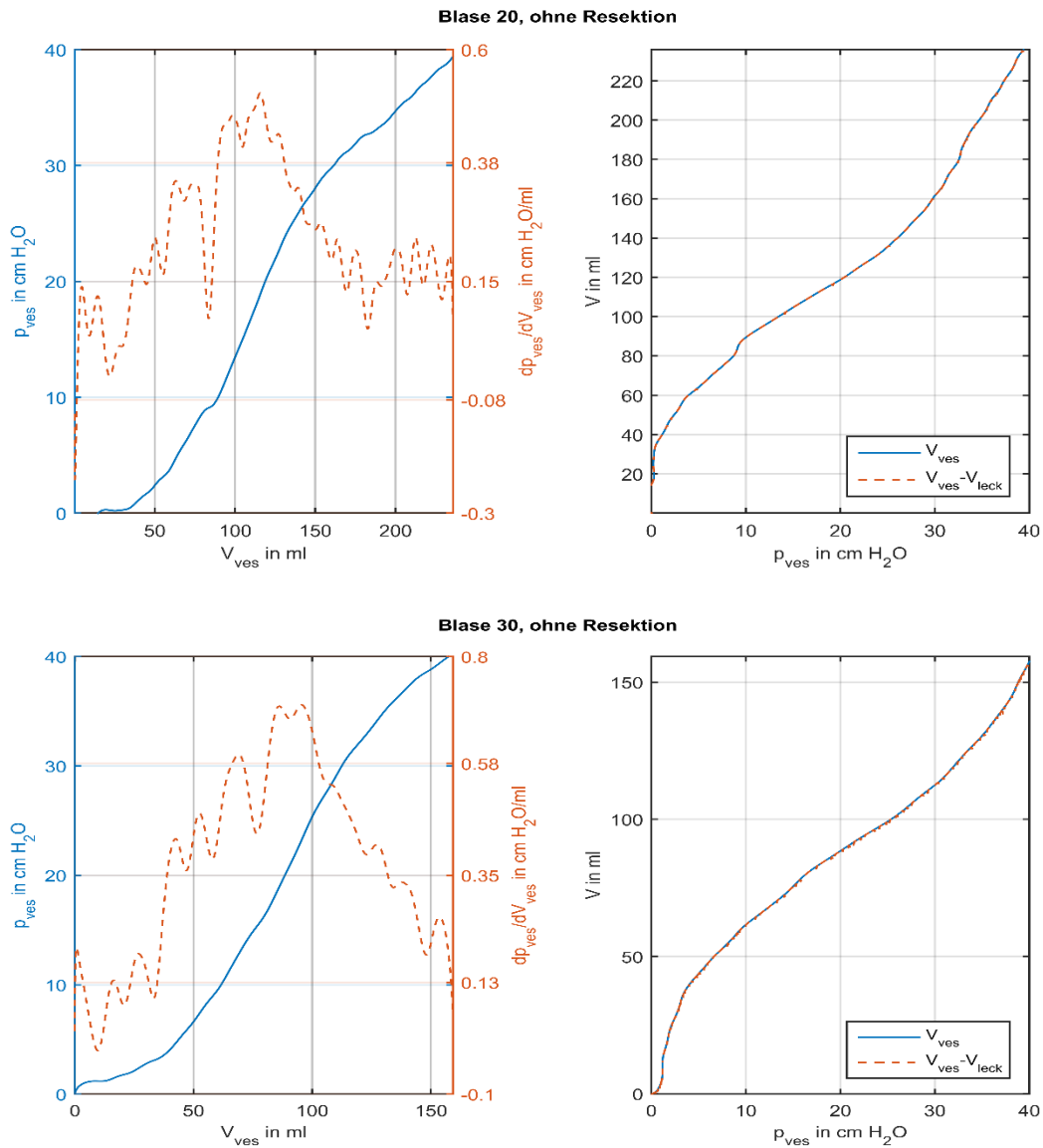


Abbildung 63: Grafische Darstellung der Simulationsergebnisse, exemplarisch an drei Schweineharnblasen

Simulation der einfach teilresezierten Schweineharnblase

Bei der Simulation einer einfach Teilresezierten Harnblase im humanen Becken werden bei 0cmH₂O Volumina von 1ml bis 100ml gemessen, der Median beträgt 16ml. Das durchschnittliche Volumen ist 21,39ml, mit einer Standardabweichung von 21,3ml. (Tabelle 5) (Abbildung 64)

Die Harnblasenwanddurchmesser liegt in einem Bereich zwischen 2,8mm und 9,4mm, bei einem Median von 6,0mm. Der durchschnittlich gemessene

Wanddurchmesser beträgt 6,2mm bei einer Standardabweichung von 1,6mm. (Tabelle 5) (Abbildung 65)

Bei 0cmH₂O kam es zur keinem Zeitpunkt des Messzyklus zu einer Leckage.

Abbildung 64: Volumen [ml] bei 0cmH₂O, einfach resezierte Blase

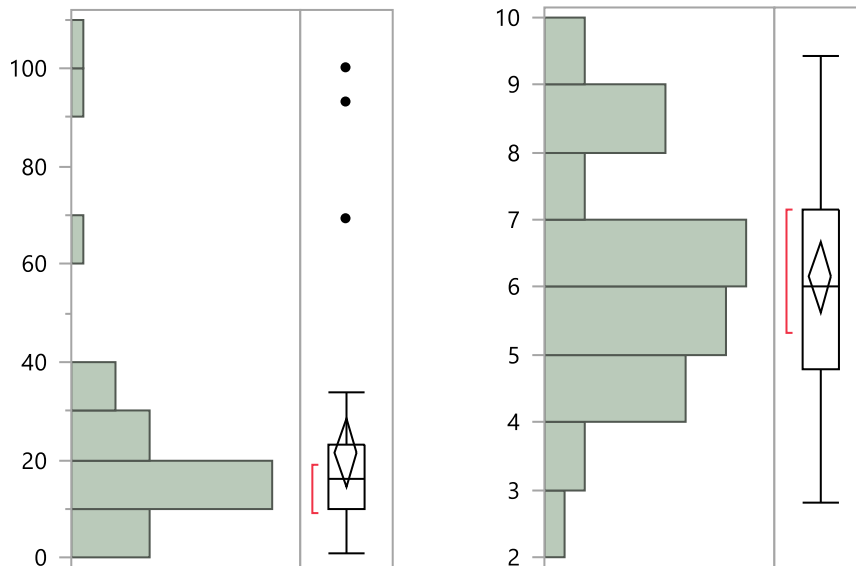


Abbildung 65: Wanddurchmesser [mm] bei 0cmH₂O, einfach resezierte Blase

Bei 20cmH₂O Blaseninnendruck liegt das Blasenvolumen zwischen 28ml und 362ml. Der Median ist 155ml. Der errechnete Mittelwert beträgt 172,8ml bei einer Standardabweichung von 92,3ml. (Tabelle 5) (Abbildung 66)

Die Wandstärke bei 20cmH₂O ist in einem Bereich von 2,1mm und 7,3mm. Der Median ist 4,0. Der Mittelwert beträgt 4,1mm, die Standardabweichung 1,2mm. (Tabelle 5) (Abbildung 67)

Bei 20cmH₂O kam es zur keinem Zeitpunkt des Messzyklus zu einer Leckage

Die errechnete Compliance beträgt bei 20cmH₂O durchschnittlich 8,6ml/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 4,6ml/cmH₂O. Die minimale errechnete Compliance liegt bei 1,4ml/cmH₂O die maximale bei 18,1ml/cmH₂O. Der Median ist 7,8ml/cmH₂O. (Tabelle 5) (Abbildung 68)

Die Wandspannung bei 20cmH₂O beträgt durchschnittlich 0,9N/cm², bei einer Standardabweichung von 0,4N/cm². Die minimale Wandspannung ist 0,3N/cm², das Maximum 1,7N/cm². Der Median liegt bei 0,8N/cm². (Tabelle 5) (Abbildung 69)

Abbildung 66: Volumen bei 20cmH₂O, einfach resezierte Blase

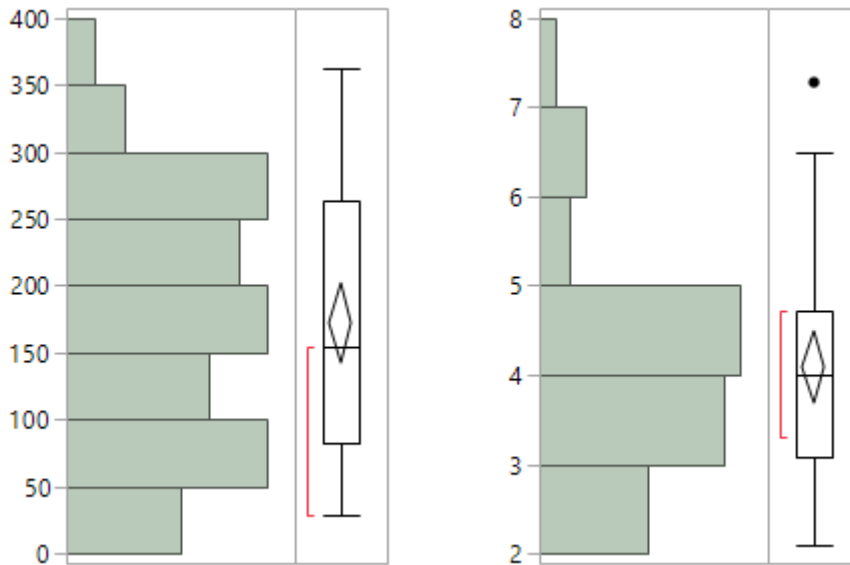


Abbildung 67: Wanddurchmesser [mm] bei 20cmH₂O, einfach resezierte Blase

Abbildung 68: Compliance [ml/cmH₂O] bei 20cmH₂O, einfach resezierte Blase

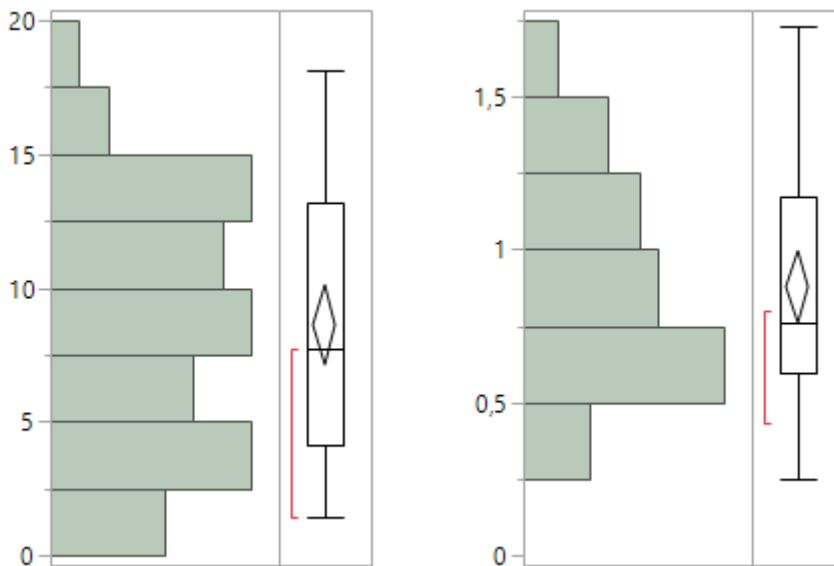


Abbildung 69: Wandspannung [N/cm²] bei 20cmH₂O, einfach resezierte Blase

Das Blasenvolumen bei 30cmH₂O Blaseninnendruck liegt in einem Bereich von 36ml bis 412ml, bei einem Median von 205ml. Das durchschnittliche Volumen beträgt 214,2ml bei einer Standartabweichung von 106,6ml. (Tabelle 5) (Abbildung 70)

Die Wandstärke bei 30CmH₂O Blaseninnendruck hat eine Spanne von 1,8mm bis 6,0mm. Der Median beträgt 3,5mm. Der Mittelwert ist 3,5mm, bei einer Standartabweichung von 1,0mm. (Tabelle 5) (Abbildung 71)

Bei 30cmH₂O kam es bei drei Harnblasen zu einer Leckage zwischen 2ml und 6ml.

Für 30cmH₂O beträgt die Compliance durchschnittlich 7,2ml/cmH₂O bei einer Standartabweichung von 3,6ml/cmH₂O. Der errechnete Median ist 6,8ml/cmH₂O. Das Minimum liegt bei 1,2ml/cmH₂O, das Maximum bei 13,7ml/cmH₂O. (Tabelle 5) (Abbildung 72)

Die Wandspannung bei 30cmH₂O beläuft sich auf einen errechneten Mittelwert von 1,7N/cm², bei einer Standartabweichung von 0,7N/cm². Die errechneten Werte liegen in einem Bereich zwischen 0,5N/cm² und 3,3N/cm², der Median ist 1,5N/cm². (Tabelle 5) (Abbildung 73)

Abbildung 70: Volumen [ml] bei 30cmH₂O, einfach resezierte Blase

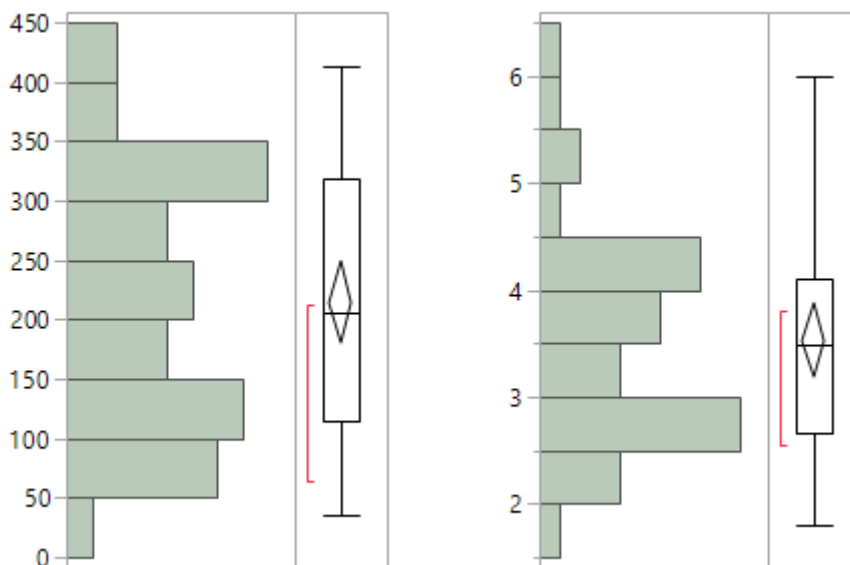


Abbildung 71: Wanddurchmesser [mm] bei 30cmH₂O, einfach resezierte Blase

Abbildung 72: Compliance [ml/cmH₂O] bei 30cmH₂O, einfach resezierte Blase

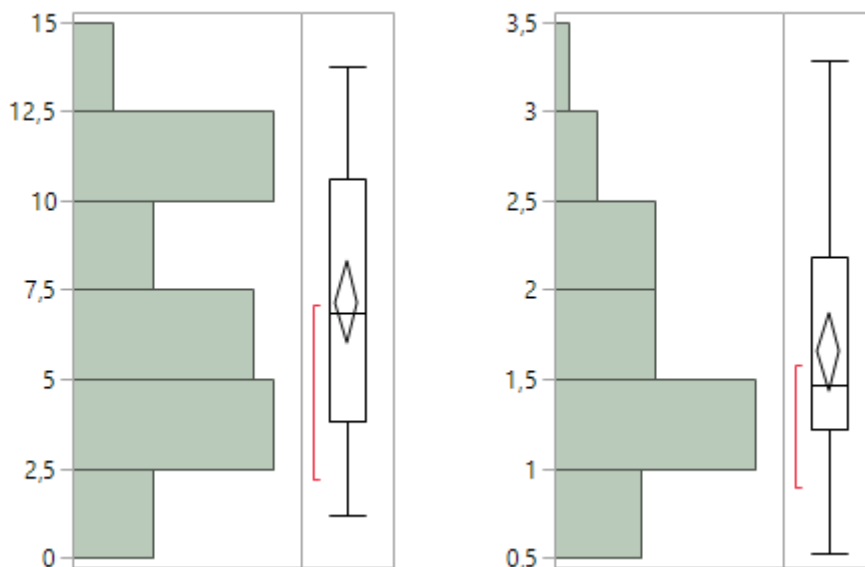


Abbildung 73:Wandspannung [N/cm²] bei 30cmH₂O, einfach resezierte Blase

Bei 40cmH₂O werden Volumina von 44ml bis 483ml gemessen, der Median beträgt 251ml. Der errechnete Mittelwert ergibt ein Volumen von 253,4ml, mit einer Standartabweichung von 121,4ml. (Tabelle 5) (Abbildung 74)

Die Harnblasenwanddurchmesser liegt in einem Bereich zwischen 1,7mm und 5,7mm, bei einem Median von 2,8mm. Der Mittelwert der gemessene Wanddurchmesser beträgt 3,0mm bei einer Standartabweichung von 1,0mm. (Tabelle 5) (Abbildung 75)

Bei einem Druck von 40cmH₂O kam es bei acht Blasen zu einer Leckage zwischen 3ml und 76ml.

Die errechnete Werte der Compliance bei 40cmH₂O liegen zwischen 1,1ml/cmH₂O und 12,3ml/cmH₂O bei einem Median von 6,3ml/cmH₂O. Die durchschnittliche Compliance ist 6,4ml/cmH₂O bei einer Standartabweichung von 3,1ml/cmH₂O. (Tabelle 5) (Abbildung 76)

Die Wandspannung liegt bei durchschnittlichen 2,7N/cm², bei einer Standartabweichung von 1,1N/cm² bei einem Blaseninnendruck von 40cmH₂O.

Der errechnete Median beträgt $2,6\text{N/cm}^2$, das errechnete Minimum bei $0,8\text{N/cm}^2$, das Maximum bei $5,3\text{N/cm}^2$. (Tabelle 5) (Abbildung 77)

Abbildung 74: Volumen [ml] bei $40\text{cmH}_2\text{O}$, einfach resezierte Blase

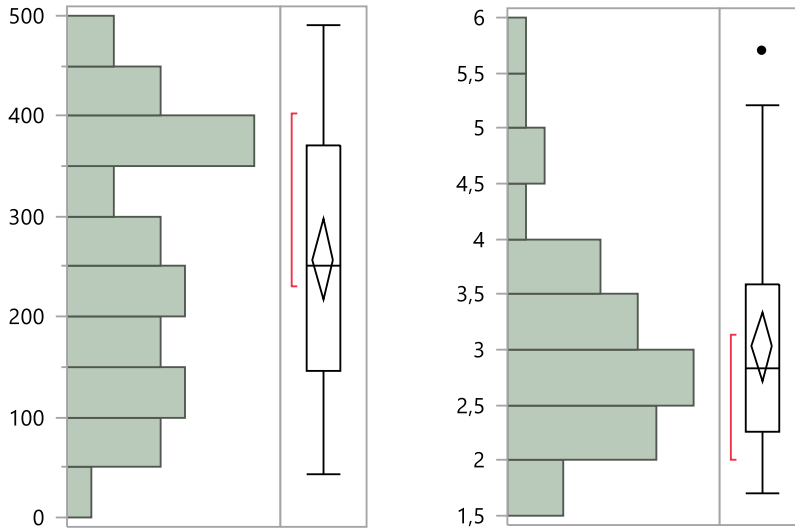


Abbildung 75: Wanddurchmesser [mm] bei $40\text{cmH}_2\text{O}$, einfach resezierte Blase

Abbildung 76: Compliance [$\text{ml/cmH}_2\text{O}$] bei $40\text{cmH}_2\text{O}$, einfach resezierte Blase

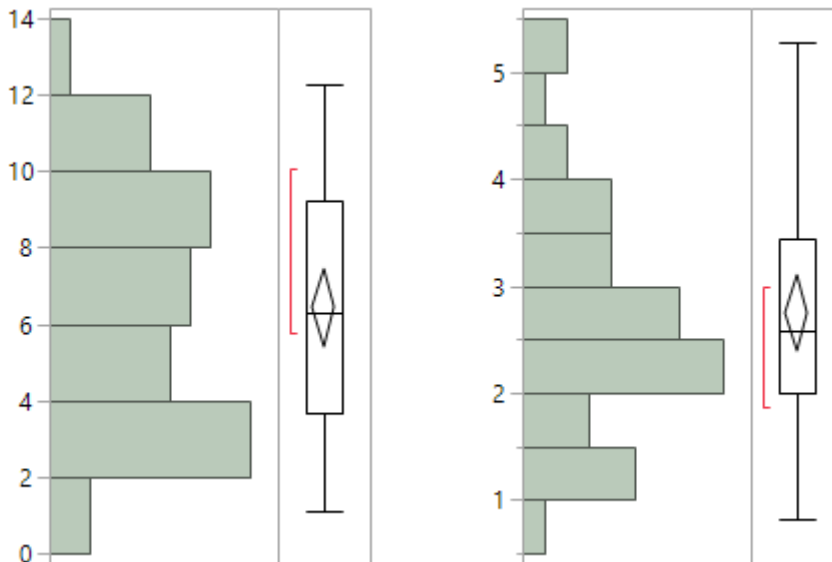
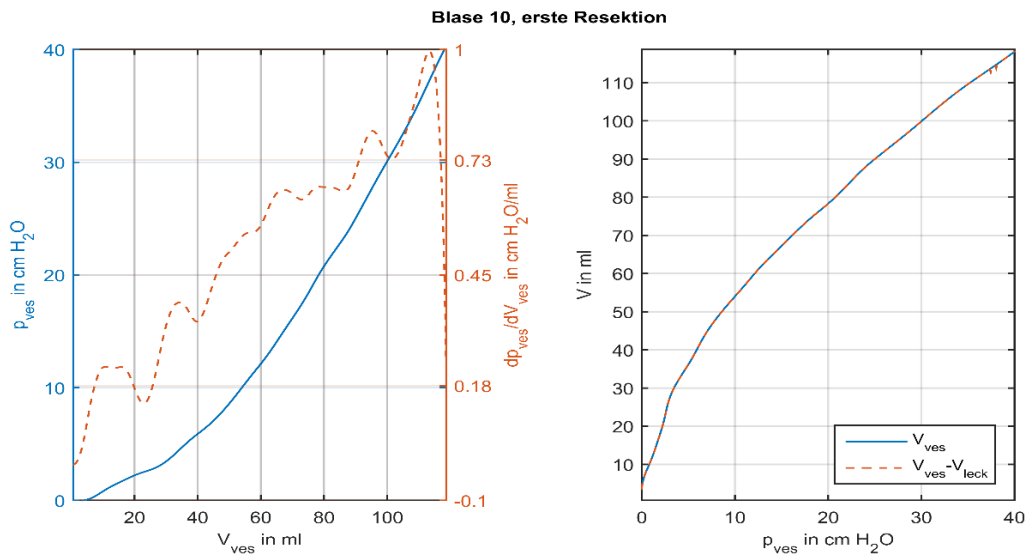


Abbildung 77: Wandspannung [N/cm^2] bei $40\text{cmH}_2\text{O}$, einfach resezierte Blase

Simulation der einfach teilsresezierten Harnblase

	N	Min.	Max.	Median	Mittelwert	Std.-Abw.
Schnittfläche 5,21cm ² Volumen [ml] 0 mmH ₂ O	39	1	100	16	21,385	21,333
Schnittfläche 5,21cm ² Volumen [ml] 20 mmH ₂ O	39	28	362	155	172,79	92,3
Schnittfläche 5,21cm ² Volumen [ml] 30 mmH ₂ O	39	36	412	205	214,23	106,59
Schnittfläche 5,21cm ² Volumen [ml] 40 mmH ₂ O	39	44	483	251	253,44	121,37
Schnittfläche 5,21cm ² Wanddicke [mm] 0 mm H ₂ O	39	2,8	9,44	6,016	6,1524	1,6093
Schnittfläche 5,21cm ² Wanddicke [mm] 20 mm H ₂ O	38	2,1	7,28	3,992	4,0912	1,2015
Schnittfläche 5,21cm ² Wanddicke [mm] 30 mm H ₂ O	38	1,8	6	3,478	3,5301	1,0466
Schnittfläche 5,21cm ² Wanddicke [mm] 40 mm H ₂ O	38	1,7	5,7	2,832	3,0294	0,9497
Compliance [ml/cmH ₂ O] erste Resektion 20	39	1,4	18,1	7,75	8,6397	4,615
Compliance [ml/cmH ₂ O] erste Resektion 30	39	1,2	13,73	6,83	7,1415	3,5525
Compliance [ml/cmH ₂ O] erste Resektion 40	39	1,1	12,08	6,28	6,3385	3,0348
Wandspannung [N/cm ²] erste Resektion 20	38	0,25	1,73	0,76	0,8797	0,358
Wandspannung [N/cm ²] erste Resektion 30	38	0,52	3,28	1,465	1,6547	0,6685
Wandspannung [N/cm ²] erste Resektion 40	38	0,83	5,27	2,57	2,7334	1,086

Tabelle 4: Ergebnisse der Simulation der einfach resezierten Schweineharnblase



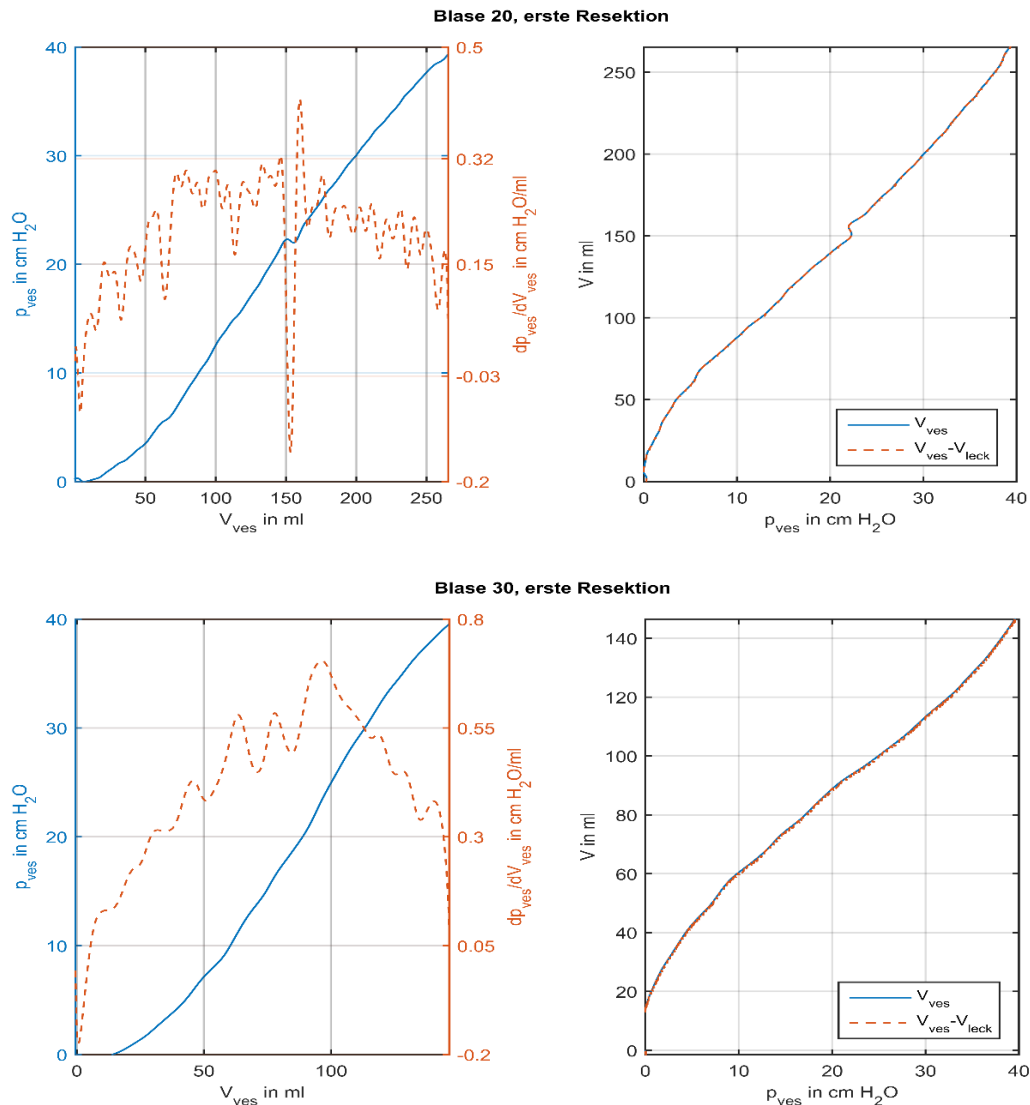


Abbildung 78: Grafische Darstellung der Simulationsergebnisse, exemplarisch an drei Schweineharnblasen

Simulation der zweifach teilresezierten Blase

Bei der Simulation einer intakten Harnblase im humanen Becken werden bei 0cmH₂O Volumina von 4ml bis 181ml gemessen, der Median beträgt 16ml. Das durchschnittliche Volumen ist 22,7ml, mit einer Standardabweichung von 29,4ml. (Tabelle 6) (Abbildung 79)

Die Harnblasenwanddurchmesser liegt in einem Bereich zwischen 2,8mm und 10,93mm, bei einem Median von 6,0mm. Der durchschnittlich gemessene

Wanddurchmesser beträgt 6,0mm bei einer Standartabweichung von 1,7mm. (Tabelle 6) (Abbildung 80)

Bei 0cmH₂O kam es zur keinem Zeitpunkt des Messzyklus zu einer Leckage

Abbildung 79: Volumen[ml] bei 0cmH₂O, zweifach resezierte Blase

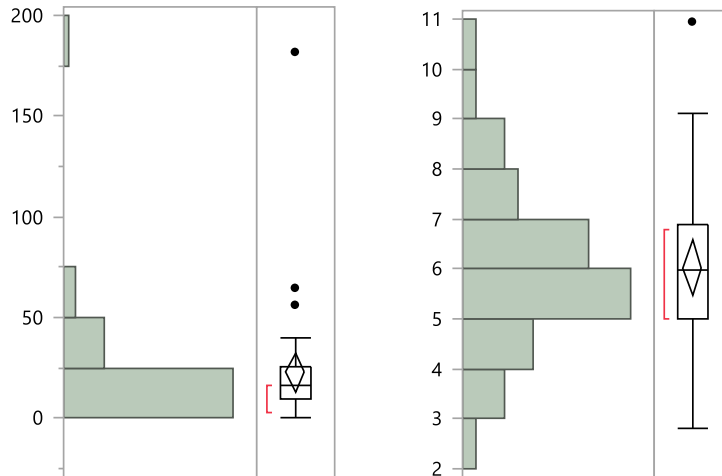


Abbildung 80: Wanddurchmesser [mm] bei 0cmH₂O, zweifach resezierte Blase

Bei 20cmH₂O Blaseninnendruck liegt das Blasenvolumen zwischen 27ml und 356ml. Der Median ist 144ml. Der errechnete Mittelwert beträgt 159,4ml bei einer Standartabweichung von 88,6ml. (Tabelle 6) (Abbildung 81)

Die Wandstärke bei 20cmH₂O ist in einem Bereich von 1,6mm und 8,8mm. Der Median ist 3,6. Der Mittelwert beträgt 3,8mm, die Standartabweichung 1,3mm. (Tabelle 6) (Abbildung 82)

Bei 20cmH₂O kam es bei vier Harnblasen zu einer Leckage zwischen 2ml und 14ml.

Die errechnete Compliance beträgt bei 20cmH₂O durchschnittlich 8,0ml/cmH₂O bei einer Standartabweichung von 4,5ml/cmH₂O. Die minimale errechnete Compliance liegt bei 1,4ml/cmH₂O die maximale bei 17,8ml/cmH₂O. Der Median ist 7,2ml/cmH₂O. (Tabelle 6) (Abbildung 83)

Die Wandspannung bei 20cmH₂O beträgt durchschnittlich 1,0N/cm², bei einer Standartabweichung von 0,4N/cm². Die minimale Wandspannung ist 0,2N/cm²,

das Maximum $2,3\text{N/cm}^2$. Der Median liegt bei $0,9\text{N/cm}^2$. (Tabelle 6) (Abbildung 84)

Abbildung 81: Volumen [ml] bei $20\text{cmH}_2\text{O}$, zweifach resezierte Blase

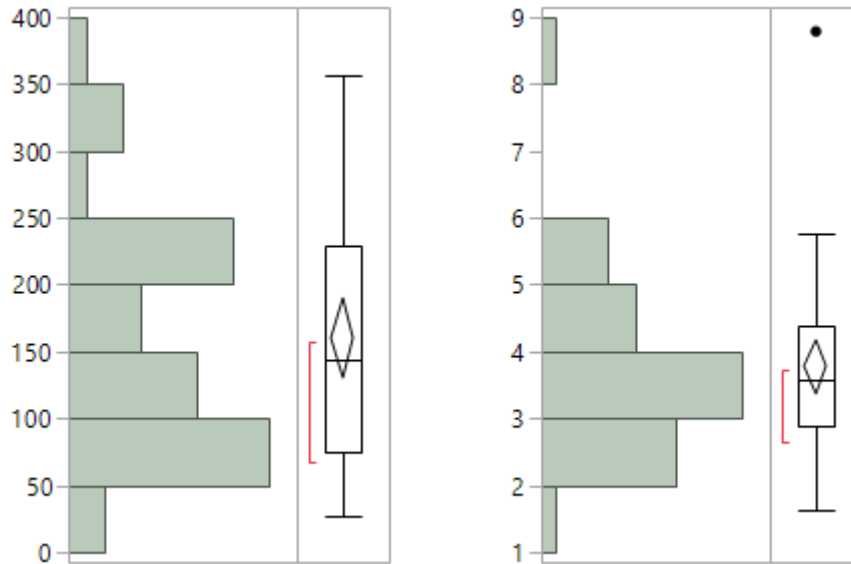


Abbildung 82: Wanddurchmesser [mm] bei $20\text{cmH}_2\text{O}$, zweifach resezierte Blase

Abbildung 83: Compliance [$\text{ml/cmH}_2\text{O}$] bei $20\text{cmH}_2\text{O}$, zweifach resezierte Blase

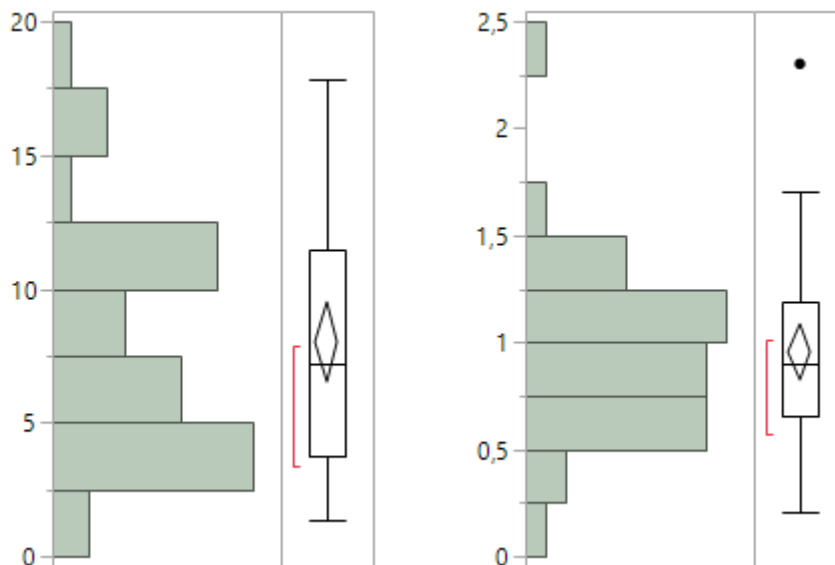


Abbildung 84: Wandspannung [N/cm^2] bei $20\text{cmH}_2\text{O}$, zweifach resezierte Blase

Das Blasenvolumen bei 30cmH₂O Blaseninnendruck liegt in einem Bereich von 43ml bis 367ml, bei einem Median von 169ml. Das durchschnittliche Volumen beträgt 189,0ml bei einer Standartabweichung von 102,0ml. (Tabelle 6) (Abbildung 85)

Die Wandstärke bei 30CmH₂O Blaseninnendruck hat eine Spanne von 1,13mm bis 9,5mm. Der Median beträgt 3,0mm. Der Mittelwert ist 3,2mm, bei einer Standartabweichung von 1,4mm. (Tabelle 6) (Abbildung 86)

Bei 30cmH₂O kam es bei acht Harnblasen zu einer Leckage zwischen 4ml und 24ml.

Für 30cmH₂O beträgt die Compliance durchschnittlich 6,39ml/cmH₂O bei einer Standartabweichung von 3,3ml/cmH₂O. Der errechnete Median ist 5,6ml/cmH₂O. Das Minimum liegt bei 1,4ml/cmH₂O, das Maximum bei 12,3ml/cmH₂O. (Tabelle 6) (Abbildung 87)

Die Wandspannung bei 30cmH₂O beläuft sich auf einen errechneten Mittelwert von 1,9N/cm², bei einer Standartabweichung von 0,9N/cm². Die errechneten Werte liegen in einem Bereich von 0,3N/cm² und 5,3N/cm², der Median ist 1,7N/cm². (Tabelle 6) (Abbildung 88)

Abbildung 85: Volumen [ml] bei 30cmH₂O, zweifach resezierte Blase

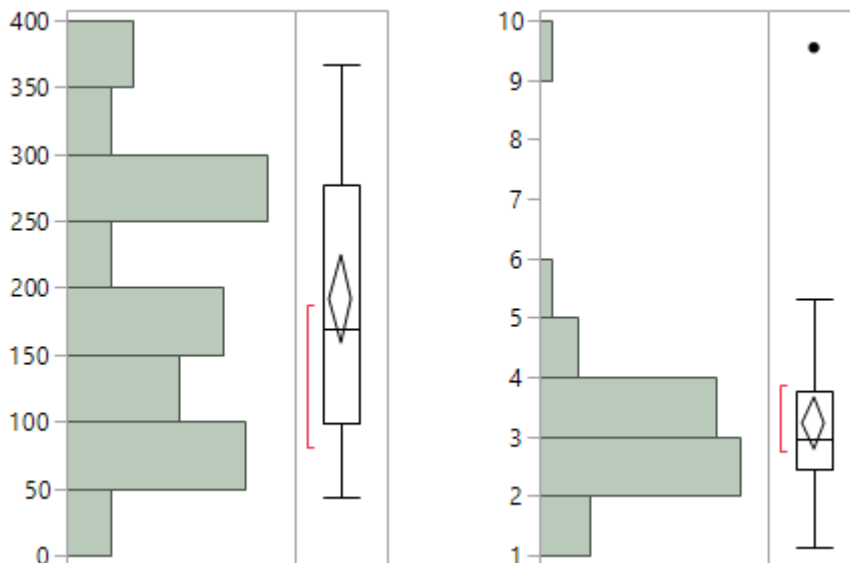


Abbildung 86: Wanddurchmesser [mm] bei 30cmH₂O, zweifach resezierte Blase

Abbildung 87: Compliance [ml/cmH₂O] bei 30cmH₂O, zweifach resezierte Blase

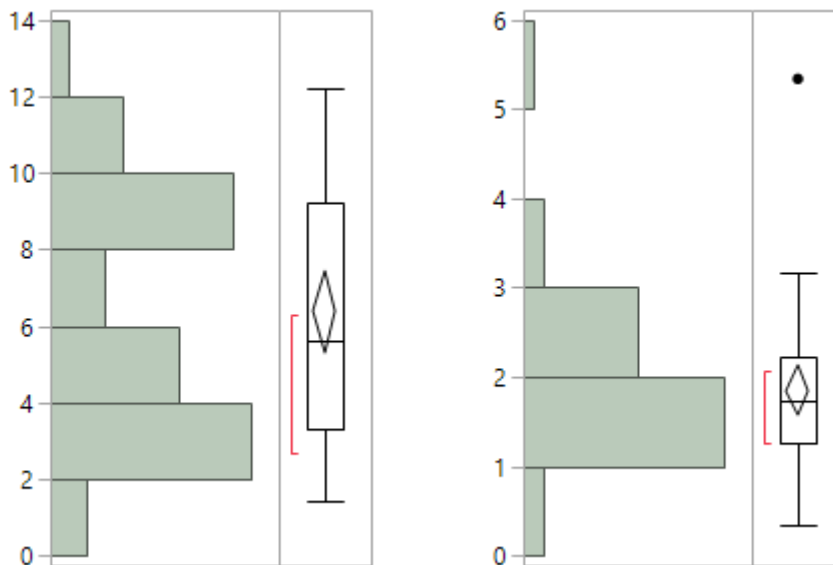


Abbildung 88: Wandspannung [N/cm²] bei 30cmH₂O, zweifach resezierte Blase

Bei 40cmH₂O werden Volumina von 50ml bis 440ml gemessen, der Median beträgt 211ml. Der errechnete Mittelwert ergibt ein Volumen von 222,2ml, mit einer Standardabweichung von 112,0ml. (Tabelle 6) (Abbildung 89)

Die Harnblasenwanddurchmesser liegt in einem Bereich zwischen 1,1mm und 8,59mm, bei einem Median von 2,7mm. Der Mittelwert der gemessene Wanddurchmesser beträgt mm bei einer Standardabweichung von 1,2mm. (Tabelle 6) (Abbildung 90)

Bei einem Druck von 40cmH₂O kam es bei 15 Blasen zu einer Leckage zwischen 2ml und 40ml.

Die errechnete Werte der Compliance bei 40cmH₂O liegen zwischen 1,3ml/cmH₂O und 11,1ml/cmH₂O bei einem Median von 5,3ml/cmH₂O. Die durchschnittliche Compliance ist 5,8ml/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 2,9ml/cmH₂O. (Tabelle 6) (Abbildung 91)

Die Wandspannung liegt bei durchschnittlichen 3,2N/cm², bei einer Standardabweichung von 1,3N/cm² bei einem Blaseninnendruck von 40cmH₂O. Der errechnete Median beträgt 3,0N/cm², das errechnete Minimum bei 0,5N/cm², das Maximum bei 7,8N/cm². (Tabelle 6) (Abbildung 92)

Abbildung 89: Volumen [ml] bei 40cmH2O, zweifach resezierte Blase

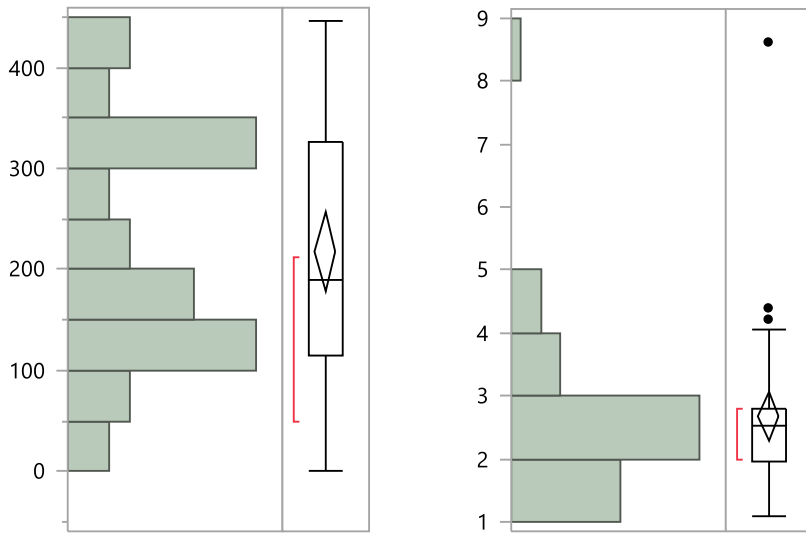


Abbildung 90: Wanddurchmesser [mm] bei 40cmH2O, zweifach resezierte Blase

Abbildung 91: Compliance [ml/cmH2O] bei 40cmH2O, zweifach resezierte Blase

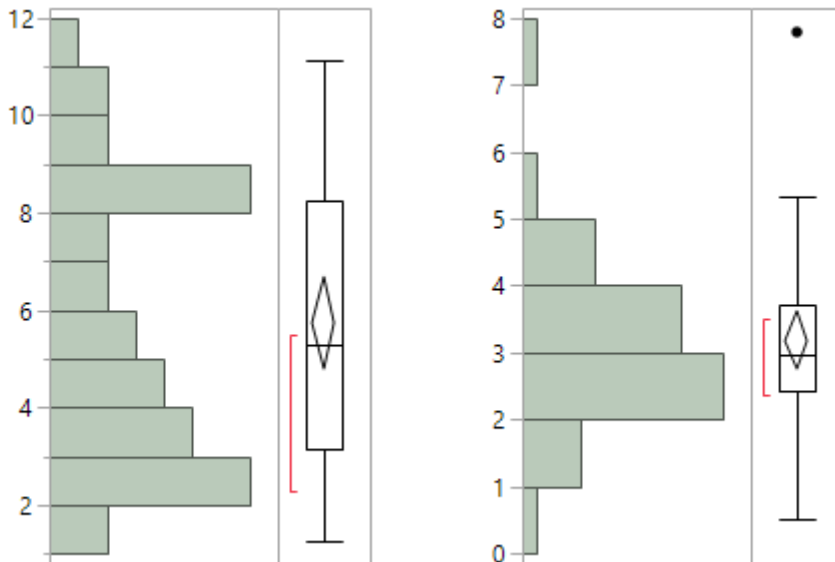
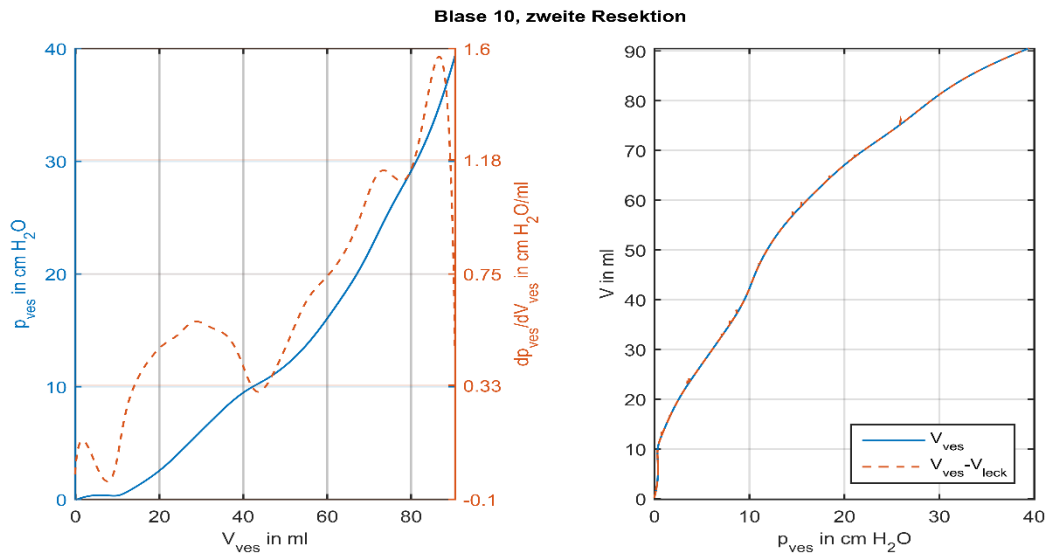


Abbildung 92: Wandspannung [N/cm²] bei 40cmH2O, zweifach resezierte Blase

Simulation der zweifach teilsresezierten Harnblase

	N	Min.	Max.	Median	Mittelwert	Std.-Abw.
Schnittfläche 10,42cm ² Volumen [ml] 0 mmH ₂ O	39	0	181	16	22,744	29,457
Schnittfläche 10,42cm ² Volumen [ml] 20 mmH ₂ O	38	27	356	143,5	159,42	88,58
Schnittfläche 10,42cm ² Volumen [ml] 30 mmH ₂ O	38	43	367	169	189,03	97,869
Schnittfläche 10,42cm ² Volumen [ml] 40 mmH ₂ O	37	50	440	211	222,16	112,02
Schnittfläche 10,42cm ² Wanddicke [mm] 0 mm H ₂ O	39	2,8	10,926	5,968	6,0267	1,7051
Schnittfläche 10,42cm ² Wanddicke [mm] 20 mm H ₂ O	39	1,62	8,784	3,58	3,7736	1,2493
Schnittfläche 10,42cm ² Wanddicke [mm] 30 mm H ₂ O	39	1,134	9,536	2,96	3,2333	1,3739
Schnittfläche 10,42cm ² Wanddicke [mm] 40 mm H ₂ O	39	1,098	8,592	2,544	2,6748	1,223
Compliance [ml/cmH ₂ O] zweite Resektion 20	38	1,35	17,8	7,175	7,9711	4,429
Compliance [ml/cmH ₂ O] zweite Resektion 30	38	1,43	12,23	5,635	6,3008	3,2618
Compliance [ml/cmH ₂ O] zweite Resektion 40	37	1,25	11	5,28	5,5562	2,801
Wandspannung [N/cm ²] zweite Resektion 20	38	0,21	2,3	0,9	0,9529	0,4023
Wandspannung [N/cm ²] zweite Resektion 30	38	0,34	5,34	1,715	1,8466	0,8742
Wandspannung [N/cm ²] zweite Resektion 40	37	0,52	7,71	2,93	3,1438	1,2934

Tabelle 5: Ergebnisse der Simulation der zweifach resezierten Schweineharnblase



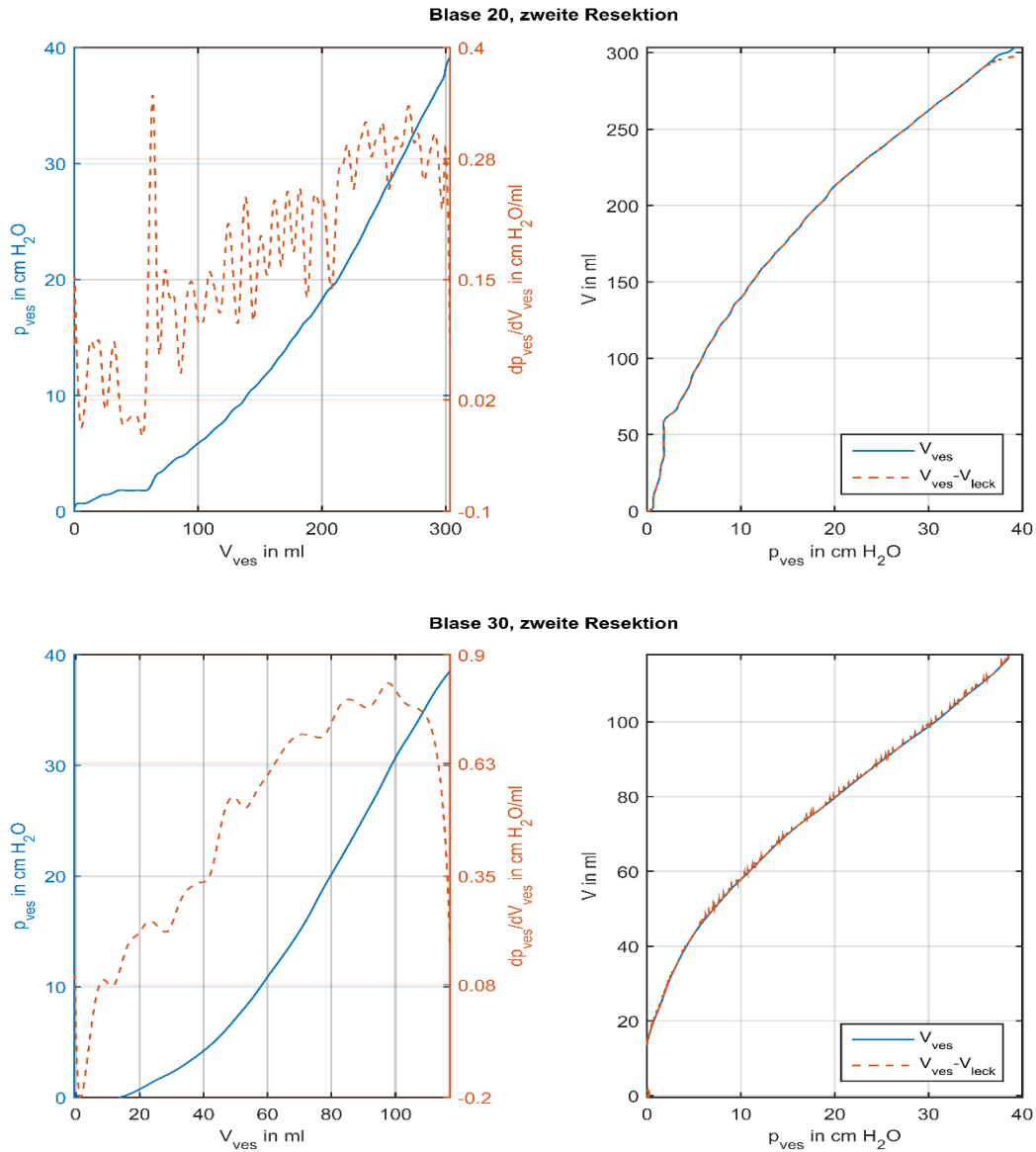


Abbildung 93: Grafische Darstellung der Simulationsergebnisse, exemplarisch an drei Schweineharnblasen

Vergleich der nicht resezierten Schweineharnblase zur einmalig resezierten Schweineharnblase

Betrachtung des Volumens:

Vergleicht man bei einem Blaseninnendruck von 20cmH₂O das Volumen der einmalig resezierten Blase mit dem einer intakten Blase, so ist die Kapazität der resezierten Blase im Mittel um 6,0ml gesunken. Die Standardabweichung beträgt 31,8ml. Die Änderung der Kapazität schwankt von einem Wert von zusätzlichen

86ml Volumen bis zu einer Abnahme der Kapazität von 81ml. Der Median beschreibt eine Kapazitätsabnahme von 7ml. Die Änderung der Kapazität ist laut Student-t Test nicht signifikant ($p=0,7692$).

Betrachtet die Volumina bei einem Blaseninnendruck von 30cmH₂O, sinkt die Kapazität der resezierten Blase um durchschnittlich 10ml bei einer Standardabweichung von 34ml. Die Kapazitätsänderung liegt im Bereich von 81ml Zunahme der Kapazität bis 85ml Abnahme der Kapazität. Der Median beschreibt eine Kapazitätsabnahme von 8ml. Die Änderung der Kapazität ist laut Student-t Test nicht signifikant ($p=0,6721$). (Abbildung 94)

Bei einem Blaseninnendruck von 40cmH₂O sinkt die Blasenkapazität der einfach resezierten Harnblase im Durchschnitt um 18,5ml bei einer Standardabweichung von 45ml. Die Spanne der Kapazitätsänderung reicht von einer Zunahme von 86ml über einen Median von 18ml Volumenabnahme bis zu einer maximalen Kapazitätsabnahme von 100ml. Die Änderung der Kapazität ist laut Student-t Test nicht signifikant ($p=0,49$). (Abbildung 94)

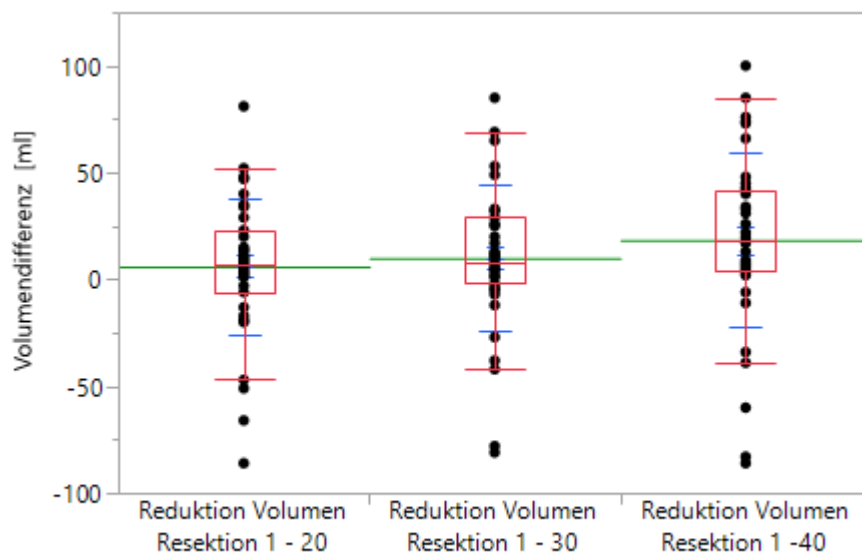


Abbildung 94: Grafische Darstellung Volumendifferenz nach erster Resektion

Betrachtung des Wanddurchmessers:

Vergleicht man bei einem Blaseninnendruck von 20cmH₂O die Wandstärken der einfach resezierten Harnblasen mit denen der intakten Harnblasen, so nimmt der Wanddurchmesser im Durchschnitt um 1,0mm ab, bei einer Standardabweichung von 1,2mm. Der Bereich der Änderung liegt zwischen einer Wandstärkenzunahme von 1,0mm und einer Abnahme der Wandstärke um 5,1mm. Der Median beschreibt eine Abnahme des Durchmessers von 0,6mm. Die Änderung der Wandstärke ist laut Student-t Test signifikant (p=0,0077). (Abbildung 95)

Bei 30cmH₂O nimmt die Wandstärke bei den einfach resezierten Harnblasen im Mittel um 0,8mm ab, bei einer Standardabweichung von 1,2mm. Die Spanne der Durchmesseränderung reicht von einer Zunahme des Durchmessers um 0,6mm über einen Median mit einer Abnahme des Durchmessers um 0,5mm bis zu einer Abnahme des Durchmessers um 4,7mm. Die Änderung der Wandstärke ist laut Student-t Test signifikant (p=0,0179). (Abbildung 95)

Vergleicht man den Wanddurchmesser bei 40cmH₂O, so verringert sich der Durchmesser im Mittel um 0,6mm. Die Standardabweichung beträgt 1,0mm. Der Bereich der Änderung des Durchmessers liegt zwischen 0,8mm Zunahme des Durchmessers und 4,3mm Abnahme des Durchmessers. Der Median entspricht einer Abnahme des Durchmessers um 0,3mm. Die Änderung der Wandstärke ist laut Student-t Test signifikant (p=0,0335). (Abbildung 95)

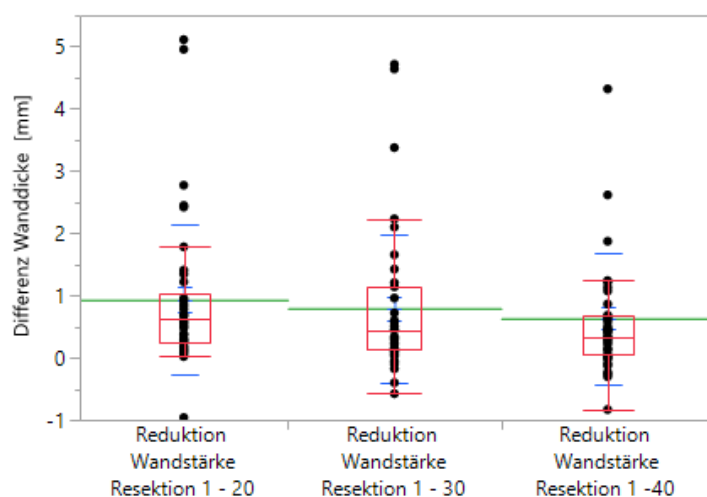


Abbildung 95: Grafische Darstellung Differenz der Wanddicke nach erster Resektion

Betrachtung der Compliance

Bei dem Vergleich der Compliance bei intakter und einfach resezierter Harnblase und einem Blaseninnendruck von 20cmH₂O ergibt sich eine Differenz der Compliance von durchschnittlich 0,3mm/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 1,6mm/cmH₂O, wobei die höhere Compliance bei intakter Blase zu messen ist. Die Differenz der Compliance schwankt zwischen -4,3mm/cmH₂O und 4,0mm/cmH₂O. Der Median beträgt 0,4mm/cmH₂O. Die Differenz der Compliance ist laut t-Test statistisch nicht signifikant (p=0,6967).

Bei 30cmH₂O beträgt die Differenz der Compliance durchschnittlich 0,3mm/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 1,1mm/cmH₂O zu Gunsten der intakten Schweineblase. Die Differenz der Compliance-Werte beträgt zwischen -2,7mm/cmH₂O und 2,8mm/cmH₂O. Der Median ist 0,3mm/cmH₂O. Diese Differenz in der Compliance ist laut t-Test statistisch nicht signifikant (P=0,6243).

Der Vergleich der Compliance bei 40cmH₂O ergibt eine Differenz von durchschnittlich 0,5mm/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 1,0mm/cmH₂O. Die höhere Compliance wird hierbei erneut bei der intakten Schweineblase gemessen. Bei einem Median von 0,5mm/cmH₂O, liegt die Differenz der Compliance in einem Bereich zwischen -2,2mm/cmH₂O und 2,5mm/cmH₂O. Die Differenz ist laut t-Test statistisch nicht signifikant (p=0,4657).

Betrachtung der Wandspannung

Vergleicht man die Wandspannung der intakten Blase zu der einer einfach resezierten Blase bei gleichem Blaseninnendruck von 20cmH₂O, so errechnet sich eine Zunahme der Wandspannung von im Mittel 14,1%, bei einer Standardabweichung von 17,9%. Die Differenz der Wandspannung schwankt zwischen einer Abnahme von 31,2% und einer Zunahme der Spannung von 72,6%. Der Median entspricht einer Zunahme von 10,4%. Die Zunahme der Wandspannung ist laut t-Test statistisch als Signifikant zu betrachten (p=0,0535).

Bei 30cmH₂O Harnblaseninnendruck kommt es zu einer Zunahme der Wandspannung von durchschnittlich 11,7% nach der Resektion von 5,2cm². Die

Standardabweichung ist 17,3%. Der Median der Spannungsdifferenz entspricht einer Spannungszunahme von 8,0%. Die Spannweite der Spannungsänderung reicht von einer Abnahme von 20,1% bis zu einer Zunahme von 65,5%. Die Zunahme der Wandspannung ist laut t-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,1604$).

Bei 40cmH₂O kommt es nach der ersten Resektion zu einer durchschnittlichen Wandspannungszunahme von 8,8% im Vergleich zur intakten Harnblase. Die Standardabweichung beträgt 20,6%. Bei einem Median von +8,7% liegen die Werte für die Wandspannungsänderung nach erster Resektion zwischen -54,6% und 64,7%. Die Zunahme der Wandspannung ist laut t-Test statistisch als Signifikant zu betrachten ($p=0,1179$)

Vergleich der nicht resezierten Schweineharnblase zur zweimalig resezierten Schweineharnblase

Betrachtung des Volumens:

Vergleicht man bei einem Blaseninnendruck von 20cmH₂O das Volumen der zweifach resezierten Blase mit dem einer intakten Blase, so ist die Kapazität der resezierten Blase im Mittel um 23,5ml gesunken. Die Standardabweichung beträgt 69,7ml. Die Änderung der Kapazität schwankt von einem Wert von zusätzlichen 93ml Volumen bis zu einer Abnahme der Kapazität von 316ml. Der Median beschreibt eine Kapazitätsabnahme von 11ml. Die Änderung der Kapazität ist laut Student-t Test nicht signifikant ($p=0,3503$). (Abbildung 106)

Betrachtet die Volumina bei einem Blaseninnendruck von 30cmH₂O, sinkt die Kapazität der resezierten Blase um durchschnittlich 40,05ml bei einer Standardabweichung von 64,9ml. Die Kapazitätsänderung liegt im Bereich von 102ml Zunahme der Kapazität bis 378ml Abnahme der Kapazität. Der Median beschreibt eine Kapazitätsabnahme von 21ml. Die Änderung der Kapazität ist laut Student-t Test nicht signifikant ($p=0,1406$). (Abbildung 106)

Bei einem Blaseninnendruck von 40cmH₂O sinkt die Blasenkapazität der einfach resezierten Harnblase im Durchschnitt um 61,2ml bei einer Standardabweichung

von 88,3ml. Die Spanne der Kapazitätsänderung reicht von einer Zunahme von 63ml über einen Median von 46ml Volumenabnahme, bis zu einer maximalen Kapazitätsabnahme von 442ml. Die Änderung der Kapazität ist laut Student-t Test nicht signifikant ($p=0,0686$). (Abbildung 106)

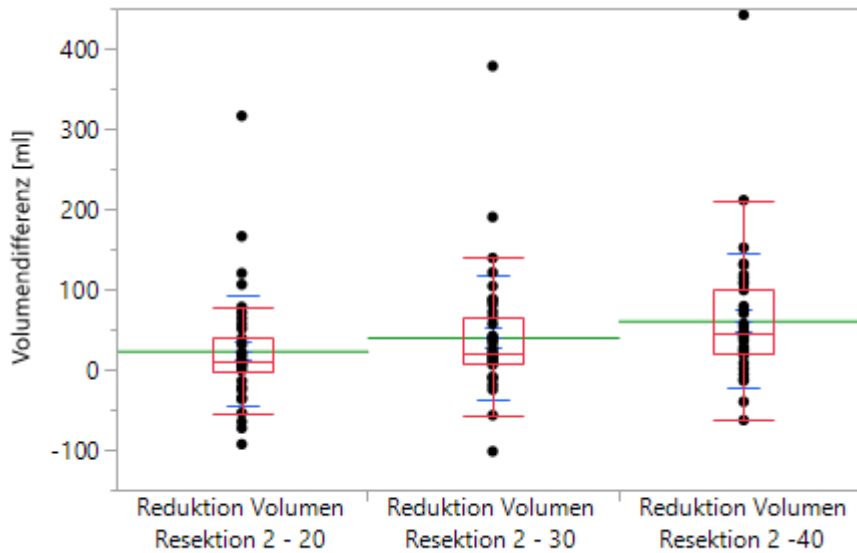


Abbildung 96: Grafische Darstellung Differenz der Volumina nach zweiter Resektion

Betrachtung des Wanddurchmessers:

Vergleicht man bei einem Blaseninnendruck von 20cmH₂O die Wandstärken der zweifach resezierten Harnblasen mit denen der intakten Harnblasen, so nimmt der Wanddurchmesser im Durchschnitt um 1,3mm ab, bei einer Standardabweichung von 1,6mm. Der Bereich der Änderung liegt zwischen einer Wandstärkenzunahme von 1,3mm und einer Abnahme der Wandstärke um 5,7mm. Der Median beschreibt eine Abnahme des Durchmessers von 0,8mm. Die Änderung der Wandstärke ist laut Student-t Test signifikant ($p<0,0001$). (Abbildung 107)

Bei 30cmH₂O nimmt die Wandstärke bei den zweifach resezierten Harnblasen im Mittel um 1,0mm ab, bei einer Standardabweichung von 1,5mm. Die Spanne der Durchmesseränderung reicht von einer Zunahme des Durchmessers um 3,5mm über einen Median mit einer Abnahme des Durchmessers um 0,7mm bis

zu einer Abnahme des Durchmessers um 4,6mm. Die Änderung der Wandstärke ist laut Student-t Test signifikant ($p=0,0008$). (Abbildung 107)

Vergleicht man den Wanddurchmesser bei 40cmH₂O, so verringert sich der Durchmesser im Mittel um 0,9mm. Die Standardabweichung beträgt 1,2mm. Der Bereich der Änderung des Durchmessers liegt zwischen 3,1mm Zunahme des Durchmessers und 3,9mm Abnahme des Durchmessers. Der Median entspricht einer Abnahme des Durchmessers um 0,8mm. Die Änderung der Wandstärke ist laut Student-t Test signifikant ($p=0,0006$). (Abbildung 107)

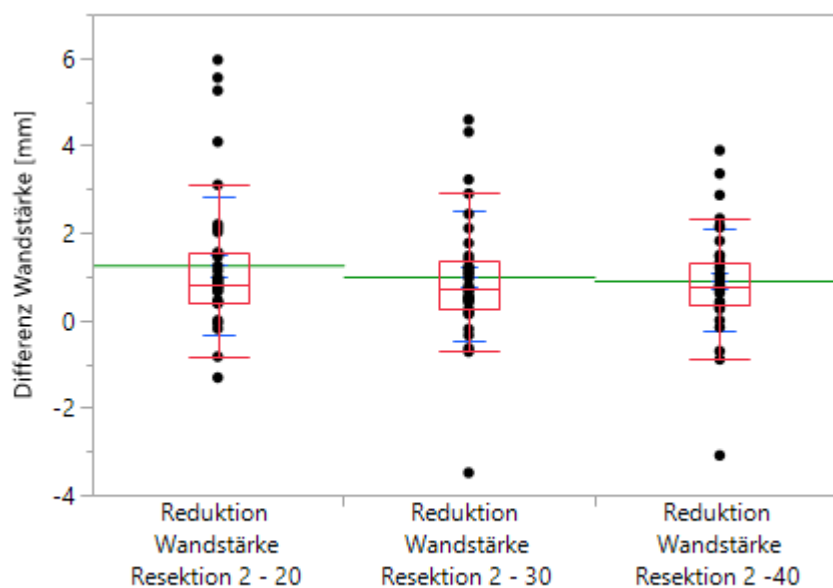


Abbildung 97: Grafische Darstellung Differenz der Wanddicke nach zweiter Resektion

Betrachtung der Compliance

Bei dem Vergleich der Compliance bei intakter und zweifach resezierter Harnblase und einem Blaseninnendruck von 20cmH₂O ergibt sich eine Differenz der Compliance von durchschnittlich 0,8mm/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 2,6mm/cmH₂O, wobei die höhere Compliance bei intakter Blase zu messen ist. Die Differenz der Compliance schwankt zwischen -

4,7mm/cmH₂O und 8,3mm/cmH₂O. Der Median beträgt 0,6mm/cmH₂O. Die Differenz der Compliance ist laut t-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,3058$).

Bei 30cmH₂O beträgt die Differenz der Compliance durchschnittlich 1,0 mm/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 1,8mm/cmH₂O zu Gunsten der intakten Schweineblase. Die Differenz der Compliance-Werte beträgt zwischen -3,4 mm/cmH₂O und 6,3 mm/cmH₂O. Der Median ist 0,7mm/cmH₂O. Diese Differenz in der Compliance ist laut t-Test statistisch nicht signifikant ($P=0,1627$).

Der Vergleich der Compliance bei 40cmH₂O ergibt eine Differenz von durchschnittlich 1,2mm/cmH₂O bei einer Standardabweichung von 1,4mm/cmH₂O. Die höhere Compliance wird hierbei erneut bei der intakten Schweineblase gemessen. Bei einem Median von 1,1mm/cmH₂O liegt die Differenz der Compliance in einem Bereich zwischen -1,6mm/cmH₂O und 5,3mm/cmH₂O. Die Differenz ist laut t-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,0685$).

Betrachtung der Wandspannung

Vergleicht man die Wandspannung der intakten Blase zu der einer zweifach resezierten Blase bei gleichem Blaseninnendruck von 20cmH₂O, so errechnet sich eine Zunahme der Wandspannung von im Mittel 19,3%, bei einer Standardabweichung von 19,6%. Die Differenz der Wandspannung schwankt zwischen einer Abnahme von 14,6% und einer Zunahme der Spannung von 80,1%. Der Median entspricht einer Zunahme von 16,3%. Die Zunahme der Wandspannung ist laut t-Test statistisch als signifikant zu betrachten ($p=0,0051$).

Bei 30cmH₂O Harnblaseninnendruck kommt es zu einer Zunahme der Wandspannung von durchschnittlich 16,8% nach der Resektion von 10,4cm². Die Standardabweichung ist 24,9%. Der Median der Spannungsdifferenz entspricht einer Spannungszunahme von 16,3%. Die Spannweite der Spannungsänderung reicht von einer Abnahme von 42,9% bis zu einer Zunahme von 80,6%. Die Zunahme der Wandspannung ist laut t-Test statistisch signifikant ($p=0,0111$).

Bei 40cmH₂O kommt es nach der zweiten Resektion zu einer durchschnittlichen Wandspannungszunahme von 17,4% im Vergleich zur intakten Harnblase. Die

Standartabweichung beträgt 26,8%. Bei einem Median von +21,4% liegen die Werte für die Wandspannungsänderung nach zweiter Resektion zwischen -68,7% und 76,4%. Die Zunahme der Wandspannung ist laut t-Test statistisch als signifikant zu betrachten ($p=0,0057$).

3.1.2. Histologische Untersuchung der Schnittträger

Die Versuche zur Schnittführung wurde an 49 Schweineharnblasen durchgeführt. An jedem Schnitt wurden zwischen 1 und 10 Messungen durchgeführt, je nach Beschaffenheit des Präparats. Präparate bei denen der Nekroserand nicht oder sehr eingeschränkt beurteilbar war, wurden verworfen.

Monopolare Schnittführung

Für die monopolare Schnittführung wurden insgesamt 262 Messungen ausgewertet. Die Länge der Nekroseränder liegt zwischen 193 μm und 2211 μm . Der Median liegt bei 729,5 μm . Der errechnete Mittelwert beträgt 859,7 μm bei einer Standartabweichung von 476,3 μm (Tabelle 19).

Ergebnisse monopolare Schnittführung

	monopolar	monopolar weiblich	monopolar männlich
N	262	133	129
Min.	193	246	193
Max.	2211	2211	1562
Median	729,5	1001	565
Mittelwert	859,729	1094,29	617,899
Std.-Abw.	476,286	508,54	282,416

Tabelle 6: Ergebnisse der monopolaren Schnittführung

Bipolare Schnittführung

Für die bipolare Schnittführung wurden insgesamt 256 Messungen ausgewertet. Die Länge der Nekroseränder liegt zwischen 205 μm und 2074 μm . Der Median liegt bei 841 μm . Der errechnete Mittelwert beträgt 896,1 μm bei einer Standartabweichung von 341,9 μm (Tabelle 20).

Ergebnisse bipolare Schnittführung

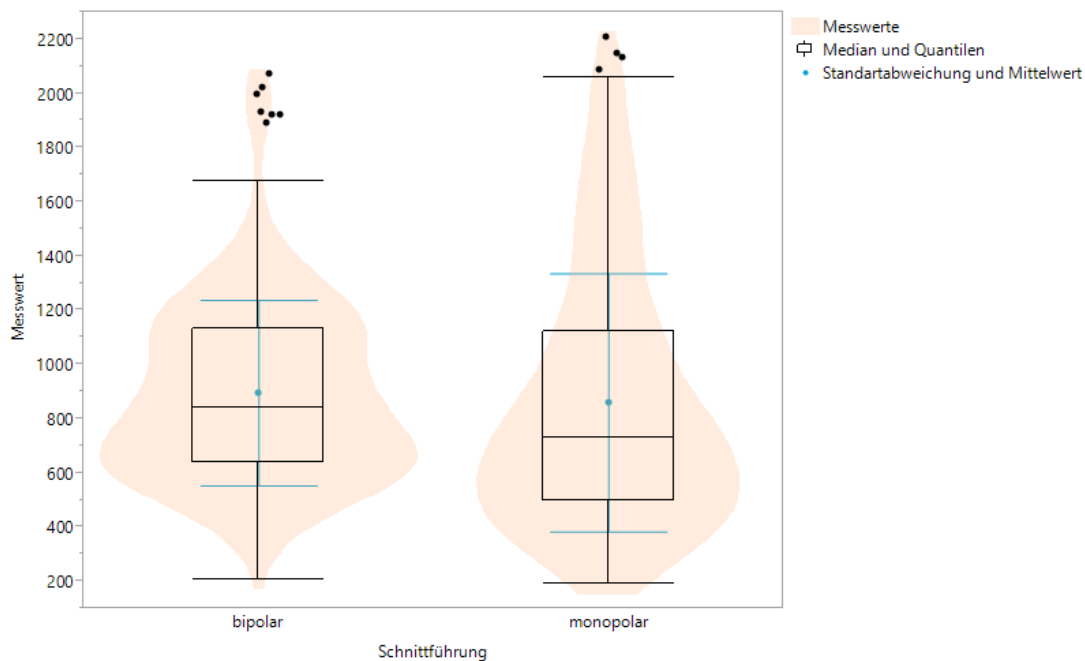
	bipolar	bipolar weiblich	bipolar männlich
N	256	150	106
Min.	205	205	405
Max.	2074	1335	2074
Median	841	676,5	1132
Mittelwert	896,121	722,733	1141,48
Std.-Abw.	341,934	224,019	330,165

Tabelle 7: Ergebnisse der bipolaren Schnittführung

Vergleich

Beim Vergleich zeigt sich, dass das durchschnittliche Nekroseausmaß bei der bipolaren Schnittführung das der monopolaren Schnittführung um 36,4µm übertrifft. Der Median ist bei der bipolaren Schnittführung um 111,5µm größer als bei der monopolaren. Laut Chi-Quadrat-Approximation ist die Differenz des Nekroseausmaßes statistisch als signifikant zu betrachten ($p=0,0026$) (Abbildung 108).

Ergebnisse zum Versuch der verschiedenen Schnittführungen



Jeder Fehlerbalken wird aus 1 Standardabweichungen des Mittelwerts gebildet.

Abbildung 98: Grafische Darstellung Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Schnitttränder

3.2. Simulation der Bergung

Der Traktionsversuch wurde an insgesamt 50 Harnblasen des Schweins durchgeführt. 34 Organe stammten von weiblichen Schweinen, 16 Organe stammten von männlichen Schweinen.

Betrachtet man alle Versuchsergebnisse, liegen die Ergebnisse in einem Bereich zwischen 0,2N und 16,2N. Aus den erhobenen Werten errechnet sich ein Mittelwert von 5,3N, was einer Gewichtskraft von 541,5g entspricht und ein Median von 4,0. Die Standardabweichung beträgt hier 4,1N.

Betrachtet man nur die Versuche an männlichen Harnblasen, liegen die Ergebnisse zwischen 0,4N und 16,2N. Aus den Daten ergibt sich ein Mittelwert von 8,3N, was einer Gewichtskraft von 843,3g entspricht und einem Median von 7,9N. Die Standardabweichung beträgt 4,4N.

Bei den Versuchen an weiblichen Schweineharnblasen reicht die Spanne der Ergebnisse von 0,2N bis 15,1N. Geschlossen aus den erhobenen Werten ergibt der Mittelwert der gemessenen Zugkraft 3,9N, oder der Gewichtskraft von 399,7g. Der Median beträgt 3,1N. Die Standardabweichung ist 2,3N.

Die geschlechterspezifische Differenz ist laut t-Test statistisch signifikant ($p=0,0002$).

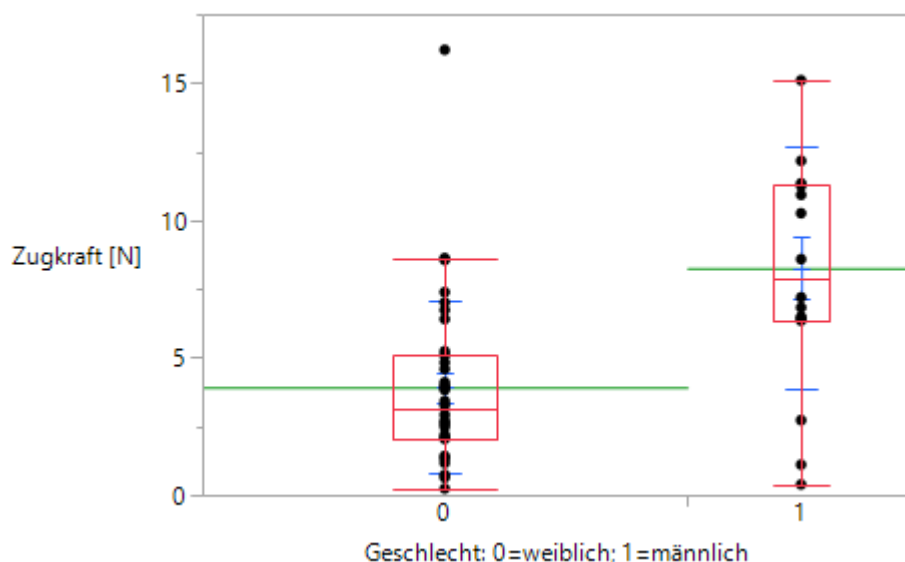


Abbildung 99: Grafische Darstellung Ergebnisse Traktionsversuche

3.3. Zusammenfassung

Simulation der Teilresektion:

Teilresektionsversuch

Bei den Ergebnissen der Blasenteilresektion zeigte sich in Bezug auf die Volumenänderung bei 20cmH₂O, 30cmH₂O und 40cmH₂O nach der Entfernung von 5,2cm² und 10,4cm² keine statistisch signifikante Änderung im Vergleich zur intakten Schweineblase. Es ist jedoch ein Trend zu erkennen, dass das Volumen mit zunehmenden Resektionsausmaß abnimmt.

Bei dem Vergleich der Ergebnisse der Wandstärkenänderung bei Drücken von 20cmH₂O, 30cmH₂O und 40cmH₂O nach Resektion von 5,2cm² und 10,4cm² zeigt sich jedoch eine statistisch signifikante Abnahme der durchschnittlichen Harnblasenwanddicke korrelierend mit dem Ausmaß der Wandresektion. (p: 0,0001-0,0179).

Bei der Betrachtung der Compliance bei intakter Harnblase und nach Resektion von 5,2cm² und 10,4cm², zeigen sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Änderungen im Vergleich zur intakten Blase. Auch hier ist ein Trend zu erkennen, dass die Compliance in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes abnimmt.

Die Wandspannung nimmt ab einer Resektionsfläche von 10,4cm² statistisch signifikant zu. (p: 0,0051-0,0111) Bei einer Resektionsfläche von 5,2cm² lässt sich ein Trend erkennen, der ebenfalls eine Zunahme der Wandspannung mit zunehmenden Resektionsausmaß beschreibt.

Histologische Untersuchung der Schnittränder

Die Ergebnisse des Vergleichs des Nekroseausmaßes bei mono- und bipolarer Schnittführung zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Schnittmethode und Größe des Nekroserands (p=0,0026). Im Mittel ist der Bereich der koagulationsbedingten Nekrose bei der bipolaren Schnittführung um 111,5µm größer als bei der monopolaren Schnittführung.

Simulation der Bergung:

Bei den Ergebnissen der Zugversuche zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der benötigten Zugkraft für die Bergung eines Objektes von 2cm Durchmesser und dem Geschlecht der Versuchstiere ($p=0,0002$). Im Durchschnitt musste beim männlichen Tier 4,4N mehr Kraftaufwand zur Bergung des Objektes aufgebracht werden als beim weiblichen Tier.

4. Diskussion

4.1. Klinische Problemdarstellung

Mit ca. 4,4% aller malignen Tumoren gehört das Harnblasenkarzinom zur siebthäufigsten diagnostizierten Krebserkrankung [107]. Trotz einer besseren Frühprävention wie der Vermeidung von Kanzerogenen (z.B. Nikotinkarenz) und immer besser werdenden Screeningverfahren bei Blasentumoren ist die Inzidenzrate in Deutschland in den letzten Jahrzehnten weiter gestiegen und wird vermutlich auf Grund des demographischen Wandels der Bevölkerung auch in Zukunft weiter steigen [107]. Diese hohe Inzidenzrate ist auch mitverantwortlich für die hohen medizinischen Kosten dieser Erkrankung [2].

Rezidiv- und Progressrate

Trotz vielfältiger Möglichkeiten zur Diagnostik des Harnblasenkarzinoms (1.1.6.) ist die Zystoskopie mit anschließender TUR-B Goldstandard [37].

Bei Diagnose zeigt sich bei etwa 70% aller Patienten ein oberflächliches Krankheitsbild im Stadium pTa oder pT1. Hier kommt es in jedoch bei ca. 15% zum progressiven Wachstum in tiefere Schichten der Blasenwand [43]. Auch ist die Rezidivrate bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen mit 30-85% sehr hoch [108].

30 % der Patienten haben initial bei Diagnose ein muskelinvasives Karzinom [6]. Frauen sind hierbei initial häufiger von primär muskelinfiltrierenden Tumoren betroffen als Männer [109]. Trotz Therapie kommt es bei bis zu 50% dieser Patienten innerhalb von 5 Jahren zu einer Metastasierung. Ohne aggressiver Behandlung versterben über 80 % der Betroffenen innerhalb von 2 Jahren [6].

Therapeutische Limitationen etablierter Operationstechniken

TUR-B

Nicht nur bei der Diagnostik, sondern auch bei der Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms stellt die TUR-B eine der wichtigsten und erfolgreichsten Behandlungskonzepte dar (1.1.6.7.). Trotzdem ist das Verfahren

nicht frei von Nebenwirkungen. Insbesondere Tumore mit einem Durchmesser von mehr als 1cm bedürfen häufig einer Nachresektion. Außerdem besteht bei der Resektion von größeren Tumoren mit zunehmender Infiltrationstiefe die Gefahr der Blasenwandperforation. Extraperitoneale Perforationen sind gedeckt und bedürfen keiner Therapie. Bei intraperitoneale Perforationen muss der Wanddefekt der Blase in einer offenen Operation übernäht werden. Dabei besteht Grundsätzlich auch die Gefahr einer Tumorzellaussaat in intra- oder extraperitoneale Räume.

Der Grund für die häufig benötigten Nachresektionen ist, dass nach einer initialen TUR-B von Ta und T1 Läsionen häufig ein Rezidiv auftritt [48]. In 15-53% der Fälle zeigt sich in einem Nachresektat ein Residualtumor und in 4-29% eine Tumorprogression bis zur Muskelinvasion [110]. Daher besteht die Indikation zur Nachresektion bei:

- T1-, High-grade-Tumoren und Carcinoma in situ, die eine hohes Rezidiv- und Progressionsrisiko aufweisen;
- multifokale oder großen Tumoren;
- starke Blutungen oder Blasenwandperforation;

[48, 49]

- Resektat der vorherigen TUR-B ohne Detrusormuskel [50];

Die Angaben zum Zeitpunkt der Re-TUR-B variieren in der Literatur zwischen zwei und sechs Wochen. Durch die Re-TUR-B wird die rezidiv- und progressfreie Lebenszeit verlängert [51, 111].

Radikale Zystektomie

Die radikale Zystektomie (1.1.7.2.3.) ist Goldstandart bei der Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms [58], doch sie auch mit Risiken behaftet. Die operationsbedingte Mortalitätsrate der radikalen Zystektomie beträgt 1,2-3,2% nach 30 Tagen und 2,3-8,0% nach 90 Tagen [58, 112-114]. Sie ist häufig verknüpft mit der Form der Harnableitung nach Operation [115, 116]. Die 5-

Jahres Überlebensrate nach alleiniger radikaler Zystektomie beläuft sich bei Patienten im Stadium pT1 auf 74%, im Stadium pT2 auf 74%, im Stadium pT3 auf 52% und im Stadium pT4 auf 36%. 66-68% der Patienten bleiben nach 5 Jahren rezidivfrei, 43-60% sind es nach 10 Jahren. Bei Patienten mit positiven Lymphknotenstatus blieben 34-43% nach 5 Jahren rezidivfrei [74].

Die Morbiditätsrate der radikalen Zystektomie liegt zwischen 30-64% [4]. Der Grund für diese hohe Komplikationsrate ist die Notwendigkeit der Anlage einer neuen Harnableitung. Diese neuen Harnableitungen, wie Anlage einer Neoblase, eines Conduits oder einer Ureterkutaneosomie sind mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen verbunden.

Bei der Implementierung einer Neoblase treten regelmäßig Inkontinenz, Harnwegsinfekte, Nierenfunktionsstörungen oder metabolische Störungen auf [117, 118]. Besonders in der frühen postoperativen Phase kommt es häufig zu Schleimbildung, die den Dauerkatheter blockieren können [119]. Später kann diese Schleimbildung auch Hinweis auf eine Reizung der Neoblase oder einen Harnwegsinfekt sein.

Bei der Conduit-Anlage kommt es bei 48% der Patienten zu Frühkomplikationen wie Infektionen, Pyelonephritiden, Leckagen und Stenosen [120]. Bei Patienten mit einer Überlebenszeit von mehr als 15 Jahren traten bei bis zu 94% Komplikationen auf [121].

Die Ureterkutaneosomie ist weniger komplikationsbehaftet als die Anlage eines Conduits oder einer Neoblase [120, 122]. Dennoch kommt es bei ihr, genau wie beim Conduit, und häufig auch bei der Neoblase zu einem Verlust der Kontinenz.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die radikale Zystektomie auf Grund der niedrigen Remissionsraten gut zur Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms geeignet ist [74]. Durch die hohe Komplikationsrate ist sie jedoch mit einem erheblichen Verlust an Lebensqualität verbunden, insbesondere durch den Verlust der Kontinenz. Auch führen sie zu einer insgesamt längeren Verweildauer im Krankenhaus, und damit zu hohen Therapiekosten [2].

Zur Reduzierung der Nebenwirkungen und einer kürzeren Verweildauer kann die radikale Zystektomie auch laparoskopisch oder roboter-assistiert-laparoskopisch durchgeführt werden. Doch auch diese Techniken sind verbunden mit höheren Operationskosten und einer längeren Operationsdauer [71].

Offene partielle Zystektomie

Eine weitere Operationsmethode zur Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist die Blasenteilresektion (1.1.7.2.4.).

Vorteil dieser Operationsmethode ist zum einen die geringere Operationsbelastung, zum anderen die Erhaltung der anatomischen Struktur, wodurch postoperative Komplikationen wie Inkontinenz selten sind. Auch ist im Vergleich zur TUR-B ein genaueres Staging möglich, da der Tumor in seiner gesamten Ausdehnung entfernt und untersucht werden kann. Die Therapie ermöglicht außerdem eine R0-Resektion, da der komplette Tumor mit infiltrierter Blasenwand entfernt wird. Die 5-Jahres Überlebensrate entspricht in etwa der der radikalen Zystektomie [11, 74].

Nachteil dieser Behandlungsoption ist, dass nur ein kleines Patientenkollektiv für diese Art der Behandlung in Frage kommt. Indikation besteht nur bei Patienten mit Divertikeltumoren, Urachuskarzinome, Tumoren ohne Infiltration von Blasen Hals und Prostata, oberflächliche Tumoren, bei denen aus technischen Gründen eine TUR nicht durchführbar ist, oder umschrieben infiltrierende Tumoren im Bereich des Ostiums. Zudem sollte der zu operierende Tumor möglichst solide und die übrige Harnblase frei von präkanzerogenen Veränderungen sein [73].

Die Blasenteilresektion ist mit einem guten Outcome und einer guten Lebensqualität verbunden [11, 123], doch sie erfordert ein gut funktionierendes, interdisziplinäres Team, eine hohe Compliance des Patienten und ist nur einem selektiven Patientenkollektiv vorenthalten [27].

Problematik der postoperativen Nachsorge

Das nicht invasive Harnblasenkarzinom hat mit 30-85% eine sehr hohe Rezidivrate [108]. Deswegen sind regelmäßige Kontrollen induziert, um Rezidive frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Über welchen Zeitraum diese Nachuntersuchungen stattfinden, hängt vom individuellen Risiko des jeweiligen Patienten ab. Bei Patienten mit Harnblasentumor einer geringen Risikogruppe (siehe 1.1.2.) genügt eine regelmäßige Kontrolle über 5 Jahre, da das Risiko eines Rezidiv nach 5 Jahren gering ist [82]. Schon bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe 1.1.2.), ist jedoch eine Lebenslange Kontrolle induziert, da auch nach längerer Zeit noch Rezidive auftreten können [3].

Die Rezidivrate beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom liegt nach 5 Jahren bei ca. 32% und nach 10 Jahren bei 40% [74]. Die Nachsorge ist auf Grund der mangelnden Datenlage nicht einheitlich geregelt. Dennoch wird bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Tumor oder Lymphknotenbefall eine regelmäßige CT-Kontrolle empfohlen im ersten Jahr im Abstand von vier Monaten, bis zum dritten Jahr im Abstand von sechs Monaten und danach eine jährliche Bildgebung [27].

Neben der hohen Inzidenzrate und der teuren Behandlungskosten ist die durch das hohe Rezidivrisiko bedingte, regelmäßige Nachsorge mitverantwortlich für die hohen medizinischen Kosten des Harnblasenkarzinoms [2].

Zusammenfassende Problemdarstellung

Das Harnblasenkarzinom ist einer der häufigsten malignen Erkrankungen in unserer heutigen Gesellschaft. Seine Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten stetig gestiegen.

Aktuell sind bereits verschiedene Therapiemöglichkeiten für die Variationen des Harnblasenkarzinoms etabliert. Behandlungsmethoden mit guter onkologischer Prognostik sind häufig mit einer hohen Rate an Morbidität verbunden, wohingegen nebenwirkungsarme Therapien mit einer hohen Rate an Rezidiven einhergehen. Ziel für die Zukunft muss es sein, Therapiemöglichkeiten zu

entwickeln, die zum einen ein gutes onkologisches Outcome, die zum anderen auch eine niedrige Komplikationsrate aufweisen.

Die TUR-B als Goldstandart der Therapie des nicht invasiven Harnblasenkarzinoms ist zwar arm an Nebenwirkungen, weist jedoch eine sehr hohe Rate an Rezidiven auf, was zum Teil lebenslange Nachkontrollen mit sich bringt. Bei der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv geringer als beim nicht muskelinvasiven Karzinom, doch ist die radikale Zystektomie, die in den meisten Fällen als Therapie der Wahl angewandt wird, mit einer hohen Rate an Komplikationen verbunden. Die Blasenteilresektion hat eine geringere Rate an postoperativen Nebenwirkungen, ist aber bisher nur einem kleinen Patientenkollektiv zugänglich[27].

Auch sind die hohe Inzidenzrate, die teuren Behandlungskosten und die häufigen Nachuntersuchungen verantwortlich für die hohe finanzielle Belastung des Gesundheitssystems beim Harnblasenkarzinom.

Etablierung von neuen Operationstechniken

Die Weiterentwicklung bestehender Operationstechniken und die Etablierung von neuen Techniken ist unabdingbar, um die Rezidivraten, Komplikationsraten und die Kosten im Gesundheitssystem weiter zu senken.

Die partielle Zystektomie spielt in der heutigen Therapie des Harnblasenkarzinoms nur eine untergeordnete Rolle [27] da sich die Indikation nur auf ein hochselektives Patientenkollektiv beschränkt (siehe 4.1.), die Vorteile, dieses Verfahren gegenüber anderen Therapien sprechen jedoch für sich.

Bei der Blasenteilresektion wird die komplette, tumorinfiltrierte Blasenwand entfernt, wodurch potentiell die Möglichkeit einer R0-Resektion besteht. Falls eine en-bloc Entfernung des Tumors möglich ist können Folgeoperationen, die

bei der herkömmlichen TUR-B häufig induziert sind [11], vermieden werden. Andere blasenerhaltende Therapieformen des muskelinvasiven Blasenkarzinom können oftmals keine R0-Resektion erreichen.

Durch den Erhalt eines physiologisch teil- bzw. voll-funktionsfähigen Organs haben Patienten im Vergleich zur radikalen Zystektomie mit anschließender Harnableitung keine stärkeren Einschränkungen in ihrer Lebensqualität in beruflicher und sozialer Hinsicht [124], beispielsweise durch Verlust der Kontinenz.

Im Folgenden wird die Etablierung einer neuen Operationstechnik diskutiert, die die Vorteile der partiellen Zystektomie und der endoluminalen Chirurgie durch natürliche Körperöffnungen kombinieren soll.

Endoskopische Operationen durch natürliche Körperöffnungen (NOTES) wie Anus, Vagina oder transoral durch den Magen werden in der heutigen Medizin schon seit einigen Jahren durchgeführt. Besonders häufig wird diese Technik bei gastrointestinalen Tumoren verwendet. Studien haben gezeigt, dass diese Art von Eingriff Vorteile gegenüber offenen und herkömmlichen laparoskopischen Methoden hat. Sie haben unter anderem einen geringeren intraoperativen Blutverlust, weniger postoperative Schmerzen und eine schnellere Regenerationszeit, was zu einer kürzeren Verweildauer im Krankenhaus führt. Auch ist das kosmetische Ergebnis besser, da es zu keiner sichtbaren Narbenbildung kommt [125-128].

Da nur durch natürliche Körperöffnungen und Lumina operiert werden würde, wäre es möglich, durch eine endoluminale partielle Zystektomie postoperative Komplikationen wie Narbenhernien oder Wundinfektionen zu senken, die bei offenen Operationsmethoden auftreten können [4]. Da keine Haut oder Muskelgewebe durchtrennt wird und auch das Zugtrauma gering ausfällt, entstehen postoperativ potentiell weniger Schmerzen. Die hieraus resultierende kürzere Verweildauer des Patienten im Krankenhaus würde eine ökonomische Verbesserung mit sich bringen.

Durch eine Erweiterung der Technik der transurethralen Resektion der Blase (TUR-B) auf muskelinvasive Tumoren würde eine minimal-invasive Operationsmöglichkeit für eine größere Anzahl von Patienten in Betracht kommen. Patienten, die bis jetzt mittels radikaler Zystektomie therapiert werden müssten, hätten dadurch auch die Möglichkeit, von den Vorteilen der blasenerhaltenden Therapie zu profitieren.

4.2. Etablierung eines Hybridmodells

Ein Leitgrundsatz der Medizin ist es, Patienten keinen Schaden zuzufügen. Daher ist es moralisch und ethisch nicht vertretbar, neue Methoden in der Medizin zuerst am Menschen zu erproben. Es ist daher unabdingbar, Modelle zu entwickeln, die eine Prognose über die Wirksamkeit oder auch Schadhafteigkeit eines neuen Verfahrens zulassen. Auch zum Erlernen von neuen Operationsmethoden werden Modelle benötigt, um spätere Komplikationen bei Patienten zu reduzieren. [93]

Diese Modelle dienen der Simulation von Operationsverfahrens. Während dieser Simulationen ist es möglich, unter Testbedingungen Phänomene zu reproduzieren und zu untersuchen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit später, bei der tatsächlichen Anwendung des Verfahrens am Menschen, ebenfalls zu beobachten sind [129]. Dies dient zum einem der Evaluierung des Operationsverfahren, zum anderen kann es zu Trainings- und Ausbildungszwecken verwendet werden.

In der Urologie hat sich unter anderem das Hausschwein als biologisches Modell für Operationsverfahren durchgesetzt [98]. Da die Anatomie der Schweineblase der der humanen Blase sehr ähnlich ist (1.2.2.), wurde auch für die Simulation der endoluminalen partialen Zystektomie die Schweineblase als ein geeignetes biologisches Modell verwendet.

Trotz der ähnlichen anatomisch/histologischen Verhältnissen der Schweineblase und der humanen Blase stößt das biologische Modell des Schweins bei den topographischen Verhältnissen an seine Grenzen. In der Versuchsreihe zur

endoluminalen Blasenteilresektion werden unter anderem Parameter wie Blasenvolumen, Druck und Wandspannung bestimmt. Hiervon ist insbesondere der Blaseninnendruck, stark beeinflusst von der topografischen Lage der Harnblase im Becken. Die topografischen Verhältnisse im Becken des Schweins haben zwar eine gewisse Ähnlichkeit zum humanen Becken, weichen aber zum Teil auch deutlich von ihnen ab (siehe 1.2.2.). Daher ist es notwendig, das biologische Schweinmodell um eine weitere Komponente zu erweitern, die eine bessere Simulation des humanen Beckens ermöglicht.

Ein weiterer Nachteil des Tiermodells ist die ethisch problembehaftete Nutzung von Versuchstieren. Derzeit gibt es viele Diskussionen um die ethische Vertretbarkeit von Tierversuchen. Im Fokus steht insbesondere das Leid der Versuchstiere, trotz der Bemühungen zur Schaffung der bestmöglichen Versorgung für diese [130-132]. In Deutschland muss vor jedem Tierversuch der Nutzen eines solchen Versuches nachgewiesen werden bevor er genehmigt wird [133]. Hierbei müssen strenge Auflagen erfüllt werden, um den Tieren eine möglichst geringe Belastung zu garantieren [134, 135]. Trotz dieser Maßnahmen sind Tierversuche immer mit Schaden für das jeweilige Versuchstier verbunden und daher ethisch und moralisch problematisch.

Auch gestaltet sich die Erfassung von Daten bei Tiermodellen oft kompliziert, da Messungen oft in vivo durchgeführt werden. Da während des Experiments auch das Wohl des Tieres in Vordergrund steht ist eine Auslesung und Erfassung der erwünschten Daten oft kompliziert.

Zur Durchführung der Versuchsreihen wurde daher ein Hybridmodell aus biologischer Schweineharnblase und einem Plastik-, Silikonmodell des humanen Beckens Beckenmodells „ETXY-URO Adam Simulator For Endourology“ von pro delphus entwickelt. Letzteres sorgt mit seinem Silikonlager, in dem die Blase eingebettet ist, zusammen mit der verschließbaren Plastikschaale (siehe 2.1.1.) für eine genauere Simulation des humanen Beckens. Auch ermöglicht es einen besseren Zugang zu Schweineblase während der Versuchsreihe, was eine präzisere Datenerfassung ermöglicht.

Das Hybridmodell vereint die Vorteile des biologischen Gewebes der Schweineharnblase mit denen der genaueren Beckentopografie des Plastik-, Silikonmodells. Es ermöglicht eine realitätsnahe Simulation von biologischen und anatomischen Verhältnissen, sowie die einfache Erhebung von Daten, zu geringen Kosten. Zusätzlich macht es die Verwendung von Versuchstieren, bzw. deren versuchsbedingte Schlachtung obsolet, da Schweinblasen als Schlachtabfälle bei der nutztierbedingten Schlachtung anfallen und daher in jedem Schlachthof erworben werden können.

Durch dieses Hybridmodell sind gute Voraussetzungen für die Simulation des Operationsverfahrens einer endoluminalen partiellen Zystektomie gegeben.

4.3. Interpretation der Ergebnisse

4.3.1. Simulation der Teilresektion

4.3.1.1. Teilresektionsversuch

Ziel der Simulationen ist die Erhebung von Blaseninnendruck, Füllungsvolumen, Wanddicke und Leckage. Durch Auswertung der Daten lassen sich Rückschlüsse auf die Auswirkungen einer partialen Zystektomie auf die Harnblase ziehen. Sie erlauben außerdem einen Vergleich zwischen biologischen Schweinemodell und humaner Harnblase.

Vergleich humane Harnblase in vivo – Simulation intakter Schweineharnblase

Bei der intakten Harnblase des Schweins lag das durchschnittliche Volumen bei einem Druck von 40cmH₂O bei 271,1ml. 40cmH₂O ist hierbei der durchschnittliche maximale Druck, den der Detrusormuskel zum Zeitpunkt der Miktion auf die Blase ausübt [136]. Das gemessene Volumen weicht leicht von dem der humanen Blase ab, welches bei maximaler Füllung und gesunder Blase zwischen 350-600ml liegt [103]. Dies hängt zum einen mit den unterschiedlichen Körperverhältnissen und Anatomien, zum anderen aber auch mit dem Zustand der Harnblasen zum Zeitpunkt des Versuchs zusammen. Die Schweineharnblasen wurden ungefähr 3-4 Stunden vor Versuchsbeginn aus den

Schweinen entnommen. Ca. 2 Stunden nach Tot des Tieres tritt die Totenstarre ein. Diese ist nach 6-8 Stunden voll ausgeprägt. Trotz einer durchgeführten Vordehnung der Blase, ist es möglich, dass die Starre nicht vollends gelöst ist. Dadurch käme es zu einem schnelleren Druckanstieg in der Blase, wodurch eine maximale Füllung bei kleineren Volumina erreicht wird.

Für den Vergleich der Harnblasenwanddicke des Schweins und des Menschen muss die Wanddicke bei 50% Füllungszustand der Blase beurteilt werden. Bei einem intravesikalen Druck von 20cmH₂O liegt die durchschnittliche Wanddicke der Schweineharnblasen bei 5mm. Der Wert ist vergleichbar mit dem Durchmesser der humanen Blasenwand, der beim Erwachsenen unter 7mm liegen sollte [38].

Einzelne Ausreißer bei Wanddicke und Volumen können dadurch zustande kommen, dass vor Präparation der Harnblasen, zwar eine äußere Inspektion auf Auffälligkeiten durchgeführt wurde, Blasen mit Pathologie, wie zum Beispiel einem Urotheldefekt oder einer abnormale Wanddicke dadurch aber nicht herausselektiert werden konnten, was zu einem gelegentlichen Abweichen der Werte führt.

Die Compliance beschreibt die Dehnbarkeit der Harnblase. Sie wird aus dem Quotienten der Differenz der Volumenänderung und Differenz des Blaseninnendrucks errechnet. In einer gesunden humanen Blase sollte sie mindestens 12,5-30ml/cmH₂O betragen[137]. Die durchschnittliche Compliance der Messung an der intakten Schweineharnblase liegt mit 6,9 ml/cmH₂O deutlich unter der minimalen Compliance beim Menschen. Selbst die maximal gemessene Compliance von 12,3ml/cmH₂O liegt noch unter diesem Minimum. Die niedrige Compliance kann, genau wie das geringere Füllungsvolumen, mit der Qualität des Gewebes zusammenhängen. Eine Totenstarre würde auch die Compliance der Blase senken, da es bei ihr bereits bei geringen Volumendifferenzen zu einer Druckänderung kommt. Eine andere Erklärung wäre eine mit 125ml/min zu hohe Befüllungsgeschwindigkeit der Blase. Bei zu schneller Befüllung kann die Blase sich eventuell nicht schnell genug ausdehnen

und es kommt zu einer Abnahme der Compliance. Die Befüllungsgeschwindigkeit wird dem Ziel der Untersuchung angepasst [38, 137].

Durch das Errechnen der Wandspannung werden die im Versuch erhobenen Werte von Volumen, Druck und Wanddurchmesser in Korrelation zu einander gesetzt. Sie wird durch das Laplace-Gesetz bestimmt und stellt den Quotienten aus dem Produkt von Radius der Harnblase und intravesikalen Druck und dem doppelten Durchmesser der Blase dar. Die in der Harnblasenwand befindlichen Spannungsrezeptoren reagieren auf eine Änderung der Wandspannung und sind mitverantwortlich für den Miktionsdrang [138]. Die Werte der maximalen Wandspannung der humanen Blase variieren zwischen 1,3 und 59N/cm², je nach Literatur und Versuchskonstellation. Bei einer gesunden Blase liegt er im Schnitt bei $2,8 \pm 0,5\text{N/cm}^2$ [139]. In den Versuchen zeigte sich bei den intakten Schweineblasen bei maximaler Füllung ein Wert von durchschnittlich 2,4 N/cm². Dieser Wert ist vergleichbar mit dem der gesunden Humanen Blase.

Simulation der partiellen Zystektomie

Über die Änderung des Blasenvolumens nach Teilresektion der Harnblase können Aussagen über die Auswirkung eines solchen Eingriffs auf die Blasenkapazität getroffen werden. Nach einfacher Resektion ist die Blasenkapazität bei einem Blaseninnendruck von 40cmH₂O durchschnittlich um 18,49ml gesunken. Nach zweifacher Resektion kam es zu einer Verminderung der Kapazität um 61,15ml. Die Differenz der Volumina nach Resektion ist in keinem der Fälle von statistischer Signifikanz ($p=0,49$), ($p=0,0686$). Es lässt sich jedoch der Trend erkennen, dass das Volumen sich mit zunehmenden Ausmaß der Resektion auch die Blasenkapazität verringert (siehe 3.1.1.). Für signifikante Werte werden Daten von weiteren Resektionen benötigt. Die Erklärung für diese nur geringe Änderung der Blasenkapazität steht im Zusammenhang mit der Harnblasenwand. Die Schleimhaut der Harnblasenwand weist ein mehrschichtiges Urothel sowie Falten in der submucosa auf (siehe 1.2.2.2.). Während der Füllungsphase verringern sich die Schichten des Urothels und die Falten verstreichen, wodurch eine Füllung der Blase ohne wirkliche Erhöhung

des Blaseninnendrucks erfolgt. Die geringe Abweichung im Volumen ist somit evtl. bedingt durch eine größere Ausreizung dieser Dehnbarkeit der Harnblase. Zu erkennen wäre dies an einer abnehmenden Wanddicke und einer abnehmenden Compliance nach Teilresektion bei selben Druckverhältnissen.

Der Wanddurchmesser der Schweineharnblase verringert sich bei gleichen Blaseninnendrücken nach Resektion. Bei 40cmH₂O nimmt der Wanddurchmesser im Mittel nach Resektion von 5,2cm² Blasenwand im Vergleich zur intakten Blase um 1,06mm ab. Nach Resektion von 10,4cm² beträgt die durchschnittliche Differenz zur intakten Blase 0,9mm. Die Verringerung des Wanddurchmessers ist statistisch signifikant ($p=0,0335$ nach Resektion von 5,2cm²) ($p=0,0006$ nach Resektion von 10,4cm²). Bei geringeren intravesikalen Drücken von 20 und 30cmH₂O ist dieselbe signifikante Abnahme des Wanddurchmessers zu beobachten (siehe 3.1.1.). Eine Reduktion des Wanddurchmessers spricht für eine starke Blasendehnung nach Resektion und eine Ausreizung der Dehnungsmechanismen der Harnblase, wie dem Abflachen des Urothels (siehe 1.2.2.2.). Die Werte sind also vereinbar mit der nur geringen Änderung der Harnblasenkapazität nach Resektion.

Auch die Ergebnisse der Compliance-Berechnung unterstützen die These, dass die geringe Abnahme der Harnblasenkapazität im Zusammenhang mit einer stärkeren Dehnung der Blase steht. Bei einem Blaseninnendruck von 40cmH₂O ergibt sich eine Abnahme der Compliance von 0,5mm/cmH₂O nach einer Resektion von 5,2 cm² ($p=0,4899$) und von 1,3mm/cmH₂O nach einer Resektion von 10,4cm² ($p=0,0685$). Trotz zum Teil niedriger Signifikanz lässt sich eine Tendenz erkennen. Die Compliance sinkt in Abhängigkeit der Höhe des Drucks und des Ausmaßes der Resektion ,(siehe 3.1.1.). Besonders bei höheren Drücken wird die Elastizität der Blase nach Resektion stärker ausgereizt als bei intakter Blase. Bei niedrigen Drücken kann eine Abnahme der Compliance noch besser kompensiert werden, da der Harnblase zu diesem Zeitpunkt noch sämtliche Dehnungsmechanismen zur Verfügung stehen. Für höhere Signifikanzen, die diese Tendenz belegen bedarf es weiterer Messungen.

Die Wandspannung ist ein wichtiger Parameter für die Einschätzung der klinischen Auswirkung einer partiellen Zystektomie, da er mitverantwortlich für die Auslösung des Harndrangs ist. Betrachtet man die Ergebnisse der Simulationen, so nimmt die Wandspannung bei maximaler Blasenfüllung mit jeder Resektion zu. Bei einer Resektion von $5,1\text{cm}^2$ kommt es bei einem Blaseninnendruck von $40\text{cmH}_2\text{O}$ zu einer durchschnittlichen Zunahme der Wandspannung von $8,8\%$ ($p=0,1179$). Bei der Resektion von $10,4\text{cm}^2$ sind es im Mittel bereits $13,4\%$ ($p=0,0057$). Ähnliche Steigerungen der Wandspannung finden sich auch bei Druckverhältnissen von 20 und $30\text{cmH}_2\text{O}$. Es ist folglich davon auszugehen, dass nach Resektion auf Grund der erhöhten Wandspannung das Gefühl des Harndrangs früher einsetzt als vor Resektion.

Trotz nur geringem Verlust der Blasenkapazität, die mit einem Ausreizen der Blasendehnbarkeit zu begründen ist, kommt es aufgrund einer erhöhten postoperativen Wandspannung dennoch subjektiv zu einer Verringerung der Kapazität, da der Harndrang bereits bei geringeren Volumina einsetzt.

Die fortlaufende Naht als Verschluss technik der Harnblasen nach Resektion scheint für intravesikale Drücke bis $30\text{cmH}_2\text{O}$ gut als Verschluss geeignet zu sein. Nach Resektion von $5,2\text{cm}^2$ und einem Druck von $30\text{cmH}_2\text{O}$ kommt es bei nur 3 Blasen zu einer Leckage, die aber nicht größer als 6ml sind. Nach Resektion von $10,4\text{cm}^2$ kommt es in 6 Fällen zur Leckage, die meist zwischen $10\text{-}20\text{ml}$ beträgt. Erst bei einem intravesikalen Druck von $40\text{cmH}_2\text{O}$ treten häufiger Leckagen auf, die auch ein höheres Volumen umfassen. Nach Resektion von $5,2\text{cm}^2$ wird bei 8 Blasen eine Leckage nachgewiesen, die meist bei ca. 10ml liegt. Bei Resektion von $10,4\text{cm}^2$ kommt es bei 13 Blasen zu einem Flüssigkeitsverlust von bis zu 40ml . Bei Drücken ab $30\text{cmH}_2\text{O}$ scheint eine suffiziente Schließung der Wunden nicht in allen Fällen möglich zu sein. Daher müssen entweder kleiner Abstände der einzelnen Einstichpunkte oder andere Nahttechniken verwendet werden. Andererseits ist die postoperative Leckage bei hohen Drücken von fragwürdiger klinischer Relevanz. Postoperativ sind urologische Patienten oft über mehrere Tage mit einem Dauerkatheter versorgt, sodass die Blase Zeit hat, sich zu regenerieren [38]. Dadurch treten hohe intravesikale Drücke meist nicht auf.

4.3.1.2. Histologische Untersuchung der Schnittränder

Durch die histologische Untersuchung der nach Resektion entstandenen Schnittränder in der Harnblasenwand sollen Aussagen über die Gewebeschädigungen verschiedener Resektionstechniken getroffen werden. Dadurch können gewebeschonende Verfahren herausselektiert werden, was mit einer geringeren Rate an Komplikationen und einer verkürzten Regenerationszeit einhergeht. Gleichzeitig ermöglicht der Versuch das Üben von Operationstechniken mit anschließender Evaluierung, da das Ausmaß der Nekrose stark vom Operateur abhängig ist. Bei der Elektroresektion hängt die Gewebeschädigung z.B. von der Dauer der thermalen Einwirkung und der Tiefe der Resektion ab [140].

Im durchgeführten Versuch wurden mono- und bipolare Elektroresektionsschlingen verglichen. Die Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante Differenz zwischen mono- und bipolarer Schnitfführung ($p=0,026$). Der Bereich der thermalen Schädigung war bei bipolarer Resektion im Mittel um $111,5\mu\text{m}$ breiter als bei der monopolaren Resektion. Durchgeführte Studien, die bi- und monopolare Resektionstechniken vergleichen, zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gewebeschädigung der beiden Techniken bei einer TUR-B [141, 142]. Eine weitere Studie postuliert eine signifikant größere Gewebeschädigung bei monopolarer Schnitfführung im Prostatagewebe [143].

Im durchgeführten Versuch zeigt sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen mono- und bipolarer Resektion, doch beträgt der Unterschied der Breite nur $0,1\text{mm}$. Es ist fraglich, ob eine so geringe Differenz messbare Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf wie zum Beispiel der Regenerationszeit nach Operation hat. Es ist davon auszugehen, dass wie in anderen Studien postuliert [141, 142] kein Unterschied im Outcome beider Verfahren besteht.

4.3.2. Simulation der Bergung

Ziel des Traktionsversuchs ist die Simulation einer transurethralen Bergung von Resektionsmaterial bei einer endoluminalen partiellen Zystektomie. Durch diese Simulation werden Daten erhoben, die Aufschluss über den benötigten Kraftaufwand bei einer solchen Bergung geben. Je nach benötigter Kraft können Rückschlüsse auf etwaige traktionsbedingte Schädigungen des Urothels gezogen werden. Die Simulation beinhaltet auch eine geschlechterspezifische Untersuchung der Bergung.

Bei der Auswertung der Ergebnisse (siehe 3.2.) zeigt sich eine durchschnittlich benötigte Zugkraft von 5,3N bei einem Volumen des zu bergenden Objektes von ca. 5cm³. Der geschlechterspezifische Unterschied zwischen männlicher und weiblicher Harnröhre beträgt im Mittel 4,4N. Diese Differenz ist statistisch signifikant ($p=0,0002$). Bei der Bergung durch die Urethra der männlichen Schweineharnblase wird ein durchschnittlich ein größerer Kraftaufwand zur Bergung benötigt als beim weiblichen Schwein. Dieser Unterschied ist sowohl mit der längeren Urethra beim männlichen Schwein als auch ihrem Verlauf durch Engstellen wie z.B. der Prostata zu begründen [144].

Betrachtet man das bei den Resektionsversuchen zu bergende Volumen bei einer en-bloc Resektion, so liegt bei der ersten Resektion, mit einer resezierten Oberfläche von 5,2cm², das resezierte Volumen bei 3,4cm³ und bei zweiter Resektion, mit einer resezierten Oberfläche von 10,4cm², bei 6,8cm³. Zur Berechnung der Volumina wurde der durchschnittliche Wanddurchmesser bei 0cmH₂O von 0,7cm verwendet. Die Angaben der Volumina sind ungefähre Angaben, da bei der Bergung von Gewebe sich sein Volumen durch dessen Komprimierbarkeit verringern kann.

Das im Bergungsversuch verwendete Volumen von 5ml liegt folglich im ungefähren Bereich dessen, was bei einer tatsächlichen endoluminalen partiellen Zystektomie zu erwarten ist. Mit einem durchschnittlich benötigten Kraftaufwand von 5,3N besteht vermutlich keine Gefahr von größeren Verletzungen der Urethra, die erst ab einer Belastung von ca. 15N/cm² beobachtet wurden [145].

Selbst die zur transurethralen Bergung bei männlichen Schweinen benötigte Kraft von im Mittel 8,27N liegt weit unter der schädlichen Krafteinwirkung.

4.4. Limitierung der erhobenen Daten

4.4.1. Simulation der Teilresektion

4.4.1.1. Teilresektionsversuch

Eine Limitierung der Simulation der Teilresektion ist durch die Tatsache begründet, dass kein in-vivo-Modell zur Simulation verwendet wurde. Totgewebe besitzt andere Eigenschaften als lebendes Gewebe. Wie in 4.3.1.1. angesprochen kann die nach dem Tod einsetzende Leichenstarre zu einer Abnahme der Dehnbarkeit des Gewebes führen. Dies hat zur Folge, dass Blaskapazität, Compliance und Wandspannung vermutlich leicht von den tatsächlichen Werten, die im humanen Körper gemessen werden, abweichen. Um dies zu verhindern, müssten die Versuche unmittelbar nach Schlachtung des Schweines erfolgen. Durch Einsetzen der Leichenstarre wiesen die Harnblasen, bedingt durch den bei Schlachtung in der Blase verbleibendem Restharn, auch unterschiedliche Vordehnungen auf. Durch das Verwerfen von Harnblasen mit sehr viel Restharn und die durchgeführte Vordehnung der Harnblasen vor Versuchsbeginn (siehe 2.2.1.) wurde versucht, diesen Unterschied auszugleichen, dennoch kam es zu einer größeren Streuung bei der Bestimmung der maximalen Kapazität der intakten Schweineblasen (siehe 3.1.1.). Einen ähnlichen Effekt auf die Dehnbarkeit wie die Leichenstarre hat die Temperaturdifferenz von in-vivo und ex-vivo Gewebe. Die Temperatur des in die Blase gefüllten Wasser von Raumtemperatur stimmt nicht mit der physiologischen Temperatur von Urin im lebenden Körper überein. Auch ist die Umgebungstemperatur im Beckenmodell nicht äquivalent zur physiologischen Umgebungstemperatur der Harnblase im humanen Becken.

Ein Nachteil des Silikonmodells ist, dass die im verwendeten Beckenmodell von pro delphus vorhandenen Vertiefungen für die entfernten Silikonorgane (siehe 2.1.1.) ein größeres Ausmaß als die leeren Harnblasen haben. Dadurch fehlt zu Beginn der Kontakt der Harnblase zum Silikon, was eine Simulation des

abdominellen Drucks im humanen Körper behindert. Bei kleineren Volumina werden daher zunächst geringere intravesikale Drücke gemessen als im in-vivo-Modell, bis die Harnblase im vollem Umfang am Silikon anliegt.

Eine Limitation beim Messen des Harnblasenwanddurchmessers entsteht durch die fehlende Möglichkeit einer kontinuierlichen Dokumentation der Wanddicke. Es können nur Momentaufnahmen der Blasenwand angefertigt werden, was die Darstellung einer Verlaufskurve von Wanddicke und Wandspannung unmöglich macht. Mit einer Verlaufsdarstellung könnten z.B. genauere Aussagen über den Zeitpunkt der maximalen Dehnungsfähigkeit der Blase getroffen werden. Auch sollte für perfekte Messergebnisse der Ort der Messung nach jedem Resektionsschritt identisch sein. Praktisch war dies aber nur teilweise realisierbar, da die Blase nach Resektion nicht in exakt derselben Lage zu positionieren war und sich die Harnblase während ihrer Füllung leicht verschiebt. Obwohl die Messpunkte alle im selben Bereich der Harnblase stattfanden, kann es auf Grund einer leicht verschobenen Messposition dennoch zu Messfehlern gekommen sein.

Die Limitierung bei Bestimmung der Leckage und Evaluierung der Verschluss technik beruht auf ihrer Untersucherabhängigkeit. Die Dichtigkeit der Naht korreliert mit der Spannung, die der Operateur beim Vernähen der Wunde auf der Naht hält. Je höher die Spannung, desto dichter die Naht. Bei einer zu großen Spannung jedoch kann es zu Verwachsungen und starker Narbenbildung kommen, was wiederum Auswirkung auf die Blasenphysiologie hätte. Ein weiterer Punkt ist die Tatsache, dass der Verschluss der Harnblase ex vivo erfolgt. Das macht ihn unkomplizierter und damit auch exakter als beim endoskopischen Verschluss. Dies muss bei Überlegungen über die Anwendung der Nahttechnik bei der späteren endoskopischen Operationsmethode berücksichtigt werden.

4.4.1.2. Histologische Untersuchung der Schnittträger

Die breite des Nekroserands ist stark Untersucherabhängig. Um einen replizierbaren Vergleich ziehen zu können, müssten die versucherabhängigen Parameter durch eine einheitliche Resektionszeit und Resektionstiefe geregelt

werden. Zudem lassen sich durch die Masson-Trichrom-Färbung nur diejenigen Bereiche als Nekrosezone beurteilen, in denen eine thermisch bedingte Destruktion der Zellen stattgefunden hat. Eine Aussage über den Bereich, in dem die thermische Einwirkung nicht mehr stark genug für eine Destruktion der Zelle ist, es aber dennoch zu Teilschädigung oder Beeinflussung an der Zellstruktur kommt, kann nicht getroffen werden.

Bei der Durchführung des Versuchs zeigte sich auch, dass während der Resektionen oftmals Geweberückstände am Operationsbesteck haften bleiben und somit auch ein Teil des Nekroserands fehlt. Analysiert wird also nur das im Präparat zurückbleibende Gewebe. Die Menge des am Operationsbesteck haftende Gewebes variiert bei jeder Resektion.

4.4.2. Simulation der Bergung

Die Versuchsergebnisse geben Aufschluss über die benötigte Kraft zur transurethralen Bergung. Je nach Ausmaß der verwendeten Kraft lässt sich eine Prognose bezüglich möglicher intraurethralen Gewebeschädigungen treffen. Die erhobenen Daten geben jedoch keine Antwort auf die Frage der tatsächlichen Gewebeschädigung. Hierfür wären histologische Gewebeuntersuchungen der Urethra von Nöten. Auch sind in der Literatur nur wenig Informationen darüber zu finden, bei welcher Kraftereinwirkung es zu Gewebeschädigungen des Urothels kommt. Lediglich eine Studie untersucht den Zusammenhang zwischen Druckeinwirkung auf die Urethrawand und Gewebeschädigung am Urothel [145].

Auch kann es durch Komprimierung des Blockungsballons am Katheterende zu einer Änderung seines Durchmessers kommen, da der Ballon nicht starr, sondern im gewissen Maße nachgiebig und dehnbar ist. Dies kann die Versuchsergebnisse beeinflussen. Für einen gleichbleibenden Durchmesser müssten solide Objekte zur Simulation der Bergung verwendet werden.

Der im Versuch gewählte Durchmesser dient der Orientierung. Der Versuch ermöglicht eine Abschätzung des endoluminal entfernbaren Volumens. Er erlaubt jedoch keine Aussage über den optimalen Durchmesser zum Beispiel des Arbeitskanals bei der endoluminalen Blasenteilresektion. Hierzu müssten im

nächsten Schritt die Durchmesser durch weitere Versuche, immer weiter an das Optimum angepasst werden.

4.5. Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit ist die Etablierung eines Operationsmodells zur endoluminale Blasenteilresektion. Das Modell soll dazu in der Lage sein, durch Simulation unter Testbedingungen replizierbare Phänomene zu erzeugen, wie sie später bei der Anwendung der Operationstechnik am lebenden Menschen auch auftreten könnten. Durch die Bewertung der Phänomene sollen dann Aussagen über die Realisierbarkeit und Konsequenzen einer endoluminalen Blasenteilresektion getroffen werden.

Etablierung eines neuen Operationsmodells

Mit Hilfe des entwickelten Modells ist es möglich, die intakte Harnblase im humanen Körper zu simulieren und deren Physiologie in Form von Volumen, Druck und Wanddurchmesser zu untersuchen. Hierbei sind die erhobenen Werte von Druck, Wanddicke und Wandspannung vergleichbar mit denen im humanen Körper. Volumen und Compliance fielen zwar kleiner aus als beim Menschen (siehe 4.3.1.1.), doch sind die physiologischen Eigenschaften ähnlich genug, um die im Versuchsverlauf beobachteten Phänomene auf die humane Blase zu übertragen.

Trotz Limitationen des Modells (siehe 4.4.1.1.), z.B. durch die Verwendung von totem biologischen Material, war es möglich, Änderungen der Blasenphysiologie nach Resektion zu detektieren und zu evaluieren (siehe 4.3.1.1). So konnten nach Resektion signifikante Unterschiede in Wanddurchmesser sowie in der Wandspannung festgestellt werden. Das Operationsmodell ermöglicht nicht nur die Evaluation von neuen Operationsmethoden, es kann außerdem zu Trainingszwecken verwendet werden. Die Leckage gestattet nicht nur den Vergleich von Verschlussstechniken, sie erlaubt auch eine Beurteilung der eigenen Nahttechnik und deren Verbesserung in dem Versuch, das Auftreten von Leckagen zu minimieren. Das Training und die Evaluierung von Resektion und Verschluss sind hier sowohl ex-vivo durchführbar, wie im Versuch der Teilresektion (siehe 2.2.1.), aber auch endoskopisch, wenn die

Versuchsaufbauten der Teilresektion und der Schnitttranduntersuchung kombiniert werden (siehe 2.2.1. und 2.2.2).

Die histologische Untersuchung der Schnittländer zeigen einen signifikanten Unterschied der Gewebeschädigung zwischen zwei verschiedenen Resektionsmethoden. Die Simulation ermöglicht folglich trotz Limitierungen (siehe 4.2.1.2.) ebenso den Vergleich von verschiedenen Resektionstechniken sowie deren gewebeschädigende Eigenschaften. Eine weitere Verwendungsoption dieser Simulation ist auch hier das Trainieren operativer Fähigkeiten. Beim dem Vergleich von Resektionstiefe und Nekroserand nach Resektion durch den Operateur mit den durchschnittlich erhobenen Werten anderer Operateure bei gleicher Resektionsmethode ist eine objektive Bewertung der Technik möglich.

Auch die Daten des Traktionsversuchs ermöglichen die Evaluierung von verschiedenen Bergungsmethoden (siehe 4.4.2.), wodurch zum Beispiel der maximale Durchmesser des Arbeitskanals bestimmt werden kann. Dies gestattet unter anderem das Treffen einer Vorauswahl für geeignetes Operationsbesteck und eine Abschätzung der mechanischen Grenzen durch den zur Verfügung stehenden Arbeitsraum.

Resümee

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erstellung eines hybriden Operationsmodells gelungen ist, welches sowohl die Evaluierung von neuen Operationsmethoden wie auch eine Schulung der Techniken am Modell erlaubt. Es ermöglicht die Grenzen und Operationsfolgen von neuen Methoden zu prognostizieren und dadurch den am besten geeigneten Operationsablauf zu planen. Die Vermeidung von Lebendgewebe bringt zwar Nachteile mit sich (siehe 4.4.), doch die Vorteile überwiegen. Bei Verwendung von totem biologischen Material werden zum einen die ethischen Bedenken bei der Verwendung von Versuchstieren umgangen, zum anderen ist die Beschaffung und Handhabung von totem Gewebe um einiges einfacher und kostengünstiger. Auch gestattet das Silikonmodell eine Simulation des humanen Beckens (4.3.1.1.), wodurch sich Versuchsergebnisse gut auf den Menschen übertragen lassen.

Evaluierung der endoluminale Blasenteilresektion

Durch die erfolgreiche Etablierung eines neuen Operationsmodells ist es möglich, durch Bewertungen der Ergebnisse Aussagen über die Realisierbarkeit und Folgen der endoluminalen Blasenteilresektion zu treffen.

Resektionstechnik

Bei endoskopischen Operationen gehört das Schneiden mittels bi- oder monopolarer Resektoskope zu den meist verwendeten Schnitttechniken. Beim Vergleich der beiden Methoden zeigt sich eine leichte Überlegenheit der monopolaren Resektion gegenüber der bipolaren (siehe 3.1.2.). Die beobachteten Abweichungen der beiden Verfahren sind jedoch so gering, dass klinisch vermutlich kein Unterschied erkennbar sein würde. Auch in der Literatur werden beide Verfahren als gleichwertig angesehen [141, 142]. Um Aussagen über die geeignetste Resektionstechnik treffen zu können, müssen auch andere Schnitttechniken, wie z.B. Laser-, oder Hydroresektionen, im Versuch verglichen werden. Auch müssten die Verfahren auf ihre Anwendbarkeit in endoskopischen Operationsmethoden überprüft werden.

Resektion

Die durchgeführten Versuche zeigten die Auswirkungen einer partiellen Zystektomie auf die Physiologie der Blase. Eine Resektion von Anteilen der Blase wirkt sich nur gering auf das Blasenvolumen aus. Die Ausreizung der Dehnungsmechanismen der Harnblase bewirkt, dass, trotz der Entfernung eines Teils der Blase, die Blasenkapazität nur geringfügig sinkt (siehe 4.3.1.1.). Dadurch kommt es jedoch zu einem früheren Anstieg der Wandspannung und einem Verlust der Compliance. Da die Wandspannung mitverantwortlich für den Miktionsdrang ist, ist davon auszugehen, dass durch den frühen Anstieg der Wandspannung auch ein früherer Harndrang einsetzt. Trotz einer physiologisch gleichbleibenden Blasenkapazität kommt es daher subjektiv zu einer Abnahme der Kapazität. Objektiv kommt es bei Resektion von 5,2cm² und einem Druck von

40cmH₂O zu einem Anstieg der Wandspannung um durchschnittlich 8,83% und bei 10,4cm² zu durchschnittlich 13,38%.

Verschluss

Die einfache fortlaufende Naht eignet sich als Nahttechnik zum Defektverschluss nach Resektion eines Teils der Harnblase. In den Versuchen zeigte sich, dass bei niedrigen Drücken bis 30cmH₂O es nur bei vereinzelter Harnblase zu kleineren Leckagen von ca. 10 ml kam. Erst bei höheren Drücken nahm die Häufigkeit und das Volumen der Leckage zu. Dies ist von fraglicher klinischer Relevanz, da nach urologischen Operationen Patienten für mehrere Tage katheterisiert bleiben, was die Entstehung von höheren intravesikalen Drücken verhindert. Nach entfernen des Katheters ist der Wanddefekt soweit geheilt, dass es nicht mehr zu einer Leckage kommen kann [38]. Durch das erstellte Operationsmodell ist es möglich auch andere Naht- und Verschlussstechniken zu evaluieren, und so evtl. auch Verfahren zu finden, bei denen auch bei Drücken über 30cmH₂O keine Leckage auftritt. Im weiteren Verlauf müssten diese Techniken dann auf Ihre Realisier- und Handhabbarkeit bei endoskopischen Operationen überprüft werden. So wäre zum Beispiel die einschichtige Naht, neben der hier untersuchten fortlaufenden Naht eine weitere Verschlussmethode, die auf Grund ihrer endoskopischen Durchführbarkeit evaluiert werden könnte.

Bergung

Die transurethrale Bergung von Objekten mit einem Durchmesser von 2cm gestaltete sich als unproblematisch. Die zur Bergung aufgewandte Kraft war zu gering um größere intraurethrale Schäden zu verursachen (siehe 4.3.2.). Eine en-Bloc Bergung von Blasenwandresektaten mit Flächen von 5,2 cm² und 10,4cm² ist ohne weiteres realisierbar. Auch kann ein Arbeitskanal mit einem Durchmesser von mindestens 2cm problemlos durch die Urethra in die Blase eingeführt werden, was eine Abschätzung der zu verwendenden Operationsbestecke und intraoperativen Platzverhältnisse erlaubt.

Resümee

Die Grundvoraussetzungen für eine endoluminale partielle Zystektomie sind gegeben. Die physiologischen Veränderungen, die mit einer solchen neuen Operationsmethode einhergehen, wirken sich vermutlich nur leicht auf den klinischen, postoperativen Outcome aus. Betrachtet man das Verhältnis von Schaden und Nutzen, so überwiegen der Nutzen einer solchen Operation. Etwaige Nebenwirkung, wie eine Einschränkung der Blasenkapazität, sind im Vergleich des Nebenwirkungsprofils der radikalen Zystektomie weniger relevant. Auch scheint die Verschlusstechnik ausreichend suffizient und im endoskopischen Bereich realisierbar zu sein. Ebenso ermöglicht die Urethra die transurethrale en-bloc Bergung von größeren Resektaten und bietet ausreichend Platz für breite Arbeitskanäle, was Voraussetzung für die Durchführbarkeit eines endoskopischen Operationsverfahren ist.

Im Hybridmodell ist die Durchführung der verschiedenen Operationsschritte einer endoluminale Blasenteilresektion geglückt. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Weiterentwicklung dieser Operationstechnik. Durch die erhobenen Parameter, scheint eine Heilung des Blasenkarzinoms durch die endoluminale Blasenteilresektion, zumindest im Totmodell möglich zu sein. Im weiteren Verlauf müsste evaluiert werden ob die Erkenntnisse aus den Versuchen vom Hybridmodell mit Schweine Blase, auf die menschliche Blase in vivo übertragbar sind.

Eine Fortführung der Entwicklung der endoluminalen Blasenteilresektion erscheint sinnvoll. Hierdurch wäre es möglich, Patienten eine Therapie anzubieten, welche weniger Nebenwirkungen als etablierte Verfahren aufweist und ebenfalls eine erfolgreiche Behandlung des Karzinoms durch eine R0-Resektion ermöglicht. Diskutiert werden kann auch der Einsatz des Verfahrens bei nicht-muskelinvasiven Tumoren. Dadurch könnte die Frequenz der benötigten Nachsorgen sinken, was zum einen den Patienten entlastet und zum anderen auch die Therapiekosten der Behandlung senkt. Durch die Interpretation der Versuchsergebnisse ist jedoch nur eine Prognose bezüglich der Auswirkung und dem tatsächlichen Nutzen dieses Verfahrens möglich. Um genauere Aussagen, zum Beispiel über den Outcome der Methode, treffen zu können, müssten weitere Studien, unter anderem am Patienten, durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Das Harnblasenkarzinom ist die siebthäufigste diagnostizierte Krebserkrankung. Die Inzidenzrate in Deutschland steigt in den letzten Jahrzehnten weiter an und wird vermutlich auch in Zukunft weiter steigen. Die hohe Inzidenzrate, regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen auf Grund häufiger Rezidive, hohe Behandlungskosten und eine hohe Rate an postoperativen Komplikationen durch die künstliche Harnableitung nach totaler Zystektomie, sind Verantwortlich für die hohen medizinischen Kosten dieser Erkrankung (siehe 4.1.). Um die Rezidivraten, Komplikationsraten und die damit verbundenen Kosten im Gesundheitssystem weiter zu senken müssen bestehende Operationstechniken weiterentwickelt und neuen Techniken etabliert werden.

Daher sollte das Ziel dieser Arbeit die Etablierung eines Modells zur endoluminale partiellen Zystektomie sein. Bei diesem Modell handelt es sich um ein Hybridmodell bestehend aus einer mechanischen Komponente, in Form eines künstlichen humanen Beckens und einer biologischen Komponente, in Form von Schweineharnblasen. Durch die an diesem Modell durchgeführten Versuche, der Teilresektion, der histologischen Untersuchung der Schnittträger und der Simulation der Bergung, sollten erste Aussagen über die Sinnhaftigkeit einer endoluminalen Harnblasenteilresektion als alternatives Therapiekonzept bei Harnblasenkarzinom getroffen werden können.

Das Hybridmodell sollte außerdem zur Unterstützung der Verfahrensentwicklung und zur Operationsplanung dienen, wie der Auswahl der Instrumente und des Verschlusssysteme bei einer endoluminalen partiellen Zystektomie. Auch sollte es zur Trainingssimulation von Operationstechniken an der humanen Blase eingesetzt werden können.

Nach Auswertung der durch die Versuche erhobenen Daten ist erkennbar, dass die Grundvoraussetzungen für eine endoluminale partielle Zystektomie gegeben sind. Die physiologischen Veränderungen, die mit einer solchen neuen Operationsmethode einhergehen, wirken sich vermutlich nur leicht auf den klinischen, postoperativen Outcome aus. Betrachtet man das Verhältnis von

Schaden und Nutzen, so überwiegen der Nutzen einer solchen Operation. Etwaige Nebenwirkung, wie eine Einschränkung der Blasenkapazität, sind im Vergleich des Nebenwirkungsprofils der radikalen Zystektomie weniger relevant. Auch scheint die Verschlusstechnik ausreichend suffizient und im endoskopischen Bereich realisierbar zu sein. Ebenso ermöglicht die Urethra die transurethrale en-bloc Bergung von größeren Resektaten und bietet ausreichend Platz für breite Arbeitskanäle, was Voraussetzung für die Durchführbarkeit eines endoskopischen Operationsverfahren ist.

Im Hybridmodell ist die Durchführung der verschiedenen Operationsschritte einer endoluminale Blasenteilresektion geglückt. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Weiterentwicklung dieser Operationstechnik. Durch die erhobenen Parameter, scheint eine Heilung des Blasenkarzinoms durch die endoluminale Blasenteilresektion, zumindest im Totmodell möglich zu sein. Im weiteren Verlauf müsste evaluiert werden ob die Erkenntnisse aus den Versuchen vom Hybridmodell mit Schweine Blase, auf die menschliche Blase in vivo übertragbar sind.

Eine Fortführung der Entwicklung der endoluminalen Blasenteilresektion erscheint sinnvoll. Hierdurch wäre es möglich, Patienten eine Therapie anzubieten, welche weniger Nebenwirkungen als etablierte Verfahren aufweist und ebenfalls eine erfolgreiche Behandlung des Karzinoms durch eine R0-Resektion ermöglicht. Diskutiert werden kann auch der Einsatz des Verfahrens bei nicht-muskelinvasiven Tumoren. Dadurch könnte die Frequenz der benötigten Nachsorgen sinken, was zum einen den Patienten entlastet und zum anderen auch die Therapiekosten der Behandlung senkt. Durch die Interpretation der Versuchsergebnisse ist jedoch nur eine Prognose bezüglich der Auswirkung und dem tatsächlichen Nutzen dieses Verfahrens möglich. Um genauere Aussagen, zum Beispiel über den Outcome der Methode, treffen zu können, müssten weitere Studien, unter anderem am Patienten, durchgeführt werden.

Auch die Erstellung eines hybriden Operationsmodells ist gelungen, welches sowohl die Evaluierung von neuen Operationsmethoden wie auch eine Schulung der Techniken am Modell erlaubt. Es ermöglicht die Grenzen und

Operationsfolgen von neuen Methoden zu prognostizieren und dadurch den am besten geeigneten Operationsablauf zu planen. Die Vermeidung von Lebendgewebe bringt zwar Nachteile mit sich (siehe 4.4.), doch die Vorteile überwiegen. Bei Verwendung von totem biologischen Material werden zum einen die ethischen Bedenken bei der Verwendung von Versuchstieren umgangen, zum anderen ist die Beschaffung und Handhabung von totem Gewebe um einiges einfacher und kostengünstiger. Auch gestattet das Silikonmodell eine Simulation des humanen Beckens (4.3.1.1.), wodurch sich Versuchsergebnisse gut auf den Menschen übertragen lassen.

6. Literaturverzeichnis

1. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
2. Svatek, R.S., et al., *The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease*. Eur Urol, 2014. **66**(2): p. 253-62.
3. Soukup, V., et al., *Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature*. Eur Urol, 2012. **62**(2): p. 290-302.
4. Shabsigh, A., et al., *Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology*. Eur Urol, 2009. **55**(1): p. 164-74.
5. Krebsregister, R.-K.-I.u.d.G.d.e. and i.D. e.V. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 2012 01.05.2016]; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsbericht_erstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile.
6. Hautmann, R. and S. Hautmann, *Harnblasenkarzinom*, in *Urologie*, R. Hautmann and J.E. Gschnwend, Editors. 2014, Springer: Heidelberg. p. 193-202.
7. Brennan, P., et al., *Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies*. Int J Cancer, 2000. **86**(2): p. 289-94.
8. Marcus, P.M., et al., *Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(5): p. 461-7.
9. Bjerregaard, B.K., et al., *Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Int J Cancer, 2006. **119**(10): p. 2412-6.

10. Hueper, W.C., F.H. Wiley , and H.D. Wolfe, *Experimental production or bladder tumours in dogs by administration of beta-naphthylamine*. J Indust Hyg Toxiol 1938. **20/1**: p. 46.
11. vom Dorp, F., et al., *Harnblasenkarzinom*, in *Uroonkologie*, R. Herbert, Editor. 2014, Springer. p. 415-502.
12. Lamm, S.H., et al., *Arsenic cancer risk confounder in southwest Taiwan data set*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(7): p. 1077-82.
13. Johansson, S.L. and S.M. Cohen, *Epidemiology and etiology of bladder cancer*. Semin Surg Oncol, 1997. **13**(5): p. 291-8.
14. Gasser, T., *Basiswissen Urologie*. Vol. 4. 2008, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
15. Wynder, E.L. and R. Goldsmith, *The epidemiology of bladder cancer: a second look*. Cancer, 1977. **40**(3): p. 1246-68.
16. Kaldor, J.M., et al., *Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study*. Int J Cancer, 1995. **63**(1): p. 1-6.
17. Morrison, A.S. and P. Cole, *Urinary tract*, in *Cancer epidemiology and prevention*. , D. Schottenfeld, F. Fraumeni, and W. Saunders, Editors. 1982, Saunders: Philadelphia. p. 925.
18. Raghavan, D. and R. Huben, *Management of bladder cancer*. Curr Probl Cancer, 1995. **19**(1): p. 1-64.
19. Johnson, D.E., et al., *Squamous cell carcinoma of the bladder*. J Urol, 1976. **115**(5): p. 542-4.
20. Anderstrom, C., S.L. Johansson, and L. von Schultz, *Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and prognostic study*. Cancer, 1983. **52**(7): p. 1273-80.

21. Riede, U.N. and H.E. Schaefer, *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 1995, Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
22. Liedl, B., et al., *Manual Urogenitale Tumoren des Tumorzentrum München*. Vol. 3. 2003, Muenchen: Zuckschwerdt Verlag.
23. Shinagare, A.B., et al., *Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(1): p. 117-22.
24. Lindemann-Docter, K. and R. Knüchel-Clarke, *Histopathologie des Harnblasenkarzinoms*. Der Urologe, 2008. **47**(5): p. 627-638.
25. Babjuk, M., et al., *EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013*. Eur Urol, 2013. **64**(4): p. 639-53.
26. Fossa, S.D., S. Ous, and A. Berner, *Clinical significance of the "palpable mass" in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy*. Br J Urol, 1991. **67**(1): p. 54-60.
27. Witjes, J.A., et al., *EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines*. Eur Urol, 2014. **65**(4): p. 778-92.
28. Rathert, P. and S. Roth, *Indikationen zur Urinzytologie*, in *Urinzytologie - Praxis und Atlas*. 2007, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 9-13.
29. Rubben, H., et al., *Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology*. Urol Res, 1979. **7**(2): p. 83-91.
30. Mian, C., et al., *The value of the ImmunoCyt/uCyt+ test in the detection and follow-up of carcinoma in situ of the urinary bladder*. Anticancer Res, 2005. **25**(5): p. 3641-4.
31. Lokeshwar, V.B., et al., *Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers*. Urology, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 35-63.

32. Kinders, R., et al., *Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder*. Clin Cancer Res, 1998. **4**(10): p. 2511-20.
33. Tilki, D., et al., *Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer*. Eur Urol, 2011. **60**(3): p. 484-92.
34. Fradet, Y. and C. Lockhard, *Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt trade mark*. Can J Urol, 1997. **4**(3): p. 400-405.
35. Junker, K., et al., *Analysis of genetic alterations in normal bladder urothelium*. Urology, 2003. **62**(6): p. 1134-8.
36. Goessl, C., et al., *Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer?* J Urol, 1997. **157**(2): p. 480-1.
37. Patschan, O., et al., *[Diagnostic procedures in upper urinary tract urothelial carcinoma]*. Urologe A, 2008. **47**(11): p. 1487-96.
38. Manski, D., *Urologielehrbuch.de*. Vol. Ausgabe 2015. 2014: Dr. Dirk Manski.
39. Stief, C., et al., *[Standards and perspectives in diagnosis and therapy of bladder carcinoma]*. Urologe A, 2006. **45 Suppl 4**: p. 90-6.
40. Goh, A.C. and S.P. Lerner, *Application of new technology in bladder cancer diagnosis and treatment*. World J Urol, 2009. **27**(3): p. 301-7.
41. Witjes, J.A. and J. Douglass, *The role of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in bladder cancer*. Nat Clin Pract Urol, 2007. **4**(10): p. 542-9.
42. Grossman, H.B., et al., *A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer*. J Urol, 2007. **178**(1): p. 62-7.

43. Stenzl, A., et al., *Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Cancer*, 2011. **117**(5): p. 938-47.
44. Kausch, I., et al., *[Fluorescence diagnosis in patients with non-muscle invasive bladder cancer: results of a metaanalysis]*. *Aktuelle Urol*, 2010. **41**(3): p. 171-7.
45. Kirkali, Z., et al., *Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis*. *Urology*, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 4-34.
46. Richterstetter, M., et al., *The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer*. *BJU Int*, 2012. **110**(2 Pt 2): p. E76-9.
47. Miladi, M., et al., *The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours*. *Eur Urol*, 2003. **43**(3): p. 241-5.
48. Brausi, M., et al., *Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies*. *Eur Urol*, 2002. **41**(5): p. 523-31.
49. Schwaibold, H.E., et al., *The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer*. *BJU Int*, 2006. **97**(6): p. 1199-201.
50. Mariappan, P., et al., *Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience*. *Eur Urol*, 2010. **57**(5): p. 843-9.
51. Grimm, M.O., et al., *Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study*. *J Urol*, 2003. **170**(2 Pt 1): p. 433-7.
52. Urdaneta, G., E. Solsona, and J. Palou, *Intravesical Chemotherapy and BCG for the Treatment of Bladder Cancer: Evidence and Opinion*. *European Urology Supplement*, 2008. **7**: p. 542-547.

53. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and A.P. van der Meijden, *A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2186-90, quiz 2435.
54. McKiernan, J.M., et al., *Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3075-80.
55. Serretta, V., et al., *TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years*. Eur Urol, 2004. **45**(6): p. 730-5; discussion 735-6.
56. Bohle, A. and S. Brandau, *Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer*. J Urol, 2003. **170**(3): p. 964-9.
57. Nagele, U., et al., *The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer*. World J Urol, 2007. **25**(4): p. 401-5.
58. Stein, J.P. and D.G. Skinner, *Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure*. World J Urol, 2006. **24**(3): p. 296-304.
59. David, K.A., et al., *Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base*. J Urol, 2007. **178**(2): p. 451-4.
60. Porter, M.P., et al., *Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer*. Urol Oncol, 2011. **29**(3): p. 252-8.
61. Sherif, A., et al., *Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies*. Eur Urol, 2004. **45**(3): p. 297-303.

62. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C., *Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration*. Eur Urol, 2005. **48**(2): p. 202-5; discussion 205-6.
63. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C., *Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2003. **361**(9373): p. 1927-34.
64. World Health Organization Consensus Conference on Bladder, C., et al., *Urinary diversion*. Urology, 2007. **69**(1 Suppl): p. 17-49.
65. Gore, J.L., et al., *Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis*. Cancer, 2009. **115**(5): p. 988-96.
66. Stenzl, A., et al., *Cystectomy - Technical Considerations in Male and Female Patients*. EAU Update Series, 2013. **3**(3): p. 138-146.
67. Koppie, T.M., et al., *Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed?* Cancer, 2006. **107**(10): p. 2368-74.
68. Bruins, H.M., et al., *The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review*. Eur Urol, 2014. **66**(6): p. 1065-77.
69. Hodges, C.V., et al., *Transureteroureterostomy: 25-year experience with 100 patients*. J Urol, 1980. **123**(6): p. 834-8.
70. Deliveliotis, C., et al., *Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit?* Urology, 2005. **66**(2): p. 299-304.
71. Tang, K., et al., *Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e95667.

72. Rodel, C., *Current status of radiation therapy and combined-modality treatment for bladder cancer*. *Strahlenther Onkol*, 2004. **180**(11): p. 701-9.
73. Flamm, J., *Zystektomie und Blasenteilresektion in der Behandlung des Harnblasenkarzinoms*. *Acta Chirurgica Austriaca*, 1984. **16**(3): p. 65-70.
74. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(3): p. 666-75.
75. Leow, J.J., et al., *Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Eur Urol*, 2014. **66**(1): p. 42-54.
76. Rosenberg, J.E., P.R. Carroll, and E.J. Small, *Update on chemotherapy for advanced bladder cancer*. *J Urol*, 2005. **174**(1): p. 14-20.
77. Sternberg, C.N. and N.J. Vogelzang, *Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003. **46 Suppl**: p. S105-15.
78. von der Maase, H., et al., *Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(21): p. 4602-8.
79. Palou, J., et al., *Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors*. *Urology*, 2009. **73**(6): p. 1313-7.
80. Solsona, E., et al., *The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer*. *J Urol*, 2000. **164**(3 Pt 1): p. 685-9.
81. Holmang, S. and S.L. Johansson, *Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression*. *J Urol*, 2002. **167**(4): p. 1634-7.

82. Mariappan, P. and G. Smith, *A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database.* J Urol, 2005. **173**(4): p. 1108-11.
83. Holmang, S. and V. Strock, *Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years?* Eur Urol, 2012. **61**(3): p. 503-7.
84. Nguyen, C.T. and J.S. Jones, *Defining the role of NMP22 in bladder cancer surveillance.* World J Urol, 2008. **26**(1): p. 51-8.
85. vom Dorp, F., I. Kausch, and D. Jocham, *Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms.* Dtsch Arztebl International, 2007. **104**(12): p. 797-802.
86. Sylvester, R.J., et al., *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials.* Eur Urol, 2006. **49**(3): p. 466-5; discussion 475-7.
87. Thieblemont, C., et al., *[Prognostic factors of survival in infiltrating urothelial bladder carcinoma. A retrospective study of 158 patients treated by radical cystectomy].* Bull Cancer, 1996. **83**(2): p. 139-46.
88. Shariat, S.F., et al., *Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium.* J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2414-22; discussion 2422.
89. Herr, H.W., et al., *Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report.* J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2781-9.
90. Stein, J.P. and D.G. Skinner, *Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer.* BJU Int, 2003. **92**(1): p. 12-7.
91. Frohneberg, D., *Muskelinvasives Harnblasenkarzinom.* Dtsch Arztebl International, 2007. **104**(13): p. A-868 / B-767 / C-738.

92. Marescaux, J., et al., *Virtual reality applied to hepatic surgery simulation: the next revolution*. *Ann Surg*, 1998. **228**(5): p. 627-34.
93. Ziv, A., et al., *Simulation-based medical education: an ethical imperative*. *Acad Med*, 2003. **78**(8): p. 783-8.
94. Le, C.Q., et al., *The current role of medical simulation in american urological residency training programs: an assessment by program directors*. *J Urol*, 2007. **177**(1): p. 288-91.
95. Fu, B., et al., *New model for training in laparoscopic dismembered ureteropyeloplasty*. *J Endourol*, 2007. **21**(11): p. 1381-5.
96. Diaz-Guemes Martin-Portugues, I., et al., *Ureteral obstruction swine model through laparoscopy and single port for training on laparoscopic pyeloplasty*. *Int J Med Sci*, 2013. **10**(8): p. 1047-52.
97. Barret, E., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy in the pig: comparison of three hemostasis techniques*. *J Endourol*, 2001. **15**(3): p. 307-12.
98. Ganpule, A., J.S. Chhabra, and M. Desai, *Chicken and porcine models for training in laparoscopy and robotics*. *Curr Opin Urol*, 2015. **25**(2): p. 158-62.
99. He, B., et al., *Laparoscopic surgery for orthotopic kidney transplant in the pig model*. *J Surg Res*, 2013. **184**(2): p. 1096-101.
100. Boon, J.R., et al., *Construct validity of the pig intestine model in the simulation of laparoscopic urethrovesical anastomosis: tools for objective evaluation*. *J Endourol*, 2008. **22**(12): p. 2713-6.
101. Aumüller, G., et al., *Brust-, Bauch- und Beckensitus*, in *Duale Reihe: Anatomie*. 2014, Thieme Verlagsgruppe: Stuttgart New York Delhi Rio. p. 776-785.
102. Lüllmann-Rauch, R., *Harnorgane*, in *Taschenlehrbuch Histologie*. 2009, Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York. p. 443-466.

103. Jänig, W., *Vegetatives Nervensystem*, in *Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie*, R.F. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, Editors. 2010, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 403-434.
104. Gust, K., G. Bartsch, and A. Haferkamp, *Funktionsstörungen des unteren Harntraktes*, in *Urologie*, R. Hautmann and J.E. Gschnwend, Editors. 2014, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 112-127.
105. Nickel, R., A. Schummer, and E. Seiferle, *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band II - Eingeweide*. Vol. 6. 1987: Verlag Paul Parey.
106. HG, L., *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere*. 2004, Stuttgart: Schattauer Verlag.
107. Koch-Institut, Z.f.K.i.R. *Zentrum für Krebsregisterdaten-Datenbankabfrage-Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland*. 2015 17.12.2015 [cited 2016 31.08]; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
108. Zaak, D., et al., *Die Urinzytologie*. *Der Urologe*, 2006. **45**: p. 97-101.
109. Vaidya, A., et al., *De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend?* *J Urol*, 2001. **165**(1): p. 47-50; discussion 50.
110. Herr, H.W., *Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer*. *Urol Clin North Am*, 2005. **32**(2): p. 157-64.
111. Divrik, R.T., et al., *The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial*. *J Urol*, 2006. **175**(5): p. 1641-4.
112. Nielsen, M.E., et al., *Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base*. *BJU Int*, 2014. **114**(1): p. 46-55.

113. Porter, M.P., J.L. Gore, and J.L. Wright, *Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a population-based cohort study*. World J Urol, 2011. **29**(1): p. 73-7.
114. Hautmann, R.E., et al., *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 1039-47.
115. Hautmann, R.E., et al., *ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion*. Eur Urol, 2013. **63**(1): p. 67-80.
116. Jentzmik, F., et al., *The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome*. World J Urol, 2012. **30**(6): p. 733-9.
117. Hautmann, R.E., et al., *Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder*. World J Urol, 2006. **24**(3): p. 305-14.
118. Stein, J.P., et al., *Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients*. J Urol, 2005. **173**(4): p. 1163-8.
119. Abol-Enein, H. and M.A. Ghoneim, *Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients*. J Urol, 2001. **165**(5): p. 1427-32.
120. Nieuwenhuijzen, J.A., et al., *Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions*. Eur Urol, 2008. **53**(4): p. 834-42; discussion 842-4.
121. Madersbacher, S., et al., *Long-term outcome of ileal conduit diversion*. J Urol, 2003. **169**(3): p. 985-90.
122. Pycha, A., et al., *Comparison of complications in three incontinent urinary diversions*. Eur Urol, 2008. **54**(4): p. 825-32.
123. Henningsohn, L., et al., *Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer*. Radiother Oncol, 2002. **62**(2): p. 215-25.

124. Ramirez, A., et al., *Exploration of health-related quality of life areas that may distinguish between continent diversion and ileal conduit patients*. Can J Urol, 2005. **12**(1): p. 2537-42.
125. Kumar, A.S., et al., *Complications of transanal endoscopic microsurgery are rare and minor: a single institution's analysis and comparison to existing data*. Dis Colon Rectum, 2013. **56**(3): p. 295-300.
126. Chen, Y.Y., et al., *Transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic lower anterior resection for the treatment of T1-2 rectal cancers*. Hepatogastroenterology, 2013. **60**(124): p. 727-32.
127. Ma, B., et al., *Laparoscopic resection with natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopy for colorectal disease: a meta-analysis*. Int J Colorectal Dis, 2015. **30**(11): p. 1479-88.
128. Xingmao, Z., et al., *Totally laparoscopic resection with natural orifice specimen extraction (NOSE) has more advantages comparing with laparoscopic-assisted resection for selected patients with sigmoid colon or rectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 2014. **29**(9): p. 1119-24.
129. Krummel, T.M., *Surgical simulation and virtual reality: the coming revolution*. Ann Surg, 1998. **228**(5): p. 635-7.
130. Ferdowsian, H.R. and J.P. Gluck, *The ethical challenges of animal research*. Camb Q Healthc Ethics, 2015. **24**(4): p. 391-406.
131. Beauchamp, T.L. and D.B. Morton, *The upper limits of pain and suffering in animal research*. Camb Q Healthc Ethics, 2015. **24**(4): p. 431-47.
132. Akhtar, A., *The flaws and human harms of animal experimentation*. Camb Q Healthc Ethics, 2015. **24**(4): p. 407-19.
133. V. Vermeulen, B.H.-R., A. Wille, B. Reichardt, T. Galert. *II. Rechtliche Aspekte der Forschung an Tieren*. 2016 [cited 2016 06.09]; Available from: <http://www.drze.de/im-blickpunkt/tierversuche-in-der-forschung/rechtliche-aspekte-der-forschung-an-tieren>.

134. Verbraucherschutz, B.d.J.u.f. *Tierschutzgesetz*. 2015 [cited 2016 06.09]; Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/tierschg/BJNR012770972.html>.
135. Europäischen-Union, D.e.P.u.d.R.d., *RICHTLINIE 2010/63/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere*. Amtsblatt der Europäischen Union, 2010. **L 276/33**.
136. Y. HOMMA, J.B., S. BAUER, D. GRIFFITHS, P. HILTON, G. KRAMER, G. LOSE, P. ROSIER, *Urodynamics*, in *Incontinence*. 2001, Health Publication Ltd 2002. p. 317-372.
137. Toppercer, A. and J.P. Tetreault, *Compliance of the bladder: an attempt to establish normal values*. *Urology*, 1979. **14**(2): p. 204-5.
138. G. Rutishauser, T.G., *7.3 Neurogene Blasenfunktionsstörungen*, in *Basiswissen Urologie*. 2013, Springer-Verlag. p. 100-103.
139. Bross, S., et al., [*Bladder wall tension with physiological bladder emptying in patients with detrusor hyperactivity and infravesical obstruction*]. *Aktuelle Urol*, 2003. **34**(1): p. 43-7.
140. Hefermehl, L.J., et al., *Lateral temperature spread of monopolar, bipolar and ultrasonic instruments for robot-assisted laparoscopic surgery*. *BJU Int*, 2014. **114**(2): p. 245-52.
141. Yang, S.J., P.H. Song, and H.T. Kim, *Comparison of deep biopsy tissue damage from transurethral resection of bladder tumors between bipolar and monopolar devices*. *Korean J Urol*, 2011. **52**(6): p. 379-83.
142. Osman, Y. and A.M. Harraz, *A Review Comparing Experience and Results with Bipolar Versus Monopolar Resection for Treatment of Bladder Tumors*. *Curr Urol Rep*, 2016. **17**(3): p. 21.
143. Ko, R., et al., *Comparison of the thermal and histopathological effects of bipolar and monopolar electrosurgical resection of the prostate in a canine model*. *BJU Int*, 2010. **105**(9): p. 1314-7.

144. F.-V., S.e.a., *5 Harn- und Geschlechtsapparat, Apparatus urogenitalis*, in *Anatomie für die Tiermedizin*. 2008, Thieme Verlagsgruppe: Stuttgart, New York, Delhi, Rio. p. 379.
145. Davis, N.F., et al., *Preventing Urethral Trauma from Inadvertent Inflation of Catheter Balloon in the Urethra during Catheterization: Evaluation of a Novel Safety Syringe after Correlating Trauma with Urethral Distension and Catheter Balloon Pressure*. J Urol, 2015. **194**(4): p. 1138-45.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms nach Schema der UICC	5
Tabelle 2: Vergleich Humane- Schweineblase	23
Tabelle 3: Ergebnisse der Simulation der intakten Schweineharnblase	56
Tabelle 4: Ergebnisse der Simulation der einfach resezierten Schweineharnblase	63
Tabelle 5: Ergebnisse der Simulation der zweifach resezierten Schweineharnblase	70
Tabelle 6: Ergebnisse der monopolaren Schnittführung	79
Tabelle 7: Ergebnisse der bipolaren Schnittführung	80
Abbildung 1: Häufigkeit der Tumorentitäten beim Mann	2
Abbildung 2: Häufigkeit der Tumorentität der Frau	2
Abbildung 3: Häufigkeit der Tumorentitäten bei beiden Geschlechtern	2
Abbildung 4: Stadien des Urothelkarzinoms	5
Abbildung 5: Starres Zystoskop	10

Abbildung 6: Häufigkeit der Tumorentitäten bei beiden Geschlechtern	10
Abbildung 7: Neoblase in Form von T-Pouch mit Ureterimplantation in Invaginationsnippel (Aus Stein u. Skinner 2006)	14
Abbildung 8: Topographie des porcinen Beckens	22
Abbildung 9: Anatomie der Schweineblase	22
Abbildung 10: Präparierte Schweineblase	25
Abbildung 11: Original ETXY-URO Adam Simulator von pro delphus	26
Abbildung 12: modifiziertes Beckenmodell	26
Abbildung 13: Abflussschlauch für Leckage	27
Abbildung 14: Messbecher auf Wage zur Leckagebestimmung	27
Abbildung 15: Urodynamik-messgerät („Aquarius TT“)	29
Abbildung 16: Messkatheter (T-DOC Air-charged Katheter von LABORIE)	29
Abbildung 17: SONOLINE prima von Siemens	30
Abbildung 18: Ultraschallkopf zur transrektalen Sonographie	30
Abbildung 19: Digitaler Messschieber	30
Abbildung 20: Intakte Blase im Beckenmodell	33
Abbildung 21: Blase im Modell während Druckmessung	33
Abbildung 22: Blase nach erster Resektion, unverschlossen	33
Abbildung 23: Blase nach erster Resektion, verschlossen	34
Abbildung 24: Blase nach erster Resektion im Beckenmodell	34
Abbildung 25: Blase nach zweiter Resektion	34
Abbildung 26: Blase nach zweiter Resektion im Beckenmodell	35
Abbildung 27: Messung der Harnblasenwandstärke	35
Abbildung 28: Gemessener Bereich der Wandstärke	35

Abbildung 29: Monopolare Resektionsschlinge	36
Abbildung 30: Bipolare Resektionsschlinge.....	36
Abbildung 31: Schweineharnblase im Beckenmodell mit Neutralelektrode	38
Abbildung 32: Äußerer Versuchsaufbau für mono- und bipolare Schnitte.....	38
Abbildung 33: Monopolarer Schnitt	38
Abbildung 34: Bipolarer Schnitt	38
Abbildung 35: Schweineblase nach mono- und bipolarem Schnitt, mit Markierung	39
Abbildung 36: Einlegen der Gewebeporben in Formaldehyd	39
Abbildung 37: Anfertigen der Querschnitte	39
Abbildung 38: Fixierung der Querschnitte in Paraffrin	39
Abbildung 39: Erstellen der Dünnschnitte mittels Mikrotom	39
Abbildung 40: Versuchsaufbau der Hämatoxylin-Eosin-Färbung.....	40
Abbildung 41: Gefärbte Präparate	40
Abbildung 42: Lichtmikroskopisches Bild der Masson-Trichom-Färbung mit Messung des Nekroseausmaßes	45
Abbildung 43: Mit 5ml geblockter Foley Katheter	47
Abbildung 44: Fixierung der Schweineblase.....	48
Abbildung 45: Fixierung des Katheters	48
Abbildung 46: Zugvorgang am Elektromotor	48
Abbildung 47: Zugvorgang an Schweineblase.....	48
Abbildung 48: Versuchsaufbau, Traktionsversuch.....	49
Abbildung 49: Volumen [ml] bei 0cmH ₂ O, intakte Blase	51
Abbildung 50: Wanddurchmesser [mm] bei 0cmH ₂ O, intakte Blase.....	51

Abbildung 51: Volumen [ml] bei 20cmH2O, intakte Blase	52
Abbildung 52: Wanddurchmesser [mm] bei 20cmH2O, intakte Blase.....	52
Abbildung 53: Compliance [ml/cmH2O] bei 20cmH2O, intakte Blase	52
Abbildung 54: Wandspannung [N/cm ²] bei 20cmH2O, intakte Blase	52
Abbildung 55: Volumen [ml] bei 30cmH2O, intakte Blase	53
Abbildung 56:Wanddurchmesser [mm] bei 30cmH2O, intakte Blase.....	53
Abbildung 57:Compliance [ml/cmH2O] bei 30cmH2O, intakte Blase	54
Abbildung 58: Wandspannung [ml/cm ²] bei 30cmH2O, intakte Blase	54
Abbildung 59: Volumens [ml] bei 40cmH2O, intakte Blase.....	55
Abbildung 60: Wanddurchmesser [mm] bei 40cmH2O, intakte Blase.....	55
Abbildung 61:Compliance [ml/cmH2O] bei 30cmH2O, intakte Blase	55
Abbildung 62:Wandspannung [N/cm ²] bei 30cmH2O, intakte Blase	55
Abbildung 63: Grafische Darstellung der Simulationsergebnisse, exemplarisch an drei Schweineharnblasen.....	57
Abbildung 64: Volumen [ml] bei 0cmH2O, einfach resezierte Blase	58
Abbildung 65: Wanddurchmesser [mm] bei 0cmH2O, einfach resezierte Blase	58
Abbildung 66:Volumen bei 20cmH2O, einfach resezierte Blase.....	59
Abbildung 67:Wanddurchmesser [mm] bei 20cmH2O, einfach resezierte Blase	59
Abbildung 68:Compliance [ml/cmH2O] bei 20cmH2O,	59
Abbildung 69:Wandspannung [N/cm ²] bei 20cmH2O, einfach resezierte Blase	59
Abbildung 70:Volumen [ml] bei 30cmH2O, einfach resezierte Blase	60
Abbildung 71:Wanddurchmesser [mm] bei 30cmH2O, einfach resezierte Blase	60

Abbildung 72: Compliance [ml/cmH ₂ O] bei 30cmH ₂ O,	61
Abbildung 73:Wandspannung [N/cm ²] bei 30cmH ₂ O, einfach resezierte Blase	61
Abbildung 74: Volumen [ml] bei 40cmH ₂ O, einfach resezierte Blase	62
Abbildung 75: Wanddurchmesser [mm] bei 40cmH ₂ O, einfach resezierte Blase	62
Abbildung 76:Compliance [ml/cmH ₂ O] bei 40cmH ₂ O,	62
Abbildung 77: Wandspannung [N/cm ²] bei 40cmH ₂ O, einfach resezierte Blase	62
Abbildung 78: Grafische Darstellung der Simulationsergebnisse, exemplarisch an drei Schweineharnblasen	64
Abbildung 79: Volumen[ml] bei 0cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase.....	65
Abbildung 80: Wanddurchmesser [mm] bei 0cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase	65
Abbildung 81:Volumen [ml] bei 20cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase.....	66
Abbildung 82:Wanddurchmesser [mm] bei 20cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase	66
Abbildung 83:Compliance [ml/cmH ₂ O] bei 20cmH ₂ O,	66
Abbildung 84:Wandspannung [N/cm ²] bei 20cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase	66
Abbildung 85:Volumen [ml] bei 30cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase.....	67
Abbildung 86:Wanddurchmesser [mm] bei 30cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase	67
Abbildung 87:Compliance [ml/cmH ₂ O] bei 30cmH ₂ O,	68

Abbildung 88: Wandspannung [N/cm ²] bei 30cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase	68
Abbildung 89: Volumen [ml] bei 40cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase.....	69
Abbildung 90: Wanddurchmesser [mm] bei 40cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase	69
Abbildung 91: Compliance [ml/cmH ₂ O] bei 40cmH ₂ O,	69
Abbildung 92: Wandspannung [N/cm ²] bei 40cmH ₂ O, zweifach resezierte Blase	69
Abbildung 93: Grafische Darstellung der Simulationsergebnisse, exemplarisch an drei Schweineharnblasen	71
Abbildung 94: Grafische Darstellung Volumendifferenz nach erster Resektion	72
Abbildung 95: Grafische Darstellung Differenz der Wanddicke nach erster Resektion.....	73
Abbildung 96: Grafische Darstellung Differenz der Volumina nach zweiter Resektion.....	76
Abbildung 97: Grafische Darstellung Differenz der Wanddicke nach zweiter Resektion.....	77
Abbildung 98: Grafische Darstellung Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Schnittränder.....	80
Abbildung 99: Grafische Darstellung Ergebnisse Traktionsversuche.....	81

8. Erklärung zum Eigenanteil

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Urologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. med. Stephan Kruck durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit von Professor Dr. med. Stephan Kruck, zum Zeitpunkt der Studiendurchführung Oberarzt an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Professor Dr. med. Stephan Kruck, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Düsseldorf, den 06.03.2021

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Stephan Kruck, damals Oberarzt der Urologie an der Uniklinik Tübingen, der mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt hat und jederzeit mit Hilfe, Ratschlägen und neuen Denkanstößen zur Seite stand.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Mario Klünder der Universität Stuttgart, der mich in mathematischen Fragen und mit seinem technischen Wissen tatkräftig bei der Umsetzung meiner Ideen unterstützt hat.

Ich danke Herrn Dr. Jörg Hennenlotter aus der Urologie der Uniklinik Tübingen, für die Hilfe im Labor und die Einweisung in die Arbeit und Gerätschaften dort.

Ich danke der Fleischerei Balingen für die Zurverfügungstellung und Vorpräparation der Schweineharnblasen.

Ich danke Frau Salzer aus der Urologie der Uniklinik Tübingen, die jederzeit für mich ansprechbar, wenn es um die Bestellung neuer Schweineharnblasen ging

Ich danke Herrn Dr. Marcus Scharpf, Oberarzt in der Pathologie der Uniklinik Tübingen, zur Beratung und Unterstützung bei der Wahl der richtigen histologischen Färbungen bei meiner Dissertation.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Aicher zur Verfügungstellung der Laborräumlichkeiten, zum Durchführen meiner Versuchsreihen.

Zuletzt gilt mein besonderes Dank Herrn Prof. Dr. Stenzl, für die Zurverfügungstellung von Material und Räumlichkeiten zur Durchführung der Versuche, und für die ausführliche Beratung, Hilfe und Vermittlung, zum Finden der passenden Dissertation.