

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Operative Medizin

Klinik und Poliklinik für Urologie

Klinikdirektorin: Prof. Dr. med. Margit Fisch

Verschluss versus Nicht-Verschluss der Entnahmestelle der Mundschleimhaut bei der Urethroplastik: Eine randomisierte, prospektive Studie zu Schmerzen und Komplikationen im Bereich der Mundhöhle

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Birte Löchelt

aus Lübeck

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.02.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Armin Soave

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Linn Wölber

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Fragestellung..... | 1 |
| 2 | Einleitung..... | 2 |
| 2.1 | Harnröhrenstrikturen | 2 |
| 2.1.1 | Hintergrund | 2 |
| 2.1.2 | Ätiologie | 2 |
| 2.1.3 | Symptome..... | 3 |
| 2.1.4 | Therapie..... | 3 |
| 2.2 | Das Mundschleimhauttransplantat | 4 |
| 2.2.1 | Eigenschaften der Mundschleimhaut..... | 4 |
| 2.2.2 | Entnahmeregionen des Transplantates | 5 |
| 2.2.3 | Bukkales Mundschleimhauttransplantat | 6 |
| 2.3 | Die Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik | 7 |
| 2.3.1 | Anatomie der Urethra | 7 |
| 2.3.2 | Operative Methoden..... | 8 |
| 2.3.2.1 | Ventrales Onlay in der bulbären Harnröhre..... | 8 |
| 2.3.2.2 | Dorsales Inlay in der penilen Harnröhre..... | 9 |
| 2.3.3 | Orale Morbidität und Komplikationen bei der Entnahme des autologen Mundschleimhauttransplantates an der Wangeninnenseite..... | 9 |
| 3 | Material und Methoden | 11 |
| 3.1 | Patienten..... | 11 |
| 3.2 | Randomisierung | 12 |
| 3.3 | Therapeutisches Vorgehen | 12 |
| 3.3.1 | Präoperatives Vorgehen..... | 12 |
| 3.3.2 | Mundschleimhautentnahme | 13 |
| 3.3.3 | Postoperatives Vorgehen | 13 |
| 3.4 | Fragebogen..... | 14 |
| 3.5 | Statistische Analysen | 15 |
| 4 | Ergebnisse..... | 17 |
| 4.1 | Patientenbezogene Basischarakteristika und klinische Merkmale | 17 |
| 4.2 | Postoperative Schmerzintensität | 18 |
| 4.3 | Postoperativer sensorischer, affektiver und totaler Schmerzindex..... | 20 |
| 4.4 | Postoperative orale Schmerzqualität | 22 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 4.5 | Postoperative orale Morbidität..... | 25 |
| 4.6 | Postoperative orale Komplikationen | 31 |
| 5 | Diskussion..... | 33 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 43 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | 47 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 48 |
| 9 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 52 |
| 10 | Anhang: Fragebogen | 53 |
| 11 | Danksagung | 60 |
| 12 | Curriculum Vitae | 61 |
| 13 | Eidesstattliche Erklärung | 62 |

1 Fragestellung

In der Urologie ist die Substitutionsurethroplastik der Goldstandard zur Therapie von längeren und rezidivierenden Harnröhrenstrikturen (Chapple et al. 2014). Hierfür ist autologe Mundschleimhaut gegenwärtig das am häufigsten genutzte Transplantat (Mangera et al. 2011; Chapple et al. 2014), da es leicht entnommen werden kann und dauerhaft in die Urethra integriert wird (Soave et al. 2014). Mit der Substitutionsurethroplastik unter Verwendung von autologen Mundschleimhauttransplantaten sind ausgezeichnete funktionelle Ergebnisse durch zahlreiche Publikationen belegt worden (Wong et al. 2012; Gallegos und Santucci 2016). Allerdings birgt dieses etablierte Verfahren das Risiko von relevanter Morbidität im Bereich der Transplantatentnahmestelle an der Wangeninnenseite, welches neben Schmerzen auch die Einschränkung der Mundöffnung und Sensibilitätsstörungen im Mund- und Lippenbereich umfassen kann (Markiewicz et al. 2008; Barbagli et al. 2010, 2014). Doch obwohl die Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik ein etabliertes Therapieverfahren ist, gibt es nach wie vor keine allgemeingültige Empfehlung zum idealen chirurgischen Vorgehen bezüglich Verschluss oder Nicht-Verschluss der Entnahmestelle an der Wangeninnenseite. Vorangegangene Untersuchungen zu dieser Fragestellung lieferten uneinheitliche Ergebnisse (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Aus diesem Grund werden weitere randomisierte Studien benötigt. Das Ziel der im Folgenden präsentierten Arbeit war es daher, sowohl die Intensität und Qualität des Schmerzes im Bereich der Entnahmestelle als auch relevante andere orale Morbidität von Patienten im Rahmen der Substitutionsurethroplastik im Detail bei Verschluss versus (vs.) Nicht-Verschluss zu analysieren. Hierzu wurde ein randomisierter, prospektiver Studienaufbau gewählt.

Die Ergebnisse wurden von der Autorin dieser Dissertationsschrift und ihrem wissenschaftlichen Betreuer und Gutachter zuvor auch in Form einer Originalarbeit publiziert (Soave et al. 2018).

2 Einleitung

2.1 Harnröhrenstrikturen

2.1.1 Hintergrund

Die Harnröhrenstriktur ist als eine Einengung des Harnröhrenlumens definiert (Röd-der et al. 2006). Je nach Ausprägung der Harnröhrenstriktur leiden die Betroffenen unter Symptomen, die von einem leicht abgeschwächten Harnstrahl mit konsekutiv verlängerter Miktionszeit bis zu akutem Harnverhalt reichen können (Röd-der et al. 2006). Je nach Lokalisation und Ausdehnung der Striktur werden verschiedene chirurgische Therapieverfahren angewendet (Chapple et al. 2014). Die Rekonstruktion der Harnröhre mithilfe eines autologen Mundschleimhauttransplantates stellt hierbei eine etablierte und häufig angewandte Therapiemodalität dar (Chapple et al. 2014).

2.1.2 Ätiologie

Grundlegend müssen angeborene und erworbene Harnröhrenstrikturen voneinander unterschieden werden, wobei erstere sehr selten sind (Röd-der et al. 2006). Standen ätiologisch früher bakterielle Infektionen im Vordergrund, sind heutzutage die meisten Strikturen iatrogenen und idiopathischen Ursprungs (Mundy und Andrich 2011). Insbesondere Eingriffe wie die urethrale Kathetereinlage und Cystoskopie, sowie die transurethrale Resektion der Prostata, sind in diesem Zusammenhang relevant (Mundy und Andrich 2011). Des Weiteren können vor allem Traumata und ein Lichen sclerosus, eine chronische Erkrankung im Bereich der äußeren Harnröhrenmündung, zur Bildung einer Harnröhrenstriktur führen (Mundy und Andrich 2011). Unabhängig von der Ätiologie führt diese zu einer Reizung des Harnröhrenurothels, was letztlich eine Vernarbung der Harnröhre und somit die Einengung des Harnröhrenlumens provozieren kann (Röd-der et al. 2006). Das Auftreten von Harnröhrenstrikturen wird in Studien mit unterschiedlicher Häufigkeit angegeben, je nach Altersgruppe mit einer Inzidenz zwischen 0,01% in der Jugend und 0,1% im Alter

über 65 Jahren (McMillan et al. 1994) beziehungsweise (bzw.) einer Prävalenz von 0,6% der Bevölkerung (Santucci et al. 2007). Darüber hinaus zeigen Untersuchungen, dass das Auftreten von Harnröhrenstrikturen im Alter zunimmt (Alwaal et al. 2014), sodass insbesondere Männer ab einem Alter von 65 Jahren betroffen sind (Santucci et al. 2007).

2.1.3 Symptome

Je nach Ausmaß der Harnröhrenstriktur variiert die Intensität der Symptome (Mundy und Andrich 2011). Zu unterscheiden sind primäre, direkt aus der Verengung resultierende Symptome, wie etwa die Abschwächung des Harnstrahls, eine verlängerte Miktionszeit oder ein akuter Harnverhalt (Rödter et al. 2006) und die aus dem erhöhten intravesicalen Druck und dem Harnrückstau resultierenden sekundären Komplikationen (Mundy und Andrich 2011). Zu Letzteren gehören Entzündungen und Abszesse der Harnröhre, der Nebenhoden und periurethraler Strukturen, etwa der Prostata und die Bildung von Fistelgängen und Steinen in den abführenden Harnwegen. Auch schwerwiegendere Krankheitsbilder, welche hauptsächlich die Niere betreffen, können aus einer Harnröhrenstriktur resultieren, beispielsweise die Hydronephrose, welche ein Nierenversagen bedingen kann (Mundy und Andrich 2011; Rourke und Hickie 2012).

2.1.4 Therapie

Zur Therapie der Harnröhrenstriktur stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung (Mangera et al. 2011), wobei für die Wahl des optimalen Verfahrens die Ausdehnung und Lokalisation der Harnröhrenstriktur, sowie die Anzahl und Art eventueller Vorbehandlungen ausschlaggebend sind (Rödter et al. 2006). Bei Erstbefund und kurzstreckigen Strikturen bis zu einem Zentimeter (cm) kann die Striktur mit einer endoskopischen Schlitzung (Sicht-Urethrotomie nach Sachse = urethrotomia interna = UTI) behandelt werden (Mundy und Andrich 2011; Pfalzgraf und Häcker 2013).

Mit der UTI können maximal 50-60% der Patienten dauerhaft geheilt werden (Röd-der et al. 2006). Bei längerstreckigen Harnröhrenstrikturen oder Rezidiv-Strikturen ist eine offene Harnröhrenplastik der therapeutische Goldstandard (Mundy und Andrich 2011; Kluth et al. 2013). Hierbei können Strikturen mit einer Länge bis zu zwei Zentimetern mit einer End-zu-End Anastomosierung therapiert werden (Röd-der et al. 2006; Mundy und Andrich 2011). Außerdem kann die Urethra unter Verwen-dung unterschiedlicher Transplantate rekonstruiert werden (sogenannte Substitu-tionsurethroplastik). Autologe Mundschleimhaut findet seit den 1990er Jahren eine breite Anwendung bei der Harnröhrenrekonstruktion (el-Kasaby et al. 1993; Fichtner et al. 1998) und ist heutzutage das am häufigsten verwendete Transplantat (Meeks et al. 2009).

2.2 Das Mundschleimhauttransplantat

2.2.1 Eigenschaften der Mundschleimhaut

Die Gründe, weshalb Mundschleimhaut das favorisierte Transplantat bei der Substi-tutionsurethroplastik ist, sind vielfältig (Röd-der et al. 2006; Markiewicz et al. 2008; Engel et al. 2013; Chapple et al. 2014). Die Mundhöhle ist gut zugänglich (Markie-wicz et al. 2008) und durch die verschiedenen intraoralen Entnahmeregionen ist viel Gewebe verfügbar (Engel et al. 2013). Wie das Urothel der Harnröhre ist die Mund-schleimhaut feuchtem Milieu ausgesetzt und aus dem hohen Elastingehalt der Mundschleimhaut resultiert neben der hohen Dehnbarkeit und Reißfestigkeit auch eine geringe Schrumpfungstendenz (Engel et al. 2013). Die Mundschleimhaut wird stets aus nicht-keratinisierten Bereichen der Mundhöhle entnommen (Markiewicz et al. 2008). Diese ist signifikant dicker als keratinisierte Schleimhaut und stabil genug, den Scherkräften in der Harnröhre Stand zu halten (Markiewicz et al. 2007). Hier-durch weist das Transplantat bei guter Elastizität trotzdem eine ausreichende Dicke auf (Röd-der et al. 2006).

Im Gegensatz zu anderen Schleimhäuten wie der des inneren Präputialblattes des Penis oder jener der Blase besitzt die Mundschleimhaut ein breites Epithel und eine dünne Lamina propria, was ein gutes Adaptationsvermögen bedingt (Markiewicz et al. 2008). Das dichte Gefäßnetz in der Lamina propria wirkt sich zudem vorteilhaft auf die Kapillarisation nach Verpflanzung des Transplantates aus (Chapple et al. 2014). Des Weiteren ist die Mundschleimhaut durch ihren hohen IgA Anteil (Rödder et al. 2006) in den Harnwegen trotz der dortigen mikrobiellen Umgebung einsetzbar (Markiewicz et al. 2008). Im Vergleich zu normaler Haut zeigt die Mundschleimhaut darüber hinaus bei Urinkontakt geringere Entzündungszeichen und Narbenbildungen (Rödder et al. 2006) und ein günstiges Fibroblastenverhalten (Chapple et al. 2014). Insgesamt weist die Mundschleimhaut durch eine höhere Reepithelialisierungs- und Fibroblastenproliferationsrate im Vergleich zu normaler Haut eine beschleunigte Wundheilung auf (Glim et al. 2013). In aktuellen Studien wird zudem auf Gewebefaktoren, Wachstumsfaktoren und Histatine im Speichel hingewiesen, welche ihrerseits ebenfalls die Wundheilung fördern (Brand und Veerman 2013). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Mundschleimhauttransplantat histologisch dauerhaft in die Urethra integriert wird (Soave et al. 2014).

2.2.2 Entnahmeregionen des Transplantates

Als Entnahmeregionen für das autologe Mundschleimhauttransplantat kommen die Wangeninnenseite, die Unterlippe und die Zungenunterseite in Frage (Engel et al. 2013). Die Art der Morbidität nach der Transplantatentnahme ist für die einzelnen Entnahmeareale ähnlich, jedoch variiert die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß ihres Auftretens (Markiewicz et al. 2008). So ist die Entnahme von der Zungenunterseite die am seltensten gewählte Variante, da hier die Gefahr der Verletzung der Glandula sublingualis inklusive ihres Ausführungsganges sowie sublingualer Nerven besteht und das Blutungsrisiko besonders hoch ist (Engel et al. 2013). Bei der Entnahme eines Transplantates aus der Innenseite der Unterlippe ist die enge Lagebe-

ziehung zum Foramen mentale von Bedeutung, weshalb bei diesem Eingriff Sensibilitätsstörungen der Lippe als Komplikation besonders hervorzuheben sind (Kamp et al. 2005; Markiewicz et al. 2007). Im Vergleich zu den bereits genannten Entnahmearealen ist die Gewinnung des Transplantates aus der Wangeninnenseite hingegen deutlich risikoärmer (Markiewicz et al. 2008; Engel et al. 2013). Die am häufigsten beschriebene Morbidität ist hierbei die Narbenbildung und ein damit verbundenes Spannungsgefühl (Markiewicz et al. 2008). Ein seltene aber zu erwähnende Komplikation stellt daneben die Verletzung des Ausführungsganges der Glandula parotis dar (Castagnetti et al. 2008).

2.2.3 Bukkales Mundschleimhauttransplantat

Bei der Entnahme des Transplantates aus der Wangeninnenseite ist es folglich unerlässlich, sich mit den anatomischen Gegebenheiten vertraut zu machen, um die Komplikationsrate möglichst gering zu halten (Markiewicz et al. 2007). Begrenzungen des Entnahmebereiches sind in der Tiefe der Musculus buccinator (Markiewicz et al. 2007; Barbagli et al. 2010; Wong et al. 2014) und nach außen der Ausführungsgang der Glandula parotis und das Lippenrot, zu denen der Abstand 1,5cm betragen sollte (Barbagli et al. 2010), sowie das Zahnfleisch (Engel et al. 2013) und die Raphe pterygomandibularis (Wong et al. 2014). Der Ductus parotideus der Ohrspeicheldrüse ist anhand der Papille, an welcher dieser in die Mundhöhle führt, auszumachen. Diese liegt in der Regel in dem Bereich der Wangenschleimhaut, der sich in direkter Nachbarschaft zum zweiten Molaren des Oberkiefers befindet (Markiewicz et al. 2007). Wird das Transplantat zu nah am Lippenrot entnommen, kann dies zu Sensibilitätsstörungen und kosmetisch sowie funktionell relevanten Kontrakturen der Lippen führen (Engel et al. 2013). Bei der Präparation in die Tiefe muss sorgsam darauf geachtet werden, nicht über die Submukosa hinaus vorzudringen, da sonst der unter der Wangenschleimhaut befindliche Musculus buccinator beschädigt werden könnte (Wong et al. 2014), was die Gefahr einer Dysfunktion des

Muskels und einer schlechteren Wundheilung mit sich bringt (Markiewicz et al. 2007). Zudem sollte der Operateur bei der Präparation Aufmerksamkeit auf die Äste des 7. und 9. Hirnnervs und die Arteria und Vena facialis legen, um diese nicht zu verletzen (Markiewicz et al. 2007).

Die Größe des Transplantates orientiert sich an der Länge der Harnröhrenstriktur und wird entsprechend intraoperativ gewählt (Markiewicz et al. 2007; Engel et al. 2013; Wong et al. 2014). Die Breite des Transplantates variiert in der Regel in einem Bereich von wenigen Zentimetern (Barbagli et al. 2010; Rourke et al. 2012; Engel et al. 2013; Wong et al. 2014). Als Form des bukkalen Transplantates wird in der Literatur zumeist die ovale einer rechteckigen vorgezogen (Barbagli et al. 2010; Wong et al. 2014), um so einen Wundverschluss ohne Spannung ermöglichen zu können (Barbagli et al. 2010). Nach der Operation kann die Entnahmestelle mit Einzelknopfnähten oder mit einer fortlaufenden Naht verschlossen werden oder lediglich eine Blutstillung durch Elektrokoagulation ohne anschließenden Verschluss erfolgen (Engel et al. 2013). Welche Variante im Hinblick auf postoperative orale Schmerzen und Morbidität zu favorisieren ist, ist nach wie vor nicht hinreichend geklärt und Fragestellung dieser Arbeit.

2.3 Die Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik

2.3.1 Anatomie der Urethra

Die Harnröhre gliedert sich von ihrem Ursprung an der Harnblase bis zu ihrer äußeren Mündung am Meatus urethrae in vier Abschnitte, die prostatistische, membranöse, bulbäre und penile Harnröhre. Im Bereich der penilen und bulbären Harnröhre ist sie vom Corpus spongiosum umgeben und wird dorsal zusätzlich von den Corpora cavernosa abgedeckt (Rödter et al. 2006). Dabei wird der bulbäre Abschnitt der Harnröhre insbesondere ventral durch eine breite Schicht des Corpus spongiosum gut abgedeckt (Chapple et al. 2014). Weiter in Richtung des Meatus, in der penilen

Harnröhre, bilden wiederum die Corpora cavernosa eine kräftigere Schicht, die sich dorsal an die Harnröhre anschließt (Rödder et al. 2006).

2.3.2 Operative Methoden

Für das suffiziente Einheilen und somit den Erfolg der Urethroplastik ist eine ausreichende Abdeckung des Transplantates essentiell (Rödder et al. 2006), da sie eine gute Blutversorgung garantiert und Divertikelbildungen der operierten Harnröhre verhindert (Engel et al. 2013). Dies ist der Grund dafür, dass in der Regel in der bulbären Harnröhre ein ventrales Onlay-Verfahren mit Deckung durch den breiten Anteil des Corpus spongiosum und in der penilen Harnröhre ein dorsales Inlay-Verfahren mit Deckung durch die Corpora cavernosa gewählt wird (Rödder et al. 2006). Das autologe Mundschleimhauttransplantat ist aufgrund seiner beschriebenen Eigenschaften für beide Methoden geeignet (Engel et al. 2013).

2.3.2.1 Ventrales Onlay in der bulbären Harnröhre

Für den Zugang zur Striktur wird bei bulbären Strikturen in der Regel eine Längsinzision am Perineum gewählt (Rödder et al. 2006). Der frei präparierte Musculus bulbospongiosus, der das Corpus spongiosum überdeckt, wird intakt gelassen und mit Retraktoren zur Seite gezogen, um das Corpus spongiosum darzustellen (Barbagli et al. 2011). Dieses und die darunter befindliche Striktur werden im Anschluss gespalten und die Harnröhre bis in den gesunden Bereich hinein inzidiert (Engel et al. 2013). Das Mundschleimhauttransplantat wird in die Urethra vernäht und das Corpus spongiosum daraufhin wieder über der Harnröhre verschlossen (Engel et al. 2013). Diese Methode weist im 10-Jahres-Verlauf eine Erfolgsrate von bis zu 85% auf (Kessler et al. 2003), das heißt nur 15% der operierten Patienten erleiden ein Rezidiv.

2.3.2.2 Dorsales Inlay in der penilen Harnröhre

Für das dorsale Inlay wird in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eine modifizierte Barbagli-Technik angewendet. Die Harnröhre wird vor der Eröffnung inklusive des sie umgebenden Corpus spongiosum komplett mobilisiert und nach Anbringung von Haltenähten um 180° rotiert (Riechardt et al. 2009). So kann die dorsale Harnröhre unter Sicht bis in den gesunden Bereich hinein inzidiert werden und das Mundschleimhauttransplantat kontrolliert durch Nähte an der Harnröhre fixiert werden (Riechardt et al. 2009). Im Anschluss wird die Urethra zurück in ihre eigentliche Position rotiert (Riechardt et al. 2009). Die bisher retrospektiv ermittelten Erfolgsraten dieser modifizierten Barbagli Technik liegen zwischen 83,2% (Pfalzgraf et al. 2013) und 85,7% (Kluth et al. 2013).

2.3.3 Orale Morbidität und Komplikationen bei der Entnahme des autologen Mundschleimhauttransplantates an der Wangeninnenseite

Die orale Morbidität der Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik muss nach Art und Zeitpunkt ihres Auftretens differenziert werden. Befunde wie Schwellungen (Barbagli et al. 2010), Blutungen (Markiewicz et al. 2008; Barbagli et al. 2010) und Hämatome (Markiewicz et al. 2008) sowie Schmerzen (Wood et al. 2004; Markiewicz et al. 2008; Barbagli et al. 2010) sind besonders charakteristisch für die frühe postoperative Phase, während sie ab der 5. postoperativen Woche nur noch selten auftreten (Markiewicz et al. 2008). Die Morbidität der frühen postoperativen Phase kann eine Analgesie oder Hämostase erforderlich machen (Wood et al. 2004; Markiewicz et al. 2008).

Im Verlauf sind anschließend mögliche Vernarbungen (Wood et al. 2004; Markiewicz et al. 2008; Barbagli et al. 2010) und Sensibilitätsstörungen durch Traumata der im Operationsgebiet befindlichen Nerven (Wood et al. 2004; Markiewicz et al. 2008; Barbagli et al. 2010) charakteristisch für die späte postoperative Phase. Auch ein verringerter Speichelfluss ist möglich (Wood et al. 2004; Markiewicz et al. 2008; Barbagli et al. 2010), welcher sich in der Regel nach vier Wochen normalisiert (Mar-

kiewicz et al. 2008), ebenso wie eine eventuelle Hypästhesie in den meisten Fällen nach diesem Zeitraum nicht weiter persistiert (Markiewicz et al. 2008). Zudem werden seltener Speichelretentionszysten erwähnt (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009).

Die postoperative orale Morbidität kann die Patienten vielfältig beeinträchtigen, etwa bei der Nahrungsaufnahme (Wood et al. 2004; Markiewicz et al. 2008), durch eine eingeschränkte Mundöffnung (Wood et al. 2004; Markiewicz et al. 2008; Barbagli et al. 2010), sowie auch durch Einschränkungen der Mimik, zum Beispiel beim Lächeln (Barbagli et al. 2010).

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Grundlage dieser Dissertation ist eine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie, die zwei Behandlungs-Arme, Verschluss (V) vs. Nicht-Verschluss (NV) der Mundschleimhaut-Transplantatentnahmestelle, enthielt.

Die Ergebnisse wurden von der Autorin dieser Dissertationsschrift und ihrem wissenschaftlichen Betreuer und Gutachter zuvor auch in Form einer Originalarbeit publiziert (Soave et al. 2018).

Nach der Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg wurden männliche Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren, in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren eine bereits in der Vergangenheit erfolgte Rekonstruktion der Harnröhre mittels Mundschleimhaut, die Transplantatentnahme an beiden Wangeninnenseiten, eine zweizeitige Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik, bekannte bestehende Erkrankungen des Mundraumes (zum Beispiel Xerostomie, Dysgeusie), psychische Störungen oder kognitive Einschränkungen, chronische Schmerzen, ungenügende deutsche Sprachkenntnisse sowie die Ablehnung der Studienteilnahme.

Es wurde ein Nicht-Unterlegenheits-Design verwendet, da ein NV der Transplantatentnahmestelle im Vergleich zu einem V mittels Naht ein weniger aufwendiges Verfahren darstellt. Analysen anderer Autoren hatten gezeigt, dass ein Unterschied von 1.5 bis 2 Stufen auf einer 11 Stufen umfassenden numerischen Rating-Skala (NRS) zur Bewertung der Schmerzintensität klinisch signifikant ist. Aus diesem Grund wurde in der aktuellen Studie eine Nicht-Unterlegenheits-Grenze von einem Wert von eins auf der NRS Skala gewählt, um so bei einem Signifikanzniveau von $p = 0.05$ eine 96% Power zu erreichen. Für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von NV vs. V waren entsprechend einer Power-Analyse 50 Patienten pro Gruppe erforderlich. Basierend auf vorangegangenen Drop-out-Raten in Fragebogen-basierten Stu-

dien unserer Klinik (Kluth et al. 2013) wurden vom 15.10.2014 bis 18.12.2015 163 Patienten in die Studie eingeschlossen, nachdem sie die schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet hatten.

3.2 Randomisierung

Die Studienteilnehmer wurden mit Hilfe einer computerbasierten Randomisierung mit fortlaufenden Nummern eins zu eins in die V- bzw. NV- Gruppe eingeteilt. Im Rahmen der Vorbereitung für den Eingriff wurde den Patienten am Tag vor der Operation ihre jeweilige Nummer zugeteilt, welche zudem auf der schriftlichen Einverständniserklärung vermerkt wurde. Dabei blieb sowohl für die Studienteilnehmer, als auch für die Ärzte weiter unbekannt, ob diese Nummer das V- oder NV-Verfahren kodierte. Lediglich das Operationspflegepersonal war über die Zugehörigkeit der jeweiligen Nummer zur V- bzw. NV-Gruppe informiert. Hierzu befand sich die Randomisierungsliste mit der Aufschlüsselung der Kodierung in einem eigenen Fach in einem separaten Raum des Operationspflegepersonals im Operationstrakt. Erst während der Mundschleimhautentnahme legte das Operationspflegepersonal anhand der Randomisierungsliste offen, ob die Studiennummer des jeweiligen Patienten einen V oder NV der Transplantatentnahmestelle kodierte.

3.3 Therapeutisches Vorgehen

3.3.1 Präoperatives Vorgehen

Bei allen Patienten wurde präoperativ die allgemeine und spezielle Anamnese erhoben. Diagnostisch wurden Urinkulturen angelegt, um eine Harnwegsinfektion auszuschließen. Außerdem wurden eine Harnstrahlmessung (Uro-Flow) durchgeführt, sowie Restharmengen bestimmt und eine ante- sowie retrograde Urethrographie veranlasst. In den Fällen, in denen die Striktur im Anschluss noch nicht hinreichend beurteilbar war, wurde eine Urethrozystoskopie durchgeführt, um die Länge und Lokalisation der Striktur exakter bestimmen zu können.

3.3.2 Mundschleimhautentnahme

Intraoperativ erfolgte zur Mundschleimhautentnahme zunächst eine ausgiebige Desinfektion des Mundraumes. Anschließend wurden monofile 3.0 Haltefäden jeweils am Übergang zur Ober- und Unterlippe angebracht, um das Operationsgebiet der inneren Wange besser darstellen zu können. Der Entnahmebereich wurde markiert, wobei sich die Transplantatgröße dabei an der Strikturlänge orientierte, welche zuvor im urethralen Operationsgebiet bestimmt wurde. Es folgte eine breitflächige Unterspritzung des zu entnehmenden Bereiches mit Lidocain 2% mit Adrenalinzusatz. Die Transplantatform war oval, die Breite betrug durchgehend 15mm. Kleinere Blutungen während der Entnahme wurden mit der bipolaren Pinzette gestillt. Im weiteren Verlauf wurde das Transplantat auf einer Silikonplatte vom überschüssigen Fettgewebe befreit und ausgedünnt. In der V-Gruppe wurde die orale Entnahmestelle mit einer monofilen 4.0 Einzelknopfnahnt verschlossen, während die Entnahmestelle in der NV-Gruppe nicht verschlossen wurde. Zuletzt wurde in beiden Patientengruppen nasse Gaze auf die Wunde aufgebracht, welche erst direkt vor der Extubation entfernt wurde.

3.3.3 Postoperatives Vorgehen

Postoperativ wurden alle Patienten entsprechend den Standards der Klinik für Urologie des UKE dazu angehalten, die Mundhöhle bis zum 5. Tag täglich mit Kamille zu spülen und die Wangenseite der Mundschleimhautentnahme zu kühlen. Die Patienten erhielten bei Bedarf Analgetika entsprechend dem World Health Organisation (WHO) Stufenschema zum Analgetikaeinsatz. Dies beinhaltet die Gabe von nicht-steroidalen antiphlogistischen Medikamenten (NSAR, in diesem Fall Novalgin), und Paracetamol, bei Bedarf in Kombination mit schwachen Opioiden (in diesem Fall Tramadol). Alle Patienten wurden am 5. postoperativen Tag aus dem stationären Aufenthalt in die ambulante Weiterbehandlung entlassen. Um den Heilungsverlauf und den Erfolg der Operation zu beurteilen, wurde am 21. postoperativen Tag

ambulant ein Miktionszystourethrogramm in der urologischen Poliklinik des UKE durchgeführt. Die perioperativ aufgetretenen oralen Komplikationen wurden anhand der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt (Dindo et al. 2004).

3.4 Fragebogen

Der in der Studie verwendete standardisierte Fragebogen umfasste validierte Fragen zu Schmerzintensität und Schmerzqualität, sowie nicht validierte Fragen, die sich mit der postoperativen oralen Morbidität befassten. Die Schmerzintensität in der Mundhöhle wurde dabei über eine eindimensionale NRS mit 11 Stufen erfasst (Hawker et al. 2011) und die Qualität des Schmerzes der Mundhöhle durch die Verwendung des multidimensionalen Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). Dieser war in zwei Subskalen unterteilt, von denen eine die 11 sensorischen Schmerzqualitäten klopfend, einschließend, stechend, scharf, klemmend, nagend, heiß/ brennend, schmerzend, schwer, empfindlich, durchtrennend und die andere die 4 affektiven Schmerzqualitäten ermüdend/ erschöpfend, Übelkeit erregend, beängstigend und bestrafend/ grausam untersuchte (Hawker et al. 2011).

Die Fragen zur oralen Morbidität beinhalteten Einschränkungen der Mundöffnung, des Lächelns, der Geschmackswahrnehmung, des Speichelflusses, der oralen Sensibilität, der Nahrungsaufnahme, des Pfeifens und der Aussprache. Zudem wurden orale Blutungen und Schwellungen, eine Analgetikaeinnahme und die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die orale Morbidität erfragt. Die Angaben zur oralen Morbidität wurden mittels einer fünf-stufigen Skala erfasst, welche die Auswahlmöglichkeiten ‚gar nicht‘ (0), ‚etwas‘ (1), ‚mäßig‘ (2), ‚stark‘ (3) und ‚sehr stark‘ (4) enthielt. Darüber hinaus wurde der Raucherstatus der Studienteilnehmer erfragt. Erhoben wurden die Informationen insgesamt zu sechs verschiedenen Zeitpunkten, präoperativ, am 1., 5. und 21. postoperativen Tag sowie nach 3 und 6 Monaten.

3.5 Statistische Analysen

Die co-primären Endpunkte der Studie waren Intensität und Qualität der oralen Schmerzen in der NV- vs. V-Gruppe. Sekundäre Endpunkte waren die orale Morbidität und die oralen Komplikationen in der NV- vs. V-Gruppe. Für die Analyse der co-primären Endpunkte wurde ein Nicht-Unterlegenheits-Design verwendet. Die sekundären Endpunkte wurden hinsichtlich der Unterschiede zwischen V vs. NV untersucht. Assoziationen zwischen den kategorischen Variablen wurden mit dem Fisher- und Chi-Quadrat (χ^2)-Test beurteilt. Die abhängigen Variablen wurden mit generalisierten linearen gemischten Modellen (Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) routine GENLINUX) analysiert. Dabei wurde bei der Annahme einer normalen Datenverteilung eine log-link Funktion für die NRS der oralen Schmerzintensität sowie für den oralen sensorischen, affektiven und totalen Schmerzindex verwendet. Für die orale Morbidität wurde eine multinomiale Datenverteilung angenommen und eine logit-link Funktion gewählt; die oralen Komplikationen wurden mit einer logit-link Funktion bei der Annahme einer binomialen Datenverteilung analysiert. Der Patient wurde als zufälliger Effekt (random effect) angenommen und die verschiedenen Untersuchungszeitpunkte als wiederholte Messungen innerhalb eines Patienten. V und NV der Entnahmestelle und die seit der Operation vergangene Zeit wurden in dem Modell als kategorische unabhängige feste Effekt-Variablen betrachtet. Die Modellberechnungen wurden für die festen Effekte (fixed effects) an die Ausgangswerte der jeweiligen abhängigen Variablen adjustiert. Dies gilt sowohl für ‚Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates‘ und ‚Alter‘, welche als stufenlose Variablen betrachtet wurden, als auch für die kategorischen Ausgangs-Variablen ‚Analgesie‘ und ‚Raucher oder Nichtraucher‘. Angegeben wurde jeweils der p-Wert der F-Tests der festen Effekte. Die geschätzten GENLINUX marginalen Durchschnittswerte und ihr 95% Konfidenzintervall wurden dargestellt. Alle Tests wurden zweiseitig berechnet und ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Die Nicht-Unterlegenheit wurde als nachgewiesen

betrachtet, sobald die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des NV- vs. V- Unterschiedes der jeweiligen Ziel-Variablen die vordefinierte Grenze von einem Wert von eins auf der NRS nicht überschritt. Alle Analysen wurden mit SPSS 23 (SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, NY) in Zusammenarbeit mit Hans O. Pinnschmidt vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE durchgeführt.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden von der Autorin der Dissertationsschrift und ihrem wissenschaftlichen Betreuer und Gutachter in Form einer Originalarbeit publiziert (Soave et al. 2018).

4.1 Patientenbezogene Basischarakteristika und klinische Merkmale

Tabelle 1 zeigt die patientenbezogenen Basischarakteristika und die klinischen Merkmale der Patienten der V- vs. NV-Gruppe. Insgesamt wurden 28 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, da es intraoperativ zu Abweichungen von der ursprünglich geplanten operativen Technik kam. Bei 3 Patienten (11%) wurden bilateral bukkale Mundschleimhauttransplantate entnommen und bei 25 Patienten (89%) fand ein zweizeitiges operatives Vorgehen Anwendung. Aus diesem Grund wurden für die endgültige Auswertung 135 Patienten (83%) berücksichtigt. Insgesamt gehörten hiervon 63 Patienten (47%) der V-Gruppe an und 72 Patienten (53%) der NV-Gruppe.

Tabelle 1: Klinische Basischarakteristika der Patienten

| | Nicht-Verschluss (n=72) | Verschluss (n=63) |
|--|----------------------------|----------------------|
| Alter (Jahre) Median (1. Quartil; 3. Quartil) | 53 (34; 66) | 55 (39; 68) |
| Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates (mm) Median (1. Quartil; 3. Quartil) | 45 (40; 60) | 50 (50; 80) |
| Länge der Harnröhrenstriktur (mm) Median (1. Quartil; 3. Quartil) | 25 (20; 40) | 30 (20; 40) |
| Lokalisation der Harnröhrenstriktur n (%) | | |
| Bulbäre Harnröhre | 53 (74) | 47 (75) |
| Penile Harnröhre | 19 (26) | 16 (25) |
| Ätiologie der Harnröhrenstriktur n (%) | | |
| Idiopathisch | 65 (90) | 57 (91) |
| Iatrogen | 1 (1,4) | 3 (4,8) |
| Traumatisch | 6 (8,3) | 3 (4,8) |

Ergebnisse

| | Nicht- Verschluss (n=72) | Verschluss (n=63) |
|---|--------------------------------|----------------------|
| Raucherstatus n (%) | | |
| Negativ | 66 (92) | 58 (92) |
| Positiv | 6 (8,3) | 5 (7,9) |
| Perioperative analgetische Medikation n (%) | | |
| Keine Medikation | 23 (32) | 19 (30) |
| Nicht-steroidale Antirheumatika und Paracetamol | 26 (36) | 23 (37) |
| Nicht-steroidale Antirheumatika und Paracetamol sowie schwache Opioide | 23 (32) | 21 (33) |
| präoperativer oraler Schmerz | | |
| Schmerzintensität (numerische Rating-Skala; Median (1. Quartil; 3. Quartil)) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) |
| Sensorischer Schmerzindex (Mc Gill Pain Questionnaire short form; Median (1. Quartil; 3. Quartil)) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) |
| Affektiver Schmerzindex (Mc Gill Pain Questionnaire short form Median (1. Quartil; 3. Quartil)) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) |
| Totaler Schmerzindex (Mc Gill Pain Questionnaire short form; Median (1. Quartil; 3. Quartil)) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) |

Aufgrund von Rundungen ergibt die Gesamtheit der Prozentzahlen nicht durchgehend 100%
Abkürzungen: mm = Millimeter

4.2 Postoperative Schmerzintensität

Abbildung 1 zeigt die postoperative NRS der oralen Schmerzintensität in der V- vs. NV-Gruppe. Aufgeführt sind zudem die Abweichung zwischen den Gruppen und ihr 95% Konfidenzintervall. Zu jedem untersuchten postoperativen Zeitpunkt zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit für NV vs. V hinsichtlich der oralen Schmerzintensität.

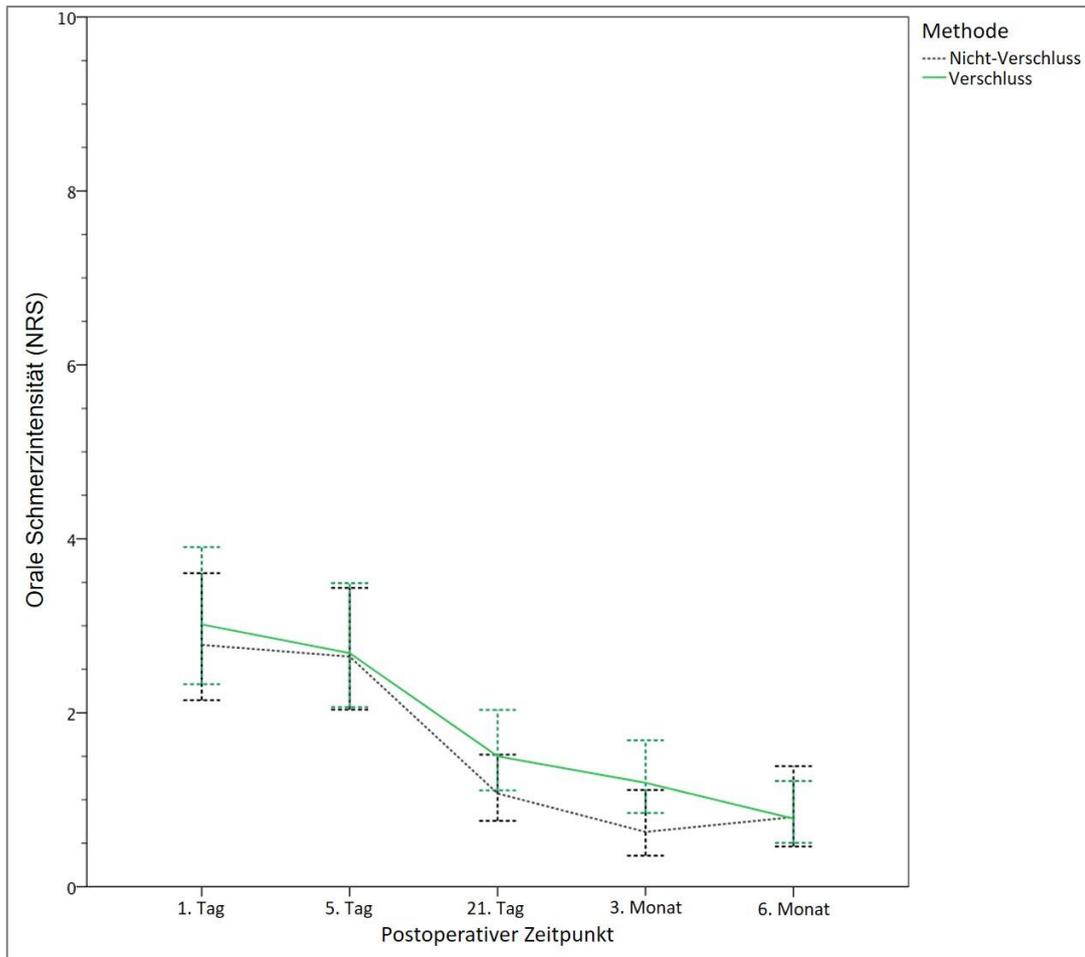


Abbildung 1: Orale Schmerzintensität

Der durchschnittliche präoperative Ausgangswert der oralen Schmerzintensität lag bei 0.15 (Standardabweichung: 0.531; Spannweite: 0-3) auf der NRS und der durchschnittliche Wert der oralen Schmerzintensität erreichte sein Maximum am 1. postoperativen Tag mit 3.16 (Standardabweichung: 2.10; Spannweite: 0-10). Im weiteren postoperativen Verlauf nahm dieser dann kontinuierlich ab, über einen Wert von 2.89 (Standardabweichung: 2.16; Spannweite: 0-9) am 5. postoperativen Tag, von 1.30 (Standardabweichung: 1.72; Spannweite: 0-8) am 21. postoperativen Tag, von 1.00 (Standardabweichung 1.42; Spannweite 0-6) 3 Monate postoperativ auf 0.77 (Standardabweichung: 1.33; Spannweite: 0-6) 6 Monate postoperativ.

Sowohl der zeitliche Abstand zur Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik als auch die Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates hatten einen signifi-

kanten Effekt auf die orale Schmerzintensität (p -Werte $\leq 0,001$). Durch die verwendete logarithmische Funktion konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der bukkalen Transplantatlänge um 1mm mit einem 1.014-fachen Anstieg des Wertes auf der numerischen Rating-Skala assoziiert ist.

4.3 Postoperativer sensorischer, affektiver und totaler Schmerzindex

In Abbildung 2 bis 4 sind sensorischer, affektiver und totaler oraler Schmerzindex der V- vs. NV-Gruppe dargestellt, ebenso die Abweichung zwischen den Gruppen und ihr 95% Konfidenzintervall.

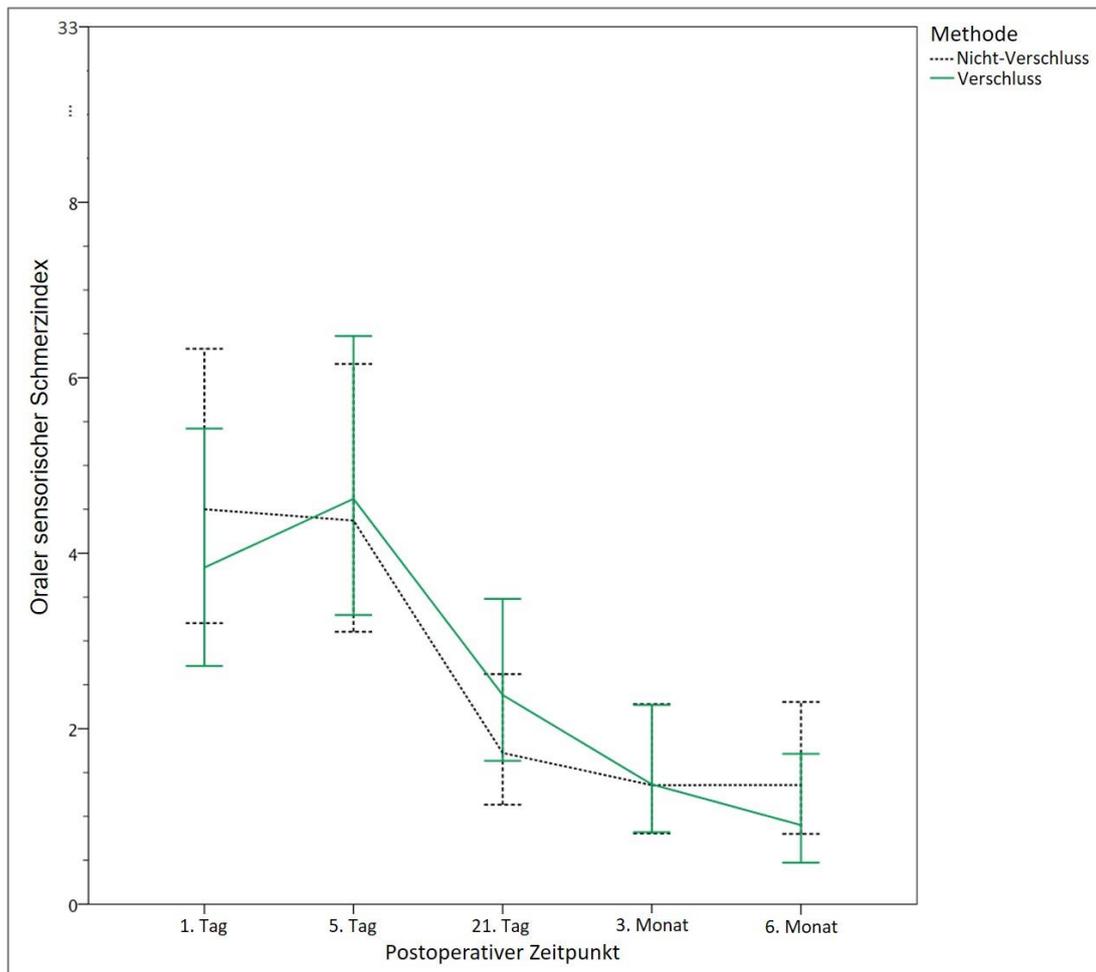


Abbildung 2: Oraler sensorischer Schmerzindex

An Tag 21 sowie 3 Monate postoperativ wurde für den oralen sensorischen Schmerzindex eine Nicht-Unterlegenheit für NV vs. V ermittelt. Am 1. postoperativen Tag, sowie 5 Tage und 6 Monate postoperativ wurde dagegen keine Nicht-Unterlegenheit von NV vs. V nachgewiesen. Für den affektiven oralen Schmerzindex konnte zu jedem postoperativen Zeitpunkt eine Nicht-Unterlegenheit von NV vs. V gefunden werden. Für den oralen totalen Schmerzindex wurde für 21 Tage und 3 Monate postoperativ eine Nicht-Unterlegenheit von NV vs. V ermittelt, während am 1. und 5. postoperativen Tag und nach 6 Monaten postoperativ eine Nicht-Unterlegenheit von NV vs. V nicht bestätigt werden konnte.

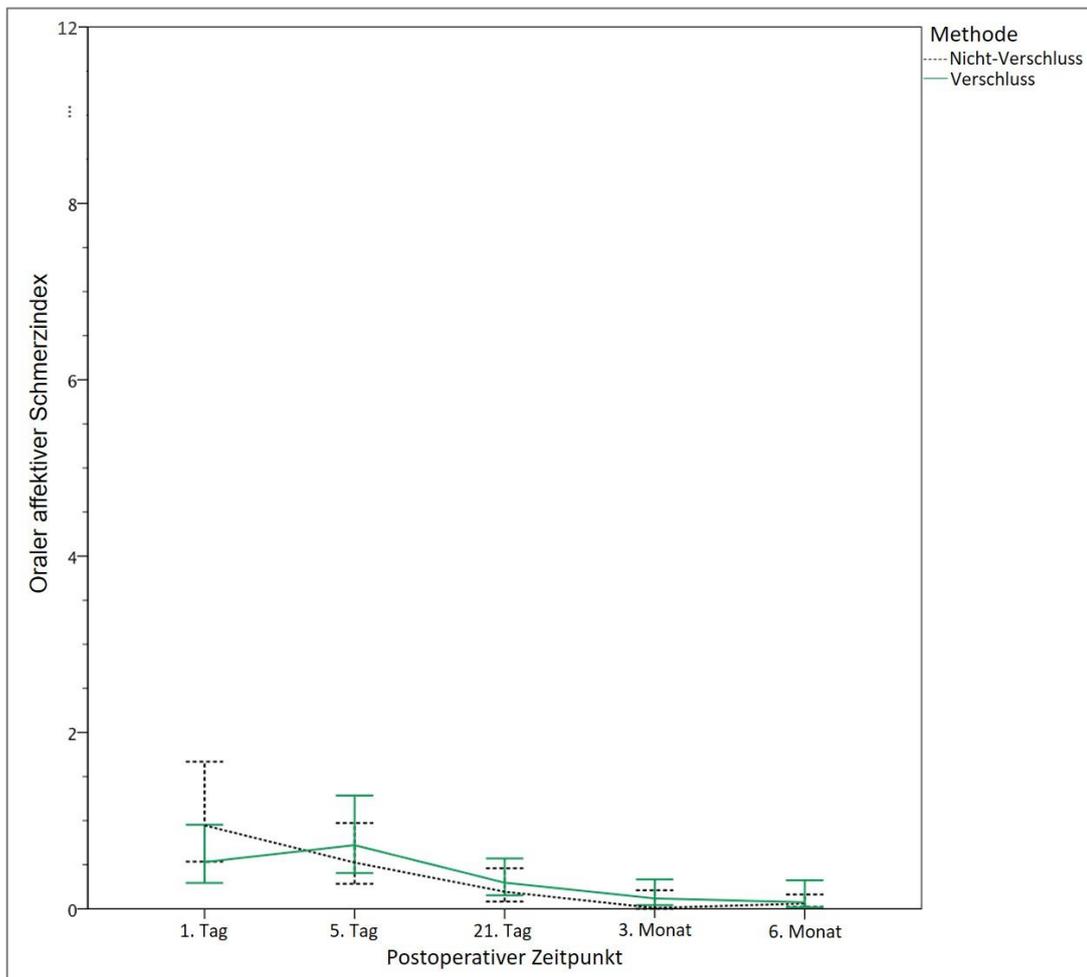


Abbildung 3: Orale affektiver Schmerzindex

Es konnte ein signifikanter Effekt der Länge des Mundschleimhauttransplantates und der seit der Operation vergangenen Zeit sowohl auf den oralen sensorischen

Schmerzindex (p-Werte $\leq 0,020$) als auch auf den totalen Schmerzindex (p-Werte $\leq 0,042$) nachgewiesen werden. Der zeitliche Abstand zur Operation beeinflusste auch den affektiven Schmerzindex signifikant (p-Wert $< 0,001$).

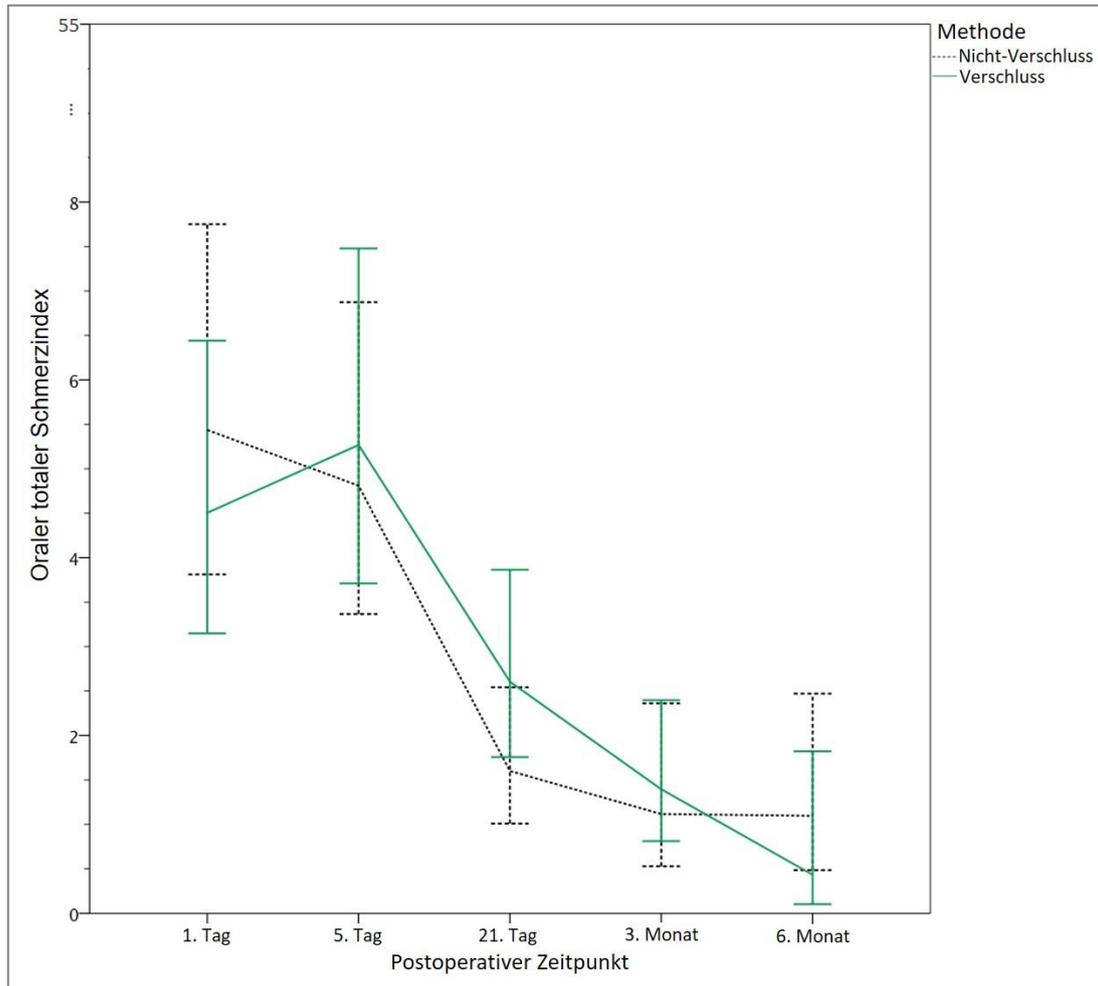


Abbildung 4: Oraler totaler Schmerzindex

4.4 Postoperative orale Schmerzqualität

Die Analyse der postoperativ in der Mundhöhle empfundenen sensorischen und affektiven Schmerztypen der NV- und V-Gruppe ergab, dass der am häufigsten angegebene sensorische Schmerztyp zu jedem operativen Zeitpunkt ‚empfindlich‘ war. Im Hinblick auf den affektiven Schmerztyp wurde die Qualität ‚ermüdend/ erschöpfend‘ am 1., 5. Tag und 3 Monate postoperativ am häufigsten gewählt, während am 21. Tag und 6 Monate postoperativ die Schmerzqualität ‚beängstigend‘ am verbreitetsten war.

Am 1. Tag postoperativ wurden als sensorische Schmerzqualitäten vor allem ‚empfindlich‘ (43 Patienten der NV-Gruppe (69,4%); 39 Patienten der V-Gruppe (73,6%)) und ‚schmerzhaft‘ (38 Patienten der NV-Gruppe (61,3%); 36 Patienten der V-Gruppe (67,9%)) angegeben. Bei den affektiven Schmerzqualitäten war ein ‚ermüdendes/ erschöpfendes‘ Schmerzempfinden am verbreitetsten (14 Patienten der NV-Gruppe (25,5%); 12 Patienten der V-Gruppe (22,6%)). Auch am 5. postoperativen Tag waren die häufigsten sensorischen Schmerzqualitäten ‚empfindlich‘ und ‚schmerzhaft‘, allerdings wählten hier die Patienten der V-Gruppe eher ‚empfindlich‘ (31 (59,6%)), während die Patienten der NV-Gruppe ‚schmerzhaft‘ und ‚empfindlich‘ gleichermaßen wahrnahmen (jeweils 42 (68,9%)). Bei den affektiven Schmerzqualitäten überwog auch am 5. Tag die Angabe ‚ermüdend/ erschöpfend‘ mit 12 Patienten der NV-Gruppe (19,7%); 11 Patienten der V-Gruppe (21,6%). Am 21. Tag postoperativ war die vorherrschende sensorische Schmerzqualität ‚empfindlich‘, welche von 36 Patienten der NV-Gruppe (58,1%) und 27 Patienten der V-Gruppe (51,9%) ausgewählt wurde. Bei den affektiven Schmerzqualitäten waren am 21. Tag die Qualitäten ‚ermüdend/ erschöpfend‘ (4 Patienten der NV-Gruppe (6,5%); 5 Patienten der V-Gruppe (9,6%)) und ‚beängstigend‘ (4 Patienten der NV-Gruppe (6,5%); 6 Patienten der V-Gruppe (11,5%)) ähnlich vertreten. 3 Monate postoperativ waren die sensorischen Schmerzqualitäten ‚empfindlich‘ und ‚klemmend‘ am verbreitetsten. 15 Patienten der NV-Gruppe (31,9%) und 17 Patienten der V-Gruppe (27,0%) empfanden zu diesem Zeitpunkt eine ‚empfindliche‘ und jeweils 13 Patienten der NV- und V-Gruppe (jeweils 28,9%) eine ‚klemmende‘ Schmerzqualität. 3 Monate postoperativ konnte ein Unterschied hinsichtlich der affektiven Schmerzqualität zwischen den zwei Untersuchungsgruppen ermittelt werden. So wurde in der NV-Gruppe am häufigsten die Qualität ‚ermüdend/ erschöpfend‘ gewählt (7 Patienten, 14,9%) und in der V-Gruppe die Qualität ‚beängstigend‘ (5 Patienten, 10,6%). 6 Monate postoperativ waren ebenfalls die sensorischen Schmerzqualitäten ‚empfindlich‘ (10 Patienten der NV-Gruppe (23,8%) und 14 Patienten der V-Gruppe (22,6%)) und

,klemmend' (8 Patienten der NV-Gruppe (19,5%) und 6 Patienten der V-Gruppe (14,0%)) die häufigsten. Bei den affektiven Schmerzqualitäten dominierte der ,beängstigende' Charakter mit jeweils 3 Patienten der NV- (7,1%) und V-Gruppe (7,0%).

Im Folgenden werden die Schmerzqualitäten herausgestellt, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen der V- und NV-Gruppe vorlag. Am 5. Tag postoperativ gaben 42 Patienten (68,9%) der NV-Gruppe, jedoch nur 27 Patienten (51,9%) der V-Gruppe an, eine ,schmerzende' sensorische Qualität zu empfinden (p-Wert: 0,029). 3 Monate postoperativ wählten 6 Patienten (13,0%) der V-Gruppe eine ,stechende' Schmerzqualität im Fragebogen aus, wohingegen keiner der Patienten der NV-Gruppe dies tat (p-Wert: 0,038). Zuletzt hatten 6 Monate postoperativ 8 Patienten (19,5%) der NV-Gruppe, jedoch nur 6 Patienten (14,0%) der V-Gruppe eine ,klemmende' sensorische Schmerzempfindung (p-Wert: 0,042). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die jeweils dominierenden sensorischen und affektiven Schmerzqualitäten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 2: Dominierende sensorische und affektive Schmerzqualitäten in der Mundhöhle

| | | Schmerzqualität | | | |
|--------------------------|----------|-----------------|----------------------------|--------------------------|---|
| | | sensorisch | | affektiv | |
| | | V | NV | V | NV |
| postoperativer Zeitpunkt | 1. Tag | empfindlich | empfindlich | ermüdend/ erschöpfend | ermüdend/ erschöpfend |
| | 5. Tag | empfindlich | empfindlich, schmerzend | ermüdend/ erschöpfend | ermüdend/ erschöpfend |
| | 21. Tag | empfindlich | empfindlich | beängstigend | ermüdend/ erschöpfend, beängstigend |
| | 3 Monate | empfindlich | empfindlich | beängstigend | ermüdend/ erschöpfend |
| | 6 Monate | empfindlich | empfindlich | beängstigend | beängstigend |

Abkürzungen: NV = Nicht-Verschluss; V = Verschluss

4.5 Postoperative orale Morbidität

Tabelle 3 zeigt die orale Morbidität der Patienten der NV- und V-Gruppe. Insgesamt hatte der V bzw. NV der bukkalen Mundschleimhautentnahmestelle keinen signifikanten Effekt auf die orale Morbidität. Des Weiteren wurde ermittelt, dass die orale Morbidität im postoperativen Verlauf stetig abnimmt. Die postoperative orale Morbidität umfasste hauptsächlich Schwellungen, Sensibilitätsstörungen und Einschränkungen der Mundöffnung.

Dabei überwog in der frühen postoperativen Phase die orale Schwellung, die bei 115 Patienten (100,0%) am 1. postoperativen Tag und bei 112 Patienten (96,6%) am 5. postoperativen Tag auftrat sowie eine Einschränkung der Mundöffnung, welche 108 Patienten (93,9%) am 1. postoperativen Tag und 98 Patienten (86,0%) am 5. postoperativen Tag betraf. In der späteren postoperativen Phase litten die Patienten vorwiegend an Sensibilitätsstörungen, welche 85 der Patienten (75,2%) am 21. Tag postoperativ angaben. Auch 3 und 6 Monate postoperativ machten Sensibilitätsstörungen den prozentual höchsten Anteil der Morbidität mit jeweils 61 (65,6%) bzw. 54 Patienten (64,3%) aus. Das Gefühl einer Schwellung im Bereich der Entnahmestelle nahm zwar im postoperativen Verlauf ab, blieb aber dennoch zweitstärkste Morbidität mit 95 Patienten (84,8%) am 21. Tag sowie 53 (55,8%) und 43 Patienten (51,2%) 3 Monate bzw. 6 Monate postoperativ. Etwas stärker verringerten sich die Einschränkungen der Mundöffnung, auf zunächst 48 Patienten (51,6%) nach 3 Monaten und 34 Patienten (41,0%) nach 6 Monaten.

Der Speichelfluss war bei 63 Patienten (54,3%) am 1. Tag postoperativ verändert. Diese Veränderungen nahmen im Verlauf ab, sodass 6 Monate postoperativ noch 27 Patienten (32,1%) davon betroffen waren. Ähnlich konnte dies für Sensibilitätsstörungen ermittelt werden. Vom Zeitpunkt des maximalen Auftretens am 1. Tag postoperativ mit 94 Patienten (81,0%) nahmen diese innerhalb der weiteren 6 postoperativen Monate um 16,7 Prozentpunkte ab. Dabei reduzierten sich die Sensibili-

tätsstörungen im Zeitraum zwischen dem 3. und 6. Monat postoperativ von 65,6% auf 64,3%.

Während am 1. postoperativen Tag bei über 80% der Patienten Einschränkungen beim Lächeln bzw. Pfeifen bestanden, reduzierten sich diese Angaben im weiteren Verlauf und erreichten vor allem für die Einschränkungen beim Lächeln in der späten postoperativen Phase wieder deutlich niedrigere Werte (17 Patienten (20,2%) 6 Monate postoperativ).

Gleiches wurde auch für Geschmacksveränderungen beobachtet. Diese verringerten sich vom Höchstwert am 1. postoperativen Tag (70 Patienten (60,9%)) bereits in der frühen postoperativen Phase kontinuierlich, sodass am 21. Tag postoperativ nur noch 23 Patienten (24,5%) eine Geschmacksveränderung empfanden.

Insbesondere in der frühen postoperativen Phase waren die Patienten beim Essen und Trinken stark eingeschränkt. Auch hier waren wieder die höchsten Werte am 1. postoperativen Tag zu finden, an dem 97 Patienten (86,6%) Einschränkungen beim Essen und 71 Patienten (61,7%) beim Trinken angaben. Es wurde ermittelt, dass die am häufigsten vermiedenen Speisen kernige, harte und saure waren und besonders auf Fruchtsäfte, Kaffee und Wasser mit Kohlensäure verzichtet wurde. Auch bei dieser Fragestellung hielten die Veränderungen nur in seltenen Fällen über die frühe postoperative Phase hinaus an, sodass 3 Monate postoperativ nur noch knapp 7% Einschränkungen beim Essen bzw. Trinken empfanden.

Viele Patienten hatten besonders in den ersten postoperativen Tagen eine verwachsene Sprache (87 Patienten (75,7%) am 1. Tag postoperativ). Diese normalisierte sich jedoch mit zunehmender Heilung des oralen Wundgebietes schnell, sodass bereits am 21. Tag postoperativ bei 72,6% die Aussprache keine Probleme mehr bot. Auf die Frage, ob die Veränderungen in der Mundhöhle das tägliche Leben beeinträchtigen, antworteten 6 Monate postoperativ 35 der Befragten (42,2%) mit Ja.

Tabelle 3: Postoperative orale Morbidität der 135 Patienten

| | Patienten (n = 135) | Effekt | p-Wert |
|--|------------------------|--|-------------------|
| Einschränkung der Mundöffnung n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,554 |
| Postoperativer Tag 1 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 108 (94) | Zeitlicher Abstand zur BMU | < 0,001 |
| | | 5 Tage vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 5 (21 Patienten, 15,6% fehlend) | 98 (86) | 21 Tage vs. 1 Tag | |
| | | 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (21 Patienten, 15,6% fehlend) | 81 (71) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (42 Patienten, 31,1% fehlend) | 48 (52) | Präoperative Einschränkung | 0,903 |
| | | Länge des bukkalen | |
| | | Mundschleimhauttransplantates | 0,017 |
| 6 Monate postoperativ (52 Patienten, 38,5% fehlend) | 34 (41) | Alter | 0,446 |
| | | Analgetische Medikation | 0,239 |
| | | NSAR & P. vs. keine Medikation | |
| | | NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | |
| | | Rauchen | 0,879 |
| Veränderungen der Geschmacksempfindung n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,172 |
| Postoperativer Tag 1 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 70 (61) | Zeitlicher Abstand zur BMU | < 0,001 |
| | | 5 Tage vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 5 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 54 (47) | 21 Tage vs. 1 Tag | |
| | | 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (21 Patienten, 15,6% fehlend) | 28 (25) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (41 Patienten, 30,4% fehlend) | 23 (25) | Präoperative Veränderung | 0,003 |
| | | Länge des bukkalen | |
| | | Mundschleimhauttransplantates | 0,009 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 14 (17) | Alter | 0,864 |
| | | Analgetische Medikation | 0,446 |
| | | NSAR & P. vs. keine Medikation | |
| | | NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | |
| | | Rauchen | 0,516 |
| Veränderungen des Speichelflusses n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,342 |
| Postoperativer Tag 1 (19 Patienten, 14,1% fehlend) | 63 (54) | Zeitlicher Abstand zur BMU | < 0,001 |
| | | 5 Tage vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 5 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 53 (46) | 21 Tage vs. 1 Tag | |
| | | 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (24 Patienten, 17,8% fehlend) | 31 (28) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (42 Patienten, 31,1% fehlend) | 28 (30) | Präoperative Veränderung | 0,218 |
| | | Länge des bukkalen | |
| | | Mundschleimhauttransplantates | 0,014 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 27 (32) | Alter | 0,604 |
| | | Analgetische Medikation | 0,178 |
| | | NSAR & P. vs. keine Medikation | |
| | | NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | |
| | | Rauchen | 0,712 |

Ergebnisse

| | Patienten (n = 135) | Effekt | p-Wert |
|--|------------------------|---|-------------------|
| Orale Sensibilitätsstörungen n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,385 |
| Postoperativer Tag 1 (19 Patienten, 14,1% fehlend) | 94 (81) | Zeitlicher Abstand zur BMU | 0,001 |
| | | 5 Tage vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 5 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 85 (74) | 21 Tage vs. 1 Tag | |
| | | 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (22 Patienten, 16,3% fehlend) | 85 (75) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (42 Patienten, 31,1% fehlend) | 61 (66) | Präoperative Störung | 0,023 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 54 (64) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | 0,020 |
| | | Alter | 0,628 |
| | | Analgetische Medikation | 0,417 |
| | | NSAR & P. vs. keine Medikation | |
| | | NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | |
| | | Rauchen | 0,819 |
| Einschränkungen beim Essen n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,366 |
| Postoperativer Tag 1 (23 Patienten, 17,0% fehlend) | 97 (87) | Zeitlicher Abstand zur BMU | < 0,001 |
| | | 5 Tage vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 5 (21 Patienten, 15,6% fehlend) | 85 (75) | 21 Tage vs. 1 Tag | |
| | | 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (21 Patienten, 15,6% fehlend) | 40 (35) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (41 Patienten, 30,4% fehlend) | 7 (7,4) | Präoperative Einschränkung | 0,350 |
| 6 Monate postoperativ (50 Patienten, 37,0% fehlend) | 6 (7,1) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | 0,455 |
| | | Alter | 0,630 |
| | | Analgetische Medikation | 0,180 |
| | | NSAR & P. vs. keine Medikation | |
| | | NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | |
| | | Rauchen | 0,298 |
| Einschränkungen beim Trinken n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,091 |
| Postoperativer Tag 1 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 71 (62) | Zeitlicher Abstand zur BMU | < 0,001 |
| | | 5 Tage vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 5 (24 Patienten, 17,8% fehlend) | 59 (53) | 21 Tage vs. 1 Tag | |
| | | 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (24 Patienten, 17,8% fehlend) | 31 (28) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (42 Patienten, 31,1% fehlend) | 7 (7,5) | Präoperative Einschränkung | 0,708 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 6 (7,1) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | 0,382 |
| | | Alter | 0,027 |
| | | Analgetische Medikation | 0,179 |
| | | NSAR & P. vs. keine Medikation | |
| | | NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | |
| | | Rauchen | 0,454 |

Ergebnisse

| | Patienten (n = 135) | Effekt | p-Wert |
|--|------------------------|--|-------------------|
| Orale Blutung n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,988 |
| Postoperativer Tag 1 (19 Patienten, 14,1% fehlend) | 27 (23) | Zeitlicher Abstand zur BMU 5 Tage vs. 1 Tag | 0,056 |
| Postoperativer Tag 5 (21 Patienten, 15,6% fehlend) | 22 (19) | 21 Tage vs. 1 Tag 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (23 Patienten, 17,0% fehlend) | 17 (15) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (41 Patienten, 30,4% fehlend) | 6 (6,4) | Präoperative Blutung | 0,052 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 2 (2,4) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | 0,284 |
| | | Alter | 0,248 |
| | | Analgetische Medikation NSAR & P. vs. keine Medikation NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | 0,315 |
| | | Rauchen | 0,636 |
| Einschränkungen beim Lächeln n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,161 |
| Postoperativer Tag 1 (19 Patienten, 14,1% fehlend) | 96 (83) | Zeitlicher Abstand zur BMU 5 Tage vs. 1 Tag | < 0,001 |
| Postoperativer Tag 5 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 79 (69) | 21 Tage vs. 1 Tag 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (23 Patienten, 17,0% fehlend) | 51 (46) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (39 Patienten, 28,9% fehlend) | 32 (33) | Präoperative Einschränkung | 0,465 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 17 (20) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | 0,210 |
| | | Alter | 0,163 |
| | | Analgetische Medikation NSAR & P. vs. keine Medikation NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | 0,324 |
| | | Rauchen | 0,705 |
| Einschränkungen beim Pfeifen n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,084 |
| Postoperativer Tag 1 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 94 (82) | Zeitlicher Abstand zur BMU 5 Tage vs. 1 Tag | < 0,001 |
| Postoperativer Tag 5 (21 Patienten, 15,6% fehlend) | 78 (68) | 21 Tage vs. 1 Tag 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (22 Patienten, 16,3% fehlend) | 63 (56) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (40 Patienten, 29,6% fehlend) | 47 (50) | Präoperative Einschränkung | 0,994 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 36 (43) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | 0,002 |
| | | Alter | 0,083 |
| | | Analgetische Medikation NSAR & P. vs. keine Medikation NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | 0,045 |
| | | Rauchen | 0,800 |

Ergebnisse

| | Patienten (n = 135) | Effekt | p-Wert |
|--|------------------------|--|-------------------|
| Orale Schwellung n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,172 |
| Postoperativer Tag 1 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 115 (100) | Zeitlicher Abstand zur BMU 5 Tage vs. 1 Tag | < 0,001 |
| Postoperativer Tag 5 (19 Patienten, 14,1% fehlend) | 112 (97) | 21 Tage vs. 1 Tag 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (23 Patienten, 17,0% fehlend) | 95 (85) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (40 Patienten, 29,6% fehlend) | 53 (56) | Präoperative Schwellung | 0,009 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 43 (51) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | < 0,001 |
| | | Alter | < 0,001 |
| | | Analgetische Medikation NSAR & P. vs. keine Medikation NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | < 0,001 |
| | | Rauchen | 0,141 |
| Verwaschene Sprache n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,667 |
| Postoperativer Tag 1 (20 Patienten, 14,8% fehlend) | 87 (76) | Zeitlicher Abstand zur BMU 5 Tage vs. 1 Tag | < 0,001 |
| Postoperativer Tag 5 (19 Patienten, 14,1% fehlend) | 71 (61) | 21 Tage vs. 1 Tag 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (22 Patienten, 16,3% fehlend) | 31 (27) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (41 Patienten, 30,4% fehlend) | 29 (31) | Präoperative Beeinträchtigung | 0,712 |
| 6 Monate postoperativ (51 Patienten, 37,8% fehlend) | 22 (26) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | < 0,001 |
| | | Alter | 0,560 |
| | | Analgetische Medikation NSAR & P. vs. keine Medikation NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | 0,483 |
| | | Rauchen | 0,071 |
| Einschränkung des täglichen Lebens durch die orale Morbidität n (%) | | | |
| | | NV vs. V | 0,907 |
| Postoperativer Tag 1 (19 Patienten, 14,1% fehlend) | 106 (91) | Zeitlicher Abstand zur BMU 5 Tage vs. 1 Tag | < 0,001 |
| Postoperativer Tag 5 (19 Patienten, 14,1% fehlend) | 101 (87) | 21 Tage vs. 1 Tag 3 Monate vs. 1 Tag | |
| Postoperativer Tag 21 (22 Patienten, 16,3% fehlend) | 79 (70) | 6 Monate vs. 1 Tag | |
| 3 Monate postoperativ (42 Patienten, 31,1% fehlend) | 54 (58) | Präoperative Einschränkung | 0,081 |
| 6 Monate postoperativ (52 Patienten, 38,5% fehlend) | 35 (42) | Länge des bukkalen Mundschleimhauttransplantates | 0,002 |
| | | Alter | 0,387 |
| | | Analgetische Medikation NSAR & P. vs. keine Medikation NSAR & P. & schwache Opioide vs. keine Medikation | 0,335 |
| | | Rauchen | 0,902 |

Aufgrund von Rundungen ergibt die Gesamtheit der Prozentzahlen nicht durchgehend 100%.
 Abkürzungen: BMU = Bukkale Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik; NV = Nicht-Verschluss;
 V = Verschluss; NSAR = Nicht-steroidale antiphlogistische Medikamente; P. = Paracetamol;
 vs. = versus.

Den stärksten Einfluss auf die orale Morbidität hatte der zeitliche Abstand zur Operation. Alle hierfür ermittelten p-Werte waren mit $\leq 0,001$ signifikant, ausgenommen der oralen Blutung. Neben der seit der Operation verstrichenen Zeit war vor allem die Länge des Mundschleimhauttransplantates für die postoperative orale Morbidität von Bedeutung. So wurde ein signifikanter Effekt der Transplantatgröße auf die Einschränkung der Mundöffnung (p-Wert: 0,017), auf die Geschmacksempfindung (p-Wert: 0,009), auf Veränderungen des Speichelflusses (p-Wert: 0,014), auf orale Sensibilitätsstörungen (p-Wert: 0,020), auf Einschränkungen beim Pfeifen (p-Wert: 0,002), auf die orale Schwellung (p-Wert $< 0,001$), auf eine verwaschene Sprache (p-Wert $< 0,001$) und auf die Beeinträchtigung des täglichen Lebens (p-Wert: 0,002) nachgewiesen.

Litten Patienten bereits präoperativ an Geschmacksveränderungen, oralen Sensibilitätsstörungen oder einer oralen Schwellung, hatte dies einen signifikanten Effekt auf die jeweilige postoperative Morbidität. Im Hinblick auf die postoperative orale Schwellung hatten zusätzlich die analgetische Medikation (p-Wert $< 0,001$) und das Patientenalter (p-Wert $< 0,001$) einen signifikanten Einfluss. Unsere Untersuchungen zeigten zudem signifikante Zusammenhänge zwischen dem Patientenalter und einer Einschränkung beim Trinken (p-Wert: 0,027).

4.6 Postoperative orale Komplikationen

Im Anschluss an die Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik traten ausschließlich Clavien Grad 1 Komplikationen auf, etwa Schmerzen, die mit Analgetika behandelt wurden oder Blutungen, bei denen eine Hämostase durch Kompression erforderlich war.

Der zeitliche Abstand zur Operation hatte den stärksten Einfluss auf die postoperativen Komplikationen. Dabei nahm das Auftreten der Komplikationen signifikant mit der seit der Operation verstrichenen Zeit ab. Entsprechend lag die 21-Tage-

Komplikationsrate bei 36,1% (48 Patienten), nach 3 Monaten bei 4,5% (6 Patienten) und nach 6 Monaten bei 1,6% (2 Patienten).

Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass ein V bzw. NV keinen Effekt auf das Auftreten von Komplikationen im Rahmen der Mundschleimhaut-Substitutions-urethroplastik hatte.

5 Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigten für die orale Schmerzintensität eine Nicht-Unterlegenheit von NV vs. V der Entnahmestelle zu jedem postoperativen Zeitpunkt nach der Harnröhrenplastik. Es wurde ermittelt, dass eine Zunahme der Transplantatlänge eine höhere postoperative Schmerzintensität mit sich brachte. Des Weiteren hatte der seit der Operation vergangene Zeitraum wesentliche Auswirkungen auf die orale Schmerzintensität. Die höchsten Angaben zur oralen Schmerzintensität wurden auf der NRS am 1. postoperativen Tag gemacht. Hierbei handelte es sich um milde bis moderate Schmerzen. Im weiteren Verlauf nahm die Schmerzintensität mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation in der V- und NV-Gruppe stetig ab.

Andere Studien zeigten, dass insbesondere in den ersten fünf postoperativen Tagen ein V oder NV mit einer geringeren Schmerzintensität assoziiert sein könnte (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). So wurde bei einem V der Entnahmestelle von Wood et al. eine signifikant erhöhte Schmerzintensität am 4. und 5. postoperativen Tag und von Muruganandam et al. am 1. postoperativen Tag ermittelt (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009). Andere Veröffentlichungen bestätigen wiederum die in der aktuellen Studie erhobenen Daten, da kein signifikanter Unterschied in der postoperativen Schmerzintensität bei V bzw. NV der bukkalen Entnahmestelle gemessen werden konnte (Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014).

Im Unterschied zu anderen Studien wurde für die aktuelle Studie ein Nicht-Unterlegenheits-Design gewählt. Ferner wurden generalisierte lineare gemischte Modelle genutzt, um den Einfluss von anderen Faktoren auf die orale Schmerzintensität zu beurteilen. Auf diese Weise wurde eine detaillierte Analyse ermöglicht, die sowohl feste (fixed effects) als auch zufällige Effekte (random effects) beinhaltete (Casals et al. 2014). Hervorzuheben ist, dass in beiden Patientengruppen eine zufriedenstellende Schmerzkontrolle erreicht werden konnte, da die orale

Schmerzintensität zu jedem postoperativen Zeitpunkt der Befragung in einem moderaten bis milden Bereich lag. Dies entspricht gemäß der S3 Leitlinie zu akutem perioperativen Schmerz einer annehmbaren Schmerzintensität (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie e.V., 2007).

Neben der Schmerzintensität analysierte die aktuelle Arbeit erstmalig detailliert die Qualität des oralen Schmerzes nach Urethroplastik mit bukkaler Mundschleimhaut.

Für den oralen sensorischen Schmerzindex wurde für 21 Tage und 3 Monate postoperativ eine Nicht-Unterlegenheit für NV vs. V ermittelt. Es konnte herausgestellt werden, dass der Großteil der Patienten von einer ‚empfindlichen‘ sensorischen Qualität des Schmerzes berichtete, unabhängig vom postoperativen Zeitpunkt. Dies entspricht den Angaben zur sensorischen Schmerzqualität im Rahmen anderer chirurgischer Eingriffe, wie beispielsweise der Inguinalherniotomie (Massaron et al. 2007). Bezüglich einiger empfundener sensorischer Schmerzqualitäten gab es am 5. Tag (schmerzhaft), 3 Monate (stechend) sowie 6 Monate (klemmend) postoperativ signifikante Abweichungen zwischen beiden Gruppen. Die Ursache hierfür könnte in der unterschiedlichen Oberfläche und Spannung der Wunde nach V bzw. NV der Entnahmestelle der inneren Wange liegen. Die sekundäre Wundheilung der NV-Wunde weist im Vergleich zur primären Wundheilung einen erhöhten Grad an Proliferation und Entzündung auf, um die Oberfläche zu verschließen. Dies kann Ödeme und eine veränderte Schmerzwahrnehmung bedingen (Wong et al. 2014). Des Weiteren kann das resorbierbare Nahtmaterial und die durch die Auflösung bedingte Gewebereaktion zu den ermittelten Unterschieden der Schmerzqualität geführt haben. Für den oralen affektiven Schmerzindex wurde für jeden postoperativen Zeitpunkt eine Nicht-Unterlegenheit für NV vs. V ermittelt. Dabei war ‚ermüdend/erschöpfend‘ die häufigste affektive Qualität des Schmerzes. Lediglich 21 Tage und 6 Monaten postoperativ herrschte stattdessen die Angabe ‚beängstigend‘ vor. Die unterschiedliche affektive Qualität des Schmerzes im postoperativen Verlauf kann durch die Diskrepanz zwischen den präoperativen Erwartungen zum postoperativen

Schmerz und dem realen postoperativen Schmerz erklärt werden. So konnte bei anderen chirurgischen Eingriffen gezeigt werden, dass das Patientenalter, der von den Patienten erwartete postoperative Schmerz, sowie die präoperative Ängstlichkeit die Wahrnehmung des postoperativen Schmerzes maßgeblich beeinflussen (Sommer et al. 2010; Desai und Cheung 2012). Für den oralen totalen Schmerzindex zeigte sich für den 21. Tag und 3 Monate postoperativ eine Nicht-Unterlegenheit von NV vs. C, während am 1. und 5. postoperativen Tag und nach 6 Monaten postoperativ eine Nicht-Unterlegenheit von NV vs. V nicht bestätigt werden konnte. Die Ursache hierfür können die ermittelten Unterschiede der sensorischen und affektiven Schmerzqualität der V- vs. NV-Gruppe sein.

Die aktuelle Untersuchung ergab, dass ein V bzw. NV keinen Einfluss auf die postoperative orale Morbidität hatte. Die untersuchte orale Morbidität umfasste neben Sensibilitätsstörungen, Veränderungen des Speichelflusses sowie Einschränkungen der Mundöffnung und der Nahrungsaufnahme auch erstmalig Schwellungen im Mundhöhlenbereich sowie Einschränkungen des Lächelns, des Pfeifens und der Aussprache. Der zeitliche Abstand zur Operation hatte dabei den stärksten Effekt auf die orale Morbidität. Nachdem diese am 1. postoperativen Tag das höchste Ausmaß annahm, nahm sie anschließend im postoperativen Verlauf kontinuierlich ab. Dies entspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Auch für die Ausprägung der Morbidität im postoperativen Verlauf gleichen die aktuellen Untersuchungsergebnisse bereits vorhandenen Analysen. So überwiegt in der frühen postoperativen Phase zumeist die Einschränkung der Mundöffnung (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009), während im späten postoperativen Zeitraum Sensibilitätsstörungen dominieren (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012). Bemerkenswert ist, dass 6 Monate nach der Operation jeweils mehr als ein Viertel der Patienten angaben, eine orale Schwellung (51,2%), orale Sensibilitätsstörungen (64,3%), eine Einschränkung der Mundöffnung (41,0%), des

Pfeifens (42,9%) und der Aussprache (26,2%), sowie einen veränderten Speichelfluss (32,1%) zu haben. Dementsprechend gaben mehr als 40% der Patienten an, dass die orale Morbidität ihr tägliches Leben belastete. Auch andere Untersuchungen zeigten, dass bei einer relevanten Anzahl von Patienten auch 6 Monate postoperativ Veränderungen des Speichelflusses (Wood et al. 2004; Rourke et al. 2012), eine eingeschränkte Mundöffnung (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009), sowie orale Sensibilitätsstörungen (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012) auftraten. In der aktuellen Untersuchung zeigten etwa zwei Drittel aller Patienten auch nach 3 bzw. 6 Monaten eine orale Sensibilitätsstörung. Daher könnten die Angaben einer oralen Schwellung in der späten postoperativen Phase möglicherweise in Zusammenhang mit den Sensibilitätsstörungen im Bereich der Narbe der Entnahmestelle stehen. Die durch den Sensibilitätsverlust veränderte Wahrnehmung des Schleimhautareals könnte ein Gefühl der Schwellung vermitteln. Die bereits in vielen Untersuchungen beobachtete eingeschränkte Mundöffnung nach oraler Transplantatentnahme im Rahmen der Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012) kann ebenfalls durch die Narbenbildung erklärt werden, welche die Elastizität des Gewebes mindert. Im Rahmen der aktuellen Studie wurde nach einem standardisierten Verfahren das Transplantat stets von der Wangeninnenseite entnommen. Möglicherweise können ermittelte Sensibilitätsstörungen durch die Narbenbildung im Bereich der Entnahmestelle erklärt werden und nicht durch eine veränderte (peri-)orale Innervation durch Verletzung des Nervus mentalis, wie es teils in vorangegangenen Arbeiten beschrieben wurde (Kamp et al. 2005; Markiewicz et al. 2007). Eine Veränderung des Speichelflusses, wie sie 32,1% der Patienten auch 6 Monate postoperativ noch wahrnahmen, kann neben einer Beeinträchtigung der Speichelausführungsgänge und kleiner Speicheldrüsen im Rahmen der Operation auch durch ein eventuell verändertes Trinkverhalten der Patienten postoperativ erklärt werden.

Im Hinblick auf die Fragestellung, ob ein V oder NV der Entnahmestelle des Mundschleimhauttransplantates hinsichtlich der postoperativen Morbidität zu favorisieren sei, hatten vorherige randomisierte kontrollierte Studien uneinheitliche Ergebnisse ergeben. Rourke et al. fanden heraus, dass sich ein NV gegenüber einem V während der ersten 5 postoperativen Tage vorteilhaft auf die Mundöffnung, die Rückkehr zur normalen Nahrungsaufnahme und auf orale Sensibilitätsstörungen auswirkte (Rourke et al. 2012). Im Gegensatz dazu konnten Wong et al. nachweisen, dass ein V für die Rückkehr zu einer normalen Nahrungsaufnahme in der frühen postoperativen Phase von Vorteil war; es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der V- und NV-Gruppe bezüglich Sensibilitätsstörungen und oralem Spannungsempfinden herausgestellt werden (Wong et al. 2014). Muruganandam et al. fanden andererseits keine signifikanten Unterschiede zwischen der V- und der NV-Gruppe hinsichtlich Mundöffnung, oralen Sensibilitätsstörungen, Veränderung des Speichelflusses und der Rückkehr zu einer normalen Nahrungsaufnahme (Muruganandam et al. 2009).

Wie dargestellt sind die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen zur postoperativen oralen Schmerzintensität und Morbidität nicht einheitlich (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Die möglichen Ursachen für diese voneinander abweichenden Resultate sind vielfältig. Zunächst können die unterschiedliche Anzahl an Patienten und die unterschiedlichen angewandten statistischen Methoden dafür ursächlich sein (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Darüber hinaus galten für die Teilnahme an den Studien verschiedene Ausschlusskriterien. Wong et al. legten eine Transplantatentnahme an beiden Wangeninnenseiten, eine Entnahme des Transplantates von der Lippe oder Zunge und eine bereits in der Vergangenheit erfolgte Rekonstruktion der Harnröhre mittels Mundschleimhaut als Ausschlusskriterien fest (Wong et al. 2014). In einer Untersuchung von Rourke et al. war eine Teilnahme ebenfalls nicht möglich, wenn eine Transplantatentnahme an

beiden Wangeninnenseiten erfolgte. Darüber hinaus galten hier eine Ablehnung der Teilnahme, fehlende Sprachkenntnisse, das Vorliegen einer geistigen Beeinträchtigung, und eine Vorgeschichte von Mundhöhlenkrebs als Ausschlusskriterien (Rourke et al. 2012). In zwei weiteren Untersuchungen wurde währenddessen ohne Ausschlusskriterien gearbeitet (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009). In keiner der vorangegangenen Untersuchungen wurden Patienten mit chronischen Schmerzen ausgeschlossen und auch bereits bestehende Erkrankungen des Mundraumes, wie etwa eine Xerostomie, fanden keine Beachtung (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Weitere Gegebenheiten, die zu den widersprüchlichen Ergebnissen der bisherigen Untersuchungen beigetragen haben können, sind unterschiedliche Längen des bukkalen Mundschleimhauttransplantates zwischen der V- und NV-Gruppe (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009), eine beidseitige Mundschleimhautentnahme (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009) und eine Transplantatentnahme von der Unterlippe (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009) sowie eine fehlende Randomisierung (Wood et al. 2004). Darüber hinaus kann die Form des Transplantates, die rechteckig (Rourke et al. 2012) oder oval (Wong et al. 2014) gewählt werden kann, für mögliche Abweichungen der Ergebnisse ebenso relevant sein, wie die Breite des Transplantates. In den angeführten Untersuchungen war diese standardisiert (Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014) oder unstandardisiert (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009). Je breiter das Transplantat gewählt wird, desto mehr Zug muss aufgebracht werden, um die Wunde durch eine Naht zu verschließen. Hinzu kommt die durch den Operateur bedingte individuelle Spannung, mit der die Naht geschlossen wird. Auch Barbagli et al. hielten bereits fest, dass Form und Länge des Transplantates, insbesondere bei großen Transplantaten, ausschlaggebend für den Wundschmerz durch einen V unter Spannung sein können (Barbagli und Lazzeri 2012). Wong et al. beschrieben ebenfalls, dass das Ausmaß des intraoralen Defektes und die Intensität der Wundspannung bei Nahtschluss der Entnahmestelle vorherrschende Fak-

toren für postoperative Spannungen und Schmerzen seien (Wong et al. 2014). Relevant für unterschiedliche Ergebnisse vorangegangener Arbeiten können zudem die unterschiedlichen Nahttechniken sein, die im Falle eines Verschlusses der Entnahmestelle der Wangeninnenseite angewendet wurden, ebenso wie die verschiedenen postoperativen Verhaltensmaßnahmen der jeweiligen Klinik. Insbesondere von Bedeutung ist darüber hinaus, dass für die Erfassung der postoperativen Schmerzintensität und Morbidität in vorangegangenen Untersuchungen verschiedene Fragebögen genutzt wurden. Diese enthielten validierte (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012) und nicht validierte Fragen (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Bei der Erklärung der uneinheitlichen Ergebnisse ist es zudem essentiell zu erwähnen, dass in vorangegangenen Untersuchungen Daten zu Rauchgewohnheiten und perioperativer Analgesie nicht erfasst wurden (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). So ist das Rauchen beispielsweise von Nachteil für die Wundheilung der oralen Schleimhaut und begünstigt die Narbenbildung (Balaji 2008) und könnte daher Auswirkungen auf die orale Morbidität haben. Gleiches gilt für eine perioperative Analgesie, welche nicht nur das Schmerzempfinden, sondern auch das Wahrnehmen der Morbidität beeinflussen kann.

In der aktuellen Studie wurde herausgefunden, dass der V bzw. NV der Mundschleimhautentnahmestelle keinen Einfluss auf das Auftreten oraler Komplikationen - inklusive Blutungen - hatte. Dies entspricht Ergebnissen früherer Untersuchungen (Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Ferner nahmen, wie bereits für die orale Morbidität beobachtet, auch die oralen Komplikationen im Laufe der postoperativ verstrichenen Zeit kontinuierlich ab. Die in der aktuellen Studie aufgetretenen Komplikationen der Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik beschränkten sich auf Clavien Grad 1 Komplikationen. Hierzu zählten Schmerzen und Schwellungen, die mit Analgetika behandelt wurden oder Blutungen, bei denen eine Hämostase durch Kompression erforderlich war. Diese Beobachtungen deckten sich mit bereits vorlie-

genden Untersuchungsergebnissen zu Komplikationen nach bukkaler Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik (Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Während in zwei vorangegangenen Studien Speichelretentionszysten auftraten (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009), kam diese Komplikation im Rahmen der aktuellen Studie nicht vor. Hinsichtlich der Angaben zu oralen Blutungen kann insbesondere 3 (6,4% Prozent aller Patienten) bzw. 6 Monate (2,4% aller Patienten) postoperativ nicht festgestellt werden, ob diese im Zusammenhang mit der Narbe der Transplantatentnahmestelle standen oder vielmehr durch eine Entzündung des Zahnfleisches oder intraorale Verletzungen bedingt waren. Unterstützt werden die aktuellen Untersuchungsergebnisse, welche keine signifikanten Unterschiede der Komplikationen und der Morbidität zwischen der V- und NV-Gruppe ergaben, von einer prospektiven, nicht-randomisierten Arbeit von Hölzle et al.. Sie analysierte bei 15 Patienten die Durchblutung der Mundschleimhaut im Bereich der Transplantatentnahmestelle 24 Wochen postoperativ mittels Laser-Doppler-Flowmetrie und Gewebespektroskopie. Dabei wurde herausgestellt, dass hinsichtlich der Durchblutung und Sauerstoffsättigung der oralen Narbenregion keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen V vs. NV der Transplantatentnahmestelle auszumachen waren. Zudem ermittelten sie, dass die Durchblutung der Narbenregion darüber hinaus vergleichbar mit der kontralateralen gesunden Mukosa war. Des Weiteren konnten zwischen der NV- und V-Gruppe bei der Abschlussuntersuchung keine Unterschiede hinsichtlich der Wundheilung nachgewiesen werden (Hölzle et al. 2012).

Im Vergleich zu vorherigen randomisierten Studien (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014) umfasst die aktuelle Studie die höchste Patientenzahl, was eine adäquat gepowerte statistische Analyse ermöglichte. Insbesondere wurde in dieser Untersuchung zudem darauf geachtet, verschiedene Faktoren zu berücksichtigen, die die Intensität des oralen Schmerzes beeinflussen können. Hierfür wurde auch der Raucherstatus und die perioperative

Analgesie erfasst, wobei es in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen der NV- vs. V-Gruppe gab.

Diese Arbeit stellt die aktuell größte randomisierte kontrollierte Studie zum V bzw. NV der Entnahmestelle im Rahmen der bukkalen Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik dar. Neben der hohen Patientenzahl zeichnet die aktuelle Untersuchung auch die besonders detaillierte Analyse der postoperativen Intensität und Qualität des oralen Schmerzes, sowie der Morbidität und Komplikationen, aus. Als wichtige Limitation muss die Drop-out-Rate von bis zu 17,8% Patienten am 21. postoperativen Tag bzw. 38,5% 6 Monate postoperativ genannt werden. Diese liegt wahrscheinlich auch darin begründet, dass der standardisierte Fragebogen zur detaillierten Analyse eine Vielzahl an Fragen zu verschiedenen Untersuchungsaspekten beinhaltete, welche alle zu jedem Untersuchungszeitpunkt erneut zu beantworten waren. Es ist somit möglich, dass dies die Motivation der Patienten, das komplette Fragebogenset auszufüllen, minderte. Die im Rahmen der Studie verwendeten bukkalen Mundschleimhauttransplantate wurden stets einheitlich in einer ovalen Form und 15mm Breite entnommen. Dies erschwert eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Patientengruppen, da in anderen Kliniken eventuell andere Transplantatbreiten und -formen verwendet werden können. Auch können hierdurch Abweichungen der Ergebnisse zwischen vorherigen Untersuchungen und der aktuellen Studie bedingt sein (Wood et al. 2004; Muruganandam et al. 2009; Rourke et al. 2012; Wong et al. 2014). Zudem wurde der Zahnstatus inklusive Prothesenstatus in der aktuellen Studie nicht erfasst, obwohl dieser den postoperativen Schmerz und die Morbidität der Mundhöhle beeinflussen kann. Des Weiteren wurde die orale Morbidität durch nicht-validierte Fragen ermittelt. Allerdings stehen derzeit keine validierten Fragebögen zur Verfügung, mit denen man die orale Morbidität nach bukkaler Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik analysieren könnte. Wie aus der aktuellen Untersuchung hervorgeht, beeinträchtigt die orale Morbidität jedoch eine relevante Anzahl an Patienten bis zu 6 Monate postoperativ. Deshalb wäre es

sinnvoll, in der Zukunft einen validierten Fragenkatalog zur oralen Morbidität nach bukkaler Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik zu entwickeln.

6 Zusammenfassung

Die Substitutionsurethroplastik unter Verwendung eines autologen bukkalen Mundschleimhauttransplantates ist der Goldstandard zur Therapie von längeren Harnröhrenstrikturen. Im Rahmen dieser randomisierten kontrollierten Studie wurde untersucht, ob für einen NV vs. einem V der oralen Transplantatentnahmestelle hinsichtlich oralem Schmerz und oraler Morbidität sowie perioperativer Komplikationen eine Nicht-Unterlegenheit vorliegt. Hierfür wurden 135 Studienteilnehmer für die Datenerhebung eingeschlossen. Zur Untersuchung wurde ein Fragebogen verwendet, welchen die Studienteilnehmer präoperativ und zu 5 verschiedenen postoperativen Zeitpunkten, am 1., 5. und 21. Tag, sowie nach 3 und 6 Monaten ausfüllten. Dieser beinhaltete sowohl validierte Fragen zur oralen Schmerzintensität und zur oralen sensorischen und affektiven Schmerzqualität als auch nicht validierte Fragen zur oralen Morbidität. Die Untersuchungen zur oralen Morbidität umfassten Einschränkungen und Veränderungen der Mundöffnung, des Lächelns, der Geschmackswahrnehmung, des Speichelflusses, der oralen Sensibilität, der Nahrungsaufnahme, des Pfeifens und der Aussprache. Zudem wurden orale Blutungen und Schwellungen, eine Analgetikaeinnahme, der Raucherstatus und der Einfluss der Veränderungen in der Mundhöhle auf das tägliche Leben erfragt. Es konnte gezeigt werden, dass ein NV der Entnahmestelle einem V der Entnahmestelle hinsichtlich der Intensität und Qualität des postoperativen oralen Schmerzes nicht unterlegen ist. Als häufigste sensorische Schmerzqualität wurde ‚sensibel‘ gewählt, bei der affektiven Schmerzqualität überwogen ‚ermüdend/ erschöpfend‘ und ‚beängstigend‘. Des Weiteren wurde ermittelt, dass ein V bzw. NV keine signifikanten Auswirkungen auf die orale Morbidität und die perioperativen Komplikationen hatte. Im Hinblick auf die orale Morbidität waren in der frühen postoperativen Phase vor allem Schwellungen und eine eingeschränkte Mundöffnung verbreitet, während im weiteren postoperativen Verlauf Sensibilitätsstörungen dominierten. Darüber hinaus zeigte sich, dass sowohl der seit der Operation vergangene Zeitraum als auch die Länge des ent-

nommenen bukkalen Transplantates signifikante Auswirkungen auf den Schmerz, die Komplikationen und die Morbidität der Mundhöhle haben. Entsprechend nahm die Morbidität im postoperativen Verlauf zwar kontinuierlich ab. Dennoch gilt es zu erwähnen, dass Patienten nach einer bukkalen Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik zum Teil nach 6 Monaten noch von Veränderungen der Mundöffnung, der oralen Sensibilität und des Speichelflusses sowie von einem Schwellungsgefühl betroffen sein können.

Die oralen Komplikationen beschränkten sich im Rahmen unserer Studie auf Clavien Grad 1 Komplikationen. Dies zeigt, dass die Substitutionsurethroplastik mittels Mundschleimhaut eine Operationsmethode mit geringem Risiko ist.

Die in der aktuellen Untersuchung ermittelten Ergebnisse zur oralen Schmerzintensität und –qualität sowie Morbidität der Patienten der NV- und V- Gruppe ergab, dass ein NV der Mundschleimhautentnahmestelle im Rahmen der Substitutionsurethroplastik eine geeignete Alternative zu einem V der Entnahmestelle darstellt.

Summary

Substitution urethroplasty with autologous buccal mucosa graft is the gold standard treatment for recurrent and long urethral strictures. In the present randomized controlled study, it was assessed whether nonclosure is non-inferior compared to closure of the donor site in terms of oral pain and oral morbidity as well as perioperative complications. A total of 135 study participants were included. Patients completed a standardized questionnaire preoperatively and at postoperative day 1, 5 and 21 as well as 3 and 6 months postoperatively. The questionnaire contained validated questions on oral pain intensity as well as on oral sensory and affective pain quality. Additionally non-validated questions on oral morbidity were included to assess problems with mouth opening, smiling, perception of taste, salivation, oral sensation, diet, whistling and speech. In addition, oral bleeding and swelling, analgesic medication, smoking status, and the burden in daily life due to oral morbidity were investigated. It could be shown that nonclosure of the donor site is non-inferior to closure of the donor site with regard to the intensity and quality of the postoperative oral pain. The most common sensory quality of pain was 'sensitive'. 'Tiring/ exhausting' and 'fearful' were the most frequent affective pain qualities. Furthermore nonclosure vs. closure did not have an effect on oral morbidity and perioperative complications. With regard to oral morbidity, swelling and restricted mouth opening were prevalent in the early postoperative period, while sensory disturbances dominated in the further postoperative period. In addition time since operation and length of the buccal graft had significant effects on oral pain, complications and morbidity. The morbidity in the postoperative course decreased continuously. However, it should be noted that even 6 months after buccal mucosa graft urethroplasty, some patients still had problems with mouth opening, oral sensitivity and salivation as well as an oral swelling.

Regarding oral complications, which were limited to Clavien Grade 1 complications, this present study found that substitution urethroplasty with buccal mucosa is a safe surgical procedure.

Nonclosure of the oral donor site during substitution urethroplasty is a suitable alternative to closure.

7 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| BMU | bukkale Mundschleimhaut-Substitutionsurethroplastik |
| bzw. | beziehungsweise |
| cm | Zentimeter |
| et al. | et alii, et aliae, et alia |
| mm | Millimeter |
| NRS | numerische Rating-Skala |
| NSAR | nicht-steroidale antiphlogistische Medikamente |
| NV | Nicht-Verschluss |
| P. | Paracetamol |
| SF-MPQ | Short-Form McGill Pain Questionnaire |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| UKE | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| UTI | Urethrotomia interna; Sicht-Urethrotomie nach Sachse |
| V | Verschluss |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organisation |

8 Literaturverzeichnis

- ALWAAL, A., BLASCHKO, S. D., MCANINCH, J.W., BREYER, B.N. (2014) 'Epidemiology of Urethral Strictures'. *Transl Androl Urol* 3(2), 209–13.
- BALAJI, S. M. (2008) 'Tobacco Smoking and Surgical Healing of Oral Tissues: A Review'. *Indian J Dent Res* 19(4), 344–8.
- BARBAGLI, G., VALLASCIANI, S., ROMANO, G., GUAZZONI, G., LAZZERI, M. (2010) 'Morbidity of Oral Mucosa Graft Harvesting from a Single Cheek'. *Eur Urol* 58(1), 33–41.
- BARBAGLI, G., SANSALONE, S., ROMANO, G., LAZZERI, M. (2011) 'Ventral Onlay Oral Mucosal Graft Bulbar Urethroplasty'. *BJU Int* 108(7), 1218–31.
- BARBAGLI, G., FOSSATI, N., SANSALONE, S., LARCHER, A., ROMANO, G., DELL'ACQUA, V., GUAZZONI, G., LAZZERI, M. (2014) 'Prediction of Early and Late Complications after Oral Mucosal Graft Harvesting: Multivariable Analysis from a Cohort of 553 Consecutive Patients'. *J Urol* 191(3), 688–93.
- BARBAGLI, G. & LAZZERI, M. (2012) 'Re: Rourke et Al.: Effect of Wound Closure on Buccal Mucosal Graft Harvest Site Morbidity: Results of a Randomized Prospective Trial (Urology 2012;79: 443-448)'. *Urology* 80(3), 741–2.
- BRAND, H.S. & VEERMAN, E.C. (2013) 'Saliva and Wound Healing'. *Chin j Dent Res* 16(1), 7–12.
- CASALS, M., GIRABENT-FARRÉS, M., CARRASCO, J.L. (2014) 'Methodological Quality and Reporting of Generalized Linear Mixed Models in Clinical Medicine (2000-2012): A Systematic Review'. *PloS One* 9(11), e112653.
- CASTAGNETTI, M., GHIRARDO, V., Capizzi, A., ANDRETTA, M., RIGAMONTI, W. (2008) 'Donor Site Outcome after Oral Mucosa Harvest for Urethroplasty in Children and Adults'. *J Urol* 180(6), 2624–8.
- CHAPPLE, C., ANDRICH, D., ATALA, A., BARBAGLI, G., CAVALCANTI, A., KULKARNI, S., MANGERA, A., NAKAJIMA, Y. (2014) 'SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The Management of Anterior Urethral Stricture Disease Using Substitution Urethroplasty'. *Urology* 83(3), S31–47.
- DESAI, V.N. & CHEUNG, E.V. (2012) 'Postoperative Pain Associated with Orthopedic Shoulder and Elbow Surgery: A Prospective Study'. *J Shoulder Elbow Surg* 21(4), 441–50.
- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P.-A. (2004) 'Classification of Surgical Complications: A New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey'. *Ann Surg* 240(2), 205–13.
- ENGEL, O., AHYAI, S., RINK, M., EICHELBERG, C., DAHLEM, R., FISCH, M. (2013) 'Harnröhrenrekonstruktion unter Verwendung von Mundschleimhauttransplantaten'. *Urologe* 52(5), 650–6.
- FICHTNER, J., FISCH, M., FILIPAS, D., THÜROFF, J.W., HOHENFELLNER, R. (1998) 'Refinements in Buccal Mucosal Grafts Urethroplasty for Hypospadias Repair'. *World J Urol* 16(3), 192–4.

- GALLEGOS, M.A. & SANTUCCI, R.A. (2016) 'Advances in Urethral Stricture Management'. *F1000Res* 5, 2913.
- GLIM, J.E. VAN EGMOND, M., NIESSEN, F.B., EVERTS, V., BEELEN, R.H. (2013) 'Detrimental Dermal Wound Healing: What Can We Learn from the Oral Mucosa?' *Wound Repair Regen* 21(5), 648–60.
- HAWKER, G. A., MIAN, S., KENDZERSKA, T., FRENCH, M. (2011) 'Measures of Adult Pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP)'. *Arthritis Care Res* 63 Suppl 11, S240-252.
- HÖLZLE, F., MITCHEL, D.A., RAU, A., PALISAAR, J., LOEFFELBEIN, D.J., NOLDUS, J., HOHEISEL, A., MÜCKE, T., KESTING, M., WOLFF, K.D. (2012) 'Assessment of the Perfusion and Morbidity of the Buccal Mucosal Donor Site for Grafting of Urethral Strictures'. *J Craniomaxillofac Surg* 40(1), 47–50.
- KAMP, S., KNOLL, T., OSMAN, M., HÄCKER, A., MICHEL, M.S., ALKEN, P. (2005) 'Donor-Site Morbidity in Buccal Mucosa Urethroplasty: Lower Lip or Inner Cheek?' *BJU Int* 96(4), 619–23.
- EL-KASABY, A. W., FATH-ALLA, M., NOWEIR, A.M., EL-HALABY, M.R., ZAKARIA, W., EL-BEIALY, M.H. (1993) 'The Use of Buccal Mucosa Patch Graft in the Management of Anterior Urethral Strictures'. *J Urol* 149(2), 276–8.
- KESSLER, T.M., SCHREITER, F., KRALIDIS, G., HEITZ, M., OLIANAS, R., FISCH, M. (2003) 'Long-Term Results of Surgery For Urethral Stricture: A Statistical Analysis'. *J Urol* 170(3), 840–4.
- KLUTH, L.A., DAHLEM, R., REISS, P., PFALZGRAF, D., BECKER, A., ENGEL, O., CHUN, F.K., FISCH, M. (2013) 'Short-Term Outcome and Morbidity of Different Contemporary Urethroplasty Techniques - A Preliminary Comparison'. *J Endourol* 27(7), 925–9.
- MANGERA, A., PATTERSON, J. M., CHAPPLE, C. R. (2011) 'A Systematic Review of Graft Augmentation Urethroplasty Techniques for the Treatment of Anterior Urethral Strictures'. *Eur Urol* 59(5), 797–814.
- MARKIEWICZ, M.R., MARGARONE, J. E., 3RD, BARBAGLI, G., SCANNAPIECO, F.A. (2007) 'Oral Mucosa Harvest: An Overview of Anatomic and Biologic Considerations'. *EEUS* 5(5), 179–87.
- MARKIEWICZ, M.R., DESANTIS, J.L., MARGARONE J.E., 3RD, POGREL, M.A., CHUANG, S.K. (2008) 'Morbidity Associated With Oral Mucosa Harvest for Urological Reconstruction: An Overview'. *J Oral Maxillofac Surg* 66(4), 739–44.
- MASSARON, S., BONA, S., FUMAGALLI, U., BATTAFARANO; F., ELMORE, U., ROSATI, R. (2007) 'Analysis of Post-Surgical Pain after Inguinal Hernia Repair: A Prospective Study of 1,440 Operations'. *Hernia* 11(6), 517–25.
- MCMILLAN, A., PAKIANATHAN, M., MAO, J.H., MACINTYRE, C.C. (1994) 'Urethral Stricture and Urethritis in Men in Scotland'. *Genitourin Med* 70(6), 403–5.

- MEEKS, J.J., ERICKSON, B.A., GRANIERI, M.A., GONZALEZ, C.M. (2009) 'Stricture Recurrence after Urethroplasty: A Systematic Review'. *J Urol* 182(4), 1266–70.
- MUNDY, A.R. & ANDRICH D.E. (2011) 'Urethral Strictures: URETHRAL STRICTURES'. *BJU Int* 107(1), 6–26.
- MURUGANANDAM, K., DUBEY, D., GULIA, A.K., MANDHANI, A., SRIVASTAVA, A., KAPOOR, R., KUMAR, A. (2009) 'Closure versus Nonclosure of Buccal Mucosal Graft Harvest Site: A Prospective Randomized Study on Post Operative Morbidity'. *Indian J Urol* 25(1), 72.
- PFALZGRAF, D. & HÄCKER, A. (2013) 'Die Sachse-Urethrotomie'. *Urologe* 52(5), 657–61.
- PFALZGRAF, D., KLUTH, L.A., ISBARN, H., REISS, R., RIECHARDT, S., FISCH, M., DAHLEM, R. (2013) 'The Barbagli Technique: 3-Year Experience with a Modified Approach'. *BJU Int* 111(3b), E132–6.
- RIECHARDT, S., PFALZGRAF, D., DAHLEM, R., FISCH, M. (2009) 'Dorsal Buccal Mucosal Inlay for Penile Urethroplasty'. *BJU Int* 103(10), 1444–7.
- RÖDDER, K., OLIANAS, R., FISCH, M. (2006) 'Urethralstriktur – operative Konzepte'. *Urologe* 45(4), 499–513.
- ROURKE, K. & HICKLE, J. (2012) 'The Clinical Spectrum of the Presenting Signs and Symptoms of Anterior Urethral Stricture: Detailed Analysis of a Single Institutional Cohort'. *Urology* 79(5), 1163–7.
- ROURKE, K., MCKINNY, S., ST. MARTIN, B. (2012) 'Effect of Wound Closure on Buccal Mucosal Graft Harvest Site Morbidity: Results of a Randomized Prospective Trial'. *Urology* 79(2), 443–7.
- SANTUCCI, R.A., JOYCE, G.F., WISE, M. (2007) 'Male Urethral Stricture Disease'. *J Urol* 177(5), 1667–74.
- SOAVE, A., STEURER, S., DAHLEM, R., RINK, M., REISS, P., FISCH, M., ENGEL, O. (2014) 'Histopathological Characteristics of Buccal Mucosa Transplants in Humans after Engraftment to the Urethra: A Prospective Study'. *J Urol* 192(6), 1725–9.
- SOAVE, A., DAHLEM, R., PINNSCHMIDT, H.O., RINK, M., LANGETEPE, J., ENGEL, O., LOECHELT, B., REISS, P., AHYAI, S.A., FISCH, M. (2018) 'Substitution Urethroplasty with Closure Versus Nonclosure of the Buccal Mucosa Graft Harvest Site: A Randomized Controlled Trial with a Detailed Analysis of Oral Pain and Morbidity'. *Eur Urol* 73(6), 910–22.
- SOMMER, M., DE RIJKE, J.M., VAN KLEEF, M., KESSELS, A.G., PETERS, M.L., GEURTS, J.W., PATIJN, J., GRAMKE, H.F., MARCUS, M.A. (2010) 'Predictors of Acute Postoperative Pain after Elective Surgery'. *Clin J Pain* 26(2), 87–94.
- WONG, E., FERNANDO, A., ALHASSO, A., STEWART, L. (2014) 'Does Closure of the Buccal Mucosal Graft Bed Matter? Results From a Randomized Controlled Trial'. *Urology* 84(5), 1223–7.

WONG, S.S., ABOUMARZOUK, O.M., NAHARANI, R., O'RIORDAN, A., PICKARD, R. (2012) 'Simple Urethral Dilatation, Endoscopic Urethrotomy, and Urethroplasty for Urethral Stricture Disease in Adult Men'. Cochrane Database Syst Rev 12, CD006934.

WOOD, D.N., ALLEN, S.E., ANDRICH, D.E., GREENWELL, T. J., MUNDY, A.R. (2004) 'The morbidity of buccal mucosal graft harvest for urethroplasty and the effect of nonclosure of the graft harvest site on postoperative pain'. J Urol 172(2), 580–3.

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Orale Schmerzintensität | 19 |
| Abbildung 2: Oraler sensorischer Schmerzindex..... | 20 |
| Abbildung 3: Oraler affektiver Schmerzindex..... | 21 |
| Abbildung 4: Oraler totaler Schmerzindex | 22 |
| | |
| Tabelle 1: Klinische Basischarakteristika der Patienten..... | 17 |
| Tabelle 2: Dominierende sensorische und affektive Schmerzqualitäten in der Mundhöhle..... | 24 |
| Tabelle 3: Postoperative orale Morbidität der 135 Patienten | 27 |

10 Anhang: Fragebogen



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Urologie
Zentrum für Operative Medizin

Direktorin: Prof. Dr. med. Margit Fisch

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 7410 0
Telefax: (040) 7410 54700
www.uke.uni-hamburg.de

Ansprechpartner

Assistenzarzt Dr. med. Armin Soave
Urologische Klinik und Poliklinik
Email: a.soave@uke.de
Telefon: 015222817525

Assistenzarzt Dr. med. Philip Reiss
Urologische Klinik und Poliklinik
Email: p.reiss@uke.de
Telefon: 015222817439

Assistenzärztin Dr. med. Jessica Langetepe
Urologische Klinik und Poliklinik
Email: j.langetepe@uke.de
Telefon: 015222827160

Leitender Oberarzt Dr. med. Roland Dahlem
Urologische Klinik und Poliklinik
Email: r.dahlem@uke.uni-hamburg.de

Oberarzt Priv. Doz. Dr. med. Sascha Ahyai
Urologische Klinik und Poliklinik
Email: sahyai@uke.de

Pat_ID (wird durch
Arzt/Ärztin ausgefüllt):

FRAGEBOGEN

ZU EINER WISSENSCHAFTLICHEN UNTERSUCHUNG MIT DEM TITEL

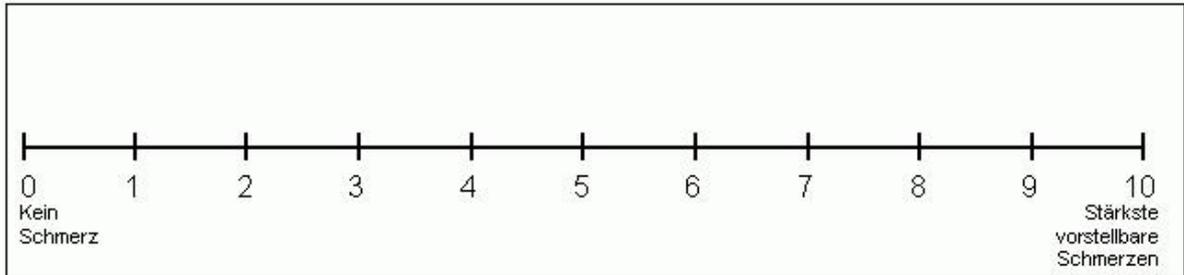
„Schmerzen und Probleme nach Mundschleimhautentnahme bei der Therapie einer Harnröhrenenge“

Sehr geehrter Patient,

dieser Fragebogen wird Ihnen **am ersten Tag nach dem Eingriff** ausgehändigt. Wir möchten Sie bitten, alle Fragen sorgfältig und vollständig zu beantworten. **Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.** Falls eine der Fragen weniger auf Sie zutrifft oder es Ihnen einmal schwer fällt, sich für eine Antwort zu entscheiden, kreuzen Sie bitte die Antwort an, die spontan am ehesten zutrifft. Es ist auch möglich, dass einige Fragen nicht auf Sie zutreffen. Kreuzen Sie dann „gar nicht“ an und lassen Sie die Frage nicht unbeantwortet. Manche Fragen scheinen sich darüber hinaus ähnlich zu sein. Um jedoch allen Patienten gerecht zu werden und um möglichst umfangreiche Informationen zu erhalten, bitten wir Sie, auch ähnliche Fragen zu beantworten.

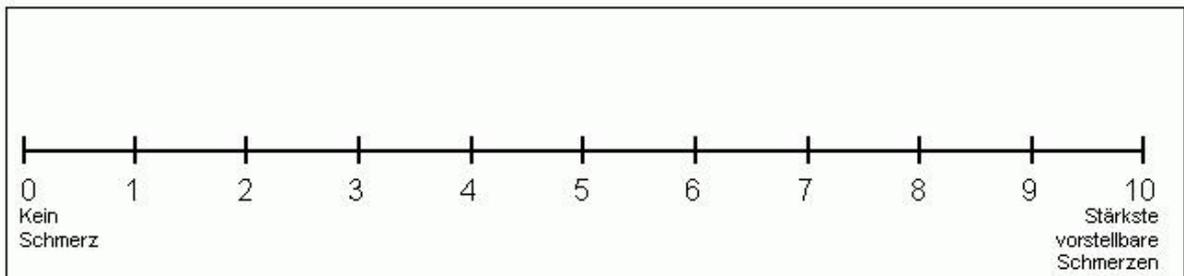
Frage 1) Numerische Rating Skala

Bitte markieren Sie die Stelle, an der Ihre aktuellen Schmerzen im Mundhöhlenbereich am ehesten beschrieben sind, mit einem Kreuz (x):



Frage 2) Numerische Rating Skala

Bitte markieren Sie die Stelle, an der Ihre aktuellen Schmerzen im Damm- und/oder Genitalbereich am ehesten beschrieben sind, mit einem Kreuz (x):



Frage 3) Mc Gill Pain Questionnaire Short Form

Die unten stehenden Worte beschreiben den durchschnittlichen Schmerztyp im Mundhöhlenbereich. Setzen Sie ein Kreuz (x) für alle nachstehenden Schmerztypen in diejenige Spalte, die Ihrer gefühlten Schmerzstärke/-intensität im Mundhöhlenbereich entspricht:

| | | keine | | gering/ leicht | | mäßig | | stark | |
|-----------|--------------------------|-------|--|-------------------|--|-------|--|-------|--|
| 3a | klopfend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | einschießend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | stechend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | scharf | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | klemmend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | nagend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | heiß/brennend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | schmerzend* | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | schwer | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | empfindlich | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | durchtrennend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| 3b | ermüdend/ erschöpfend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | Übelkeit erregend* | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | beängstigend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | bestrafend/ grausam* | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |

Frage 4) Mc Gill Pain Questionnaire Short Form

Die unten stehenden Worte beschreiben den durchschnittlichen Schmerztyp im Damm- und/oder Genitalbereich. Setzen Sie ein Kreuz (x) für alle nachstehenden Schmerztypen in diejenige Spalte, die Ihrer gefühlten Schmerzstärke/-intensität im Damm- und/oder Genitalbereich entspricht:

| | | keine | | gering/ leicht | | mäßig | | stark | |
|-----------|--------------------------|-------|--|-------------------|--|-------|--|-------|--|
| 4a | klopfend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | einschießend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | stechend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | scharf | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | klemmend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | nagend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | heiß/brennend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | schmerzend* | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | schwer | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | empfindlich | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | durchtrennend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| 4b | ermüdend/ erschöpfend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | Übelkeit erregend* | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | beängstigend | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | bestrafend/ grausam* | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |

Frage 5) Rauchen Sie?

Nein [] Ja []

Frage 5 A) Falls Sie rauchen, wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

Frage 6) Ist das Öffnen Ihres Mundes eingeschränkt?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 7) Ist Ihr Geschmackempfinden verändert?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 8) Ist Ihr Speichelfluss verändert?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 9) Besteht eine Gefühllosigkeit und/oder Taubheit im Mundhöhlenbereich?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 9 A) Falls ein Taubheitsgefühl und/oder Gefühllosigkeit besteht, nennen Sie uns bitte die Stelle:

Wange [] Oberlippe [] Unterlippe [] Entnahmestelle der Mundschleimhaut []

Andere: _____

Frage 10) Sind Sie in der Nahrungsaufnahme aufgrund von Schmerzen und/oder Problemen im Mundhöhlenbereich eingeschränkt?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 10 A) Vermeiden Sie aufgrund von Schmerzen und/oder Problemen im Mundhöhlenbereich bestimmte Speisen?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 10 B) Wenn ja, welche Speisen vermeiden Sie?

Frage 11) Vermeiden Sie aufgrund von Schmerzen und/oder Problemen im Mundhöhlenbereich bestimmte Getränke?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 11 A) Wenn ja, welche Getränke vermeiden Sie?

Frage 12) Ist es bei Ihnen seit der Beantwortung des vorhergehenden Fragebogens zu Blutungen im Mundhöhlenbereich gekommen?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 13) Nehmen Sie aufgrund von Schmerzen und/oder Problemen im Mundhöhlenbereich aktuell Schmerzmittel ein?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 14) Haben Sie aufgrund von Schmerzen und/oder Problemen im Mundhöhlenbereich Schwierigkeiten zu lächeln?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 15) Haben Sie aufgrund von Schmerzen und/oder Problemen im Mundhöhlenbereich Schwierigkeiten beim Pfeifen?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 16) Besteht bei Ihnen im Mundhöhlenbereich eine Schwellung?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 17) Besteht bei Ihnen aufgrund von Schmerzen und/oder Problemen im Mundhöhlenbereich eine verwaschene Sprache?

Gar nicht [] Etwas [] Mäßig [] Stark [] Sehr stark []

Frage 18) Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich bei Ihnen die Veränderungen im Mundhöhlenbereich künftig nicht mehr ändern würden?

Ausgezeichnet []

Zufrieden []

Überwiegend zufrieden []

Gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden []

Unglücklich []

Sehr schlecht []

Frage 19) Belasten Sie die Veränderungen im Mundhöhlenbereich in Ihrem täglichen Leben?

Gar nicht []

Etwas []

Mäßig []

Stark []

Sehr stark []

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei all denen zu bedanken, die mich über die Jahre auf meinem Weg der Promotion begleitet und unterstützt haben!

Mein besonderer Dank gilt

Priv.-Doz. Dr. med. Armin Soave

... für sein bemerkenswertes Engagement und seine kompetente und lehrreiche Unterstützung während des gesamten Zeitraums!

dem gesamten Team der Klinik & Poliklinik für Urologie des UKE

... für die umfangreiche Mithilfe bei der Durchführung der Studie, insbesondere im Rahmen der Datenerhebung. Speziell möchte ich dabei Heike Hoop sowie dem fröhlich motivierenden Fuchsbau danken.

im besonderen Maße meinen Eltern

... für die Eröffnung all der Möglichkeiten, durch die ich mir mein heutiges, wundervolles Leben aufbauen konnte! Ich danke euch von ganzem Herzen für eure grenzenlose Fürsorge und den außerordentlichen Rückhalt, auf den ich stets bauen konnte!

Ich widme diese Arbeit meinem Vater, der stets davon träumte, dass seine Kleinste promoviert und der leider zu früh von uns ging, um es noch mitzuerleben.

12 Curriculum Vitae

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum:

Unterschrift: