

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des St.-Antonius Hospitals gGmbH, Eschweiler
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen
Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Steffens

**Plastische Meatotomie nach Malone bei Lichen sclerosus:
Ergebnisse einer retrospektiven, internationalen multizentrischen Studie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Michael Staszak

geb. am: 03.09.1980, in Eschweiler

Tag der Promotionsprüfung:	24.06.2020
Dekan:	Prof. Dr. med. M. Menger
Erstberichterstatter:	Prof. Dr. med. J. Steffens
Zweitberichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Stöckle

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Zusammenfassung	2
1.1 Deutsche Zusammenfassung	2
1.2 Englische Zusammenfassung.....	3
2 Einleitung	4
2.1 Lichen sclerosus	4
2.1.1 Epidemiologie	6
2.1.2 Ätiologie	7
2.2 Klinik.....	10
2.2.1 Morphologie	10
2.2.2 Verteilungsmuster	11
2.3 Klinische Symptomatik	12
2.3.1 Genitaler Befall	12
2.3.2 Extragenitaler Befall	12
2.4 Diagnostik	12
2.4.1 Histologie	13
2.4.2 Immunhistologie	2
2.5 Verlauf und Prognose	2
2.6 Therapie	2
2.6.1 Konservative Therapie	2
2.6.2 Chirurgische Therapie	2
3 Konkrete Fragestellung.....	21
4 Patienten und Methodik	22
4.1 Teilnehmende Studienzentren	22
4.2 Eingeschlossene Patienten	22
4.3 Entwicklung der Operationstechnik.....	22
4.4 Operationstechnik der plastischen Meatomtomie nach Malone.....	23
4.5 Erhebung der postoperativen, patientenbezogenen Zufriedenheit.....	26
4.6 Statistische Analyse.....	27
5 Ergebnisse	3
5.1 Patientenalter und Follow-up.....	28
5.2 Rezidivrate.....	28
5.3 Postoperative, patientenbezogene Zufriedenheit.....	28
5.3.1 Kosmetik.....	29

5.3.2	Harnstrahlqualität.....	30
6	Diskussion.....	33
7	Literaturverzeichnis	40
8	Anhang	53
8.1	Abbildungsverzeichnis	53
8.2	Tabellenverzeichnis	54
8.3	Publikationen	55
8.4	Danksagung.....	56
8.5	Lebenslauf	57

Abkürzungsverzeichnis

LS	Lichen sclerosus
ISSCVD	International Society for the Study of Vulval Disease
ECM1	Extrazellular Matrix Protein 1
HLA-System	Humanes Leukozytenantigen-System

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Die isolierte, durch Lichen sclerosus hervorgerufene Meatusstenose wird je nach Ausprägungsgrad durch eine intermittierende oder kontinuierliche Bougierung des Meatus urethrae externus oder die Durchführung einer ventralen Meatotomie behandelt. Beide Verfahren sind jedoch mit einer hohen Rezidivrate vergesellschaftet, zudem birgt die alleinige Durchführung einer ventralen Meatotomie ein hohes Risiko für die Entstehung einer Hypospadie.

Die vorliegende Arbeit soll die Wirksamkeit, die operative Funktionalität und die Reproduzierbarkeit der plastischen Meatotomie nach Malone, die erstmals 2004 beschrieben wurde, belegen.

Sie basiert auf einer retrospektiven internationalen, multizentrischen Analyse von insgesamt 116 Patienten, welche zwischen 1989 und 2011 in drei europäischen Zentren aufgrund einer isolierten, durch Lichen sclerosus hervorgerufenen Meatusstenose therapiert wurden. Das durchschnittliche Follow-up beträgt 4,2 Jahre.

Bei insgesamt 6 von 116 Patienten trat ein Rezidiv der Meatusstenose auf, 5 dieser Patienten (4,3%) mussten sich daher einer erneuten Operation unterziehen.

87% der Patienten gaben postoperativ keine oder nur geringgradig ausgeprägte Probleme im Sinne eines spritzenden oder abgewinkelten Harnstrahles an.

Bei den Patienten, welche über einen spritzenden oder abgewinkelten Harnstrahl klagten, gaben nur zwei Patienten eine schwerwiegende Beeinträchtigung an.

Einer dieser beiden Patienten lehnte im Vorfeld die radikale Zirkumzision ab und litt nun unter einer Progression des Lichen sclerosus mit Befall der Vorhaut.

93% der Patienten waren mit dem kosmetischen Resultat zufrieden oder sogar sehr zufrieden, sodass die hier beschriebene Operationstechnik demnach eine sehr hohe Patientenzufriedenheit hinsichtlich des kosmetischen Erscheinungsbildes erzielt.

Durch die plastische Meatotomie nach Malone kann die isolierte Meatusstenose bei Vorliegen eines Lichen sclerosus langfristig und zuverlässig therapiert werden.

Die Operationstechnik ist leicht reproduzierbar und erzielt hervorragende ästhetische Ergebnisse bei geringem Rezidivrisiko und Auftreten eines spritzenden oder abgewinkelten Harnstrahls.

1.2 Englische Zusammenfassung

A dorsal approach to meatal stenosis in patients with lichen sclerosus: results of a retrospective international multicenter study

Depending on its degree of severity, an isolated meatal stenosis in patients with lichen sclerosus is treated by intermittent or continuous dilatation of the external urethral meatus or by performing a ventral meatotomy. Both procedures are associated with a high recurrence rate, in addition, carrying out a ventral meatotomy has a high risk to create a hypospadiac meatus.

To show the efficacy, operational simplicity and reproducibility of a dorsal approach to meatal stenosis, first described in 2004 by Malone.

This is a retrospective international, multicenter analysis of 116 consecutive patients with pure meatal stenosis who underwent surgery in three centres across Europe between 1989-2011 with a mean follow-up of 4.2 years.

6/116 patients had recurrent strictures of which 5 required re-operation (4.3%).

87% patients never sprayed or sprayed only occasionally after surgery. Of those who sprayed only 2 patients described it as severe, one of whom had declined circumcision and had progressive Lichen sclerosus of his foreskin.

93% patients were happy or very happy with the cosmetic result.

This operation reliably relieves pure meatal stenosis in long term. It is reproducible and achieves excellent aesthetic results with a low incidence of a spraying stream.

2 Einleitung

2.1 Lichen sclerosus

Unter Lichen sclerosus versteht man eine seltene erworbene, chronisch entzündliche Bindegewebserkrankung mit phasenhaftem Krankheitsverlauf, welche nicht ansteckend ist (Meffert *et al.* 1995). Die Erkrankung kommt weltweit vor und kann beide Geschlechter betreffen, wobei Frauen deutlich häufiger als Männer (Verhältnis 7-5:1) betroffen sind (Wallace *et al.* 1971). Prinzipiell kann dabei jede Körperregion betroffen sein, am häufigsten ist jedoch der rein genitale Befall mit 85-90% (Tasker *et al.* 2003, Kaur *et al.* 2002).

Die Ätiologie ist bis heute nicht eindeutig geklärt, es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, wobei am ehesten Autoimmunprozesse eine Hauptrolle zu spielen scheinen (Powell *et al.* 2000). Aber auch hormonelle, infektiöse und anlagebedingte Faktoren werden diskutiert (Clifton *et al.* 1999, Ridley *et al.* 1987).

Hinsichtlich der Symptomatik herrscht eine enorm große Vielfalt. Während bei 10% der Patienten asymptomatische Verläufe angegeben werden (Lee *et al.* 2015, Wallace 1971, Kirtschig *et al.* 2015), wird in anderen Fällen beispielsweise über einen quälenden Juckreiz berichtet (Cooper *et al.* 2004). In fortgeschrittenen Stadien kann es durch die starke Atrophie des betroffenen Gewebes auch zu funktionellen Beschwerden kommen (Dalziel 1995, Hart *et al.* 1975, Woodruff *et al.* 1963). Gerade bei Männern kann der Juckreiz gänzlich fehlen oder nur gering ausgeprägt sein, vordergründig klagen diese über Erektionsprobleme aufgrund der zunehmenden Vorhautverengung und damit verbundenen Schmerzen (Edmonds *et al.* 2012). Dem erfahrenen ärztlichen Kollegen reicht meist schon der klinische Blick, um die Verdachtsdiagnose zu stellen. Als charakteristisches Erscheinungsbild zeigen sich porzellanartige weißliche Flecken an der jeweiligen Hautpartie, es können zudem kleinere Einrisse mit Blutungsanzeichen und eine tastbare Verhärtung im Sinne einer Verhornung aufgrund der sklerotischen Umbauprozesse vorliegen (Champion *et al.* 1999).

Ob zur Diagnosesicherung zwingend eine Biopsie zwecks histologischer Aufarbeitung notwendig ist wird kontrovers diskutiert. Während die Arbeitsgruppe um Edwards dies zur sicheren Abgrenzung zu Differentialdiagnosen bejaht (Edwards *et al.* 2003), sehen andere Autoren es nicht als obligatorisch notwendig an (Kirtschig 2016, Fistarol *et al.* 2013)

Als Erstbeschreiber der Erkrankung im Jahre 1887 gilt der französische Arzt Francois Henri Hallopeau (1842-1919) (Hallopeau 1887). In den folgenden Jahren beschrieben mehrere Ärzte dieses Krankheitsbild und gaben ihm verschiedene Namen. Darier bezeichnete die Erkrankung 1892 Lichen plan sclereux, Unna 1894 karenblattartige Sklerodermie, Westberg 1901 Weißfleckendermatose, von Zumbusch 1906 Lichen albus, die Arbeitsgruppe um Montgomery 1907 Lichen planus sclerosus et atrophicus, Csillag 1909 Dermatitis lichenoides chronica atrophicans und Stühmer 1928 Balanitis xerotica obliterans (Grappe *et al.* 2006).

Aufgrund der vermeintlich zahlreichen Erstbeschreiber existieren bis heute zahlreiche Synonyme: Balanitis xerotica obliterans, Lichen albus, white spot disease (Weißfleckenkrankheit). Bis zu dem Jahre 1976 wurde die Erkrankung Lichen sclerosus mit dem Zusatz „*et atrophicus*“ geführt. Da jedoch mehrheitlich umbauende als abbauende Prozesse vorliegen, wurde der Zusatz von der International Society for the Study of Vulval Disease (ISSCVD) ersatzlos gestrichen (Friedrich *et al.* 1976).

Beim Mann bewirkt der sklerotische Umbau am Präputium eine oft hochgradige Phimose (s. Abb. 1), welche das Zurückstreifen der Vorhaut über die Eichel unmöglich macht (Edmonds *et al.* 2012).



Abb. 1: Typische, weißliche Veränderungen der Glans penis sowie des Präputiums, deutlich erkennbar auch die Rhagaden (mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. med. J. Kranz)

Dies kann zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und auch zu Miktionsstörungen, in fortgeschrittenen Fällen bis hin zum Harnverhalt führen. Ist nur das Präputium isoliert betroffen, so wird durch eine radikale Zirkumzision im Gegensatz zum genitalen Befall der Frau eine meist dauerhafte Heilung herbeigeführt (Depasquale *et al.* 2000, Kulkarni *et al.* 2009, Becker 2011). In 30% der Fälle kommt es beim Mann aber auch zum urethralen Befall, welcher von der reinen Meatusstenose bis zu komplexen langstreckigen Harnröhrenstrikturen reichen kann (Pugliese *et al.* 2007).

Als Standardtherapie erfolgt in solchen Fällen die Beseitigung der Enge und Wiederherstellung des Harnabflusses mittels Wangen- und/oder Genitalschleimhaut (Kulkarni *et al.* 2009, Levine *et al.* 2007, Pugliese *et al.* 2007).

Im Folgenden wird ein ausführlicher Einblick über die Erkrankung, ihre Diagnose und Therapie sowie den Einfluss auf die Lebensqualität gegeben.

2.1.1 Epidemiologie

Lichen sclerosus ist eine chronische, in Schüben verlaufende und zur Vernarbung führende Erkrankung (Champion *et al.* 1999). Beide Geschlechter sowie auch Kinder können betroffen sein (Wallace *et al.* 1971). Frauen erkranken im Vergleich zu Männern deutlich häufiger. Studien belegen hierbei ein variables Verhältnis von 3:1 (Meffert *et al.* 1995), 6:1 (Garcia-Bravo *et al.* 1988) bis hin zu 10:1 (Wallace 1971).

Der Häufigkeitsgipfel liegt bei postmenopausalen Frauen im fünften bis sechsten Lebensjahrzehnt (Smith *et al.* 2004, Ridley 1987), bei Männern gibt es einen kleinen Häufigkeitsgipfel in der dritten Lebensdekade (Kizer *et al.* 2003, Edmonds *et al.* 2012), sowie einen großen Anstieg ab der sechsten Lebensdekade (Tasker *et al.* 2003, Kizer *et al.* 2003). Zudem kann bei präpubertären Kindern zwischen dem fünften -bis elften Lebensjahr eine erhöhte Auftretens-Rate festgestellt werden (Smith *et al.* 2004, McPherson *et al.* 2010).

Es gibt keinen Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Alter des Auftretens und dem Schweregrad der Erkrankung laut der Arbeitsgruppe um Grappe (Grappe *et al.* 2006).

Die exakte Prävalenz ist unbekannt, die Dunkelziffer dürfte sehr hoch sein (Powell *et al.* 1999). Dies hat mehrere Gründe: Im Anfangsstadium kann der Lichen sclerosus für mehrere Jahre nahezu symptomlos bleiben (Goldstein *et al.* 2005), daher erfolgt keine ärztliche Vorstellung in diesem Zeitraum (Tasker *et al.* 2003). Selbst bei Beschwerden erfolgt meist eine deutlich verzögerte ärztliche Konsultation, da ein hohes Schamgefühl aufgrund der typischen Ausbreitung in der Anogenitalregion besteht (Powell *et al.* 1999). Hinzu kommt ein relativ geringer Bekanntheitsgrad bei den fachärztlichen Kollegen selbst und ein häufiges Übersehen bei nur unzureichender körperlicher Inspektion (Steffens 2010).

In der Literatur lassen sich demnach unterschiedliche Angaben finden. Während die Arbeitsgruppe um Kizer die Prävalenz ausschließlich bei Männern mit 0,07% angibt (Kizer *et al.* 2003), beschreibt die Gruppe um Nelson und Petersen 2009 eine Prävalenz bei Männern von nur 0,0014% (Nelson *et al.* 2011). Bei Frauen ist die Prävalenz deutlich höher. Nach der Arbeitsgruppe um Goldstein liegt die Prävalenz bei Frauen in gynäkologischen Praxen in den USA bei 1,7% (Goldstein *et al.* 2005). Bei prämenstruellen Mädchen konnte eine Prävalenz von 0,1% festgestellt werden (Powell *et al.* 2001).

2.1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie des Lichen sclerosus ist bislang nicht abschließend geklärt. Aktuell geht man von einem multifaktoriellen Geschehen mit genetischen, hormonellen, traumatischen, entzündlichen und vor allem autoimmunologischen Einflüssen Faktoren aus.

2.1.2.1 Autoimmunität

Die Tatsache, dass Lichen sclerosus weit häufiger Frauen als Männer betrifft, deckt sich gut mit der Geschlechtsverteilung anderer autoimmuner Erkrankungen (Tunbridge *et al.* 1977). Vor allem bei Frauen wurde in mehreren Studien eine große Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen nachgewiesen (Murphy *et al.* 2010, Cooper *et al.* 2008, Powell *et al.* 2000). Dies betrifft vorwiegend die Erkrankungen Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto thyreoiditis) (12%), Alopecia areata (9%), Vitiligo (6%) und perniziöse Anämie (2%) (Murphy *et al.* 2010). Die Assoziation von Lichen sclerosus mit der Autoimmunthyreoiditis wird in einer weiteren Arbeit sogar bis zu 30% eingestuft (Birenbaum *et al.* 2007).

Bei Männern konnte kein derartig ausgeprägter Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und dem Vorhandensein weiterer Autoimmunerkrankungen festgestellt werden. In der Literatur schwanken die Zahlen zwischen 6% (Lipscombe *et al.* 1997) und 3% (Azurdia *et al.* 1999). Eine weitere Arbeit (Bjekic *et al.* 2011) untersuchte die Familienanamnese von Patienten mit Lichen sclerosus und kam zu dem Schluss, dass beim Vorliegen folgender Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an Lichen sclerosus erhöht ist: Diabetes mellitus, Vitiligo, Alopecia areata und Schilddrüsenerkrankungen.

Weiterhin spricht die Tatsache für das Vorliegen einer autoimmunen Ätiologie, dass sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein deutlich erhöhtes Vorkommen des Antikörpers ECM1 nachgewiesen wurde (Oyama *et al.* 2003, Edmonds *et al.* 2011).

Bei erkrankten Frauen konnte dieser Antikörper in 74% der Fälle nachgewiesen werden, während in der nicht an Lichen sclerosus erkrankten Kontrollgruppe Frauen dieser Antikörper im Vergleich bei lediglich 7% nachweisbar war (Oyama *et al.* 2003).

Besonders bei Frauen mit länger andauernder Erkrankung (über 1 Jahr) und in fortgeschrittenem Stadium konnte dieser Antikörper nachgewiesen werden, woraus geschlussfolgert wurde, dass dieser Antikörper eher für die Progression der Erkrankung eine Rolle spielt als bei der Krankheitsentstehung selbst (Oyama *et al.* 2003). Auch die Arbeitsgruppe um Edmonds kam zu dem Schluss, dass der Nachweis des Antikörpers eher ein Begleitphänomen sei und an der Pathogenese an sich nicht entscheidend beteiligt ist (Edmonds *et al.* 2011).

Weitere erhöhte Antikörperproduktionen in Verbindung mit Lichen sclerosus wurden in folgenden Arbeiten nachgewiesen: Die Arbeitsgruppe um Howard zeigte eine

Antikörperproduktion (B180 und B230) in 33% von Frauen, welche an Lichen sclerosus erkrankt waren (Howard *et al.* 2004). In der Arbeit von Baldo waren sogar bei 43% der erkrankten Frauen diese Antikörper nachweisbar (Baldo *et al.* 2010). In Gegensatz zu diesen Gruppen konnte die Arbeitsgruppe um Gambichler keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Antikörperproduktion zwischen den an Lichen sclerosus erkrankten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung feststellen (Gambichler *et al.* 2011). Es kann festgehalten werden, dass die Rolle der Autoimmunprozesse weiterhin kontrovers diskutiert werden wird.

2.1.2.2 Genetik

In einer Kohortenstudie mit 1052 Frauen konnte bei 12% der Erkrankten eine positive Familienanamnese nachgewiesen werden (Sherman *et al.* 2010), in einer weiteren Arbeit konnte bei 10% der Patienten bei Verwandten ebenfalls Lichen sclerosus festgestellt werden (Higgins *et al.* 2012). Im Kollektiv der familiär bedingten Lichen sclerosus-Fälle konnte zudem eine, wenn auch nicht statistisch signifikant, erhöhte Rate an Autoimmunerkrankungen aufgezeigt werden. Dies deutet zumindest auf die genetische Übertragung hin (Shermann *et al.* 2010). Laut Kirtschig sei die Rate an positiver Familienanamnese deutlich unterschätzt, sie könnte demnach sogar bis zu 39% betragen (Kirtschig *et al.* 2014).

In Studien an eineiigen (Meyrick *et al.* 1988) und zweieiigen Zwillingen (Cox *et al.* 1986) konnte eine genetische Komponente nachgewiesen werden. Besonders auffällig war in einer anderen Arbeit, dass der Erkrankungsbeginn bei Geschwisterpaaren nahezu identisch oder zumindest sehr zeitnah war (Meffert *et al.* 1995). Ein genetischer Zusammenhang zeigte sich auch in Studien an Schwestern und zwischen Müttern und Töchtern (Powell *et al.* 1999). Allerdings existieren kaum Nachweise einer Familiarität zwischen Vätern und deren Söhnen (Edmonds *et al.* 2012). Einen weiteren Hinweis auf das Vorliegen einer genetischen Komponente liefert eine Arbeit, in welcher festgestellt wurde, dass die Inzidenz von Lichen sclerosus bei dunkelhäutigen Menschen und jener mit hispanoamerikanischer Herkunft nahezu doppelt so hoch ist verglichen mit der weißen Bevölkerung (Kizer *et al.* 2003).

Kontrovers diskutiert wird der Zusammenhang zwischen dem Erkrankungs-Risiko an Lichen sclerosus und dem HLA-System. Während in Arbeiten mit kleineren Patientenkollektiven durchaus Zusammenhänge mit unterschiedlichen HLA-Antigenen dokumentiert wurden (Harrington *et al.* 1981, Holt *et al.* 1983, Friedrich *et al.* 1984, Marren *et al.* 1995), konnte dies in einer größeren Studie nicht verifiziert werden (Meyrick *et al.* 1984).

2.1.2.3 Trauma und Irritationen

Einige Arbeiten konnten zudem in seltenen Fällen einen Zusammenhang zwischen Traumata (Kratzen, sexueller Missbrauch), genitalen Operationen, Sonnenbrand und dem Tragen von Intimschmuck und der Auslösung der Erkrankung nachweisen (Bunker *et al.* 2007, Tasker *et al.* 2003, Todd *et al.* 1994). Auch chronischer Kontakt mit Urin weist eine leicht erhöhte Rate an Erkrankungen mit Lichen sclerosus auf (Edmonds 2012).

2.1.2.4 Infektionen

Powell konnte nachweisen, dass eine chronische Balanitis, meist auf dem Boden einer höhergradigen Phimose, eine lokal ursächliche Rolle bei der Krankheitsentstehung einnimmt (Powell *et al.* 1999). Das chronisch vorhandene warm-feuchte Milieu unter der Vorhaut wird auch in weiteren Arbeiten als begünstigender Faktor zur Entstehung des Lichen sclerosus gesehen (Gargollo *et al.* 2005, Depasquale *et al.* 2000).

Bei Frauen entspricht die chronische Vaginitis diesem Geschehen (Powell *et al.* 1999).

Kontrovers diskutiert wird die Rolle von Infektionen mit den von Zecken übertragenen Erreger *Borrelia burgdorferi* (Lyme-Borreliose), welche bekanntermaßen für das *Erythema chronicum migrans* und die *Acrodermatitis chronica atrophica* verantwortlich ist (Stanek *et al.* 2009). In europäischen Studien konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden (Aberer *et al.* 1987 und 1988, Zollinger *et al.* 2010, Eisendle *et al.* 2008), Resultate amerikanischer Studien hingegen sprechen gegen eine Korrelation von Lichen sclerosus und dem Nachweis von Lyme-Borreliose (Edmonds *et al.* 2009, Fujiwara *et al.* 1997).

2010 ist von der Arbeitsgruppe um Aide der Nachweis einer signifikant erhöhten Rate an Infektionen mit dem Eppstein-Barr-Virus nachgewiesen worden (Aide *et al.* 2010). Bei mit Lichen sclerosus erkrankten Patienten konnte bei 26,5% der Männer und 34% der Frauen ein Eppstein-Barr-Virus nachgewiesen werden, alle Biopsien der gesunden Kontrollgruppe waren hingegen negativ. Vereinzelt Arbeiten mit einer kleinen Fallzahl berichten über einen möglichen Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und einer Hepatitis C-Infektion (Shim *et al.* 2012, Yashar *et al.* 2004, Boulinguez *et al.* 1997).

2.1.2.5 Hormonelle Einflüsse

Es scheint Zusammenhänge unterschiedlicher hormoneller Faktoren mit der Inzidenz von Lichen sclerosus zu geben. So könnte ein gestörter Androgen-Metabolismus Auslöser für die Erkrankung Lichen sclerosus sein (Grape *et al.* 2006). Bei Frauen mit vulvarem Lichen sclerosus konnte zum einen ein signifikant erniedrigter Spiegel an alpha-5-Reduktase

nachgewiesen werden (Friedrich & Kalra 1984) und zum anderen ein Verlust an Androgen-Rezeptoren (Clifton *et al.* 1999).

Weiterhin auffällig ist die Tatsache, dass der Erkrankungsbeginn bei Frauen häufig mit Eintreten der Menopause zusammenfällt, also in eine Phase, in welcher die endogene Östrogenproduktion stark erniedrigt ist (Ridley *et al.* 1987). Eine mögliche Schutzfunktion von Östrogen (Marren *et al.* 1995) wurde diskutiert. Dazu passt, dass unter dem erhöhten Androgen-Stoffwechsel bei Mädchen zu Beginn der Pubertät deutlich mehr spontane Besserungen und auch Abheilungen der Erkrankung zu beobachten sind, als zu anderen Zeitpunkten (Wallace *et al.* 1971). Auch während der Schwangerschaft tritt diese Hormonkonstellation auf und auch hier konnten Veränderungen im Sinne von Verbesserungen des Krankheitsverlaufs beobachtet werden (Wallace *et al.* 1971).

Allerdings gibt es auch Arbeiten, in welchen kein Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Alter bei der Menarche bzw. Menopause, einer Hysterektomie und hormoneller Substitutionstherapie nachzuweisen war (Powell *et al.* 1999, Helm *et al.* 1991).

2.2 Klinik

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um die operative Behandlung einer isolierten Meatusstenose beim Mann handelt, wird in den folgenden Abschnitten der Fokus ausschließlich auf die Erkrankung des männlichen Geschlechtes gelegt.

2.2.1 Morphologie

2.2.1.1 Genitaler Befall

Typischerweise beginnt die Erkrankung beim Mann im Bereich der distalen Vorhaut mit charakteristischen bandförmigen, weißlich-atrophen Herden. Es kommt aufgrund der ausgeprägten narbigen Schrumpfung zur Entstehung einer Phimose (Steppert *et al.* 1970). Das Präputium kann dann fest mit der Glans verwachsen sein und lässt sich nicht mehr Zurückstreifen (Freemann *et al.* 1941). Die Fältelung der Vorhaut geht verloren und sie erscheint prozellanartig verdickt mit erythematösen Anteilen (Ledwig *et al.* 1989). Weiterhin kommt es im Verlauf zum sklerosierenden Befall der Glans mit Rhagaden-Bildung (s. Abb. 1) und möglichen Einrissen und kleineren Blutungen durch mechanische Reize. Im fortgeschrittenen Stadium können aufgrund der chronischen Entzündungsreaktion ausgeprägte Ulzerationen der Glans und des Präputiums auftreten (Loening-Braucke 1991) (s. Abb. 2)



Abb. 2: Ausgeprägte Ulzerationen und Arrosionen an der Glans penis sowie im Bereich des Präputiums (Quelle: https://zope.dermis.net/e04info/e05copyright/index_eng.html).

2.2.1.2 Extragenitaler Befall

Hier zeigen sich absolut ähnliche Charakteristika wie bei Vorliegen eines genitalen Befalls. Auch hier findet man kleine, wenige Millimeter große porzellanartige weißliche runde Herde, welche zu ausgedehnten Plaques konfluieren können (Grappe 2006). Anfangs sind diese Läsionen leicht erhaben, im Verlauf kommt es dann zur Atrophie mit faltig eingefallen Hautarealen (Champion *et al.* 1999). Seltener kann es zur Ausbildung von Bläschen, Purpura oder Teleangiektasien kommen (Die Silverio *et al.* 1975).

2.2.2 Verteilungsmuster

2.2.2.1 Genitaler Befall

Hauptsächlich sind das Präputium (ausgehend vom inneren Präputialblatt) und die Glans penis (Calmers *et al.* 1984) betroffen. Die perianale Region ist im Gegensatz zur Frau beim Mann nur selten betroffen (Datta *et al.* 1993). Ebenfalls selten betroffen sind der Penisschaft und das Skrotum (Datta *et al.* 1993). Ein urethraler Befall kommt hingegen in bis zu 30% vor und variiert von der isolierten Meatusstenose bis hin zur hochgradigen langstreckigen Harnröhrenstenose (Barbagli *et al.* 2004, Kulkarni *et al.* 2009, Pugliese *et al.* 2007).

2.2.2.2 Extragenitaler Befall

Extragenitale Läsionen kommen insgesamt deutlich seltener vor (15-20% aller Patienten), wobei davon deutlich mehr Frauen als Männer betroffen sind (Meffert *et al.* 1995). Prinzipiell

können alle Hautpartien betroffen sein (Kauer *et al.* 2002), jedoch treten beim Mann extragenitale Läsionen vorwiegend am Stamm und an den Extremitäten auf. Hierbei werden am häufigsten der Bauchnabel, die Brustwarzen, die Achselregion, die Oberschenkelinnenseiten und die beugeseitigen Handgelenksanteile betroffen (Meffert *et al.* 1995). Durchaus seltener kommen Läsionen an der Handinnenfläche und der Fußsohle vor (Petrozzi *et al.* 1979). Es gibt zudem auch Berichte über den Befall an Hals und Gesicht, dem behaarten Kopf, Augen und der Mundschleimhaut (Medonca *et al.* 2004, Kauer *et al.* 2002, Petrozzi *et al.* 1979).

2.3 Klinische Symptomatik

2.3.1 Genitaler Befall

Bei Männern mit genitalem Befall ist meist eine Verklebung der Vorhaut mit der Glans das erste Symptom. Hierdurch kann es zu Beschwerden bei der Erektion und damit bei der Ausübung des Geschlechtsverkehrs kommen (Meffert *et al.* 1995). Zudem kann es zu Juckreiz, Empfindungsstörungen der Haut, erhöhte Schmerzhaftigkeit und rezidivierenden Balanitiden mit chronischem Wundsein kommen (Campus *et al.* 1984). Bei fortgeschrittenem Stadium kann es zu ausgeprägten Meatusstenosen mit Dysurie und schwächer werdendem Harnstrahl bis hin zum Auftreten eines akuten Harnverhaltes kommen (Ledwig 1989, Persad *et al.* 2008, Sijstermans *et al.* 2005). In einem Extremfall hatte ein 39-jähriger Mann eine ausgeprägte Niereninsuffizienz aufgrund einer hochgradigen Meatusstenose mit Blasenentleerungsstörung (Steffens 2010).

2.3.2 Extragenitaler Befall

In der Regel sind diese Hautveränderungen nahezu symptomlos, gelegentlich kann Juckreiz auftreten (Tasker *et al.* 2003).

2.4 Diagnostik

Erfahrene Untersucher unterschiedlicher Fachrichtungen kommen anhand des charakteristischen äußeren Erscheinungsbildes im Zusammenhang mit der Klinik des Patienten und der palpatorischen Untersuchung zuverlässig zu der Verdachtsdiagnose eines Lichen sclerosus (Kirtschig 2016). Eine histologische Sicherung per Biopsie ist für die Diagnosesicherung bei eindeutigem klinischen Bild nicht zwingend erforderlich (Fistarol *et al.* 2013, Kirtschig *et al.* 2015). Eine Biopsie soll dann durchgeführt werden, wenn Zweifel an der klinischen Diagnose bestehen, es unsicher ist, ob ein malignes Geschehen Ursache für die

Klinik ist oder wenn die empfohlene Erstlinienbehandlung nach angemessener Behandlungsdauer fehlschlägt (Kitschig *et al.* 2015). Die Biopsie erlaubt dann endgültig die Abgrenzung zu Differentialdiagnosen (vor allem *Lichen ruber planus* und der zirkumskripten Sklerodermie) und den Ausschluss eines malignen Geschehens, in erster Linie dem Peniskarzinom (Edwards *et al.* 2003). Es gibt jedoch auch Spezialisten, die grundsätzlich eine Biopsie zur Bestätigung der Diagnose fordern (Lee *et al.* 2015). Falls eine Biopsie durchgeführt wird, so sollte diese auf den typischen, weißlichen Veränderungen an intakter Haut und nicht an Ulzerationen oder Fissuren durchgeführt werden. Zudem sind erst kurz bestehende Veränderungen eher unspezifisch, während lang bestehende Läsionen oftmals die typischen Merkmale des Lichen sclerosus nachweisen (Niamh *et al.* 2009).

2.4.1 Histologie

Typisch für das histologische Erscheinungsbild ist das sogenannte Dreizonenphänomen. Damit werden spezifische Veränderungen der einzelnen Hautschichten, Dermis und Epidermis, beschrieben, die wegweisend für die Diagnosestellung sind. Das Dreizonenphänomen kennzeichnet eine Orthohyperkeratose und Epidermisatrophie, eine ödematöse Zone im Papillarkörper und ein darunter liegendes, entzündliches, bandförmiges Infiltrat (Franzen *et al.* 1988, Hauser 1958). Zudem gibt es auch stadienabhängige histologische Unterschiede. Im Anfangsstadium ist die Hyperkeratose und die Atrophie der Epidermis weniger stark ausgeprägt, analog zur makroskopisch und klinisch juckenden Rötung, aber noch nicht vernarbtem, faltigen Hauterscheinung in diesem Stadium (Kerl *et al.* 2003). Mit Fortschreiten der Erkrankung werden diese histologischen Phänomene deutlich ausgeprägter, analog zum klinischen Bild.

In der Epidermis kommt es zur einer kompakten Orthohyperkeratose mit folikularen Keratinpfropfen, die allerdings im Schleimhautbereich gänzlich fehlen (Weedon *et al.* 2002). Bei ausgeprägter Hyperkeratose kann sich das *Stratum corneum* deutlich dicker als die Epidermis darstellen (Kerl *et al.* 2003). An der Junktionszone zeigen sich vakuoläre Veränderungen der Basalzellschicht. Bezüglich der Reteleisten herrscht eine große Variabilität. Sie können zum einen gänzlich fehlen oder verkürzt sein oder zum anderen unregelmäßig verdickt sein (Ackermann *et al.* 1987). Hier ist die Degeneration der Basalschicht meist besonders stark ausgeprägt (Kerl *et al.* 2003).

In der Dermis zeigt sich eine charakteristische ödematöse Zone im Papillarkörper, welche unterschiedliche Ausmaße annehmen kann. Zudem findet eine Homogenisierung der kollagenen Faserbündel statt (Weedon *et al.* 2002).

In fortgeschrittenen Stadien kommt es zur Sklerosierung und Hyalinisierung (Kerl *et al.* 2003). Das entstandene Ödem drückt die elastischen Fasern nach unten und zerstört diese damit.

Histologisch kann man dies mittels Elastikafärbung diagnostizieren, wo eine Rarefizierung des elastischen Fasernetzes nachgewiesen werden kann (Steigleder *et al.* 1961). Der Papillarkörper wird durch die Sklerose deutlich verbreitert und es kommt zur Ausbildung von Teleangiectasien. Weiterhin werden die Gefäße des oberen Gefäßplexus weniger und stellen sich teilweise stark ausgeweitet dar mit zum Teil deutlichen Kalibersprüngen. Dies bedingt eine Extravasation von Erythrozyten in den hämorrhagischen Zonen (Weedon *et al.* 2002). Selten kommt es in den Bereichen mit ausgeprägtem Ödem zur Blasenbildung und Ablösung der Epidermis von der Dermis und Blutungen in die dann entstandenen bullösen Räume (Kerl *et al.* 2003).

Das weitere charakteristische histologische Merkmal des Lichen sclerosus ist ein bandförmig angeordnetes dichtes lymphozytäres Infiltrat in der mittleren Dermis. Es enthält Plasmazellen und Histiocyten, selten werden Mastzellen und Mastzellgranula nachgewiesen (Farrell *et al.* 2000). Gelegentlich wird eine perivaskuläre Betonung des Infiltrates imponieren. Im Anfangsstadium ist dieses typische Infiltrat noch unmittelbar unter der Basalzellreihe lokalisiert, im weiteren Verlauf gelangt es in tiefere Schichten und ist zunehmend schwächer ausgeprägt. In alten Läsionen kann es gar gänzlich fehlen (Kerl *et al.* 2003).

2.4.2 Immunhistologie

Immunhistologisch können mehrere für den Lichen sclerosus spezifische Veränderungen der Basalmembran nachgewiesen werden. So gibt es beispielsweise eine im Vergleich zur normalen Haut abweichende Verteilung von Antigenen. Besonders auffallend ist hierbei ein Verlust von hemidesmosomalen Komponenten und Ankerfilamenten. Die Expression bestimmter Ankerfilamente und Kollagenkomponenten ist dagegen gesteigert. Zudem lassen sich Ansammlungen von reifem Kollagen, Makrophagen und anderen Zellen nachweisen (Marren *et al.* 1997). Zusammengenommen sind dies Hinweise auf eine Änderung der Reparaturmechanismen des strukturellen Gerüsts und Ausdruck eines ständigen De- und Regenerationsprozesses von Kollagenfasern (Marren *et al.* 1997). Es lassen sich an einigen Stellen der Basalmembran Löcher nachweisen bzw. es kommt teilweise zu einem kompletten Verlust der Basalmembran über gewisse Abschnitte, wodurch Keratinozyten im direkten Kontakt mit der Dermis stehen. Durch die entstandenen Lücken können sowohl Langhans-Zellen als auch abgestorbenes dermales Material in die Epidermis gelangen (Mann *et al.* 1973). Vermutlich werden aus aktiven Langhans-Zellen Zytokine freigesetzt, welche wiederum eine T-Zell vermittelte Antwort induzieren. Es kommt dadurch zur Ausschüttung von Lymphokinen und eine Kaskade von Entzündungsreaktionen wird in Gang gesetzt, welche letztlich zur Zerstörung des kollagenen Materials führt (Marren *et al.* 1997). In anderen Studien wird eine Abnahme von Androgen-Rezeptoren in Hautbiopsien sowohl von genitalem als auch

vom extragenitalen *Lichen sclerosus* nachgewiesen (Clifton *et al.* 1999, Hodgins *et al.* 1991). Dies wird auf die entzündlichen und degenerativen Prozesse im Bereich der Basalmembran zurückgeführt.

2.5 Verlauf und Prognose

Lichen sclerosus ist eine chronische, in Schüben verlaufende und zur Vernarbung führende Erkrankung (Champion *et al.* 1999). In der Regel ist diese Erkrankung bei Mädchen und Frauen unheilbar, zumindest nach Abschluss der Pubertät (Champion *et al.* 1999). Es gibt nur wenige Fallberichte über Spontanheilungen, welche sich lediglich bei präpubertären Mädchen zeigten (Smith *et al.* 2004, Powell *et al.* 2002). Daher besteht das Ziel der Therapie hier in der Eindämmung bzw. Unterdrückung der Symptome wie beispielsweise dem quälenden Juckreiz (Cooper *et al.* 2004) und der Verhinderung eines Fortschreitens der Erkrankung mit ausgeprägter Narbenbildung (Balasupramaniam *et al.* 2007).

Im Gegensatz dazu existieren vor allem bei Jungen deutliche Abweichungen bezüglich der Erfolgsergebnisse hinsichtlich einer dauerhaften Heilung. In Abhängigkeit der jeweiligen Therapie konnten deutlich bessere Verläufe im Vergleich zu Mädchen oder Frauen festgestellt werden. Eine konservative Therapie mit hochpotenten topischen Steroiden zeigte in unterschiedlichen Arbeiten eine Heilungsrate von 41-50% (Kiss *et al.* 2005, Edmunds *et al.* 2011). Mittels radikaler Zirkumzision konnten fast 100% der Jungen geheilt werden (Becker *et al.* 2011).

2.6 Therapie

2.6.1 Konservative Therapie

Bei Frauen und Mädchen mit vulvarem Befall des Lichen sclerosus ist die Initialtherapie mit einem hochwirksamen Kortison, in erster Linie mit Clobetasol-17-propionat, nach wie vor Goldstandard (Bracco *et al.* 1993, Dalziel *et al.* 1993, Lorenz *et al.* 1998, Neill *et al.* 2002, Chi *et al.* 2011). Eine Erhaltungstherapie kann entweder erneut mit hochwirksamen Kortisonpräparaten oder Calcineurinantagonisten wie Tacrolimus oder Pimecrolimus durchgeführt werden (Virgili *et al.* 2013). Ziel dieser Therapie ist jedoch nicht die Heilung, sondern die Verhinderung einer Narbenbildung, einer Linderung des Juckreizes und die Vermeidung von Schmerzen und einer Dyspareunie (Kirtschig *et al.* 2015)).

Gänzlich anders ist die Situation bei Jungen und Männern, vor allem bei leicht- oder mittelgradigem Befall des Präputiums. Hier führt eine frühe Zirkumzision in sehr vielen Fällen zu einer dauerhaften Heilung (Depasquale *et al.* 2000; Kiss *et al.* 2005; Kulkarni *et al.* 2009, Becker *et al.* 2011).

Es gibt zudem mehrere Studien, in welchen die alleinige Anwendung von topischen Salben oder Cremes gute Resultate vorweist (Emonds *et al.* 2012, Dahlmann-Goetzan *et al.* 1999, Bracco *et al.* 1993). Die größte Patientenzahl konnte die Arbeitsgruppe um Emonds in einer retrospektiven Studie aufweisen (Emonds *et al.* 2012). Von 185 Patienten, welche über 12 Wochen mit 0,05% Clobetasol (zunächst zweimal täglich, nach 8 Wochen einmal täglich) behandelt wurden, konnte anfangs eine Erfolgsquote von 60% festgestellt werden. Aufgrund von Rezidiven in der Nachbeobachtungszeit, welche durchschnittlich 15 Monate betrug, sank die Erfolgsquote im Endeffekt auf 50% (Emonds *et al.* 2012). In einer weiteren retrospektiven Studie mit 21 Männern und einer Therapie über 7 Wochen mit Clobetasol-Creme 0,05% zeigte sich bei 76% der Patienten ein Erfolg (16/21 Patienten), sechs Patienten mussten bei ausbleibendem Ansprechen beschnitten werden (Dahlmann-Goetzan *et al.* 1990). Das Besondere an dieser Studie ist, dass neben der subjektiven Besserung der Symptome auch ein Rückgang der histologischen Veränderungen im Sinne einer geringeren Homogenisierung und Sklerosierung des Kollagens sowie ein Rückgang der Hyperkeratose und Epidermisatrophie nachgewiesen werden konnte (Dahlmann-Goetzan *et al.* 1990).

Schlechtere Ergebnisse konnten bei der Therapie mit Mometasonfurat, einem Glucokortikoid, erzielt werden. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie konnte bei 41% der Patienten nach fünfwöchiger Anwendung einer 0,05%-igen Mometasonfurat-Creme zwar eine Besserung des klinischen Grades der Phimose ohne Auftreten von Nebenwirkungen festgestellt werden, eine Heilung wurde jedoch nicht erzielt, alle Patienten mussten nach der frustranen konservativen Therapie zirkumzidiert werden (Kiss *et al.* 2001).

Laut aktueller AWMF S3-Leitlinie bleibt festzuhalten, dass bei Männern mit genitalem Lichen sclerosus-Befall eine frühzeitige Diagnosestellung und umgehende Heilung erstrebenswert sind. Ziele der Therapie sind eine sofortige Beseitigung der Symptome, um eine normale Sexual- und Harnfunktion zu erhalten (Kirtschig *et al.* 2015).

2.6.2 Chirurgische Therapie

2.6.2.1 Zirkumzision

Unter einer Zirkumzision versteht man die teilweise oder vollständige Entfernung der Vorhaut. Die ersten Eingriffe dieser Art wurden nach Meinung mehrerer Autoren vermutlich schon vor über 15000 Jahren durchgeführt (Dunsmuir *et al.* 1999, Rogers 1956, Lewinsohn 1958, Gairdner 1949). Gut belegt sind die Tatsachen, dass ägyptische Mumien aus dem Jahre 1300 vor Christi beschnitten waren und es zahlreiche ägyptische Wandmalereien über das Ritual der Beschneidung gibt (Gollaher 1994). Es existieren zahlreiche Variationen dieser Operationsmethode; bei der in Deutschland üblichen Methode wird die Vorhaut weit nach vorne über die *Glans penis* reponiert und in der Form zirkulär reseziert, dass das innere

Präputialblatt das äußere um wenige Millimeter überragt. Anschließend werden die beiden Vorhautblätter nach sorgfältiger Blutstillung miteinander vernäht (Grappe *et al.* 2006). Die generellen Ziele dieser Operation sind die Beseitigung der möglicherweise vorliegenden Vorhautverengung (Phimose) und die Vermeidung einer feuchten Kammer zwischen Eichel und Vorhaut, welche aufgrund der Smegma-Bildung und der schwierigen Hygiene zu chronischen Reizungen führt (Marchionini 1958). In Bezug auf den präputialen Befall des Lichen sclerosus gibt es mehrere Arbeiten, welche eine sehr hohe Heilungsrate nachgewiesen haben (Meuli *et al.* 1994, Kiss *et al.* 2005, Depasquale *et al.* 2000, Kulkarni *et al.* 2009). Gerade bei Jungen ist eine Heilung durch Beschneidung zu erwarten. In einer Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Meuli wurden 10 Jungen über 5 Jahre nach Beschneidung nachkontrolliert, alle blieben rezidivfrei (Meuli *et al.* 1994). Wesentlich größer war die Fallzahl in einer Arbeit von Kiss. Von 471 Patienten waren nach 12 Monaten alle rezidivfrei (Kiss *et al.* 2005). Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass eine vollständige Entfernung der Vorhaut durchgeführt wird, da eine plastische Beschneidung bei Befall mit Lichen sclerosus ein sehr hohes Rezidivrisiko von 50% aufweist (Becker *et al.* 2011). Neben dem erhöhten Rezidivrisiko einer partiellen Beschneidung sind nur wenige Rezidivfälle nach vollständiger Vorhautentfernung bekannt, in diesen Fällen handelt es sich jedoch um adipöse Jungen mit vergrabenen Penis oder um Fälle, in welchen eine Hypospadiekorrektur durchgeführt wurde (Depasquale *et al.* 2000, Gargallo *et al.* 2005, Becker *et al.* 2011). Auch bei erwachsenen Männern sind sehr gute Heilungsraten von über 90% durch eine vollständige Beschneidung nachgewiesen worden, wenn der Befall des Lichen sclerosus rein auf die Vorhaut und die Eichel beschränkt ist und noch kein Befall der *Fossa navicularis* vorliegt (Depasquale *et al.* 2000, Kulkarni *et al.* 2009). Die Komplikationsrate dieser Operation ist gering. Nach Angaben der WHO treten in 0,2-2% aller Fälle Komplikationen auf, wenn entsprechend geschulte und erfahrene Mediziner den Eingriff unter sterilen Bedingungen durchführen. Zu den häufigsten Komplikationen zählen typische allgemeine Komplikationen wie Entzündungen und Nachblutungen mit Hämatombildung, die Angaben in der Literatur über deren Häufigkeit schwanken stark zwischen 1-20% (Kaleß *et al.* 1983). Weitaus seltenere Komplikationen sind Meatusstenosen, eine Penisdeviation, Harnröhrenverletzungen mit Fistelbildung oder Unzufriedenheit über das kosmetische Ergebnis (Stenram *et al.* 1986).

2.6.2.2 Glans-Resurfacing

Wenn nach einer radikalen Zirkumzision weiterhin Lichen sclerosus an der Oberfläche der *Glans penis* nachgewiesen werden kann, besteht die Option einer kompletten De-Epithelialisierung der *Glans penis*, um zu verhindern, dass Lichen sclerosus in die *Fossa navicularis* bzw. die Harnröhre vordringt und zu schwerwiegenden Problemen führt (Morey

2011). Nach Entfernung des Glans-Epithels werden die betroffenen Areale durch Hauttransplantate ersetzt. Die Arbeitsgruppe um Garaffa veröffentlichte hierzu bislang die größte Studie mit 31 Patienten (Garaffa *et al.* 2011). Demnach waren 84% der Patienten (21/34) mit den kosmetischen und funktionellen Ergebnissen sehr zufrieden (Garaffa *et al.* 2011). Eine alternative Technik ist die Laservaporisation.

Die Arbeitsgruppe um Hrebinko verwendete einen Carbon-Dioxid-Laser mit anschließendem Verbleib eines transurethralen Katheters für 5 Tage (Hrebinko 1966). Auf diese Weise wurden lediglich 4 Patienten behandelt, auch liegt nur ein sehr kurzes Follow-up von 1-4,5 Monaten vor. Ein längeres Follow-up weist die Studie um Windahl und Kollegen auf, welche unter Verwendung eines Carbon-Dioxid-Lasers gute Resultate erzielte (Windahl *et al.* 1993 und 2006). Allerdings räumten die Autoren ein, dass es bei den Patienten zu deutlichen, jedoch aushaltbaren Beschwerden während der ersten 4-6 postoperativen Wochen kam (Windahl *et al.* 1993 und 2006).

2.6.2.3 Operative Maßnahmen bei Meatusenge

Eine Meatusstenose kommt laut Literatur in 2-37% der Fälle mit penilem Lichen sclerosus vor (Kiss *et al.* 2005). Sie kann bereits bei Diagnosestellung vorhanden sein oder sich auch erst mehrere Monate nach Beschneidung entwickeln (Gargallo *et al.* 2005). Zur Therapie derselben existieren verschiedene Möglichkeiten mit jeweils unterschiedlichen Erfolgchancen. Operative Maßnahmen zeigen meist den besten Erfolg. In der Regel wird zunächst eine Bougierung oder Dilatation (Aufweitung) der Harnröhre durchgeführt. Ist diese nicht erfolgreich, kann eine Meatusschlitzung bzw. Meatotomie durchgeführt werden. Bei größeren Stenosen kann eine Meatusplastik hilfreich sein.

2.6.2.4 Meatusbougierung/-dilatation

Hierbei handelt es sich um die am wenigsten invasive operative Maßnahme. Speziell entwickelte Instrumente, sogenannte Bougies oder Dilatatoren, werden in aufsteigender Größe langsam durch den Meatus in die distale Harnröhre eingeführt (Searles *et al.* 2004). Hierdurch wird der Meatus gedehnt. Diese Methode hat eine sehr hohe Rate an kurzfristigen Rezidiven und es besteht häufig die Notwendigkeit einer intervallmäßigen kontinuierlichen Fortsetzung der Dilatation (Catteral *et al.* 1962, Searles *et al.* 2004).

2.6.2.5 Meatusschlitzung bzw. Meatotomie

Bei der Meatotomie wird die verengte äußere Harnröhrenmündung durch einen Schnitt erweitert. Ventrale Meatotomien haben ein nicht unerhebliches Risiko für die Ausbildung einer

Hypospadie-Deformität von etwa 20% (Parkash *et al.* 1984). Auch die Kombination einer ventralen Meatotomie mit nachfolgender entzündungshemmender topischer Behandlung zeigte eine hohe Rate an Unzufriedenheit über die kosmetischen Resultate und der nicht geringen Wahrscheinlichkeit der Erzeugung eines versprengten Harnstrahls (Singh *et al.* 2011). Zudem sind die Rezidivraten bei der rein ventralen Meatotomie mit 20% sehr hoch (Meeks *et al.* 2011). Eine rein dorsale Meatotomie zeigte zwar gute Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität bezüglich einer dauerhaften Beseitigung der Meatusenge, aber die Unzufriedenheit der Patienten in Bezug auf die kosmetischen Ergebnisse war sehr hoch (Jordan *et al.* 2007).

Dilatationen und Meatotomien können die Narbenbildung bereits erhöhen, wodurch die Länge und der Schweregrad der Striktur zunehmen können und die anschließende offene Korrektur komplizierter wird (Barbagli *et al.* 2012).

2.6.2.6 Meatoplastik

Bei Meatusstenosen oder distalen Urethrastrikturen mit Befall der *Fossa navicularis* durch Lichen sclerosus müssen aufwendigere Operationen mit Nutzung von Fremdmaterial, beispielsweise Penishaut, Vorhaut oder Wangenschleimhaut, durchgeführt werden, um eine zufriedenstellende Miktion gewährleisten zu können. Es handelt sich hierbei um Rekonstruktionen des *Meatus urethrae* mittels verschiedener Techniken.

Die Arbeitsgruppe um Blandy beschrieb eine lokale Hautverschiebelappentechnik mit eher schlechten postoperativen Resultaten, da diese zu einer hypospaden Harnröhrenmündung und einem versprengten Harnstrahl führte (Blandy *et al.* 1967). Auch andere Studien kamen zu dem Erkenntnis, dass Meatoplastiken mit der Nutzung von Genital- oder Vorhaut, fast immer sekundär durch Lichen sclerosus befallen werden und somit ein Rezidiv nahezu vorprogrammiert ist (Searles *et al.* 2004).

Dagegen konnten mehrere Arbeiten nachweisen, dass die Verwendung von dorsalen Wangenschleimhaut-Onlays ein deutlich besseres Outcome hinsichtlich der Rezidivrate haben (Singh *et al.* 2011, Venn *et al.* 1998, Depasquale *et al.* 2000). Weitere Autoren berichten ebenfalls über deutlich bessere Ergebnisse der Meatoplastik im Vergleich zur Meatotomie (Malone *et al.* 2004, Bhatt *et al.* 2010, Treiyer *et al.* 2011, Kulkarni *et al.* 2009).

2.6.2.7 Harnröhrenplastik

Vor allem längerstreckige penile, bulbäre oder insbesondere präsphinktäre Harnröhrenengen erfordern zum Teil sehr aufwendige rekonstruktive Operationen, welche von erfahrenen Harnröhrenchirurgen durchgeführt werden sollten (Kirtschig *et al.* 2015). Es existieren nach

wie vor verschiedene Therapiekonzepte bzw. Operationsmethoden, wie beispielsweise das ein- bzw. zweizeitige operative Vorgehen oder das verwendete Gewebe.

Martinez-Pineiro beschreibt eine Art der Urethroplastik, bei der Blasen- oder auch Darmschleimhaut verwendet wird (Martinez-Pineiro *et al.* 2009). Der große Nachteil dieser Methode ist eine unvermeidbare Laparotomie, um an das Transplantatgewebe zu gelangen. Eine Arbeitsgruppe um Venn verglich Urethroplastiken mit gestielten Penislapen im Vergleich zu Urethroplastiken mit nicht-genitalem Hautmaterial (Venn *et al.* 1998). In allen Fällen der Verwendung von Penishaut kam es zu Rezidiven (Venn *et al.* 1998). Die Schlussfolgerung, dass die orale Mundschleimhaut das Gewebe der Wahl darstellt, bestätigen mittlerweile auch weitere Studien (Stewart *et al.* 2013, Das *et al.* 2009). Am häufigsten wird Schleimhaut aus einer oder aus beiden Wangen verwendet, aber auch Lippenschleimhaut oder gar Zungenschleimhaut kann verwendet werden (Das *et al.* 2009). Die Verarbeitung des Transplantates als ventrales Onlay ergab häufige Rezidive aufgrund einer mangelnden Durchblutung (Wessels *et al.* 1996), dagegen war die Durchblutung des Transplantates und damit die Erfolgsrate deutlich höher, wenn ein dorsales Onlay verwendet wurde (Barbagli *et al.* 2003).

Ein einzeitiges Vorgehen bedeutet, dass die Entfernung der Harnröhrenenge und Wiederherstellung des Harnabflusses durch die meist mittels eines dorsalen Onlay-Transplantates erweiterte Harnröhre in einer Sitzung erfolgt. Die Erfolgsraten liegen zwischen 80-90% bei einer Nachbeobachtungszeit zwischen 34-58 Monaten (Dubey *et al.* 2005, Trivedi *et al.* 2007, Kulkarni *et al.* 2009). Alternativ kann bei älteren Patienten mit bereits mehrfach voroperierten Harnröhrenengen ein zweizeitiges Verfahren Anwendung finden. Hierbei erfolgt im ersten Schritt die Anlage einer perinealen Urethrostomie und die Entfernung der Harnröhre samt ihrer Enge mit nachfolgender Schleimhauttransplantateinlage. Diese wird erst nach Einsprossung der Gefäße zwecks Blutversorgung in einem zweiten Schritt nach 4-6 Monaten Wartezeit zum Rohr tubularisiert und an die proximale Harnröhre anastomosiert. Die Urethrostomie wird dabei verschlossen. Die Rezidivrate der zweizeitigen Methoden ist jedoch mit 27% höher verglichen mit der einzeitigen Methode (Kulkarni *et al.* 2009). Entsprechend oben dargestellter konservativer wie operativer Verfahren zur Behandlung des Lichen sclerosus wird nachvollziehbar, dass betroffene Patienten einen hohen Leidensdruck aufweisen. Die Häufigkeit von Rezidiven sowie das unzureichende kosmetische Resultat beeinträchtigen die Lebensqualität zum Teil sehr stark. Neue, innovative Techniken werden demnach dringend benötigt, um die Patientenzufriedenheit zu steigern.

3 Konkrete Fragestellung

Die operative Therapie des Lichen sclerosus ist abhängig von dem Erkrankungsausmaß und richtet sich zudem nach dessen Lokalisation.

Liegt ein Befall der männlichen Urethra vor, so muss zwischen einer isolierten Meatusstenose und einer komplexen langstreckigen Harnröhrenstriktur unterschieden werden. Als Standardtherapie der Letzteren eignet sich die Beseitigung der Harnröhrenenge und Wiederherstellung des Harnabflusses mittels Mund- und/oder Genitalschleimhaut.

Für die Korrektur einer isolierten Meatusstenose ohne Befall der *Fossa navicularis* liegen hingegen kaum verlässliche Daten vor.

Die intermittierende oder kontinuierliche Bougierung des durch *Lichen sclerosus* stenosierten *Meatus urethrae* oder die Durchführung einer ventralen Meatotomie führen zu einer sehr hohen Rezidivrate. Darüber hinaus birgt die ventrale Meatotomie das Risiko der Ausbildung einer Hypospadie, die kosmetisch gerade bei betroffenen jüngeren Männern unzufriedene Resultate erzielt.

Die plastische Meatotomie nach Malone bei isoliertem Befall des *Meatus urethrae* durch Lichen sclerosus stellt eine operative Möglichkeit dar, die Rezidivrate bei sehr guten kosmetischen und funktionellen Ergebnissen deutlich zu senken. Erstmals wurde diese Technik im Jahre 2004 veröffentlicht. Seitdem wird diese Operationsmethode in mehreren europäischen Zentren erfolgreich praktiziert.

Ziel dieser vorliegenden Dissertation ist es daher, die Wirksamkeit, operative Funktionalität und Reproduzierbarkeit der plastischen Meatotomie bei isoliertem Befall der *Meatus urethrae* im Rahmen einer retrospektiven Studie dreier europäischer Zentren zu belegen. Ein zentraler Aspekt besteht zudem darin, das postoperative Resultat im Bezug auf Kosmetik und Funktionalität durch den betroffenen Patienten selbst bewerten zu lassen, um hierdurch eine möglichst realistische Sicht auf den Erfolg der Operationstechnik zu erhalten.

4 Patienten und Methodik

4.1 Teilnehmende Studienzentren

Im Rahmen dieser retrospektiven internationalen, multizentrischen Arbeit waren insgesamt drei Studienzentren aus England, Spanien und Deutschland beteiligt:

- Klinik für Urologie und Kinderurologie, St. - Antonius-Hospital gGmbH in Eschweiler, Deutschland
- Harold Hopkins Department of Urology, Royal Berkshire Hospital in Reading, England
- Servicio de Urologia, Hospital Casa de Salud in Valencia, Spanien

In den jeweiligen Studienzentren waren erfahrene Operateure auf dem Gebiet der Harnröhrenchirurgie beteiligt, die sich mit der Technik der plastischen Meatotomie nach Malone vertraut gemacht haben.

4.2 Eingeschlossene Patienten

Insgesamt wurden 116 Patienten im Zeitraum zwischen 1989 und 2011 in die vorliegende Arbeit inkludiert. Der Großteil der eingeschlossenen Patienten (n=51) wurde dabei in Reading (Großbritannien) bei dem namensgebenden Urologen der Technik, Peter Malone, operiert. 42 Patienten wurden in Spanien und 23 Patienten in Eschweiler, Deutschland, operiert.

Das Einschlusskriterium für diese wissenschaftliche Arbeit war die klinische Diagnose einer isolierten, hochgradigen durch *Lichen sclerosus* bedingten Meatusstenose. Ausgeschlossen wurden hingegen Patienten, die einen Lichen sclerosus-Befall der *Fossa navicularis* der Harnröhre oder eine Fibrose des *Corpus spongiosum* der *Glans penis* aufwiesen, da diese Fälle die Bildung einer Neourethra erfordern (Malone P. 2004).

Die histologische Sicherung der Diagnose Lichen sclerosus war nicht zwingend notwendig, da es sich um eine Blickdiagnose handelt. In den Fällen, in denen eine histologische Begutachtung des resezierten Materials durchgeführt wurde, lies sich mit einer Ausnahme ein Lichen sclerosus nachweisen.

4.3 Entwicklung der verwendeten Operationstechnik

Die hier beschriebene und evaluierte Operationstechnik der plastischen Meatotomie wurde erstmalig von Peter Malone im Jahre 2004 beschrieben und publiziert (Malone P. 2004). Ziel seiner im weiteren Verlauf detailliert beschriebenen Operationstechnik ist es, aus Kombination einer ventralen und dorsalen Meatotomie eine weite Harnröhrenöffnung zu schaffen, die durch

eine invertiert V-förmige Inzision nicht in einer kosmetisch störenden Deformierung der Glans penis resultiert und zudem keine hypospade Harnröhrenmündung ergibt.

Peter Malone ist ein weltweit anerkannter, ausgewiesener Experte auf dem Gebiet der Harnröhrenchirurgie. Neben der plastischen Meatotomie nach Malone hat er ebenfalls eine Technik zur Korrektur der Harnröhrenfistel (Preserve the tract and turn it inside out – PATIO-Repair) durch Schaffung eines körpereigenen Ventils, welches einen Urinrückfluss in den Fisteltrakt verhindert und gänzlich auf Nahtmaterial im Bereich der Harnröhre verzichtet, entwickelt (Kranz *et al.* 2017).

4.4 Operationstechnik der plastischen Meatotomie nach Malone

Diese Operationstechnik ist grundsätzlich ambulant durchführbar und auf die postoperative Einlage eines transurethralen Katheters kann im Sinne der Patientenzufriedenheit verzichtet werden. Die Operation wurde in Großbritannien und Deutschland in Vollnarkose und in Spanien in Lokalanästhesie durchgeführt.

Der Eingriff sollte mit einem Tourniquet durchgeführt werden, um in Blutleere eine gute Sicht zu ermöglichen. Die folgende schematische Darstellung illustriert die Operationstechnik eindrücklich und ermöglicht zudem gutes Verständnis der Teilschritte (s. Abb. 3). Die Abbildung 4 demonstriert zudem die einzelnen Teilschritte bei einem betroffenen Patienten (Abb. 4 mit einzelnen Teilschritten 1-11).

Zwei 4x0-Vicrylhaltefäden werden auf beiden Seiten des stenosierten Meatus platziert (Teilschritt 1). Zunächst erfolgt eine kleine ventrale Meatotomie ohne Bildung einer Hypospadie (Teilschritt 2). Diese erweitert geringfügig den Meatus und ermöglicht das Einführen einer Pinzette, um einen möglichen *Lichen sclerosus*-Befall der Fossa navicularis beurteilen zu können (Teilschritt 3). Dieser Schritt ist wichtig, da von dieser Inspektion das weitere operative Vorgehen abhängt. Bei ausgedehnter Invasion der distalen Urethra wird nämlich eine Urethroplastik mit Wangenschleimhaut in Onlay-Technik notwendig.

Das Vorhandensein einer *Lichen sclerosus*-Beteiligung der *Fossa navicularis*, welche eine Durchführung dieser Operationsmethode ausschließen würde, kann in der Regel präoperativ durch den klinischen Befund bei retrahierter Vorhaut und Inspektion des gespreizten Meatus und der tastbaren Fibrose des distalen Harnröhre zuverlässig abgeschätzt werden. Eine retrograde Urethrographie kann präoperativ zudem hilfreich sein, um das Ausmaß des Lichen sclerosus abschätzen zu können. Die praktische Durchführung dieser Bildgebung kann allerdings bei einem punktförmig stenosierten Meatus äußerst schwierig bis unmöglich sein. In diesen Fällen kann eine intraoperative endoskopische Abklärung mit einem dünnlumigen Urethroskop sinnvoll sein.

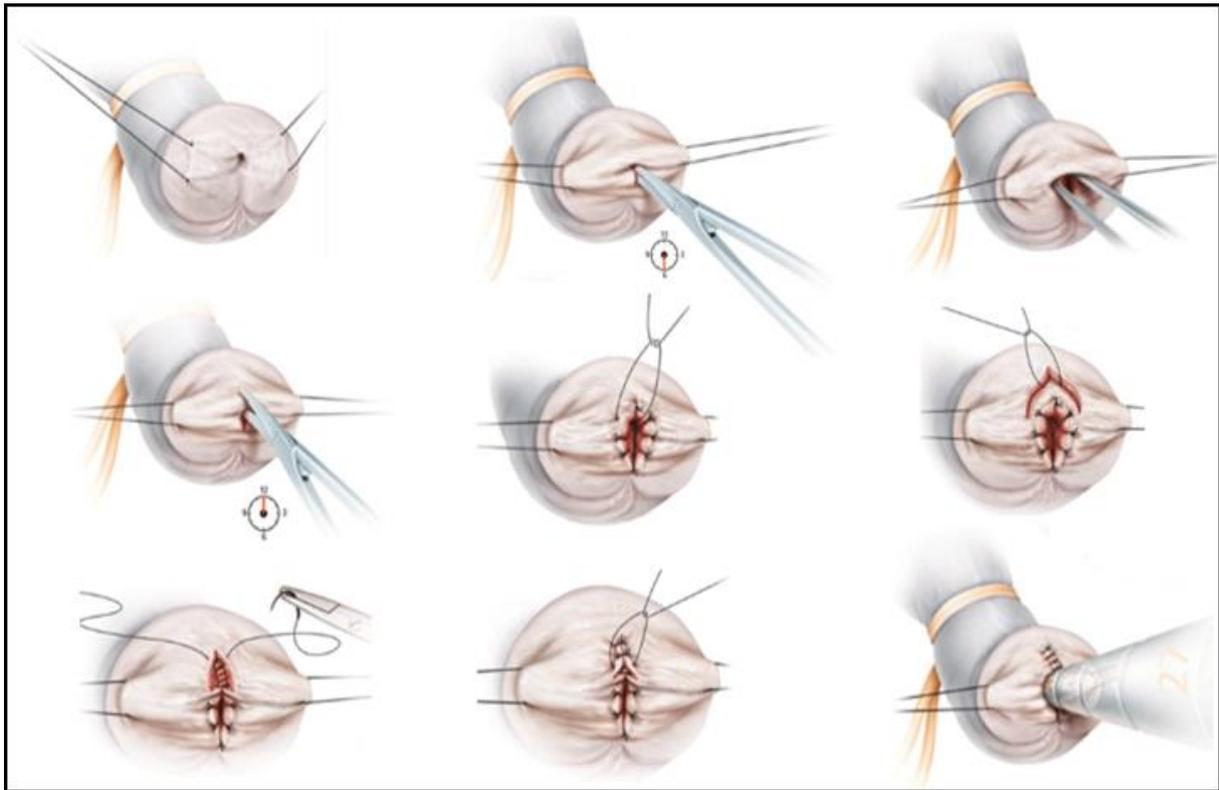


Abb. 3: Detaillierte schematische Darstellung der plastischen Meatotomie nach Malone (modiziert nach Malone P. 2004).

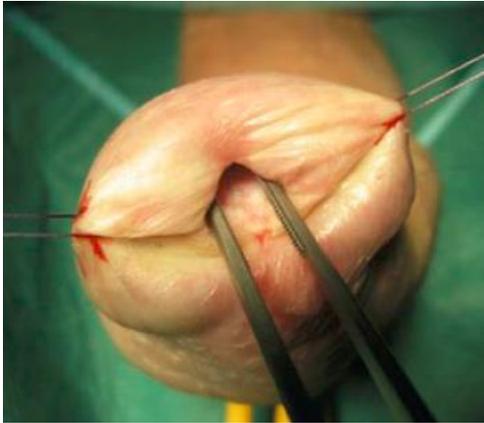
Bei isoliertem *Lichen sclerosus*-Nachweis im Meatus erfolgt eine tiefe dorsale Meatotomie mit Schnitt durch die *Glans penis* (Teilschritt 4 und 5). Das Epithel der Harnröhre und Glans wird mit mehreren 6x0-Polyglactineinzelknopfnähten vernäht (Teilschritt 6). Die Kombination von ventraler und dorsaler Meatotomie öffnet die Stenose zwar vollständig, beeinträchtigt jedoch zu diesem Zeitpunkt des Eingriffs das kosmetische Resultat aufgrund einer Falten- bzw. Buckelbildung der verdickten Glans durch die Meatotomienähte (Teilschritt 7). Dies wird durch eine invertiert V-förmige Glansinzision mit dem Apex des „V“ nahe an der proximalen Grenze der dorsalen Meatotomie ausgeglichen (Teilschritt 8). Die Inzisionsränder des Entlastungsschnittes werden dann vertieft. Die gegenüberliegenden Inzisions-Innenränder werden mit fortlaufender 6x0-Polyglactinnäht vernäht, um das Dach der distalen Neourethra zu bilden und die Falten- bzw. Buckelbildung der Glansnähte zu korrigieren (Teilschritt 9). Die äußeren Wundränder der Glansinzision werden mit 6x0-Polyglactineinzelknopfnähten verschlossen (Teilschritt 10). Das Endergebnis ist ein schlitzförmiger weiter Meatus an der Eichelspitze (Teilschritt 11).



Teilschritt 1



Teilschritt 2



Teilschritt 3



Teilschritt 4 und 5



Teilschritt 6



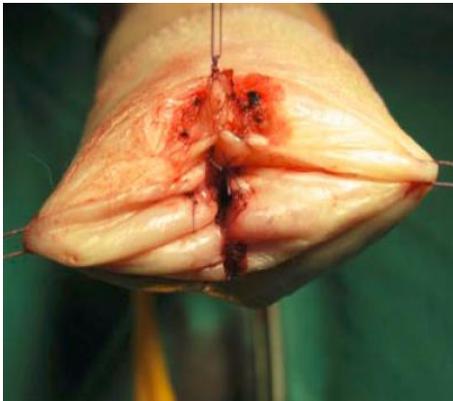
Teilschritt 7



Teilschritt 8



Teilschritt 9



Teilschritt 10



Teilschritt 11

Abb. 4: Intraoperative Teilschritte 1-11 der plastischen Meatotomie nach Malone

4.5 Erhebung der postoperativen, patientenbezogenen Zufriedenheit

Die postoperative, patientenbezogene Zufriedenheit wurde erhoben, um das in Kapitel 4.4 beschriebene operative Verfahren bewerten zu können.

Das Patientenkollektiv wurde hierzu sechs Monate nach Operation postalisch kontaktiert und um das Ausfüllen des folgenden nicht standardisierten, validierten Fragebogens gebeten (s. Tab. 1). Die Erfassung erfolgte hierbei telefonisch, postalisch und/oder persönlich.

Der Fragebogen evaluiert das kosmetische und funktionelle postoperative Resultat.

Tab. 1: Fragebogen zur Evaluation des postoperativen Resultates mit Schwerpunkt auf die Kosmetik und Funktionalität

Sind Sie mit dem kosmetischen Resultat der Operation zufrieden?	Sehr zufrieden	
	Zufrieden	
	Unzufrieden	
	unzufrieden	
Leiden Sie beim Wasserlassen unter einem spritzenden oder abgewinkelten Harnstrahl?	Niemals	
	Gelegentlich	
	Hälfte der Zeit	
	Häufig	
	Immer	
Wie stark ausgeprägt ist der spritzende oder abgewinkelte Harnstrahl?	Leicht	
	Moderat	
	Schwer	

4.6 Statistische Analyse

Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden berücksichtigt und analysiert.

Die Auswertung der erhobenen Daten und die statistische Analyse erfolgte unter Anwendung des statistischen Softwareprogramms SPSS für Windows (SPSS Inc., Version 23.0, Chicago, IL, USA), hierbei wurden der minimale und maximale Wert (für Daten vom ordinalen oder quantitativen Skalenniveau), der Median, der Interquartilsabstand (als Streuungsmaß) sowie der Mittelwert und die Standardabweichung (für Daten vom quantitativen Skalenniveau) verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenalter und Follow-up

Das Patientenalter variierte von 4-87 Jahren und betrug im Median 42,2 Jahre.

Die Spannweite des Follow-up, also die Zeit zwischen der Operation und der letzten dokumentierten Nachsorge, lag zwischen 6 Wochen und 21 Jahren. Hieraus ergibt sich ein Mittelwert von 4,2 Jahren.

Wie bereits im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben, wurde das Patientenkollektiv nach der Operation postalisch kontaktiert und um das Ausfüllen des Fragebogens gebeten (s. Tab. 1). Die Erfassung erfolgte hierbei telefonisch, postalisch und/oder persönlich. Insgesamt konnte auf diese Art und Weise eine Rücklaufquote von 78% erzielt werden. Die folgenden Angaben zum kosmetischen Resultat sowie zur Funktionalität bzw. Harnstrahlqualität beruhen demnach auf Daten von 90 der insgesamt 116 operierten Patienten.

5.2 Rezidivrate

Als Rezidiv wurde ein offensichtlich stenotischer *Meatus urethrae externus* bei der körperlichen Untersuchung und Inspektion des äußeren Genitales oder ein Wiederauftreten von Symptomen aufgrund einer Striktur im Bereich der distalen Harnröhre bei der Untersuchung gewertet. Bei insgesamt 6 Patienten lag gemäß der oben geschilderten Definition ein Rezidiv vor. Bei 5 dieser betroffenen Patienten (4,3%) war eine erneute Operation erforderlich. Ein Patient, der weitestgehend beschwerdefrei war und dessen Rezidiv als nur milde Form eingestuft wurde, wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt weiter nachgesorgt. Einer der oben genannten betroffenen Patienten benötigte zwei Wiederholungen der plastischen Meatotomie nach Malone, da die Striktur innerhalb kürzester Zeit wieder auftrat. Seither sind insgesamt sechs Jahre ohne erneutes Rezidiv vergangen.

Bei zwei weiteren Patienten wurde ein Jahr nach durchgeführter plastischer Meatotomie nach Malone eine meatale Dilatation notwendig, die das Rezidiv in Gänze behob.

Bei den übrigen zwei genannten Rezidiven wurde im postoperativen Verlauf eine submeatale Striktur festgestellt. Diese konnte in einem Fall im achten postoperativen Jahr mithilfe einer Mundschleimhaut-Urethroplastik korrigiert werden, die Therapie bei dem anderen Patienten steht derzeit noch aus.

5.3 Postoperative, patientenbezogene Zufriedenheit

Unmittelbare intra- oder postoperative Frühkomplikationen konnten im Rahmen dieser Promotion nicht beobachtet werden. Alle Patienten konnten nach der Operation die jeweiligen Krankenhäuser mit einer guten Miktion bei subjektiv kräftigem Harnstrahl verlassen.

Die postoperative, patientenbezogene Zufriedenheit wird im Folgenden ausführlich dargestellt.

5.3.1 Kosmetik

84 von insgesamt 90 (93%) operierten Patienten zeigten sich nach der Operation zufrieden oder sehr zufrieden mit dem kosmetischen Erscheinungsbild (s. Abb. 5). Abbildung 6 ist das postoperative kosmetische Resultat nach wenigen Wochen (a) sowie 2 Jahre (b und c) nach plastischer Meatotomie nach Malone zu entnehmen.

Ein Mitte 80-Jähriger Patient gab an, dass er sehr unzufrieden mit dem postoperativen kosmetischen Ergebnis der Operation war. Bei genauerer Betrachtung und Befragung desjenigen, stellte sich heraus, dass dieser Patient zum Zeitpunkt der plastischen Meatotomie nach Malone eine einzeitige, simultane Zirkumzision ablehnte und es im weiteren postoperativen Verlauf zu einem Fortschreiten des Lichen sclerosus mit konsekutivem Befall der Vorhaut kam, was den Betroffenen deutlich störte. Das Aussehen des neu konfigurierten und platzierten Meatus urethrae externus hat den Patienten nicht negativ beeinflusst.

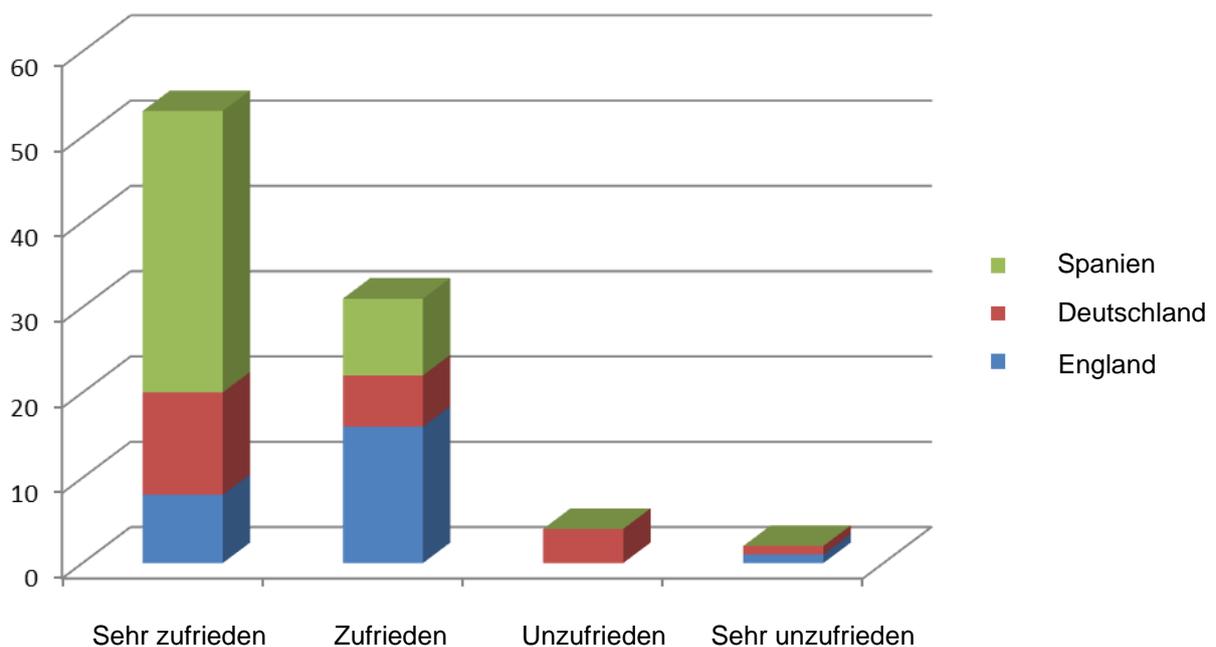


Abb. 5: Patienten-bezogene Resultate im Bezug auf das kosmetische Erscheinungsbild. Nach Ländern, in denen die Operation durchgeführt wurde, differenziert.

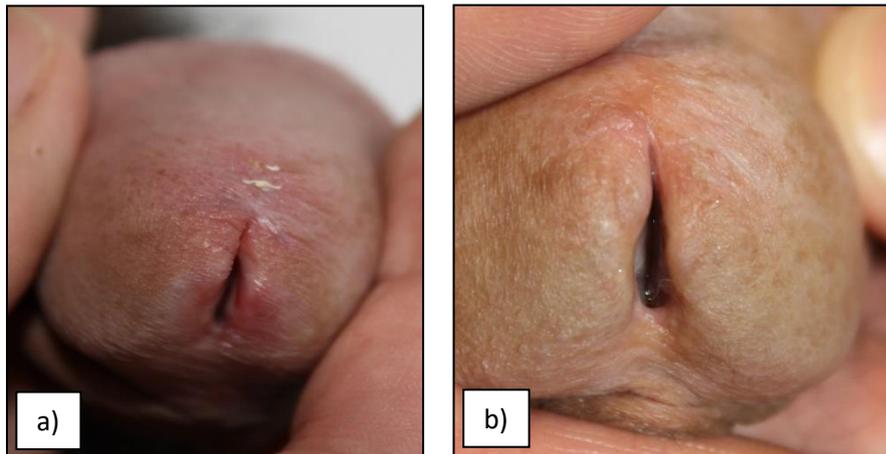


Abb. 6: a) Kosmetisches Resultat wenige Wochen postoperativ; das Nahtmaterial ist noch sichtbar, b) Postoperatives Resultat nach 2 Jahren, Darstellung des weiten schlitzförmigen Meatus

5.3.2 Harnstrahlqualität

Die Strömungs-Hydrodynamik wurde detailliert in einer Arbeit von Geoffrey Taylor beschrieben (Taylor *et al.* 1960) (s. Abb. 7). Entscheidend ist demnach der Übergang von einem zylindrischen Schlauch, der penilen Harnröhre, zu einem schlitzförmigen Ausgang, dem *Meatus urethrae externus*.

Jede Operation mit dem Ziel einen intakten und adäquaten Harnstrahl zu erwirken, muss einen schlitzförmigen Meatus an der Mündungsstelle konstruieren. Obwohl nicht alle Patienten nach der plastischen Meatotomie nach Malone über einen perfekten Harnstrahl berichteten, gab die überwiegende Mehrheit (78/90 Patienten (87%) an, gar keinen oder nur gelegentlich einen versprenkelten Harnstrahl zu haben (s. Abb. 8). Lediglich zwei der Patienten, die über einen versprenkelten Harnstrahl berichteten, empfanden dies als schwerwiegend (s. Abb. 9). Bei einem von diesen beiden kam es zu einem Progress des *Lichen sclerosus* mit Befall der gesamten Vorhaut. Der Patient hatte ursprünglich eine simultane Zirkumzision im Rahmen der Meatoplastik abgelehnt. Dieser Patient fand auch das kosmetische Erscheinungsbild des Penis unbefriedigend.

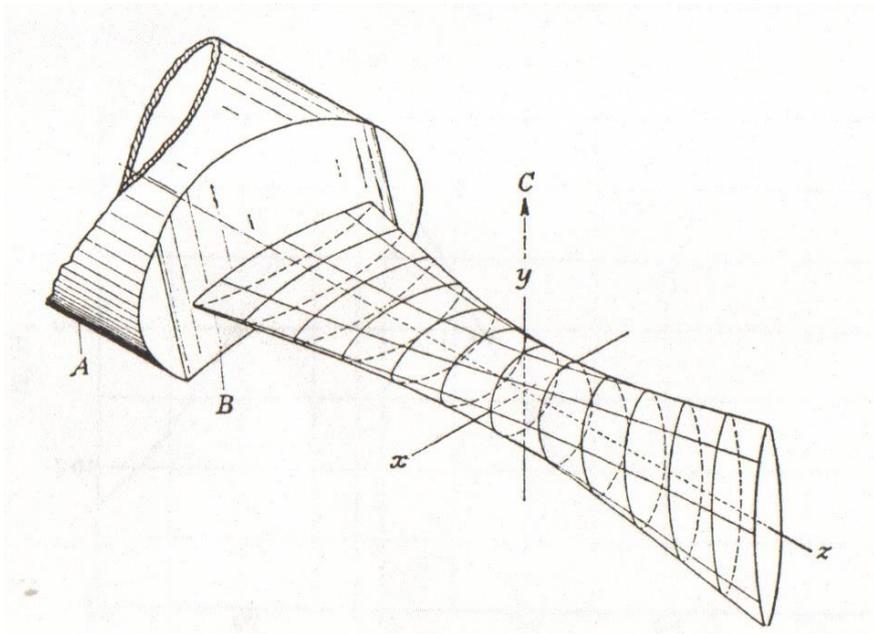


Abb. 7: Darstellung der Hydrodynamik des Harnstrahls gemäß den Aufzeichnungen von Sir Geoffrey Taylor ((Taylor et al. 1960)

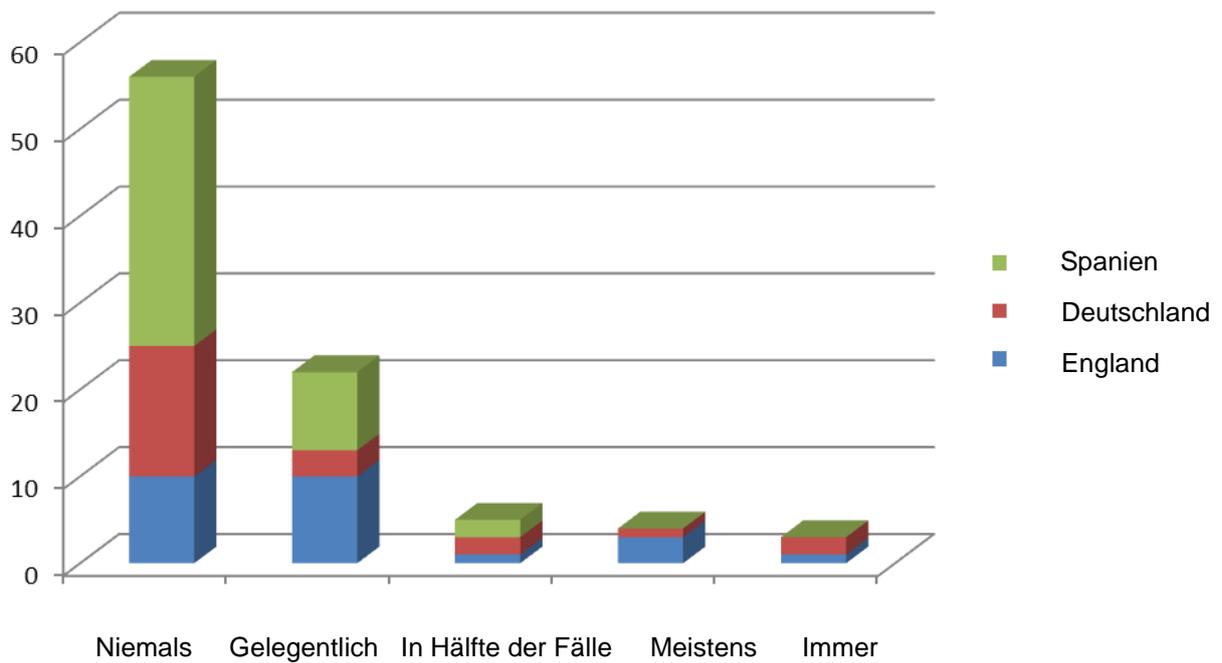


Abb. 8: Patienten-bezogene Resultate im Bezug auf die Harnstrahlqualität. Nach Ländern, in denen die Operation durchgeführt wurde, differenziert.

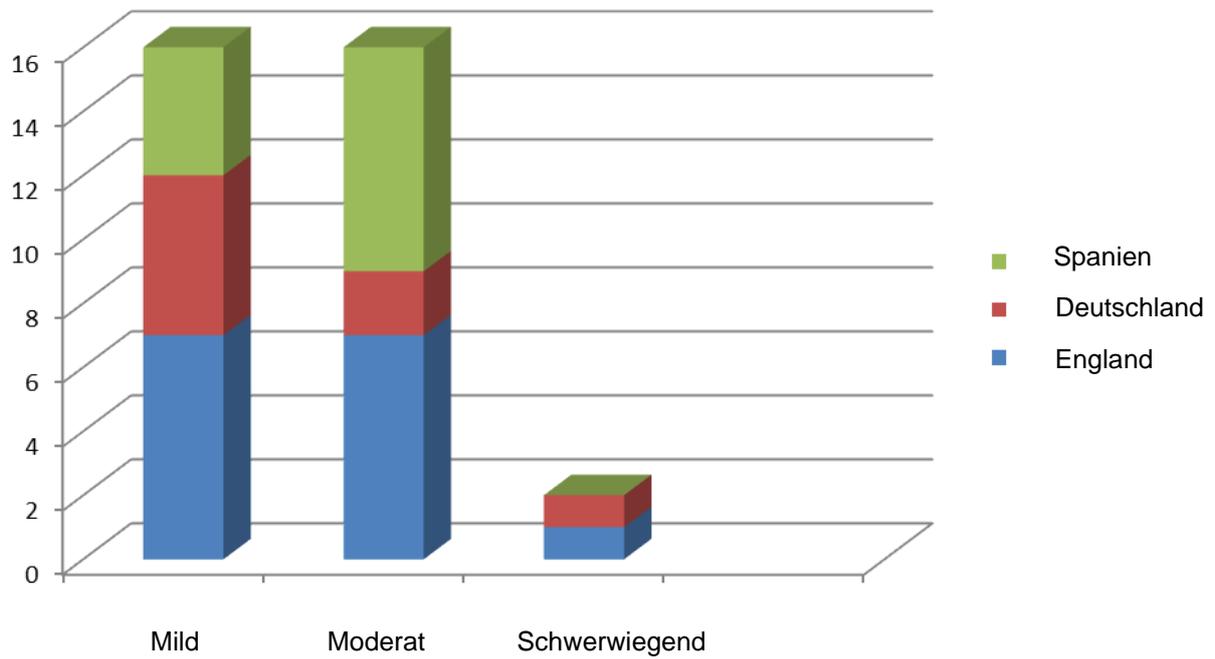


Abb. 9: Patienten-bezogene Resultate im Bezug auf den Schweregrad des versprenkelten Harnstrahls. Nach Ländern, in denen die Operation durchgeführt wurde, differenziert.

6 Diskussion

Distalen Harnröhrenstrikturen, ohne Beteiligung des *Meatus urethrae* und/oder der *Fossa navicularis*, liegen vielfältige Ursachen zu Grunde. Abgelaufene Infektionen und Voroperationen wie insbesondere die transurethrale Resektion der Prostata (Steffens *et al.* 2010) sind hier in erster Linie zu nennen. Isolierte Meatusstenosen hingegen, vor allem jene mit Beteiligung der *Fossa navicularis*, treten meist in Assoziation mit *Lichen sclerosus* aus (Webster *et al.* 2002). Eine weitere Ursache für die isolierte Meatusstenose stellt die Zirkumzision dar, sei es aus religiösen, kulturellen oder medizinischen Hintergründen, wie einer hochgradigen Phimose (Ceylan *et al.* 2007). Klinisch führt die Meatusstenose häufig zu einer Veränderung des Harnstrahls, meist im Sinne einer Abschwächung desselben, in gravierenden Fällen können auch symptomatische Harnwegsinfektionen, ein (passagerer) Harnverhalt oder in sehr seltenen Fällen ein Nierenversagen auftreten (Malone *et al.* 2004, Sandler *et al.* 2008, Michael *et al.* 2003). Die Erkrankung sollte daher keinesfalls bagatelisiert werden.

In der Literatur wurden zahlreiche operative Therapieoptionen zur Behandlung der isolierten Meatusstenose beschrieben (Venn *et al.* 1998, Depasquale *et al.* 2000, Fiala *et al.* 2003, Searles *et al.* 2004, Blandy *et al.* 1967, Meeks *et al.* 2012). Ein aussagekräftiger Vergleich fällt allerdings schwer, da in den veröffentlichten Studien oftmals nicht zwischen der isolierten Meatusstenose, Strikturen der *Fossa navicularis* sowie proximalen und distalen Harnröhrenstenosen differenziert wurde. Außerdem wurde häufig nicht zwischen den die Meatusstenose auslösenden Faktoren unterschieden (Meeks *et al.* 2012, Fiala *et al.* 2003, Parkash *et al.* 1984).

Für betroffene Patienten, die eine durch *Lichen sclerosus* verursachte distale Urethrastraktur mit Befall der *Fossa navicularis* aufweisen, haben mehrere publizierte Studien gezeigt, dass Mundschleimhaut-Onlays hinsichtlich der Rezidivrate ein besseres Resultat aufweisen, als Techniken, die lokale Hautverschiebelappen verwenden (Venn *et al.* 1998, Depasquale *et al.* 2000).

Bei isolierten Meatusstenosen sind aufwendigere Operationen, wie eine Mundschleimhaut-Urethroplastik, schwer zu rechtfertigen – auch, weil das postoperative Resultat nicht den gewünschten Erfolg erzielt - jedoch weisen zahlreiche weniger invasive Operationstechniken ein schlechtes Outcome für die Betroffenen u.a. bezüglich der Rezidivrate auf.

Reine Meatus-Dilatationen oder Bougierungen beispielweise führen in den meisten Fällen zu kurzfristigen Rezidiven und es besteht darüber hinaus häufig die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Selbst-Dilatation, welche von Betroffenen verständlicherweise nur ungern durchgeführt wird. Die Arbeitsgruppe um Searles *et al.* berichtet über Ergebnisse einer Studie, in welcher sich 18 Jungen mit einer reinen Meatusstenose einer Dilatation unterzogen. 5 Meatusstenosen waren hierbei mit *Lichen sclerosus* assoziiert, eine trat wiederrum nach

Zirkumzision auf und 12 Meatusstenosen entwickelten sich nach einer operativen Hypospadiekorrektur (Searles *et al.* 2004). Die Studie konnte eindrücklich zeigen, dass auch nach bis zu 6 Dilatationen in Vollnarkose und regelmäßigen Selbst-Dilatationen zu Hause Rezidive in 50% der Fälle auftraten. Eine andere Arbeitsgruppe um Catteral berichtet über Ergebnisse bei hochgradigen Meatusstenosen, welche mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Die regelmäßigen Meatusdilatationen wurden durch Injektionen von 1-2 ml Hydrokortison ergänzt. Dies erfolgte in Lokalanästhesie und wurde mindestens 6-8-mal im Abstand von 1-2 Wochen durchgeführt. Nach 6 Monaten zeigte sich nur bei 5 von 21 Patienten eine Verbesserung des Ausgangsbefundes im Sinne eines weiten Meatus (Catteral *et al.* 1962).

Die Möglichkeit der ventralen Meatotomie bei isolierter Meatusstenose birgt das große Risiko, postoperativ eine Hypospadiе zu erzeugen, vor allem bei initial mittel- oder hochgradigen Stenosen und/oder wenn der Meatus bereits präoperativ ventralseitig der Glans platziert ist. In der Literatur finden sich Angaben über Hypospadiе-Raten von 14 (Meeks *et al.* 2012) bis zu 20% in einer großen internationalen Multicenterstudie (Kulkarni *et al.* 2009).

Der Grund dafür, dass eine Meatotomie ventralseitig durchgeführt wird, liegt an der deutlich dickeren dorsalen Spongiosa, die bei einer Naht von Glansgewebe mit dem Urethraepithel sehr leicht zu kosmetisch nicht ansprechenden Deformierungen führt. Das kosmetische Resultat ist bei den betroffenen Männern außerordentlich wichtig, da sie meist noch jung sind und eine deformierte Glans bzw. eine ausgeprägte Hypospadiе ein sehr großes Schamempfinden verursacht. Außerdem kann bei einer ausgeprägten Hypospadiе die Samendeposition erschwert ein.

Betrachtet man nur die rein funktionellen Ergebnisse im Sinne der Beseitigung der Stenose und lässt den kosmetischen Aspekt unbeachtet, so liefert die ventrale Meatotomie gute Resultate (Jordan *et al.* 2007).

Weiterhin beschreibt die Arbeitsgruppe um Jordan die dennoch bestehende Notwendigkeit einer postoperativen Meatusdilatation von dreimal täglich über 7-10 Tage, um einer Rezidivstenose vorzubeugen (Jordan *et al.* 2007).

Ziel der in dieser Disseration beschriebenen Operationstechnik ist es, mit der Durchführung des umgekehrt v-förmigen Entlastungsschnittes einer kosmetisch nicht ansprechenden Verformung der Glans zu entgehen und gleichzeitig einen orthotop platzierten, kosmetisch ansprechenden und funktionellschlitzförmigen Meatus an der Spitze der Glans ohne Notwendigkeit einer postoperativen Meatusdilatation, welche vor allem für Kinder äußerst unangenehm ist (Depasquale *et al.* 2000), zu erzielen.

Frühere operative Versuche, eine isolierte Meatusstenose mittels lokalen Hautverschiebelappen zu beseitigen, wurden aufgegeben, da diese Technik ebenfalls mit der Ausbildung einer Hypospadiе und eines versprengten Harnstrahles vergesellschaftet war (Blandy *et al.* 1967).

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass alle Meatoplastiken, welche mit Lappen aus Genitalhaut durchgeführt wurden, früher oder später durch Lichen sclerosus befallen wurden und ein Rezidiv somit äußerst wahrscheinlich wird (Searles *et al.* 2004).

Ein weiteres Therapieverfahren stellt die Carbon-Dioxid-Laser-Vaporisation dar. Eine Arbeitsgruppe um Hrebinko verwendete diese Technik mit anschließendem Verbleib eines transurethralen Katheters für die Dauer von 5 Tagen postoperativ. Auf diese Weise wurden im Rahmen der Studie 4 Patienten behandelt, das Follow-up betrug 1-4,5 Monate und war damit äußerst kurz, um Rezidive zu detektieren (Hrebinko *et al.* 1966). In dieser kurzen Zeitspanne waren die Patienten mit dem postoperativen Ergebnis zufrieden. Ein längeres Follow-up von 30 Monaten weist die Arbeit von Windahl *et al.* auf, welche über zufriedenstellende Ergebnisse bezüglich der Behandlung der Meatusstenose, verursacht durch *Lichen sclerosus*, unter Verwendung des Carbon-Dioxid-Lasers berichtet. Demnach waren 76% aller Patienten postoperativ asymptomatisch und 16% hatten aushaltbare Beschwerden im Rahmen von Hautläsionen an der Glans und damit verbundene Miktionsbeschwerden während der ersten 4-6 postoperativen Wochen kam (Windahl *et al.* 1993 und 2006).

Eine aktuellere Arbeit von der Arbeitsgruppe um Cubillos beschreibt eine neuartige Technik zur Behandlung von Meatusstenosen, welche eine Erfolgsrate von 88% bei Kindern mit Zustand nach Zirkumzision, vor allem aufgrund kultureller Gründe, seltener aufgrund eines Befalls mit *Lichen sclerosus*, aufweist. Bei 10% konnten die präoperativen Beschwerden, in erster Linie der äußerst schwache Harnstrahl aufgrund der Meatusenge, nur mäßig gebessert werden und in 2% der Fälle zeigte sich überhaupt keine Veränderung. Ergänzend zur ventralen Meatotomie wurden zudem die lateral des externen *Meatus urethrae* entstehenden, kosmetisch nicht ansprechenden Gewebsüberschüsse, nach Quetschung mittels einer Moskitoklemme zur Erzielung einer Blutstillung, reseziert. Zusätzlich belastend für die operierten Kinder war die Tatsache, dass die Eltern aufgefordert wurden, den Meatus postoperativ über mehrere Wochen hinweg zu spreizen. Zudem ist die postoperative Verlaufskontrolle/Nachbeobachtungszeit mit 6-8 Wochen äußerst kurz gewesen (Cubillos *et al.* 2012).

Zusammengefasst sollte die chirurgische Behandlung sowohl die funktionellen wie auch kosmetischen Aspekte berücksichtigen, gerade vor dem Hintergrund, dass es sich meist um junge betroffene Patienten handelt. Das ideale operative Verfahren zur Therapie einer isolierten Meatusstenose sollte zuverlässig und dauerhaft eine Rezidivstriktur vermeiden, einen schlitzförmigen konfigurierten, orthotop in der Mitte der Glansbäckchen platzierten Meatus mit gutem kosmetischen Ergebnis erzielen und eine zufriedenstellende Miktion ohne versprengten Harnstrahl ermöglichen. Zudem sollte das Operationsverfahren einfach in der Handhabung und reproduzierbar sein, und zwar unabhängig vom Operateur. Patienten bevorzugen darüber hinaus aus oben angeführten Gründen eine Methode, die ohne

Notwendigkeit eines länger einliegenden transurethralen Katheters oder eines fortgesetzten postoperativen Selbst-Dilatierens, was zu Schmerzen und weiteren Beschwerden führt, erfolgreich ist. Im Folgenden sollen die wichtigsten Aspekte - Rezidivrate, kosmetisches Erscheinungsbild, Harnstrahlqualität, Reproduzierbarkeit – nochmals detailliert erläutert und diskutiert werden.

Rezidivrate:

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation dargestellten Ergebnisse zeigen eine erfreulich geringe Rezidivrate, die bislang mit keiner der verfügbaren Operationstechniken über ein derart langes Follow-up erzielt werden konnte (Cubillos *et al.* 2012: 6-8 Wochen Follow-up, Hrebinko *et al.* 1966: 1-4,5 Monate Follow-up, Windahl *et al.* 2006 30 Monate Follow-up). 95% der mittels plastischer Meatotomie nach Malone in unserem Kollektiv behandelten Patienten sind bei einem mittleren Follow-up von 4,2 Jahren (Range 6 Wochen - 21 Jahre) rezidivfrei.

Insgesamt konnte bei 6 Patienten ein Rezidiv beobachtet werden, bei 5 Patienten war eine erneute Operation notwendig (4,3%). Beim sechsten Patienten zeigte sich zwar klinisch ein Rezidiv, da er jedoch vollkommen asymptomatisch war, keinen Leidensdruck hatte und das Rezidiv als nicht ausgeprägt eingestuft wurde, war eine erneute Operation nicht zu rechtfertigen und er verblieb in der Verlaufskontrolle.

Von den oben genannten 5 Patienten mit Folgeoperation unterzogen sich zwei Patienten etwa ein Jahr nach der primären Operation einer Meatusdilatation.

Ein Patient musste im 8. postoperativen Jahr mit einem Wangenschleimhaut-Onlay bei submeataler Striktur erneut operativ versorgt werden.

Ein anderer Patient erlitt ein Rezidiv des Lichen sclerosus mit Befall der distalen Harnröhre, er wurde ebenfalls mittels Wangenschleimhaut-Onlay versorgt.

Beim letzten Patienten kam es innerhalb von kurzer Zeit zu zwei Rezidiven, weshalb er sich zweimal einer Meatotomie nach Malone unterzog. Anschließend blieb er rezidivfrei.

Dieses Resultat zeigt, dass in dieser Patientengruppe – Patienten mit isolierter durch Lichen sclerosus bedingter Meatusstenose - aufwendigere operative Verfahren wie beispielsweise die Verwendung von Mundschleimhaut-Onlays nicht notwendig sind und keinen zusätzlichen Benefit, sondern ggfs. komplikative Verläufe, erzielen. Zudem konnten mit der hier vorgestellten Methode signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zur reinen ventralen Meatotomie (20,5% Rezidive nach Meeks *et al.* 2011, oder der Meatusdilatation (50% Rezidive nach Searles *et al.* 2004, 76% Rezidive nach Catteral *et al.* 1962) erzielt werden. Die plastische Meatotomie nach Malone hat zudem den entscheidenden Vorteil, dass keine postoperative Katheterisierung oder fortgesetzte Dilatationen notwendig sind.

Kosmetisches Erscheinungsbild:

Die Basis der Patientenwahrnehmung eines guten kosmetischen Ergebnisses ist die Wiederherstellung der Normalität. Das erfordert die Bildung eines schlitzförmigen *Meatus urethrae externus* mittig der Glansbäckchen. 93% aller Patienten, die sich im genannten Beobachtungszeitraum einer plastischen Meatotomie nach Malone unterzogen haben, bewerteten das kosmetische Ergebnis postoperativ als gut oder sehr gut. Aufgrund der Tatsache, dass die Schnittführung dorsal des *Meatus urethrae externus* im Bereich der Glans durchgeführt wird, kommt es zu einer Narbenbildung im für den Patienten selbst sichtbaren Teil des Penis. Allerdings konnten wir feststellen, dass das Glans-Gewebe eine sehr gute Heilungstendenz hat, sodass die Narbenbildung wenige Wochen postoperativ bis hin zur Unkenntlichkeit nicht mehr sichtbar erscheint.

Ein Mitte 80-Jähriger Patient gab an, dass er sehr unzufrieden mit dem postoperativen kosmetischen Ergebnis der Operation war. Bei genauerer Betrachtung und Befragung desjenigen, stellte sich heraus, dass dieser Patient zum Zeitpunkt der plastischen Meatotomie nach Malone eine einzeitige, simultane Zirkumzision ablehnte und es im weiteren postoperativen Verlauf zu einem Fortschreiten des *Lichen sclerosus* mit konsekutivem Befall der Vorhaut kam, was den Betroffenen deutlich störte. Das Aussehen des neu konfigurierten und platzierten *Meatus urethrae externus* hat den Patienten nicht negativ beeinflusst.

Im Besonderen bleibt festzuhalten, dass gerade bei Patienten, die präoperativ einen ventral gelegenen *Meatus urethrae* aufwiesen, die plastische Meatotomie nach Mallone erwirkt, dass diese Betroffenen ohne Ausbildung einer Hypospadie erfolgreich behandelt werden können. Nach Durchführung von rein ventralen Meatotomien zeigt sich in der Literatur ein überproportional deutlich erhöhtes Hypospadie-Risiko, durchschnittlich jeder 5. operierte Patient wies demnach postoperativ eine Hypospadie auf (20% nach Parkash *et al.* 1984, 20,5 % nach Meeks *et al.* 2011).

Harnstrahlqualität:

Das Erreichen eines adäquaten Harnstrahls ist von der Form der Harnröhre und des *Meatus urethrae externus* abhängig. Die Strömungs-Hydrodynamik wurde in einer Arbeit von Geoffrey Taylor beschrieben. Entscheidend ist demnach der Übergang von einem zylindrischen Schlauch, der penilen Harnröhre, zu einem schlitzförmigen *Meatus urethrae externus* (Taylor *et al.* 1960).

Jede Operation mit dem Ziel, einen intakten und adäquaten Harnstrahl zu erwirken, muss einen schlitzförmigen Meatus an der Mündungsstelle konstruieren. Obwohl nicht alle Patienten nach der plastischen Meatotomie nach Malone über einen perfekten Harnstrahl berichteten, gab die überwiegende Mehrheit an, gar keinen oder nur gelegentlich einen versprenkelten Harnstrahl zu haben.

Ein dauerhaft versprenkelter Harnstrahl blieb die absolute Ausnahme.

Der bereits im Unterpunkt kosmetisches Erscheinungsbild beschriebene Mitte 80-jährige Patient, der wegen eines Rezidivs des *Lichen sclerosus* in dem primär nicht resezierten Präputium unzufrieden war, gab am ehesten aus dem gleichen Grund an, auch einen versprengten Harnstrahl aufzuweisen.

Eine Garantie dafür, dass die Operationsmethode bei allen betroffenen Patienten zu einem perfekten Harnstrahl führt, kann aufgrund der zum Teil massiven Veränderungen des Gewebes durch den Lichen sclerosus selbstverständlich nicht gegeben werden.

Mit der hier vorgestellten Operationstechnik, insbesondere durch die Kombination aus einer ventralen und dorsalen Schnittführung, hat der Operateur eine optimale Kontrolle hinsichtlich der Weite und Positionierung des Neo-Meatus.

Reproduzierbarkeit:

Obwohl es leichte Differenzen in den teilnehmenden Zentren hinsichtlich der Antworten auf den Fragenbogen gab, berichteten alle drei in Europe mitwirkenden gZentren über absolut ähnliche post-operative Ergebnisse im Bezug auf die Rezidivrate, das kosmetische Erscheinungsbild und die Harnstrahlqualität.

Limitationen der plastischen Meatotomie nach Malone:

Die plastische Meatotomie nach Malone wurde zur operativen Therapie der isolierten Meatusstenose entwickelt. Patienten, die ein *Lichen sclerosus* bedingtes Fortschreiten der Meatusstenose in die *Fossa navicularis* aufwiesen, sind nicht für diese operative Behandlungsmethode geeignet und werden stattdessen mit einer Mundschleimhaut-Urethroplastik behandelt. Ebenfalls, wenn auch deutlich seltener, wurden Patienten mit einem Verdacht auf das Vorliegen eines *Carzinoma in situ* oder eines Plattenepithelkarzinomes als ungeeignet für diese Operationsmethode eingestuft. In diesen Fällen wurde eine partielle oder vollständige Glansresektion mit eventueller Glansrekonstruktion durchgeführt.

Obwohl eine simultane, radikale Zirkumzision für die plastische Meatotomie nach Malone Operation nicht obligatorisch ist, vor allem wenn der Befall von Lichen sclerosus rein perimeatal zu sein scheint und es keine klinischen Hinweise auf einen Befall der Vorhaut gibt, raten die Autoren trotzdem zur vollständigen Beschneidung und verweisen auf den unterstützenden Effekt der Beschneidung (Depasquale *et al.* 2000) und der Wahrscheinlichkeit des Befalls der Vorhaut zu einem späteren Zeitpunkt, falls diese erhalten bleibt.

Schlussfolgerung:

Die durch die hier vorliegende Dissertation erlangten Resultate bestätigen, dass die plastische Meatotomie nach Malone eine einfach zu beherrschende Technik ist, um isolierte Meatusstenosen auch im Langzeitverlauf zuverlässig und erfolgreich behandeln zu können. Man erzielt sehr gute ästhetische Ergebnisse, gepaart mit einer sehr geringen Quote an versprengten bzw. spritzenden Harnstrahlen. Die Technik kann einfach erlernt und unter Lokalanästhesie durchgeführt werden.

Aufgrund dieser Tatsache erscheint es nicht gerechtfertigt, aufwendigere Urethroplastiken mit der Verwendung von Mundschleimschleimhaut bei Strikturen durchzuführen, welche keinen Befall der *Fossa navicularis* inkludieren. Zudem erscheint es sinnvoll zu sein, die plastische Meatotomie nach Malone primär einzusetzen und nicht erst nach frustranen Therapieversuchen mittels Meatusdilatationen oder ventralen Meatotomien.

7 Literaturverzeichnis

1. Aberer E, Stanek G (1987) Histological evidence for spirochetal origin of morphea and lichen sclerosus et atrophicans, *Am J Dermatopathol.* 9: 374-379
2. Aberer E, Kollegger H, Kristoferitsch W, Stanek G (1988) Neuroborreliosis in morphea and lichen sclerosus et atrophicans, *J Am Acad Dermatol* 19: 820-825
3. Ackermann B (1997) *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases.* Williams & Wilkins Verlag Baltimore
4. Aide S, Lattario FR, Almeida G et al (2010) Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus, *J Low Genit Tract Dis* 14: 319-322
5. Azudia RM, Luzzi GA, Byren I et al (1999) Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease, *Br J Dermatol* 140: 79-83
6. Balasubramanian P, Lewis FM (2007) Long-term follow up of patients with lichen sclerosus: does it really happen? *J Obstet Gynaecol* 27: 282
7. Baldo M, Bailey A, Bhogal B et al (2010) T cells reactive with the NC 16 A domain of BP 180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus, *J Eur Acad Dermatol Venerol* 24: 186-190
8. Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Cavalcanti A (2003) Bulbar urethroplasty using the dorsal approach: current techniques. *Int Braz J Urol* 29: 155-161
9. Barbagli C, Palminteri E, Balo S (2004) Lichen sclerosus of the male genitalia and urethral sticture diseases, *Urol. Int.* 73:1-5
10. Barbagli G, Sansalone S, Djinovic R, Romano G, Lazzeri M (2012) Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. *Int Braz J Urol* 38: 307-316
11. Becker K (2011) Lichen sclerosus in boys, *Dtsch Arztebl Int*, 108: 53-58

12. Bhatt JR, Malone PR (2010) Long term results of new technique of meatoplasty for meatal stenosis. *BJU International* 106: 40
13. Birenbaum DL, Young RC (2007) High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus, *J Reprod Med* 52: 28-30
14. Bjekic M, Sipetic S, Marinkovic J (2011) Risk factors for genital lichen sclerosus in men, *Br J Dermatol* 165: 325-329
15. Blandy JP, Tresidder GC (1967) Meatoplasty. *Br J Urol* 39:633
16. Boulinguez S, Bernard P, Lacour JP et al (1997) Bullous lichen sclerosus with chronic hepatitis C virus infection, *Br J Dermatol* 137: 474-475
17. Bracco GL, Carli P, Maestrini G, De Marco A, Taddei GL, Cattaneo A (1993) Clinical and histologic effects to topical treatments of vulval lichen sclerosus. *J. Reprod. Med* 38: 37-40
18. Bunker CB (2007) Male genital lichen sclerosus an tacrolimus, *Br J Dermatol* 157: 1079-1080
19. Campus GV, Ena P, Scuderi N (1984) Surgical treatment of balanitis xerotica obliterans, *Plast. Reconstr. Surg.* 73: 652-657
20. Catteral RD, Oates JK (1962) Treatment of balanitis xerotica obliterans with hydrocortisone injections. *Br J Vener Dis* 38:75
21. Ceylan K, Burhan K, Yilmaz Y et al. (2007) Severe complications of circumcision: an analysis of 48 cases. *J Paediatr Urol*, 178(6): 2268
22. Chalmers RJG, Burton PA, Bennet RF (1984) Lichen sclerosus et atrophicus, *Arch Dermatol* 120: 1025-1027
23. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (1999) *Textbook of Dermatology on CD-Rom*. Blackwell Science Ltd Verlag Oxford

24. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F (2011) Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD008240
25. Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR (1999) Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol.* 41: 43-46
26. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F (2004) Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Aich Dermatol* 140: 702-706
27. Cooper SM, Ali I, Baldo M et al. (2008) The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study, *Arch Dermatol.* 144: 1432-1435
28. Cox NH, Mitchell JNS, Morley WN (1986) Lichen sclerosus et atrophicus in non-identical female twins, *Br. J. Dermatol* 115: 743-746
29. Cubillos J, George A, Gitlin J et al. (2012) Tailored sutureless meatoplasty: a new technique for correcting meatal stenosis. *J Pediatr Urol* 8(1): 92
30. Dahlmann-Ghozlan K, Hedblad MA, von Krogh G (1999) Penile lichen sclerosus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J. Am, Acad: Dermatol* 40: 451-457
31. Dalziel KL, Wojnarowska F (1993) Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *J. Reprod. Med.* 38: 25-27
32. Dalziel KL (1995) Effect of Lichen sclerosus et atrophicus on sexual function and parturition *J. Reprop. Med.* 40: 351-354
33. Das SK, Kumar A, Sharma GK et al (2009) Lingual Mucosal Graft Urethroplasty For Anterior Urethral Strictures, *Urology* 47:273-274
34. Datta C, Dutta SK, Chaudhuri A (1993) Histopathological and immunological studies in a cohort of balanitis xerotica obliterans, *J. Indian Med. Assoc.* 91: 146-148

35. Depasquale I, Park AJ, Bracka A (2000) The treatment of balanitis xerotica obliterans, BJU int 86: 459-65
36. Di Sliverio A, Serri F (1975) Generalized bullous and hemorrhagic lichen sclerosus et atrophicus, Br J Dermatol 93: 215-217
37. Dubey D, Sehgal A, Srivastava A, Mandhani A, Kappor R, Kumar A (2005) Buccal mucosal urethroplasty for balanitis xerotica obliterans related urethral strictures: the outcome of 1 and 2-stage techniques. J Urol 173: 463-466
38. Dunsumir WD, Gordon EM (1999) The history of circumcision. BJU Int 83: Suppl. 1,1-12
39. Edmonds E, Marvin S, Francis N et al (2009) *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men, Br J Dermatol 160: 459-460
40. Edmonds EV, Oyama N, Chan I et al (2011) Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosus, Br J Dermatol 165: 219-219
41. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D et al (2012) Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients, J Eur Acad Dermatol Venerol 26: 730-737
42. Edwards QT, Saunders-Goldon S (2003) Lichen sclerosus of the vulva in women: assessment, diagnosis and management for the nurse practitioner. J. Am. Acad. Nurse Pract. 15: 115-119
43. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H et al (2008) Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosus, Arch Dermatol 144: 591-598
44. Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F (2000) Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic lichen sclerosus: clinical and HLA characteristics. Br J Dermatol 143: 598-603
45. Fiala R, Vrtal R, Zenisek J et al. (2003) Ventral prepuce flap meatoplasty in the treatment of distal urethral male strictures. European Urology 43(6): 686

46. Fistarol SK, Itin PH (2013) Diagnosis and treatment of lichen sclerosus-an update. *Am J Clinical Dermatol* 14:27-47
47. Franzen D, Franzen E, Jänner M, Nasemann T, Mensing H (1988) Zur Epidemiologie des Lichen sclerosus et atrophicus. *Dt. Dermatologe* 36: 1056-1062
48. Freemann C, Laymon CW (1941) Balanitis xerotica obliterans, *Arch. Dermatol. Syphilol* 44: 547-561
49. Friedrich EG (1976) New nomenclature for vulvar disease. *Obstet. Gynecol* 47: 122-124
50. Friedrich EG jr, Kalra PS (1984) Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus and the effect of topical testosterone, *N Engl J Med* 310: 488-491
51. Friedrich EG, MacLaren NK (1984) Genetics aspects of vulvar lichen sclerosus, *Am J. Obstet. Gynecol.* 150: 161-166
52. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K (1997) detection of *Borrelia burgdorferi* DANN (B. Garinii or B. Afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients, *Arch. Dermatol* 133: 41-44
53. Gairdner D (1949) The fate oft he foreskin. *Br J Med* 2: 1433-1437
54. Gambichler T, Höxtermann S, Skrygan M et al (2011) Occurence of circulating anti-bullos pemphigoid antibodies in patients with lichen sclerosus, *J Eur Acad Dermatol Venerol* 25: 369-370
55. Garaffa G, Shabbir M, Christopher N, Minhas S, Ralph DJ (2011) The surgical management of lichen sclerosus of the glans penis: our experience and review oft he literature. *J Sex Med* 8: 1246-1253
56. Garcia-Bravo B, Sanchez-Pedreno P, Rodriquez-Pichardo A, Camacho F (1988) Lichen sclerosus et atrophicus, A study of 76 cases and their relationship ti diabetes, *J. Am. Acad. Dermatol* 19: 482-485

57. Gargollo PC, Kzakewich HP, Bauer SP et al (2005) Balanitis xerotica obliterans in boys, J Urol 174: 1409-1412
58. Goldstein AT, Merinoff SC, Christopher K et al (2005) Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice, J. Reprod Med. 50: 477-80
59. Gollaher DL (1994) From ritual to science: the medical transformation of circumcision in america. Journal of Social History 28: 5-36
60. Grappe J (2006) Chirurgische Therapie des Lichen sclerosus et atrophicus, <https://doi.org/10.1007/s00107010034>, letzter Zugriff am 08.12.2019
61. Hallapeau H (1887) Lecons cliniques sur les maladies cutanees et syphilitiques. Union med. can 43: 472
62. Harrington CI, Dunsmore IR (1981) An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus et atrophicus, Br J Dermatol 104:563
63. Hart WR, Norris HJ, Helwig EB (1975) Relation oh lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to development of carcinoma. Obstet. Gynecol 45: 369-377
64. Hauser W (1958) Kraurosis vulvae et penis, Dermatologie und Venologie, Gottron HA, Schönfeld W (Hrsg). Thieme Verlag Band 2
65. Helm KF, Gibson LE, Muller SA (1991) Lichen sclerosus et atrophicus in children and young adults, Pediatric Dermatology 8: 97-101
66. Higgins CA, Cruickshank ME (2012) A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus, J Obstet gynaecol 32: 271-275
67. Hodgins MB, Spike RC, MacKie RM, Maclean AB (1991) Immunohistochemistry of steroid receptors in vagina and vulval skin: evidence for loss of androgen and oestrogen receptors in the lesional epidermis of vulval lichen sclerosus. Br J Dermatol 125: 486

68. Holt PJ, Darke C (1983) HLA antigens and BF allotypes in lichen sclerosus et atrophicus, *Tissue antigens* 22: 89-91
69. Howard A, Dean D, Cooper S et al (2004) Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva, *Australas J Dermatol* 45: 12-5
70. Hrebinko RL (1966) Circumferential laser vaporization for severe meatal stenosis secondary to balanitis xerotica obliterans. *J Urol* 156: 1735
71. Jordan GH, Schlossberg SM (2007) *Surgery of the penis and urethra*, Campbell-Walsh Urology 9 Edition, ED Wein AJ, Saunders Elsevier
72. Kaleß LE (1983) *Die Circumcision-Historie, Indikation, Technik, Komplikationen. Inauguraldissertation RWTH Aachen*
73. Kaur S, Thami JP, Kanwar AJ, Mohann H (2002) Linear oro-facial lichen sclerosus. *Clin. & Exp. Dermatol.* 27: Issue 6, 467
74. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (2003) *Histopathologie der Haut*, Springer Verlag Berlin
75. Kirtschig G, Kuik DJ (2014) A Dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosus, *J Women`s Health Care* 3: 209-211
76. Kirtschig G, Becker K, Günthert A et al (2015) Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 10: 1-43
77. Kirtschig G (2016) Lichen sclerosus-presentation, diagnosis and management. *Dtsch. Arztebl Int.* 113: 337-43
78. Kiss A, Csontai A, Pirot L et al (2001) The response of clinical balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol* 165: 219-220
79. Kiss A, Kiraly L, Kutasy B, Merksz M (2005) High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis, prospective 10-year-study, *Ped. Dermatol* 22: 305-308

80. Kizer WS, Prarie T, Morey AF (2003) Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system, *South Med J.* 96:9-11
81. Kranz, J., Brinkmann, O. A., Brinkmann, B., Steffens, J., & Malone, P. (2017). PATIO-
Repair zum Harnröhrenfistelverschluss. *Der Urologe*, 56(10), 1282–1288.
82. Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M (2009), Lichen sclerosis of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients, *Eur Urol* 55: 945-54
83. Ledwig PA, Weigand DA (1989) Late circumcision and Lichen sclerosis et atrophicus of the penis, *J. Am. Acad. Dermatol.* 20: 211-214
84. Lee A, Bradfort J, Fischer G (2015) Long-term management of adult vulval lichen sclerosis. *JAMA Dermatology* 151 (10), 1061.doi: 10. 1001/7jamadermatol. 2015.0643
85. Levine LA, Strom KH, Lux MM (2007) Buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture location and lichen sclerosis on surgical outcome, *J Urol* 178: 2011-2015
86. Lewinsohn R (1958) *Belief in beauty. A history of Sexual Customs.* 1st edn. Chapt 3. London: Longmans, Green 31-32
87. Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F et al (1997) A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosis in males, *Australas J Dermatol.* 38: 132-136
88. Loenig-Braucke V (1991) Lichen sclerosis et atrophicus in children, *Am J. Dis. Child* 145: 1058-1061
89. Lorenz B, Kaufman RH, Kutzner SK (1998) Lichen sclerosis. Therapy with clobetasol propionate. *J Reprod Med* 43:790-794
90. Malone P (2004) A new technique for the meatal stenosis in patients with lichen sclerosis. *J Urol* 172: 949-952

91. Mann P, Cowan MA (1973) Ultrastructural changes in four cases of lichen sclerosus et atrophicus, Br J Dermatol 89: 223-231
92. Marchionini A (1958) Ethnologie und Dermatologie. Die Bedeutung der Beschneidung für die Dermatologie. Hausarzt 4: 408-413
93. Marren P, Yell J, Charnock FM (1995) The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system, Br. J. Dermatol 132: 197-203
94. Marren P, Millard PR, Wojnarowska F (1997) Vulval lichen sclerosus: lack of correlation between duration of clinical symptoms and histological appearances. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol 8: 212-216
95. Martinez-Pineiro L (2009) Editorial comment on: Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. Eur Urol 55: 954
96. McPherson T, Cooper S (2010) Vulval lichen sclerosus and lichen planus, Dermatol Ther. 23: 523-32
97. Medonca EF, Ribeiro-Rotta RF, Silva MA, Batista AC (2004) Lichen sclerosus et atrophicus of the oral mucosa, J. Oral. Pathol. Med. 33: 637-640
98. Meeks JJ, Barbagli G, Mehdiratta N, Granieri MA, Gonzalez CM (2011) Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures, BJU Int 109: 616-619
99. Meeks JJ, Barbagli G, Mehdiratta N et al (2012) Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures. BJU Int 109(4):616
100. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE (1995) Lichen sclerosus J. AM. Acad. Dermatol. 32: 393-412
101. Meuli M, Briner J, Hanimann B, Sacher P (1994) Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year followup after complete circumcision, J Urol 152: 987-989

102. Meyrick-Thomas RH, Ridley CM, Black MM (1984) The association between lichen sclerosus atrophicus and autoimmune disease in males- an addendum, Br J Dermatol 111: 371
103. Meyrick-Thomas RH, Ridley CM, McGibson DH, Black MM (1988) Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity-a study of 350 women, Br. J Dermatol 118: 41-46
104. Michael IO, Gabriel OE (2003) Pattern of renal diseases in children in Midwestern zone of Nigeia. Saudi J Kidney Dis Transpl 14(4): 539
105. Morey AF(2011) Glans Resurfacing for the Treatment of Carcinoma in Situ of the Penis: Surgical Techniques and Outcomes. J Urol 186: 1954-1955
106. Murphy R (2010) Lichen sclerosus, Dermatol Clin 28: 707-715
107. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH (2002) Guidelines fort he management of lichen sclerosus. Br J Dermatol 147: 640-649
108. Nelson DM, Peterson AC (2011) Lichen sclerosus: epidemiological distribution in an equal access health system, J. Urol 185: 522-5
109. Niamh L, Naveen S, Hazel B (2009) Diagnosis of vulval inflammatory dermatoses: a pathological study with clinical correlaion. Int J Gynecol Pathol 28: 554-558
110. Oyama N, Chan I, Neill SM et al (2003) Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus, Lancet 362: 118-123
111. Parkash S, Gajendran V (1984) Meatoplasty for gross urethral stenosis: a technique of repair and a review of 32 cases. Br J Plast Surg 37: 117-120
112. Persad R, Sharma S, Mc Tavish J et al (2008) Clinical presentation and pathophysiology of meatal stenosis following circumcision. BJU Int 75:91
113. Petrozzi JW, Wood MG, Tisa V (1979) Palmar-plantar lichen sclerosus et atrophicus, Arch Dermatol 115: 884

114. Powell J, Wojnarowska F (1999) Lichen sclerosus *Lancet* 353: 1777-1783
115. Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K (2000) Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br. J. Dermatol.* 142: 481-484
116. Powell J, Wojnarowska F (2001) Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem, *J Am Acad Dermatol* 44: 803-6
117. Powell J, Wojnarowska F (2002) Childhood vulvar lichen sclerosus: The course after puberty. *J Reprod. Med.* 47: 706-709
118. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC (2007), Lichen sclerosus: review of literature and current recommendations for management, *J Urol* 178: 2268-76
119. Ridley CM (1987) Lichen sclerosus et atrophicus. *Arch. Dermatol.* 123: 457-460
120. Rogers SL (1956) Sex Organ Mutilation. *Primitive Surgery-Skills before science*, Chapt. 3 Springfield, Illinois: Charles C. Thomas 56-60
121. Sandler G, Patrick E, Cass D (2008) Long standing balanitis xerotica obliterans resulting in renal impairment in a child. *Pediatr Surg Int* 24(8): 961
122. Searles JM, Mackinnon AE (2004) Homedilatation of the urethral meatus in boys. *BJU Int* 93: 596
123. Sherman V, Mc Pherson T, Baldo M et al (2010) The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study, *J Eur Acad Dermatol Venerol* 24: 1031-1034
124. Shim TN, Bunker CB (2012), Male genital lichen sclerosus and hepatitis C, *Br J Dermatol* 167 (6): 1398-1399
125. Sijstermans K, Hack WW, Bos SD et al (2005) Urethral meatal stenosis in boys easily overlooked. *Ned Tijdschr Geneesk* 149: 2765
126. Singh SK, Agrawal SK, Mavuduru RS (2011) Management of the stricture of fossa navicularis and pendulous urethral strictures. *Indian J Urol* 27: 371

127. Smith YR, Haefner HK (2004) Vulvar lichen sclerosus, pathophysiology and treatment, *Am. J. Clin. Dermatol* 5: 105-125
128. Stanek G, Strle F (2009) Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management, *Curr Opin Infekt Dis* 22:450-454
129. Steffens JA, Anheuser P, Reisch B, Treiyer AE (2010) Lichen sclerosus mit Meatusstenose, Prospektiver 4-Jahres-Bericht über die plastische Meatotomie nach Malone, *Der Urologe* 2010, 49:401-406
130. Steigleder GK, Raab WP (1961) Lichen sclerosus et atrophicus, *Arch Dermatol* 84: 219-226
131. Stenram A, Malfors G, Okmian L (1986) Circumcision for phimosis: A follow up study. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 20: 89-92
132. Steppert A, Wruhs O, Zandanell E (1970) Lichen sclerosus et atrophicus penis, *MMW* 29: 1345-1353
133. Stewart L, McCammon K, Metro M, Virasoro R (2013) Chapter 5: Anterior Urethra-Lichen Sclerosus, *Urology* 2013 Nov 20
134. Tasker GL, Wojnarowska F (2003) Lichen sclerosus. *Clin. Exp. Dermatol.* 28: 128-133
135. Taylor G (1960) Formation of thin flat sheets of water. *Proc R Soc London A* 259 no 1296:1
136. Todd P, Halpern S, Kirby J (1994) Lichen sclerosus and the Koebner phenomenon, *Clin. Exp. Dermatol.* 19: 262-263
137. Treiyer A, Anheuser P, Reisch B, Steffens J (2011) Treatment of urethral meatus stenosis due balanitis xerotica obliterans. Long term results using the meatoplasty of Malone. *Actas Eurol Esp* 35: 494-498
138. Trivedi S, Kumar A, Gojal NK, Singh PB (2007) Urethral Reconstruction in Balanitis Xerotica Obliterans, *Urol Int* 81: 285-289

139. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Grimley Evans J, Young J, Bird T, Smith PA (1977) The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey, *Clin. Endocr.* 7: 481-493
140. Venn SN, Mundy AR (1998) Urethroplasty for balanitis xerotica obliterans. *Br J Urol* 81: 735
141. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M (2013) Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulval lichen sclerosus: preliminary results of randomized study. *Br J Dermatol* 168: 1316-1324
142. Wallace HJ, (1971) Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St. Johns Hosp Dermatol Soc.* 57: 9-30
143. Webster GD, Venn SN (2002) Strictures of the male urethra in Adult and Paediatric Urology 4th edition
144. Weedon D (2002) *Skin Pathology.* Churchill Livingstone Verlag London
145. Wessels H, McAninch JW (1996) Use of free grafts in urethral stricture reconstruction, *J Urol* 155: 1912-1915
146. Windahl T, Hellsten S (1993) Carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus et atrophicus. *J Urol* 150: 868
147. Windahl T (2006) Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run? *Scand J Urol Nephrol* 40:208
148. Woodruff JD, Baens JS (1963) Interpretation of atrophic and hydrothropic alterations in the vulvar epithelium. *Am. J. Obstet.* 86: 713-723
149. Yashar S, Han KF, Haley JC (2004) Lichen sclerosus-lichen planus overlap in a patient with hepatitis C virus infection, *Br J Dermatol* 150: 168-169
150. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M et al (2010) Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature, *J Cutan Pathol.* 37: 571-577

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Typische, weißliche Veränderungen der Glans penis sowie des Präputiums, S. 5

Abb. 2: Ausgeprägte Ulzerationen und Arrosionen an der Glans penis sowie im Bereich des Präputiums, S. 11

Abb. 3: Detaillierte schematische Darstellung der plastischen Meatotomie nach Malone, S. 24

Abb. 4: Intraoperative Teilschritte 1-11 der plastischen Meatotomie nach Malone, S. 25

Abb. 5: Patienten-bezogene Resultate im Bezug auf das kosmetische Erscheinungsbild. Nach Ländern, in denen die Operation durchgeführt wurde, differenziert. S. 29

Abb. 6: a) Kosmetisches Resultat wenige Wochen postoperativ; das Nahtmaterial ist noch sichtbar, b) Postoperatives Resultat nach 2 Jahren, Darstellung des weiten schlitzförmigen Meatus, S. 30

Abb. 7: Darstellung der Hydrodynamik des Harnstrahls gemäß den Aufzeichnungen von Sir Geoffrey Taylor, S. 31

Abb. 8: Patienten-bezogene Resultate im Bezug auf die Harnstrahlqualität. Nach Ländern, in denen die Operation durchgeführt wurde, differenziert. S. 31

Abb. 9: Patienten-bezogene Resultate im Bezug auf den Schweregrad des versprenkelten Harnstrahls. Nach Ländern, in denen die Operation durchgeführt wurde, differenziert. S. 32

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Fragebogen zur Evaluation des postoperativen Resultates mit Schwerpunkt auf die Kosmetik und Funktionalität, S. 27

8.3 Publikationen

1. Teile der vorliegenden Dissertation wurden als Vortrag im Rahmen des Nordrheinwestfälischen Kongresses für Urologie, des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. und des kinderurologischen Symposiums im Jahre 2017/2018, veröffentlicht.

8.4 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Joachim Steffens danke ich herzlich für die Möglichkeit der Promotion, für die Überlassung des Themas sowie die Durchsicht und Korrektur meiner Dissertation. Darüberhinaus möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Steffens für die Tatsache bedanken, dass ich mich während der kompletten Tätigkeit seit 10 Jahren sowohl fachlich als auch menschlich weiterentwickeln konnte und er mich stets mit Rat und Tat unterstützte.

Mein besonderer Dank gilt meiner wissenschaftlichen Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. med. Jennifer Kranz, die mir jederzeit in allen Fragen stets hilfreich zur Seite stand und mit vielen Anregungen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ganz herzlich möchte ich mich bei den Kollegen und Mitarbeitern der beiden zusätzlich teilnehmenden Studienzentren aus Reading und Valencia für deren ausgesprochen gute Mitarbeit und Kooperation bedanken.

Nicht zuletzt bin ich dankbar für die Mitarbeit der Patienten, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Der größte Dank gilt allerdings meiner Familie. Meinen Eltern und meiner Oma für die unermüdliche Unterstützung zu jeder Zeit so wie die gegebene Möglichkeit, das Studium der Humanmedizin erfolgreich abzuschliessen. Meiner Frau und meinen beiden Kindern danke ich für das Verständnis, aufgrund der beruflichen Verpflichtungen ab und an auf mich verzichten zu müssen.