

Tissue-Engineering in der Harnröhren- chirurgie

Erste Erfahrungen

Die Harnröhrenstriktur ist ein schon in der ägyptischen Pharaonenzeit beschriebenes Krankheitsbild. Aus dieser Zeit ist die Behandlung der Strikturen mit Kathetern und ähnlichen Instrumenten bekannt. Betroffenen sind von dieser Erkrankung vorwiegend Männer. Früher waren eher entzündliche Erkrankungen der harnableitenden Wege, beispielsweise die Geschlechterkrankungen, ursächlich für Harnröhrenstrikturen. Heute sind Verletzungen der Harnröhre im Rahmen medizinischer Behandlungen, nach Unfällen und durch Eigenmanipulierung die Hauptursache für Harnröhrenstrikturen. Die Häufigkeit lässt sich nur schätzen und liegt bei etwa 0,6 Prozent. In Deutschland werden jährlich ca. 30.000 operative Eingriffe wegen Harnröhrenstrikturen durchgeführt.

Derzeit stehen mehrere operative Behandlungsmöglichkeiten neben der Bougierung zur Verfügung. Die endoskopische Schlitzung – die Urethrotomia interna – ist der einfachste, aber auch der mit den häufigsten Rezidiven behaftete operative Eingriff zur Behandlung der Harnröhrenstriktur mit 50 bis 80 Prozent Rezidiven innerhalb der ersten drei Jahre. Sie ist bei kurzstreckigen Verengungen und als Primärtherapie die Methode der ersten Wahl. Offene operative Techniken beinhalten die Resektion des verengten bzw. vernarbten Harnröhrenabschnittes mit der anschließenden End-zu-End-Anastomose der Harnröhre. Bei größerer Distanz erfolgt der Ersatz durch verschiedene körpereigene biologische Materialien in Onlay- oder Inlaytechnik.

Als Transplantate kommen Mundschleimhaut, Penisvorhaut, Penis-schafthaut oder Meshgraft aus wenig behaarten Arealen der Körperoberfläche zur Anwendung. Hierbei gilt die Verwendung von Meshgraft als sehr zeitaufwendiges Verfahren, da es ein zweizeitiges Vorge-

hen mit zwischenzeitlich längerem stationärem Aufenthalt erforderlich macht. Die Verfahren in der offenen Harnröhrenchirurgie sind sehr vielfältig. Allein eine hundertprozentige Erfolgschance bietet keine der Methoden.

Die Wahl des geeigneten Verfahrens stellt heute für den Operateur eine Herausforderung in der rekonstruktiven Chirurgie der Harnröhrenstriktur dar.

Der Ersatz der oben genannten körpereigenen Transplantate (wegen Mangel daran) durch synthetische, meist nicht resorbierbare Materialien oder Fremdkörpersubstanzen wie azelluläre Dünndarmmukosa vom Schwein brachten keine zufriedenstellenden Resultate. So verwundert es nicht, dass sich aufgrund der guten Transplantateigenschaften die Verwendung von Mundschleimhaut in den letzten Jahren durchgesetzt hat. Die benötigte Menge an Mundschleimhaut wird dazu nach Darstellung der stenosierten Harnröhre unmittelbar vor ihrer Rekonstruktion aus der Wangenschleimhaut des Patienten entnommen. Bei großflächiger Entnahme oder bei Wiederholungsentnahmen können durch Irritation des Ramus mentalis des Nervus mandibularis Empfindlichkeitsstörungen im Mundbereich resultieren. Eine chronische Siladenitis ist bei Beteiligung der Papilla parotidea eine mögliche Komplikation. Probleme bei der Nahrungsaufnahme für mehrere Tage bis Wochen werden nicht selten nach ausgedehnter Mundschleimhautentnahme beschrieben.



Abb. 1: Präoperatives Urethrogramm mit längerstreckigen bulbären Harnröhrenenge. Zustand nach mehrmaliger endoskopischer Harnröhrenschlitzung. © Balsmeyer



Abb. 2: Postoperatives Ergebnis nach Urethroplastik mit MucoCell. © Balsmeyer

Wegen der begrenzten Entnahmemöglichkeit und zur Vermeidung der oben genannten Probleme wurde von der Medizinerin und Wissenschaftlerin Dr. Gouya Ram-Liebig in den letzten Jahren die Züchtung von Mundschleimhautzellen im Labor zur Rekonstruktion der Harnröhre erfolgreich entwickelt. Am „BioInnovationsZentrum Dresden“ wurde daraufhin im neuen Forschungs- und Entwicklungslabor der Firma UroTiss GmbH das erste autologe Zelltransplantat zur Rekonstruktion der Harnröhre und potenziell auch für weitere regenerative urologische Operationen entwickelt. So ist es jetzt

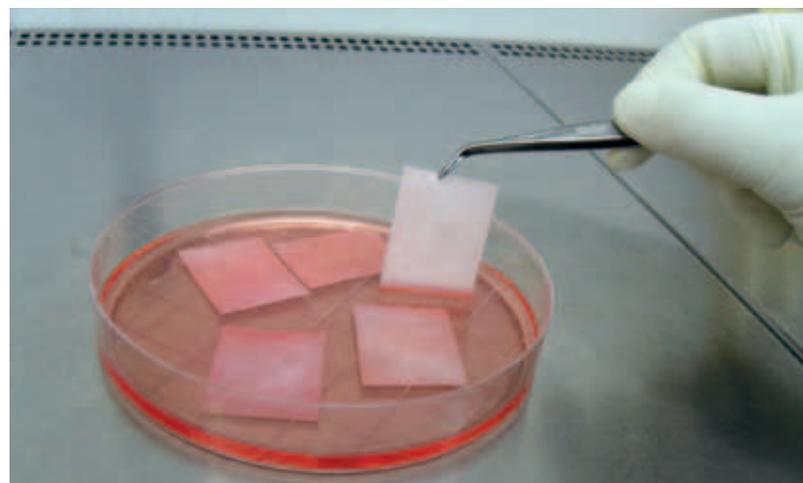


Abb. 3: MucoCell Mundschleimhauttransplantate

© Balsmeyer

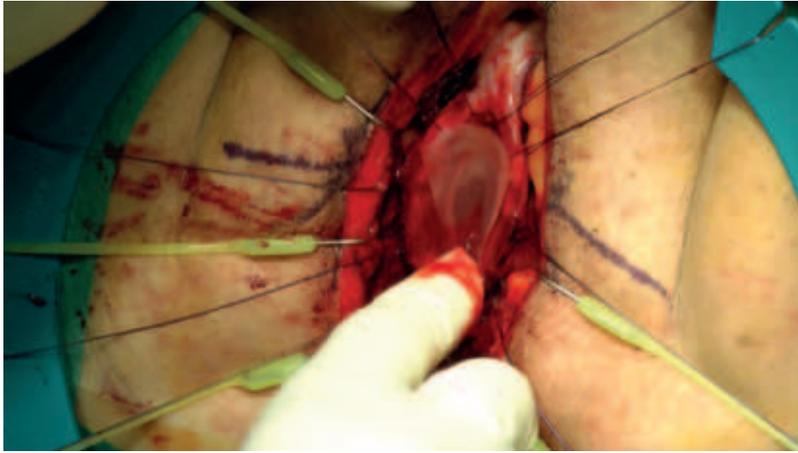


Abb. 4: Operationssitus: Über perinealen Zugang dargestellte und über der Striktur längereröffnete bulbäre Harnröhre eines 38-jährigen Mannes mit rezidivierender Harnröhrenstriktur. Verwendung des Transplantats in Inlay-Technik. © Balsmeyer

möglich, aus wenigen Mundschleimhautzellen die für den Eingriff erforderliche Menge an körpereigener Mundschleimhaut auf einer biologischen Matrix zu vermehren. Biologische Matrices basieren meist auf Kollagen, das als fundamentaler extrazellulärer Bestandteil der Matrix eine Zellerkennung ermöglicht, was für die strukturelle und funktionelle Differenzierung eine *Conditio sine qua non* darstellt. Das von Dr. Gouya Ram-Liebig entwickelte patenteigene Ersatzgewebe für Mundschleimhaut heißt MucoCell und hat in Deutschland die Zulassung für die Rekonstruktion bei Harnröhrenstrikturen. Ermöglicht wurde dies durch erfolgreiche tierexperimentelle Untersuchungen am Schwein, durchgeführt in Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik der Zeisigwaldkliniken

Bethanien Chemnitz unter Leitung von Prof. Dr. med. habil. Dirk Fahlenkamp (European Urology 2011, in press). Im Ergebnis der Tierversuche konnte das Einwachsen der im Labor gezüchteten körpereigenen Mundschleimhaut in die Harnröhre bestätigt werden.

Die Urologische Klinik der Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz wendet dieses Verfahren seit etwa 2½ Jahren mit guten Ergebnissen im klinischen Alltag an. Drei Wochen vor dem geplanten Eingriff wird ein zirka linsengroßes Stück Mundschleimhaut aus der Wange des Patienten entnommen. Die Vermehrung auf der biologischen Matrix erfolgt in einem Speziallabor. Die Entnahme wird ambulant in Lokalanästhesie durchgeführt. Nach Abklingen der Taubheit im Wangenbereich infolge



Abb. 5: Entnahmestelle der in etwa linsengroßen Wangenschleimhaut für die Züchtung von MucoCell.

© Balsmeyer

der Lokalanästhesie kann der Patient wieder feste Nahrung zu sich nehmen.

Die Urethroplastik wird drei Wochen später unter stationären Bedingungen durchgeführt. Für eine optimale Qualität des Mundschleimhauttransplantats ist die Einhaltung dieses Zeitfensters wichtig. In der Regel wird das Transplantat in Abhängigkeit vom betroffenen Harnröhrenabschnitt als Onlay oder als Inlay verwendet. Das operative Vorgehen und der postoperative Verlauf entsprechen dem Vorgehen mit Vollhauttransplantaten.

Die Vorteile der Anwendung von MucoCell sind vielfältig. Von herausragender Bedeutung erscheint uns die bedarfsgerechte Herstellung der benötigten Menge an Transplantat, welche zukünftig auch in gewünschten Abmessungen möglich sein wird. Ein weiterer Vorteil besteht in der sterilen Lieferung des Transplantats durch das Labor. Die Operationszeit verkürzt sich um die Entnahmezeit der Transplantate. Für den Patienten entfallen die oralen Probleme, welche bei einer exzessiven Mundschleimhautentnahme auftreten. Bei komplexen Harnröhrenstrikturen ist die Kombination mit anderen Techniken, beispielsweise von gestielten Schwenklappen, problemlos möglich. Bisher wurden an ausgewählten Zentren 54 Patienten mit diesem Verfahren operiert. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend. Langzeitdaten stehen derzeit noch nicht zur Verfügung. Die Rate an Strikturrezidiven dürfte nicht über denen der klassischen Mundschleimhautplastik, also bei etwa 20 Prozent liegen. Die Anwendung dieses neuen Verfahrens stößt von Seiten der Patienten auf großes Interesse. Perspektivisch ist die Verwendung von MucoCell auch für Harnleiterengungen vorgesehen. Patienten mit derzeit permanenter Harnleiterstentversorgung könnten dadurch den Nimbus des urologischen Dauerpatienten verlieren.

Anschrift der Verfasser:
Prof. Dr. med. Dirk Fahlenkamp
Ulf Balsmeyer
Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz
Klinik für Urologie
Zeisigwaldstraße 101, 09130 Chemnitz