

Aus der Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer



Die Behandlung der Phimose im Wandel der Zeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Annika Reinhard
aus Taubertshofheim

Würzburg, Dezember 2013

Referent: Prof. Dr. med. Thomas Meyer
Koreferent: PD Dr. med. Steffen Kunzmann
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2014

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der Phimose	1
1.1.1	Embryologie	1
1.1.2	Inzidenz	2
1.2	Probleme und Komplikationen der Phimose	2
1.3	Therapiemöglichkeiten	4
1.3.1	Operative Korrektur	4
1.3.1.1	Operationsmethoden	5
1.3.1.2	Indikationen für eine Zirkumzision	11
1.3.1.3	Kontraindikationen für eine Zirkumzision	16
1.3.1.4	Komplikationen der Zirkumzision	17
1.3.2	Konservative Therapie	18
1.3.2.1	Indikationen für die konservative Therapie	18
1.3.2.2	Kontraindikationen und Komplikationen der konservativen Therapie	19
1.3.2.3	Nebenwirkungen der konservativen Therapie	19
1.3.3	Therapie der Wahl im Wandel der Zeit	20
1.4	Motivation	20
2	Fragestellung	22

Inhaltsverzeichnis

3	Material und Methoden	23
3.1	Patientengut - Retrospektive Auswertung	23
3.1.1	Datenerfassung	23
3.2	Materialaufarbeitung- Prospektive Auswertung	23
3.2.1	Methoden - Histologie	24
3.2.1.1	Fixierung	24
3.2.1.2	Weiterbehandlung	25
3.2.1.3	Anfertigung von Schnitten	25
3.2.1.4	Anfärbung mit Hämatoxylin-Eosin	26
3.2.1.5	Nachbehandlung	27
3.2.1.6	Lichtmikroskopische Betrachtung	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Patientengut - Uniklinik Würzburg	28
4.1.1	Inzidenz der Phimose an der Uniklinik Würzburg	28
4.1.2	Indikationen für eine Therapie an der Uniklinik Würzburg	28
4.1.2.1	Indikationskriterien für eine operative Therapie	29
4.1.2.2	Indikationskriterien für eine konservative Therapie	29
4.1.3	Art der Operationen	29
4.1.4	Komplikationen der Operationen	31
4.1.5	Konservative Therapie	32
4.1.6	Therapie der Phimose in Würzburg im Wandel der Zeit .	33
4.1.7	Statistische Auswertung	35
4.2	Ergebnisse der lichtmikroskopischen Untersuchung	36
5	Beantwortung der Fragestellung	38
6	Diskussion	41
6.1	Glukokortikoide	41

Inhaltsverzeichnis

6.2	Wirkungsweise der Steroidtherapie	41
6.2.1	Aufbau der Haut	41
6.2.2	Molekularer Wirkmechanismus der Glukokortikoide . . .	43
6.2.3	Auswirkungen der Steroide auf die Phimose	46
6.3	Die konservative Therapie	47
6.3.1	Erfolgsaussichten der konservativen Therapie	48
6.3.2	Ursache des Therapieversagens der konservativen Be- handlung	51
6.3.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	53
7	Zusammenfassung	55
	Literaturverzeichnis	57

Abbildungsverzeichnis

1.1	Methode der dorsale Inzision	6
1.2	Methode der Y- V- Plastik	7
1.3	Triple Inzision	9
1.4	Konventionelle Zirkumzision	11
4.1	Erfolgsrate der totalen Zirkumzisionen in Würzburg 2005 - 2010	30
4.2	Erfolgsrate der subtotalen Zirkumzisionen in Würzburg 2005 - 2010	31
4.3	Komplikationen der Zirkumzisionen in Würzburg 2005 - 2010 . .	32
4.4	Therapie der Phimose in Würzburg im Wandel der Zeit	35
6.1	Molekularer Wirkmechanismus der Glukokortikoide	45

Tabellenverzeichnis

4.1	Therapie der Phimose in Würzburg 2005 - 2010	34
6.1	Studien zur Therapie der Phimose mit Steroiden	50

Abkürzungsverzeichnis

AP-1	Activator-protein- 1
EZM	Extrazellulärmatrix
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
GRE	Glucocorticoid-response element
HE- Färbung	Hämatoxylin-Eosin- Färbung
MMP	Matrixmetalloproteinase
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PLA-2	Phospholipase A2
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase

1 Einleitung

1.1 Definition der Phimose

Die Phimose stellt eine Vorhautverengung dar, bei der die Vorhaut nicht oder nur unter Schwierigkeiten über die Eichel zurückgezogen werden kann. Der Grund hierfür ist eine rüsselartige Verlängerung und Verengung der Vorhaut, die angeboren oder erworben sein kann.

Zudem unterscheidet man zwischen einer vollständigen und einer unvollständigen Phimose. Bei der vollständigen Phimose lässt sich die Vorhaut bei erschlafftem, bei der unvollständigen Phimose bei erigiertem Penis nicht zurückzuschieben. Desweiteren grenzt man die physiologische von der pathologischen Phimose ab. Bei der pathologischen Verengung ist die Vorhaut jenseits der ersten 24 Monate nicht über die Glans zu streifen, was zu einem Harnverhalt sowie zu einer Paraphimose und rezidivierender Balanitis und Posthitis führen kann. Die physiologische Phimose löst sich in der Regel bis zum dritten Lebensjahr, spätestens jedoch in der Pubertät unter Einfluss von Testosteron.

1.1.1 Embryologie

Der Entwicklungsvorgang, bei dem sich die Epidermis des Penisschaftes über die bis dahin freie Glans schiebt, beginnt in der achten Embryonalwoche. Dieser Vorgang ist in der 16. Woche vollendet und damit die Glans vollständig bedeckt. Das Epithel der Glans vereinigt sich nun mit der Epithelauskleidung der Vorhaut zu einem einzigen, gemeinsamen Epithel, was damit die physiologische

1 Einleitung

Phimose entstehen lässt. Bis zum fünften Schwangerschaftsmonat besteht nun die innere Oberfläche der Vorhaut und die Mukosa der Glans aus demselben Gewebe. Nach dem sechsten Monat bilden sich inselförmig erneut zwei Epithelien aus. Die zunehmende Akkumulation von abgeschilferten Epithelzellen führt zu einer sanften und allmählichen Separation des inneren Vorhautblattes von der Glans. Die Rückbildungsdauer der physiologischen Phimose ist sehr variabel. So kann die Rückbildung schon im Mutterleib vollendet sein oder auch noch die Kindheit andauern [71].

1.1.2 Inzidenz

Im Jahre 1949 veröffentlichte Gairdner die ersten Daten zur Inzidenz und der physiologischen Rückbildungsdauer der Phimose. Damals ließ sich nach seinen Untersuchungen bei der Geburt die Vorhaut nur bei etwa 4 % der Jungen zurückstreifen, während bei 54 % die Spitze der Eichel zu sehen war. Er beobachtete bestehende Phimosen bei 80 % der sechs Monate alten Säuglinge [15].

Aktuelle Daten zeigen, dass bestehende Phimosen im ersten Lebensjahr bei ungefähr 50 % der Säuglinge auftreten, mit zwei Jahren bei 20 % und mit drei Jahren bei 10 % der Säuglinge. Zum Zeitpunkt der Pubertät lässt sich bei 97 % bis 99 % der Jungen durch den Einfluss von Testosteron die Vorhaut zurückstreifen [39].

1.2 Probleme und Komplikationen der Phimose

Durch eine Phimose können, neben Smegmaretention und Balanoposthitis, auch Harnwegsobstruktionen auftreten. Hier kann es bei extrem enger Präputialöffnung zur Ballonierung der Vorhaut während der Miktion kommen. Zudem können Retraktionsversuche einer verengten Vorhaut zu Rhagaden und Fissuren führen und schließlich zur Paraphimose, wenn sich die retrahierte

1 Einleitung

Phimose im Sulcus coronarius einklemmt. Bei einer Paraphimose kommt es zu einer langsamen Behinderung der Lymphdrainage und des Blutabstroms, was einen chirurgischen Notfall darstellt und die unmittelbare Reposition der Vorhaut nötig macht. Die Balanitis xerotica obliterans, auch als Lichen sclerosus et atrophicus bezeichnet, führt zur einer sekundären Phimose. Hierbei handelt es sich um eine dermatologische Präkanzerose unklarer Genese der Glans und des inneren Vorhautblattes, welche nur durch eine komplette Entfernung der Vorhaut geheilt werden kann. Desweiteren ist bei unbeschnittenen Männern eine erhöhte Inzidenz von Peniskarzinomen bekannt. Innerhalb der jüdischen Bevölkerung, bei denen die rituelle Zirkumzision schon im frühen Alter vorgenommen wird, ist das Vorkommen von Peniskarzinomen so gut wie unbekannt. Allerdings rechtfertigt die Prävention dieses Karzinoms nicht die Beschneidung Neugeborener, da in Bevölkerungen, die über eine geeignete Genitalhygiene aufgeklärt sind, auch ohne Zirkumzision die Einhaltung einer adäquaten Hygiene eine wirkungsvolle Vorsorgemaßnahme darstellt [77]. Häufig wird eine Beschneidung auch damit gerechtfertigt, dass sie Schutz vor sexuell übertragbaren Erkrankungen bieten soll. Hierfür wurde jedoch keine eindeutige Evidenz gefunden [44]. Es zeigte sich jedoch in einer Studie aus dem Jahre 2006 ein Trend dahingehend, dass unbeschnittene Männer häufiger an Syphilis, einem Ulcus molle oder Herpes simplex- Infektionen erkrankten. Auf der anderen Seite entwickeln beschnittene Männer häufiger eine Urethritis infolge einer Gonorrhö oder einer Chlamydieninfektion [36].

Die Ergebnisse einer internationalen Refluxstudie lassen ebenfalls einen Einfluss der Beschneidung erkennen [73]. Die Mehrheit der vesikoureteralen Refluxes wurden auf dem Boden eines Harnwegsinfektes festgestellt, was als ein negativer Einfluss der unbeschnittenen Vorhaut angesehen werden kann.

1.3 Therapiemöglichkeiten

Zur Behandlung der Phimose stehen mit der operativen und der konservativen Methode zwei mögliche Therapien zur Verfügung.

1.3.1 Operative Korrektur

Die Zirkumzision ist die älteste, bekannte geplante Operation. Zudem ist sie die am häufigsten durchgeführte Operation der letzten 100 Jahre. So werden in den USA über 1,25 Millionen Säuglinge jedes Jahr beschnitten. Weltweit werden jährlich über 13 Millionen Jungen in Entwicklungs- und Industrieländern zirkumzidiert. Diese Angabe ist die weltweite geschätzte Inzidenz männlicher Zirkumzisionen, erfasst von der National Organization to Halt the Abuse & Routine Mutilation of Males (NOHARMM) [1]. Die Gesamtanzahl muslimischer und jüdischer Glaubensangehöriger sowie nordamerikanischer und afrikanischer Einwohner, die beschnitten sind, wird auf 647,7 Millionen geschätzt, was etwa 23 % der männlichen Weltbevölkerung ausmacht [38]. Falls eine Operation indiziert ist, ist es ratsam, die radikale Beschneidung durchzuführen, da bei der präputiumsparenden Zirkumzision die Rezidivrate um ein Vielfaches höher liegt [40].

Das Ziel der Operation ist es, die Vorhautöffnung durch Einschneiden, Ausschneiden oder durch Plastiken zu erweitern und ein optimales, sowohl funktionelles als auch kosmetisches Ergebnis zu erzielen. Die Rezidivrate bei plastischen Operationen ist bis zu 37 % hoch. Erklären lässt sich diese Tatsache durch Betrachtung von retrospektiv angefertigten histologischen Präparaten, die chronische Entzündungsprozesse am Präputium nachwiesen. Die dorsale Inzision der Vorhaut bis in den Sulcus coronarius sollte, wenn überhaupt, nur bei schweren Entzündungen wie einer abszedierenden Balanitis, Ulzerationen der Vorhaut oder einer Paraphimose angewendet werden, da das kosmetische Ergebnis ansonsten nicht zufriedenstellend ist [9, 77].

Die plastische Behandlung der Phimose wird durchgeführt wenn die Eltern

1 Einleitung

oder die Patienten die Entfernung der Vorhautenge unter Erhalt des Präputiums wünschen. Die erste Vorhauterweiterungsplastik wurde im Jahre 1901 von Schloffer vorgestellt. Er beschrieb die gegenläufige Durchtrennung von äußerem und innerem Präputialblatt in einem Winkel von etwa 80 Grad. Die sich beim Zurückziehen der Penishaut rautenförmig darstellenden Wundränder werden dann adaptiert. Hierbei kann meist genügend Vorhaut erhalten werden, um die Glans weitgehend zu bedecken. Im Jahre 1908 veröffentlichte Oscar Föderl seine Modifikation der Beschneidungsmethode. Er resezierte das innere und äußere Vorhautblatt nun nicht mehr in einer Ebene. Er umschnitt den äußeren Anteil des Vorhautblattes von dorsal-distal nach volar-proximal und den innere Anteil genau entgegengesetzt. Die Schnitte kreuzen sich dann und werden adaptiert [9].

1.3.1.1 Operationsmethoden

- Dorsale Inzision

Eine technisch einfach durchzuführende Vorhauterweiterungsplastik wurde im Jahre 1973 von Holmlund [16] und 1994 von Cuckow [14] mit der dorsalen Inzision beschrieben. Die Operation besteht aus einer dorsale Längsinzision am Schnürring, der beim Zurückziehen der Vorhaut engsten Stelle, und einem queren Vernähen des Hautdefekts. Als Folge der Operation ist die Weite der Zirkumferenz zwar ausreichend, jedoch besteht eine Verkürzung der Vorhautlänge im Bereich der Inzision, sodass sich in diesem Bereich die sogenannten „Dogears“ bilden, welche zu einem unbefriedigenden kosmetischen Ergebnis führen können [42].

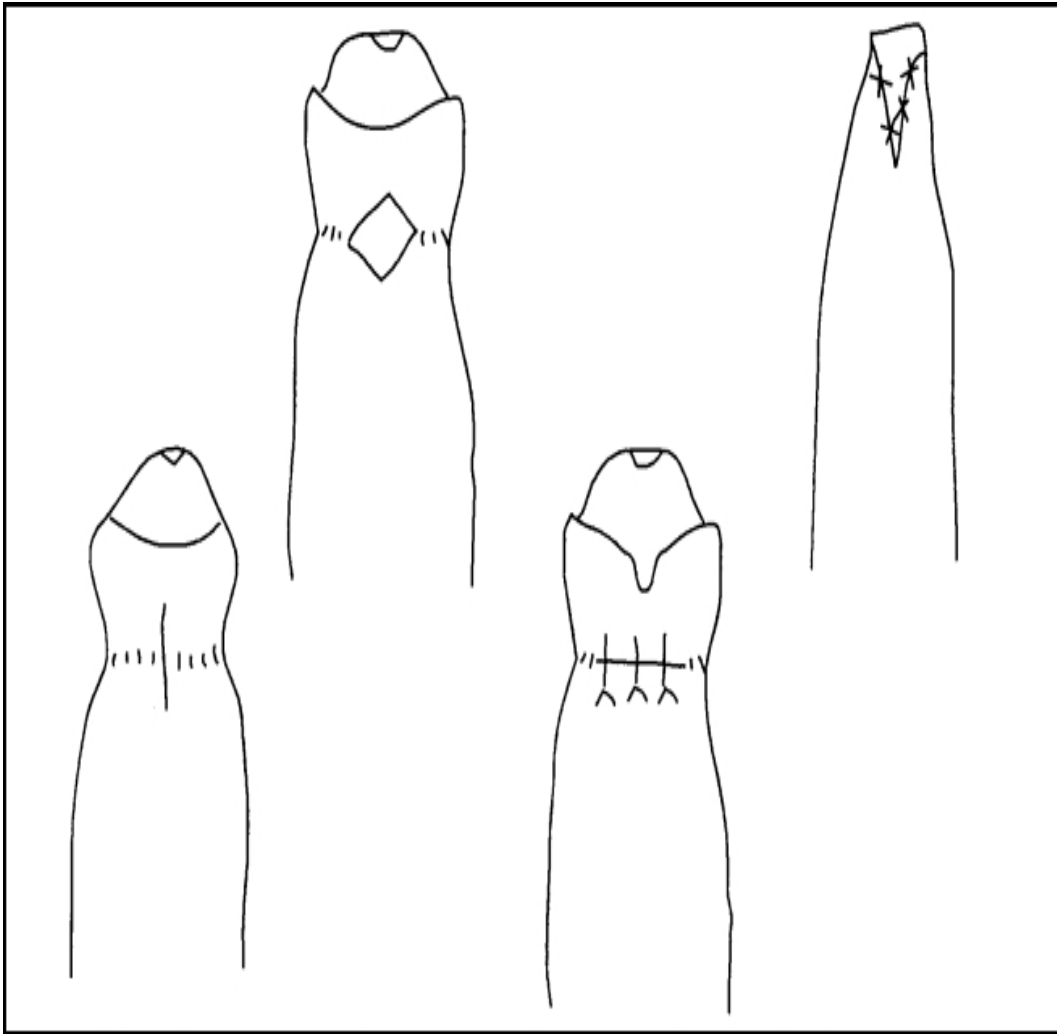


Abbildung 1.1: Methode der dorsale Inzision
Angelehnt an Originalgrafik. Mit freundlicher Genehmigung des
Springer-Verlages [42].

- Z-Plastik

Als alternative Operationsmöglichkeiten, die dieses Manko des unbefriedigenden kosmetischen Ergebnisses nicht nach sich ziehen, sind bei Kindern die „4-V-Flap-Plastik“ [2], später auch „Z-Plastik“ [3] genannt, und bei Jugendlichen und Erwachsenen die „Multiple Y-V-Plastik“ [43], zu nennen. Diese Operationen sind jedoch technisch und zeitlich aufwendiger, da man mindestens

1 Einleitung

sechs Hautinzisionen, die im Bereich der Zirkumferenz verbunden werden, benötigt. Desweiteren ist eine Separation des inneren und äußeren Vorhautblattes notwendig. Um diesen Operationsschritt zu erleichtern, wird bei den Operationsmethoden der „4-V-Flap-Plastik“ und der „Z-Plastik“ eine Infiltration der Vorhaut mit einer physiologischen Natriumchloridlösung oder einem verdünntem Lokalanästhetikum empfohlen [42].

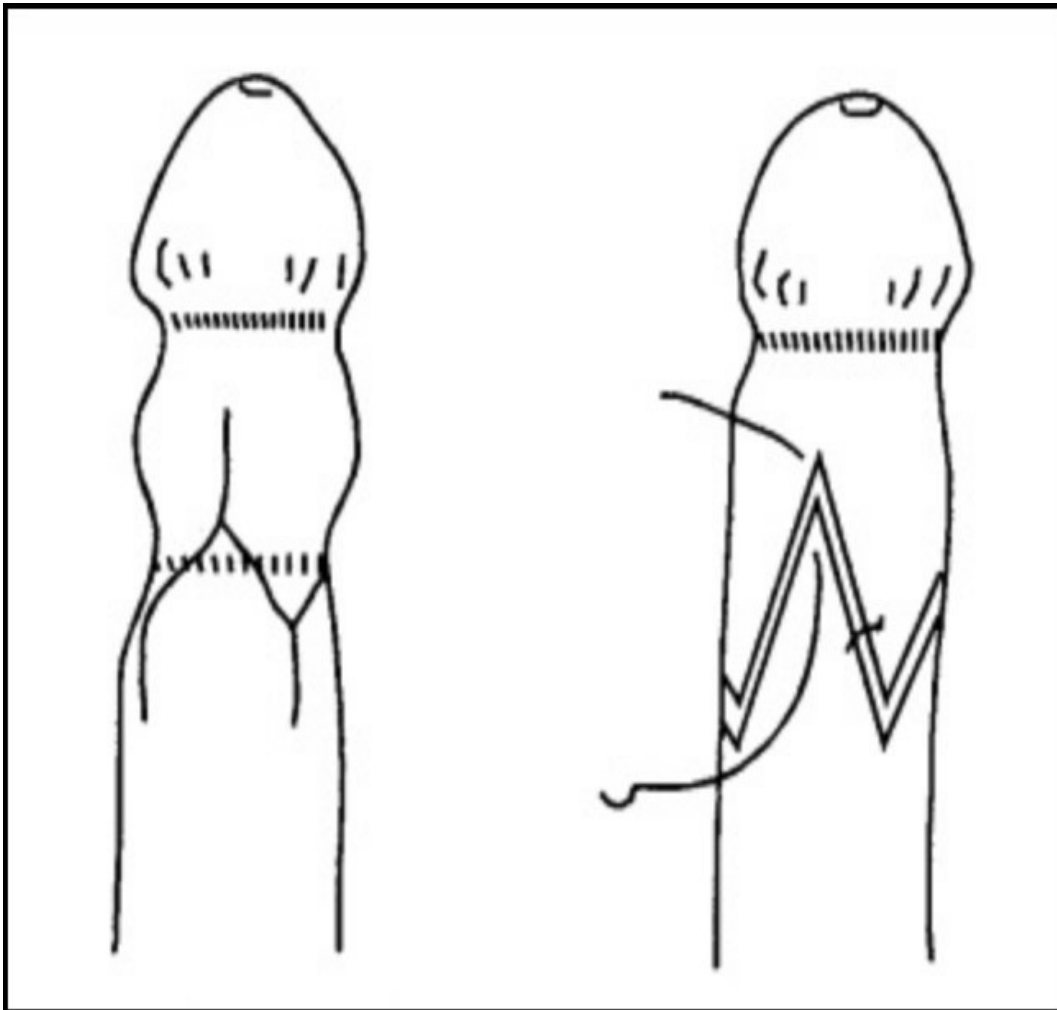


Abbildung 1.2: Methode der Y- V- Plastik
Angelehnt an Originalgrafik. Mit freundlicher Genehmigung des
Springer-Verlages [42].

- Triple Inzision

Im Jahre 1992 beschrieb N. Wahlin im Scandinavian Journal of Urology and

1 Einleitung

Nephrology erstmals die „Triple Inzision“ [59]. Diese Operationstechnik hat zum Vorteil, dass die kosmetisch häufig störenden „Dogears“ vermieden werden können. Desweiteren ist sie einfach und schnell durchzuführen und zeichnet sich durch einen unkomplizierten postoperativen Verlauf aus. Die „Triple Inzision“ wird nach Darstellung des engen Abschnittes der Phimose mittels drei longitudinaler Hautinzisionen durchgeführt. Diese Inzisionen werden unter stetigem Zurückziehen der Haut verlängert, bis von einer ausreichenden Zunahme der Vorhautzirkumferenz auszugehen ist. Die Hautdefekte werden nun schräg vernäht; die Vorhaut ist somit ausreichend geweitet und im Bereich der Zirkumferenz gleichmäßig lang.

Auch wenn Patienten, die mit einer Triple Inzision behandelt werden, weniger postoperative Schmerzen angeben, als diejenigen die zirkumzidiert werden, ist die Zirkumzision als operative Therapie heutzutage immer noch die Methode der Wahl [42].

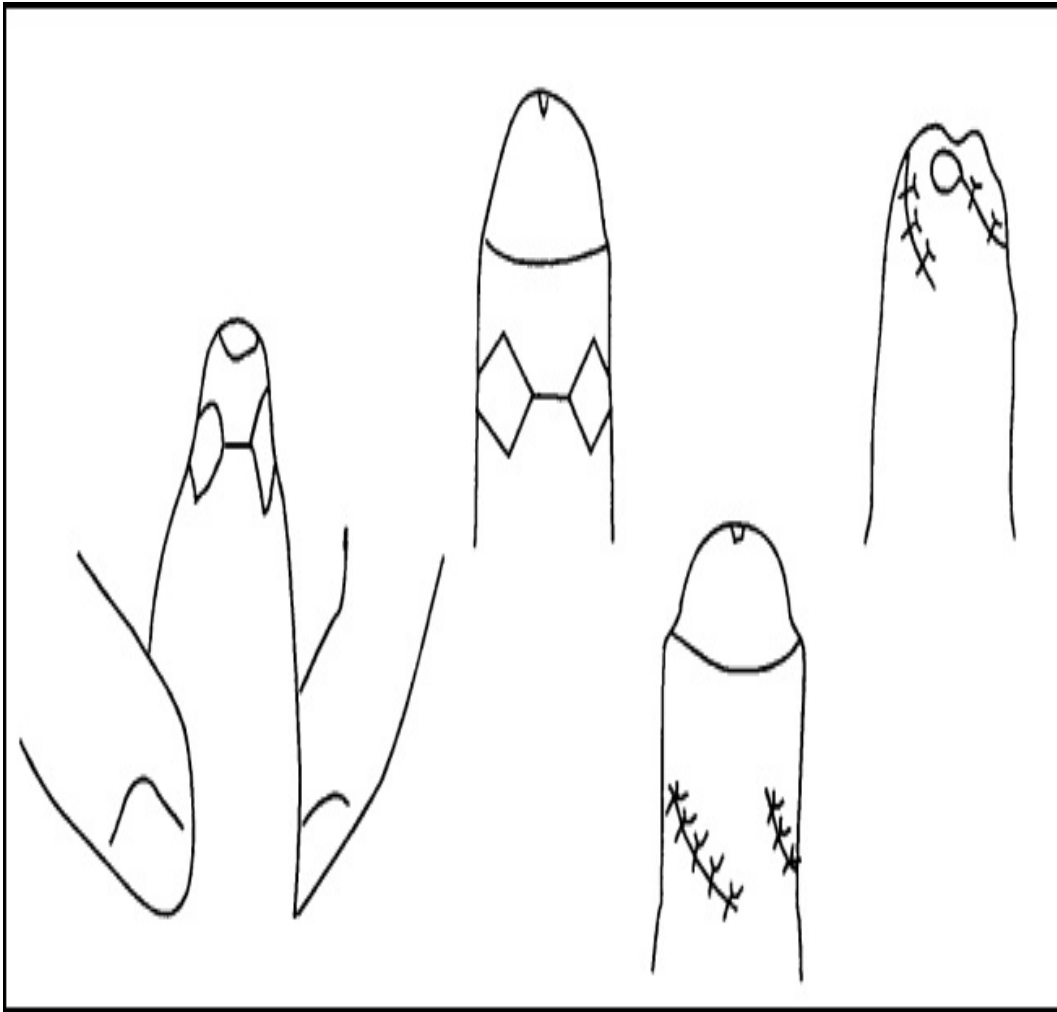


Abbildung 1.3: Triple Inzision
Angelehnt an Originalgrafik. Mit freundlicher Genehmigung des
Springer-Verlages [42].

- Korrektur mit Plastibell oder Gomoco Techniken

Die Zirkumzision mittels „Gomco Clamp“, ein Markenname der Goldstein Medical Company, wird vor allem in den USA zur Säuglingsbeschneidung eingesetzt. Dabei wird die Klemme zwischen Eichel und Vorhaut geschoben und danach geschlossen. Die Vorhaut wird dabei sanft abgeklemmt. Die Vorteile liegen in der relativ schnellen Durchführbarkeit sowie dem geringen Blutverlust [64].

Im Jahre 1956 stellten Kariher und Smith in den USA eine neue Technik

1 Einleitung

zur Vorhautentfernung vor. Bestandteil dieses Verfahrens ist ein zweiteiliger Plastikring, der sogenannte „Plastibell“. Dieser wird so angelegt, dass sich der eine Teil zwischen Eichel und Vorhaut und der andere Teil außerhalb, an der Basis der Vorhaut, befindet. Zwischen diesen beiden Teilen wird die Haut und damit auch die Durchblutung mit einem Faden abgebunden. Dies hat zur Folge, dass die Vorhaut nach einigen Tagen von selbst abfällt. Komplikationen können leichte Blutungen, Infektionen und, bei zu klein gewählter Größe des Plastikrings, Ödeme und Zyanose darstellen. Generell kann dieses Verfahren als minimalinvasiv und relativ schmerzlos betrachtet werden [35].

- Totale und subtotale Zirkumzision

Bei der totalen, radikalen Zirkumzision wird sowohl das innere, als auch das äußere Vorhautblatt abgetragen, sodass die Glans vollständig freiliegt. Es verbleibt ein schmaler Saum des inneren Vorhautblatts am Sulcus coronarius, welcher mit einigen Nähten an die Penisschafthaut adaptiert wird [77].

Die subtotale Zirkumzision lässt einen Teil der Vorhaut, die noch die Glans bedeckt, zurück, da nur der enge Anteil entfernt wird. Bei dieser Methode besteht allerdings die Gefahr, dass es durch die Operationsnarbe zu einem Rezidiv kommt, was weitere Interventionen nach sich ziehen kann.

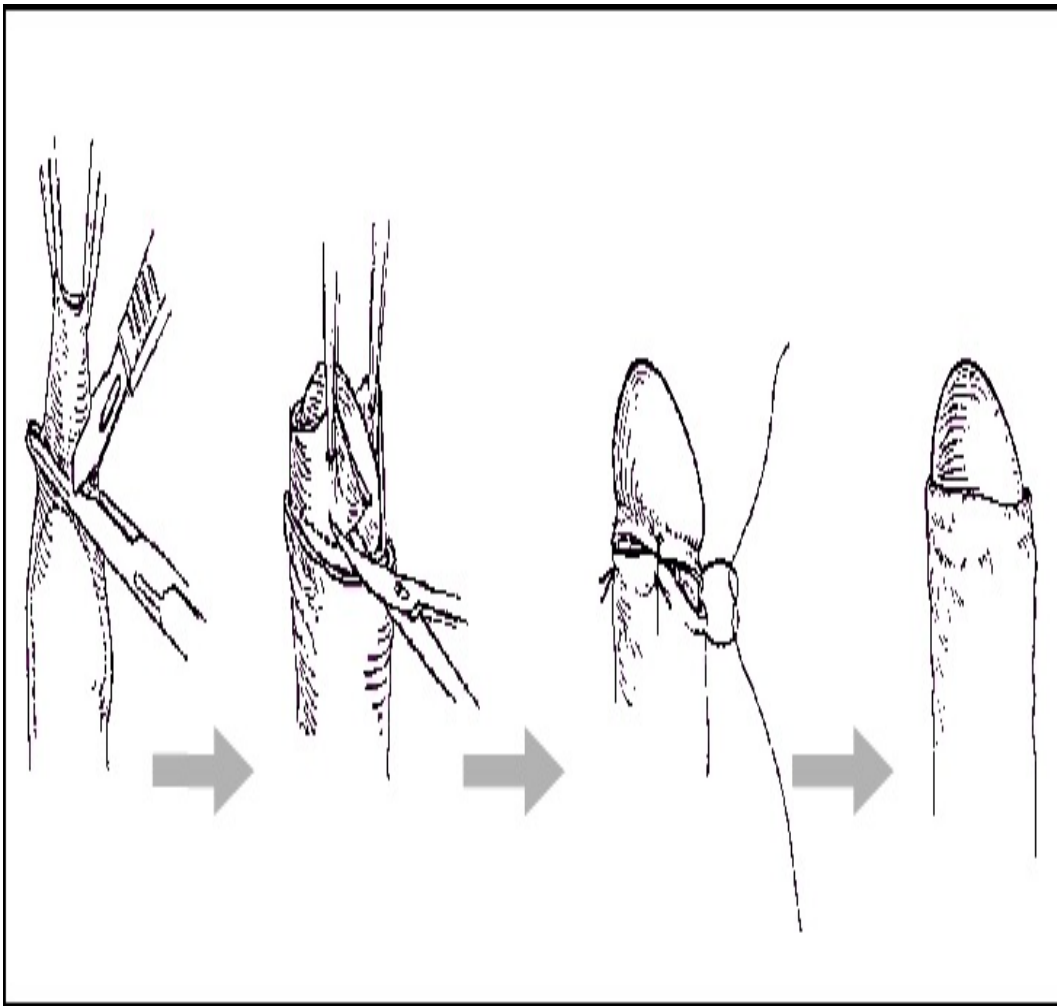


Abbildung 1.4: Konventionelle Zirkumzision
Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. F. Schier, Kinderchirurgie,
Universität Mainz[57].

1.3.1.2 Indikationen für eine Zirkumzision

Die Umschneidung beider Vorhautblätter wird oft zur Prävention oder Therapie der Komplikationen einer Phimose, wie Smegmaretention, Balanoposthitis und Harnwegsobstruktion, vollzogen. Bei starker Präputialverengung mit Ballonierung und Miktionsbeschwerden liegt, unabhängig vom Lebensalter, eine absolute Operationsdringlichkeit vor. Weitaus häufiger jedoch, wird die Beschneidung aus kulturellen, religiösen und traditionellen Gründen im Sinne einer rituellen Zirkumzision, die keinerlei medizinische Indikation darstellt,

1 Einleitung

durchgeführt [39].

- Rituelle Aspekte

Befasst man sich mit dem geschichtlichen Hintergrund der Beschneidung, lässt sich aus überlieferter Literatur erschließen, dass es sich bei der Zirkumzision um den ältesten chirurgischen Eingriff handelt, wobei der Ursprung der rituellen Beschneidung nicht vollständig geklärt ist [77].

Feststeht, dass die Prozedur aus religiösen, kulturellen und medizinischen Gründen durchgeführt wurde, auch wenn Letzteres erst mit der Zunahme moderner Operationen im 19. Jahrhundert geläufig wurde [17].

Im frühen Ägypten, schon um 2700 v. Chr. war es weit verbreitet, gefangen genommene Krieger zu verstümmeln. Anfangs wurde ihnen eine Extremität amputiert, doch wenn der Gefangene überlebte, war er in der Regel nicht mehr in der Lage hart zu arbeiten. Daher wurde mit der Kastration eine alternative Prozedur entdeckt. Da hierbei die Morbidität und Mortalität sehr hoch war, hatte man infolgedessen mit der Beschneidung eine Möglichkeit gefunden, diese Männer als Sklaven zu kennzeichnen. Letztendlich wurden auch alle Nachkommen dieser Sklaven beschnitten. Die Phönizier, ein semitisches Volk des Altertums, das hauptsächlich im Raum des jetzigen Libanons und Syriens an der Mittelmeerküste lebte, und später die Juden, die zu großen Teilen Sklaven waren, eigneten sich die Praxis der Beschneidung an und etablierten daraus einen Brauch. Im Laufe der Zeit wurde die rituelle Beschneidung in das Alte Testament eingebunden und als einen Bund zwischen Mann und Gott angesehen. Auch der Glaube der Muslime verteidigt die oftmals so kontrovers diskutierte Beschneidung. Der Vollzug der rituellen Beschneidung verbreitete sich auch eigenständig in andere Teile der Welt. So ist auch bei den Aborigines in Australien, in nord- und südamerikanischen Indianerstämmen sowie afrikanische Stämmen die Praxis der Beschneidung häufig anzutreffen [10].

In einigen afrikanischen Stämmen wird die Beschneidung direkt nach der Geburt vollzogen, während nach jüdischem Brauch die Beschneidung erst am

1 Einleitung

achten Tag nach der Geburt ausgeführt werden darf. In anderen Glaubensgemeinschaften der Erde, zum Beispiel bei den Muslimen, wird die Zirkumzision im jungen Erwachsenenalter oftmals als eine Prüfung angesehen. Durch das Ritual wird geprüft, wie gut der Mann, der sich auf dem Weg in die Pubertät und als vollwertiges Mitglied in der Gemeinschaft befindet, dem Schmerz standhalten kann [17].

Zudem ist anzunehmen, dass hygienische und kosmetische Aspekte zur Entstehung des Rituals beitrugen. Ungeachtet dessen, dass der Brauch der Beschneidung weltweit zu finden ist, wurde er nicht von allen Kulturen übernommen. Für die Griechen und Römer stellte das beschnittene Glied sogar eine Beleidigung des Körpers dar, was zu einer steigenden Nachfrage nach Vorhautrekonstruktionen, auch bei Männern, die ohne oder mit nur wenig Vorhaut geboren wurden, führte [77].

Stichhaltige Beschreibungen von Beschneidungen im Erwachsenenalter tauchen erstmals im frühen 19. Jahrhundert in Lehrbüchern auf. In der Mitte des 19. Jahrhunderts veränderten dann Anästhesie und Desinfektionsmittel rasch die chirurgische Praxis. Die erste dokumentierte Beschneidung ist auf das Jahr 1865 im St Bartholomew's Hospital in London zurückzuführen [11]. Schließlich beschrieb Curling 1878 eine Heilung der Impotenz durch Zirkumzision bei Männern, die auch an einer damit assoziierten Phimose litten [55]. Viele weitere Chirurgen berichteten, dass die Beschneidung sich als vorteilhaft für eine große Bandbreite sexueller Probleme erweise, so zum Beispiel P.C. Remondino in seinem Buch „History of Circumcision from Earliest Times to the Present“ [68]. Um die Jahrhundertwende wurde die Beschneidung von vielen Chirurgen als Beispiel für eine gefahrlose Operation mit vielen Vorteilen propagiert. So wurde die Vermeidung von Peniskarzinomen, Balanitis und Phimose sowie venerischen Erkrankungen genannt. Auch galt die Zirkumzision als eine effektive Therapie für Dysurie und Enuresis. Die Inzidenz, der sich zu einer routinemäßigen entwickelnden Beschneidung stieg in den Jahren von 1850 bis 1900 von fünf auf 25 % in den USA an [17]. Der stetige Zuwachs an Neugeborenenzir-

1 Einleitung

kumzisionen erreichte schließlich in den 60er Jahren mit einer Rate von fast 90 % ihren Höhepunkt [61]. Zusätzliche Vorteile, die sich während des zweiten Weltkrieges ergaben, trugen zur aufkeimenden Bedeutung der Beschneidung bei. So fanden sich bei Soldaten in den wärmeren Klimazonen typische Infektionen und Entzündungen der Vorhaut, welche die Betroffenen nachhaltig beeinträchtigte und sie als Folge dessen immer häufiger zur Beschneidung bewegte.

Schließlich kam es aber ab den 60er Jahren des 19. Jahrhunderts zu einer Trendumkehr und die Häufigkeit der Zirkumzisionen nahm kontinuierlich ab. Ursache war, dass die Beschneidung als ein Grund körperlicher und psychischer Störung mit sogar schwerwiegenden Langzeitfolgen angesehen wurde. Es kam zu ersten Vereinigungen, die sich gegen die Entfernung der Vorhaut aussprachen. Im Jahre 1975 deutete die „American Academy of Pediatrics“ an, dass es „absolut keine medizinische Notwendigkeit für eine Routinebeschneidung bei Neugeborenen gibt“ [72, 20]. Dies hatte zur Folge, dass sich die Rate der Neugeborenenbeschneidungen von 68 % im Jahre 1979 bis auf 58 % im Jahre 1987 verringerte [69]. Organisationen wie die „National Organization of Circumcision Information Resource Centers (NOCIRC)“ machten durch die Auflistung von Gründen gegen eine Routinebeschneidung auf sich aufmerksam. Diese Gründe umfassen zum einen, die schützende Funktion der Vorhaut zu erhalten, die Risiken und Komplikationen der Operation zu verringern und die durch die Beschneidung bedingten Schmerzen zu verhindern. Zum anderen aber auch die vermeintlichen sich längerfristig bemerkbar machenden psychologischen Auswirkungen und sexuellen Dysfunktionen vorzubeugen. Letztendlich brachten sie auch die Fragen nach ethischen und rechtlichen Sachverhalten auf, die sich ergeben wenn ein Kleinkind ohne dessen Zustimmung operiert wird; auch heute noch ist die Frage nach Anti-Beschneidungsgesetzen Bestandteil zahlreicher Diskussionen.

Immer häufiger wurde von einer abnehmenden Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei beschnittenen männlichen Kleinkindern im Vergleich zu Unbeschnit-

1 Einleitung

tenen berichtet. Eine Studie an 400.000 Neugeborenen im Zeitraum von 1975 bis 1984 zeigte, dass unbeschnittene Männer elfmal häufiger von Harnwegsinfekten betroffen sind, als beschnittene Männer [85]. Durch diese Angaben bestärkt, wurde nahegelegt, dass sich mindestens ein medizinischer Vorteil durch eine routinemäßige Neugeborenenbeschneidung ergab.

Bedingt durch diese Erkenntnisse bildete sich mit der „American Academy of Pediatrics“ (AAP) eine Arbeitsgruppe, die im April 1989 einen Bericht veröffentlichte. Dieser suggerierte, dass ordnungsgemäß durchgeführte Beschneidungen von Neugeborenen Phimosen, Paraphimosen und Balanoposthiden vorzubeugen vermögen, sowie die Inzidenz von Peniskarzinomen verringern. Ferner bekundete der Bericht, dass eine Beschneidung zu „einer abnehmenden Häufigkeit von Harnwegsinfektionen führen könnte“ und dass Aussagen bezüglich der Assoziation von sexuell übertragbaren Krankheiten und der Beschneidung widersprüchlich seien.

Aktuell vertritt die AAP, gegenteilig zu ihren im Jahre 1975 vertretenen Ansichten, nun die Meinung, dass Neugeborenenbeschneidung sowohl potentielle medizinische Vorteile als auch Nachteile mit sich bringt.

- Medizinischer Aspekt

Der Hauptgrund für eine Zirkumzision aus medizinischer Sicht ist die Phimose. Gekennzeichnet ist die Verengung der Vorhaut, die meist angeboren ist, durch ein Missverhältnis zwischen Größe der Glans und Weite des Präputialrings, sodass ein Zurückstreifen der Vorhaut über die Glans penis nicht möglich ist. Folgen können Smegmaretention, Balanoposthitis und Harnwegsobstruktion sein, die jederzeit eine imperative Operationsindikation darstellen. Bei Versuchen die verengte Vorhaut zu retrahieren, kann es zu einer Paraphimose kommen. Dieser Zustand stellt eine Notsituation dar, da es zu einer Zirkulationsstörung und einer zunehmenden ödematösen Schwellung kommen kann. Dies macht eine sofortige manuelle Reposition der Vorhaut unabdingbar, da es sonst im Extremfall zu einer partiellen oder kompletten Nekrose der Glans

1 Einleitung

kommen kann. Wenn eine Reposition nicht möglich ist, ist die dorsale Inzision mit folgender Zirkumzision Therapie der Wahl.

Als ein ursächlicher Faktor für die Entstehung des Peniskarzinoms wird die Existenz von Karzinogenen angesehen. Diese entstehen bei unzureichender Hygiene und sich nachfolgend zersetzendem Smegma bei vorallem unbeschnittenen Männern. Aus diesen Gründen kann das Vorkommen von Zervixkarzinomen bei Frauen von nicht zirkumzidierten Männern signifikant höher sein als bei Frauen von beschnittenen Männern [39]. Um die Genitalhygiene bei einer komplikationslosen Phimose zu verbessern, besteht die Möglichkeit einer Zirkumzision bis zum dritten Lebensjahr bis kurz vor der Einschulung. Zu einem späteren Zeitpunkt wird, aufgrund der in der phallische Phase im vierten bis fünften Lebensjahres aufkommenden Kastrationsängste, keine Operation mehr empfohlen [75]. Eine routinemäßige Beschneidung mit dem Ziel der Peniskarzinomprophylaxe ist jedoch nicht indiziert [21].

Desweiteren kann die Beschneidung von Patienten, die aufgrund der Vorhautverengung durch Harnabflussstörungen unter Harnwegsinfekten leiden, indiziert sein. To et al. zeigte jedoch, dass 195 Beschneidungen nötig wären, um einen Krankenhausaufenthalt während des ersten Lebensjahres aufgrund einer Harnwegsinfektion zu vermeiden [82].

1.3.1.3 Kontraindikationen für eine Zirkumzision

Bei Frühgeborenen ist die Beschneidung kontraindiziert, da im Neugeborenenalter erhöhte Septikämieraten festgestellt wurden. Bei Penissmissbildungen wie einer Hypospadie oder einer Epispadie ist die dorsale Vorhaut zur Rekonstruktion notwendig, weshalb eine Entfernung nicht indiziert ist. Sollte eine Koagulopathie bekannt sein, muss die Blutgerinnung erst normalisiert werden und auch dann eine Operation nur in dringenden Fällen durchgeführt werden. Liegen lokale Infektionen vor, ist es nötig, dass diese erst abheilen und die operative Korrektur anschließend durchgeführt wird [77].

1.3.1.4 Komplikationen der Zirkumzision

Obwohl die Operation heutzutage einen Standardeingriff darstellt, treten Komplikationen mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:5000 - 1:10000 auf [39].

- Stenosen

Unter anderem handelt es sich bei den Komplikationen der Beschneidung um Meatusstenosen als Folge einer Dermatitis der Glans. Ursache hierfür ist, dass durch die Beschneidung die ursprüngliche Funktion der Vorhaut, Glans und Meatus während der Inkontinenzphase des Kindes vor einer Windeldermatitis zu schützen, nicht mehr gegeben ist [71]. Insbesondere wenn der Eingriff im ersten Lebensjahr vorgenommen wird, beträgt die Inzidenz bis zu 20 % [40]. Damit ist die Meatusstenose eine der häufigsten Spätkomplikationen nach Zirkumzision und oft nach neonataler Beschneidung zu beobachten [77].

- Blutungen und Infektionen

Nachblutungen sind ebenso eine häufige Komplikation und traten in der Studie von Weiss et al. bei 9 % der Patienten auf [84]. Die Studie von Bazmamoun et al. aus dem Jahre 2008 war eine randomisierte kontrollierte Studie und führte zu dem Ergebnis, dass 43 von 394 Patienten (10,9 %) von postoperativen Blutungen betroffen waren. 26 Patienten (6,6 %) litten unter Infektionen [6]. Infektionen können nur lokal beschränkt sein, darunter auch die Fournier Gangrän [78, 41, 34], oder aber systemisch sein, was zu Sepsis [50], Meningitis [41], zum Staphylococcal Scaled Skin Syndrom [4] oder zu nekrotisierender Enterokolitis [41] führen kann.

- Re- OP

Eine türkische Studie zeigte, abgesehen von den 8 % aller 700 Jungen, die beschnitten wurden und Blutungen zeigten, neben Infektionen (bei 2,7 %) auch die inadäquate Vorhautentfernung in 2,1 % der Fälle auf. Dies hatte eine sekundäre Phimose zur Folge und musste erneut operiert werden [18].

1.3.2 Konservative Therapie

Es gibt viele kontroverse Ansichten hinsichtlich der Zirkumzision, auch von vielen Eltern wird das Verfahren nicht immer als Behandlung der Wahl begrüßt. Seit 1993 gibt es einen alternativen Ansatz für die Patienten und Eltern der Kinder, die einen Vorhauterhalt wünschen. Kikiros und Woodward waren Wegbereiter für die neue Lösung, die Phimose mit einer topischen Applikation einer steroidhaltigen Creme zu therapieren [49].

Die Therapie stellte sich in vielen Studien als effektiv und von den Patienten als gut verträglich heraus. Hierbei wird von Erfolgsraten zwischen 67 und 95 % berichtet [62, 5, 86, 32, 63]. Zampieri et al. zeigte auf, dass die Behandlung mit topischen Steroiden bei Patienten zwischen dem vierten und achten Lebensjahr erfolgreicher ist, weshalb zu einem frühzeitigen Beginn der Therapie geraten wird [86]. Nicht sicher geklärt ist allerdings die Fragestellung, ob durch das lokale Auftragen der betamethasonhaltigen Creme der körpereigene Kortisolhaushalt beeinflusst wird.

1.3.2.1 Indikationen für die konservative Therapie

Bei komplikationsloser Phimose und nicht zu stark fortgeschrittener Vernarbung besteht nach neuesten Erkenntnissen zunächst die Indikation einer topischen Steroidbehandlung des Präputiums [40]. Auch wenn die operative Entfernung der Vorhaut sehr effektiv ist, bestehen die oben genannten Risiken chirurgischer Komplikationen wie Blutungen, Infektionen, Meatusstenosen und Gewebeerletzungen, welche mit Glansamputationen und urethrokutanen Fisteln einhergehen können. Zudem gibt es weitere Gründe für den Versuch die Vorhaut zu erhalten. Darunter die Vermeidung des Risikos der Narkose, die Kosten einer Operation und die perioperativen Beschwerden. Für Patienten mit Gerinnungsstörungen ist die konservative Behandlung Therapie der Wahl, da hier die Zirkumzision kontraindiziert ist [25].

1.3.2.2 Kontraindikationen und Komplikationen der konservativen Therapie

Kontraindikationen für die konservative Therapie sind rezidivierende Harnwegsinfekte, obstruktive Miktion durch die Phimose, sowie die Paraphimose. Obgleich bei der Diagnose einer Phimose im Zuge eines Lichen sclerosus eine hochpotente topische Kortisontherapie versucht werden kann, ist die Zirkumzision angeraten, da in diesem Fall die Erkrankung gestoppt werden kann.

Als Komplikationen der konservativen Therapie sind die Rezidivraten, die zwischen 19 % [52] und 34 % [70] liegen, zu nennen, die entweder einen erneuten Versuch oder aber eine Beschneidung nach sich ziehen.

1.3.2.3 Nebenwirkungen der konservativen Therapie

Orsola et al. berichtet, dass die topische Applikation gut vertragen wurde und keine lokalen Nebenwirkungen festgestellt wurden [62]. Die Hypothalamus-Hypophysen-Achse könnte theoretisch bei exzessiver Steroidabsorption supprimiert werden. Golubovic et al. untersuchte deshalb die frühmorgendlichen Blutkortisollevel und fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten der Gruppe die 0,05 % betamethasonhaltigen Creme auftrugen und jenen der Placebogruppe. Golubovic et al. äußerte die Meinung, dass, da die Vorhaut weniger als 1 % der Ganzkörperhautoberfläche ausmacht, systemische Auswirkungen sehr unwahrscheinlich seien [33]. Auch Wai-Hung Ku et al. beobachtete keine lokalen Nebenwirkungen [52].

Es sollte jedoch darauf geachtet werden, beispielsweise die bethamethasonhaltigen Salben den Cremes vorzuziehen. Stehr et al. berichtet von Nebenwirkungen wie ein lokal brennendes Gefühl nach Applikation der Betnesol[®]- V Creme 0,1 % (Hersteller: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Wirkstoff: Betamethason). Dies kann durch bestimmte Hilfsstoffe wie Konservierungsstoffe (Chlororesol), Emulgatoren (Cetomacrogol 1000, Cetylstearylalkohol) und Puffersubstanzen (Natriumdihydrogenphosphat), die in der Betnesol[®]- V Creme

1 Einleitung

0,1 %, nicht jedoch in der Betnesol[®]- V Salbe 0,1 % enthalten sind, hervorgehoben werden [76].

1.3.3 Therapie der Wahl im Wandel der Zeit

In den vergangenen Jahren wurden viele Studien über die Effektivität und Verträglichkeit der Behandlung mit Betamethason veröffentlicht. Dabei wurde von sehr hohen Erfolgsraten bei der Behandlung mit dem synthetischen Steroid berichtet, unter anderem von bis zu 95% [62, 12, 5, 86]. Die konservative Therapie gilt damit als Therapie erster Wahl der unkomplizierten Phimose, bei welcher noch vor einigen Jahren standardmäßig die operative Korrektur indiziert war. Doch gibt es auch bei der konservativen Therapie noch Therapieversager, sodass bei diesen Patienten letztendlich die Indikation für eine Zirkumzision besteht, bei der die Erfolgsrate über 99 % beträgt [13].

1.4 Motivation

Die operative Versorgung der Vorhautverengung ist die älteste geplante Operation und kann auf eine lange medizingeschichtliche Vergangenheit zurückblicken. Nicht zu verachtende Komplikationen, die die Beschneidung mit sich bringen können, führten dazu, dass der Wunsch nach komplikationsärmeren Behandlungsmethoden wuchs. Mittlerweile ist die Zirkumzision von der konservativen Therapie mit topischer Glukokortikoidapplikation als Methode der ersten Wahl abgelöst worden.

Motivation dieser Arbeit war es, den Wandel im Therapieregime, insbesondere die konservative Therapie hinsichtlich Erfolgsrate und Nebenwirkungsspektrum kritisch zu hinterfragen und Erfolgsaussichten darzulegen, sowie eventuelle Gründe für Therapieversager zu evaluieren.

So war das Ziel, zum einen im Rahmen einer retrospektiven Studie Daten und Therapieverläufe aller von 2005 bis 2010 in der Abteilung für Kinderchir-

1 Einleitung

urgie der Universitätsklinik Würzburg behandelten Kinder mit der Diagnose einer therapiebedürftigen Phimose zu analysieren. Hierzu wurden die Daten für den Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2010 an der kinderchirurgischen Klinik der Universitätsklinik Würzburg ermittelt und anschließend mit der aktuellen Literatur verglichen und diskutiert. Zum anderen wurden die Vorhäute von 34 Patienten der kinderchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg lichtmikroskopisch untersucht. Die Fragestellung hierbei zielte vorallem auf die Auswirkungen der betamethasonhaltigen Salbe auf die Vorhäute ab.

2 Fragestellung

1. Ist sowohl in Würzburg als auch weltweit in den vergangenen Jahren eine Veränderung bei der Wahl der Therapie der Phimose zu erkennen?
2. Wie sind die Erfolgsaussichten der operativen und konservativen Therapieoption?
3. Über welche Vor- und Nachteile ist bezüglich der jeweiligen Therapien zu berichten?
4. Was sind die Unterschiede im Aufbau der Haut zwischen Patienten, die eine nicht verengte Vorhaut aufwiesen (welche im Rahmen einer rituellen Beschneidung entfernt wurde), solchen die eine echte Phimose hatten und als Primärtherapie beschnitten wurden und solchen, die auf die konservative Therapie nicht ansprachen und sich deshalb einer Zirkumzision unterziehen mussten?
5. Was ist die Ursache des Nichtansprechens auf die konservative Therapie?

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut - Retrospektive Auswertung

3.1.1 Datenerfassung

Bei 1204 Patienten der kinderchirurgischen Abteilung im Zentrum für Operative Medizin in Würzburg wurde im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2010 die Indikation für eine Therapie einer vorhandenen Phimose gestellt. Davon kamen 182 Patienten für eine konservative Therapie infrage, die übrigen 1022 Patienten wurden operativ behandelt.

Bei beiden Therapieregimen wurden die auftretenden Komplikationen sowie die Komplikationsraten, die Erfolgs- und Rezidivraten und die Anzahl der verschiedenen Behandlungen in jedem Jahr ausgewertet.

Die Datenerfassung war mithilfe der Software „SAP“ der Uniklinik Würzburg möglich, die Auswertung wurde mit Microsoft Office Excel 2007 durchgeführt.

3.2 Materialaufarbeitung- Prospektive Auswertung

Um die Ursache des Therapieversagens der konservativen Therapie genauer zu hinterfragen, wurden die Vorhäute von 34 Patienten für lichtmikroskopische Untersuchungen präpariert und ausgewertet. Diese 34 Proben setzten sich aus drei unterschiedlichen Patientengruppen zusammen. Zum einen aus neun Patienten, bei denen die konservative Therapie und damit die sechswöchige

3 Material und Methoden

Applikation von Betnesol[®]-V 0,1 % Salbe nicht erfolgreich war, die Phimose weiterbestand und letztlich operiert werden musste. Weiterhin 16 Vorhäute von gesunden Patienten, die aus rituellen Gründen beschnitten wurden und damit als „Kontrolle“ zum Vergleich einer unverengte Vorhaut dienten, sowie neun Vorhäute von Patienten, die an einer echten Phimose litten und beschnitten wurden.

Die histopathologischen Vorbereitungen und Auswertungen fanden mit freundlicher Unterstützung des Instituts für Pathologie der Universität Würzburg statt.

3.2.1 Methoden - Histologie

Um die Vorhäute färben und mikroskopieren zu können mussten diese zunächst vorbereitet werden. Folgende Schritte waren zur Präparatherstellung notwendig:

1. Fixierung
2. Weiterbehandlung
3. Anfertigung von Schnitten
4. Anfärbung
5. Nachbehandlung

3.2.1.1 Fixierung

Sofort nach Entnahme von Gewebe beginnt ein autolytischer Prozess. Um die Zersetzung des Gewebes aufzuhalten und selbiges möglichst naturgetreu zu erhalten, müssen die Gewebeproben zunächst fixiert werden. In diesem Fall wurde die Fixierung mittels Formalin gewählt. Dazu wurden die Vorhäute in wässrigen Formalinlösungen fixiert. Dieses vernetzt Proteine und führt dazu, dass die Gewebe eine gummiähnliche Konsistenz annehmen.

3.2.1.2 Weiterbehandlung

Die Weiterbehandlung der formalinfixierten Präparate beinhaltete das Entwässern selbiger mit Alkohol und die Paraffineinbettung. Da Paraffin nicht wasserlöslich ist, musste das Gewebe in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert werden. Anschließend wurde der Alkohol durch ein Intermedium, in diesem Fall Xylol, entfernt. Bevor man nun Schnitte von nur wenigen μm -Dicke anfertigen konnte, mussten die Gewebepreparate eingebettet werden. Dies erfolgte in Paraffin. Die mit Paraffin getränkten Gewebe wurden schließlich mit heißem Paraffin in Blöcke gegossen, um sie nach dem Erkalten schneiden zu können. Das Protokoll setzt sich aus folgenden Punkten zusammen: Zunächst müssen die Gewebe zwischen zwei bis sechs Stunden in Leitungswasser gespült werden. Anschließend folgt dann die Entwässerung für jeweils 45 bis 60 Minuten in einer aufsteigenden Alkoholreihe, bestehend aus Isopropanol 20 %, 40 %, 60 %, 80 % und 90 %. Danach jeweils zweimal entwässern in Isopropanol 100 % für 45 bis 60 Minuten und einmal in Isopropanol, 100 % für acht bis 16 Stunden. Anschließend wird der Alkohol mithilfe von Xylol entfernt, welches dreimal jeweils 60 Minuten einwirken muss. Zum Schluss erfolgt die Einbettung in 55°-65°C heißem Paraffin für vier Stunden, dann erneut für acht bis 16 Stunden und zuletzt nochmals für vier Stunden, danach das Einblocken in dem heißen Paraffin.

3.2.1.3 Anfertigung von Schnitten

Das Anfertigen der Schnitte erfolgte mittels eines Mikrotoms. Mit diesem ist es möglich bis zu 0,5 μm dünne Scheiben des eingebetteten Gewebes anzufertigen. Üblicherweise beträgt die Schnittdicke etwa zwei bis sechs μm , für die Lichtmikroskopie muss die Schnittdicke bei circa zehn μm liegen. Zur weiteren Bearbeitung mussten die Paraffin-Blöcke zunächst auf -20°C gekühlt werden. Nach der Lagerung bei -20°C für mindestens 2 Stunden konnten dann mit dem Mikrotom die Schnitte angefertigt werden, die nun zuerst auf einem Kalt-

3 Material und Methoden

wasserbad mit ca. 20°C aufgefangen und dann auf einem Heißwasserbad mit ca. 45°C gestreckt wurden, damit sie glatt auf einen Objektträger aufgezogen werden konnten. Die aufgezogenen Schnitte wurden anschließend über Nacht bei etwa 37°C bis 45°C getrocknet und waren damit am nächsten Tag für histologische Untersuchungen zu verwenden.

3.2.1.4 Anfärbung mit Hämatoxylin-Eosin

Nach dem Schneiden und Trocknen im Brutschrank wurden die Schnitte in Xylol entparaffiniert, durch die absteigende Alkoholreihe wieder in ein wässriges Milieu überführt und schließlich gefärbt. Um die Zusammensetzung des Gewebes und etwaige Veränderungen beurteilen zu können, macht man sich verschiedene Färbemethoden zunutze. Es existieren Färbungen, die sich als besonders geeignet erweisen, Fasern darzustellen. Andere wiederum sind für die Darstellung von Knochenmarkzellen verwendbar. Das Prinzip aller Färbungen ist letztendlich, dass sich gleichartige Zell- und Gewebebestandteile einheitlich färben und sich verschiedene Bestandteile besser voneinander abgrenzen.

Die HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) stellt die Routine-Färbung im histologischen Labor dar. Diese wurde zur Darstellung der Vorhautpräparate genutzt. Hierbei treten basophile Zell- und Gewebsstrukturen (z.B. das Chromatin der Zellkerne) blau hervor. Das Eosin wird zur Gegenfärbung für die azidophilen Zell- und Gewebebestandteile (Zytoplasma, Interzellulärsubstanzen) im fixierten Präparat verwendet. Mithilfe der unterschiedlichen Farbanreicherungen ist es möglich, das Gewebe so darzustellen, dass Zellkerne blauviolett und das Zytoplasma rosa erscheinen. Auch interzelluläre Bestandteile färben sich und lassen so einen Rückschluss auf die Qualität und Quantität zum Beispiel der fasrigen Zusammensetzung des Präparates ziehen. So färben sich kollagene Fasern rosa bis rot und Knorpel violett. Gegebenenfalls können nach dem ersten Eindruck der Zusammensetzung des Gewebes weitere Spezialfärbungen durchgeführt werden [81].

3.2.1.5 Nachbehandlung

Die gefärbten Präparate wurden anschließend durch die aufsteigende Alkoholreihe und Xylol entwässert, um sie dann mittels eines Deckglases und Harz, das an der Luft aushärtet, einzudecken. Dieser Vorgang führt nicht nur zur Konservierung des gefärbten Schnitts, sondern erleichtert aufgrund der lichtbrechenden Eigenschaften von Deckglas und Eindeckmedium auch die mikroskopische Analyse.

3.2.1.6 Lichtmikroskopische Betrachtung

Die Vorhautproben der 34 Patienten wurden nach erfolgter Präparation und Färbung auf Objektträger aufgezogen und mit dem Lichtmikroskop betrachtet. Da man mithilfe der HE- Färbung eine gute Übersicht der Architektur des Gewebes bekommt, stellte die HE- Färbung die primäre Färbung der Wahl dar. Von besonderem Interesse war hierbei der Vergleich der Zusammensetzung und die Qualität und Quantität der Fasern der Vorhäute aus den drei unterschiedlichen Patientengruppen. Dabei war vorgesehen, dass, soweit sich hierbei unter dem Lichtmikroskop ein deutlicher Unterschied zwischen den Vorhäuten des Kontrollkollektivs der rituell Beschnittenen, den Vorhäuten der primär beschnittenen Patienten als Folge einer echten Phimose und den „Therapieversagern“ der konservativen Therapie zeigen würde, zum weiteren Abklären der genauen Zusammensetzungen eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt werden würde.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut - Uniklinik Würzburg

Im Zeitraum vom 1. Januar 2005 bis 31. Dezember 2010 wurden in der Kinderchirurgischen Abteilung des Zentrums für Operative Medizin in Würzburg bei 1204 Patienten die Indikation für eine Therapie gestellt. Bei 805 Patienten wurde die totale Zirkumzision durchgeführt, bei 217 die subtotale Zirkumzision und bei 182 entschied man sich für die konservative Therapie mit Betnesol®.

4.1.1 Inzidenz der Phimose an der Uniklinik Würzburg

Von den 1204 Patienten, bei denen die Indikation für eine Therapie gestellt wurde, hatten 1171 die Diagnose der primären Phimose, was einem Anteil von über 97 % entspricht.

4.1.2 Indikationen für eine Therapie an der Uniklinik Würzburg

Neben der Indikation der primären Phimose bei 1171 Patienten stellten sich 33 Patienten vor, die andere Indikationen zeigten. Von den insgesamt 1204 Patienten stellte sich ein Patient mit Paraphimose, einer mit einer behandlungsbedürftigen Vorhauthypertrophie, sowie drei mit Hypospadie, die bereits operativ versorgt wurde, vor. Zudem gab es 28 Patienten mit dem Wunsch der rituellen Beschneidung.

4.1.2.1 Indikationskriterien für eine operative Therapie

Die Kriterien der Kinderchirurgischen Abteilung der Uniklinik Würzburg für eine Zirkumzision, lehnen sich an die im Unterabschnitt 1.4.2 genannten an. So wurde bei Patienten, die im Verlaufe ihrer Vorhautverengung bereits über Komplikationen wie Balanoposthitis, Harnwegsobstruktion oder rezidivierende Harnwegsinfekte klagten, die alleinige Operationsindikation gestellt. Auch die Paraphimose erlaubt keine alternative Behandlung und wurde demnach unverzüglich operativ saniert. Bei Patienten, die frustrane Therapieversuche mit der betamethasonhaltigen Salbe hinter sich hatten, wurde ebenso letztendlich die Indikation für eine Beschneidung gestellt.

4.1.2.2 Indikationskriterien für eine konservative Therapie

Bei Patienten, die an einer komplikationslosen Phimose ohne ausgeprägte Vernarbungen und ohne Entzündungshinweise litten, wurde, um unter anderem das perioperative Risiko zu vermeiden, der Versuch einer Betnesol[®]-Salbentherapie angestrebt.

4.1.3 Art der Operationen

Bei 805 Patienten (66,9 % von insgesamt 1204 behandelten Patienten) wurde eine totale Zirkumzision vorgenommen. Davon stellten sich acht Patienten letztendlich mit einem Rezidiv vor, was einer Erfolgsrate von 99 % entspricht. Von den 217 Patienten (18 % von insgesamt 1204 behandelten Patienten) die mit einer subtotalen Zirkumzision behandelt wurden, zeigten zwölf ein Rezidiv, was einer Erfolgsrate von 94 % entspricht.

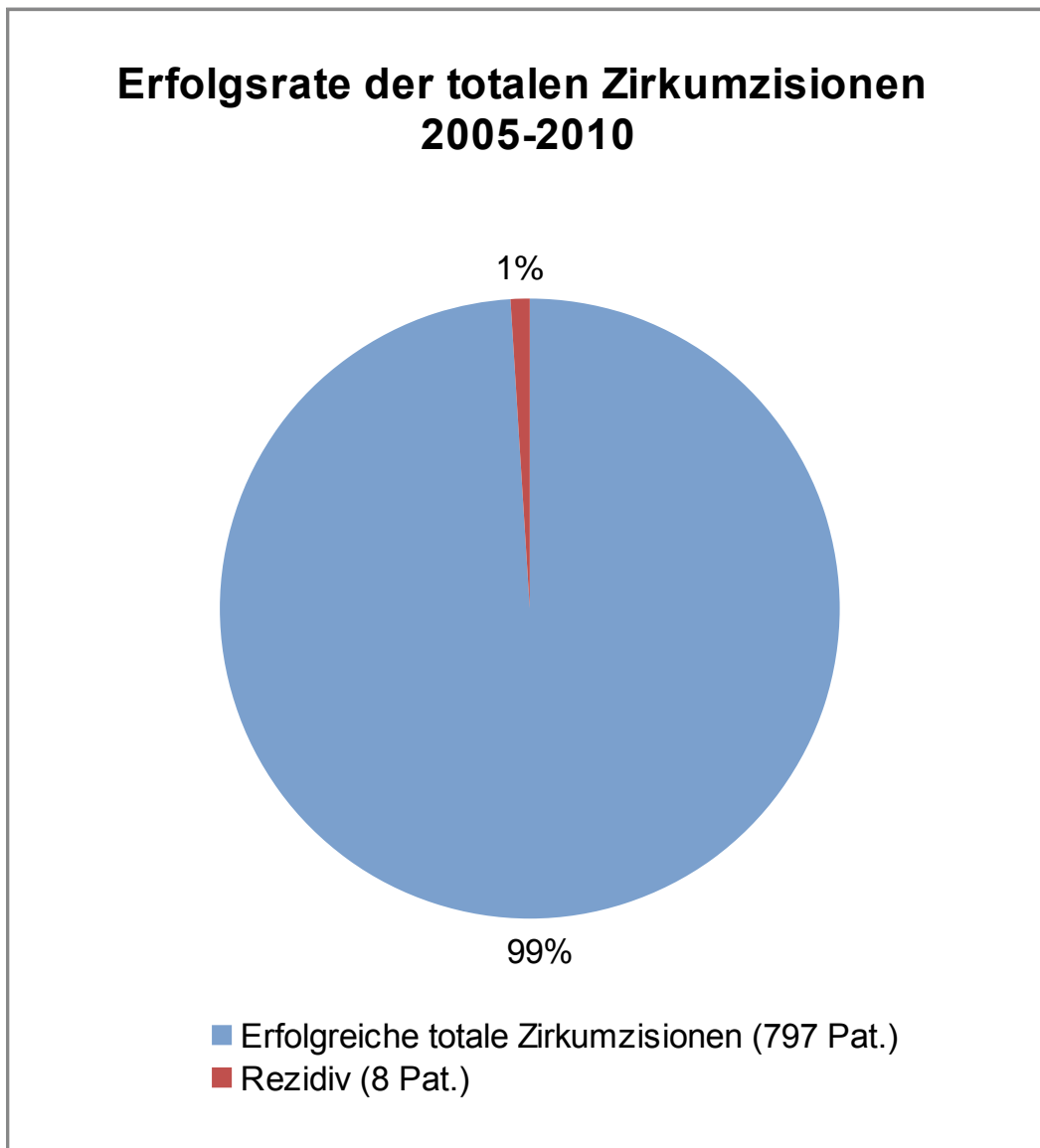


Abbildung 4.1: Erfolgsrate der totalen Zirkumzisionen in Würzburg 2005 - 2010

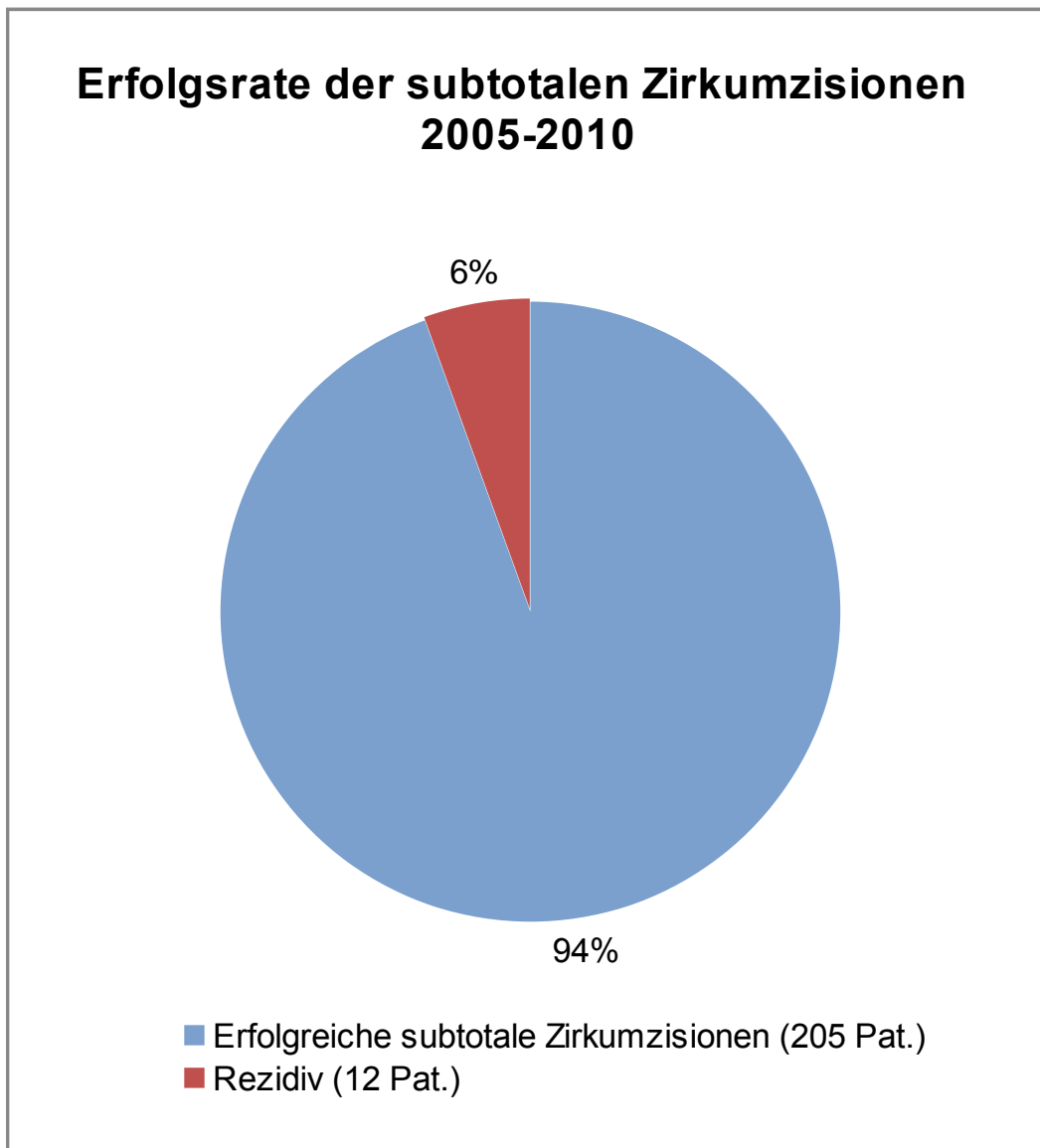


Abbildung 4.2: Erfolgsrate der subtotalen Zirkumzisionen in Würzburg 2005 - 2010

4.1.4 Komplikationen der Operationen

Die häufigste Komplikation bei der in der Kinderchirurgie Würzburg durchgeführten Zirkumzision ist mit 11,84 % und demnach bei 121 von 1022 durchgeführten Operationen, die Schwellung. Weiterhin aufzuführen sind Blutungen (bei 31 Patienten, entspricht 3 %), Meatusstenosen durch nachfolgende Fi-

4 Ergebnisse

brose der Beschneidungswunde (bei vier Patienten, entspricht etwa 0,4 %), Granulombildung (bei drei Patienten, entspricht etwa 0,3 %). Zu keinen Komplikationen kam es bei 863 von 1022 Patienten (84 %).

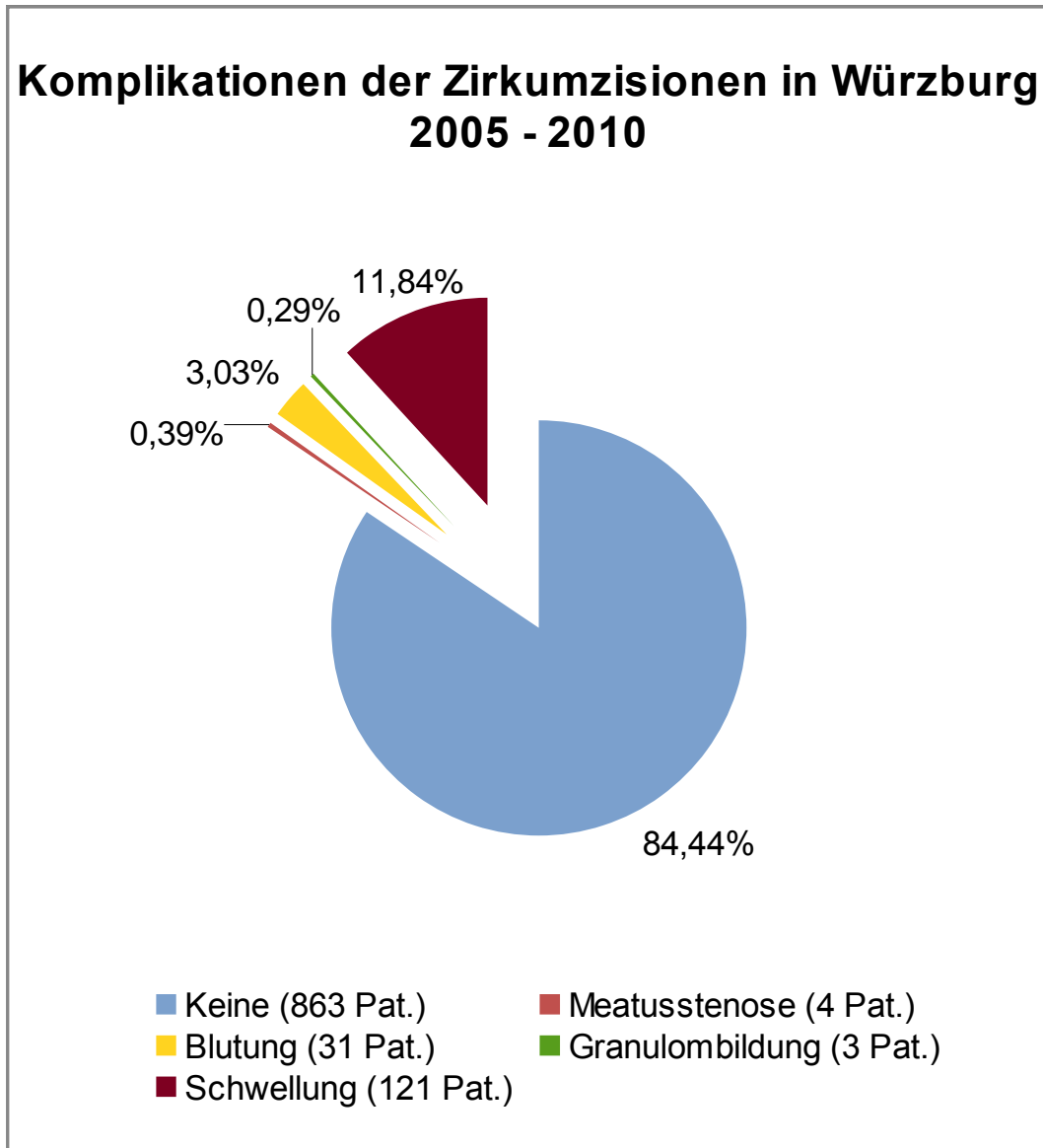


Abbildung 4.3: Komplikationen der Zirkumzisionen in Würzburg 2005 - 2010

4.1.5 Konservative Therapie

182 Patienten kamen im Zeitraum von 2005 bis 2010 für eine konservative Therapie in Frage. Bis zum 31.12.2010 sind 74 Patienten zwischen zwei Monaten

4 Ergebnisse

und elf Jahren (Durchschnittsalter: 4,7 Jahre) zur Nachkontrolle erschienen, bei den übrigen 108 stand das Ergebnis Ende 2010 noch aus. Bestandteil der konservativen Therapie war die topische Applikation von Betnesol-V[®] Salbe 0,1% dreimal täglich über sechs Wochen. Während der Behandlung sollten keine Versuche der manuellen Retraktion unternommen werden. Von den 74 Patienten die nach erfolgter Betamethasonapplikation zur Nachkontrolle erschienen, profitierten 48 von der Behandlung und benötigten keine weitere Therapie. Bei vier Patienten musste unter EMLA[®] Lokalanästhesie eine Präputiolyse durchgeführt werden, weitere Eingriffe waren nicht nötig. 22 Patienten konnten nicht erfolgreich therapiert werden oder erlitten ein Rezidiv. Wenn die vier Patienten, die eine Präputiolyse benötigten, als erfolgreich behandelt angesehen werden, ergibt sich eine Erfolgsrate von 70,3%. Bei den in Würzburg mit der betamethasonhaltigen Salbe behandelten Patienten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

4.1.6 Therapie der Phimose in Würzburg im Wandel der Zeit

Betrachtet man die Anzahl der operativ durchgeführten Behandlungen im Vergleich zur konservativen Therapie in Würzburg zeigt sich, dass die Zahl der Beschneidungen zwischen 2005 und 2010 zunimmt. Hinterfragt man nun die Veränderungen bezüglich der Therapieentscheidungen von Jahr zu Jahr wird deutlich, dass man sich bei immer mehr Patienten gegen eine Zirkumzision und für eine konservative Behandlung entschieden hat. So wurde noch bei allen 227 Patienten, die im Jahre 2005 mit einer therapiebedürftigen Vorhautverengung diagnostiziert wurden, eine Beschneidung durchgeführt. Auch in den Jahren 2006 bis 2008 zeichnete sich keine deutliche Änderung im Therapieschema ab. So wurden von allen Patienten 2006 nur zwei, 2007 nur einer und 2008 neun mit der Betnesol[®]-Salbe therapiert. Ab 2009 zeigt sich dann der Trend dahingehend, dass die konservative Therapie immer öfter und ab 2010 auch absolut

4 Ergebnisse

gesehen häufiger als die operative Therapie durchgeführt wurde. So entschied man sich 2009 bei 52 von 190 Patienten mit Phimose für eine Salbentherapie. Im Jahre 2010 wurden zum ersten Mal mehr konservative als operative Behandlungen zur Therapie der Vorhautverengung verordnet. Von den insgesamt 196 Patienten wurden nur noch 78 beschnitten.

Jahr	Anzahl der Zirkumzisionen	Anzahl der Betnesol [®] -Salbentherapien
2005	227	0
2006	185	2
2007	236	1
2008	158	9
2009	138	52
2010	78	118
	$\Sigma = 1022$	$\Sigma = 182$

Tabelle 4.1: Therapie der Phimose in Würzburg 2005 - 2010

4 Ergebnisse

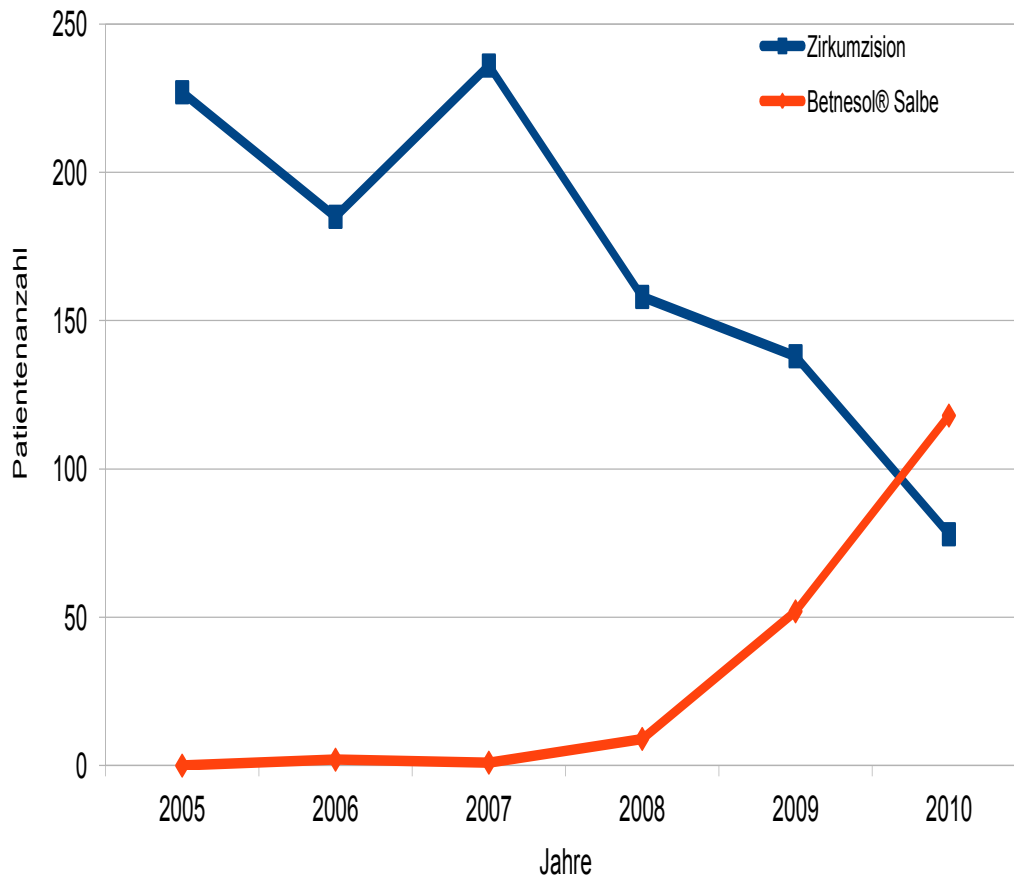


Abbildung 4.4: Therapie der Phimose in Würzburg im Wandel der Zeit

4.1.7 Statistische Auswertung

Mittels des Chi-Quadrat-Test wurde berechnet, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieergebnissen der operativen und konservativen Therapie besteht ($p= 0.000$) und sowohl die totale Zirkumzision als auch die subtotale Zirkumzision als signifikant erfolgreicher angesehen werden können.

4.2 Ergebnisse der lichtmikroskopischen Untersuchung

Die Vorhäute von 34 Patienten wurden nach entsprechender Materialaufarbeitung verblindet lichtmikroskopisch untersucht. Dabei lag das besondere Augenmerk auf der Qualität und Quantität des Bindegewebes, auf Entzündungsmerkmale und Gefäßdarstellung nach der HE- Färbung. Hierbei konnte jedoch kein wegweisender Unterschied zwischen den Vorhautpräparaten der rituell beschnittenen Patienten, der Therapieversager der konservativen Therapie und der Patienten mit echter Phimose und primärer Zirkumzision gefunden werden. Insgesamt wurden zwölf Vorhäute von rituell beschnittenen Patienten, zwei von Patienten mit Zustand nach rezidivierenden Balanitiden, sechs von Patienten mit einer narbigen Phimose, eine Vorhaut eines Patienten mit einem Lichen sclerosus, vier Patienten, die an einer unkomplizierten Phimose litten und zuvor nicht andersweitig therapiert wurden und neun Patienten, bei denen die konservative Betamethason-Therapie erfolglos blieb und daraufhin beschnitten werden mussten, untersucht.

In allen Präparaten stellte sich verhornendes Plattenepithel dar, mittelhoch und bei 32 der insgesamt 34 Patienten mit unauffälligen Reteleisten. Bei zwei Patienten mit narbiger Phimose und dem Patient mit Lichen Sclerosus waren die Reteleisten meist fehlend. Bei den Patienten mit narbiger Phimose konnte desweiteren eine fokale Atrophie verzeichnet werden, im Gegensatz zu den restlichen 32 Patienten, bei denen sich keine Atrophie zeigte. Bei acht der 34 Patienten konnten keine Entzündungszeichen festgestellt werden. Vor allem in der Gruppe der Patienten mit narbiger Phimose stellte sich jedoch eine fokale subepidermal, leichte Entzündung mit vornehmlich Lymphozyten dar. Das Bindegewebe war bei allen Präparaten unauffällig. Ebenfalls zeigten die Gefäße nur eine fokal geringe Kapillar- und Lymphektasie oder waren gänzlich ohne pathologischen Befund.

Mit der Annahme eines ebenso nicht aussagekräftigen Ergebnisses, wurde

4 *Ergebnisse*

auf die vormals geplante Untersuchung mittels immunhistochemischer Färbung verzichtet.

5 Beantwortung der Fragestellung

1. Die Auswertung aller Patienten, die von 2005 bis 2010 mit einer behandlungsbedürftigen Phimose an der Universitätsklinik Würzburg vorstellig wurden, ergab, dass erstmals ab 2009 die Anzahl der konservativen Behandlungen die Anzahl der operativen Korrekturen übertraf. Es ist seitdem eine deutliche Tendenz zu verzeichnen, von der einstmaligen Therapieoption der Wahl, der Zirkumzision, zur nun favorisierten durchgeführten konservativen Therapie. Dieser Eindruck bestätigt sich weltweit und wird durch mehrere Studien aufgezeigt [30, 54].
2. Die Erfolgsraten der operativen Therapie mittels totaler Zirkumzision betragen im Zeitraum 2005 bis 2010 an der Universitätsklinik in Würzburg 99 %. Ergebnisse weltweit zeigen ähnliche Zahlen [13]. Die subtotale Zirkumzision, d.h. präputiumsparend, verzeichnet höhere Rezidivraten, sowohl in Würzburg mit 5 % aller Patienten, als auch weltweit [40]. Auch plastische Operationen sind mit Rezidivraten bis 37 % weniger erfolgversprechend als die totale Zirkumzision [9, 77]. Bezüglich der konservativen Betamethason-Salbentherapie konnte in Würzburg ein Erfolg bei 70,3 % der damit behandelten Patienten verzeichnet werden. Mehrere Studien aus verschiedenen Ländern berichten von Erfolgsraten zwischen 67 % [25] und 95 % [12, 33]
3. Vorteile der totalen Zirkumzision stellen zum einen die hohen Erfolgs-

5 Beantwortung der Fragestellung

raten dar, zum anderen sind eine niedrigere Inzidenz von Peniskarzinomen [77] sowie ein geringeres Vorkommen vesikoureteralen Refluxes auf dem Boden eines Harnwegsinfektes [73] zu nennen. Desweiteren ist die Therapie bei komplikationslosem Verlauf schneller abgeschlossen, als die konservative Therapie. Nachteile der totalen als auch der subtotalen Beschneidung sind Komplikationen wie postoperative Stenosen, Blutungen und Infektionen. Die Meatusstenose stellt eine der häufigsten Spät komplikationen dar und ist, besonders wenn die Beschneidung im ersten Lebensjahr durchgeführt wird, bei bis zu 20 % der Patienten zu beobachten [40]. In Würzburg ist eine Stenosenentwicklung bei nur 0,4 % der Patienten zu verzeichnen gewesen. In verschiedenen Studien registrierte man Nachblutungen bei bis zu 10 %, sowie Infektionen bei 6 % der Patienten [84, 6]. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen Blutungen bei 3 %. Die häufigste Komplikation war die postoperative Schwellung bei 11,8 %. Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil, die die operative Behandlung mit sich bringen kann, stellt das psychologische Trauma dar, welches eine Beschneidung, vor allem in der phallischen Periode im Alter von drei bis sechs Jahren, auslösen kann. Auch das Risiko der Narkose sowie die höheren Kosten der operativen Therapie sind zu nennen [7]. Als Vorteil der konservativen Therapie ist die Nichtinvasivität aufzuführen. Es treten kaum Nebenwirkungen auf, die topische Applikation wird in der Regel gut vertragen [62]. Dieses Ergebnis kann auch nach Auswertung der Daten der Patienten aus Würzburg vertreten werden. Es ist kein Krankenhausaufenthalt nötig, Komplikationen, die eine Narkose nach sich ziehen können, werden vermieden. Nachteile der glukokortikoidhaltigen topischen Applikationen sind die höheren Rezidivraten, die zwischen 19 % und 34 % liegen [70, 52] und einen erneuten konservativen Versuch oder aber letztendlich eine Beschneidung bedingen. In Würzburg schlug die Behandlung bei 29,7 % der Patienten nicht an. Als weiterer Nachteil der konservativen Therapie ist die mehrere Wochen andauern-

5 Beantwortung der Fragestellung

de Behandlung zu nennen, sowie die im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung weiterhin nötige Durchführung von regelmäßigen Retraktionen, um einem Rezidiv vorzubeugen. Auch die möglichen systemischen Nebenwirkungen sind als Nachteil aufzuführen, auch wenn sie sehr unwahrscheinlich sind [33].

4. Mittels Lichtmikroskopie der HE- gefärbten Vorhautpräparate konnten keine wegweisenden Unterschiede im Aufbau der Haut zwischen den drei Patientengruppen (Kontrollgruppe, Patienten mit echter Phimose, Therapieversager der konservativen Therapie) gefunden werden. Insbesondere in Hinblick auf etwaige Veränderungen in den Vorhäuten der Patienten, die eine frustrane konservative Therapie hinter sich hatten, zeigten sich keine durch die Glukokortikoide ausgelöste Veränderungen des Hautaufbaus.
5. Da sich auf mikroskopischer Ebene keine Veränderungen und Unterschiede im Aufbau der Vorhäute dargestellt haben, ist davon auszugehen, dass sich der größte Teil der Glukokortikoidwirkung auf molekularer Ebene abspielt und eine Vielzahl von sowohl exogenen als auch endogenen Faktoren auf Ansprechen und Nichtansprechen der Therapie Einfluss haben. Darunter sind Anwendungsdauer, Beschaffenheit der Hornschicht der Haut, pharmakokinetische Abnormalitäten, Antikörper, die gegen Lipocortin-1 gerichtet sind, Anzahl der Steroidrezeptoren im Zytoplasma, Zellabnormalitäten sowie Abnormalitäten der Glukokortikoidrezeptorfunktion, zum Beispiel die genetisch bedingte familiäre Rezeptorresistenz, zu nennen.

6 Diskussion

6.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide zählen zu sehr wirksamen und vielseitig einsetzbaren Arzneistoffen. Aufgrund ihres Wirkspektrums, das entzündungshemmende, immunsuppressive und antiallergische Wirkungen umfasst, sind sie von großer Bedeutung wenn es um die Therapie vieler Krankheiten, wie zum Beispiel chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, Asthma bronchiale, Rheuma oder Multiple Sklerose- Schüben geht. Auch in der Dermatologie spielen Glukokortikoide eine große Rolle [60].

Die in der Nebennierenrinde gebildeten Kortikosteroide modifizieren die Funktion sowohl epidermaler und dermaler Zellen, als auch die Funktion der Leukozyten und deren Teilnahme an proliferativen und inflammatorischen Hauterkrankungen.

6.2 Wirkungsweise der Steroidtherapie

6.2.1 Aufbau der Haut

Die Haut stellt das größte Organ des Menschen dar. Die oberste Hautschicht, die Epidermis, besteht aus einem verhornten, mehrschichtigen Plattenepithel. Darunter befindet sich die Lederhaut (Dermis), die sich durch dichtes, fibroelastisches Bindegewebe auszeichnet. Die Unterhaut (Subkutis) besteht aus lockerem Bindegewebe und verbindet die Dermis mit tiefergelegenen Geweben.

6 Diskussion

Als Grenze zwischen Epidermis und Dermis findet sich die Basalmembran, eine Schicht aus einem Netzwerk aus Kollagen Typ IV beziehungsweise aus Lamininisoformen sowie Proteoglykanen und weiteren Struktur- und Adhäsionsproteinen.

Die Epidermis ist in weitere Schichten eingeteilt, von denen die Äußerste das Stratum corneum darstellt. Sie wird von mehreren Schichten abgestorbener Keratinozyten und einer Lipidmatrix (bestehend aus Ceramiden, Cholesterol, Cholestrylestern und Fettsäuren) gebildet und verhindert übermäßigen Wasserverlust sowie das Eindringen von Fremdstoffen. Die Epidermis erneuert sich ständig indem die untersten Keratinozyten an die Oberfläche wandern und dabei zunehmend verhornen, um schließlich abgeschilfert zu werden. Die Entwicklung, der die Keratinozyten auf diesem Weg unterworfen sind, wird als terminale Differenzierung bezeichnet. Diese geht mit morphologischen und biochemischen Veränderungen einher. Jede der einzelnen Differenzierungsstufen kann mit einer spezifischen Keratinzusammensetzung in Verbindung gebracht werden, weshalb diese Strukturproteine (Intermediärfilamente) als epidermale Marker gelten [56]. Unterhalb des Stratum corneum folgt das Stratum granulosum, in welchem sich die Keratinisierung vollzieht. In der darunter liegenden Schicht, dem Stratum spinosum, wird die Keratinisierung vorbereitet. Die unterste Schicht, das Stratum basale, dient der Regeneration der Epidermis, da sie aus teilungsfähigen Keratinozyten besteht.

Auch die Dermis, die durch ihre Zusammensetzung eine hohe mechanische Stabilität gewährleistet, kann in zwei Schichten eingeteilt werden: das Stratum papillare und das sich darunter befindende Stratum reticulare. Die häufigste Zellart der Dermis ist der Fibroblast, der Elastin, Kollagen und andere Bestandteile des Bindegewebes bildet [60].

Die extrazelluläre Matrix (EZM) ist der Anteil im Gewebe, der zwischen den Zellen im Interzellularraum liegt. Sie besteht aus einer nichtfaserigen Grundsubstanz und einer Fasersubstanz. Zu den faserigen Bestandteilen gehören Kollagene Typ I und III, Ankerfibrillen (Kollagen Typ VII), Verankerungsplaques

6 Diskussion

(Kollagen Typ IV) und Elastin. Die wichtigsten Kollagentypen stellen Typ I bis IV dar. Typ I kommt in Sehnen, Knochen und der Haut vor. Typ II ist im Knorpel und Nucleus pulposus zu finden. Kollagentyp III befindet sich in der Haut und in Blutgefäßen, Typ IV in der Basalmembran. Die nichtfaserige Grundsubstanz besteht aus Glykosaminoglykanen wie zum Beispiel Decorin, Fibromodulin und Perlecan, sowie aus Glykoproteinen, zum Beispiel Gewebefibronektin und Laminin [29]. Den mengenmäßig größten Anteil stellen dabei, neben Wasser, die verschiedenen Glykoproteine und Polysaccharide dar. Durch unterschiedliche Genkombinationen und verschiedene „Splicing“-Varianten, ist es möglich, eine große Vielfalt an Matrixbausteinen zu erhalten. Die EZM ist aber nicht nur für die Morphologie und Orientierung der Zelle, sondern auch für die Regulation zellulärer Funktionen verantwortlich. Dazu zählen Migration, Differenzierung, Proliferation und die Expression der verschiedenen Gene [24].

Ein weiterer Bestandteil der EZM stellen auch die verschiedenen matrixabbauenden Enzyme der Matrixmetalloproteinase (MMP) dar. Diese können unterteilt werden in Kollagenasen (Zersetzung von u.a. Kollagen Typ I-III), Gelatinasen (Zersetzung von u.a. Kollagen Typ IV und denaturiertem Kollagen (Gelatin)) sowie Stromelysine (Zersetzung u.a. von Kollagen Typ IV) [53]. Desweiteren beinhaltet die EZM die spezifischen Inhibitoren der MMP, die TIMPs („Tissue inhibitors of metalloproteinases“).

6.2.2 Molekularer Wirkmechanismus der Glukokortikoide

Glukokortikoide entfalten ihre Wirkung indem sie an spezifische Rezeptoren binden. Der Glukokortikoid - Rezeptor befindet sich im Ruhezustand im Zytosol und gehört zur Superfamilie der intrazellulären Rezeptoren. Ist der Rezeptor nicht aktiviert, liegt er assoziiert an einem Proteinkomplex vor. Dieser enthält unter anderem Hitzeschockproteine (hsp90 und hsp70), die als molekulare Chaperone dienen. Diese verhindern die Translokation des unbesetzten

6 Diskussion

Rezeptors in den Nukleus und verantworten die richtige Faltung des Glukokortikoid - Rezeptors (GR). Sobald ein Ligand an den Rezeptor bindet, lösen sich die Hitzeschockproteine ab und ermöglichen dem Rezeptor damit den Eintritt in den Zellkern. Eine Aktivierung von Zielgenen ist nur durch GR-Homodimere möglich. GR kommen in zwei Isoformen vor, GR α und GR β . Nur die GR α -Variante kann das Glukokortikoid binden. Wenn dies passiert ist, interveniert der aktivierte Rezeptor nun auf zwei Arten mit der Regulation der Gentranskription: mit der Transaktivierung und der Transrepression. Zum einen bindet der, aus zwei aktivierten Glukokortikoid-Rezeptoren bestehende Homodimer an bestimmte Bindungsregionen der DNA, den sogenannten Glucocorticoid-Response-Elements (GRE), die sich in der Promoterregion von Zielgenen befinden. So wirkt der Rezeptor als Transkriptionsfaktor und ist in der Lage die Transkription zu initiieren und führt damit zu einer gesteigerten Synthese der Proteine, die durch diese Gene codiert werden, z.B. entzündungsinhibierender Proteine. Dieser Ablauf wird als Transaktivierung bezeichnet. So erhöhen Glukokortikoide die Bildung von Lipocortin- 1, einem Protein, das einen hemmenden Effekt auf die Phospholipase A2 (PLA2) hat, wodurch die Synthese von Lipid-Mediatoren wie Leukotrienen, Prostaglandinen und PAF inhibiert wird. Zum anderen supprimieren Glukokortikoide indirekt die Transkription von Genen, die für die Entzündungskaskade verantwortlich sind und keine GRE besitzen, indem sie mit Transkriptionsfaktoren wie Activator-Protein-1 (AP-1) und NF-kB interagieren. Dieser Prozess wird auch als Transrepression bezeichnet, da er zu einer geringeren Synthese der vom Einfluss der Transkriptionsfaktoren abhängigen Proteine führt [74].

6 Diskussion

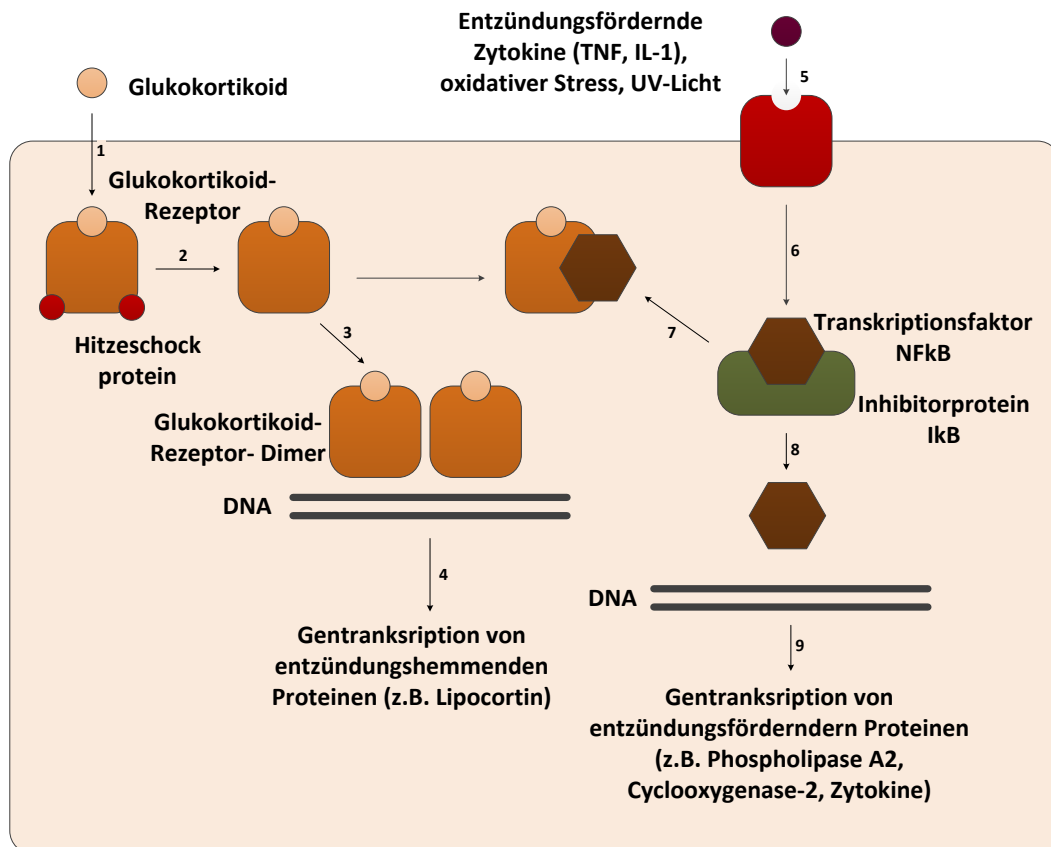


Abbildung 6.1: Molekularer Wirkmechanismus der Glukokortikoide

- 1: Bindung des Glukokortikoids an den Glukokortikoid- Rezeptor
- 2: Abspaltung der Hitzeschockproteine
- 3: Dimerisierung des Glukokortikoid- Rezeptors und Bindung an DNA
- 4: Gentranskription von entzündungshemmenden Proteinen
- 5: Bindung exogener Zytokine an den Rezeptor
- 6: Die entzündungsfördernden Zytokine induzieren die Ablösung des Inhibitorproteins IκB vom Transkriptionsfaktor NFκB
- 7: Der Transkriptionsfaktor NFκB bindet beim Vorhandensein von Glukokortikoiden an den Glukokortikoid- Rezeptor- Komplex, wodurch die weitere Wirkung des Transkriptionsfaktors blockiert wird
- 8,9: Der Transkriptionsfaktor NFκB bindet in Abwesenheit von Glukokortikoiden an die DNA und induziert die Gentranskription entzündungsfördernder Proteine

6.2.3 Auswirkungen der Steroide auf die Phimose

Der genaue Wirkmechanismus, warum topische Steroide für die Therapie einer Phimose so effektiv sind, ist nicht vollständig geklärt. Für Kortikosteroide ist belegt, dass sie sowohl die Arachidonsäure als auch die Hydroxyeicosatetraensäure in entzündlichem Gewebe verringert [37], die Prostaglandinfreisetzung verhindert und die Aktivität der Superoxiddismutase erhöht [31]. Monsour und Orsola waren der Ansicht, dass sowohl die antientzündliche Aktivität als auch der feuchtigkeitsspendende Effekt der Steroide die Elastizität der Vorhaut verbessern und damit die Retraktionsfähigkeit der Vorhaut ermöglichen [25, 62]. Lund et al. stellte auch die Rolle der Inhibition und Herunterregulation der Kollagensynthese dar [54]. Es lässt sich zusammenfassen, dass hauptsächlich zwei Wirkungsweisen in die Behandlung der Phimose mit steroidhaltigen Cremes beziehungsweise Salben einfließen.

Zum einen der anti-inflammatorische und immunsuppressive Effekt. Kortikosteroide stimulieren die Bildung von Lipocortin. Dieses wiederum hemmt die Aktivität der Phospholipase A2, welche Arachidonsäure aus Phospholipiden freisetzt. Arachidonsäure stellt die Vorläufersubstanz der Eikosanoide da, welche Entzündungsvermittler der Haut sind. Kortikosteroide hemmen sowohl die Frühphase des Entzündungsprozesses (Ödembildung, Fibrinablagerung, Vasodilatation, Leukozytenmigration und Phagozytenaktivitätssteigerung) als auch die später folgenden Auswirkungen (Proliferation der Kapillaren und Fibroblasten, Kollagenabbau und Vernarbung) [86]. Auch die Wirkung der Kortikosteroide mittels Hemmung der mRNA auf die Interleukin-1 Bildung ist relevant, da diese zu den anti-inflammatorischen, immunsuppressiven und anti-mitogenen Effekten beiträgt [48].

Zum anderen bewirken Kortikosteroide eine Ausdünnung der Haut durch direkte Einwirkung auf die Keratinozyten indem sie ihre Zellteilung hemmen [67], sowie durch die Unterbindung der dermale Synthese der Glykosaminoglykane durch die Fibroblasten. Dies führt, infolge eines verminderten Bin-

dingungsvermögen der Gewebsflüssigkeit an Hyaluronsäuren, zu einem Verlust der nichtzellulären Bestandteile der Extrazellulärmatrix. Durch die Verminderung der dermalen Extrazellulärmatrix werden Kollagen- und Elastinfasern komprimiert gebündelt und umgeordnet. Eine wichtige Ursache des antifibrotischen Effekts ist die Verringerung der Kollagensynthese von Kollagen Typ I und III in vielen Zelltypen, unter anderem in Fibroblasten [58, 8].

Steroide spielen also eine aktive Rolle in der Hemmung der Kollagensynthese und besitzen eine antiproliferative Wirkung auf die Epidermis, sodass letztendlich die Vorhaut ausgedünnt wird, wodurch sie leichter zu retrahieren ist.

Zusätzlich zur Hemmung der Kollagensynthese konnte auch eine Abnahme der Elastinsynthese bei mit Glukokortikoiden behandelten Fibroblasten festgestellt werden, sowie eine Unterdrückung der Synthese der Fibroblasten und Keratinozyten [28].

Neben den Auswirkungen auf die Proteine der Extrazellulärmatrix sind die Glukokortikoide auch dafür verantwortlich, die interzellulären Lipidschichten der oberen epidermalen Schichten, die eine wichtige Rolle der Barrierefunktion der Haut spielen, abzubauen. Glukokortikoide vermindern die Synthese der epidermalen Lipide wie Ceramide, Cholesterol und Fettsäuren. Dadurch wird das Stratum corneum dünner, was einen vermehrten transepidermalen Wasserverlust mit sich bringt. Die Haut verliert ihre Barrierefunktion und die Zugfestigkeit [28].

6.3 Die konservative Therapie

Viele Studien, die die Wirksamkeit der topischen Glukokortikoidtherapie als alternative Therapiemöglichkeit bei Phimose im Kindesalter untersucht haben, sind in den letzten Jahren veröffentlicht worden. Sowohl diese Studien, als auch das Ergebnis der Behandlungen in Würzburg zeigen auf, dass die konservative Therapie immer mehr an Bedeutung gewinnt und mittlerweile als Therapie

6 Diskussion

erster Wahl bei Patienten über drei Jahren, die unter einer persistierenden Phimose leiden und keine Zeichen einer Infektion zeigen, angesehen werden sollte [76]. Auch Kosteneinsparungen haben sich zu einem wichtigen Aspekt im Gesundheitswesen entwickelt. Die Steroidapplikation kristallisiert sich als immer beliebtere Behandlungsalternative für viele Ärzte unterschiedlicher Bereiche (Allgemeinmedizin, Urologie, Pädiatrie) heraus, da sie keine Komplikationen mit sich bringt, zu keinen Schmerzen führt und mit ihr kein Bedarf für einen Krankenhausaufenthalt besteht. Lund et al. konnte in einer randomisierten, doppelblinden Studie die Kosten pro Patient, welcher sich mit einer behandlungsbedürftigen Phimose vorstellte, durch die konservative Therapie um 65 % senken. Die Behandlung mit Steroiden spart im Vergleich zu einer Operation sowohl direkte als auch indirekte Kosten, da sie auch zu Ersparnissen in anderen Bereichen, z.B. in der Anästhesie, im Bezug auf das Krankenpflegepersonal und hinsichtlich Medikamenten führt [54]. Berdeu et al. berechnete in einer Studie, dass Jahresersparnisse von bis zu 20 Millionen Euro in Frankreich möglich seien, sofern die konservative Therapiealternative als Behandlung der ersten Wahl praktiziert würde[7].

6.3.1 Erfolgsaussichten der konservativen Therapie

Viele Studien zu den Erfolgsaussichten der Therapie der Phimose mit topischen Kortikosteroiden sind in den vergangenen Jahren veröffentlicht worden. So berichtet Wright et al. von einem Erfolg von 80 % bei 111 Patienten [46]. Monsour et al. verzeichnete eine Erfolgsrate von 67 % [25], welche unwesentlich vom Ergebnis aus Würzburg mit 70,3 % abweicht. Lund et al. veröffentlichte im Jahre 2005 eine prospektive randomisiert doppelblinde Studie, in der Betamethason-Creme 0,05 % gegen Placebocreme lokal für vier Wochen zweimal täglich an 137 Patienten untersucht wurde. Nach 18 Monaten fand sich in der Gruppe der Patienten, die mit der bethamethasonhaltigen Creme behandelt wurde, eine Erfolgsrate von 74 %. In der Placebogruppe lag diese bei 44 %. Nach vier

6 Diskussion

Wochen erfolgloser Behandlung wurden die Patienten der Placebogruppe auch mit Betamethason behandelt. Von allen Patienten der primären Placebogruppe wurde nach 18 Monaten eine Follow-up Untersuchung durchgeführt, wobei bei 85 % der Patienten eine vollständige Heilung der Phimose zu verzeichnen war [54]. Golubovic et al. beobachtete sogar eine erfolgreiche Behandlung mit Betamethason bei 95 % [33].

Ghysel et al. analysierte in einer Studie, welches Vorgehen nötig ist, um den, nach sechs Wochen Therapie einsetzenden Erfolg langfristig aufrechtzuerhalten. Bei allen Kindern der Studie, die einen therapeutischen Erfolg nach sechs Wochen verzeichneten, mussten 79 % keine weitere Steroidapplikation durchführen um den Erfolg zu bewahren. 3 % der Patienten benötigten jedoch einen weiteren Therapiezyklus kurz nach dem ersten, 12 % benötigten weitere sechs Wochen Therapie nach dem sechs Monate seit dem ersten Zyklus vergangen waren und weitere 13 % mussten mehrere sechswöchige Zyklen applizieren um einen langfristigen Erfolg zu garantieren [32]. Golubovic et al. zeigte in einer Studie auf, dass der langfristige Erfolg, untersucht 22 Monate nach der letzten Steroidbehandlung, mit 84 % fast dem kurzfristigen Erfolg von 86 % entspricht [33].

Leider gibt es auch bei den vielversprechenden Erfolgsraten immer noch Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen. Dies wird deutlich beim Betrachten der Ergebnisse aus den oben genannten Studien, als auch der Ergebnisse der in dieser Arbeit erhobenen Daten aus der kinderchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg. Die statistische Auswertung aller 1204 Patienten, die in den Jahren von 2005 bis 2010 in Würzburg behandelt wurden, ergab, dass sowohl die totale Zirkumzision als auch die subtotale Zirkumzision im Hinblick auf den Erfolg der Therapie einer Phimose als signifikant erfolgreicher angesehen werden können. Wenn Applikationsfehler ausgeschlossen werden, ist bei der Frage nach der Ursache, das Augenmerk auf den Aufbau der Vorhaut, insbesondere auch der extrazellulären Matrix zu richten.

6 Diskussion

Wirkstoff	n	Erfolgs- rate %	Ver- öffent- lichung	Studie	Re- ferenz
Betamethason	276	95	1999	Chu et al.: Topical steroid treatment of phimosis in boys	[12]
Betamethason	20	95	1996	Golubovic et al.: The conservative treatment of phimosis in boys	[33]
Clobetasol	96	92	2002	Iken et al.: Treatment of phimosis with locally applied 0.05% clobetasol propionate. Prospective study with 108 children	[45]
Betamethason	137	91	2000	Orsola et al.: Conservative treatment of phimosis in children using a topical steroid	[62]
Clobetasol	30	89	1996	Lindhagen et al.: Topical clobetasol propionate compared with placebo in the treatment of retractable foreskin	[79]
Betamethason	194	87	2003	Ashfield et al.: Treatment of phimosis with topical steroids in 194 children	[5]
Betamethason	118	85	2005	Lund et al.: An 18-month follow-up study after randomized treatment of phimosis in boys with topical steroid versus placebo	[54]
Betamethason	111	80	1994	Wright et al.: The treatment of childhood phimosis with topical steroid	[46]
Clobetasol	55	80	2001	Klyver et al.: Treatment of phimosis with a steroid creme in boys	[51]
Clobetasol	91	74	2001	Ter Meulen et al.: A conservervative treatment of phimosis in boys	[80]
Betamethason	91	74	1999	Pless et al.: Lokal steroidapplikation i behandlingen af phimosis hos born	[66]
Clobetasol	54	70	1993	Jorgensen et al.: The treatment of phimosis in boys with a potent topical steroid (Clobetasol 0,05%) cream	[47]
Betamethason	74	70	2012	Die Behandlung der Phimose im Wandel der Zeit	Diese Arbeit
Betamethason	36	69	2012	Kuehhas et al.: Predictive power of objectivation of phimosis grade on outcome of topical 0.1% betamethasone treatment of phimosis	[30]
Betamethason	25	67	1999	Monsour et al.: Medical management of phimosis in children: our experience with topical steroids	[25]

Tabelle 6.1: Studien zur Therapie der Phimose mit Steroiden

6.3.2 Ursache des Therapieversagens der konservativen Behandlung

Sowohl die Absorption der topischen Steroide durch die Haut, als auch ihre Aktivität hängt von einer Reihe von Faktoren ab, unter anderem von der Intaktheit der Hornschicht der Haut und der Anzahl der Steroidrezeptoren im Zytoplasma der Zielzellen. Die Wirkung der Steroide über Bindung an bestimmte Rezeptoren im Zellkern ist auch bedingt durch die Anzahl der Rezeptoren im Gewebe und ihre Aktivierungskapazität. Jüngste Studien zeigten auf, dass verschiedene Steroide die Rezeptoren auf unterschiedliche Art und Weise aktivieren und damit eine steroid-spezifische Gewebsantwort hervorrufen [27, 22, 26, 86].

Die oben genannten Studien erläutern, dass die Wirkungseffizienz der Steroide wahrscheinlich auch vom Vorhandensein einer spezifischen Gewebsresistenz gegenüber topischer Steroide beeinflusst wird. Wenn man von der genetisch bedingten, familiären Resistenz absieht, ist die Resistenz des Gewebes eng mit einer Vielzahl von Ursachen verknüpft. Dazu gehören zum Beispiel die Dauer der Anwendung, pharmakokinetische Abnormalitäten, Antikörper, die gegen Lipocortin-1 gerichtet sind, Zellabnormalitäten sowie Abnormalitäten der Glukokortikoidrezeptorfunktion [65, 23, 19]. Das würde erklären, warum einige Patienten besser auf eine bestimmte Behandlung mit topischen Steroiden ansprechen als andere.

Aufgrund der Tatsache, dass sich in dieser Arbeit mikroskopisch keine Auswirkung der Behandlung mit Betamethason auf die Architektur der Vorhaut feststellen ließ, liegt die Vermutung nahe, dass sowohl die Wirkung auf die Extrazellulärmatrix als auch die Wirkung auf molekularer Ebene eine Rolle für die Wirksamkeit der Steroidbehandlung spielt. Da die 34 Vorhäute, die in dieser Dissertation untersucht wurden, nur mit dem Lichtmikroskop beurteilt wurden, lässt sich nicht sagen, ob bei den Patienten, bei denen die Betamethasontherapie nicht wirksam war, zum Beispiel eine verringerte Anzahl an Glukokortikoidrezeptoren ursächlich war. Was sich sagen lässt, ist jedoch die Tatsache, dass bei diesen Therapieversagern das Betamethason keine Ände-

6 Diskussion

rungen im Aufbau der Haut verursachte. Dies bedeutet, dass weder die Kollagensynthese noch die des Elastins gehemmt wurden und die Haut damit auch nicht ausgedünnt wurde. Dies könnte zur Ursache haben, dass die steroidhaltige Salbe nicht vollständig resorbiert wurde oder eine Geweberesistenz besteht. Die Frage, ob ein Zusammenhang der Therapieversager mit dem Lebensalter existiert, lässt sich aufgrund der insgesamt kleinen, in dieser Dissertation ausgewerteten Patientenzahl schwer beantworten. So waren die meisten Therapieversager älter als fünf Jahre (15 von 74 Patienten), gleichzeitig waren aber auch die meisten erfolgreich therapierten Patienten im Alter von fünf bis sechs Jahren (28 von 74 Patienten), da die meisten der auswertbaren Patienten, die eine konservative Behandlung erhielten, zwischen fünf und sechs Jahre alt waren (38 von 74 Patienten). Kuehhas et al. konnte in einer aktuellen Studie aus dem Jahre 2012 keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Therapieerfolg mit Betamethason 0,1 % aufdecken. Die Erfolgsrate der unter vierjährigen Patienten betrug 68,4 %, der über vierjährigen 70,6 % [30]. Zampieri et al. beschrieb, dass die Therapie mit topischen Steroiden bei Kindern zwischen vier und acht Jahren erfolgreicher sei, was die Wirksamkeit eines Therapiebeginns in den frühen Lebensjahren nahelegt [86].

Ein sehr wichtiger Faktor um ein Rezidiv der Phimose nach zunächst erfolgreicher Therapie vorzubeugen und damit ein letztendliches Therapieversagen zu verhindern, ist die tägliche Vorhautrektion und ausreichende Hygienemaßnahmen. So stellte Orsola et al. fest, dass alle Patienten mit persistierender oder wiederauftretender Phimose non-compliant bezüglich des empfohlenen Therapieschemas waren [62]. So wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Steroidpräparate zur Behandlung ausgewählt, darunter Betamethason 0,05 % [25] und 0,1 % [5], Betamethason-Valerat [12], Clobetasol-propionat [80] oder Triamcinolonacetonid [83]. Doch schlussendlich unabhängig davon welches Präparat benutzt wurde, wurde deutlich, dass eine vorsichtige Vorhautrektion während der Applikation der topischen Steroide zu besseren Resultaten führt. Das Wiederauftreten könnte auch mit dem von Zheng et

al. beschriebenen „Rebound-Phänomen“ zusammenhängen. Beobachtet wurde dabei, dass die Auswirkungen der Steroide nur vorübergehend waren und dass sich Dermis und Epidermis nach Beendigung der topischen Steroidapplikation wieder reorganisieren können [87]. Daher ist es unerlässlich, den Eltern und Patienten die Bedeutung der täglichen Retraktion in Verbindung mit entsprechenden Hygienemaßnahmen, insbesondere auch nachdem die Phimose schon erfolgreich behandelt wurde, nahezu legen, um ein Wiederauftreten zu verhindern.

6.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte noch kein topisches Steroid synthetisiert werden, das die Hornschicht der Haut durchdringt, eine ausreichende Konzentration, die in der Haut für die gewünschte Wirkung benötigt wird, beibehält, aber gleichzeitig nicht zu hohen Serumkonzentrationen führt. Bethamethason, ein Steroid der fünften Generation, ist ein typisches Beispiel für ein Molekül, das hohe Konzentrationen in der Haut aufrechterhält, als Konsequenz daraus aber auch eine größere Wahrscheinlichkeit für die Entstehung lokaler und systemischer Nebenwirkungen mit sich bringt [86]. Im Rahmen einer prospektiven Studie der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München wurde die Effektivität und Verträglichkeit dieser Therapie untersucht, wobei im Mittelpunkt des Interesses die Frage nach möglichen systemischen Nebenwirkungen der Behandlung durch die lokale Applikation des steroidalen Wirkstoffes stand. Für aussagekräftige Ergebnisse wurden die Konzentrationen für Betamethason, Kortisol und Kortison vor, während und nach der Therapie im Speichel der Patienten untersucht. Bei 16 vollständig ausgewerteten Patienten waren bei 13 sowohl die Kortison-, Kortisol- als auch die Betamethasonwerte im Normbereich bzw. nicht nachweisbar. Bei einem Patienten waren die Kortisolwerte nach sechs und zwölf Wochen nach der Therapie leicht erniedrigt, bei zwei Patienten konnte Betamethason nachgewiesen wer-

6 Diskussion

den, wobei es bei beiden Fällen keinen Hinweis auf eine adrenale Suppression gab [76]. Golubovic et al. fand keine signifikanten Unterschiede zwischen mit Betamethason behandelten Patienten und denen der Kontrollgruppe [33]. Auch Ghysel et al. stellte keine sichtbaren lokalen (Hauttrockenheit, Striae, Teleangiectasie) oder systemischen (Kopfschmerzen, Ödeme) Nebenwirkungen fest, die mit der topisch applizierten Steroidbehandlung in Verbindung gebracht werden hätten können. Ebenso Kuehhas et al., was mit dem Ergebnis der in Würzburg mit der betamethasonhaltigen Salbe behandelten Patienten vereinbar ist [30, 32]. Letztendlich ist die Hautoberfläche, die behandelt wird klein, was systemische Effekte unwahrscheinlich macht.

7 Zusammenfassung

Einleitung

Die Phimose ist eine Verengung der Vorhaut, deren Ursprung in der Embryonalentwicklung liegt. Die physiologische Phimose ist von der pathologischen Phimose zu unterscheiden, letztere ist gekennzeichnet durch ein Unvermögen des Zurückstreifens der Vorhaut über die Glans jenseits der ersten 24 Monate, die zu einem Harnverhalt, Paraphimose sowie rezidivierenden Entzündungen führen kann. Die Inzidenz der Vorhautverengung nimmt mit dem Alter ab, bis zur Pubertät lässt sich bei bis zu 99 % der Jungen die Vorhaut zurückstreifen.

Material und Methoden

Die retrospektive Auswertung umfasste alle Patienten die von 2005 bis 2010 in der Kinderchirurgie der Universität Würzburg mit einer behandlungsbedürftigen Phimose vorstellig wurden. In dem Kollektiv aus 1204 Patienten wurden Therapiewahl, Erfolgsraten, perioperativer Verlauf, postoperative Komplikationen, Komplikationen der konservativen Therapie sowie die Rezidivanzahl analysiert und evaluiert. Desweiteren wurde eine verblindete, mikroskopische Untersuchung der Vorhäute von Patienten mit Phimose und primärer Zirkumzision, einer Kontrollgruppe aus rituell Beschnittenen und Therapieversagern der konservativen Behandlung mit sekundärer Zirkumzision durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1204 Patienten aus Würzburg ausgewertet. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Wandel im Therapieregime. Im Zeitraum 2005 bis 2010 wurden ab 2009 mehr konservative Therapien als Zirkumzisionen durchgeführt. Die

7 Zusammenfassung

topische Applikation von betamethasonhaltigen Salben hat die Zirkumzision als Therapie der ersten Wahl bei der Phimose abgelöst. Diese Veränderung ist weltweit zu verzeichnen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte keinen Unterschied im Aufbau der Haut der verschiedenen Patientengruppen, was darauf schließen lässt, dass sich ein großer Teil der Wirkung der Glukokortikoide auf die Vorhäute auf molekularer Ebene abspielt.

Diskussion

Die einzige Behandlung einer therapiebedürftigen Phimose umfasste für lange Zeit die Zirkumzision. Seit Anfang der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts wurden vermehrt Untersuchungen zur Wirksamkeit von steroidhaltigen Salben beziehungsweise Cremes durchgeführt. Seitdem veröffentlichte Studien aus aller Welt führen zu der Schlussfolgerung, dass die topische Applikation von Steroiden heutzutage die Behandlung der erste Wahl zur Therapie der Phimose, soweit keine Kontraindikationen wie zum Beispiel eine Balanitis xerotica obliterans vorliegen, darstellen sollte.

Auch die in dieser Dissertation erhobenen Daten der konservativ therapierten Patienten in Würzburg spiegeln die Effizienz der topischen Steroide wider. Rückblickend auf die letzten Jahre nahm der Trend, sich zunächst für einen konservativen Behandlungsversuch zu entscheiden, zu, was sich in Zukunft noch weiter verdeutlichen wird. Zwar ist die Erfolgsrate der Beschneidung von 99 % für die konservative Therapie aufgrund nicht beeinflussbarer Umstände wie zum Beispiel der genetisch bedingten Steroidrezeptorresistenz, pharmakokinetische Abnormalitäten und Antikörper, die gegen Lipocortin-1 gerichtet sind, nicht erreichbar, da sie aber im Vergleich mit der operativen Behandlung keine relevanten Risiken und Nebenwirkungen mit sich bringt, ist ein konservativer Therapieversuch auf alle Fälle vertretbar und bei fehlenden Kontraindikationen als Therapie der Wahl zu empfehlen. Die perioperativen Risiken, wie beispielsweise Blutungen und Infektionen, stellen, neben der aus ökonomischen Gesichtspunkten auch zu nennenden weitaus kostengünstigeren

7 Zusammenfassung

Therapie (25 bis 35 % der direkten Kosten einer Operation), einen guten Grund für eine glukokortikoidhaltige topisch applizierte Therapie dar. Auch das psychologische Trauma, welches eine Beschneidung besonders in der phallischen Periode im Alter von drei bis sechs Jahren auslösen kann, wird durch den Verzicht einer Operation vermieden.

Literaturverzeichnis

- [1] http://www.noharmm.org/incidence_world.htm.
- [2] Emmett AJJ. Four v-flap repair of preputial stenosis. *Plast Reconst Surg*, 55:687–624, 1975.
- [3] Emmett AJJ. Z-plasty reconstruction for preputial stenosis - a surgical alternative to circumcision. *Aust Paediatr J*, 18:219–220, 1982.
- [4] Goldblum L Annuziatio D. Staphylococcal scaled skin syndrome. a complication of circumcision. *Am J Dis Child*, 132:1187–1188, 1978.
- [5] Siemens R MacNeily A Nickel J Ashfield J, Nickel K. Treatment of phimosis with topical steroids in 194 children. *Journal of Technology*, 169:1106–1108, 2003.
- [6] Mousavi-Bahar S Bazmamoun H, Ghorbanpour M. Lubrication of circumcision site for prevention of meatal stenosis in children younger than 2 years old. *Urol J*, 5:233–236, 2008.
- [7] Ha-Vinh P Blum-Boisgard C Berdeu D, Sauze L. Cost-effectiveness analysis of treatments for phimosis: a comparison of surgical and medicinal approaches and their economic effect. *BJU Int.*, 87:239–44, 2001.
- [8] Pimpinelli N Brazzini B. New and established topical corticosteroids in dermatology, clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol*, 3:47–58, 2002.

Literaturverzeichnis

- [9] Strobel Brug, Rieger. *Ambulante Chirurgie: Lehrbuch und Atlas für das ambulante Operieren*. Deutscher Ärzte Verlag, 1995.
- [10] Guthrie T Burger R. Why circumcision? *Pediatrics*, 54:362 – 264, 1974.
- [11] Willet A Calendar GW. Brief notes of the surgical practice of the hospital. *St Bart's Hosp Rep*, I:35–62, 1865.
- [12] Guan-Yeu Diau Chih-Chun Chu, Ke-Chi Chen. Topical steroid treatment of phimosis in boys. *Journal of Urology*, 162:861–863, 1999.
- [13] Zerr D. et al Christakis D., Harvey E. A trade-off analysis of routine newborn circumcision. *Pediatrics*, 105:246–49, 2000.
- [14] Mouriquand D.E. Cuckow P.M., Rix G. *Pediatric surgery and urology - Long term outcomes*. WB Saunders, London, 1998.
- [15] Gairdner D. The fate of the foreskin. *BMJ*, 2:1433 – 1437, 1949.
- [16] Holmlund Dan E. W. Dorsal incision of the prepuce and skin closure with dexon in patients with phimosis. *Scand J Urol Nephrol*, 7:97–99, 1973.
- [17] W.D. Dunsmuir and E.M. Gordon. The history of circumcision. *Br J Urol*, 83:1 – 12, 1999.
- [18] Ozdemir E. Significantly increased complication risks with mass circumcision. *Br J Urol*, 80:136–139, 1997.
- [19] EFL. Clinical potencies of glucocorticoids, what do we really measure. *Curr Respir Med Rev*, 1:103–108, 2005.
- [20] Richard M. Ehrlich. Newborn circumcision controversy. *West J Med*, 151:451–452, 1989.
- [21] Rolf Eichenhauer. *Klinikleitfaden Urologie*. Urban und Fischer, 2003.

Literaturverzeichnis

- [22] Bonacci et al. Collagen-induced resistance to glucocorticoid anti-mitogenic actions, a potential explanation of smooth muscle hyperplasia in the asthmatic remodeled airway. *Br J Pharmacol*, 138:1203–1206, 2003.
- [23] Bray et al. Glucocorticoid resistance caused by reduced expression of the glucocorticoid receptor in cells from human vascular lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19:1180–1189, 1999.
- [24] Eckes B et al. Interactions of fibroblasts with the extracellular matrix: implications for the understanding of fibrosis. *Springer Semin Immunopathol*, 21:415–429, 2000.
- [25] Monsour et al. Medical management of phimosis in children: Our experience with topical steroids. *The Journal of Urology*, 162:1162–1164, 1999.
- [26] Oikarién A. et al. Modulation of collagen metabolism in cultured human skin fibroblasts by dexamethasone, correlation with glucocorticoid receptor density. *Acta Derm Venereol*, 67:106–115, 1987.
- [27] Panarelli et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects. *Endocrinol Metab*, 83:1846–1852, 1998.
- [28] Schoepe S et al. Glucocorticoid therapy- induced skin atrophy. *Experimental Dermatology*, 15:406–420, 2006.
- [29] R Franke. Die extrazelluläre matrix- struktur und funktion. *Hartmann WundForum*, 3:21–24, 1995.
- [30] Sabina Sevcenco Georgi Tosev Peter Weibl Martin Schoenthaler Franklin Emmanuel Kuehhas, Arkadiusz Miernik and Jenny Lassmann. Predictive power of objectivation of phimosis grade on outcomes of topical 0.1 *Pediatric Urology*, 80(2):412–6, 2012.

Literaturverzeichnis

- [31] Maibach H. Gavan N. Effect of topical corticosteroids on the activity of superoxide dismutase in human skin in vitro. *Skin Pharmacol.*, 10:309–13, 1997.
- [32] Bogaert GA. Ghysel C., Vander Eeckt K. Long-term efficiency of skin stretching and a topical corticoid cream application for unretractable foreskin and phimosis in prepubertal boys. *Urol Int.*, 82:81–8, 2009.
- [33] Vukadinovic Rakic Golubovic, Milanovic and Perovic. The conservative treatment of phimosis in boys. *Brit. J. Urol*, 78:786, 1996.
- [34] Atwell Griffiths and Freeman. A prospective survey of the indications and morbidity of circumcision in children. *Eur Urol*, 11:184–187, 1985.
- [35] Freeman NV Griffiths DM, Atwell JD. A prospective survey of the indications and morbidity of circumcision in children. *European Urology*, 11:184–187, 1985.
- [36] S K Munabi R J Hayes H A Weiss, S L Thomas. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 82:101–110, 2006.
- [37] Duell E Stawiski M Anderson T Voorhees J. Hammarström S, Hamberg M. Glucocorticoid in inflammatory proliferative skin disease reduces arachidonic and hydroxyeicosatetraenoic acids. *Science*, 197:994–6, 1977.
- [38] T. Hammond. A preliminary poll of men circumcised in infancy or childhood. *Br J Urol*, 83, Suppl. 1:85–92, 1999.
- [39] Huland Hautmann. *Urologie*. Springer Verlag, 2006.
- [40] Martina Heinrich and Kathrin Schäer. *Kinderchirurgie*. Zuckschwerdt, 2008.
- [41] Tan HL. Foreskin fallacies and phimosis. *Ann Acad Med Singapore*, 14:626–630, 1985.

Literaturverzeichnis

- [42] Alken P. Hoang-Boehm J. Alternativen zur circumcison. *Urologe [B]*, 40:107–109, 2000.
- [43] Metz P. Hoffmann, S. and Ebbelohj J. A new operation for phimosis, prepuce-saving technique with multiple y-v-plasties. *Br J Urol*, 56:319–321, 1984.
- [44] Van Howe. Male circumcision and hiv prevention. *BMJ*, 321:1467– 1468, 2000.
- [45] Fontaine E Quenneville V Thomas L Beurton D. Iken A, Ben Mouelli S. Treatment of phimosis with locally applied 0.05propionate. prospective study with 108 children. *Prog Urol.*, 12:1268–71, 2002.
- [46] Wright J. The treatment of childhood phimosis with topical steroid. *Aust. New Zeal. J. Surg*, 64:327, 1994.
- [47] Svensson A. Joergensen E. The treatment of phimosis in boys with a potent topical steroid (clobetasol propionate 0,05 *Acta Derm Venereol.*, 73:55–6, 1993.
- [48] Kragballe K. Topical steroids.mechanism of action. *Acta Derm Venereol Suppl*, 151:7–10, 1989.
- [49] Woodward A Kikiros C. The response of phimosis to local steroid application. *Pediatr Surg Int.*, 8:329–32, 1993.
- [50] Eitzman D Kirkpatrick B. Neonatal sepsis after circumcision. *Clin Pediatr*, 13:767–768, 1974.
- [51] Klarskov O Christiansen P Klyver H, Mortensen S. Treatment of phimosis with a steroid creme in boys. *Ugeskr Laeger*, 163:922–4, 2001.
- [52] Huen KF Ku WH, Chiu B. Outcome and recurrence in treatment of phimosis using topical betamethasone in children in hong kong. *J Paed Child Health*, 43:74–79, 2007.

Literaturverzeichnis

- [53] Hannes Leischner. *Basics Onkologie*. Elsevier, Urban und Fischer, München, 2007.
- [54] Mui LM Yeung CK Lund L, Wai KH. An 18-month follow-up study after randomized treatment of phimosis in boys with topical steroid versus placebo. *Scand J Urol Nephrol*, 39:78–81, 2005.
- [55] Pryor J Lynch M. Uncircumcision: a one-stage procedure. *Br J Urol*, 72:257– 261, 1993.
- [56] Marianne Madlener. *Matrixmetalloproteinasen: Vielfältige Modulatoren der Wundheilung*. Herbert Utz Verlag, 1998.
- [57] Prof. Dr. med. F. Schier <http://www.unimedizin-mainz.de/Kinderchir/presentations/beschneidung.pdf>.
- [58] Munro DD Miller JA. Topical corticosteroids, clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 19:119–134, 1980.
- [59] Wahlin N. Triple incision plasty. a convenient procedure for preputial relief. *Scand J Urol Nephrol*, 26:107–110, 1992.
- [60] Chie Nakamura. *Steuerung der kutanen Glucocorticoid-Resorption*. PhD thesis, Institut für Biologie, Chemie und Pharmazie der Freien Universität Berlin, 2005.
- [61] Kaplan G Niku S, Stock J. Neonatal circumcision. *Urologic Clinics of North America*, 22:57 – 65, 1995.
- [62] Garat JM Orsola A, Caffaratti J. Conservative treatment of phimosis in children using a topical steroid. *Pediatric Urology*, 56:307–310, 2000.
- [63] Palmer JS Palmer LS. The efficacy of topical betamethasone for treating phimosis: a comparison of two treatment regimens. *Urology*, 72:68–71, 2008.

Literaturverzeichnis

- [64] Steiner A Peleg D. The gomco circumcision: common problems and solutions. *Am Fam Physician*, 4:891–898, 1998, Sep. 15.
- [65] Barnes PK. Anti-inflammatory actions of glucocorticoid, molecular mechanisms. *Clin Sci*, 94:557–572, 1998.
- [66] Joergensen T Pless T, Spjeldnaes N. Lokal steroidapplikation i behandlingen af phimosis hos born. *Ugeskr Laeger*, 161:6493–5, 1999.
- [67] Niedner R. Grundlagen einer rationalen therapie mit externen glukokortikosteroiden. *Hautarzt*, 5:337–346, 1991.
- [68] P.C. Remondino. *History of Circumcision from the Earliest Times to the Present*. Philadelphia: F. Davies Co, 1900.
- [69] Poland RL. The question of routine neonatal circumcision. *New Engl J Med*, 322(18):1312–15, 1990.
- [70] Holt J Ruud E. Fimose kan behandles med locale steroider. [phimosis can be treated with local steroids]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen*, 117:513–4, 1997.
- [71] Gaetjen I Schmiedeke E, Lorenz C. Behandlung der phimose: Tendenz abwartend. *Pädiatrie Hautnah*, 1:21–26, 2004.
- [72] Bohon C-Hinman F Poland R Wakeman E Schoen E, Anderson G. Report of the task force on circumcision. *Pediatrics*, 84:388–391, 1989.
- [73] Lax H-Hirche H Olbing H Smellie JM, Jodal U. Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the international reflux study in children. *Journal of Pediatrics*, 5:656 –663, 2001.
- [74] Irina Spika. *Genaktivierung und Repression von Transkriptionsfaktoren durch topische Glucocorticoide*. Weissensee-Verlag, 2002.
- [75] Haben B-Hieb R Steffens J, Langen PH. Erkrankungen des kindlichen äusserlichen genitales. *Deutsches Ärzteblatt*, 1-2:37, 1998.

Literaturverzeichnis

- [76] Dietz HG Stehr M. Effektivität und verträglichkeit der lokalen cremebehandlung bei phimose - ein bericht über eine doktorarbeit an der kinderchirurgischen klinik. *Dr. von Haunersches Kinderspital Ludwig-Maximilians- Universität München*, 31/32:48, Juli August 2008.
- [77] Thüroff JW Stein R. Phimose. *Urologe [B]*, 42:537–541, 2002.
- [78] Shashikumar Sussman, Schiller. Fourniers syndrome. report of three cases and review of the literature. *Am J Dis Child*, 132:1189–1191, 1978.
- [79] Lindhagen T. Topical clobetasol propionate compared with placebo in the treatment of retractable foreskin. *Eur Surg*, 162:969–72, 1996.
- [80] Delaere K ter Meulen P. A conservative treatment of phimosis in boys. *Eur Urol.*, 40:196–9, 2001.
- [81] Horst-W. Korf Theodor H. Schiebler. *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. Steinkopff, 2007.
- [82] Agha M et al. To T. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet 352 (9143): 1813-6.*, 352, Numer 9143:1813–6, 1998.
- [83] Leonard M Webster T. Topical steroid therapy for phimosis. *Can J Urol. 2002 Apr;9(2):1492-5.*, 9:1492–5, 2002.
- [84] Halperin D-Schenker I Weiss H, Larke N. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. *BMC Urology*, 10, 2010.
- [85] Bass J Wiswell T, Smith F. Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*, 75:901–3, 1985.
- [86] Zuin V-Bianchi S Camoglio F Zampieri N, Corroppolo M. Phimosis and topical steroids: new clinical findings. *Pediatr Surg Int*, 23:331–335, 2007.

Literaturverzeichnis

- [87] Lehmann P-Kligman A Zheng P, Lavker R. Morphologic investigations on the rebound phenomenon after corticosteroid-induced atrophy in human skin. *J Invest Dermatol*, 82:345–52, 1984.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Thomas Meyer für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Unterstützung beim Fertigstellen der Arbeit bedanken.

Desweiteren gilt mein Dank Frau Dr. Ernestus aus dem Institut für Pathologie der Universität Würzburg und Frau Wagner für die Bereitstellung der notwendigen Patientendaten.

Meinen Brüdern danke ich herzlich für die Unterstützung bis zum Abschluss der Arbeit, insbesondere meinem Bruder Dominik, auf den ich immer zählen konnte.

Vielen Dank auch an Pascal für das Korrekturlesen und die tatkräftige Unterstützung in allen Lebenslagen.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglichten und immer für mich da sind.

Lebenslauf

Annika Reinhard

geboren am 18. September 1987

1994 - 1998	Grundschule West, Tauberbischofsheim
1998 - 2007	Matthias- Grünewald- Gymnasium, Tauberbischofsheim
2005	Austauschhalbjahr, Kalifornien, USA
06/ 2007	Allgemeine Hochschulreife
10/07 - 09/09	Studium der Humanmedizin, Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim
09/09	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/09 - 11/13	Studium der Humanmedizin, Universität Würzburg
11/13	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/13	Approbation als Ärztin
08/12 - 07/13	Praktisches Jahr Chirurgie, Missionsärztliches Institut, Würzburg Pädiatrie, Caritas- Krankenhaus, Bad Mergentheim Innere Medizin, Caritas Krankenhaus, Bad Mergentheim

Würzburg, im Dezember 2013