

# **Effizienz und Verträglichkeit der topischen Cortisontherapie bei Phimose im Kindesalter**

**Nora Dankwart**

**2017**



Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. D. von Schweinitz

# **Effizienz und Verträglichkeit der topischen Cortisontherapie bei Phimose im Kindesalter**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Nora Dankwart  
aus Hamburg  
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Maximilian Stehr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Stephan Kellnar

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2017

I. Einleitung	1
I.1 Zahlen und Fakten zur Zirkumzision in der vergangenen und heutigen Zeit	1
I.2 Zirkumzision	3
I.2.1 Geschichtliche Hintergründe der Zirkumzision	3
I.2.2 Religiöse Zirkumzision	6
I.3 Präputium	8
I.3.1 Überblick über die Anatomie des Penis	8
I.3.2 Histologie und Entwicklung des Präputiums	10
I.3.3 Sensible Versorgung des Präputiums	12
I.3.4 Funktionen des Präputiums	13
I.4 Phimose	14
I.4.1 Definition und Ätiologie der Phimose	14
I.4.2 Symptomatik der Phimose	16
I.4.3 Medizinische Indikationen der Zirkumzision	17
I.4.4 Operationstechniken	19
I.4.5 Mögliche Komplikationen der Zirkumzision	20
I.4.6 Krankheitsprophylaxe durch Zirkumzision	24
I.4.7 Zirkumzision und Sensibilität des Penis	26
I.4.8 Zirkumzision und psychische Traumatisierung	27
I.5 Alternative Behandlungsmethoden der Phimose im Kindesalter: Topische Salbenbehandlung und bisherige Ergebnisse	29
I.5.1 Aktuelle Studienlage	29
I.6 Endokrinologischer Exkurs: Die endogenen adrenalen Glucocorticoide und der Regelkreislauf von Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde	31
I.6.1 Hormonelle Effekte des Cortisols	31
I.6.2 Wirkmechanismen topisch angewandter Glucocorticoide auf die Haut	33
I.6.3 Regelkreislauf der Hypothalamus-Hypophysen-Achse	34
I.6.3.1 CRH: Sekretion und Wirkung	34
I.6.3.2 ACTH: Struktur und Funktion	36
I.6.4 Synthese von Cortisol	36
I.6.5 Glucocorticoide der Nebennierenrinde	37
I.6.6 Regulation des Systems durch endogene und exogene Reize	39

I.6.7 Nebenwirkungen durch die Therapie mit synthetischen Glucocorticoiden	41
II Fragestellung	44
III Materialien und Methoden	45
III.1 Befunderhebung und Probengewinnung	45
III.2 Analyse der Konzentrationen von Cortisol, Cortison und Betamethason mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie	46
III.2.1 Aufbereitung des Analysats	46
III.2.2 Trennung der Probenbestandteile mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie	47
III.2.3 Quantifizierung der Glucocorticoide mittels Tandem-Massenspektrometrie	47
III.2.4 Validität der Methode	49
III.2.5 Referenzwerte	50
III.2.6 Statistische Auswertung der Messergebnisse	50
IV Ergebnisse	51
IV.1 Klinische Befunde während und nach der lokalen Behandlung mit Betamethasonvalerat-Salbe	51
IV.2 Cortisol- und Cortisonkonzentrationen im Speichel vor und nach der lokalen Behandlung mit Betamethasonvalerat-Salbe	56
V Diskussion	61
V.1 Mögliche Fehlerquellen der Datenerhebung und Datenauswertung	61
V.2 Einordnung der Ergebnisse in die bisherige Studienlage	61
V.3 Interpretation der Ergebnisse und dessen Bedeutung für die Behandlung der Phimose im Kindesalter	67
V.4 Ausblick: Die Zukunft der konservativen Phimosetherapie und eine abschließende kritische Wertung medizinischer Vorteile der Zirkumzision	70

VI Zusammenfassung

72

Literaturverzeichnis

76

# I Einleitung

## I.1 Zahlen und Fakten zur Zirkumzision in der vergangenen und heutigen Zeit

Die Zirkumzision wird immer noch als klassische Behandlung der pathologischen Phimose im Kindesalter postuliert. Jedoch sind in den letzten Jahren Anstrengungen unternommen worden, konservative Behandlungsalternativen in Form von lokaler Applikation glucocorticoidhaltiger Cremes und Salben zu etablieren. Die Ergebnisse von Studien, die sich mit dieser Therapieoption beschäftigten, zeigen deutlich, dass die Zirkumzision nicht mehr als Therapie der ersten Wahl für die kindliche Phimose gelten kann. Doch ist eine Behandlung mit topisch angewandten Glucocorticoiden als unkompliziert und nebenwirkungsfrei zu empfehlen? Die folgende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Effektivität und im Besonderen mit der Verträglichkeit der lokalen Glucocorticoidtherapie der kindlichen Phimose.

Die Diskussionen und Streitigkeiten über Funktion, Nutzen und sogar Schaden der Vorhaut sind alt und reichen weit zurück. Im antiken Griechenland wurde ihr eine besonders wichtige Bedeutung für das sexuelle Empfinden zugeschrieben, sodass sogar Behandlungen zur Verlängerung derselben angeboten wurden<sup>26</sup>. Im Europa des 19. Jahrhunderts wurden der Vorhaut negative Eigenschaften zugesprochen, da sie ebenfalls nach damaliger Meinung eine bedeutende Rolle bei sexuellem Lustempfinden spielt, und sie galt weithin als Auslöser von unmoralischem und "sündhaftem" Verhalten. Sie wurde unter anderem für das Verlangen nach Masturbation bei Buben und als Krankheitsüberträger der Syphilis verantwortlich gemacht<sup>26</sup>.

In der heutigen Zeit sind solche Vorstellungen veraltet und solche Vorurteile weitgehend ausgeräumt. Trotzdem zeigen Zahlen und Statistiken über die Zirkumzision, dass immer noch sehr unterschiedliche Meinungen über dieses Thema in verschiedenen Kulturkreisen vorherrschen. In den USA werden derzeit circa 60% aller männlichen Neugeborenen auf Wunsch der Eltern ohne medizinische Indikation beschnitten, wohingegen die Rate dieser sogenannten Routinezirkumzisionen in Südkorea nahezu 100% beträgt<sup>24;100</sup>. In Deutschland wird der Eingriff bei nicht einmal 1% der männlichen Neugeborenen durchgeführt<sup>2</sup>.

Die Gründe für eine Zirkumzision sind vielfältig. Abgesehen von der medizinischen Indikation spielen der religiöse und kulturelle Hintergrund der Familie ebenso eine Rolle wie eine fragliche prophylaktische Wirkung des Eingriffs sowohl auf die Übertragung von Infektionskrankheiten als auch in der Entstehung von Malignomen im Genitalbereich. Beleuchtet man beispielsweise den Hintergrund der sehr hohen Beschneidungsrate in Südkorea näher, stellt man fest, dass es dort bis zum Ende des zweiten Weltkrieges unüblich war, die männlichen Neugeborenen beschneiden zu lassen. Man vermutet, dass die Präsenz der USA nach 1945 und damit deren Einfluss auf die koreanische Gesellschaft eine Rolle spielt. Koreanische Eltern geben vor allem eine verbesserte Genitalhygiene, Vorbeugung vor Krankheiten im Genitalbereich und gesellschaftliche Anpassung als Gründe für die Routinezirkumzision an<sup>80</sup>.

Allerdings muss betont werden, dass nur wenige Grunderkrankungen eine medizinisch indizierte Zirkumzision rechtfertigen. Beschneidungen werden in vielen Teilen der Welt vor allem als Initiationsritus und als ein Mittel zur Identifikation und Gruppenzugehörigkeit praktiziert und besitzen einen religiös und kulturell motivierten Hintergrund. Daher ist es umso verständlicher, dass die Kritik an dem Eingriff kontrovers diskutiert wird und eine Auseinandersetzung mit dem Thema ohne Emotionalität kaum möglich ist. Gerade in der jüdischen Religionsgemeinschaft hat die Zirkumzision einen bedeutenden symbolischen Charakter, da sie während Verfolgungen des jüdischen Volkes im Laufe der Geschichte immer wieder unter Androhung der Todesstrafe verboten wurde. Unter der Regentschaft des griechischen Königs Antiochos IV Epiphanes, dem römischen Kaiser Hadrian, der spanischen Inquisition, Stalins und während der Diktatur der Nationalsozialisten im Dritten Reich wurde die Beschneidung umso mehr ein Ausdruck der Zugehörigkeit zur Religionsgemeinschaft, des tiefen Glaubens und auch des Widerstandes gegen die Verfolgung und ist in der heutigen Zeit ein essentieller Bestandteil der jüdischen Religionsausübung<sup>46</sup>. Aber ist geäußerte Kritik an der Zirkumzision gleichzusetzen mit Antisemitismus aufgrund der Ächtung der Prozedur in der Vergangenheit?

Im Hinblick auf die starke Verknüpfung der Zirkumzision mit persönlichen soziokulturellen Hintergründen sollte man während der Diskussion die Indikation und Motivation des Eingriffs nicht aus den Augen verlieren. Die Beschneidung als Inbegriff der religiösen Identität wird durch das Recht auf Selbstbestimmung

anerkannt (worunter auch die Religionsfreiheit fällt, verabschiedet im Internationalen Pakt über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte der Vereinten Nationen) und im besten Interesse des Kindes, durch das elterliche Sorgerecht abgedeckt, durchgeführt<sup>37</sup>. Dennoch werden immer mehr Stimmen aus der jüdischen Glaubensgemeinschaft laut, die die Beschneidung als traditionelle Handlung in Frage stellen: Einerseits kann der Eingriff Schmerzen und Komplikationen mit sich bringen, andererseits wird die Tatsache, dass der 8 Tage alte Säugling naturgemäß nicht mitbestimmen kann, als unethisch betrachtet<sup>46</sup>.

Lässt man die Beschneidungen aus religiösen Gründen außer Acht, findet man derzeit viele wissenschaftliche Publikationen zum Thema der Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten durch eine Routinezirkumzision des Mannes. Aufgrund der steigenden Zahl der HIV-Neuinfektionen und des damit einhergehenden Handlungsbedarfs hat die World Health Organisation (WHO) 2007 anhand der Ergebnisse von 3 randomisierten kontrollierten Studien mehrere Empfehlungen entwickelt<sup>120</sup>. So reduziere die Zirkumzision die Übertragung des HI-Virus bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr nach Datenlage um etwa 50-60%<sup>6;8;47</sup>, weswegen sie als „effiziente Intervention der HIV-Prävention“ empfohlen wird. Gleichzeitig wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Maßnahme als zusätzlicher Schutz angesehen werden muss, da sie allein keine Neuinfektion verhindern kann. Zudem wird der Eingriff in diesem Kontext nicht für Neugeborene empfohlen.

## **I.2 Zirkumzision**

### **I.2.1 Geschichtliche Hintergründe der Zirkumzision**

Im folgenden Abschnitt werden die Geschichte der Zirkumzision, ihre religiösen und kulturellen Aspekte sowie der Eingriff in der heutigen Zeit dargestellt.

Es ist nicht eindeutig auszumachen, wo und wann sich die Zirkumzision entwickelte. Bei afrikanischen Stämmen, in Regionen des nahen Ostens, in muslimischen Teilen Indiens und Süd-Ost-Asiens und bei den Aborigines in Australien ist sie seit jeher Bestandteil des sozialen und kulturellen Lebens<sup>30</sup> und gelten somit auch als Identifikationsmittel zur Zugehörigkeit zu einer bestimmten religiösen oder ethnischen Gruppe. Darstellungen von Beschneidungsszenen auf Wandreliefs ebenso wie

Mumienfunde belegen, dass den alten Ägyptern die Prozedur bereits 3000 Jahre vor Christus bekannt war, und Columbus stellte bei seiner Ankunft in der Neuen Welt 1492 fest, dass dort die Eingeborenen beschnitten waren<sup>2</sup>. Ob es einen genau auszumachenden Ursprungsort gibt, an welchem Beschneidungen erstmals vollzogen wurden oder ob sie sich in jedem Teil der Welt individuell voneinander entwickelten, bleibt fraglich. Fest steht allerdings, dass die Beweggründe aus unterschiedlichen Motivationen heraus entstanden und auch heute immer noch verschiedene zugrundeliegende Aspekte für den Eingriff eine Rolle spielen.

Man nimmt an, dass die Zirkumzision ursprünglich als eine abgeschwächte Form der Kastration durchgeführt wurde. Die besiegten Feinde wurden so gebrandmarkt, aber nicht lebensgefährlich verletzt, da sie ja als Arbeiter eingesetzt werden sollten. Die Nachfahren der Versklavten wurden ebenfalls beschnitten. So ist es zu verstehen, dass sich die Beschneidung im Laufe der Zeit zu einer rituellen Tradition von Volksgruppen und religiösen Gemeinschaften entwickelte, beispielsweise bei den Phöniziern<sup>2:30</sup>. Weitere Aspekte sind die Beschneidung als Opfergabe zum Zeichen der Unterwerfung einer Gottheit oder in der Hoffnung auf eine gute Ernte. Auch Stammeszugehörigkeit und Fruchtbarkeitsriten sowie die Demonstration der Keuschheit liegen der traditionellen Zirkumzision gerade bei afrikanischen Stämmen zugrunde. Dort spielt auch die Beschneidung als Initiationsritus vom Kind zum Mann eine große Rolle<sup>26</sup>.

Vermutlich entwickelte sich die Zirkumzision in der patriarchalischen Urgemeinschaft als Bewältigungsstrategie, um mit den täglichen Bedrohungen des Lebens umgehen zu können. Die Ritualisierung der Beschneidung sollte helfen, den täglichen Überlebenskampf zu ertragen. Wahrscheinlich wurde sie auch zur Kontrolle von Gewaltakten innerhalb der Gruppe genutzt, so dass die blutige Prozedur als Mahnung vor Ungehorsam verstanden werden kann, indem der Heranwachsende einen Teil von sich opfert. Ursprünglich geht es bei Ritualopfern um Menschenopfer: Im alten Testament wird von Abraham die Opferung seines erstgeborenen Sohns Isaak gefordert. Durch diese Grausamkeit sollen Gott befriedet und eigene existentielle Ängste beherrscht werden. Die rituelle Beschneidung im Judentum kann somit als Ersatz des von Gott geforderten Kindsopfers angesehen werden<sup>35</sup>.

Wahrscheinlich war die Zirkumzision aus "hygienischen Gründen" bis weit in das 19. Jahrhundert unbekannt. Dafür spricht, dass Zirkumzisionen bis zu dieser Zeit kaum von Ärzten, sondern von religiösen Vertretern angeboten wurden. In Ägypten war der Priester für die Beschneidung verantwortlich; im Judentum wird diese Aufgabe nach wie vor von einem dafür ausgebildeten Mann, dem *Mohel*, übernommen. Dazu kommt, dass die Operation nicht unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden konnte. Dem Risiko eines solchen Eingriffes hätten sich wohl nur wenige Männer aus prophylaktischen gesundheitlichen Gründen unterzogen<sup>30</sup>. Einziger Anhaltspunkt für frühere Operationen unter hygienischen Gesichtspunkten finden sich im alten Ägypten, wo die Zirkumzision an wohlhabenden Männern als eine vorbeugende Maßnahme vor einer Infektion mit *Schistosoma hematobium*, einem im Nil heimischen Blutegel, praktiziert wurde<sup>2</sup>.

In der Mitte des 19. Jahrhunderts etablierten sich chirurgische Eingriffe allgemein aufgrund der nun vorhandenen Anästhetika und Desinfektionsmittel. In dieser Zeit begannen Stimmen aus medizinischen Fachkreisen laut zu werden, welche die Zirkumzision als Routineeingriff propagierten. Man war sich weithin einig, dass der Eingriff der Heilung und Prophylaxe von Krankheiten wie Impotenz, Sterilität, Priapismus, Enuresis und sexuell übertragbarer Krankheiten diene. Sogar bei Patienten, die an Kopfschmerzen, Strabismus, Asthma, Gicht oder Epilepsie litten, haben Ärzte zur ursächlichen Therapie Beschneidungen vorgenommen, da die einhellige Meinung vorherrschte, dass das Präputium und im Besonderen die phimotische Veränderung an der Pathogenese dieser Leiden beteiligt wäre. Sogar Masturbation und Homosexualität galten damals als Krankheiten und standen in Verdacht, durch Phimose verursacht und gefördert worden zu sein<sup>2;26;30</sup>.

Eine Änderung der öffentlichen Meinung war erst Mitte des 20. Jahrhunderts zu spüren, als Douglas Gairdner 1949 seine Untersuchung über die Aufgabe und den Nutzen der Vorhaut veröffentlichte. Seitdem geben Fachgesellschaften auf der ganzen Welt ihre Stellungnahmen bezüglich der Vorteile und der Notwendigkeit zur Zirkumzision ab. Insgesamt geht der Trend zur allgemeinen Zurückhaltung bei der Indikationsstellung, was sich an den sinkenden Beschneidungsraten bemerkbar macht. 1980 wurden in der gesamten westlichen Welt noch 62% der männlichen Säuglinge beschnitten, wohingegen es 1999 nur noch 37% waren<sup>2</sup>.

### I.2.2 Religiöse Zirkumzision

Die rituelle jüdische Beschneidung wird *Brit Mila* genannt. Die Beschneidung eines männlichen Nachkommens gilt im jüdischen Glauben als unbedingt einzuhaltendes Gebot, eine *Mitzwa* und kennzeichnet ihn als Zugehörigen der Religionsgemeinschaft. Die Gläubigen berufen sich auf die Bücher Genesis und Leviticus, in denen das Ritual als Bund zwischen Gott und Abraham und dessen Nachfahren dargestellt wird (Genesis, Kapitel 17, Vers 10):

„<sup>10</sup>Das aber ist mein Bund, den ihr halten sollt zwischen mir und euch und deinem Geschlecht nach dir: Alles, was männlich ist unter euch, soll beschnitten werden; <sup>11</sup>eure Vorhaut sollt ihr beschneiden. Das soll das Zeichen sein des Bundes zwischen mir und euch. <sup>12</sup>Jedes Knäblein, wenn's acht Tage alt ist, sollt ihr beschneiden bei euren Nachkommen. Desgleichen auch alles, was an Gesinde im Hause geboren oder was gekauft ist von irgendwelchen Fremden, die nicht aus eurem Geschlecht sind. <sup>13</sup>Beschnitten soll werden alles Gesinde, was dir im Hause geboren oder was gekauft ist. Und so soll mein Bund an eurem Fleisch zu einem ewigen Bund werden. <sup>14</sup>Wenn aber ein Männlicher nicht beschnitten wird an seiner Vorhaut, wird er ausgerottet werden aus seinem Volk, weil er meinen Bund gebrochen hat.“

Aufgrund dessen besteht nach jüdischer Rechtsauffassung kein Zweifel an der absoluten Notwendigkeit zur Beschneidung: Denn erst durch die Zirkumzision wird das Kind Mitglied der jüdischen Gemeinschaft. Der *Midrasch* (Auslegung der religiösen Texte) versteht sie sogar als eine grundlegende Charakteristik der Religion<sup>43</sup>.

Der genaue Ablauf des Eingriffs ist im *Talmud*, einer Kommentarsammlung der Regeln und Gesetze der *Thora* niedergeschrieben: Jeder Vater ist verpflichtet, für die Zirkumzision des Sohnes am 8. Tag nach der Geburt zu sorgen. Es besteht die Möglichkeit, die *Brit Mila* selbst durchzuführen, oder, wie in den meisten Fällen, bei Unkenntnis einen sogenannten *Mohel* zu beauftragen. Dieser ist ein Geistlicher, der eine zusätzliche medizinische Schulung genossen hat, oder ein approbierter Arzt mit entsprechendem religiösem Hintergrund. In Großbritannien ist die *Initiation Society* zuständig für die Ausbildung der *Mohelim*, Einhaltung festgesetzter Standards der

Prozedur und Registrierung über die durchgeführten Zirkumzisionen<sup>43</sup>. In Deutschland existiert keine vergleichbare Gesellschaft.

Bei Verletzung dieser Pflicht droht dem Vater die Bestrafung Gottes durch Verkürzung seines Lebens. Im jüdischen Recht wird außerdem festgelegt, dass nach der Beschneidung die Glans penis des schlaffen Glieds vollständig unbedeckt sein muss. Bei Krankheit des Neugeborenen muss die Zirkumzision zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden. Im Allgemeinen findet der Eingriff 7 Tage nach vollständiger Genesung statt. Bei Hypospadie muss zunächst eine urologische Vorstellung erfolgen, da bei operativer Korrektur das Präputium zur Deckung der Penisunterseite benutzt werden kann<sup>43</sup>.

Der Mohel muss beurteilen, ob der Allgemeinzustand des Kindes eine Zirkumzision zulässt, weswegen er wenige Tage vorher die Familie besucht und das Kind in Augenschein nimmt. Die Brit Mila findet im engen Familien- und Freundeskreis entweder zu Hause oder im Krankenhaus statt. Während des Eingriffs wird der Säugling von dem *Sandak*, dem Beistand oder Paten, auf den Knien oder den Oberschenkeln gehalten. Häufig übernimmt der Großvater diese Rolle. Die Prozedur wird meist ohne Narkose durchgeführt, wobei eine Lokalanästhesie nach jüdischem Recht nicht verboten ist, und dauert circa 1 bis 2 Minuten: Zunächst wird das Präputium von der Glans penis gelöst, dann wird sie mit der linken Hand gehalten, wenn der metallene Schutz um die Vorhaut gelegt wird. Die überstehende Haut wird dann entfernt. Zur Blutstillung wird ein enger Verband unterhalb der Glans penis angelegt, auf eine Naht wird komplett verzichtet. Nach einem Tag wird die Wunde vom Mohel kontrolliert<sup>43</sup>. In streng orthodoxen Gemeinden saugt der Mohel vor dem Anlegen des Verbands das Blut aus der Wunde, entweder durch ein Glasrohr oder direkt mit dem Mund. Die Praktik birgt eine hohe Infektionsgefahr, tödliche Komplikationen wurden als Folge dieser Prozedur beschrieben<sup>109</sup>.

Selbst unter Verfolgung und Androhung harter Strafen in der Vergangenheit ließ die Glaubensgemeinschaft nicht von ihrem Brauch ab. Daher ist die Zirkumzision im jüdischen Glauben gegenwärtig tief verwurzelt. Selbst für viele nicht praktizierende Juden ist es heutzutage selbstverständlich, ihr Kind beschneiden zu lassen<sup>43;46</sup>.

Die jüdische Religion ist nicht die einzige, welche die Zirkumzision als Bestandteil ihres Glaubens betrachtet. Auch im Islam ist diese Tradition verbreitet. Hier wird die

Beschneidung als Hygienemaßnahme, *Tahara*, empfohlen. Aufgrund der Tatsache, dass die Zirkumzision bereits in vor-islamischen arabischen Texten erwähnt wurde, geht man davon aus, dass dieser Brauch bereits vor der Verbreitung des Islam in der arabischen Welt existierte und nicht rein religiös-islamistisch geprägt ist<sup>92</sup>.

Da es verschiedene Rechtsschulen gibt, die entsprechende Gesetzestexte unterschiedlich auslegen, gibt es auch verschiedene Meinungen zur Notwendigkeit der Beschneidung männlicher Moslems. Der überwiegende Teil betrachtet die Zirkumzision als *Sunna*, eine Tradition des Propheten Abraham (arabischer Name: Ibrahim), die jedoch nicht im Koran erwähnt wird und somit keine Bedingung zur Religionszugehörigkeit darstellt, also nur ein äußeres Merkmal eines männlichen Moslems ist. Männliche Konvertiten müssen sich demnach, im Gegensatz zu Proselyten des Judentums, nicht beschneiden lassen<sup>92</sup>. Der Zeitpunkt der Zirkumzision variiert in den verschiedenen Regionen und Ländern der islamistischen Welt; bei fast allen Buben wird der Eingriff bis zum 7. Lebensjahr von einem traditionellen Beschneider vorgenommen. Vor allem in ländlichen Gegenden hat dieser in der Regel keine medizinische Ausbildung erhalten, weswegen von einer erheblichen Anzahl an Komplikationen, insbesondere Blutungen und Infektionen bei Benutzung von unsterilen und ungeeigneten Instrumenten, auszugehen ist. Verlässliche Daten existieren hierzu jedoch nicht. In wohlhabenden Ländern wie den Golfstaaten wird der Großteil der Zirkumzisionen von Ärzten durchgeführt<sup>92</sup>.

### **I.3 Präputium**

Im Folgenden soll näher auf Anatomie, Histologie und Funktion des Präputiums eingegangen werden, um weitere Ausführungen und Diskussionen um den Eingriff der Zirkumzision verständlicher zu machen.

#### **I.3.1 Überblick über die Anatomie des Penis**

Der Penisschaft besteht im Inneren aus den Schwellkörpern, den paarigen *Corpora cavernosa penis* und dem *Corpus spongiosum penis*. Die *Corpora cavernosa penis* sind durch eine blutdurchlässige Wand, das *Septum penis*, voneinander getrennt und von der *Tunica albuginea* umgeben, welche überwiegend aus kollagenen,

bindegewebigen Fasern besteht. Die Hohlräume der Corpora cavernosa sind mit Endothel ausgekleidet und mit Muskelfasern durchzogen<sup>60</sup>.

Das Corpus spongiosum, in dessen Mitte die Urethra liegt, befindet sich auf der ventralen Seite des Penisschafts. Die Urethra tritt jedoch erst distal des Bulbus penis in den Schwellkörper ein. Das Corpus spongiosum formt die Glans penis durch Erweiterung und Bedeckung der Corpora cavernosa an ihrem distalen Ende.

Die *Buck-Faszie* besteht aus elastischem und kollagenem Bindegewebe und umgibt alle drei Schwellkörper bis zur Corona glandis<sup>16</sup>.

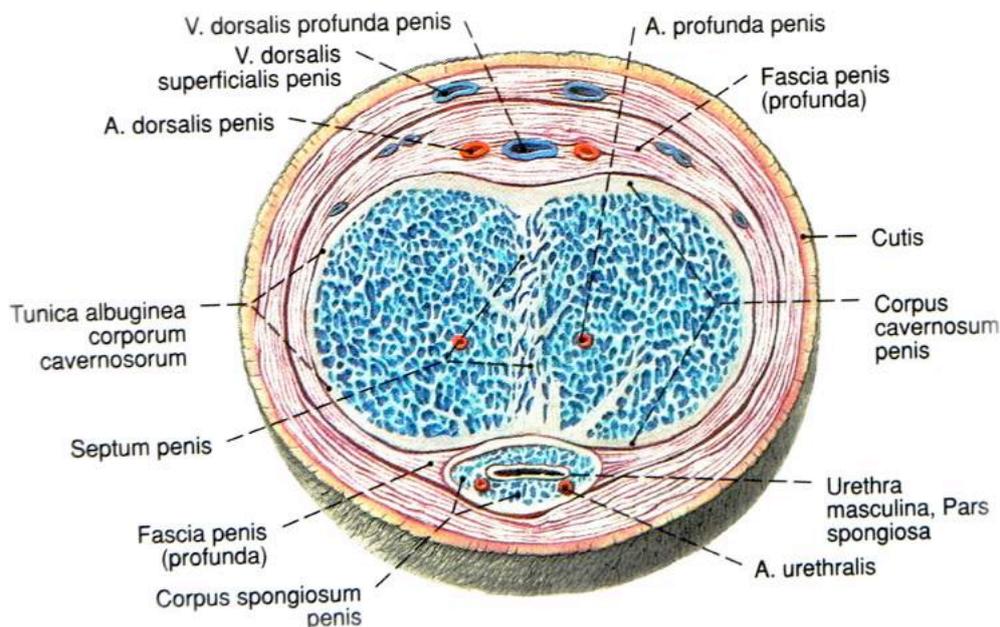


Abb. 1: Querschnitt durch die Mitte des Penisschaftes<sup>88</sup>

Die Blutversorgung des Penis wird durch drei Äste der *A. pudenda interna* sichergestellt, die sich an der Penismwurzel aufteilen: Die *A. urethralis* tritt in das Corpus spongiosum ein und versorgt daher die Urethra und die Glans penis. Die *A. profunda penis* verläuft im Inneren der Corpora cavernosa und gibt dort Äste für die Sinus ab. Die *A. dorsalis penis* liegt der Unterseite der Buck-Faszie unmittelbar an und verläuft in Nachbarschaft des N. dorsalis penis und der V. dorsalis profunda penis auf dem Penistrücken vom proximalen Penisschaft bis zur Glans penis<sup>16;60</sup>.

Der venöse Abfluss erfolgt über die *V. dorsalis profunda penis*, die in den *Plexus venosus prostaticus* mündet. In diese Vene drainieren zudem die Schwellkörper

sowohl durch zirkulär um den Penis verlaufende Gefäße als auch mittels Venen, die direkt durch die Faszien nach außen ziehen<sup>16</sup>(siehe Abb.1, S. 9).

### I.3.2 Histologie und Entwicklung des Präputiums

Von außen nach innen ist die Vorhaut histologisch aus fünf Schichten aufgebaut, die sich aus Mesoderm, Neuroektoderm und Mesenchym entwickeln:

- *Das äußere Vorhautblatt und die Epidermis*  
Sie enthalten unter anderem antigenpräsentierende Langerhans-Zellen und Merkelzellen.
- *Dermis*  
Sie enthält elastische Fasern, um das Präputium nach dem Zurückstreifen zu repositionieren.
- *Tunica Dartos*  
Sie ist aus Muskelzellen und elastischen Fasern aufgebaut. Dies ermöglicht eine Variabilität der Präputialraffung, zum Beispiel bei Kälte oder Erektion. Mit der Pubertät nimmt die Zahl der elastischen Fasern mit gleichzeitiger Reduktion der Muskelfasern zu. Die Vorhaut kann nun über die Glans zurückgeschoben werden.
- *Inneres Vorhautblatt*  
Aus nicht verhornendem Plattenepithel. Es bildet zusammen mit dem Epithel der Glans penis eine gemeinsame Schicht. Die Separation erfolgt postpartal, wobei das Alter bei endgültiger Trennung variiert (s.o.). Auch hier finden sich Langerhans-Zellen<sup>22;100</sup>.
- *Lamina propria*  
Eine gut durchblutete Schicht ohne Haarfollikel, Schweiß – und Talgdrüsen direkt unter dem inneren Vorhautblatt.

In der 6. Woche der embryonalen Phase ist bereits der Sinus urogenitalis entwickelt. Zu diesem Zeitpunkt sind die Gonaden jedoch noch geschlechtsindifferent. Erst nach 10 Wochen beginnt die Ausprägung der männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane<sup>63</sup>. Durch Einwanderung von proliferierenden Zellen, die in Lamellenstruktur angeordnet sind, entwickeln sich die präputialen Falten, die Glans penis, die Corona glandis und die Mukosa des Sulcus coronarius, sodass diese zu einer histologischen Einheit zusammengefasst werden sollten<sup>22</sup>. Nach etwa 12

Wochen kann der Penisschaft von der Glans penis durch eine Einkerbung an der Corona glandis abgegrenzt werden. In diesem Bereich finden sich die semizirkulär angeordneten Hautverdickungen, die Präputialfalten, die den coronaren Rand bilden und kontinuierlich über die Glans penis wachsen, bis sie vollständig bedeckt ist<sup>28;63</sup>. Die zellulären Lamellen treffen an der ventralen Basis der Glans penis mit den Urethralfalten zusammen und bilden so das Frenulum aus<sup>111</sup> (siehe Abb.2a,b). Unbestritten ist, dass diese Vorgänge Voraussetzung für eine regelrechte Entwicklung der Urethra sind. Dies wird offensichtlich bei Betrachtung des klinischen Bildes der Hypo- und Epispadie, bei der das Präputium inkomplett ausgebildet ist<sup>22</sup>.

Die Epithelien der Glans penis und das innere Vorhautblatt des Präputiums bilden zunächst eine Einheit. Bereits im 6. Schwangerschaftsmonat beginnt die Trennung der Schichten durch Verhornung der Epithelien: Rundliche Epithelmassen (oder – perlen) bilden sich sowohl in der Schicht, die der Glans penis anliegt, aus, als auch in der präputialen, anterior gelegenen Schicht und keratinisieren. Dadurch kommt es zu einer Zelldegeneration und somit Höhlenbildung im Inneren. Bei Verschmelzung der longitudinal angeordneten Perlen erfolgt die Trennung der Schichten<sup>28;63</sup>.

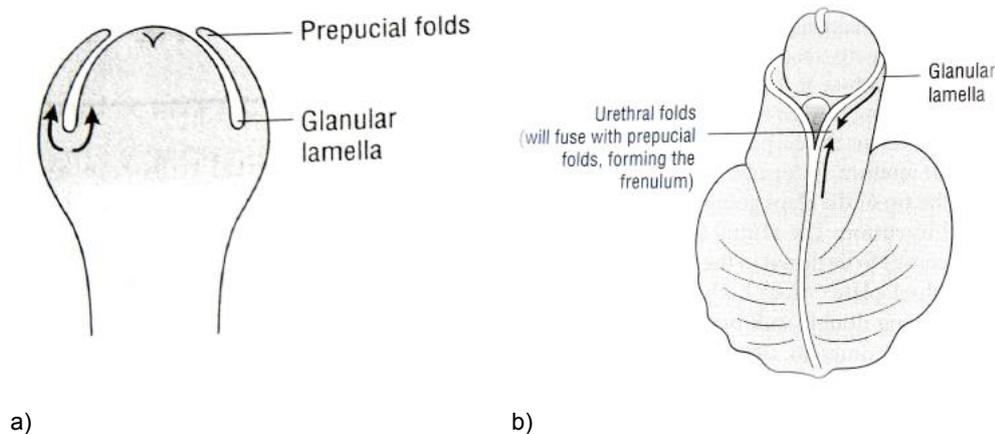


Abb. 2a,b: Entwicklung des Penis und des Präputiums<sup>111</sup>

Wahrscheinlich spielen Hormone, vor allem Glucocorticoide, und Wachstumsfaktoren eine Rolle bei diesem Prozess, was durch die Tatsache bekräftigt wird, dass eine lokale Glucocorticoidbehandlung den Trennungsprozess beschleunigt; unbedeutend dagegen sind Umwelteinflüsse<sup>91</sup>. Wann der Vorgang abgeschlossen ist, schwankt individuell; normalerweise ist im Alter von 3 bis 4 Jahren die Vorhaut retrahierbar.

Die Lösung der Epithelien voneinander sollte nicht durch manuelles Zurückschieben des Präputiums unterstützt werden, solange der Prozess andauert. Hierbei können Risse entstehen, die die Entwicklung einer sekundären Phimose begünstigen<sup>22;100</sup>.

### I.3.3 Sensible Versorgung des Präputiums

Die Penishaut wird sensibel durch den *N. dorsalis penis* (Ast des *N. pudendus* aus dem Plexus pudendus, S2 - S4) versorgt. Der Nerv verläuft paarig von der Basis des Penischafts auf der Tunica albuginea corporum cavernosum und unter der Buck-Faszie bis zur Glans penis. Außerdem verzweigen sich viele Äste am gesamten Penischaft nach lateral und ventral. Wenige Zentimeter vor Erreichen der Corona glandis teilt sich der *N. dorsalis penis* auf, sodass die Glans penis von mehreren Nervenästen versorgt wird. Hier endet der Nervenverlauf durch Aufteilung in eine Vielzahl von kleinen Ästen, die in die Tiefe der Glans penis ziehen<sup>123</sup>.

Es finden sich viele exterozeptive Sinneskörperchen in den Hautschichten des Präputiums, die Umweltreize wahrnehmen und sie über angrenzende Nervenendigungen weiterleiten. Diese sogenannten *Mechanorezeptoren* sind für die Oberflächensensibilität zuständig:



a) Merkelzelle



b) Meissner-Tastkörperchen



c) Vater-Pacini-Körperchen

Abb. 3a-c: Mechanorezeptoren der Haut; Sinnesorgane der Oberflächensensibilität

*Merkelzellen* (siehe Abb.3a) finden sich in Plattenepithelien besonders häufig an berührungsempfindlichen Stellen. Sie verarbeiten mechanische Druckreizung und Druckänderung.

*Meissner – Tastkörperchen* (siehe Abb.3b) sind ebenfalls Druckrezeptoren und kommen im Bindegewebe vor.

*Vater – Pacini – Körperchen* (siehe Abb.3c, S. 12) sitzen in der Dermis und Subkutis und registrieren Vibration und die Geschwindigkeitsänderung eines mechanischen Reizes<sup>7;114</sup>.

Man nimmt an, dass das Präputium als hoch sensibles Organ eine wichtige Bedeutung im Rahmen des Sexualverhaltens und Empfindens während des Geschlechtsverkehrs hat<sup>22</sup>.

Wenn man die Druckschwellen der Oberflächensensibilität an 19 verschiedenen Punkten der Penisoberfläche untersucht und die Ergebnisse von beschnittenen und unbeschnittenen Männern vergleicht, kommt man bei Betrachtung des Ergebnisses ebenfalls zu der Erkenntnis, dass eine intakte Vorhaut essentielle Aufgaben als Sinnesorgan des Mannes übernimmt. Interessanterweise sind diejenigen Strukturen des unbeschnittenen Penis am druckempfindlichsten, die bei der Zirkumzision entfernt werden. An diesen Stellen (die präputiale Umschlagfalte, dorsale und ventrale Präputialöffnung sowie Frenulum) sind besonders viele Sinneskörperchen zu finden<sup>98</sup>.

#### **I.3.4 Funktionen des Präputiums**

Das Präputium bedeckt die Glans penis und ist an der ventralen Seite durch das Frenulum preputii an ihr befestigt. Es schützt die Glans penis und den Meatus urethrae vor Irritationen und Verunreinigung, eine Aufgabe, die gerade bei windeltragenden Kleinkindern wichtig ist<sup>24</sup>: Im Präputialsack herrscht stets ein feuchtes Milieu, welches durch Sekretabsonderungen der Prostata, der Bläschendrüse und Urethraldrüsen und dem Smegma preputii erhalten wird. Das Smegma besteht aus weißlicher, talgiger Masse, die durch die Zellabschilferung der Vorhautmukosa und der genannten Drüsensekrete entsteht. Es enthält unter anderem langkettige Fettsäuren und Steroide, wobei die Funktion dieser Inhaltsstoffe im Einzelnen unklar bleibt, die ölig-fettige Komponente allerdings einen zusätzlichen Schutz vor Verletzungen der Glans penis bietet<sup>22;34</sup>. Offensichtlich ist das Milieu des Präputialsacks Voraussetzung dafür, dass der Geschlechtsakt ohne Verletzungen des Epithels der Glans penis vollzogen werden kann und erleichtert die Erektion. Das Präputium ist vergleichbar mit dem Augenlid, welches unstrittig die Funktion als Schutzorgan des Auges innehat<sup>34</sup>.

Im Präputialsack finden sich viele Bakterien, die der normalen Keimflora zugeordnet werden: Corynebakterien, gram-negative Anaerobier, Enterobakterien und koagulase-positive Staphylokokken. Das Vorkommen dieser Bakterien ist jedoch altersabhängig. Der Beweis, dass die bakterielle Kolonisation des Präputiums, insbesondere durch das säurefeste Stäbchen *Mycobacterium smegmatis*, eine Rolle in der Kanzerogenese oder entzündlicher Erkrankungen des Penis und der ableitenden Harnwege spielt, konnte bisher nicht erbracht werden<sup>22</sup>.

Das Epithel des inneren Vorhautblattes enthält Drüsen, die unter anderem *Lysozym* sezernieren, ein Enzym, welches zur humoralen Abwehr des Körpers zählt und bakterizid wirkt, indem es die Zellwände der Bakterien zerstört<sup>34</sup>. Die Langerhans-Zellen im äußeren und inneren Vorhautblatt, die zum zellulären Immunsystem gehören und unter anderem die T-Zell-Antwort stimulieren, sind bei Neugeborenen kaum nachzuweisen und werden erst im Laufe der Adoleszenz immer zahlreicher, wenn die retrahierfähige Vorhaut und die darunterliegende Mukosa mit exogenen Antigenen in Kontakt kommen<sup>22</sup>. Das Präputium ist also eine wichtige Barriere für Infektionskrankheiten, vor allem bei erwachsenen Männern<sup>34</sup>.

Da das Präputium gut innerviert ist, fällt ihm eine nicht unbedeutende Rolle für die Gewährleistung einer gesunden Sexualfunktion zu. Man geht davon aus, dass die hohe Mechanorezeptordichte der Vorhaut essentieller Bestandteil des funktionierenden sensiblen Sinnesorgans des Penis ist, das auf der Interaktion der Mechanorezeptoren mit den sensiblen Axonen in der Glans penis beruht<sup>22</sup>.

## **I.4 Phimose**

### **I.4.1 Definition und Ätiologie der Phimose**

Der Begriff *Phimose* (aus dem Griechischen übersetzt mit "Knebelung") beschreibt ein über die Glans penis atraumatisch nicht zu retrahierendes Präputium aufgrund einer unphysiologischen Stenose des präputialen Ringes<sup>4</sup> (siehe Abb.4, S. 15). Die pathologisch-erworbene Form muss von der physiologischen Phimose des Neugeborenen abgegrenzt werden. Hierbei lässt sich die Vorhaut wegen ihrer Verklebung mit der Glans nicht zurückschieben, was sich auf den normalen Vorgang während der embryonalen Entwicklung, die Fusion der Epithelien des Präputiums

und der Glans, zurückführen lässt<sup>99</sup>.



Abb. 4: deutliche Phimose eines achtjährigen Patienten

Die Trennung der Schichten erfolgt durch Epithelabschilferung (siehe I.3.2). Nach einem Bericht von Douglas Gairdner aus dem Jahr 1949 sind bei der Geburt nur 4% der Vorhäute aller männlichen Säuglinge retrahierbar, nach 6 Monaten 20%, im Alter von einem Jahr 50% und 2 Jahre nach der Geburt ist bei bereits 80% der Kinder eine retrahierbare Vorhaut vorzufinden. Die Lösung der Epithelien ist circa im 4. Lebensjahr abgeschlossen. Bestehende Adhäsionen in diesem Alter werden bei etwa 10% der Kinder beobachtet<sup>39</sup>. Neuere Untersuchungen sprechen von deutlich höheren Prozentangaben bei älteren Jungen: So beobachteten Hsieh et al. 2006 bei 49,9% der siebenjährigen Buben, 34,8% der Zehnjährigen und 8,0% der dreizehnjährigen Jungen eine unvollständige Retraktibilität der Vorhaut<sup>51</sup>; Yang et al. beschrieben 2009, dass nur etwa 42% der männlichen Heranwachsenden das Präputium vollständig retrahieren können<sup>122</sup>.

Die angeborene (kongenitale) Phimose im pathologischen Sinne entwickelt sich in der Embryonalphase durch ein überschießendes Wachstum der Präputialhaut. Bei der erworbenen Phimose (auch sekundäre Phimose genannt) sind Narbenbildungen während des Trennungsprozesses der Epithelien, auch mit Infektionen einhergehend, ursächlich an der Pathogenese beteiligt, sodass die nötige Elastizität der Vorhaut verloren geht. Dies geschieht typischerweise durch gewaltsames Zurückstreifen des Präputiums mit daraus resultierenden Einrissen, während eine noch physiologische Adhäsion vorliegt<sup>99</sup>. Eine narbige Phimose liegt vor, wenn sich durch rezidivierende Verletzungen oder wiederholten Vorhautentzündungen sichtbare Vernarbungen am präputialen Schnürring bilden.

#### **I.4.2 Symptomatik der Phimose**

Die physiologische Phimose ist durch eine bis auf die Verklebung unauffällige, elastische Vorhaut ohne Entzündungszeichen oder Narbenbildungen gekennzeichnet. Die Befunde der pathologischen Form reichen von Schmerzen, Blutung und Rissbildung durch gewaltsames Zurückschieben, Rötung und Schwellung des Präputiums bis hin zur Balanitis, einer Entzündung der Glans penis. Weitere Beschwerden können den Miktionsvorgang betreffen. So lässt sich etwa eine Ballonierung bei der Miktion oder Urinnachträufeln beobachten<sup>12;99</sup>. Dies ist häufig bei der kongenitalen Phimose der Fall, da die Öffnung des Präputiums kaum größer als ein Stecknadelkopf ist<sup>12</sup>.

Die erworbene Phimose kann außerdem als Symptom anderer Erkrankungen auftreten:

2,5% der Buben mit erworbener Phimose leiden ursächlich an einer rezidivierenden Balanoposthitis, einer Entzündung der Glans penis und des Präputiums<sup>100</sup>. Diese zeichnet sich durch allgemeine Entzündungszeichen, Juckreiz, Dysurie und eitrigen Ausfluss an der Präputialöffnung aus. Häufige Erreger sind *Escherichia coli* und *Proteus vulgaris*<sup>91</sup>. Die wiederkehrenden Entzündungsvorgänge und Vernarbungen haben eine Stenosierung des Präputiums zur Folge.

Die Balanitis xerotica obliterans (BXO) ist eine lymphozytäre, chronisch inflammatorische Hauterkrankung. Dieser Begriff bezeichnet synonym die Erkrankung Lichen sclerosus et atrophicus mit Befall des Präputiums, der Glans penis und des Meatus. Die Ätiologie ist unbekannt, vermutet wird eine autoimmunologische Genese. Erhöhte Konzentrationen von IgG und IgM in untersuchten erkrankten Geweben stützen diese These ebenso wie die beobachtete Infiltration durch T-Zellen<sup>27</sup>. Die Symptome reichen von Schmerzen, Brennen und Juckreiz über Dysurie, obstruktive Miktionsbeschwerden und Phimose durch sklerotische Vernarbung der Vorhautöffnung<sup>27</sup>. Die erkrankten Areale erscheinen in der klinischen Untersuchung häufig weißlich durch sklerosierte, vernarbte Plaques. Eine eindeutige Diagnose kann histologisch gestellt werden, wobei folgende Veränderungen beschrieben werden: Hyperkeratose der Epidermis, Sklerosierung des subepithelialen Bindegewebes, hydropische Degeneration der Keratinozyten des Stratum basale, Atrophie der Epidermis durch Verlust der Reteleisten, Umbau des Kollagen in der oberen Dermis mit Einwanderung von Lymphozyten und

Histiozyten. Gelegentlich können inflammatorische Gefäßpathologien beobachtet werden<sup>27</sup>. Vermutlich leidet die Mehrheit aller Patienten mit erworbener Phimose ursächlich an BXO. In der Literatur finden sich prozentuale Angaben bis 90%, wobei verlässliche Zahlen fehlen, da eine histologische Untersuchung des Resektats ohne bestehende Verdachtsdiagnose BXO nicht durchgeführt wird<sup>10;55;91;100</sup>.

#### **I.4.3 Medizinische Indikationen der Zirkumzision**

Aus heutiger medizinischer Sicht machen die pathologisch-erworbene Form der Phimose und einige angeborene Erkrankungen der ableitenden Harnwege eine Zirkumzision erforderlich:

Ätiologisch beruht die sekundäre Phimose auf einer Narbenbildung durch rezidivierende Entzündungen. Beim Versuch einer Retraktion kann es zu Verletzungen der Vorhaut kommen, die den Zustand verschlechtern. Balanoposthitiden können meist mit Bädern und antiseptischen Spülungen behandelt werden, erst bei häufigen Rezidiven wird die Operation empfohlen<sup>4;24;99</sup>.

Häufigste Ursache ist allerdings eine Balanitis xerotica obliterans (BXO, Synonym: Lichen sclerosus et atrophicus, Grundlagen siehe I.4.2). Durch eine Operation mit Entfernung des erkrankten Gewebes kann einerseits Beschwerdefreiheit erreicht und andererseits meist eine vollständige Ausheilung erwartet werden<sup>27</sup>. Eine lokale Glucocorticoidtherapie scheint kaum erfolgversprechend zu sein, wobei hierzu wenige Studien und wenig Datenmaterial existieren. Fraglich ist, ob Patienten mit leichtem Befall in einem frühen Stadium der Krankheit von einer konservativen Therapie profitieren<sup>10</sup>. Der topische Einsatz des Immunsuppressivums Tacrolimus scheint ein besseres Outcome im Hinblick auf die Rezidivrate bei der adjuvanten Behandlung der BXO zu haben. Allerdings müssen weitere prospektive randomisierte Studien diese Beobachtung bestätigen. Tacrolimus inhibiert die Aktivierung von T-Lymphozyten und greift somit gezielt in die Entzündungsreaktion der betroffenen Hautareale ein. Tacrolimus-Salbe wird als bereits bei atopischer Dermatitis im Kindesalter angewendet, wenn eine Glucocorticoidtherapie kontraindiziert ist, sodass das Medikament im Hinblick auf eine mögliche kanzerogene Wirkung von der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie als unbedenklich bewertet wurde<sup>31</sup>.

Die oben genannten Grunderkrankungen sind nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie die einzigen absoluten Operationsindikationen.

Bei Patienten mit angeborenen Fehlbildungen der ableitenden Harnwege (vesikorener Reflux oder obstruktiver Megaureter) kann eine prophylaktische Zirkumzision durchaus von Vorteil sein. Die Zahl der komplizierten rezidivierenden Harnwegsinfekte kann dadurch gesenkt werden<sup>24;99;100</sup>. Wenn aufgrund bestehender Grunderkrankungen wie Spina bifida neurogene Blasenentleerungsstörungen die Folge sind und regelmäßig Katheter angelegt werden müssen, kann es durch Irritationen ebenfalls zur Hypertrophie und Verengungen der Vorhaut kommen. Diese Komplikation kann durch eine Zirkumzision möglicherweise vermieden werden<sup>4</sup>. Solche primär- oder sekundärprophylaktischen Maßnahmen stellen jedoch eine relative Indikation dar, und die Empfehlung zur Zirkumzision liegt bei individueller Betrachtung des Patienten im Ermessen des behandelnden Arztes<sup>111</sup>. Metaanalysen, welche sich mit dem Thema der Primär- und Sekundärprophylaxe eines Harnwegsinfekts durch Zirkumzision beschäftigten, kommen ebenfalls zu keinem eindeutigen Ergebnis bezüglich einer klaren Therapieempfehlung: Zwar kann die Inzidenz der Harnwegsinfektion um den Faktor 10 gesenkt werden. Geht man von einem Erkrankungsrisiko von 1% in den ersten 10 Lebensjahren eines Jungen aus, bedeutet das jedoch, dass 1000 Patienten operiert werden müssen, um 9 Patienten vor einer Infektion zu schützen. Die „number needed to treat“ beträgt 111. In dieser Situation übersteigt das angenommene Risiko der Operation mit einer Komplikationsrate von 2% den Nutzen deutlich. Bei Patienten mit einem vesikorenalem Reflux Grad 3 und einer erhöhten Inzidenz von Infektionen der ableitenden Harnwege von etwa 30% besteht ein besseres Risiko-Nutzen-Verhältnis, bei 1000 Patienten würden 261 von einer Beschneidung profitieren. Man sollte jedoch beachten, dass keine sicheren und einheitlichen Daten über die Komplikationsrate bei Zirkumzisionen existieren und dass die zugrundeliegenden Daten der oben genannten Ergebnisse auf einer Metaanalyse mit 12 eingeschlossenen Studien von unterschiedlichem Design und daher von heterogenem Charakter beruhen, sodass auch in diesen Fällen keine klare Empfehlung zur operativen prophylaktischen Therapie ausgesprochen werden kann. Die Indikation ist, wie bereits oben angemerkt, individuell und tendentiell zurückhaltend zu stellen<sup>96</sup>. In einer retrospektiven Studie von Mukherjee et al. wurde

der Effekt der Zirkumzision auf das Risiko, einen Harnwegsinfekt im Kindesalter bei vorliegender posteriorer Urethralklappe (PUV) zu entwickeln, untersucht. Die Inzidenz der Infektion bei Patienten mit PUV betrug in dieser Studie 58%. Es wurde eine ähnliche Risikoreduktion durch den Eingriff wie bei unbeschnittenen Buben beschrieben. Jedoch berichten die Autoren über eine „number needed to treat“ von 1. Das bedeutet, dass jede Zirkumzision eines Kindes mit PUV eine Harnwegsinfektion verhindert. Somit scheint in diesen Fällen der Nutzen dem zugrunde liegenden Operationsrisiko deutlich überlegen. Allerdings muss einschränkend angemerkt werden, dass vermutlich nur eine rechtzeitige, das bedeutet bei Neugeborenen durchgeführte Operation diese Schutzfunktion innehat. Da die in diese Studie eingeschlossenen Patienten ausschließlich in einer Klinik rekrutiert wurden und die Inzidenz der Harnwegsinfektion recht hoch war weisen die Autoren darauf hin, dass randomisierte kontrollierte Studien zur weiterführenden Untersuchung folgen müssen<sup>75</sup>.

#### **I.4.4 Operationstechniken**

Es wurden verschiedene Operationstechniken zur Entfernung des Präputiums entwickelt, wobei die komplette Zirkumzision die Methode der Wahl darstellt. Hierbei werden zwei Techniken unterschieden: Die „freehand“- und die „sleeve“-Technik<sup>99</sup>. Grundlage jedes vorgenommenen Eingriffs ist die Ablösung des inneren Vorhautblattes von der Glans penis<sup>4</sup>.

Zunächst wird additiv zur Vollnarkose eine Leitungsanästhesie (Penisblock oder Kaudalblock) durchgeführt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, den Eingriff ausschließlich unter einer Leitungsanästhesie vorzunehmen.

Bei der "freehand"-Methode kann der Arzt das Ausmaß der Vorhautentfernung individuell bei jedem Patienten anpassen: Zunächst erfolgt eine zirkuläre Inzision des äußeren Vorhautblattes distal des Sulcus coronarius bei nicht retrahiertem Präputium. Danach werden Verklebungen mit der Glans penis mit Hilfe einer Sonde gelöst und die Präputialblätter voneinander getrennt. Dafür ist unter Umständen eine kleine Inzision an der Spitze der Vorhaut nötig. Zwei Klemmen halten nun das Präputium unter leichter Spannung, während ein dorsaler Längsschnitt vorgenommen wird. Um die Vorhaut vollständig zu entfernen, erfolgt ein weiterer zirkulärer Schnitt um das innere Vorhautblatt proximal des Sulcus coronarius. Nach

elektrochirurgischer Blutstillung werden die beiden Präputialblätter in Einzelknopftechnik mit schnell resorbierbarem Nahtmaterial vernäht<sup>12;99</sup>.

Im Gegensatz dazu werden bei der "sleeve"-Technik Hilfsmittel wie Klemmen und Plastikringe gebraucht: Nach Anklemmen der über die Glans penis gezogene Vorhaut und Adhäsionolyse zwischen Präputium und Glans penis mit einer Knopfsonde wird unter Spannung der Haut eine Dorsalinzision bis zum Schnürring vorgenommen, der Ring (zum Beispiel *Plastibell*<sup>TM</sup>) auf die Glans penis gesetzt und die Vorhaut wieder über den Plastikring vorgeschoben (siehe Abb.5). Zu starker Zug an der Präputialhaut kann dazu führen, dass zu viel Haut entfernt wird. Nun wird eine Umschnürungsligatur auf Höhe einer Rinne im Ring gesetzt und überschüssiges Vorhautgewebe mit dem Skalpell entfernt. Durch den Druck des Ringes werden die Präputialblätter vereint und Blutgefäße komprimiert<sup>12</sup>.

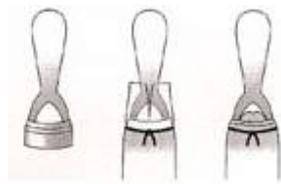


Abb. 5 : Sleeve-Technik mit *Plastibell*<sup>TM</sup>-Ring<sup>111</sup>

Der Ring wird in der Regel zwischen dem 7. und 10. postoperativen Tag von selbst abgestoßen. Durch die genormten Größen der Hilfsmittel ist der zu entfernende Gewebeanteil jedoch festgelegt<sup>12</sup>. Diese Verfahren wurden für Eingriffe bei Neugeborenen und Kleinkindern entwickelt<sup>99</sup>.

Die radikale Zirkumzision ist jedoch nicht die einzige operative Therapiemöglichkeit. Bei der sogenannten Erweiterungsplastik werden Adhäsionen zwischen Präputium und Glans penis gelöst und der Schnürring nach Retraktion des Präputiums durch eine longitudinale Inzision bis zur Buck-Faszie, die transversal vernäht wird, geweitet. Es wird also keine präputiale Haut entfernt. Im Vergleich zur radikalen Zirkumzision ist die postoperative Morbidität geringer, doch liegen keine eindeutigen Langzeitergebnisse für eine genauere Betrachtung vor<sup>24</sup>. Allerdings muss das Präputium nach dem Eingriff früh manuell bewegt werden, um einen erfolgreichen Eingriff zu gewährleisten. Das birgt natürlich die Gefahr der Verletzung und Entwicklung einer sekundären Phimose. Das schmerzhafte Zurückstreifen kann außerdem zur Non-Compliance und schließlich zum Misserfolg der Operation führen, was ein Rezidiv wahrscheinlicher macht. Man vermutet, dass Entzündungsprozesse des nicht entfernten Präputiums diesen Prozess zusätzlich unterstützen<sup>12;24;99</sup>.

#### **1.4.5 Mögliche Komplikationen der Zirkumzision**

Jeder operativer Eingriff ist mit Risiken behaftet, das trifft natürlich auch auf die Zirkumzision zu. Neben dem Risiko einer Anästhesie sind vor allem die

postoperativen Komplikationen zu nennen, die nach dem Eingriff auftreten können. Zahlen dazu variieren stark. Dies lässt sich vermutlich auf verschiedene Studiendesigns und Patientenpopulationen zurückführen, wobei die Zahlen für Komplikationen insgesamt bei Zirkumzisionen von Neugeborenen meist um die Werte von 2% bis etwa 10% schwanken, während die Rate bei Beschneidungen von älteren Patienten tendenziell höher ist (siehe auch Tab.1, Seite 23). Bei jeder Zirkumzision können sowohl leichte als auch schwere peri- und postoperative Komplikationen auftreten:

In einer Übersichtsarbeit von Weiss et al. 2010 wurden 52 pro- und retrospektive Studien zum Thema der postoperativen Komplikation nach Zirkumzision bei Jungen (Alter: bis 12 Jahre) eingeschlossen. Die Häufigkeitsangabe aller Komplikationen betrug im Median 1,5% (0-16%)<sup>113</sup>. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass für diese Arbeit auch Studien berücksichtigt wurden, bei denen Zirkumzisionen auch durch medizinisch ausgebildetes, nicht-ärztliches Personal oder Mohelim durchgeführt wurden.

Die am häufigsten auftretende Komplikation ist die Blutung sowohl während der Operation als auch postoperativ. In der Literatur findet man Häufigkeitsangaben bis zu 20%<sup>36;116</sup>. In fast allen Fällen handelt es sich um Nachblutungen, welche durch einfache Maßnahmen wie sanfter Druck auf das blutende Areal behoben werden können. Manchmal muss die Blutung jedoch elektrochirurgisch oder mittels Nahtversorgung gestillt werden. Starke Blutungen, die darüber hinaus stationär versorgt werden müssen, sind Einzelfallbeschreibungen und mit Erkrankungen des Gerinnungssystems oder Gefäßanomalien vergesellschaftet<sup>116</sup>.

Infektionen kommen ebenfalls häufig vor und sind meist ungefährlich. Es handelt sich meist um lokale Entzündungen. Die Häufigkeitsangaben schwanken ebenfalls von <1% bis etwa 7%<sup>36;101;116;117</sup>. In der Literatur wurde allerdings in einigen Fällen von Penisingangrän und nekrotisierender Faszitis im Penis-, Skrotal- und Dammbereich bis hin zur Entwicklung einer Sepsis berichtet<sup>14;116;119</sup>.

Bei Zunahme des Alters des Patienten kommt es ebenfalls zu einer Zunahme der Komplikationsrate. Insgesamt sind schwerwiegende Zwischenfälle wie lebensbedrohliche Blutungen oder Infektionen sehr selten, mehrere Arbeiten beschreiben solche Vorkommnisse bei etwa 0,2% der Patienten<sup>41;113;117</sup>.

Wird zu wenig Vorhautgewebe entfernt, besteht die Möglichkeit, dass sich - neben einem meist nicht zufriedenstellenden kosmetischen Ergebnis - während Wundheilung und Narbenbildung ein Rezidiv der Phimose entwickelt. Dies hat in manchen Fällen eine operative Revision zur Folge. Angaben zur Häufigkeit variieren stark. Stenram et al.<sup>101</sup> sprechen von < 1%, Pieretti et al. beschrieben 2010, dass die häufigste späte Komplikation mit etwa 40% aller beschriebener Komplikationen die verbliebene, überflüssige Vorhaut durch insuffiziente Entfernung darstellte und dass 40% aller Revisionen aufgrund dessen durchgeführt worden sind<sup>84</sup>.

Bei zu großzügiger Abtragung von Haut während der Operation kann der Penischaft nicht mehr gänzlich mit Haut bedeckt werden. In schweren Fällen ist eine Deckung mittels Hauttransplantation nötig. Zu derartigen Komplikationen kommt es selten, in der Literatur gibt es hierzu Fallbeschreibungen, insgesamt wird die Häufigkeit mit unter 1% angegeben<sup>116;117</sup>.

Wird eine Gefäßligatur vorgenommen, kann die Harnröhre durchstoßen werden und sich so eine urethrokutane Fistel bilden<sup>24;116</sup>. Hier finden sich ebenfalls nur Einzelfallbeschreibungen ohne Häufigkeitsangaben; in der Arbeit von Wiswell und Geschke, die über 100 000 Buben einschloss, entwickelte lediglich ein Patient postoperativ eine urethrokutane Fistel<sup>117</sup>.

Eine weitere beobachtete Komplikation ist die Meatusstenose, die sich wahrscheinlich durch Reizung des nun nicht mehr von dem Präputium geschützten Meatus urethrae und durch Durchtrennung der Frenulumarterie mit anschließender Minderperfusion des Meatus entwickelt<sup>22;100</sup>. Schon im Jahr 1881 wurde die auffällige Häufung der Meatusstenose bei der üblicherweise beschnittenen jüdischen Bevölkerung von William M. Mastin beschrieben und als Komplikation der Zirkumzision eingeordnet<sup>67</sup>. Die daher notwendige Meatotomie wurde von den betroffenen jüdischen Patienten sogar als „zweite Zirkumzision“ angesehen. Da die Meatusstenose in direktem Zusammenhang mit einer zuvor durchgeführten Zirkumzision steht, findet man dementsprechend Häufigkeitsangaben von 10% bis 20%<sup>64;101;116</sup>. Die Meatusstenose muss durch einen operativen Eingriff (Meatotomie) behandelt werden. Pieretti et al. gaben an, dass bei 26,1% aller zirkumzidierten Buben eine Meatotomie aufgrund einer symptomatischen Meatusstenose durchgeführt werden musste<sup>84</sup>.

Autor	Anzahl/Alter Patienten	Studientyp Retrospektiv	Methode	Komplikationen insgesamt
Gee und Ansell <sup>41</sup> (USA 1976)	5521 Neugeborene	Retrospektiv	Gomco-Klemme, Plastibell <sup>TM</sup>	Gomco-Klemme: 1,7% Plastibell <sup>TM</sup> : 2,3%
Wiswell et al. <sup>118</sup> (USA 1993)	476 mittleres Alter 2,9J.	Retrospektiv	Sleeve, Freehand	1,7%
Wiswell und Geschke <sup>117</sup> (USA 1989)	100 157 Neugeborene	Retrospektiv	Keine Angabe	0,19%
Stenram et al. <sup>101</sup> (Schweden 1986)	117 0->10 Jahre	Retrospektiv	Freehand	Spät: 11,1% Früh: 6,8%
Fraser et al. <sup>36</sup> (UK 1981)	100 mittleres Alter 4,7J.	Prospektiv randomisiert	Plastibell <sup>TM</sup> , Freehand	Infektion: 7% Blutung: 20%
Pieretti et al. (USA 2010)	8967	Retrospektiv	Keine Angabe	4,7%
Amir et al. <sup>3</sup> (Saudi Arabien 2000)	1000 Neugeborene	Retrospektiv	Gomco-Klemme	1,9%
Baniaghbal et al. <sup>9</sup> (Südafrika 2009)	583 Neugeborene	Prospektiv	Gomco-Klemme	2 Patienten
Duncan et al. <sup>29</sup> (Jamaica 2004)	205 Neugeborene	Prospektiv	Plastibell <sup>TM</sup>	2,4%
Horowitz und Gershbein <sup>50</sup> (USA 2001)	130 Neugeborene und Säuglinge bis 8,5 Monate	Prospektiv	Gomco-Klemme	12 Patienten
Manji KP <sup>65</sup> (Tansania 2000)	368 Neugeborene und Säuglinge bis 9 Monate	Prospektiv	Plastibell <sup>TM</sup>	2,8%
Mousavi und Salehifar <sup>74</sup> (Iran 2008)	586 Säuglinge < 1 Jahr	Prospektiv	Plastibell <sup>TM</sup> , Freehand	Plastibell <sup>TM</sup> : 7,08% Freehand: 1,95%
Al-Marhoon und Jaboub <sup>1</sup> (Oman 2006)	171 Neugeborene	Retrospektiv	Plastibell <sup>TM</sup>	2,3%
Metcalf et al. <sup>68</sup> (USA 1983)	591 Neugeborene und Kinder	Retrospektiv	Keine Angabe	Neugeborene: 4% Ältere Kinder: 13%
O'Brien et al. <sup>79</sup> (USA 1995)	1951 Neugeborene	Retrospektiv	Gomco-Klemme, Plastibell <sup>TM</sup> , Andere	3,1%
Thorup et al. <sup>107</sup> (Dänemark 2013)	315 mittleres Alter 5 J.	Retrospektiv	Freehand	5,1%

Tabelle 1: Komplikationsraten der Zirkumzision von Neugeborenen und Kindern, Auswahl

In einer dänischen Arbeit aus dem Jahr 2013 wurden die Komplikationen des Eingriffs bei 315 Jungen, die im Alter 3 Wochen bis 16 Jahren aus religiös-kulturellen Gründen zirkumzidiert wurden, retrospektiv betrachtet. Der Eingriff wurde ausschließlich in der kinderchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums in Kopenhagen durchgeführt. 5,1% der Patienten entwickelten Komplikationen, die eine medizinische Behandlung erforderten. Es kam sowohl zu akuten Komplikationen wie

Nachblutungen und Wundinfektionen als auch zu Spätfolgen wie eine Meatusstenose oder Phimose. Zudem wurde in einigen Fällen eine inkomplette Zirkumzision durchgeführt, weswegen eine erneute Operation vonnöten war. Die Autoren hielten die beschriebene Komplikationsrate für akzeptabel, betonten aber gleichzeitig, dass es sich hierbei ausschließlich um Patienten handelte, die in einem Zentrum operiert wurden und dass somit ein hoher medizinischer Standard vorausgesetzt werden kann. Solche elektiven Eingriffe sollten von medizinischem Fachpersonal in Kliniken durchgeführt werden; allerdings schützt das keinesfalls vor Komplikationen, wie die Autoren feststellen<sup>107</sup>.

#### **I.4.6 Krankheitsprophylaxe durch Zirkumzision**

In den letzten Jahren ist über die protektive Wirkung der männlichen Zirkumzision in Bezug auf die Infektionsrate sexuell übertragbarer Krankheiten diskutiert und gestritten worden. Tatsächlich ist die Studienlage inkonsistent. In einer Analyse von 31 Veröffentlichungen zu diesem Thema konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Infektionen mit Gonorrhö, Syphilis, Ulcus molle, Urethritis und Herpes simplex bei Vergleich von zirkumzidierten zu unzirkumzidierten Männern festgestellt werden<sup>110</sup>. Besonders der Effekt einer Zirkumzision auf die Infektion mit HIV wurde häufig untersucht. Während einige Autoren ein höheres Ansteckungsrisiko für zirkumzidierte Männer beschreiben, geht der Trend der Beobachtungen seit vielen Jahren eindeutig zu der Meinung, dass bei beschnittenen Männern ein deutlich geringeres Infektionsrisiko für HIV besteht<sup>100;110</sup>. Man vermutet, dass durch die Entfernung des Präputiums und damit der antigenpräsentierenden Langerhans-Zellen die Eintrittspforte der Viren abgetragen wird<sup>17;110</sup>. Andererseits ist nun die Glans penis nicht mehr durch die Präputialhaut geschützt und wiederum direkten Verletzungen und so einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt, wie Kritiker behaupten<sup>34</sup>. 2007 veröffentlichte die World Health Organisation (WHO) aufgrund der Daten dreier Studien Empfehlungen zur Durchführung einer Zirkumzision als Mittel zur Infektionsprophylaxe: Hierbei handelt es sich um drei randomisierte kontrollierte Studien, die in Afrika durchgeführt wurden. In den Studien wurde eine niedrigere Inzidenz für einen positiven HIV-Status bei beschnittenen Männern festgestellt als in der Kontrollgruppe der unbeschnittenen Männer, allerdings war die Inzidenz der HIV-positiven beschnittenen Männer unabhängig betrachtet weiterhin hoch. Insgesamt wird von einer Reduktion des relativen Infektionsrisikos bis zu 60% gesprochen<sup>6;8;47</sup>.

Die WHO formulierte daraufhin mehrere Empfehlungen: Die Zirkumzision sei eine „effiziente Intervention zur Prävention von HIV“, sollte jedoch als eine zusätzliche Maßnahme zum Schutz vor einer Infektion betrachtet werden. Da sie keinen vollständigen Schutz biete und Faktoren wie der soziale Hintergrund, das Sexualverhalten und andere Lebensumstände eine bedeutende und einflussreiche Rolle spielen, betont die WHO die Wichtigkeit der Aufklärungsarbeit bezüglich der etablierten Präventionsmaßnahmen, unter anderem die Benutzung von Kondomen<sup>120</sup>. Einschränkend wird die Zirkumzision nicht für bereits HIV-positive Männer empfohlen, da unklar ist, ob dies das Infektionsrisiko signifikant senken kann. Zudem wird der Mann nach dem Eingriff zur strikten sexuellen Abstinenz für 6 Wochen aufgefordert, da die nicht ausgeheilte Wunde das Infektionsrisiko erhöhen kann. Dies setzt allerdings eine ausführliche Aufklärung durch Fachpersonal und die Compliance des Patienten voraus<sup>120</sup>. Somit besteht seitens der WHO derzeit keine uneingeschränkte Empfehlung zur Routinezirkumzision als Präventionsmaßnahme der HIV-Infektion.

Möglicherweise ist eine Zirkumzision als Prophylaxe nur vor dem ersten Sexualkontakt wirksam<sup>23</sup>. Unklar ist auch, ob eine vermeintliche Risikoreduktion auch für homosexuelle Männer gilt, die in Industrieländern die Gruppe mit dem höchsten Infektionsrisiko darstellen<sup>18;71</sup>.

Schließlich muss unbedingt betont werden, dass eine Zirkumzision, sollte sie tatsächlich protektiv auf eine mögliche Virenübertragung wirken, keinesfalls vollständig vor einer HIV-Infektion schützen kann. Somit entsteht aufgrund der dargestellten Einschränkungen der krankheitsvorbeugenden Wirkung der Zirkumzision kein Nachteil für Patienten, die eine konservative Phimosetherapie erhalten.

Die Rolle der Zirkumzision im Hinblick auf die Entwicklung eines Peniskarzinoms wird ebenso kontrovers diskutiert. Während die Inzidenz in Europa mit 0,1-0,9/100 000 Männern sehr niedrig ist, liegt sie in einigen Entwicklungsländern, beispielsweise in ländlichen Gebieten von Indien, bei 3/100 000 und höher. 25-75% der Patienten, die an einem Peniskarzinom leiden, haben ebenfalls eine Phimose, sodass diese pathologische Veränderung des Präputiums unter anderem ursächlich ist für die Entwicklung eines Peniskarzinoms und nicht das Vorhautgewebe selbst.<sup>66;72</sup> Da man

beobachtete, dass das Peniskarzinom bei jüdischen oder muslimischen Männern äußerst selten auftritt, wurde vermutet, dass die Zirkumzision bei Neugeborenen das Risiko der Erkrankung minimiert. Da allerdings regelmäßige Genitalhygiene eine ebenso wichtige Rolle bei der Entstehung des Peniskarzinoms spielt und diese in Entwicklungsländern aufgrund wenig zugänglicher sanitären Anlagen nicht immer durchgeführt werden kann, ist die Zirkumzision nicht allein als protektiver Faktor zu sehen: In Bevölkerungen mit angemessenen hygienischen Standards kommt das Peniskarzinom selten vor, unabhängig vom Zirkumzisionsstatus der Gesamtheit. Die Behandlung einer bestehenden Phimose – ob konservativ oder operativ – ist zudem ein adäquater Schutz vor der Entstehung eines Peniskarzinoms. Allerdings ist die Häufigkeit von Komplikationen nach einer Zirkumzision bei Patienten aus Industrieländern aufgrund der sehr niedrigen Inzidenz höher als der zu erwartende Nutzen.<sup>66;72;100</sup>

#### **I.4.7 Zirkumzision und Sensibilität des Penis**

Bei einer Zirkumzision wird Gewebe des Penis entfernt, welches verschiedene Rezeptoren und freie Nervenendigungen für die Wahrnehmung von äußeren Reizen enthält (siehe I.3.3). Die Übergangszone von äußerer zu innerer Präputialoberfläche ist besonders reich an Meissner-Tastkörperchen und freien Nervenendigungen und damit als sensorisches Gewebe beschrieben worden<sup>22;103</sup>. Als „Sinnesorgan“ für Oberflächensensibilität fällt dem Präputium eine wichtige Rolle zur Erhaltung einer normalen Sexualfunktion zu; die Entfernung zieht also durch den hervorgerufenen Sensibilitätsverlust zwangsläufig Konsequenzen für die Sexualität des Mannes nach sich. Somit ergeben sich für den zirkumzidierten Patienten neben den möglichen Komplikationen, die in direktem Zusammenhang mit dem operativen Eingriff stehen, weitreichende Auswirkungen auf das Sexualleben. Der Eingriff im frühen Kindesalter kann so durchaus negative Spätfolgen nach sich ziehen, über die vor der geplanten Zirkumzision in der Regel nicht aufgeklärt wird.

Sorrels et al. stellten fest, dass die Schwelle für die Empfindung von Berührungen für zirkumzidierte Penisse höher ist als bei unbeschnittenen Penissen. Die Glans penis unbeschnittener Männer reagiert empfindlicher auf Berührung als die Glans penis zirkumzidierter Männer. Außerdem sind 5 Stellen an den unbeschnittenen Penissen, die durch eine Zirkumzision abgetragen werden, signifikant sensibler als die berührungsempfindlichsten Stellen der zirkumzidierten Penisse (u.a. die

Zirkumzisionsnarbe)<sup>98</sup>. Zusätzlich werden bei einer Zirkumzision Nervenaxone der Exterorezeptoren und freien Nervenendigungen der Haut durchtrennt, welche später proliferieren. Diese Neurome können Missempfindungen und Schmerzen auslösen<sup>22;100</sup>.

2011 veröffentlichten Frisch et al.<sup>38</sup> die Daten einer Querschnittsstudie aus Dänemark, in der mögliche Konsequenzen einer Zirkumzision auf das Sexualverhalten und das sexuelle Empfinden von zirkumzidierten Männern und deren Partnerinnen untersucht wurde. 2573 Männer und 2979 Frauen wurden zu ihren sexuellen Erfahrungen, Bedürfnissen und zu bestehender sexueller Dysfunktion (u.a. Erektionsstörungen, Orgasmusschwierigkeiten, Dyspareunie) befragt. 5% der Männer gaben an, beschnitten zu sein; 83 Frauen hatten zu diesem Zeitpunkt einen beschnittenen Partner. Beschnittene Männer berichteten signifikant häufiger über auftretende Orgasmusprobleme. Frauen mit zirkumzidierten Sexualpartnern gaben ebenfalls häufiger Orgasmusschwierigkeiten und Dyspareunie an als Frauen mit unbeschnittenen Partnern. Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die beschriebenen sexuellen Dysfunktionen Folge des Sensibilitätsverlusts des Penis durch die Abtragung der Vorhaut bei der Zirkumzision sind<sup>38</sup>. Daher muss eine gründliche Aufklärung vor Durchführung des Eingriffs erfolgen, vor allem, wenn keine kulturell-religiösen Gründe für eine Zirkumzision vorliegen.

#### **I.4.8 Zirkumzision und psychische Traumatisierung**

Zirkumzisionen bei Kindern führen, in welchem Alter der Eingriff auch immer erfolgen mag, zu mehr oder weniger starken psychologischen Traumata. Die Durchführung des Eingriffs ohne Anästhesie ist bei Zirkumzisionen mit religiösem Hintergrund gängige Praxis; auch einige Ärzte lehnen eine Narkose mit der Begründung ab, dass der Eingriff kaum schmerzhaft, sondern lediglich unangenehm für das Kind sei<sup>44;100</sup>.

Diese Einstellung darf angesichts folgender Fakten als unzeitgemäß gelten: Erhöhung sowohl der Herzfrequenz während des Eingriffs als auch der Cortisolkonzentrationen im Serum der Kinder nach der Operation belegen, dass die Zirkumzision für die Kinder durchaus schmerzhaft ist und von ihnen als Stresssituation wahrgenommen wird<sup>11;48</sup>. Dies gilt ebenfalls für eine unzureichende Therapie bei postoperativen Schmerzen, auch wenn die Zirkumzision in Narkose

durchgeführt wurde<sup>44</sup>. Gerade bei Kindern kann dies dazu führen, dass das Empfinden von Schmerzen sensorisch fehlerhaft verarbeitet wird und sich Auffälligkeiten im kindlichen Verhalten ausbilden, da diese häufiger als erwachsene Patienten zu wenig Analgesie nach einem operativen Eingriff erhalten<sup>127</sup>.

Wird ein Junge im Kleinkindalter beschnitten, kann das Veränderungen in seinem Verhalten bereits vor der Operation nach sich ziehen: In der von Yilmaz et al. veröffentlichten Studie zeigten 86% der drei- bis sechsjährigen Patienten unmittelbar vor der geplanten Operation unbegründet aggressives Verhalten gegenüber Familienmitgliedern, Isolation von ihrer Umwelt und Angst, allein gelassen zu werden. Im Vergleich mit Patienten, welche eine konservative Glucocorticoidtherapie erhielten, sind diese Auffälligkeiten im Verhalten der Kinder statistisch signifikant. Gerade in einem Alter, in welchem die Kinder Geschlechtsunterschiede wahrzunehmen beginnen, kann eine psychische Traumatisierung eventuelle psychische Erkrankungen der Patienten im Erwachsenenalter verursachen<sup>124</sup>.

Auch nach der Operation können Verhaltensänderungen beobachtet werden, beispielsweise ein gestörter Schlafrhythmus und eine beeinträchtigte Mutter-Kind-Beziehung<sup>44</sup>. Außerdem gibt es Hinweise auf ein gesteigertes Schmerzempfinden der Kinder auch Monate nach der Zirkumzision<sup>102</sup>.

Männer, die als Neugeborene oder Kleinkinder beschnitten wurden, können durchaus negative Gefühle wie Wut, Scham oder Verlustangst aufgrund eines Erlebnisses empfinden, an das sie sich nicht bewusst erinnern<sup>44</sup>. Langzeitfolgen durch das traumatische Erlebnis der Zirkumzision sind jedoch kaum untersucht und spekulativer Natur.

Nichtsdestotrotz nehmen Berichte über die Zirkumzision zu: Betroffene und deren Familie, Ärzte, religiöse Beschneider und Eltern, die ihren Jungen beschneiden lassen wollen, werden nach ihren Beweggründen gefragt, sich für –oder gegen- eine Zirkumzision zu entscheiden. 2006 beleuchtete Oded Lotan die Hintergründe der religiösen Zirkumzision im Judentum in seinem Film „Das verlorene Stück“, in dem er durch Deutschland und Israel reist und mit Befürwortern und Gegnern des Beschneidungsrituals spricht. Der niederländische Regisseur Michael Schaap drehte bereits 2004 einen Kurzfilm über die Zirkumzision – und beginnt mit der Feststellung, dass er persönlich unglücklich darüber ist, selbst beschnitten zu sein. Es geht auch

um die Frage nach dem Sinn der Prozedur. Der Eingriff wird durchaus kritisch beleuchtet, was damit zusammenhängen mag, dass die Zirkumzision von einigen Betroffenen als sehr einschneidende und das weitere Leben verändernde Maßnahme wahrgenommen wird, obwohl sie im Allgemeinen als „kleiner“ chirurgischer Eingriff begriffen wird.

## **I.5 Alternative Behandlungsmethoden der Phimose im Kindesalter: Topische Salbenbehandlung und bisherige Ergebnisse**

### **I.5.1 Aktuelle Studienlage**

In den letzten Jahren haben sich viele Ärzte und Forschungsgruppen mit dem Thema der topischen Behandlung kindlicher Phimose auseinandergesetzt. Bei Eingabe der Schlagwörter "topical treatment, phimosis" auf der Seite der Suchfunktion des Online-Portals *PubMed*, einer umfassenden Datenbank für Artikel in medizinischen Fachzeitschriften, erscheinen 94 Publikationen, von denen die Studien, die sich mit der konservativen Glucocorticoidbehandlung beschäftigen, ausgewählt und im Folgenden tabellarisch vorgestellt werden. In den Studien werden unterschiedliche Behandlungsansätze dargestellt und kritisch betrachtet. Als alternative nicht-chirurgische Therapiemethoden wurden wahlweise Cremes oder Salben mit den Wirkstoffen Östrogen, nicht-steroidale Antirheumatika oder Glucocorticoide verwendet. Die Studien unterscheiden sich grundsätzlich in Design und Aufbau der Versuchsreihe; sie variieren in Häufigkeit und Dauer der Anwendung des Wirkstoffes, dem mittleren Alter der Patienten sowie in der Länge des Follow-Up. In einigen Studien wurden die erhobenen Befunde in unterschiedliche Schweregrade unterteilt; doch in allen Artikeln wird der zirkuläre präputiale Stenosering als gemeinsames Kennzeichen der pathologischen Phimose in der Definition genannt, der eine Retraktion des Präputiums ganz oder teilweise unmöglich macht. In diesem Abschnitt erfolgt lediglich eine Übersicht über die bisher veröffentlichten Studien, welche den Behandlungserfolg der Glucocorticoide untersucht und diskutiert haben. Eine ausführliche Erörterung folgt im Abschnitt V (Diskussion). Es handelt sich um randomisierte Studien mit und ohne Placebokontrolle, offene prospektive Studien und eine retrospektive Studie (siehe Tab.2 S. 30).

Autor	Anzahl Patienten	Wirkstoff	Behandlungsdauer	Follow-Up	Therapieerfolg
<i>Randomisierte placebokontrollierte Studien</i>					
Golubovic et al. <sup>45</sup> (Serbien 1996)	40	Betamethason 0,05%	4 Wochen	10,5 Monate (Mittel)	95%
Lund et al. <sup>62</sup> (China 2000)	137	Betamethason 0,05%	4-8 Wochen	4-8 Wochen	74%
Lindhagen et al. <sup>59</sup> (Schweden 1996)	30	Clobetasol 0,05%	2 Monate	6 Monate	67%
Pileggi et al. <sup>86</sup> (Brasilien 2007)	110	Mometason 0,1%	2 Monate	2 Monate	88%
Esposito et al. <sup>33</sup> (Italien 2008)	240	Mometason 0,1%	4 Wochen	20 Monate (Median)	65,8%
Letendre et al. <sup>58</sup> (Kanada 2009)	43	Triamcinolon 0,1%	2 Monate	12 Monate	76%
Nascimento et al. <sup>76</sup> (Brasilien 2011)	195	Betamethason 0,2% / Betamethason 0,1%	2 Monate	8 Monate	54,8%
<i>Randomisierte und offene prospektive Studien</i>					
Jorgensen et al. <sup>54</sup> (Schweden 1993)	54	Clobetasol 0,05%	Keine Angabe	47 Monate (Mittel)	70%
Wright <sup>121</sup> (Australia 1994)	111	Betamethason	4 Wochen	4 Wochen	80%
Ng et al. <sup>77</sup> (China 2001)	83	Triamcinolon 0,02%	6 Wochen	6 Wochen	84%
Ashfield et al. <sup>5</sup> (Kanada 2003)	194	Betamethason 0,1%	6 Wochen	3 Monate	87%
Orsola et al. <sup>81</sup> (Spanien 2000)	137	Betamethason 0,05%	1 – 2 Monate	6 Monate	90,5%
Ku et al. <sup>57</sup> (China 2007)	108	Betamethason 0,05%	4 – 8 Wochen	2,45 Jahre (Mittel)	81,5%
ter Meulen et al. <sup>105</sup> (Niederlande 2001)	94	Clobetasol 0,05%	1 – 2 Monate	11,0 Monate (Mittel)	73,6%
Chu et al. <sup>21</sup> (China 1999)	276	Betamethason 0,06%	2 Wochen	4 Wochen	95%
Zampieri et al. <sup>125</sup> (Italien 2005)	247	Betamethason 0,05%	1 – 3 Monate	6 Monate	96%
Monsour et al. <sup>73</sup> (USA 1999)	24	Betamethason 0,05%	4 Wochen	4 Wochen	67%
Pless et al. <sup>87</sup> (Dänemark 1999)	91	Betamethason 0,05%	4 Wochen	4 Wochen	74%
Elmore et al. <sup>32</sup> (USA 2002)	27	Betamethason 0,05%	4 Wochen	4 Wochen	74%
de Freitas et al. <sup>40</sup> (Brasilien 2006)	427	Betamethason 0,2%	4 Wochen /8 Wochen	6 Monate	92,1%
Iken et al. <sup>53</sup> (Frankreich 2002)	96	Clobetasol 0,05%	10 Tage	14 Monate (Mittel)	92%
Zavras et al. <sup>126</sup> (Griechenland 2009)	1185	Fluticason 0,05%	4-8 Wochen	6 Monate	91,1%
Ghysel et al. <sup>42</sup> (Belgien 2009)	462	Betamethason 0,05%	6 Wochen	22 Monate (Median)	83%
Sookpotarom et al. <sup>97</sup> (Thailand 2010)	92	Betamethason 0,05%	2 Monate	2 Monate	85,9%
Nobre et al. <sup>78</sup> (Brasilien 2010)	59	Betamethason 0,2%	2 Monate	2 Monate	52%
Reddy et al. <sup>89</sup> (Indien 2012)	260	Betamethason 0,05%	4 Wochen	6-48 Monate	77%
<i>Retrospektive Studien</i>					
Webster et al. <sup>112</sup> (Kanada 2002)	61	Triamcinolon	4 Wochen	1-12 Monate	82%

Tabelle 2: Studien zur konservativen Therapie der Phimose im Kindesalter, Übersicht

## **I.6 Endokrinologischer Exkurs: Die endogenen adrenalen Glucocorticoide und der Regelkreislauf von Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde**

### **I.6.1 Hormonelle Effekte des Cortisols**

Die Glucocorticoide der Nebennierenrinde übernehmen viele wichtige Aufgaben in verschiedenen Organsystemen. Ihre Wirkung tritt jedoch erst nach einigen Stunden ein, da die Hormone zunächst durch die Plasmamembran diffundieren und an den Glucocorticoid-Rezeptor binden müssen. Erst dann kann die Membran des Zellkerns passiert und an die DNA gebunden werden. So regulieren Glucocorticoide die Transkription von Genen und können die Synthese von Proteinen stimulieren oder unterdrücken.

Der wichtigste physiologische Effekt des Cortisols zielt auf die Neusynthese und Mobilisierung von Substraten zur Energiegewinnung ab. Hierzu werden Enzyme produziert, die die Gluconeogenese in der Leber fördern und im Muskel- und Fettgewebe Aminosäuren und Glycerin freisetzen, die als Ausgangssubstanzen für die Glucoseneubildung dienen. Zusätzlich sorgt Cortisol dafür, dass Glucose nicht im Fettgewebe aufgenommen werden kann, da es die Synthese des insulinabhängigen Glucosetransporters unterdrückt. Cortisol erhöht so den Blutzuckerspiegel und kann als Antagonist des Insulins angesehen werden. Außerdem verstärkt es die Wirkung von Glucagon und Adrenalin, indem die Empfindlichkeit beider Hormone gegenüber den Rezeptoren auf den jeweiligen Zielzellen gesteigert wird. Hier seien beispielsweise Vasokonstriktion und Lipolyse als Wirkungen des Adrenalins erwähnt. Man spricht vom sogenannten permissiven Effekt des Cortisols. Insgesamt fällt dem Cortisol eine wichtige Rolle im Rahmen der Aufrechterhaltung des Energiehaushaltes zu, da es dafür sorgt, dass Reserven des Körpers in Stresssituationen schnell mobilisiert und verstoffwechselt werden können<sup>82;93</sup>.

Glucocorticoide kontrollieren inflammatorische und immunologische Abwehrmechanismen des Körpers. Die immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkung durch Gabe von synthetischen Glucocorticoiden in entsprechend hoher Dosierung ist weitgehend bekannt, fraglich ist jedoch die physiologische Relevanz des endogenen Cortisols im Rahmen von immunmodulatorischen Geschehen<sup>82</sup>.

Die Entzündungssymptomatik wird durch Arachidonsäurederivate vermittelt, den so genannten Prostanoiden. Sie werden mithilfe der Cyclooxygenase 2 produziert. Cortisol inhibiert die Synthese dieses Enzyms und inaktiviert zusätzlich die Phospholipase A2, die Arachidonsäure aus Membranlipiden bereitstellt<sup>93</sup>.

Die Beeinflussung der zellulären Abwehr geschieht über die Unterdrückung der Synthese von Mediatorsubstanzen, den Zytokinen. Sie sind verantwortlich für die interzelluläre Steuerung der Immunantwort. Störungen des T- und B-Lymphozyten-Wachstums sowie der B-Zell-Aktivierung sind die Folge.

Die erniedrigte Zahl der T-Lymphozyten lässt sich jedoch am ehesten durch eine Umverteilung der im Blut zirkulierenden Zellen in die lymphatischen Organe erklären, welche durch Cortisol induziert wird. Im Gegensatz dazu erhöht sich die Zahl der im Blut befindlichen neutrophilen Granulozyten; sie werden unter Glucocorticoideinfluss vom lokalen Entzündungsgeschehen ferngehalten. Durch die Induktion von Apoptose eosinophiler Granulozyten und Regulation von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wird die Zellzahl der Eosinophilen reduziert, was man sich beispielsweise in der Therapie des allergischen Asthmas zunutze macht<sup>15</sup>.

Glucocorticoide nehmen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel durch Hemmung der Knochensubstanz produzierenden Osteoblasten und Unterstützung der Osteoklastenaktivität. Cortisol vermindert außerdem die Kalziumresorption aus dem Dünndarm. Die Konzentration des Parathormons (PTH) aus der Nebenschilddrüse steigt mittels Einfluss von Cortisol im Plasma an; PTH stimuliert die Osteoklasten und fördert die Kalziumausscheidung über die Niere. Insgesamt werden also die Knochenmatrix und der Mineralanteil verringert. Osteopenie oder sogar Osteoporose sind häufige Symptome von Patienten mit lang bestehendem erhöhten Cortisolspiegel im Plasma<sup>82</sup>.

Glucocorticoide sind wichtige Stimulatoren für die Entwicklung verschiedener Zelltypen: In der fetalen Lunge produzieren Pneumozyten Typ II ab der 28. Schwangerschaftswoche Surfactant zur Entfaltung der Alveolen. Cortisol induziert die Synthese von Surfactant und dessen Vorstufenproteinen und fördert die Transkription von Genen für Enzyme der Surfactantproduktion. Auch die Differenzierung der pluripotenten Zellen der Neuralleiste in chromaffine

katecholaminproduzierende Zellen des Nebennierenmarks wird von Glucocorticoiden gesteuert<sup>93</sup>.

Cortisol kann das Wachstum von Fibroblasten supprimieren und die Produktion von Kollagen und Hyaluronsäure verringern. Wundheilungsstörungen können bei Hypercortisolismus die Folge sein. Auch das Schlafverhalten und die Länge der Schlafphasen werden ebenso wie die Stimmung durch Glucocorticoide beeinflusst. Kleinwüchsigkeit wird bei Kindern mit erhöhter Cortisolkonzentration im Plasma beobachtet, wobei man diesen Effekt am ehesten auf den Einfluss auf Knochen- und Bindegewebe zurückführt. Hypertonie wird häufig bei Patienten mit Cushing-Syndrom beobachtet und scheint unter anderem ein direkter Effekt der mineralocorticoiden Wirkung des Cortisols zu sein, der erst bei hohen Plasmakonzentrationen auftritt. Weitere Faktoren, die den Cortisol-induzierten Hypertonus verstärken, sind die gesteigerte Angiotensinogenproduktion in der Leber und die bereits erwähnte erhöhte Sensitivität für die vasokonstriktive Wirkung der Katecholamine<sup>82;93</sup>.

#### **I.6.2 Wirkmechanismen topisch angewandter Glucocorticoide auf die Haut**

Werden synthetische Glucocorticoide lokal auf eine umschriebene Hautpartie aufgetragen, muss der Wirkstoff zunächst das Stratum corneum durchdringen, um in die tieferen Schichten der Epidermis, dem Wirkungsort, zu gelangen. Hier binden sie an den Glucocorticoidrezeptor, der sowohl in den epidermalen Zellen als auch in den Fibroblasten der Dermis existiert<sup>15</sup>. Die anti-entzündliche und immunsuppressive Wirkung der synthetischen Glucocorticoide wird durch die Inhibition von Transkriptionsfaktoren vermittelt, die die Synthese proinflammatorischer Proteine aktivieren: Die Produktion von Interleukin-1 $\alpha$ , einem der wichtigsten entzündungsfördernden Zytokine, aus Keratinozyten wird so vermindert. Andererseits wird die Synthese von antiinflammatorischen Proteinen, beispielsweise Lipocortin I, gefördert<sup>15</sup>. Außerdem verhindern Glucocorticoide die Leukozytenmigration zum Entzündungsort und regulieren die T-Zell-gesteuerte Immunantwort, indem die Zellproliferation vermindert und die Apoptose induziert wird (siehe auch I.6.1). Die Zahl der Langerhans-Zellen kann durch Zytolyse oder verminderter Expression des Major Histokompatibilitätskomplexes Klasse I reguliert werden. Der durch verminderte Proteinsynthese vermittelte antimitotische Effekt der Glucocorticoide erklärt die Behandlungserfolge bei Hautkrankheiten wie beispielsweise Psoriasis

vulgaris, die durch vermehrte Keratose der Epidermis durch gesteigerte mitotische Aktivität gekennzeichnet sind<sup>15</sup>.

Man nimmt an, dass die topischen Glucocorticoide bei der Phimoseetherapie die gleichen Effekte auf die Haut des Präputiums erzielen wie deren Wirkung bei der Behandlung der Balanitis xerotica obliterans (BXO). Trotz der unterschiedlichen Pathogenese der Erkrankungen sind vermutlich die narbigen Veränderungen und damit der fibrotische Umbau des Bindegewebes eine Gemeinsamkeit<sup>81</sup>. Nach lokaler Glucocorticoidbehandlung wurde bei BXO-Patienten histologisch eine Verminderung sowohl der Sklerosierung des subepithelialen Bindegewebes als auch des homogenen Umbaus des Kollagens nachgewiesen. Zudem konnten die epidermalen Zellschichten mit funktionsfähigem, nicht degenerativ verändertem Stratum basale und Stratum spinosum aufgrund Normo- und Orthokeratose wieder aufgebaut werden: Das Gleichgewicht der Kollagensynthese der Haut wurde wiederhergestellt, während sich die atrophe Epidermis durch Zellproliferation regenerierte<sup>25;81</sup>. Vermutlich wird die phimotische Präputialhaut durch diese Effekte der lokalen Glucocorticoidtherapie elastischer und lässt sich leichter retrahieren<sup>81</sup>.

### **I.6.3 Regelkreislauf der Hypothalamus-Hypophysen-Achse**

#### **I.6.3.1 CRH: Sekretion und Wirkung**

CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) ist ein Peptidhormon und gehört zur Gruppe der sogenannten Liberine, die einen stimulierenden Effekt auf die Zellen der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) ausüben. Es wird in den Neuronen des posterioren Nucleus paraventricularis im Hypothalamus gebildet und vermittelt durch die Freisetzung von ACTH seinerseits die Synthese und Ausschüttung der Glucocorticoide der Nebennrinde.

Der Hypothalamus ist eine Struktur des Zwischenhirns (Diencephalon) und besteht aus den Corpora mamillaria, dem Tuber cinereum, der Eminentia mediana, die sich am Übergang zum Infundibulum (Hypophysenstiel) befindet, sowie dem Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse). Der Hypothalamus steuert beispielweise den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Nahrungsaufnahme und die Thermoregulation. Dafür kommuniziert er mit Assoziationsarealen des Kortex, dem limbischen System, dem Hippocampus, diencephalen Strukturen, Hirnstamm und Rückenmark. Außerdem gibt er nervale Signale an den Hirnstamm und das

Rückenmark ab und tauscht auch Informationen mit untergeordneten Substrukturen aus. So können äußere Reize aus der Umwelt Einfluss auf den Hypothalamus-Hypophysen-Regelkreis nehmen und beispielsweise eine Veränderung der Cortisolsekretion bei Stress bewirken<sup>108</sup>.

CRH wird per axoplasmatischem Transport zur Eminentia mediana gebracht und dort in die Kapillaren durch elektrische Impulse freigesetzt. Das Hormon fließt von hier aus in das Portalvenenblut der Adenohypophyse. Dieser Vorgang der Neurosekretion ist aufgrund der fehlenden Blut-Hirn-Schranke im Bereich der zirkumventrikulären Organe möglich, zu denen die Eminentia mediana zählt (siehe Abb. 6)<sup>56</sup>.

Obwohl CRH an ein Plasmaprotein bindet, beträgt seine Halbwertszeit lediglich vier Minuten. Diese Bindung verursacht eine schwächere Bioaktivität des Hormons.

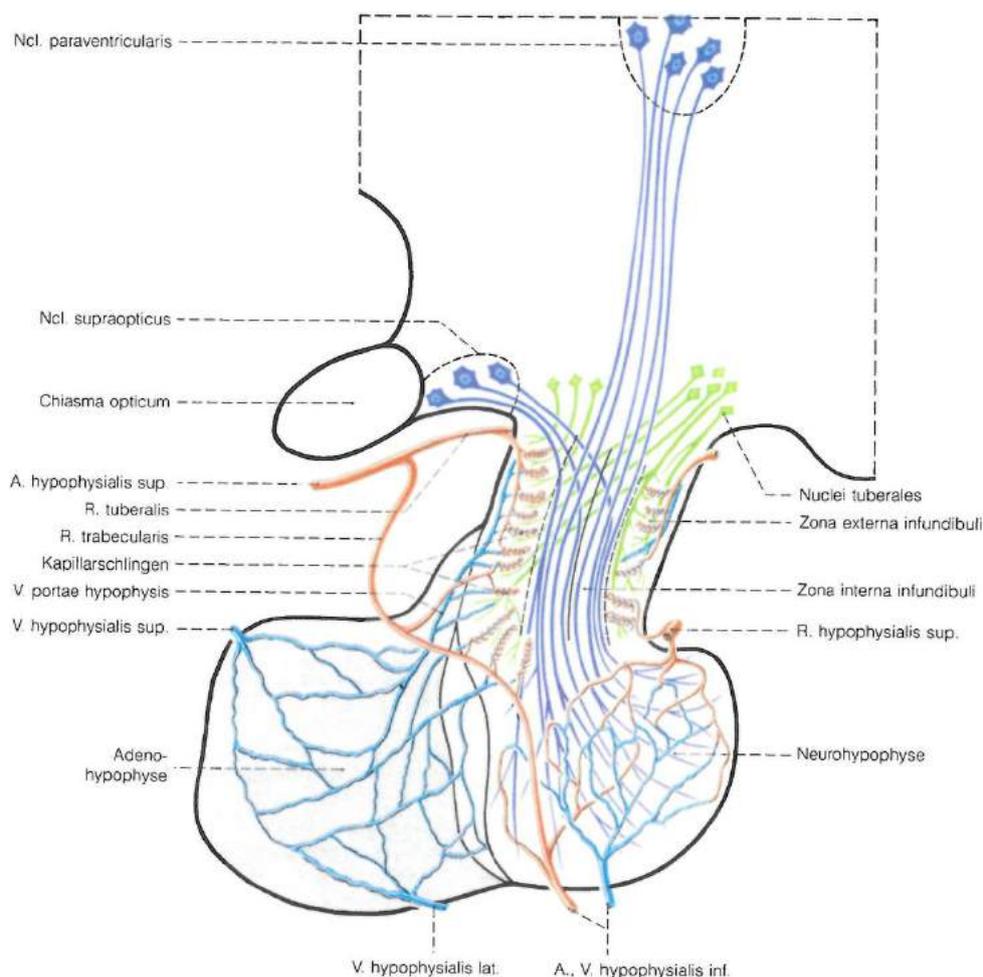


Abb. 6: Neurosekretorische Bahnen und Portalvenensystem der menschlichen Hypophyse, stark schematisiert<sup>56</sup>

CRH bindet an Rezeptoren der Plasmamembran und bewirkt über eine Signalkaskade mit cyclischem Adenosinmonophosphat (cycloAMP) als *second messenger* eine ACTH-Ausschüttung aus den Zellen der Adenohypophyse und somit eine Erhöhung der ACTH-Konzentration im Plasma. Darüber hinaus wird die Biosynthese von ACTH über vermehrte POMC-Gentranskription gesteigert (siehe auch I.6.4.2).

Dieser Mechanismus ist unabhängig von Alter und Geschlecht; jedoch wird bei adipösen Menschen eine gedämpfte Cortisol-Sekretion bei Stimulation durch CRH (über ACTH) beobachtet. Beeinflusst wird die ACTH-Antwort aber von der aktuellen Plasmakonzentration der Glucocorticoide durch einen Feedback-Mechanismus<sup>82;93</sup>.

#### I.6.3.2 ACTH: Struktur und Funktion

Das Peptidhormon ACTH (adrenocorticotropes Hormon) wird in den basophilen und chromophoben Zellen der Adenohypophyse gebildet. Diese Zellen stellen ein Vorläuferprotein, Proopiomelanocortin (POMC), her, aus dem ACTH durch limitierte Proteolyse entsteht. POMC enthält weitere Peptidhormone, die zunächst posttranslational abgespaltet werden müssen (beispielsweise Melanozyten-stimulierende Hormone,  $\beta$ -Endorphin). Welches Peptid aus POMC hervorgeht, hängt von der stimulierenden Substanz und dem Bildungsort ab. CRH induziert in den Zellen der Adenohypophyse die Abspaltung von ACTH. Darüber hinaus wird unter CRH-Einfluss die Transkription des POMC-Genes gesteigert. Adiuretin kann eine ACTH-Ausschüttung in der Adenohypophyse verstärken, indem es die cycloAMP-Konzentration der Signalkaskade erhöht. Jedoch bleibt CRH der stärkste Stimulator. Weitere Substanzen können die ACTH-Sekretion stimulieren. Hier seien Katecholamine, Angiotensin II, Serotonin, Histamin, vasoaktives intestinales Peptid, Atriopeptin, Oxytocin und Cholezystokinin lediglich erwähnt.

Zielorgan von ACTH ist die Nebennierenrinde. Die dort gebildeten Hormone werden nach Stimulation durch ACTH sezerniert. Die größte Wirkung erzielt ACTH jedoch auf die Sekretion von Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde<sup>13;70;82</sup>.

#### I.6.4 Synthese von Cortisol

Da keine relevanten Cortisol-speicher in der Nebennierenrinde existieren, muss das Hormon bei Bedarf zunächst synthetisiert werden. Zur Biosynthese aller

Steroidhormone wird Cholesterin benötigt. Daraus wird über die Vorstufe Pregnenolon Progesteron gebildet, welches die eigentliche Ausgangssubstanz darstellt. Die Wirkung von ACTH auf die Zellen der Nebennierenrinde richtet sich auf die Bereitstellung oder Aktivierung sowohl von Cholesterin als Substrat für die Hormonproduktion als auch von Enzymen, die das Substrat zum Hormon verarbeiten. ACTH bindet an Membranrezeptoren der Zona-fasciculata-Zellen der Nebennierenrinde und vermittelt sein Signal ebenso wie CRH über die Aktivierung einer Proteinkinase A (PKA) mit cycloAMP. Die PKA aktiviert eine Esterase, die Cholesterin aus den Cholesterinestern der Zellen herauslöst (siehe Abb.7).

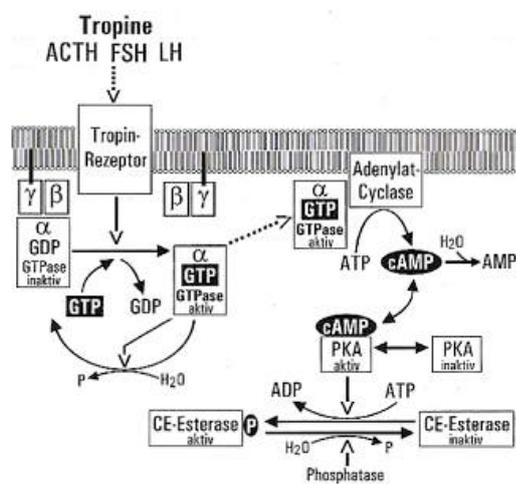


Abb. 7: Signalübertragung von ACTH in der Zielzelle<sup>93</sup>

zählen alle an der Steroidhormonsynthese beteiligten Proteine, der LDL-Rezeptor und das Sterin-Transportprotein 2. Die erhöhte Expression des LDL-Rezeptors auf der Zelloberfläche führt zu vermehrter Aufnahme von an LDL gebundenes Cholesterin aus dem Blut in die Zellen. Das Sterin-Carrierprotein 2 ist für den Transport des Cholesterins in die Mitochondrien der Zelle zuständig. Die Langzeitwirkung ist nach ungefähr 24 – 36 Stunden am ausgeprägtesten<sup>82;93</sup>.

### I.6.5 Glucocorticoide der Nebennierenrinde

Glucocorticoide werden aus dem Rohstoff Cholesterin in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde hergestellt. Cortisol ist das biologisch aktive Hormon, welches nach ACTH-Stimulation in den Nebennieren gebildet und sezerniert wird. Cortison entsteht durch Oxidation von Cortisol mittels einer Dehydrogenase. Seine biologische Wirksamkeit ist schwächer als diejenige des Cortisols.

Im Blutplasma ist ein Großteil der Glucocorticoide an Proteine gebunden; hierbei handelt es sich um das Corticosteroid-bindende Globulin (CBG), das Testosteron-bindende Globulin (TBG) und Albumin. Von den über 90% des proteingebundenen Plasmacortisols bindet CBG den weitaus größten Anteil. Die Mengen an TBG-gebundenen Glucocorticoiden sind vernachlässigbar gering. Die meisten synthetischen Steroide sowie die reduzierten Metabolite der endogenen Steroide binden nicht an Plasmaproteine.

Gebundenes Cortisol ist zunächst vor Metabolisierung geschützt, kann jedoch auch nicht in die Zielzellen aufgenommen werden. Da die Bindungszeit am Protein gering ist, wird der Pool an freiem Cortisol ständig aufgefüllt. So wird eine zu große Fluktuation der Plasmacortisolkonzentration vermieden, die aufgrund der pulsatilen ACTH-Freisetzung aufträte<sup>13</sup>.

Angaben zur Plasmakonzentration von Cortisol differieren in der Literatur; sie schwanken je nach Messmethodik zwischen 300 und 400 nmol/l<sup>13;70</sup>. Eine im Jahr 2007 veröffentlichte Studie zur Messung der Cortisolkonzentration im Plasma bei Kindern verschiedener Altersstufen mittels flüssigkeitschromatographischem Verfahren berichtet von basalen Konzentrationen zwischen 200 und 300 nmol/l bei Probanden im Alter zwischen 2 und 6 Jahren<sup>20</sup>. Laut der Autoren unterscheiden sich die erhobenen Werte nicht wesentlich von denjenigen erwachsener Probanden. Die Halbwertszeit ist mit etwa 90 Minuten recht kurz. Cortisol wird zu verschiedenen Produkten abgebaut und im Urin ausgeschieden. In der Leber finden mehrere Schritte zur Metabolisierung von Cortisol statt: Reduktion, Oxidation, Hydroxylation und Konjugation (Glucuronidierung oder Sulfatierung) inaktivieren das Hormon und erhöhen die Wasserlöslichkeit der Substanz, die für die renale Elimination notwendig ist. Die Oxidation zu Cortison findet in der Niere statt und soll die Bindung am Aldosteronrezeptor und somit die mineralocorticoide Wirkung von Cortisol abmindern.

Der Metabolismus von Cortisol kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperthyreose werden die Abbauenzyme gehemmt bzw. aktiviert. Auch bei Erkrankungen der Leber und der Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Phenytoin, Phenobarbital oder Rifampicin kann der hepatische Cortisolmetabolismus betroffen sein. Die Plasmakonzentration von Cortisol ändert sich dadurch jedoch nicht<sup>13;70</sup>.

Glucocorticoide vermitteln ihre Wirkung über die Regulation von Transkription bestimmter Gene. Dazu müssen sie in ihre Zielzellen gelangen. Da Glucocorticoide hydrophobe Substanzen sind, können sie problemlos durch die Plasmamembran der Zellen diffundieren. Dort binden sie an die Glucocorticoid-Rezeptoren im Zytosol. Der Rezeptor-Hormon-Komplex ist imstande, in den Zellkern zu gelangen und an die DNA zu binden. Um die richtige Region auf der DNA-Helix zu finden, besitzt der Rezeptor eine sogenannte Zinkfinger-Struktur. Sie bindet damit am steroid responsive element des Gens<sup>13;70;82</sup>.

### **I.6.6 Regulation des Systems durch endogene und exogene Reize**

Die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Systems unterliegt, wie auch der Schlaf-Wach-Rhythmus, einer zirkadianen Rhythmik, dessen Steuerzentrale im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus liegt. Die Synchronisation dieses Rhythmus geht von äußeren Umwelteinflüssen wie Licht aus.

Somit sind auch die Sekretion von ACTH und Cortisol dieser zirkadianen Rhythmik unterworfen. Die ACTH-Ausschüttung wächst während der Schlafphase über die Nacht an und ist vor und nach dem Aufstehen am stärksten ( $> 40 \text{ pg/ml}$ )<sup>82</sup>, um im Laufe des Tages wieder abzufallen. Dies führt zu einem diurnalen Rhythmus der Cortisolkonzentration im Plasma. Der Höhepunkt ist am Morgen zwischen 6 und 8 Uhr, die Konzentration wird von nun an geringer, bis der Tiefpunkt in der Nacht erreicht wird. Nur vor der Mittagsmahlzeit wird eine zusätzliche Sekretionsepisode beobachtet<sup>13;70;82</sup>.

Beeinflusst wird diese Rhythmik von der ebenfalls pulsatilen Freisetzung von CRH, von Nahrungsaufnahme und vom Hell-Dunkel-Zyklus des Tageslichts.

Der diurnale Schlaf-Wach-Rhythmus ist bei Kleinkindern ebensowenig ausgeprägt wie die zirkadiane Rhythmik der ACTH- und Cortisolausschüttung. Die Entwicklung beginnt zwar bereits im Säuglingsalter, wann sich ein Tag-Nacht-Rhythmus ausbildet, variiert jedoch stark. Im fortgeschrittenen Alter verschiebt sich der Konzentrationspeak von ACTH und Cortisol; er wird ungefähr 3 Stunden früher beobachtet. Auch Zeitverschiebungen bei einer Reise verursachen Änderungen in der Hormonsekretion. Der Körper braucht mehrere Tage bis zu 2 Wochen, um seinen Rhythmus anzupassen<sup>13;70;82</sup>.

Auch physische Stressoren haben Auswirkungen auf die Glucocorticoidsekretion der Nebennieren. Bei körperlicher Anstrengung sezernieren die Neurone des Nucleus

paraventricularis über afferente Steuerung des Hirnstamms und des limbischen Systems vermehrt CRH; die Plasmacortisolkonzentration steigt an. Auch große Operationen stellen solch eine physische Belastung dar, wenngleich die höchste Hormonsekretionsrate nach der Extubation und unmittelbar nach einem operativen Eingriff beobachtet wird. Bei hypoglykämischer Stoffwechsellage wird die CRH-Ausschüttung über hypothalamische Strukturen beeinflusst. Bei Fieber und Infektion werden Mediatorsubstanzen wie Interleukin 1 und 6 aus Monozyten und Makrophagen freigesetzt, die die CRH-Sekretion im Hypothalamus stimulieren.

Doch auch psychische Belastungen können sich auf die Hormonkonzentration auswirken. Erhöhte Plasmacortisolkonzentrationen können beispielsweise bei Patienten mit Depression beobachtet werden<sup>56;82</sup>. Einen überaus wichtigen Regulationsmechanismus der Glucocorticoidkonzentration im Plasma übernimmt das System selbst, indem es über die ausgeschütteten Hormone der Nebennierenrinde im Sinne einer Endprodukthemmung die Plasmakonzentrationen von CRH und ACTH beeinflusst. Das im Blut zirkulierende Cortisol inhibiert in der Adenohypophyse die Ausschüttung von ACTH aus den Zellen und schließlich auch die POMC-Gentranskription. Auch die CRH-Sekretion und -Produktion im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus wird unter Cortisol-Einfluss unterdrückt.

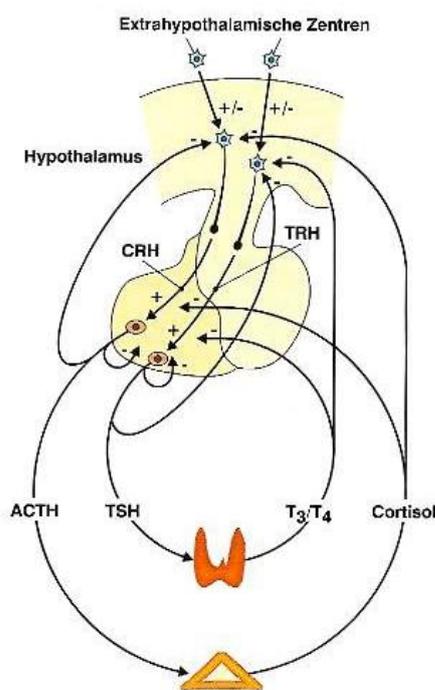


Abb. 8: Rückkopplungsmechanismus des hypothalamo- hypophysären Systems<sup>56</sup>

Zusätzlich wirkt ACTH selbst hemmend sowohl auf die CRH-Ausschüttung als auch auf die eigene Freisetzung. Diese Art von Rückmeldung aus der Peripherie wird negativer Feedback-Mechanismus genannt<sup>56;82</sup> (siehe Abb.8). Auch synthetische Glucocorticoide können diese Wirkung erzielen. Sie hängt jedoch von deren Stärke, der zugeführten Dosis und Halbwertszeit ab. Außerdem ist für den Effekt die Länge des Behandlungszeitraumes entscheidend. Eine iatrogene Supression kann nach Absetzen des glucocorticoidhaltigen Präparats mehrere Wochen anhalten.

### **I.6.7 Nebenwirkungen durch die Therapie mit synthetischen Glucocorticoiden**

Generell sind systemische Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit synthetischen Glucocorticoiden in verschiedenen Ausprägungen und Schweregraden möglich. Eine Dauertherapie kann ein exogenes (iatrogenes) Cushing-Syndrom auslösen, wenn die sogenannte Cushing-Schwellendosis von 30 mg pro Tag für Cortisol und entsprechend 37,5 mg pro Tag für Cortison durch Gabe von synthetischen Glucocorticosteroiden überschritten wird<sup>49</sup>. Zu welchem Zeitpunkt während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten können, ist unterschiedlich. Patienten mit iatrogenem Hypercortisolismus zeigen Symptome wie Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Striae rubrae oder Akne auf der Haut, Hypertonus durch Natrium- und Wasserretention, eine diabetogene Stoffwechsellage, Osteoporose oder (selten) Muskelatrophie<sup>49;90</sup>. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für eine Reaktivierung von Ulzera im Gastrointestinaltrakt und für die Entstehung von Glaukomen<sup>61;90</sup>. Darüber hinaus kann sich durch Langzeittherapie eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz entwickeln, da die stetige exogene Zufuhr von synthetischen Glucocorticoiden die endogene Produktion durch ACTH-Suppression unterdrückt. Die recht unspezifische Symptomatik wie Schwächegefühl, gastrointestinale Beschwerden oder Appetitlosigkeit kann unter Umständen nur sehr leicht ausgeprägt sein und wird häufig erst nach Beendigung der Behandlung apparent<sup>49;90</sup>. Eine Hyperpigmentation der Haut fehlt, da ACTH erniedrigt ist. Ein abruptes Absetzen der Therapie kann sogar zur Addison-Krise mit Hypoglykämie, Blutdruckabfall und Schockzustand führen<sup>49;90</sup>. Bei lokaler dermatologischer Glucocorticoidbehandlung hängt eine mögliche systemische Nebenwirkung mit Suppression der Nebennierenrinde von der Größe der zu behandelnden Hautregion, der Konzentration und der Potenz des Glucocorticoids ab. Für die lokale Clobetasolapplikation wurde ab einer Dosis von 14g/Woche eine beginnende Suppression der Nebennierenrindenfunktion mit erniedrigten Cortisolkonzentrationen im Plasma beschrieben, während bei lokaler Therapie mit Betamethason eine Dosis bis 50g/Woche ohne fassbare systemische Nebenwirkungen toleriert werden kann<sup>15</sup>.

Bei topischer Anwendung auf der Haut kann es zu verschiedenen lokalen Nebenwirkungen am Applikationsort kommen<sup>61</sup>. Durch kontinuierliche Glucocorticoideinwirkung kommt es zur Reduktion der Keratinozyten im Stratum

Corneum, da die Zellzahl in der Basalschicht der Epidermis abnimmt. Veränderungen der Kollagensynthese der Dermis haben zur Folge, dass die Verbindung zur Epidermis durch Verschmächigung der Reteleisten gelockert wird und sich die Blutgefäße der Haut aufweiten. Die Haut erscheint atrophiert, glänzend, faltig, häufig finden sich Teleangiektasien und Rötungen. Diese Veränderungen treten aufgrund der Langlebigkeit der Kollagenfibrillen erst nach mehrmonatiger lokaler Glucocorticoidtherapie auf. Im Gesicht kann sich ein Rosazea-ähnlicher Befund mit Papeln, Pusteln und Rötungen in der sogenannten T-Zone ausbilden. Ähnliche Veränderungen können nach langer Glucocorticoidapplikation in der Nasolabialregion als periorale Dermatitis entstehen<sup>15</sup>.

Durch die hervorgerufene Degeneration des Epithels der Haut kann es außerdem zu einer Steroidakne kommen. Der Pathomechanismus der Entstehung ist bisher nicht gänzlich geklärt. Einerseits wird vermutet, dass es durch die Einwirkung des Glucocorticoids und der dadurch ausgelösten Degeneration zur Bildung von offenen und geschlossenen Komedonen kommt, welche einen wesentlichen Bestandteil bei der Entstehung von Akne darstellen. Andererseits wird die Hypothese vertreten, dass bereits vorhandene Komedonen durch die Epithelveränderungen rupturieren und deren Inhalt das umliegende Hautgewebe entzündlich verändert<sup>15;52</sup>.

Eine Hypertrichose im Gesicht kommt nach Behandlung mit Cortisonpräparaten im Gesicht selten vor, der Pathomechanismus der Entstehung bleibt jedoch bislang unklar. Infektiöse Hautkrankheiten wie Skabies, Herpes-simplex- oder Candida-albicans-Infektionen werden durch topisch angewandte Glucocorticoide meist deutlich verstärkt<sup>15</sup>.

Lokale Glucocorticoidtherapie kann eine Kontaktallergie im Sinne einer Reaktion vom Spättyp erzeugen. Das klinische Bild ist durch eine chronische Dermatitis mit disseminiertem oder generalisiertem Ekzem gekennzeichnet. Die Prävalenz wird in verschiedenen Studien zwischen 0,2% und 5% angegeben<sup>106;115</sup>; aufgrund des unspezifischen Krankheitsbildes und der fehlenden ärztlichen Kenntnis dieser Nebenwirkung wird sie häufig nicht erkannt und nicht selten frustan mit topischen Glucocorticoiden behandelt. Patienten, die eine Langzeit-Glucocorticoidtherapie aufgrund einer chronischen Hauterkrankung erhalten, tragen ein höheres Risiko eine Kontaktallergie gegenüber Cortisonpräparaten auszubilden. Da bei Patienten mit

Kontaktallergie nach Cortisonbehandlung mit einem einzigen Wirkstoff auch eine Hypersensitivität auf mehrere Glucocorticoidpräparate nachgewiesen wurde, geht man von möglichen Kreuzreaktionen aus. Die kreuzreagierenden Wirkstoffe wurden aufgrund ihrer molekularen Eigenschaften in 4 Gruppen zusammengefasst. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Kontaktallergie werden 3 Wirkstoffe als Screeningpräparate und Repräsentanten für jeweils eine Gruppe empfohlen: Tixocortolpivalat, Budesonid und Hydrocortison. Betamethason, Clobetasolpropionat und Mometasonfuroat gehören der Gruppe an, deren Wirkstoffe selten allergische Reaktionen vom Spättyp auslösen<sup>15</sup>.

## II Fragestellung

Bei erfolgreicher konservativer Therapie der Phimose im Kindesalter mit publizierten Erfolgsraten von 90% und mehr kann die Zirkumzision als alleinige Behandlungsmethode in Frage gestellt werden. Jedoch wird in den bisher durchgeführten Studien nur am Rande auf die möglichen systemischen Wirkungen durch Absorption des Glucocorticoids durch die Haut eingegangen. Bisher sind keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen der Therapie berichtet worden; allerdings beziehen sich die Aussagen fast ausschließlich auf klinische Beobachtungen<sup>55;57;81;105</sup>.

Kann man also nach Kenntnisnahme der bisher veröffentlichten klinischen Studien systemische Nebenwirkungen bei lokaler Betamethasontherapie der Phimose im Kindesalter durch eine fragliche Resorption des Wirkstoffs gänzlich ausschließen, oder lässt sich Betamethason nach Resorption über die Haut im Speichel der Patienten nachweisen? Sind tatsächlich laborchemische Veränderungen der endogenen Cortisol- und Cortisonkonzentration zu erwarten, die auf eine Nebenniereninsuffizienz hindeuten?

Diese prospektive Pilotstudie untersucht sowohl die Effizienz der Therapie der kindlichen Phimose mit Betamethasonvaleratsalbe als auch ihre systemische Verträglichkeit im Hinblick auf eine fragliche iatrogene Beeinflussung des endogenen Cortisol- und Cortisonhaushaltes der Patienten.

## **III Materialien und Methoden**

### **III.1 Befunderhebung und Probengewinnung**

Im Zeitraum von September 2006 – Dezember 2008 wurden 26 Jungen in der kinderchirurgischen Ambulanz im Dr. von Haunerschen Kinderspital aufgrund der Diagnose *Phimose* vorgestellt. Der behandelnde Arzt in der Ambulanz erhob eine Anamnese sowie einen vollständigen körperlichen Untersuchungsbefund mit Inspektion der Genitalregion. Eine laufende Therapie mit Glucocorticoiden galt als Ausschlusskriterium für die Studie. Der Befund wurde auf einem Bogen festgehalten, in dem zusätzlich Alter, Größe, Gewicht, laufende Medikation, Datum und Uhrzeit der Probeentnahme zu vermerken waren. Zusätzlich wurde ein Polaroidfoto ausgefertigt.

Die Diagnose wurde mit den Eltern besprochen und Behandlungsmöglichkeiten erläutert. Die Eltern der Patienten wurden außerdem über die praktische Durchführung der Pilotstudie, deren Zielpunkte und die hierfür notwendige Abnahme von Speichelproben aufgeklärt. Nach deren Einverständnis, welches schriftlich in der Patientenakte festgehalten wurde, wurde den Eltern 0.1% Betamethasonvalerat-Salbe (Betnesol® - V) zur lokalen Applikation ausgehändigt. Die Behandlung wurde für 6 Wochen angesetzt. Um eine möglichst gleichmäßige Glucocorticosteroid-Dosis pro Applikation zu erreichen, wurde ein Löffel zur Stuhlproben-Gewinnung als Portionierungshilfe angeboten. Daraus ergeben sich eine Tagesdosis von 0,8 mg und eine Gesamtdosis von 34 mg pro Patient und Behandlung. Die Eltern wurden angewiesen, die Menge eines gestrichenen Löffels zweimal täglich auf die Vorhaut des Kindes aufzutragen und das Präputium einige Male sanft zu retrahieren. Zusätzliche Hygienemaßnahmen wurden nicht empfohlen.

Schließlich wurde den Jungen eine Speichelprobe abgenommen, indem sie aufgefordert wurden, in ein Cryoröhrchen zu spucken. Jede Speichelprobe wurde mit dem Namen des Kindes sowie der Nummer der Probe, durch einen Barcode-Aufkleber gekennzeichnet, zur weiteren Analyse gefroren gelagert. Die Uhrzeit der Probenabnahme wurde auf dem Befundbogen festgehalten.

6 und 12 Wochen nach Vorstellung in der kinderchirurgischen Ambulanz wurden die Patienten zur Befundkontrolle gebeten. Auch bei diesen Terminen wurden oben

genannte Daten und ein Foto auf dem Befundbogen festgehalten und eine Speichelprobe abgenommen.

### **III.2 Analyse der Konzentrationen von Cortisol, Cortison und Betamethason mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie**

Die Auswertung der Proben erfolgte im endokrinologischen Labor der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota.

Die Parameter Cortisol, Cortison und Betamethason wurden als Indikatoren für eine fragliche systemische Wirkung der lokalen Glucocorticoidtherapie aus dem Speichel bestimmt.

In der Mayo-Klinik wurde ein neuartiges Verfahren entwickelt, mit dem es möglich ist, nicht nur endogene Steroidhormone der Nebennierenrinde sondern auch bis zu 14 verschiedene synthetische Glucocorticoide in einer Probe gleichzeitig zu detektieren und quantifizieren (Beclomethasondipropionat, Betamethason, Budesonid, Dexamethason, Fludrocortison, Flunisolid, Fluorometholon, Fluticasonpropionat, Megestrolacetat, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon, Triamcinolonacetonid). Die Speichelproben wurden mittels Tandem-Massenspektrometrie gekoppelt mit flüssigkeitschromatografischen Trennverfahren analysiert.<sup>104</sup>

#### **III.2.1 Aufbereitung des Analysats**

Im ersten Schritt müssen die Speichelproben für die Messung aufbereitet werden. Dafür werden Aliquots der Proben 5 Minuten zentrifugiert, um Rückstände von Feststoffen zu beseitigen. 0,5 ml werden in Glasröhrchen mit einer Arbeitslösung, bestehend aus Cortisol-d<sub>4</sub>, Triamcinolon-d<sub>1</sub> Acetonid-d<sub>6</sub> und Acetonitril vermischt und zehn Minuten zentrifugiert. Der Überstand wird mit 4 ml Methylenchlorid gemischt und wiederum zentrifugiert. Die oberste Wasserschicht wird daraufhin verworfen und die Proben mit 1 ml Natriumhydroxid (0,1 mol/l), 1 ml Salzsäure (0,1 mol/l) und 1 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Auch danach wird die Wasserschicht verworfen. Das Methylenchlorid wird mittels Stickstoff bei 45°C verdampft, die Proben getrocknet und mit Methanolwasser wieder aufbereitet. Nach letzter Zentrifugation können sie nun chromatografisch getrennt und quantifiziert werden<sup>104</sup>.

### **III.2.2 Trennung der Probenbestandteile mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie**

Der Nachweis und die Quantifizierung der Glucocorticoide erfolgt mit einer Kopplung aus Flüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie. Cortisol, Cortison und Betamethason müssen zunächst von anderen Bestandteilen der Probe getrennt werden. Die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) bietet die Möglichkeit, Substanzen nach ihrem unterschiedlichen chemischen Verhalten zu trennen. Dazu werden die Analyten mit einem Laufmittel, auch stationäre Phase genannt, auf die Trennsäule gepumpt. Die Säule ist mit der stationären Phase belegt. Die einzelnen Substanzen verbleiben unterschiedlich auf der Säule, an deren Ende sie dann nacheinander detektiert werden können. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Retentionszeiten für jeden Analyten<sup>95</sup>.

Hier wurde eine *Reversed Phase* als stationäre Phase verwendet, bei diesem Material sind unpolare Kohlenstoffketten an ein Siliziumgitter gebunden. Es kommt zu einer Wechselwirkung mit den ebenfalls hydrophoben Steroidhormonen. Erst durch Erhöhung des organischen, unpolaren Anteils werden sie wieder vom Säulenmaterial gelöst<sup>95</sup>.

Die verwendete mobile Phase muss also eine polare und eine unpolare Komponente haben. Das hier verwendete Laufmittel setzt sich aus Acetonitril und Wasser zusammen. Beide Komponenten wurden zusätzlich mit 0,1 mmol/l Ammoniumacetat angesäuert. Dadurch liegen die Glucocorticosteroide in einer ionisierten Form vor und können noch spezifischer getrennt werden. Man beginnt mit einer Zusammensetzung von 29% Acetonitril und erhöht diesen gleichmäßig innerhalb von 9,5 Minuten auf 65%. Zum Ausspülen von Verunreinigungen hält man diesen Anteil für weitere 4 Minuten. Anschließend spült man innerhalb von 30 Sekunden zurück auf die Ausgangsbedingungen, um mit der nächsten Analyse starten zu können<sup>104</sup>.

### **III.2.3 Quantifizierung der Glucocorticoide mittels Tandem-Massenspektrometrie**

Anschließend müssen die Substanzen mittels Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) detektiert und quantifiziert werden. In einem Massenspektrometer müssen die zu analysierenden Moleküle zunächst ionisiert werden, dabei kommt es zu einem substanzspezifischen Zerfallsmechanismus - der sogenannten Fragmentierung. Diese Fragmente können dann nach ihrem Masse-Ladungsverhältnis getrennt

werden. Bei der MS/MS-Technologie durchlaufen die Teilchen dann noch eine weitere Fragmentierung und einen zweite Phase der Massentrennung<sup>19</sup>. Bei der vorliegenden Bestimmung der Glucocorticoide kam eine Elektrospray-Ionenquelle zur Anwendung. Nach flüssigkeitschromatographischer Trennung werden die Analysate mit den Lösungsmitteln der mobilen Phase durch eine Metallkapillare in das Massenspektrometer gesprüht. Gleichzeitig ist eine Spannung am Kapillarende angelegt, wodurch die mobile Phase verdampft. Die Moleküle werden während ihres Weges durch das elektrische Feld durch Wasserstoffionen positiv geladen. Nun können die Glucocorticoide nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis getrennt werden. Dazu durchwandern sie 3 Quadrupole. Ein Quadrupol besteht aus 4 parallel angeordneten Elektroden, die im Querschnitt ein Quadrat bilden. Im ersten und letzten Quadrupol wird diejenige Spannung eingestellt, bei der genau ein ionisiertes Analysat in Schwingung versetzt wird und das Spannungsfeld durchläuft. Der zweite Quadrupol ist die sogenannte Kollisionszelle. Hier werden die Analyten erneut durch Ionisation fragmentiert, um die Messgenauigkeit zu erhöhen. Somit entstehen in der Kollisionszelle Tochterionen. Man spricht von Tandem-Massenspektrometrie aufgrund der zweimaligen Trennung im ersten und dritten Quadrupol (siehe Abb.9, Seite 50)<sup>19</sup>. Nachdem das Steroid den dritten Quadrupol durchwandert hat, trifft es auf einen Detektor und kann schließlich quantifiziert werden. Beim Multiple Reaction Monitoring (MRM) können für jeden Analyten die einzelnen Parameter, das heißt das Masse-zu-Ladung-Verhältnis der Vorläufer- und Tochterionen sowie die Kollisionsenergie des zweiten Quadrupols, in der Software eingegeben werden. Aufgrund der chromatographischen Trennung der Steroide können für jede Substanz Zeitfenster festgelegt werden, in denen die jeweils optimalen MRM-Bedingungen festgelegt sind. Zur Auswertung wird die Signalstärke des Detektors gegen die Retentionszeit der HPLC in einem Chromatogramm aufgetragen; es entstehen Peaks für jedes gemessene Analyt. Die Fläche unter diesen Peaks wird berechnet und kann in Konzentrationen der jeweiligen Glucocorticoide umgerechnet werden<sup>19</sup>. Für eine möglichst genaue Quantifizierung wird jeder Messung ein interner Standard mit bekannter Stoffkonzentration zugefügt. Bei Messungen von Betamethason wird Cortisol – d<sub>4</sub> (Cortisol markiert mit Deuterium, einem Wasserstoff-Isotop) benutzt. Dieser interne Standard besitzt dieselben chemischen Eigenschaften wie der unmarkierte Analyt. Der interne Standard wird zum Beginn in bekannter Konzentration zugegeben und durchläuft ab hier die gesamte Aufarbeitung. Etwaige

Verluste betreffen während der gesamten Aufarbeitung Analyt und markierten Standard im gleichen Maße, das Verhältnis bleibt also immer gleich. Erst im Massenspektrometer kann der interne Standard, aufgrund der höheren Masse, getrennt quantifiziert werden. Die Peakfläche des internen Standards entspricht der am Anfang zugegebenen Konzentration. Somit kann über die Peakfläche des Analyten dessen Anfangsgehalt berechnet werden<sup>104</sup>.

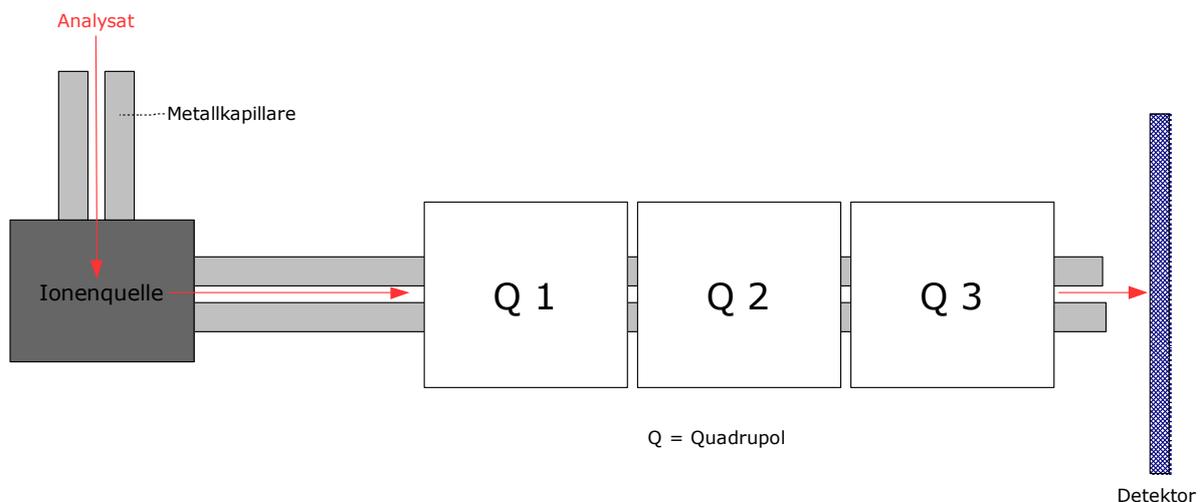


Abb. 9: Aufbau des Massenspektrometers, stark vereinfacht und schematisiert

### III.2.4 Validität der Methode

Die Empfindlichkeit dieses Verfahrens beträgt 0,6 – 1,6 nmol/l (0,3 – 0,7 µg/l) für alle synthetischen Glucocorticoide außer Triamcinolon. Die Effizienz der Probenaufbereitung liegt zwischen 69% und 89%, die Wiederfindungsrate der Analyten beträgt im Mittel 108%, wiederum mit Ausnahme von Triamcinolon<sup>104</sup>. Es sind keine signifikanten Effekte der zu untersuchenden Matrix auf die Messergebnisse beobachtet worden, was darauf zurückgeführt wurde, dass die Proben zusätzlich zur gewöhnlichen Aufbereitung mit Säure und Base gewaschen wurden. Dies bestätigt die LC-MS/MS als geeignete Methode zur Bestimmung von Konzentration synthetischer Glucocorticoide in Plasma, Serum, Urin und Speichel.

### III.2.5 Referenzwerte

Anschließend erfolgte die Auswertung der Messergebnisse anhand der Referenzwerte des Labors der Mayo – Klinik:

Cortisol	100 – 750 ng/dl	7.00 – 9.00 Uhr
	20 – 750 ng/dl	9.00 – 13.00 Uhr
	20 – 400 ng/dl	15.00 – 17.00 Uhr
	< 100 ng/dl	23.00 – 0.00 Uhr

Da zum Zeitpunkt der Messung kein interner Standard für das Analysat Cortison vorlag, konnten von Seiten des Labors keine absolut validen Referenzwerte für Cortison angegeben werden; jedoch liegen die Cortisonkonzentrationen physiologischerweise um das drei- bis fünffache höher als die Konzentration von Cortisol<sup>69</sup>, weshalb diese Angaben als Richtwerte für die Messergebnisse herangezogen wurden.

Für die Auswertung der Daten wurden ausschließlich die oben angegebenen Referenzwerte benutzt, da die gemessene Cortisolkonzentration vom Analyseverfahren abhängig ist. Somit sind anderweitig publizierte und veröffentlichte basale Cortisolwerte für die Messergebnisse dieser Studie nicht verwertbar.

### III.2.6 Statistische Auswertung der Messergebnisse

Die Ergebnisse der Studie wurden mittels deskriptiver Statistik aufbereitet und visualisiert. Für den Vergleich der Mittelwerte der Cortisolkonzentrationen vor und nach der Behandlung wurden sowohl der Friedman- als auch der Wilcoxon-Test herangezogen; die statistische Signifikanz wurde mit  $p < 0,05$  definiert. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS inc., Chicago, IL, USA) Version 15.0 durchgeführt.

## IV Ergebnisse

### IV.1 Klinische Befunde während und nach der lokalen Behandlung mit Betamethasonvalerat-Salbe

26 Patienten im Alter von 26 Monaten bis 12 Jahren (mittleres Alter 5,5 Jahre, Median 5,0 Jahre, siehe Abb.10) nahmen an der Pilotstudie teil.

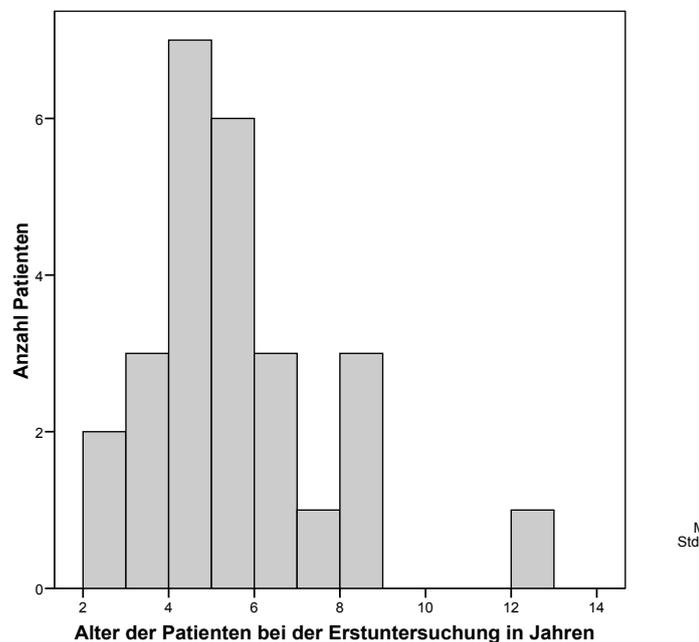


Abb. 10

Bei Erstuntersuchung in der kinderchirurgischen Ambulanz wurde bei 15 Patienten (57,7%) eine reizlose und narbenfreie Phimose diagnostiziert. 5 Patienten (19,2%) litten unter reiz- und schmerzloser Phimose mit begleitender Ballonierung bei Miktion. 3 Patienten (11,5%) gaben zusätzlich zur phimotischen Veränderung des Präputiums Schmerzen bei Miktion an. Bei weiteren 2 Patienten (7,7%) wurde eine narbige Phimose festgestellt. Ein Patient (3,8%) stellte sich mit Phimose und aktiver Balanitis vor (siehe Abb.11, S. 53). Bei allen 26 Patienten konnte das Präputium in der klinischen Untersuchung nicht zurückgestreift werden.

5 von 26 Patienten (19,2%) wurden bereits in der Vergangenheit aufgrund einer einmaligen, 2 Patienten (7,7%) aufgrund rezidivierender Balanitiden behandelt. 18 Patienten (69,2%) wiesen diesbezüglich eine unauffällige Vorgeschichte auf.

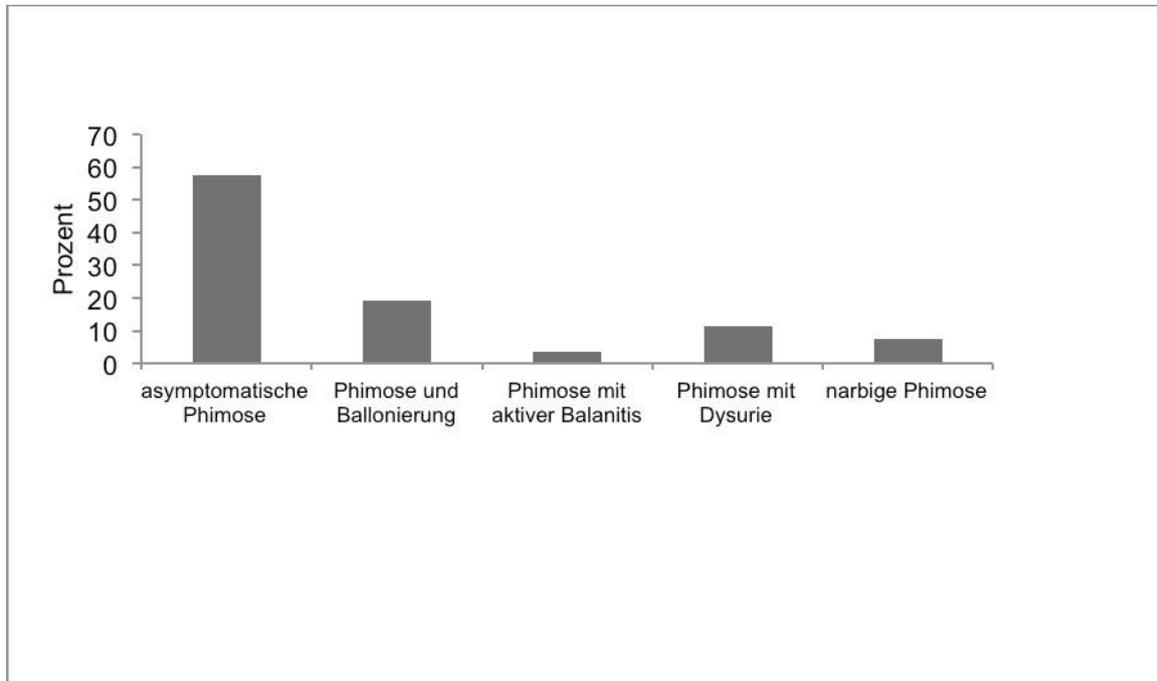


Abb. 11 Klinischer Befund der 1. Untersuchung

Alle 26 Patienten erschienen nach 6 Wochen zur Nachuntersuchung und Befundkontrolle. Insgesamt konnte bei 17 Patienten (65,4%) das Präputium leicht zurückgestreift werden; allerdings waren bei 8 Patienten (30,8%) noch Adhäsionen vorhanden, die die Retraktivität jedoch nur gering beeinträchtigten. Bei 3 Patienten (11,5%) konnte die Vorhaut lediglich teilweise retrahiert werden. Und bei 6 Patienten (23,1%) ließ sich keine Besserung der Symptomatik feststellen (siehe Abb. 12, S. 53).

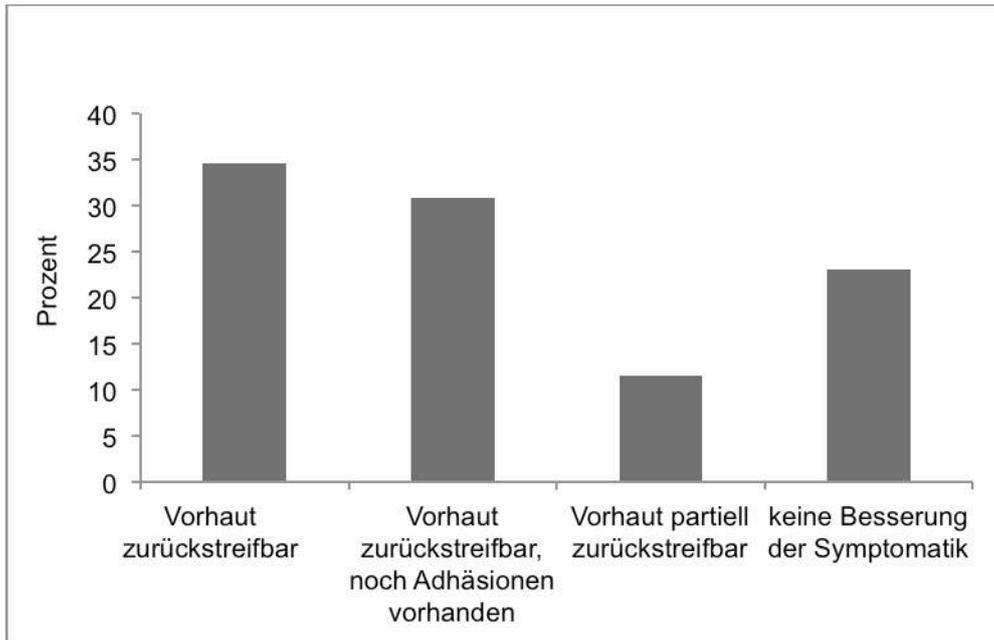


Abb. 12: Klinischer Befund der 2. Untersuchung

Insgesamt wurde die lokale Betamethasontherapie bei 9 Patienten (34,6%) um 2 oder 6 Wochen verlängert; darunter waren sowohl Patienten mit ungenügendem Ergebnis nach 6 Wochen Therapie als auch Patienten, die nach 6 Wochen bereits ein gutes Therapieergebnis zeigten, aber noch Adhäsionen aufwiesen. Bei 4 Patienten (15,4%) wurde wegen Therapieversagens eine Zirkumzision durchgeführt; bei 3 von 4 Therapieversagern geschah dies bereits nach 6 Wochen ohne den Versuch einer erneuten lokalen Betamethasonbehandlung. Ein Patient durchlief vor der Operation zunächst eine erfolglose Wiederholung der Therapie.

Zur letzten Befundkontrolle nach 12 Wochen erschienen lediglich 13 Patienten. 7 Patienten (53,8%) konnten das Präputium trotz noch bestehenden Adhäsionen leicht, ein Patient (3,8%) teilweise zurückschieben. Bei 2 Patienten (7,7%) kam es nach initial gutem Ergebnis zum Rezidiv (siehe Abb.13, S. 54). Gründe für das Nichterscheinen zur letzten Untersuchung waren unterschiedlich: So sind 3 Patienten nach 6 Wochen bereits zirkumzidiert worden, damit endete die Betamethasontherapie und die Betreuung der Patienten in der Ambulanz. 10 Patienten nahmen den Termin trotz mehrmaliger Aufforderung nicht wahr.

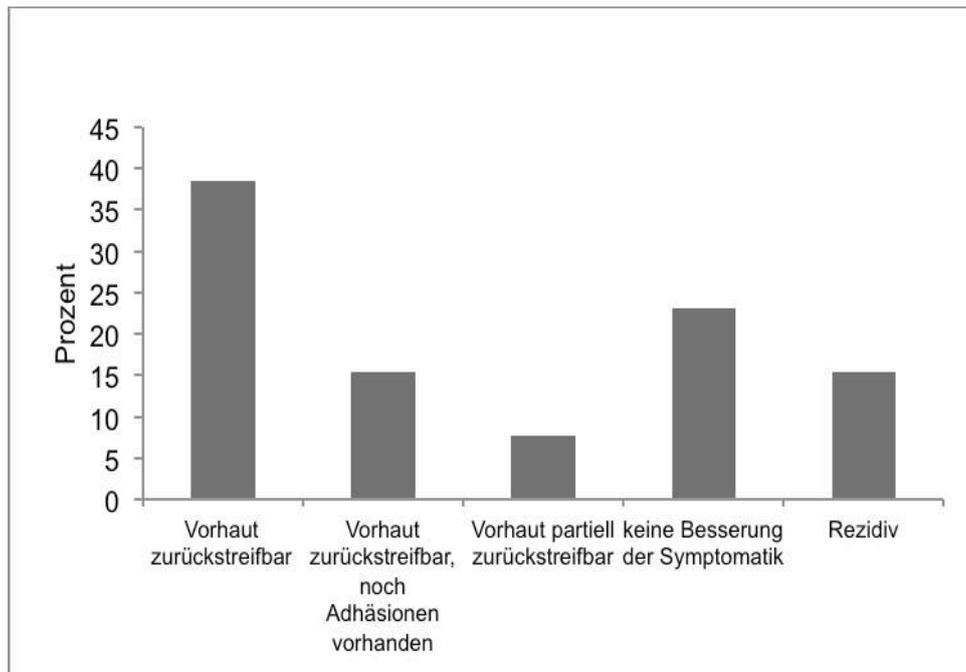


Abb. 13: Klinischer Befund der 3. Untersuchung

Diese letzte Untersuchung war jedoch vor allem für diejenigen Patienten wichtig, welche die Behandlung wiederholen oder verlängern mussten, um deren Therapieerfolg zu überprüfen. Tatsächlich sind von diesen 9 Patienten, die nochmals 6 Wochen mit Betamethason behandelt wurden, 3 Patienten nicht zum letzten Untersuchungstermin erschienen. Nur 2 Patienten profitierten nachweislich von der Wiederholung; bei 4 Patienten konnte auch nach 12 Wochen keine Verbesserung der präputialen Retraktibilität erzielt werden.

Insgesamt zeigten 16 Patienten (61,5%) nach Beendigung der Behandlung ein gutes Ergebnis: Von den 17 Patienten, bei denen bereits nach 6 Wochen eine Verbesserung der Retraktibilität oder sogar Beschwerdefreiheit erreicht werden konnte, erlitten 2 Patienten ein Rezidiv. Bei einem Patienten konnte bei anfänglichem Nichtansprechen der Behandlung ein gutes Ergebnis nach 12 Wochen Behandlungsdauer erzielt werden.

10 Patienten (38%) konnten von der lokalen Betamethasontherapie nicht profitieren. In 2 Fällen ist nach Befragen der Eltern ein Versagen der Therapie aufgrund von Incompliance und falschem Auftragen der Salbe zu vermuten.



a) deutliche Phimose vor Therapiebeginn



b) Vollständige Retraktibilität des Präputiums nach der Therapie

Abb. 14a,b: Patient vor und nach sechswöchiger Behandlung mit 0,05% Betamethasonvalerat-Salbe



a) deutliche Phimose vor der Therapie



b) Verbesserung der präputialen Retraktibilität nach sechs Wochen Therapie



c) Lösung der Phimose mit noch deutlichen Adhäsionen nach insgesamt 12 Wochen Therapie

Abb.15a-c: klinischer Befund eines Patienten vor, während und nach zwölfwöchiger lokaler Betamethasontherapie.

## IV.2 Cortisol- und Cortisonkonzentrationen im Speichel vor und nach der lokalen Behandlung mit Betamethasonvalerat-Salbe

Alle Patienten wurden vor Behandlungsbeginn aufgefordert, eine Speichelprobe abzugeben, um Ausgangswerte der Cortisol- und Cortisonkonzentration zu messen, die der Beurteilung von Verlauf und Veränderungen während und nach der Therapie dienen sollen. 24 gültige Proben konnten ausgewertet werden; 2 Proben enthielten zu wenig Material und konnten somit nicht analysiert werden, da zur optimalen Konzentrationsbestimmung 0,5 ml Speichel nötig sind. Der durchschnittliche Wert der Cortisolkonzentration vor Erstbehandlung der Patienten betrug 77 ng/dl und reichte von 0 ng/dl (nicht messbar) bis 269 ng/dl (siehe Abb.16). Alle Proben wurden zwischen 9 und 13 Uhr gewonnen; im Hinblick auf die bereits genannten Referenzwerte befanden sich 20 (83,3%) von 24 gemessenen Cortisolkonzentrationen im Normbereich, 4 (16,7%) Cortisolwerte waren kleiner als der untere Referenzwert von 20 ng/dl (siehe Angaben zu Referenzwerten S. 58). In einem Fall war eine zu geringe Menge an Probenmaterial und eine daraus resultierende fehlerhafte Messung der Cortisolkonzentration ursächlich; der Cortisonwert konnte jedoch mit 184 ng/dl bestimmt werden und lag im geschätzten Referenzbereich. In 2 Fällen lagen die Cortisonkonzentrationen (180 ng/dl und 347ng/dl) wiederum im geschätzten Normbereich. Lediglich bei der Probe eines Patienten waren sowohl Cortisol- als auch Cortisonkonzentration erniedrigt.

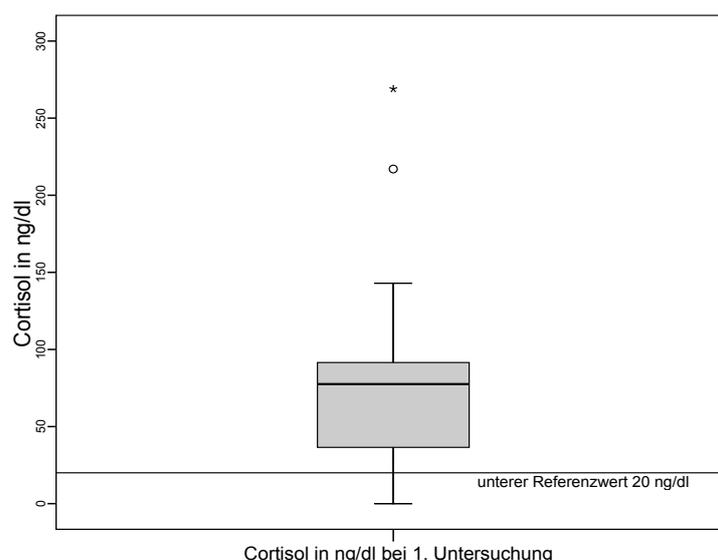


Abb. 16

Nach sechswöchiger Betamethasonbehandlung wurde den Patienten die zweite Speichelprobe abgenommen. 25 Proben konnten korrekt ausgewertet werden; bei einer Probe wurde wegen abnorm hoch gemessener Cortisolkonzentration und Nachweis von Dexamethason im Analysat eine Kontamination des Probenmaterials vermutet. Die Probe wurde von der statistischen Bewertung ausgeschlossen. Die übrigen 25 gemessenen Cortisolwerte lagen zwischen 14 ng/dl und 315 ng/dl mit einem Mittelwert von 82 ng/dl (siehe Abb.17). 21 (84%) von 25 gemessenen Cortisolkonzentrationen lagen laut Referenzwerte für die Uhrzeit der Probenabnahme zwischen 9 und 13 Uhr im Normbereich; 4 Proben (16%) zeigten auffällige Werte unter 20 ng/dl (19 ng/dl, 17 ng/dl, 15 ng/dl, 14 ng/dl). In 3 Fällen dieser auffälligen Messwerte fanden sich normal hohe Cortisonkonzentrationen (194 ng/dl, 261 ng/dl und 290 ng/dl). Bei der Probe mit gemessener Cortisolkonzentration von 15 ng/dl war der Cortisonwert mit 81 ng/dl ebenfalls erniedrigt.

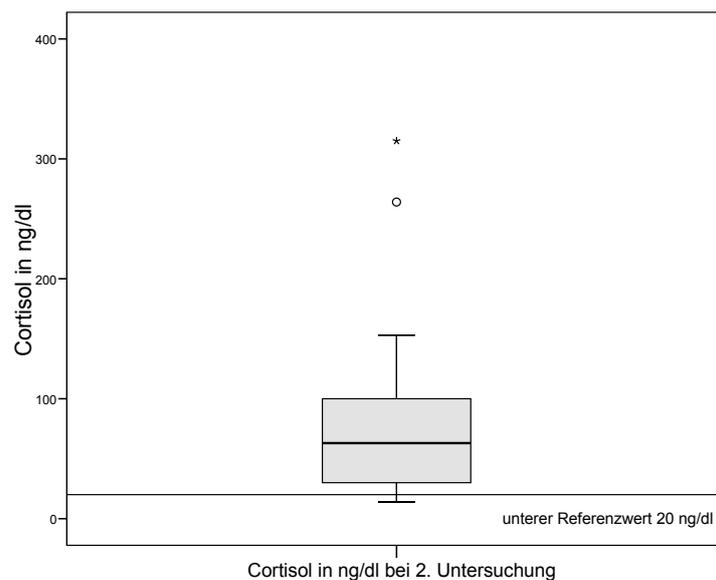


Abb. 17

In keinem der 4 Analysate mit Cortisolwerten unter 20 ng/dl konnte das synthetische Glucocorticoid Betamethason nachgewiesen werden. Allerdings wurde in den Proben von 2 Patienten (7,7%) Betamethasonkonzentrationen von jeweils 18 µg/dl nachgewiesen; bei einer Probe handelt es sich um das kontaminierte Analysat, sodass der Nachweis von Betamethason aufgrund von Resorption des Wirkstoffs über die Präputialhaut fraglich erscheint. Bei der zweiten auffälligen Probe konnte

kein niedriger Cortisol- oder Cortisonwert festgestellt werden, diese lagen mit 63 ng/dl für Cortisol und 407 ng/dl für Cortisol im Referenzbereich. Klinisch konnten bei keinem Patienten zu diesem Zeitpunkt Hinweise auf einen iatrogenen Hypercortisolismus gefunden werden.

12 Wochen nach Erstkontakt mit den Patienten wurde die letzte Befundkontrolle vorgenommen. Wie bereits erwähnt, erschienen zu diesem Termin nur 13 Patienten. Allerdings konnten von 3 Patienten, die nicht zur letzten Befundkontrolle nach 12 Wochen in der kinderchirurgischen Ambulanz erscheinen wollten, 3 zusätzliche Proben gewonnen werden, indem die Speichelproben der Klinik postalisch zugesandt wurden.

Der Mittelwert der dritten Cortisolkonzentration betrug 128 ng/dl; die Werte reichten von 16 ng/dl bis 653 ng/dl (siehe Abb.18). 3 Werte (18,8%) lagen unter 20ng/dl (zweimal 16 ng/dl, 17ng/dl); 2 dazugehörige Cortisonwerte waren ebenfalls erniedrigt, ein Wert lag im Normbereich. Die restlichen 13 (81,2%) Cortisolkonzentrationen lagen im Referenzbereich. In keiner Probe konnte Betamethason nachgewiesen werden. Kein Patient zeigte zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung klinische Hinweise auf ein Cushing-Syndrom oder eine supprimierte Nebennierenrindenfunktion.

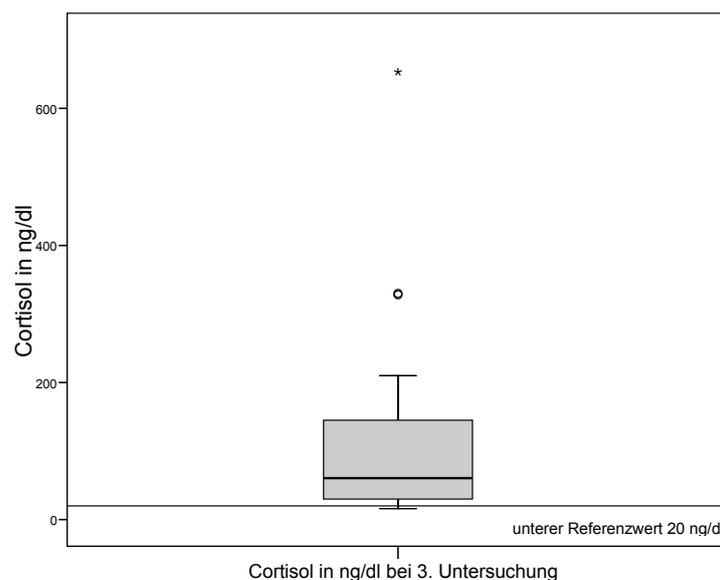


Abb. 18

Die Mittelwerte aller gemessenen Cortisolkonzentrationen lagen im Referenzbereich (siehe Abb.19a-c, Seite 60-61). Diese 3 gemittelten Werte wurden auf eine mögliche statistisch fassbare Veränderung untersucht; dabei fand sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,812$ ). Aufgrund der schwachen Probenanzahl von 13 bei der letzten Cortisolbestimmung wurden die mittleren Cortisolkonzentrationen zu Behandlungsbeginn und nach 6 Wochen Therapie nochmals gesondert verglichen. Auch in diesem Fall war der Unterschied mit  $p=0,994$  statistisch nicht signifikant.

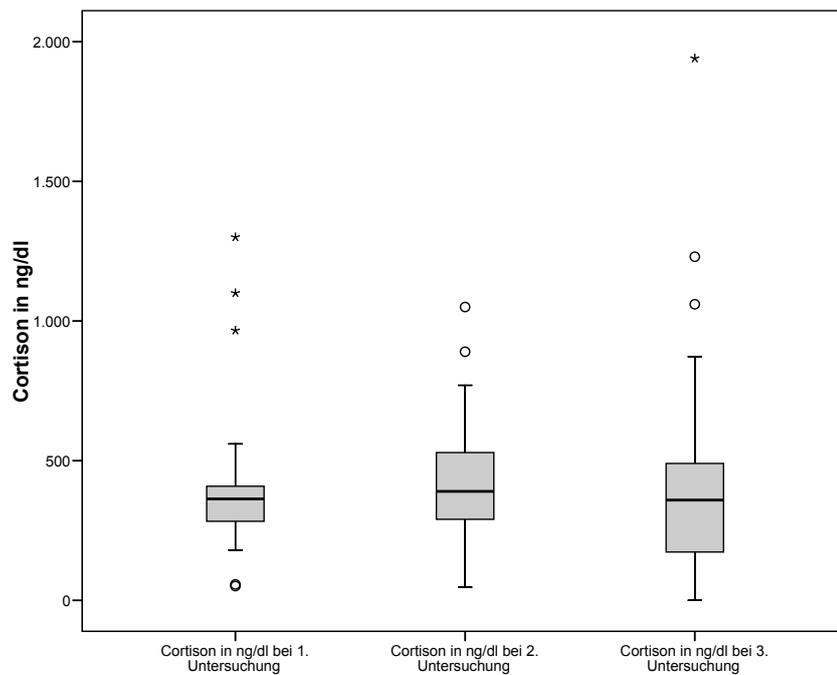


Abb. 19a: Cortisolkonzentration zu Beginn der Behandlung, nach 6 und nach 12 Wochen

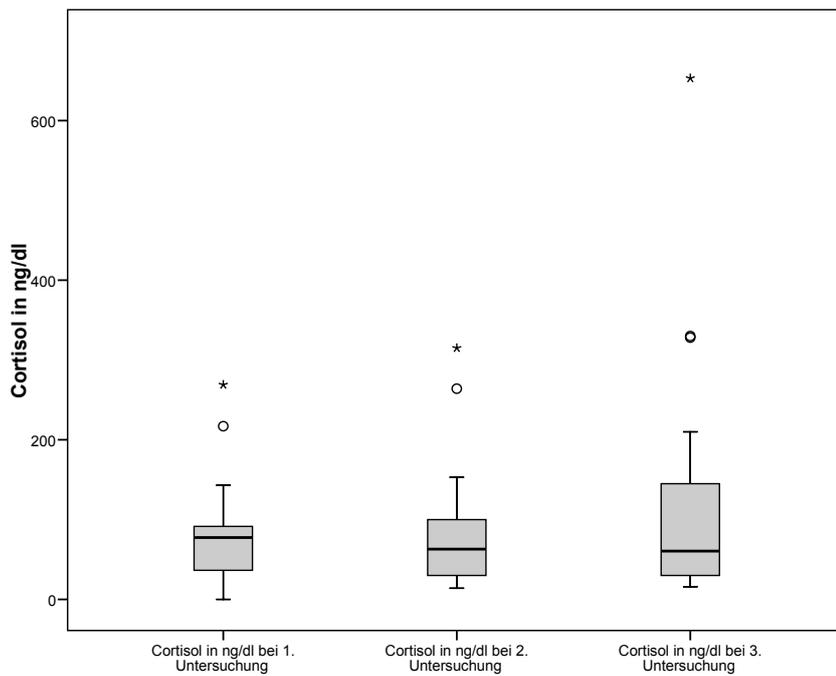


Abb. 19b: Cortisolkonzentration zu Beginn der Behandlung, nach 6 und nach 12 Wochen

	1. Probe (Therapiebeginn)	2. Probe (nach 6 Wochen)	3. Probe (nach 12 Wochen)
<b>Cortisol in ng/dl</b>			
Mittelwert	77	82	128
Spannweite	0-269	14-315	16-653
<b>Cortison in ng/dl</b>			
Mittelwert	421	428	495
Spannweite	51-1300	47-1050	0-1940

Abb. 19c: Mittelwerte und Spannweite der Cortisol- und Cortisonkonzentrationen

## **V Diskussion**

### **V.1 Mögliche Fehlerquellen der Datenerhebung und Datenauswertung**

13 Patienten erschienen nicht zum letzten Untersuchungstermin 6 Wochen nach Therapieende. Die Incompliance seitens der Patienten und deren Eltern erschwert natürlich die Auswertung; vor allem kann ein endgültiges Fazit zum Therapieverlauf aufgrund der niedrigen Fallzahl bei der letzten Untersuchung nur eingeschränkt formuliert werden: Zwar konnte bei 5 Patienten, die zuletzt nicht mehr erschienen, nach 6 Wochen Therapie ein Behandlungserfolg dokumentiert werden, jedoch bleibt offen, ob der verzeichnete Erfolg auch anhielt.

3 Speichelproben konnten nicht analysiert werden. In 2 Fällen reichte die Menge zu einer Analyse nicht aus; diese Proben wurden vor der Behandlung bei Erstkontakt mit dem Patienten abgenommen. Eine weitere Probe musste wegen Kontamination des Materials mit Dexamethason von der Bewertung ausgeschlossen werden (siehe IV.2). Der Grund für die Kontamination ist unklar; zu diesem Zeitpunkt nahm der Patient laut Aussage der Eltern keine dexamethasonhaltige Medikation zu sich. Wahrscheinlich wurde das Probengefäß künstlich durch dexamethasonhaltige Salbe oder Creme an Händen von Krankenhaus- oder Laborpersonal verunreinigt.

In 2 Fällen konnte anamnestisch Incompliance beim Auftragen der Salbe nachgewiesen werden; es ist jedoch fraglich, ob es sich dabei um die einzigen Fehler im Umgang mit der Salbe handelt. Zwar wurden die Eltern genau aufgeklärt und die Applikation durch ein Löffelchen standardisiert, doch könnten die Eltern die Salbe an falscher Stelle, also nicht direkt auf das verengte Präputium, sondern beispielsweise weiter proximal am Penischaft oder weiter distal an der Glans penis, aufgetragen haben.

### **V.2 Einordnung der Ergebnisse in die bisherige Studienlage**

Bereits in der Einleitung wurde ein kurzer Überblick über die bisher veröffentlichten Arbeiten zur konservativen Therapie der Phimose im Kindesalter tabellarisch dargestellt. Im Folgenden soll auf einige ausgewählte Studien näher eingegangen werden:

Golubovic et al. führten bereits 1994 eine doppelblinde, randomisierte Versuchsreihe durch<sup>45</sup>. Sie verglichen die Therapieergebnisse zweier Gruppen; die eine wurde mit 0,05% Betamethason-Creme behandelt, die zweite Gruppe erhielt neutrale Vaseline-Creme zur topischen Applikation zweimal täglich für 4 Wochen. Nach 2 Wochen sollten die Eltern der Patienten beginnen, die Vorhaut vorsichtig zu retrahieren. Das Ergebnis wurde bei einer Follow-Up Untersuchung, die im Durchschnitt nach 10,5 Monaten stattfand, festgehalten. In der Betamethason-Gruppe war die Therapie mit einem retrahierbaren Präputium bei 19 von 20 Buben erfolgreich. In der Placebo-Gruppe blieb der Befund bei 16 von 20 Patienten unverändert; sie wurden schließlich zirkumzidiert.

2003 veröffentlichten Ashfield et al. einen Artikel in *The Journal of Urology*, in dem sie Ergebnisse von Behandlungen mit 0,1% Betamethason-Salbe bei Phimose-Patienten vorstellten<sup>5</sup>. Die Patienten wurden von den behandelnden Pädiatern zur Zirkumzision überwiesen. Ihnen, beziehungsweise ihren Eltern, wurde statt der Operation die topische Applikation von Betamethason angeboten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Balanitis xerotica obliterans und Miktionsbeschwerden. Die Behandlung sollte 6 Wochen lang dauern; die Salbe sollte zweimal täglich appliziert werden. 194 Buben zwischen 1 und 16 Jahren erhielten die Glucocorticoidtherapie; beim Follow-Up nach 3 Monaten waren 87% beschwerdefrei. Die Betrachtung der Untergruppe von Patienten mit Balanitis und mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen ergab eine ähnlich hohe Erfolgsrate ohne statistisch signifikante Unterschiede.

Im folgenden Jahr veröffentlichten Orsola et al. ihre Daten in der Zeitschrift *Pediatric Urology* und konnten noch höhere Erfolgsraten aufweisen<sup>81</sup>. Sie untersuchten die Langzeit-Ergebnisse der topischen Therapie mit 0,05% Betamethason-Creme, die zweimal täglich über einen Zeitraum von einem Monat aufgetragen werden sollte. Zusätzlich sollte das Präputium nach dem Auftragen der Salbe, beim Waschen und bei der Miktions sanft retrahiert werden. Auch hier wurde den Patienten, die in der Klinikambulanz wegen einer operativen Phimosebehandlung vorstellig wurden, die alternative Erstbehandlung mit Betamethason angeboten. Patienten mit Entzündungszeichen und Balanitis xerotica obliterans wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Follow-Up-Untersuchung nach 6 Monaten ergab, dass 90,5% der Patienten ein retrahierbares Präputium aufwiesen, unabhängig vom Schweregrad

des Ausgangsbefundes. Das Versagen der Therapie war nach Befragung der Patienten oder deren Eltern auf Non-Compliance bei der Pflege des Präputiums zurückzuführen.

Die Daten der chinesischen Studie von Ku et al. im *Journal of Paediatrics and Child Health* Januar/Februar 2007 weisen ebenfalls den Erfolg der lokalen Behandlung nach<sup>57</sup>. Bei 81,5% der Patienten konnte nach vierwöchiger Behandlung mit 0,05% Betamethason-Salbe die Vorhaut vollständig retrahiert werden; 60,2% blieben nach der letzten Follow-Up-Untersuchung, die durchschnittlich nach 24,3 Monaten stattfand, rezidivfrei. Bei 83,1% von ihnen betrug diese Zeitspanne wenigstens 12 Monate. Betont wurde außerdem die Wichtigkeit der Genitalhygiene im Hinblick auf ein anhaltendes positives Langzeitergebnis der topischen Glucocorticoidapplikation.

Ph. H. ter Meulen verglich in dem Artikel *A Conservative Treatment of Phimosis in Boys* seine Ergebnisse einer prospektiven Studie mit den Daten anderer aktueller Studien, die sich mit dem Thema der lokalen Therapie von kindlicher Phimose befassten<sup>105</sup>. Verwendet wurde 0,05% Clobetasolproprinat-Creme zur Applikation zweimal täglich für einen Monat. Er berichtete von einem vollständigen Therapieerfolg bei 46,1% der Patienten. Bei 26,4% blieben nach der Behandlung Adhäsionen bei guter Retraktibilität zurück und 4,4% konnten das Präputium teilweise retrahieren. Bei 23,1% war der Ausgangsbefund unverändert. Doch trotz dieser anfangs vielleicht ernüchternd wirkenden Zahlen war die Rezidivrate mit 7,7% niedrig; insgesamt konnte bei 73,6% die Zirkumzision umgangen werden. Dieser Wert deckt sich mit denen der von ter Meulen zitierten Studien mit Erfolgsraten von 67 bis 95%.

Reddy et al. untersuchten 2011 den Erfolg der lokalen Behandlung mit 0,05% Betamethason-Salbe auch im Hinblick auf den Langzeiterfolg bei einer Follow-Up-Periode bis 48 Monate. Die Behandlungsdauer betrug 4 Wochen, wobei die erste Kontrolluntersuchung bereits nach einer Woche stattfand. Zu diesem Zeitpunkt konnten bereits 71,9% die Vorhaut retrahieren, nach 4 Wochen waren insgesamt 90,8% der Patienten beschwerdefrei. Die Autoren berichteten von einem Therapieerfolg von 77% nach Auswertung der Follow-Up-Untersuchungen, die im Mittel nach 25 Monaten stattfanden<sup>89</sup>.

Andere Autoren untersuchten die Wirksamkeit der Glucocorticoide im direkten Vergleich mit konservativen Möglichkeiten wie eine sorgfältige Hygiene des Präputiums und regelmäßigen Retraktionen. Nach ersten Erkenntnissen und Veröffentlichungen zu diesem Thema lässt sich vermuten, dass sich die Therapie der kindlichen Phimose dadurch als adjuvante Maßnahmen während des Behandlungszeitraumes verbessern lässt. 1999 veröffentlichten Chu et al. die Ergebnisse ihrer Untersuchungen in *The Journal of Urology*<sup>21</sup>. Sie erörterten die Fragestellung, ob die lokale Applikation mit 0,06% Betamethasonvalerat-Creme eine Remission der Phimose erreicht und ob die Ergebnisse sich von denen einer Vergleichsgruppe unterschieden, welche nur Hygienemaßnahmen und Retraktionen durchführten. Über 95% sprachen auf die Behandlung mit Betamethason an; in der Vergleichsgruppe waren es lediglich 45%. Auch die Studie von Zampieri et al. befasst sich mit dem Vergleich<sup>125</sup>; diejenigen Patienten, die mit Betamethason zweimal täglich für 30 Tage behandelt wurden, sollten nach einer Woche beginnen, die Vorhaut zusätzlich viermal täglich vorsichtig eine Minute lang so weit wie möglich ohne Schmerzen vor- und zurückzuschieben. Die Vergleichsgruppe machte nur Retraktionsübungen. Nach einem Monat mit Glucocorticoidtherapie und mit oben beschriebenem Zurückschieben des Präputiums waren 77,3% der Patienten beschwerdefrei; insgesamt konnten 96% nach Wiederholung der Therapie geheilt werden. Die Kontrollgruppe ohne lokale Glucocorticoidtherapie dagegen wies eine Erfolgsrate von nur 76% nach mehreren Behandlungsdurchläufen auf.

Im direkten Vergleich der bisherigen Studien ist ein Unterschied in Bezug auf die untersuchte Patientenzahl auffällig; Lindhagen et al.<sup>59</sup> untersuchten mit einer Gruppen von 30 Kindern die kleinste, Zavras et al.<sup>126</sup> mit 1185 Kindern die größte Gruppe. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von lediglich 26 Patienten ausgewertet. Es ist naheliegend, dass eine größere Patientenpopulation, die untersucht wird, zu einem genaueren Ergebnis führt. Allerdings war die Gruppenstärke von 2 bisher veröffentlichten Studien, die eine mögliche systemische Nebenwirkung der lokalen Glucocorticoidbehandlung untersuchten, ebenfalls klein, und dennoch lieferten sie wichtige Daten zur Frage nach einer möglichen Wirkstoffabsorption über die Haut und Beeinflussung des endogenen Cortisolhaushaltes:

In der Studie von Golubovic et al.<sup>45</sup> wurden zur Objektivierung von fraglichen systemischen Nebenwirkungen durch topisch applizierten Glucocorticoide die Cortisolkonzentrationen im Plasma sowohl der Verum- als auch der Placebo-Gruppe gemessen (insgesamt 40 Patienten); die Durchführung mittels eines Blood-Spot-Testes erfolgte eine Stunde nach morgendlicher Auftragung der Creme an Tag 1, 14 und 28. Alle Werte bewegten sich im Referenzbereich; es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die mit Betamethason behandelt wurde, und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Pileggi et al.<sup>85</sup> untersuchten 2010 die morgendliche Cortisolkonzentration im Speichel von 31 Patienten, die aufgrund einer Phimose mit lokal appliziertem 0,05% Clobetasopropionat behandelt wurden. Die Proben wurden vor Beginn der achtwöchigen Behandlung sowie umgehend nach Beendigung der Therapie abgenommen. Bei 2 Patienten wurden erniedrigte Cortisolkonzentrationen nach erfolgter Therapie beschrieben, lokale oder systemische klinische Manifestationen wie Hautatrophie oder ein iatrogenes Cushing-Syndrom konnten nicht beobachtet werden. Zusammenfassend gehen die Autoren nicht von einer signifikanten Absorption des Glucocorticoids durch die Haut aus.

Im Gegensatz dazu wurde bereits eine adrenale Suppression nach lokaler nasaler Applikation von Glucocorticoiden bei Patienten mit allergischer Rhinosinusitis biochemisch nachgewiesen. Bei der Studie von Patel et al. 2004 wurden Effizienz und Tolerabilität von Mometason und Betamethason im Vergleich bei topischer intranasaler Anwendung untersucht<sup>83</sup>. 48 Patienten (medianes Alter 41 Jahre) mit allergischer Rhinosinusitis wurden in 2 Gruppen zu je 24 Probanden randomisiert und applizierten eines der Glucocorticoide 8 Wochen lokal in die Nase (Tagesdosis 200µg). Nach Beendigung der Therapie konnte bei Patienten in beiden Gruppen ein signifikanter Rückgang der Symptomatik verzeichnet werden. Keiner der 48 Patienten zeigte nach Abschluss der Therapie klinische Zeichen einer Nebennierenunterfunktion; laborchemisch konnte jedoch bei 14 Probanden (58%) der Betamethason- und einem Probanden (4%) der Mometason-Gruppe eine signifikant erniedrigte Cortisolkonzentration im Speichel beobachtet werden.

Eine lokale Behandlung mit Glucocorticoiden kann also durch Absorption des Wirkstoffes die Nebennierenfunktion beeinflussen, auch wenn die vorgestellten Arbeiten bisher nur laborchemische Veränderungen der endogenen

Cortisolkonzentrationen herausarbeiten konnten, eine klinische Manifestation lokaler oder systemischer Nebenwirkungen durch iatrogenen Hypercortisolismus konnte nicht festgestellt werden. Auch scheinen Applikationsform und –ort Einfluss auf die Absorption des Wirkstoffes zu haben. Diese vorliegende Arbeit stützt diese Beobachtungen: In 2 Speichelproben konnte Betamethason nachgewiesen werden, sodass von einer Aufnahme des Wirkstoffes über die Haut ausgegangen werden muss, jedoch fanden sich keinerlei Veränderungen der endogenen Cortisolkonzentrationen und somit keine Beeinflussung der Nebennierenrindenfunktion.

Letztlich sind systemische Wirkungen durch die Behandlung der Phimose mit topischen Glucocorticoiden unwahrscheinlich; dennoch können sie nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die erniedrigten Cortisolkonzentrationen, die Pileggi et al.<sup>85</sup> und Patel et al.<sup>83</sup> beschrieben, können vermutlich auf eine milde subklinische adrenale Suppression zurückgeführt werden. Gerade bei längerer lokaler Behandlung mit Glucocorticoiden sollte vermehrt auf mögliche Nebenwirkungen geachtet werden; die Bestimmung von Cortisolkonzentrationen während der Therapie könnte diesbezüglich frühzeitig Hinweise auf Veränderungen der Nebennierenrindenfunktion geben.

Zusammenfassend berichten die Studien über Erfolgsraten der lokalen Glucocorticoidtherapie von 52% (Nobre et al.<sup>78</sup>) bis 96% (Zampieri et al.<sup>125</sup>). Der in dieser Arbeit erzielte Therapieerfolg von 61,5%, 6 Wochen nach Beendigung der Betamethasontherapie, liegt innerhalb dieser Spanne und unterstützt daher die Empfehlung zur topischen Glucocorticoidtherapie bei Phimose im Kindesalter.

Nicht eingegangen wurde in der vorliegenden Arbeit auf mögliche Unterschiede des Ansprechens der Therapie in Bezug auf das Alter der Patienten, additive Maßnahmen wie regelmäßige mechanische Retraktion während der Behandlung oder gründliche Genitalhygiene. Eine statistische Auswertung wäre bei einer Fallzahl von 26 wenig aussagekräftig. Ku et al. verglichen den Behandlungserfolg der Betamethasontherapie von Patienten älter als 3 Jahre mit Patienten, die jünger als 3 Jahre waren. Nach einem Behandlungszyklus wiesen die älteren Patienten ein schlechteres Behandlungsergebnis auf; betrachtete man jedoch das Ergebnis insgesamt, also nachdem alle Behandlungszyklen von den Patienten durchlaufen

wurden, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden<sup>57</sup>. Auch Orsola et al. fanden keinen Unterschied des Therapieergebnisses bei Betrachtung des Patientenalters<sup>81</sup>. Damit vereinbar sind die Beobachtungen in der hier vorgestellten Studie: 2 Patienten waren jünger als 3 Jahre, bei beiden wurde durch die Betamethasontherapie ein Behandlungserfolg erzielt.

Ku et al. und Orsola et al. empfehlen außerdem regelmäßige vorsichtige Retraktion des Präputiums mit Genitalhygiene, um den Behandlungserfolg durch topische Glucocorticoide beizubehalten<sup>57;81</sup>. In dieser Studie wurde zwar zu sanften Retraktionen beim Auftragen der Betamethason-Salbe geraten, aber generell keine ausdrückliche Empfehlung zur täglichen Vorhautpflege ausgesprochen. Dies könnte den Unterschied der Therapieergebnisse zusätzlich erklären. Ku et al. geben nämlich einen Langzeiterfolg der Therapie von lediglich 60,5% im Gegensatz zur Erfolgsrate direkt nach vierwöchiger Behandlung von 81,5% an<sup>57</sup>. Laut der Autoren ist mangelnde Präputialpflege nach Abschluss der Behandlung ursächlich für schlechtere Langzeitergebnisse<sup>57;81</sup>. Auch Zampieri et al. empfiehlt zusätzliche Retraktionen des Präputiums mehrmals am Tag begleitend zur topischen Glucocorticoidtherapie, da Patienten, die zusätzlich viermal täglich die Vorhaut über eine Minute vor- und zurückschoben, im Vergleich das beste Ergebnis aufwiesen<sup>125</sup>.

### **V.3 Interpretation der Ergebnisse und dessen Bedeutung für die Behandlung der Phimose im Kindesalter**

Bei insgesamt 11 Speichelproben konnten Cortisolwerte unter dem Referenzwert von 20 ng/dl gemessen werden. Die Cortisonkonzentration beträgt typischerweise ein Drei- bis Fünffaches der Cortisolkonzentration; somit ist auch der Cortisonwert in Bezug auf eine fragliche Funktionsstörung der Nebennierenrinde, wenn auch nur beschränkt, aussagekräftig, da diese Referenzwerte lediglich eine Schätzung darstellen (siehe III.2.5). Betrachtet man nun alle niedrig gemessenen Cortisolkonzentrationen genauer, wurde in fast allen Fällen ein normal hoher Cortisonwert im geschätzten Referenzbereich gemessen. Daher ist eine weitestgehend regelrechte Funktion der Nebennierenrinde anzunehmen, wobei eine beginnende Einschränkung der endogenen Glucocorticoidsynthese durch iatrogene

Beeinflussung des Regelkreislaufs des Hypothalamus-Hypophysen-Systems nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

In lediglich 4 Proben waren sowohl die Konzentration für Cortisol als auch für Cortison supprimiert:

Eine Probe wurde vor der Therapie abgenommen; die Behandlung kann also nicht Ursache für den niedrig gemessenen Wert sein. Gründe dafür sind nicht bekannt; der Patient nahm keine glucocorticoidhaltigen Medikamente ein. Im weiteren Verlauf der Therapie waren die laborchemischen Werte dieses Patienten unauffällig. Auch die klinische Untersuchung ergab diesbezüglich keine Auffälligkeiten, sodass vermutlich keine endokrine Erkrankung vorlag.

Das bedeutet, dass bei allen Patienten von einer regelrechten Nebennierenrindenfunktion vor Beginn der Therapie ausgegangen werden kann.

Direkt nach sechswöchiger Therapie mit Betamethason wurde in einem Fall sowohl ein erniedrigter Cortisol- als auch Cortisonwert gemessen. Klinisch gab es keine Hinweise auf iatrogenen Hypercortisolismus mit Symptomen wie Übergewicht, Hautveränderungen und eine Störung des Glucosestoffwechsels. Symptome im Rahmen einer möglichen adrenale Suppression wie Müdigkeit, Gewichtsverlust oder gastrointestinalen Symptomen konnten nicht beobachtet werden, wobei eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz erst nach Langzeitbehandlungen mit Glucocorticoiden zu erwarten ist und daher nach nur sechswöchiger lokaler Behandlung mit glucocorticoidhaltiger Salbe unwahrscheinlich erscheint (siehe auch I.6.7). Insbesondere konnte kein Betamethason in der Probe nachgewiesen werden. Die Analyse der dritten Speichelprobe des Patienten ergab ebenfalls niedrige Konzentrationen für Cortisol und Cortison unterhalb der angegebenen Referenzwerte ohne Nachweis des synthetischen Glucocorticoids.

Nach 12 Wochen fielen 2 Proben mit niedriger Cortisol- und Cortisonkonzentration auf; zu diesem Zeitpunkt konnte zwar kein Betamethason im Speichel nachgewiesen werden, allerdings wurde in der Probe eines Patienten 6 Wochen zuvor Betamethason detektiert. Die betroffenen Patienten waren im Hinblick auf klinische Zeichen systemischer Nebenwirkungen, wie im obigen Absatz beschrieben, ebenfalls unauffällig.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in keiner Probe mit erniedrigter Cortisolkonzentration zur gleichen Zeit Betamethason nachgewiesen werden konnte, allerdings fand sich der Wirkstoff in einem Fall 6 Wochen zuvor im Speichel; umgekehrt lagen die Hormonkonzentrationen der zwei Proben, in denen direkt nach sechswöchiger Behandlung eine Betamethasonkonzentration in Höhe von 18 µg/dl gefunden wurde, im Normbereich, bei einer Probe waren die Werte der Cortisolkonzentration jedoch nach weiteren 6 Wochen erniedrigt. Das synthetische Glucocorticoid wurde also resorbiert, wirkte sich aber möglicherweise nur bei einem Patienten auf die Cortisol- und Cortisonsekretion der Nebennierenrinde aus. Im Übrigen zeigte keiner der 26 Patienten klinische Anzeichen sowohl für iatrogenen Hypercortisolismus als auch eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz während und nach der Therapie.

Die Resorption eines synthetischen Glucocorticoids über die Haut ist also möglich. Allerdings kann es dadurch zur allenfalls leichten Beeinflussung des endogenen Cortisolhaushaltes durch eine vermutlich milde, subklinische Nebennierenfunktionsstörung kommen, wobei erwähnt werden muss, dass sich diese Feststellung auf die methodischen Bedingungen der vorliegenden Arbeit beschränkt. Bei sechswöchiger Behandlung mit lokal applizierter, glucocorticoidhaltiger Salbe können schwerwiegende systemische Nebenwirkungen nahezu ausgeschlossen werden.

Das bedeutet, dass die topische Behandlung der kindlichen Phimose mit Glucocorticoiden in jedem Fall als gut verträglich und nebenwirkungsarm empfohlen werden kann.

Betrachtet man die klinischen Untersuchungsergebnisse der Patienten nach der lokalen Betamethasontherapie, so profitierten mehr als 60% von der Behandlung. Das bedeutet, dass bei diesen Kindern keine Zirkumzision durchgeführt werden musste. Bei circa 4% aller Jungen ist die medizinisch indizierte Zirkumzision gerechtfertigt<sup>100</sup>, berücksichtigt man jedoch die Ergebnisse dieser Arbeit und die Veröffentlichungen der letzten Jahre (siehe I.5.1), müssen die Indikationen für den Eingriff strenger gestellt werden. Dies bedeutet für die ärztliche Praxis, dass jedem Patienten und dessen Eltern die lokale Therapie mit Glucocorticoiden als minimalinvasive Behandlungsalternative zur Zirkumzision angeboten werden und

eine ausführliche Aufklärung dahingehend stattfinden muss, um eine möglicherweise unnötige Operation mit allen damit verbundenen Risiken zu vermeiden.

#### **V.4 Ausblick: Die Zukunft der konservativen Phimosetherapie und eine abschließende kritische Wertung medizinischer Vorteile der Zirkumzision**

Die offensichtlichen Erfolge der lokalen Glucocorticoidtherapie, die in den letzten Jahren publiziert wurden, und die in dieser Studie erzielten Ergebnisse drängen die Zirkumzision als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung der Phimose im Kindesalter in den Hintergrund. In vielen Veröffentlichungen wird die konservative Phimosetherapie als sichere, effiziente und einfache Behandlungsmethode angesehen<sup>5;21;57;81;105;125</sup>. Orsola et al. betonen außerdem, dass die Therapie, unabhängig von Ätiologie, sowohl bei primärer (kongenitaler) und sekundärer Phimose wirksam sei<sup>81</sup>. Kiss et al. untersuchten die Effektivität der lokalen Glucocorticoid-Behandlung gezielt an Patienten mit narbiger Phimose bei Balanitis xerotica obliterans (BXO) als Grunderkrankung. Bei 41% der Patienten wurde eine Verbesserung der Symptomatik festgestellt. Insgesamt wird die lokale Glucocorticoid-Behandlung von den Autoren bei einer aktiven Inflammation des Gewebes als erfolgsversprechend empfohlen<sup>55</sup>. Das bedeutet, dass die topische Therapie mit Glucocorticoiden sowohl bei Phimose im Kindesalter als auch bei chronischen Entzündungsprozessen wie BXO Anwendung finden kann.

Im Hinblick auf die bereits in der Einleitung beschriebenen möglichen Vorteile einer Zirkumzision auf eine vermutete Prophylaxe einer HIV-Infektion muss nochmals deutlich betont werden, dass keine uneingeschränkte Empfehlung der WHO zur Zirkumzision als Mittel zur Infektionsvermeidung ausgesprochen wurde, da sie keinen vollständigen Schutz bieten kann. Diese Maßnahme kann zudem nur für Männer, die sexuell aktiv sind, überhaupt relevant sein. Somit entstehen diesbezüglich keine Nachteile für Patienten einer kindlichen Phimose, die nicht beschnitten, sondern konservativ behandelt werden.

Durch die Etablierung der konservativen Phimosetherapie bei Kindern können verschiedene Komplikationen, die den Patienten unter Umständen noch Jahre nach dem operativen Eingriff beeinträchtigen können, vermieden werden. Einerseits sei nochmals auf die Komplikationen aufmerksam gemacht, die unmittelbar oder im

Verlauf mit der Operation vergesellschaftet sind. Insgesamt sind die operativen Risiken, welche mit 2% - 10% angegeben werden, gering, jedoch nicht vernachlässigbar. Andererseits kann eine sexuelle Dysfunktion durch einen nachgewiesenen Sensibilitätsverlust nach Zirkumzision auftreten, welche das Wohlbefinden, die Lebensqualität und gegebenenfalls auch die psychische Gesundheit des Patienten nachhaltig beeinträchtigen. Zudem muss die Zirkumzision als traumatisches Erlebnis für das Kind gewertet werden. Das bedeutet, dass der Patient einer möglicherweise unnötigen Belastungssituation mit dementsprechenden Folgen für Verhalten und Entwicklung ausgesetzt wird. Über diese doch sehr einschneidenden und weitreichenden Komplikationen werden die Eltern der Patienten jedoch meist nicht informiert, sodass der Patient als Heranwachsender oder Erwachsener unaufgeklärt mit den Folgen des Eingriffs konfrontiert wird.

Um den Patienten vor möglichen Komplikationen und Langzeitfolgen der Zirkumzision zu schützen, sollte die konservative Therapie der kindlichen Phimose die Behandlung der ersten Wahl sein, insbesondere weil sie nach derzeitiger aktuellen Studienlage und nach Auswertung der Daten der vorliegenden Pilotstudie als effizient und nebenwirkungsarm gelten kann.

## VI Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Aspekte der konservativen Therapie der Phimose im Kindesalter mit topischer Glucocorticoid-Salbe untersucht:

- (1) Die Effektivität der Behandlungsmethode
- (2) Die systemische Verträglichkeit des lokal applizierten Glucocorticoids (Betamethasonvalerat)

Dazu wurden nach Aufklärung der Eltern über die Verwendung der erhobenen Daten innerhalb der vorliegenden Arbeit und deren Einverständnis 26 Buben mit Phimose im Alter von 2 bis 12 Jahren (mittleres Alter 5,5 Jahre) vor und direkt nach der sechswöchigen lokalen Therapie mit 0,1% - Betamethasonvalerat-Salbe untersucht. Eine zusätzliche Follow-Up-Untersuchung fand 6 Wochen nach Beendigung der Therapie statt. Das Behandlungsregime sah eine zweimal tägliche Applikation der Betamethasonvalerat-Salbe auf das Präputium vor. Damit die Patienten eine vergleichbare Dosis des Wirkstoffes auftragen, wurde den Eltern ein Löffel als Portionierungshilfe für die Salbe mitgegeben. Bei jedem Termin wurde der Befund der Phimose schriftlich und bildlich zur Evaluation dokumentiert sowie eine Speichelprobe zur Messung der Cortisol- und Cortisonkonzentration gewonnen. Die Analyse der Proben erfolgte im endokrinologischen Labor der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, USA. Die Auswertung der erhobenen Daten ergab folgende Ergebnisse:

- (1) Bei 65,4% der Patienten ließ sich das Präputium nach sechswöchiger Behandlung leicht zurückstreifen. Mit Betrachtung der Ergebnisse der Follow-Up-Untersuchung profitierten 61,5% der Buben von der Therapie.
- (2) In 2 Fällen (7,7%) konnte Betamethason im Speichel und so die Möglichkeit der Resorption des Wirkstoffs über die Präputialhaut nachgewiesen werden. Allerdings wurden bei diesen Patienten weder klinische Zeichen des Hypercortisolismus noch klinische Hinweise auf eine iatrogene adrenale Insuffizienz festgestellt. Bei einem Patienten, in dessen Speichelprobe Betamethason detektiert wurde, konnte nach weiteren 6 Wochen eine erniedrigte Cortisol- und Cortisonkonzentration gemessen werden. Somit kommt es nach lokaler Glucocorticoidbehandlung möglicherweise zur

leichten Beeinflussung des endogenen Glucocorticoidhaushaltes durch eine vermutlich milde, subklinische Nebennierenfunktionsstörung.

Bei 3 weiteren Patienten konnten erniedrigte Cortisol- und Cortisonkonzentrationen im Speichel ohne Detektion von Betamethason nachgewiesen werden. In einem Fall handelt es sich um ein Analysat, das vor der Behandlung abgenommen wurde; somit kann die lokale Glucocorticoidtherapie mit Sicherheit keinen Einfluss auf die Messergebnisse genommen haben. Zusammenfassend konnten bei keinem der 3 Patienten klinische Hinweise auf eine Funktionsstörung der Nebennierenrinde gefunden werden.

Insgesamt werden in der aktuellen Literatur Behandlungserfolge von 52% - 96% beschrieben, sodass das Ergebnis der vorliegenden Arbeit konsistent mit der bisher veröffentlichten Studienlage ist. Ebenso verhält es sich mit fehlenden klinisch erkennbaren Nebenwirkungen und der allenfalls subklinischen adrenalen Beeinflussung durch eine mögliche Aufnahme des Wirkstoffs durch die Haut. In den Studien von Golubovic et al.<sup>45</sup> und Pileggi et al.<sup>85</sup> wurden eine signifikante Absorption des Glucocorticoids und klinisch apparente Nebenwirkungen ebenfalls ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der Arbeit legen nahe, dass topische Glucocorticoide eine effektive und nebenwirkungsarme Methode zur Behandlung der Phimose im Kindesalter sind. Nicht nur wegen der aktuellen Diskussion um die religiös motivierte Beschneidung von Buben im Neugeborenenalter, welche naturgemäß nicht einwilligungsfähig sind, scheint eine genaue Abwägung des Für und Wider einer Zirkumzision bei vorliegender medizinischer Indikation sinnvoll. Die lokale Anwendung von Glucocorticoiden kann eine Operation und die damit assoziierten Risiken und Komplikationen, welche wie bereits oben beschrieben nicht vernachlässigbar sind, vermeiden. Häufig handelt es sich dabei um Nachblutungen oder entzündliche Veränderungen am Operationsgebiet, welche einer Nachbehandlung bedürfen, jedoch keine Lebensbedrohung für den Patienten darstellen. Allerdings werden auch Fälle mit signifikantem Blutverlust und schweren septischen Verläufen bis hin zu Todesfällen beschrieben<sup>94;116</sup>. Spätere Revisionen bei unvollständiger oder überschüssiger Vorhautentfernung können ebenfalls notwendig werden. Eine Besonderheit stellt die Meatusstenose dar, die in direktem Zusammenhang mit einer

stattgehabten Zirkumzision und dem dadurch ungeschützten Meatus urethrae steht. Etwa 20% der zirkumzidierten Patienten entwickeln eine symptomatische Meatusstenose. Dementsprechend häufig muss eine Meatotomie vorgenommen werden<sup>84</sup>. Auch wenn ein hoher medizinischer Standard vorausgesetzt wird, ist die Komplikationsrate nicht zu vernachlässigen: In einer dänischen Studie aus dem Jahr 2013, welche die Zirkumzisionen von 315 ausschließlich am Universitätsklinikum Kopenhagen operierten Buben retrospektiv untersuchte, wird eine Häufigkeit der Komplikationen von 5,1% angegeben<sup>107</sup>.

Durch die Entfernung des Präputiums mit dessen Rezeptoren für Oberflächensensibilität werden hochsensible Areale der Penishaut entfernt und die Empfindungsschwelle für Berührungen erhöht<sup>98</sup>. Sexuelle Dysfunktionen treten bei zirkumzidierten Männern signifikant häufiger auf<sup>38</sup>. Somit kann dem jungen Patienten durch eine konservative Phimosebehandlung unter Vermeidung der Zirkumzision für die Zukunft eine normale Sexualfunktion und größtmögliche Lebensqualität erhalten werden.

Auch aus Sicht einer möglichen HIV-Infektionsprophylaxe ergibt sich kein Nachteil für unbeschnittene Männer trotz der Empfehlung der WHO für eine präventive Zirkumzision. Zwar wird eine relative Risikoreduktion bis 60% beschrieben<sup>6;8;47</sup>, jedoch muss dieses Ergebnis streng im Kontext der zugrunde liegenden Studien interpretiert werden. Die uneingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse afrikanischer Studien auf Industrieländer ist sicherlich kritisch zu bewerten: Hier spielen unter anderem die deutlich divergierenden Lebensumstände, das Bildungsniveau und das Sexualverhalten eine Rolle. Zudem ist es fraglich, inwieweit sich die Beobachtungen auf homosexuelle Männer übertragen lassen, die in den Industrienationen immer noch die höchste Risikogruppe für eine HIV-Infektion darstellen<sup>18;71</sup>.

Wenn man zusammenfassend sowohl einerseits die Effizienz und Sicherheit der konservativen Glucocorticoidbehandlung in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil und andererseits die mitunter weitreichenden Folgen einer Zirkumzision für den Patienten durch Komplikationen des Eingriffs betrachtet, muss die konservative lokale Glucocorticoidtherapie nach aktueller Studienlage und aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht nur als Behandlungsalternative zur Zirkumzision, sondern

als die Therapie der ersten Wahl für Patienten mit Phimose im Kindesalter angesehen werden.

## Literaturverzeichnis

1. Al-Marhoon MS, Jaboub SM. Plastibell Circumcision: How Safe is it?: Experience at Sultan Qaboos University Hospital. *Sultan.Qaboos.Univ Med.J.* 2006;6:17-20.
2. Alanis MC, Lucidi RS. Neonatal circumcision: a review of the world's oldest and most controversial operation. *Obstet.Gynecol.Surv.* 2004;59:379-95.
3. Amir M, Raja MH, Niaz WA. Neonatal circumcision with Gomco clamp--a hospital-based retrospective study of 1000 cases. *J.Pak.Med.Assoc.* 2000;50:224-7.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Phimose und Paraphimose. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie* 2013.
5. Ashfield JE, Nickel KR, Siemens DR et al. Treatment of phimosis with topical steroids in 194 children. *J.Urol.* 2003;169:1106-8.
6. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS.Med.* 2005;2:e298.
7. Bähr M, Frotscher M, Küker W. Sensibles System. *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik.* 8 ed. Stuttgart: Thieme, 2003:18-53.
8. Bailey RC, Moses S, Parker CB et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:643-56.

9. Banieghbal B. Optimal time for neonatal circumcision: an observation-based study. *J.Pediatr.Urol.* 2009;5:359-62.
10. Becker K. Lichen sclerosus in boys. *Dtsch.Arztebl.Int.* 2011;108:53-8.
11. Benini F, Johnston CC, Faucher D et al. Topical anesthesia during circumcision in newborn infants. *JAMA* 1993;270:850-3.
12. Bennek J, Gräfe G. Kinderchirurgische Erkrankungen mit operativen Maßnahmen im ambulanten Bereich. In: Bennek J, Gräfe G, eds. *Ambulante Chirurgie im Kindesalter, Lehrbuch und Atlas*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 2001:187-213.
13. Bertrand J, Saez JK. Adrenal Steroids: Biochemistry and Physiology. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds. *Pediatric Endocrinology*. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:283-304.
14. Bliss DP, Jr., Healey PJ, Waldhausen JH. Necrotizing fasciitis after Plastibell circumcision. *J.Pediatr.* 1997;131:459-62.
15. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am.J.Clin.Dermatol.* 2002;3:47-58.
16. Brooks J. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. In: P.Walsh, A.Retik, E.Vaughan et al., eds. *Campbell's Urology*. 7 ed. Philadelphia: Saunders, 1998:89-128.
17. Brooks RA, Etzel M, Klosinski LE et al. Male Circumcision and HIV Prevention: Looking to the Future. *AIDS Behav.* 2009.

18. Buchbinder SP, Vittinghoff E, Heagerty PJ et al. Sexual risk, nitrite inhalant use, and lack of circumcision associated with HIV seroconversion in men who have sex with men in the United States. *J.Acquir.Immune.Defic.Sydr.* 2005;39:82-9.
19. Budzikiewicz H. *Massenspektrometrie. Eine Einführung.* 5 ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2005.
20. Chrousos GP, O'Dowd L, Uryniak T et al. Basal and cosyntropin-stimulated plasma cortisol concentrations, as measured by high-performance liquid chromatography, in children aged 5 months to younger than 6 years. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2007;92:2125-9.
21. Chu CC, Chen KC, Diao GY. Topical steroid treatment of phimosis in boys. *J.Urol.* 1999;162:861-3.
22. Cold CJ, Taylor JR. The prepuce. *BJU.Int.* 1999;83 Suppl 1:34-44.
23. Connolly C, Simbayi LC, Shanmugam R et al. Male circumcision and its relationship to HIV infection in South Africa: results of a national survey in 2002. *S.Afr.Med.J.* 2008;98:789-94.
24. Cuckow PM. Circumcision. In: Stringer M, Oldham K, Mouriquand P et al., eds. *Pediatric Surgery and Urology: Long-Term Outcomes.* 2006:664-74.
25. Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, von KG. Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1999;40:451-7.

26. Darby RJ. Medical history and medical practice: persistent myths about the foreskin. *Med.J.Aust.* 2003;178:178-9.
27. Das S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans--a review. *World J.Urol.* 2000;18:382-7.
28. Deibert GA. The Separation of the Prepuce in the Human Penis. *Anatomical Record* 1933;57:387-99.
29. Duncan ND, Dundas SE, Brown B et al. Newborn circumcision using the Plastibell device: an audit of practice. *West Indian Med.J.* 2004;53:23-6.
30. Dunsmuir WD, Gordon EM. The history of circumcision. *BJU.Int.* 1999;83 Suppl 1:1-12.
31. Ebert AK, Vogt T, Rosch WH. [Topical therapy of balanitis xerotica obliterans in childhood. Long-term clinical results and an overview]. *Urologe A* 2007;46:1682-6.
32. Elmore JM, Baker LA, Snodgrass WT. Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis in boys younger than 3 years. *J.Urol.* 2002;168:1746-7.
33. Esposito C, Centonze A, Alicchio F et al. Topical steroid application versus circumcision in pediatric patients with phimosis: a prospective randomized placebo controlled clinical trial. *World J.Urol.* 2008;26:187-90.
34. Fleiss PM, Hodges FM, Van Howe RS. Immunological functions of the human prepuce. *Sex Transm.Infect.* 1998;74:364-7.

35. Franz M. Beschneidung ohne Ende? In: Franz M, ed. *Die Beschneidung von Jungen. Ein trauriges Vermächtnis*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2014:130-89.
36. Fraser IA, Allen MJ, Bagshaw PF et al. A randomized trial to assess childhood circumcision with the Plastibell device compared to a conventional dissection technique. *Br.J.Surg.* 1981;68:593-5.
37. Freeman MD. A child's right to circumcision. *BJU.Int.* 1999;83 Suppl 1:74-8.
38. Frisch M, Lindholm M, Gronbaek M. Male circumcision and sexual function in men and women: a survey-based, cross-sectional study in Denmark. *Int.J.Epidemiol.* 2011;40:1367-81.
39. Gairdner D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. *Br.Med.J.* 1949;2:1433-7, illust.
40. Garcia de FR, Nobre YD, Demarchi GT et al. Topical treatment for phimosis: time span and other factors behind treatment effectiveness. *J.Pediatr.Urol.* 2006;2:380-5.
41. Gee WF, Ansell JS. Neonatal circumcision: a ten-year overview: with comparison of the Gomco clamp and the Plastibell device. *Pediatrics* 1976;58:824-7.
42. Ghysel C, Vander EK, Bogaert GA. Long-term efficiency of skin stretching and a topical corticoid cream application for unretractable foreskin and phimosis in prepubertal boys. *Urol.Int.* 2009;82:81-8.
43. Glass JM. Religious circumcision: a Jewish view. *BJU.Int.* 2000;85:560.

44. Goldman R. The psychological impact of circumcision. *BJU.Int.* 1999;83 Suppl 1:93-102.
45. Golubovic Z, Milanovic D, Vukadinovic V et al. The conservative treatment of phimosis in boys. *Br.J.Urol.* 1996;78:786-8.
46. Goodman J. Jewish circumcision: an alternative perspective. *BJU.Int.* 1999;83 Suppl 1:22-7.
47. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007;369:657-66.
48. Gunnar MR, Malone S, Vance G et al. Coping with aversive stimulation in the neonatal period: quiet sleep and plasma cortisol levels during recovery from circumcision. *Child Dev.* 1985;56:824-34.
49. Herold G. Endokrinologie. In: Herold G, ed. *Innere Medizin-Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: 2006:674-80.
50. Horowitz M, Gershbein AB. Gomco circumcision: When is it safe? *J.Pediatr.Surg.* 2001;36:1047-9.
51. Hsieh TF, Chang CH, Chang SS. Foreskin development before adolescence in 2149 schoolboys. *Int.J.Urol.* 2006;13:968-70.
52. Hurwitz RM. Steroid acne. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1989;21:1179-81.
53. Iken A, Ben MS, Fontaine E et al. Treatment of phimosis with locally applied 0.05% clobetasol propionate. Prospective study with 108 children. *Prog.Urol.* 2002;12:1268-71.

54. Jorgensen ET, Svensson A. The treatment of phimosis in boys, with a potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Acta Derm.Venereol.* 1993;73:55-6.
55. Kiss A, Csontai A, Pirot L et al. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J.Urol.* 2001;165:219-20.
56. Krieglstein K, Groccurth P, Drenckhahn D et al. Endokrines System. In: Benninghoff A, Drenckhahn D, eds. *Anatomie Band 2.* 16 ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2004:185-230.
57. Ku WH, Chiu BS, Huen KF. Outcome and recurrence in treatment of phimosis using topical betamethasone in children in Hong Kong. *J.Paediatr.Child Health* 2007;43:74-9.
58. Letendre J, Barrieras D, Franc-Guimond J et al. Topical triamcinolone for persistent phimosis. *J.Urol.* 2009;182:1759-63.
59. Lindhagen T. Topical clobetasol propionate compared with placebo in the treatment of unretractable foreskin. *Eur.J.Surg.* 1996;162:969-72.
60. Lippert H. Männliche Geschlechtsorgane. In: Lippert H, ed. *Lehrbuch Anatomie.* 6 ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2003:450-70.
61. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Glucocorticoide. *Pharmakologie und Toxikologie.* 15 ed. Stuttgart: Thieme, 2003:370-6.

62. Lund L, Wai KH, Mui LM et al. Effect of topical steroid on non-retractile prepubertal foreskin by a prospective, randomized, double-blind study. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 2000;34:267-9.
63. M.Maizels. Normal and Anomalous Development of the Urinary Tract. In: P.Walsh, A.Retik, E.Vaughan et al., eds. *Campbell's Urology.* 7 ed. Philadelphia: Saunders, 1998:1545-600.
64. MacKenzie AR. Meatal ulceration following neonatal circumcision. *Obstet.Gynecol.* 1966;28:221-3.
65. Manji KP. Circumcision of the young infant in a developing country using the Plastibell. *Ann.Trop.Paediatr.* 2000;20:101-4.
66. Manseck A. Prevention of penile cancer. Value of the HPV vaccination and circumcision. *Urologe A* 2007;46:646-50.
67. Mastin WM. Infantile circumcision a cause of contraction of the external urethral meatus. In: Pilcher LS, Fowler GR, eds. *Annals of Anatomy and Surgery.* 1881:123-8.
68. Metcalf TJ, Osborn LM, Mariani EM. Circumcision. A study of current practices. *Clin.Pediatr.(Phila)* 1983;22:575-9.
69. Meulenbergh PM, Hofman JA. Differences between concentrations of salivary cortisol and cortisone and of free cortisol and cortisone in plasma during pregnancy and postpartum. *Clin.Chem.* 1990;36:70-5.

70. Miller WL. The adrenal cortex and its disorders. In: Brooke CDG, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4 ed. Blackwell Science, 2001:321-76.
71. Millett GA, Flores SA, Marks G et al. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1674-84.
72. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol*. 2004;5:240-7.
73. Monsour MA, Rabinovitch HH, Dean GE. Medical management of phimosis in children: our experience with topical steroids. *J.Urol*. 1999;162:1162-4.
74. Mousavi SA, Salehifar E. Circumcision complications associated with the Plastibell device and conventional dissection surgery: a trial of 586 infants of ages up to 12 months. *Adv.Urol*. 2008;606123.
75. Mukherjee S, Joshi A, Carroll D et al. What is the effect of circumcision on risk of urinary tract infection in boys with posterior urethral valves? *J.Pediatr.Surg*. 2009;44:417-21.
76. Nascimento FJ, Pereira RF, Silva JL et al. Topical betamethasone and hyaluronidase in the treatment of phimosis in boys: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int.Braz.J.Urol*. 2011;37:314-9.
77. Ng WT, Fan N, Wong CK et al. Treatment of childhood phimosis with a moderately potent topical steroid. *ANZ.J.Surg*. 2001;71:541-3.

78. Nobre YD, Freitas RG, Felizardo MJ et al. To circ or not to circ: clinical and pharmacoeconomic outcomes of a prospective trial of topical steroid versus primary circumcision. *Int.Braz.J.Urol.* 2010;36:75-85.
79. O'Brien TR, Calle EE, Poole WK. Incidence of neonatal circumcision in Atlanta, 1985-1986. *South.Med.J.* 1995;88:411-5.
80. Oh SJ, Kim KD, Kim KM et al. Knowledge and attitudes of Korean parents towards their son's circumcision: a nationwide questionnaire study. *BJU.Int.* 2002;89:426-32.
81. Orsola A, Caffaratti J, Garat JM. Conservative treatment of phimosis in children using a topical steroid. *Urology* 2000;56:307-10.
82. Orth DN, Kovacs WJ, Debold CR. The Adrenal Cortex. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8 ed. Philadelphia: Saunders, 1992:489-619.
83. Patel RS, Shaw SR, Wallace AM et al. Efficacy and systemic tolerability of mometasone furoate and betamethasone sodium phosphate. *J.Laryngol.Otol.* 2004;118:866-71.
84. Pieretti RV, Goldstein AM, Pieretti-Vanmarcke R. Late complications of newborn circumcision: a common and avoidable problem. *Pediatr.Surg.Int.* 2010;26:515-8.
85. Pileggi FO, Martinelli CE, Jr., Tazima MF et al. Is suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis significant during clinical treatment of phimosis? *J.Urol.* 2010;183:2327-31.

86. Pileggi FO, Vicente YA. Phimotic ring topical corticoid cream (0.1% mometasone furoate) treatment in children. *J.Pediatr.Surg.* 2007;42:1749-52.
87. Pless TK, Spjeldnaes N, Jorgensen TM. Topical steroids in the treatment of phimosis in children. *Ugeskr.Laeger* 1999;161:6493-5.
88. R.Putz, R.Papst. Bauch- und Beckeneingeweide. In: R.Putz, R.Papst, eds. *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen.* 21 ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2000:222-39.
89. Reddy S, Jain V, Dubey M et al. Local steroid therapy as the first-line treatment for boys with symptomatic phimosis - a long-term prospective study. *Acta Paediatr.* 2012;101:e130-e133.
90. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Erkrankungen der Nebenniere. *Basislehrbuch Innere Medizin.* 3 ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2004:782-91.
91. Rickwood AM. Medical indications for circumcision. *BJU.Int.* 1999;83 Suppl 1:45-51.
92. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain M et al. Religious circumcision: a Muslim view. *BJU.Int.* 1999;83 Suppl 1:13-6.
93. Scholz R. Steroidhormone. *Medizinische Biochemie: Ein Lehrbuch in Einzeldarstellungen.* Germering: W.Zuckerschwerdt Verlag GmbH, 2004:10-3-10-45.
94. Schroeder A, Farhat W, Koyle M. Morbidität und Mortalität nach Neugeborenen-Zirkumzision in einer nordamerikanischen Großstadt. Programm

der Jahrestagung 201 des Arbeitskreises der Kinder- und Jugendurologie . 30-1-2015.

95. Schwedt G. *Taschenatlas der Analytik*. 3 ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2007.
96. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch.Dis.Child* 2005;90:853-8.
97. Sookpotarom P, Porncharoenpong S, Vejchapipat P. Topical steroid is effective for the treatment of phimosis in young children. *J.Med.Assoc.Thai*. 2010;93:77-83.
98. Sorrells ML, Snyder JL, Reiss MD et al. Fine-touch pressure thresholds in the adult penis. *BJU.Int.* 2007;99:864-9.
99. Stehr M, Dietz HG, Schuster T. Phimose. *Operative Eingriffe in der Kinderurologie : Ein Kompendium*. München: Urban und Vogel, 2001:86-90.
100. Stehr M, Schuster T, Dietz HG et al. Circumcision--criticism of the routine. *Klin.Padiatr.* 2001;213:50-5.
101. Stenram A, Malmfors G, Okmian L. Circumcision for phimosis: a follow-up study. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 1986;20:89-92.
102. Taddio A, Katz J, Ilersich AL et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997;349:599-603.
103. Taylor JR, Lockwood AP, Taylor AJ. The prepuce: specialized mucosa of the penis and its loss to circumcision. *Br.J.Urol.* 1996;77:291-5.

104. Taylor RL, Grebe SK, Singh RJ. Quantitative, highly sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for detection of synthetic corticosteroids. *Clin.Chem.* 2004;50:2345-52.
105. ter Meulen PH, Delaere KP. A conservative treatment of phimosis in boys. *Eur.Urol.* 2001;40:196-9.
106. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S et al. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br.J.Dermatol.* 1999;141:863-6.
107. Thorup J, Thorup SC, Ifaoui IB. Complication rate after circumcision in a paediatric surgical setting should not be neglected. *Dan.Med.J.* 2013;60:A4681.
108. Trepel M. Zwischenhirn. *Neuroanatomie, Struktur und Funktion.* 3 ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2004:169-86.
109. Tutsch J. Heilige Körperverletzungen. Die Beschneidung im Kreis der Geburts- und Pubertätsriten der Völker, Kulturen und Religionen. In: Franz M, ed. *Die Beschneidung von Jungen. Ein trauriges Vermächtnis.* Göttingen: Vandenhoeck & Rupprecht, 2014:20-51.
110. Van Howe RS. Does circumcision influence sexually transmitted diseases?: a literature review. *BJU.Int.* 1999;83 Suppl 1:52-62.
111. Verleyen P, Bogaert G. The Prepuce, hypospadias and other congenital anomalies of the penis. In: Burge DM, Griffith DM, Steinbrecher HA et al., eds. *Paediatric Surgery.* second ed. London: Hodder Arnold Publication, 2005:531-41.

112. Webster TM, Leonard MP. Topical steroid therapy for phimosis. *Can.J.Urol.* 2002;9:1492-5.
113. Weiss HA, Larke N, Halperin D et al. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. *BMC.Urol.* 2010;10:2.
114. Welsch U. Sinnesorgane. In: Welsch U, ed. *Lehrbuch Histologie.* 1 ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2003:539-47.
115. Wilkinson SM, Jones MF. Corticosteroid usage and binding to arginine: determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br.J.Dermatol.* 1996;135:225-30.
116. Williams N, Kapila L. Complications of circumcision. *Br.J.Surg.* 1993;80:1231-6.
117. Wiswell TE, Geschke DW. Risks from circumcision during the first month of life compared with those for uncircumcised boys. *Pediatrics* 1989;83:1011-5.
118. Wiswell TE, Tencer HL, Welch CA et al. Circumcision in children beyond the neonatal period. *Pediatrics* 1993;92:791-3.
119. Woodside JR. Necrotizing fasciitis after neonatal circumcision. *Am.J.Dis.Child* 1980;134:301-2.
120. World Health Organisation, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. New data on male circumcision and HIV prevention: policy and programme implications. 2007.
121. Wright JE. The treatment of childhood phimosis with topical steroid. *Aust.N.Z.J.Surg.* 1994;64:327-8.

122. Yang C, Liu X, Wei GH. Foreskin development in 10 421 Chinese boys aged 0-18 years. *World J.Pediatr.* 2009;5:312-5.
123. Yang CC, Bradley WE. Neuroanatomy of the penile portion of the human dorsal nerve of the penis. *Br.J.Urol.* 1998;82:109-13.
124. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM et al. Psychological trauma of circumcision in the phallic period could be avoided by using topical steroids. *Int.J.Urol.* 2003;10:651-6.
125. Zampieri N, Corroppolo M, Camoglio FS et al. Phimosis: stretching methods with or without application of topical steroids? *J.Pediatr.* 2005;147:705-6.
126. Zavras N, Christianakis E, Mpourikas D et al. Conservative treatment of phimosis with fluticasone propionate 0.05%: a clinical study in 1185 boys. *J.Pediatr.Urol.* 2009;5:181-5.
127. Zernikow B, Hechler T. Pain therapy in children and adolescents. *Dtsch.Arztebl.Int.* 2008;105:511-21.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Stehr für die spannende Themenstellung, die verlässliche Betreuung, seine konstruktive Kritik und die Anregungen für inhaltliche Verbesserungen, ohne die die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Dr. med. Claudia Menzel und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Roland Kappler (Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderchirurgische Klinik) für die tatkräftige, geduldige Unterstützung bei der Datenerhebung und Probenbearbeitung bedanken. Sie waren mir eine große Hilfe.

Ebenso wichtig war die stets unkomplizierte Zusammenarbeit mit Frau Nichole Korpi-Steiner, Ph.D., und Ravinder J. Singh, Ph.D., (Department of Laboratory Medicine and Pathology, Endocrine Laboratory, Mayo Clinic Rochester) und deren persönlicher Einsatz für die Probenanalyse. Vielen Dank!

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt (Dr. von Haunersches Kinderspital) und bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Ruzicka (Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin I der LMU München) für ihre wertvollen inhaltlichen Hilfestellungen im Kapitel „Endokrinologischer Exkurs“.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen engsten Freunden und meiner Familie bedanken, die mich stets motiviert haben, diese Arbeit fertigzustellen.

## Eidesstattliche Versicherung

Nora Dankwart

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Effizienz und Verträglichkeit der topischen Cortisontherapie bei Phimose  
im Kindesalter

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde

---

Ort, Datum

Unterschrift