

Aus der Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Präklinische Untersuchung am Großtiermodell zur
Verbesserung der Diagnose von Harninkontinenz**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Albrecht, Anika

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stenzl

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Reisenauer

Tag der Disputation: 17.04.2018

Für meine Eltern und Matthias –
In tiefster Liebe und großer Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung.....	1
2 Material und Methoden.....	4
2.1 Material.....	4
2.1.1 Geräte	4
2.1.1.1 Laborgerätschaften.....	4
2.1.1.2 Gerätschaften im Operationssaal	4
2.1.2 Verbrauchsmaterialien	4
2.1.2.1 Materialien im Labor	4
2.1.2.2 Materialien im Operationssaal bzw. zur Operationsvorbereitung.....	5
2.1.2.3 Materialien zur Inkontinenztestung	5
2.1.3 Substanzen	6
2.1.3.1 Medikamente	6
2.1.3.2 Chemikalien.....	6
2.1.4 Software	7
2.1.5 Versuchstiere	7
2.2 Methoden.....	9
2.2.1 Studienstruktur	9
2.2.2 Inkontinenztestung	9
2.2.3 Operationsmethoden.....	12
2.2.4 Profilometrie	15
2.2.5 Materialgewinnung	16
2.2.6 Urinstatusanalysen.....	16
2.2.7 Gefrierschnitte	16
2.2.8 Histologische Färbung nach AZAN	19
2.2.9 Mikroskopieren	19
2.2.10 Ergebnisauswertung.....	19
3 Ergebnisse	21

3.1 Übersicht.....	21
3.2 Inkontinenztest.....	21
3.3 Harnröhrendruck.....	36
3.3.1 Profilometrie	36
3.3.2 Maximaldruckmessung.....	42
3.3.3 „Area under the Curve“(AUC).....	47
3.4 Histologie	52
3.5 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	57
4 Diskussion	59
4.1 Material und Methoden	60
4.1.1 Versuchstiere	60
4.1.2 Kohortengröße	63
4.1.3 Operationsmethoden.....	63
4.2 Inkontinenztest.....	65
4.3 Profilometrie.....	67
4.3.1 Bedeutung der Harnröhrendruckmessung	67
4.3.2 Einfluss durch Medikamente	71
4.3.3 Vergleich mit der HD-UPP-Methode.....	72
4.4 Histologie	85
4.5 Schlussfolgerung	89
5 Zusammenfassung.....	91
6 Literaturverzeichnis	93
7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	96
8 Danksagung	97

Abbildungsverzeichnis

Die Beschriftung der Abbildungen erfolgt nach dem jeweiligen Kapitel, in dem sie abgebildet sind und anschließend fortlaufender Nummerierung.

Diagramm 2-1: Körpergewicht der Schweine im Verlauf	8
Diagramm 2-2: Studienstruktur.....	9
Bild 2-1: Schweinegruppe 3 mit Windeln.....	11
Bild 2-2: Schwein 3521 beim Urinieren mit Windel.....	12
Bild 2-3: Dilatationskatheter.....	14
Bild 2-4: Elektrokauter	15
Bild 2-5: Harnröhre von Schwein 3529 vor und nach Teilung in einzelne Abschnitte	18
Diagramm 3-1: Inkontinenztest der Schweinegruppe 1 am 5. präoperativen Tag	22
Diagramm 3-2: Inkontinenztest der Schweinegruppe 1 am 4. präoperativen Tag	22
Diagramm 3-3: Inkontinenztest der Schweinegruppe 2 am 5. präoperativen Tag	23
Diagramm 3-4: Inkontinenztest der Schweinegruppe 2 am 4. präoperativen Tag	23
Diagramm 3-5: Inkontinenztest der Schweinegruppe 3 am 5. präoperativen Tag	24
Diagramm 3-6: Inkontinenztest der Schweinegruppe 3 am 4. präoperativen Tag	24
Diagramm 3-7: Inkontinenztest von Schwein 3526 der Schweinegruppe 1.....	25
Diagramm 3-8: Inkontinenztest von Schwein 3529 der Schweinegruppe 1.....	26
Diagramm 3-9: Inkontinenztest von Schwein 3530 der Schweinegruppe 1.....	26
Diagramm 3-10: Inkontinenztest von Schwein 3523 der Schweinegruppe 2....	27
Diagramm 3-11: Inkontinenztest von Schwein 3524 der Schweinegruppe 2....	27
Diagramm 3-12: Inkontinenztest von Schwein 3525 der Schweinegruppe 2....	28
Diagramm 3-13: Inkontinenztest von Schwein 3520 der Schweinegruppe 3....	28
Diagramm 3-14: Inkontinenztest von Schwein 3521 der Schweinegruppe 3....	29
Diagramm 3-15: Inkontinenztest von Schwein 3522 der Schweinegruppe 3....	29

Diagramm 3-16: Zeiten zwischen den Urinabgaben bei der Schweinegruppe 1	31
Diagramm 3-17: Zeiten zwischen den Urinabgaben bei der Schweinegruppe 2	32
Diagramm 3-18: Zeiten zwischen den Urinabgaben bei der Schweinegruppe 3	33
Diagramm 3-19: Inkontinenztest der Schweinegruppe 3 am 1. postoperativen Tag.....	34
Diagramm 3-20: Zeiten zwischen den Urinabgaben bei der Schweinegruppe 3 inklusive des 1. postoperativen Tages.....	35
Diagramm 3-21: Urethradruckprofil von Schwein 3526 der Schweinegruppe 1	37
Diagramm 3-22: Urethradruckprofil von Schwein 3529 der Schweinegruppe 1	37
Diagramm 3-23: Urethradruckprofil von Schwein 3530 der Schweinegruppe 1	38
Diagramm 3-24: Urethradruckprofil von Schwein 3523 der Schweinegruppe 2	39
Diagramm 3-25: Urethradruckprofil von Schwein 3524 der Schweinegruppe 2	39
Diagramm 3-26: Urethradruckprofil von Schwein 3525 der Schweinegruppe 2	40
Diagramm 3-27: Urethradruckprofil von Schwein 3520 der Schweinegruppe 3	41
Diagramm 3-28: Urethradruckprofil von Schwein 3521 der Schweinegruppe 3	41
Diagramm 3-29: Urethradruckprofil von Schwein 3522 der Schweinegruppe 3	42
Diagramm 3-30: Mittelwert des maximalen Drucks präoperativ am Operationstag	43
Diagramm 3-31: Mittelwert des maximalen Drucks postoperativ am Operationstag	44

Diagramm 3-32: Mittelwert des maximalen Drucks am 21. postoperativen Tag	45
Diagramm 3-33: Einfaktorielle Analyse der Druckdifferenzen des Maximaldrucks	46
Tabelle 3-1: Vergleich der Druckdifferenzen der Maximaldruckwerte mit Signifikanz	47
Diagramm 3-34: Mittelwert der AUC präoperativ am Operationstag	48
Diagramm 3-35: Mittelwert der AUC postoperativ am Operationstag.....	49
Diagramm 3-36: Mittelwert der AUC am 21. postoperativen Tag	50
Diagramm 3-37: Einfaktorielle Analyse der Differenzen der AUC	51
Tabelle 3-2: Vergleich der Differenzen der AUCs mit Signifikanz.....	52
Bild 3-1: Histologie des Kontrolltiers.....	53
Bild 3-2: Histologischer Vergleich zwischen Dilatation und Kontrolle	54
Bild 3-3: Histologischer Vergleich zwischen proximaler Kauterisierung und Kontrolle.....	55
Bild 3-4: Histologischer Vergleich zwischen Dilatation & distaler Kauterisierung und Kontrolle.....	56
Bild 4-1: Darstellung des weiblichen und männlichen Beckens (Sagittalschnitt)	61
Bild 4-2: Schematische Darstellung der Beckenorgane des weiblichen Schweins	61
Bild 4-3: Urethradruckprofil.....	69
Bild 4-4: Urethraruheprofil der Frau und des Mannes	69
Bild 4-5: Harnröhrendruckprofil bei einer jüngeren und einer 84-jährigen Frau	70
Diagramm 4-6: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3526.....	74
Diagramm 4-7: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3529.....	75
Diagramm 4-8: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3530.....	76

Diagramm 4-9: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3523.....	78
Diagramm 4-10: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3524...	79
Diagramm 4-11: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3525...	80
Diagramm 4-12: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3520...	82
Diagramm 4-13: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3521 ...	83
Diagramm 4-14: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3522...	84
Bild 4-6: Externer Harnröhrensphinkter und interner Harnröhrensphinkter eines weiblichen Fötus (18. Schwangerschaftswoche)	86
Bild 4-7: Externer Sphinkter und Musculus levator ani bei der adulten Frau	87
Bild 4-8: Vergleich der histologischen Färbungen nach AZAN, Desmin und fast-Myosin bei Schwein 3530 Abschnitt H4	88

Abkürzungsverzeichnis

AUC:	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
cm:	Zentimeter (Längeneinheit)
cmH ₂ O:	Zentimeter Wassersäule (Druckeinheit)
HD-UPP:	hochauflösendes Urethradruckprofil (high-definition urethral pressure profile)
i. m.:	intramuskulär
kg:	Kilogramm (Gewichtseinheit)
mg:	Milligramm (Gewichtseinheit)
VE-Wasser:	Vollentsalztes auch demineralisiertes oder deionisiertes Wasser

1 Einleitung

Harninkontinenz ist ein häufiges und in großen Teilen der Bevölkerung weit verbreitetes Problem. Im Durchschnitt leiden 27,6% der Frauen und 10,5% der Männer weltweit an Inkontinenz, wobei sich der Anteil mit zunehmendem Alter erhöht. 10 bis 22% der betroffenen Personen beklagen eine mittlere bis schwere Einschränkung ihrer Lebensqualität aufgrund der Harninkontinenz (vgl. Minassian et al. 2003).

Bei Harninkontinenz unterscheidet man zwischen der Belastungsinkontinenz, der Dranginkontinenz, Inkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität, Inkontinenz bei chronischer Harnretention und extraurethraler Harninkontinenz (vgl. Sökeland et al. 2008, S. 101–103). Des Weiteren gibt es häufig Mischformen zwischen den einzelnen Inkontinenzkategorien (vgl. Petri und Thüroff 1996, S. 198). Die häufigste Form der Harninkontinenz ist die Belastungsinkontinenz (vgl. Minassian et al. 2003). Hierbei kommt es aufgrund einer intravesikalen Druckerhöhung bei unzureichendem Harnröhrenverschlussdruck zum unwillkürlichen Urinverlust (vgl. Petri und Thüroff 1996, S. 197f.; Sökeland et al. 2008, S. 101).

Hierbei unterscheidet man zum einen die intrinsische Sphinkterinsuffizienz und zum anderen die Hypermobilität der Harnröhre, hierbei erlangt die Urethra eine pathologische Beweglichkeit aufgrund einer Schwächung des peri- bzw. suburethralen Bindegewebes. Hingegen spielt bei der intrinsischen Sphinkterinsuffizienz die Position und Mobilität der Harnröhre keine Rolle, sondern die nervale Innervation, die Ausprägung und Funktion der quergestreiften und glatten Muskulatur sowie die Beschaffenheit der Schleimhaut und der submukösen Schichten der Harnröhre (vgl. Koelbl et al. 2013, S. 283f; Manski 2014, S. 222).

Auslöser für den Urinverlust bei der Belastungsinkontinenz sind Husten, Niesen, Heben von Lasten, Treppensteigen oder Lachen (vgl. Sökeland et al. 2008, S. 101.; Hofmann und Hegele 2010, S. 362).

Die Ursachen für die Entstehung von Belastungsinkontinenz sind vielfältig. „Es werden konstitutionelle und urogynäkologische Risikofaktoren der Belastungsinkontinenz unterschieden. Zu den konstitutionellen Faktoren zählen Bindegewebsschwäche, Adipositas, weiße Rasse und das Alter. An urogynäkologischen

Faktoren sind Schwangerschaft, insbesondere mit vaginaler Entbindung und Geburtstraumata, Zystozele, Genitalprolaps, Hysterektomie und Östrogenmangel zu nennen“ (Hofmann und Hegele 2010, S. 362).

Bei Männern sind die Ursachen einer Belastungsinkontinenz nahezu ausschließlich traumatisch bedingt. So entwickeln 3-5 % der Männer nach radikaler Prostatektomie eine Inkontinenz aufgrund der Schließmuskelinsuffizienz (vgl. Füsgen und Melchior 1997, S. 31).

Zur Basisdiagnostik gehören neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung auch spezifische Tests zur Quantifizierung der Belastungsinkontinenz und Abgrenzung gegenüber anderen Inkontinenzformen. Wichtig sind hierbei das Führen eines Miktionstagebuches und die Durchführung eines Pad-Tests, bei dem die Durchfeuchtung und somit der Grad der Inkontinenz durch die Zunahme des Gewichts der verwendeten Vorlage ermittelt werden. Zu der apparativen Diagnostik gehören neben der Sonographie und dem Miktionszystogramm vor allem das Erstellen eines Harnröhrendruckprofils in Ruhe und unter Belastung (vgl. Manski 2014, S. 223).

Die grundsätzlichen therapeutischen Möglichkeiten umfassen zunächst eine Änderung des Lebensstils und Elimination von Risikofaktoren z. B. eine Reduktion des Körpergewichts oder konservative Maßnahmen z. B. Beckenbodentraining zur Stärkung der Muskulatur oder eine Veränderung des Verhaltens z. B. „die Anwendung spezieller Atemtechnik beim Heben schwerer Lasten“ (ebd.).

Weitere Möglichkeiten zur Behandlung der Belastungsinkontinenz sind die Elektrostimulation des Beckenbodens und die medikamentöse Therapie mit Duloxetin, welches jedoch bisher nur eine Zulassung in der Therapie der weiblichen Belastungsinkontinenz hat, jedoch im off-Label-Use auch bei Männern mit Belastungsinkontinenz erfolgsversprechend ist (vgl. Andersson 2013, S. 689-694; Moore et al. 2013, S. 1174). Des Weiteren werden operative Verfahren wie Suspensionsplastiken oder Schlingenplastiken angewendet. Auch „[d]urch die transurethrale periurethrale **Injektion von Kollagen, Teflon, Fett oder Silikon** [Hervorhebung im Original] kann der Verschlussdruck gebessert werden. Allerdings sind die Langzeitergebnisse nicht sehr überzeugend“ (Hofmann und Hegele 2010, S. 366). Die letzte therapeutische Option ist die Im-

plantation eines artifiziellen Sphinkters (vgl. Füsgen und Melchior 1997, S. 33–37; Hofmann und Hegele 2010, S. 365f.).

Grundsätzlich ist bei all diesen Möglichkeiten der Ansatz immer das Ungleichgewicht zwischen dem Verschlussdruck der Harnröhre bzw. des Harnröhrensphinkterdrucks und dem intravesikalen Druck auszugleichen. Genau an diesem Punkt setzen auch die Überlegungen für neue Therapiemöglichkeiten an. So könnten Behandlungen mit patienteneigenen (autologen) Zellen oder Stammzellen eine reelle Therapiealternative werden (vgl. Amend et al. 2015). Jedoch bedarf es hier weiterer präklinischer Forschung, um das Potential dieser Möglichkeit vollends auszuschöpfen (vgl. Klein et al. 2015). Eine erfolgreiche Studie, bei der periurethral Muskelvorläuferzellen in zuvor urethral verletzte Ratten injiziert wurden, zeigt eine Regeneration der Harnröhrenmuskelschicht (vgl. Li et al. 2016).

Diese ersten Erfolge werfen aber nun die Frage der Übertragbarkeit auf den Menschen auf. Hierfür ist das Kleintiermodell „Ratte“ oder „Kaninchen“ nicht zweckmäßig. Jedoch wäre ein Großtiermodell mit dem Versuchstier „Schwein“ sehr gut geeignet, da dieses dem Menschen in seiner Morphologie und funktionellen Anatomie deutlich näher ist.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie befasst sich mit der Etablierung dieses Großtiermodells „Schwein“ für die Harninkontinenz. Hierbei sollte die Wirksamkeit verschiedener Operationsmethoden getestet werden, um die am besten geeignete Methode zur Simulation eines Schließmuskeldefekts zu finden. Um dies zu verifizieren wurden Harnröhrendruckprofile der Versuchstiere erstellt und histologische Schnittpräparate ausgewertet.

Des Weiteren sollte die Möglichkeit einer kontinuierlichen Inkontinenztestung am nicht-sedierten Tier erprobt werden. Hierfür wurde an den Versuchstieren ein Windeltest ähnlich zum beim Menschen genutzten Pad-Test durchgeführt.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Geräte

2.1.1.1 Laborgerätschaften

Gefrierschrank: Green Line -86°, Skadi Europe BV

Gefrierschrank: VIP Series -86°, Sanyo Denki K.K.

Kamera: AxioCam HRc, Carl Zeiss Microscopy GmbH

Kryostat: Leica CM1860 UV, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH

Mikroskop: Axiovert 200M, Carl Zeiss Microscopy GmbH

2.1.1.2 Gerätschaften im Operationssaal

Beatmungsgerät: Siemens SC9000XL, Siemens-Elema AB

Elektrokauter: M743650, Erbe Elektromedizin GmbH

Elektrokauter: ZW-ZW, Erbe Elektromedizin GmbH

Hochfrequenzchirurgiegerät: VIO 300 D, Erbe Elektromedizin GmbH

OP-Tisch: Jupiter, Trumpf Kreuzer Medizin Systeme GmbH & Co. KG

Profilometrie-System: Aquarius TT, Laborie

Zystoskop: 27005 AA, Karl Storz GmbH & Co. KG

2.1.2 Verbrauchsmaterialien

2.1.2.1 Materialien im Labor

Einbettmedium: Tissue Freezing Medium, Leica Biosystems GmbH

Eindeckmedium: VectaMount Permanent Mounting Medium, Vector Laboratories

Deckgläser: Deckgläser 24 x 50 mm (Glasdicke 0,08 - 0,12), R. Langenbrinck

Entsorgungsbeutel: Entsorgungsbeutel PP, Brand

Handschuhe: Purple Nitrile Powder Free Exam Gloves S, Halyard Health Inc.

Objektträger: SuperFrost Plus, R. Langenbrinck

Zellstoff-Unterlage: Molinea Plus Krankenunterlage mit Zellstoff-Flocken, Paul Hartmann AG

2.1.2.2 Materialien im Operationssaal bzw. zur Operationsvorbereitung

Abdecktuch: Foliodrape selbstklebendes Abdecktuch comfort 75 cm x 90 cm, Paul Hartmann AG

Dilatationskatheter: AA6118 Folsil Nelaton 18 Charr., Coloplast A/S

Dreiwegehahn: Discofix Dreiwegehahn, B. Braun Melsungen AG

Gesichtsmaske: Surgical Plus OP-Gesichtsmaske Typ IIR acct. DIN EN 14683 blau, Farstar Medical GmbH

Handschuhe (steril): Sempermed supreme Operationshandschuhe 6,5, Semperit Technische Produkte Ges.m.b.H.

Handschuhe (unsteril): Peha-soft nitrile White S6-7, Paul Hartmann AG

Infusionsgerät: Intrafix Primeline Infusionsgerät, B. Braun Melsungen AG

Infusionsset: Butterfly Winged Infusion Set 19G x 3/4" 1,1 x 19 mm, Hospira UK Limited

Infusionsset: Safety-Multifly-Set, Sarstedt Aktiengesellschaft & Co.

Injektionskanüle: Sterican Einmal-Injektionskanüle, B. Braun Melsungen AG

Instrumentiertischbezug: Instrumentiertischbezug, Medline International France SAS

Operationshaube: Einmal-Haube Baretform Bouffant Cap grün, Farstar Medical GmbH

Operationsmantel: OP-Mantel XL, Medline International France SAS

Profilometrikatheter: T-DOC 7Fr DualSensor/Radiopaque Catheter, T-DOC Company, LLC

Skalpelli: Carbon Steel Einmalskalpell #15, B. Braun Aesculap AG

Spritze: BD Perfusion 50ml Syringe, Becton, Dickinson and Company Limited

Spritze: Injekt 5 ml Einmalspritze, B. Braun Melsungen AG

Spritze: Injekt 10 ml Einmalspritze, B. Braun Melsungen AG

Urinteststreifen: Combur 10 Test M, Roche Diagnostics GmbH

Venenverweilkanüle: Vasofix Safety Sicherheitsvenenverweilkanüle mit Injektionsport, B. Braun Melsungen AG

2.1.2.3 Materialien zur Inkontinenztestung

Pflaster: Leukoplast 5 m x 5 cm, BSN medical GmbH

Pflaster: Leukosilk 5 m x 5 cm, BSN medical GmbH

Windeln: Pampers Baby-Dry Gr. 6, Procter & Gamble Germany GmbH & Co Operations oHG

2.1.3 Substanzen

2.1.3.1 Medikamente

Analgetikum: Fentanyl-ratiopharm (50 Mikrogramm/ml) Injektionslösung
Fentanylcitrat, ratiopharm GmbH

Analgetikum: Midazolam-ratiopharm 90 mg/18 ml, ratiopharm GmbH

Anticholinergikum: Atropinsulfat 0,5 mg/ml, B. Braun Melsungen AG

Euthanatikum: T61 Injektionslösung Tetracainhydrochlorid (5 mg/ml) Mebezoniumiodid (50 mg/ml) Embutramid (200 mg/ml), Intervet Deutschland GmbH (Zulassungsinhaber) MSD animal Health

Narkotikum: Isofluran CP (1 ml/ml), CP-Pharma

Narkotikum: Ketamin 10 % (100 ml/ml), bela-pharm GmbH & Co. KG (Zulassungsinhaber), Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (Mitvertrieb)

Narkotikum: Propofol 1 % (10 mg/ml) MCT, Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Sedativum: Elanco Stresnil (40 mg/ml) Injektionslösung für Schweine Azaperon, Lilly Deutschland GmbH

2.1.3.2 Chemikalien

Chemikalie zur AZAN-Färbung: Anilinblau-OrangeG-Gebrauchslösung, Morphisto Evolutionsforschung und Anwendung GmbH

Chemikalie zur AZAN-Färbung: Kernechtrot 0,1 %, Morphisto Evolutionsforschung und Anwendung GmbH

Chemikalie zur AZAN-Färbung: Phosphorwolframsäure 5 %, Morphisto Evolutionsforschung und Anwendung GmbH

Hautdesinfektionsmittel: Braunoderm nachgefärbt 1000 ml, B. Braun Melsungen AG

Gefriermittel: Stickstoff flüssig

Kochsalzlösung: NaCl 0,9 % Isotonische Kochsalzlösung 1000 ml Infusionslösung, Fresenius Kabi Deutschland GmbH

2.1.4 Software

Bildbearbeitung: AutoStitch v2.2, Matthew Brown and David Lowe - University of British Columbia

Bildbearbeitung: Paint V6.0, Microsoft Corporation

Mikroskop-Software: AxioVision40 V4.8.1.0, Carl Zeiss Imaging Solutions GmbH

Quellenangaben: Citavi 5.3, Swiss Academic Software GmbH

Statistische Analysen: JMP 12.2.0, SAS Institute Inc.

Textbearbeitung: Microsoft Office Word 2007, Microsoft Corporation

2.1.5 Versuchstiere

Die für diese Arbeit verwendeten Daten und histologischen Schnittpräparate stammen von neun weiblichen Schweinen der Deutschen Landrasse. Diese Schweine wurden mit einem Gewicht von ca. 20 kg und einem Alter von ca. drei Monaten von dem Tierzuchtbetrieb Benz in Bingen gekauft und während der Zeit der Versuche unter standardisierten Bedingungen im Institut für Experimentelle Chirurgie gehalten. Somit handelt es sich um landwirtschaftliche Nutztiere, die nicht eigens für Tierversuche gezüchtet wurden. Der Gesundheitszustand der Tiere wurde regelmäßig überprüft und an verschiedenen Parametern z. B. der Gewichtszunahme während des Versuchszeitraums (s. Diagramm 2-1) gemessen. Die Genehmigung der Studie erfolgte durch das Regierungspräsidium Tübingen unter Verwendung des Antragszeichens CU1/15.

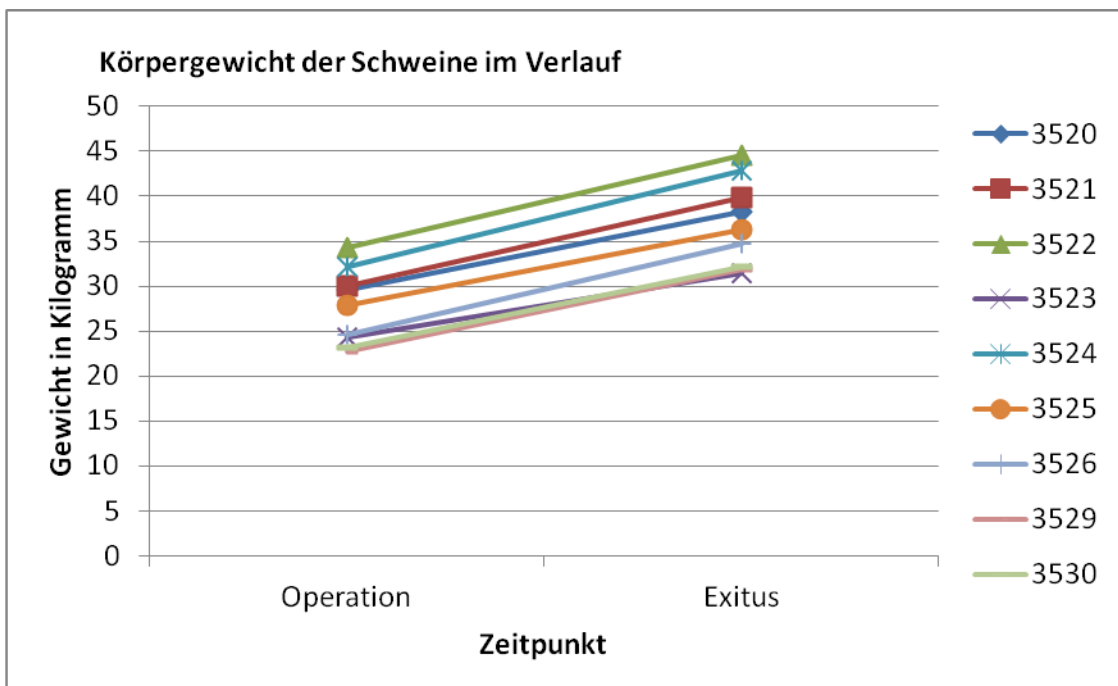


Diagramm 2-1: Körpergewicht der Schweine im Verlauf

Dargestellt wird der Verlauf des Körpergewichts der neun Versuchstiere in Kilogramm. Der erste Wert wurde am Tag der Operation ermittelt, der zweite Wert am Tag des Exitus. Für jedes Tier wurden jeweils zwei Werte ermittelt, diese sind anhand der Legende den Tieren individuell nach der jeweiligen Tiernummer zuzuordnen.

Die Nummerierung der Schweine entspricht der Nummerierung, welche die Tiere bereits beim Züchter erhalten hatten. Dies wurde bei den nachfolgenden Schweinen fortgesetzt.

Die Schweinegruppe 1, bestehend aus den Tieren mit den Nummern 3526, 3529 und 3530, wurde nach der obligatorischen Eingewöhnungszeit von ca. einer Woche und den präoperativen Inkontinenztestungen der Operationsmethode „Dilatation“ zugeführt.

Die Schweinegruppe 2 bestand aus den Tieren mit den Nummern 3523, 3524 und 3525. Diese wurden mit einer proximalen Elektrokauterisierung behandelt.

Die Schweinegruppe 3 umfasste die Tiere 3520, 3521 und 3522. Hier wurde eine kombinierte Operation angewendet, indem sowohl eine Dilatation als auch eine distale Kauterisierung stattfand (s. Diagramm 2-2).

Des Weiteren wurde von einem urologisch nicht behandelten weiblichen Schwein der Deutschen Landrasse mit einem ähnlichen Versuchsendgewicht

wie bei den neun Versuchstieren Harnröhre und Harnblase zu histologischen Vergleichszwecken entnommen.

Der Versuch wurde unter der Versuchsnummer 00007219-13 und der Antragsbezeichnung CU1/15 dem Regierungspräsidium Tübingen vorgelegt und von diesem genehmigt.

2.2 Methoden

2.2.1 Studienstruktur

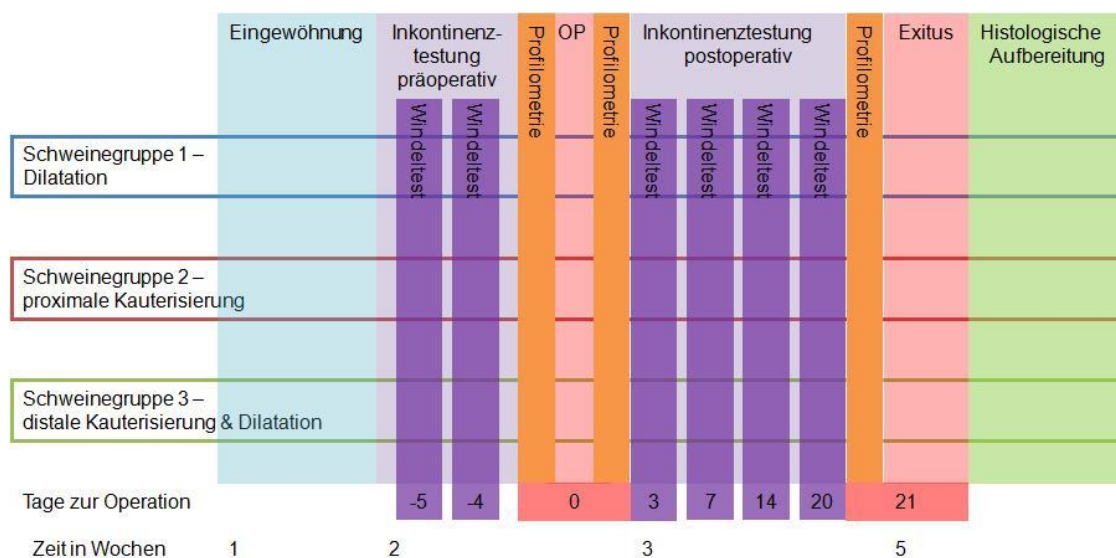


Diagramm 2-2: Studienstruktur

Die Studie umfasste drei Versuchstiergruppen, die mit unterschiedlichen Operationsmethoden behandelt wurden. Zunächst gab es für die Versuchstiere eine Eingewöhnungsphase von einer Woche, an die sich die ersten präoperativen Inkontinenztestungen an Tag 5 und 4 vor der Operation anschlossen. Am Tag 0 wurden sowohl prä- als auch postoperativ Profilometrien der Harnröhre und die für die jeweilige Versuchstiergruppe vorgesehene Operation durchgeführt. In den nachfolgenden Tagen erfolgten die Inkontinenztestungen an Tag 3, 7, 14 und 20. Am 21. postoperativen Tag wurde erneut eine Profilometrie der Harnröhre durchgeführt und die Tiere anschließend sakrifiziert. Die histologische Aufbereitung der Harnröhre und des Sphinktergewebes schloss sich daran an.

2.2.2 Inkontinenztestung

Die Inkontinenztestung der Schweine erfolgte grundsätzlich nach dem Prinzip des Pad-Tests, wie er vergleichbar auch bei Menschen zur Anwendung kommt. Hierbei wird das Gewicht einer Vorlage vor und nach Gebrauch gemessen und anhand der Gewichts Differenz auf den Grad der Durchfeuchtung und damit der Harninkontinenz geschlossen.

Die Testung erfolgte bereits an zwei präoperativen Tagen (am 5. und 4. Tag vor der Operation) und am 3., 7., 14. sowie 20. postoperativen Tag. Bei der Schweinegruppe 3 erfolgte zur genaueren Verifizierung zusätzlich am 1. postoperativen Tag ein Inkontinenztest, um eine möglicherweise direkt postoperativ auftretende Inkontinenz mit einer sehr raschen Besserung, die bei den ersten beiden Versuchsgruppen mit regulärem Testungsprotokoll nicht entdeckt werden konnte, nachweisen zu können. Der Versuchsbeginn wurde möglichst zur gleichen Uhrzeit gewählt, variierte jedoch aufgrund der äußeren Bedingungen im Stall (z. B. Säuberung des Stalls, Fütterung der Tiere) um maximal ein bis zwei Stunden.

Bei den Versuchstieren erfolgte die Testung nicht mittels Vorlagen sondern aufgrund der anatomischen Gegebenheiten durch Windelhöschen. Diese waren handelsübliche Kleinkindwindeln, wurden jedoch auf die Erfordernisse der Tiere insofern angepasst, dass ein Loch in die Windel geschnitten wurde (s. Bild 2-1) um den Tieren die Möglichkeit zu geben, ihre Schwänze ihren natürlichen Bedürfnissen entsprechend zu bewegen.

An den entsprechenden Testtagen erfolgte in einem Zeitraum von ca. 6 Stunden der Wechsel der Windeln im 30-minütigen Abstand. Zusätzlich wurden die Windeln bei augenscheinlichem Einkoten oder Einnässen der Tiere (s. Bild 2-2) gewechselt, um ihre gewohnte Körperhygiene möglichst beizubehalten.

Die Versuchstiere hatten zu jedem Zeitpunkt auch während der Inkontinenztestungen freien Zugang zu Frischwasser. Des Weiteren waren an den Testtagen keine signifikanten Veränderungen im Trink- oder Fressverhalten der Tiere zu beobachten.

Jede Windel wurde sowohl vor als auch nach dem Gebrauch gewogen, die Gewichts Differenz, der Zeitpunkt des Wechsels und die erkennbare Ausscheidung wurden vermerkt.



Bild 2-1: Schweinegruppe 3 mit Windeln

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten mussten die Windeln für den Inkontinenztest an die Bedürfnisse der Schweine angepasst werden. Vor allem das vorherige Präparieren der Windel mit einem Durchtrittsloch für die Schwänze führte zur schnelleren Toleranz der Fremdkörper. Hier zu sehen sind die Tiere 3520, 3521 und 3522 der Schweinegruppe 3 vor der Operation während der ersten Anpassungstage mit den Windeln.



Bild 2-2: Schwein 3521 beim Urinieren mit Windel

Die Windeln wurden nach spätestens 30 Minuten gewechselt oder früher, falls ein Einkoten oder Einnässen stattfand. Hier zeigt sich Schwein 3521 in der deutlichen Pose des Einnässens mit gekrümmtem Rücken, aufgestellten Vorderläufen, leicht gebeugten Hinterläufen und gesenktem Kopf.

2.2.3 Operationsmethoden

Alle Schweine wurden nach ca. 2 Wochen der Eingewöhnung in der experimentellen Tierhaltung operiert. Hierbei wurden die Tiere zunächst mittels Atropin 0,05 mg/kg i.m. und Azaperon 4 mg/kg i.m. sediert. Zur Narkoseeinleitung erhielten die Tiere anschließend Midazolam 2 mg/kg i.m. und Ketamin 14 mg/kg i.m. Bei den Schweinegruppen 1 und 2 erfolgte dann die Gabe von 60-100 mg Propofol und nach Intubation die Allgemeinanästhesie mittels Isofluran. Nachdem sich das angewandte Operationsverfahren bei den Tieren als sehr gut verträglich und wenig schmerzhaft zeigte, wurde bei der Schweinegruppe 3 auf eine Intubation verzichtet und die Erhaltungsnarkose durch die Gabe von Ketamin gewährleistet.

Nach erfolgter urodynamischer Messung wurde am narkotisierten Tier unter endoskopischer Kontrolle ein Ballonkatheter bzw. ein Elektrokauter eingeführt.

Bei der Schweinegruppe 1 erfolgte mittels des Katheters (s. Bild 2-3) eine Dilatation über die gesamte Länge der Harnröhre. Hierbei wurde der Katheterballon im Bereich der Urethra positioniert, mit 20 ml Flüssigkeit gefüllt, verblieb fünf Minuten im proximalen Harnröhrenbereich und wurde dann ohne die Flüssigkeit abzulassen durch die gesamte Harnröhre gezogen. Es konnte ein maximales Füllungsvolumen von 20 ml erreicht werden, da bei weiterer Füllung der Katheterballon nicht mehr durch die Harnröhre gezogen werden konnte und sogar platzte.

Die Schweinegruppe 2 erhielt eine Elektrokauterisierung in der proximalen Zone der Urethra. Unter endoskopischer Sichtkontrolle wurde hierbei ca. 1-2 cm distal des Blasenauslasses bei kreisförmig an fünf Stellen in die Harnröhrenschleimhaut und -muskulatur mit dem Elektrokauter (s. Bild 2-4) eingegangen und koaguliert. Hierbei wurde die Einstellung Effekt 8 und 16 Watt des Hochfrequenzchirurgiegerätes für die Nadelelektrode verwendet bei einer Applikationsdauer von jeweils 10 Sekunden mit der Schneideeinstellung (precise cut) und anschließend der Koagulationseinstellung (precise coag).

Bei der Schweinegruppe 3 wurde diese Elektrokauterisierung im distalen Bereich der Harnröhre durchgeführt. Ebenfalls unter endoskopischer Sichtkontrolle erfolgte ca. 4-5 cm distal des Blasenauslasses bei 3, 6, 9 und 12 Uhr die Koagulation der Harnröhre für jeweils 10 Sekunden zunächst mit der Einstellung zum Schneiden (precise cut, Effekt 4, 10 Watt) und anschließend mit der Koagulationseinstellung (precise coag, Effekt 8, 16 Watt). Des Weiteren wurde bei dieser Versuchsgruppe eine Dilatation, wie bei der Schweinegruppe 1 bereits beschrieben, durchgeführt.

Während der Operation erfolgte die analgetische Behandlung der Tiere mit Fentanyl 30-110 µg/kg/h.

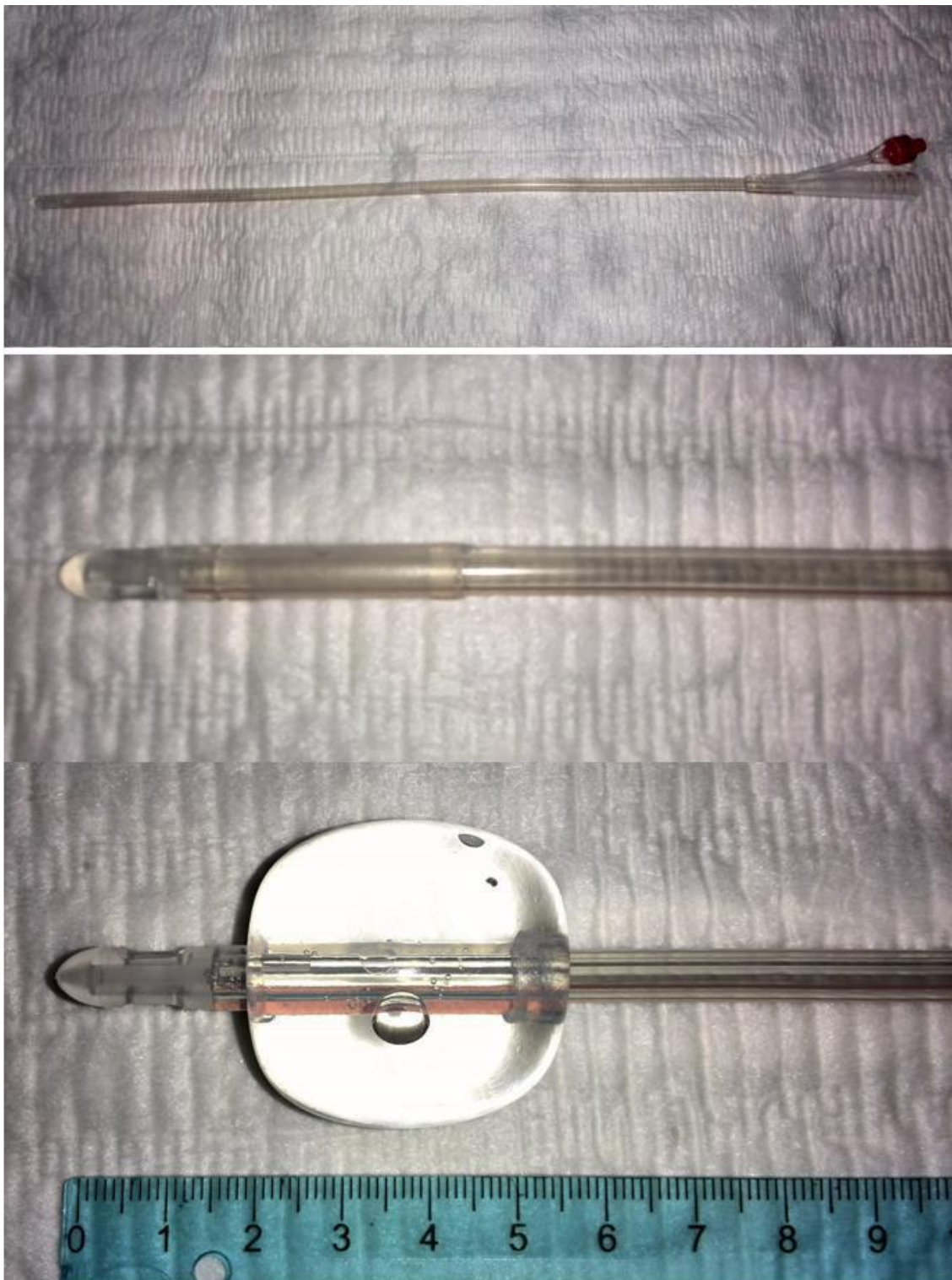


Bild 2-3: Dilatationskatheter

Für die Dilatation wurde ein handelsüblicher 18 Charr. Harnblasenkatheter verwendet. Im obersten Bild ist der gesamte Katheter abgebildet. Das mittlere Bild zeigt die Nelaton-Spitze. Im unteren Bild ist der Katheterballon mit 20 ml Flüssigkeit gefüllt, so kam der Katheter bei der Dilatation zum Einsatz.

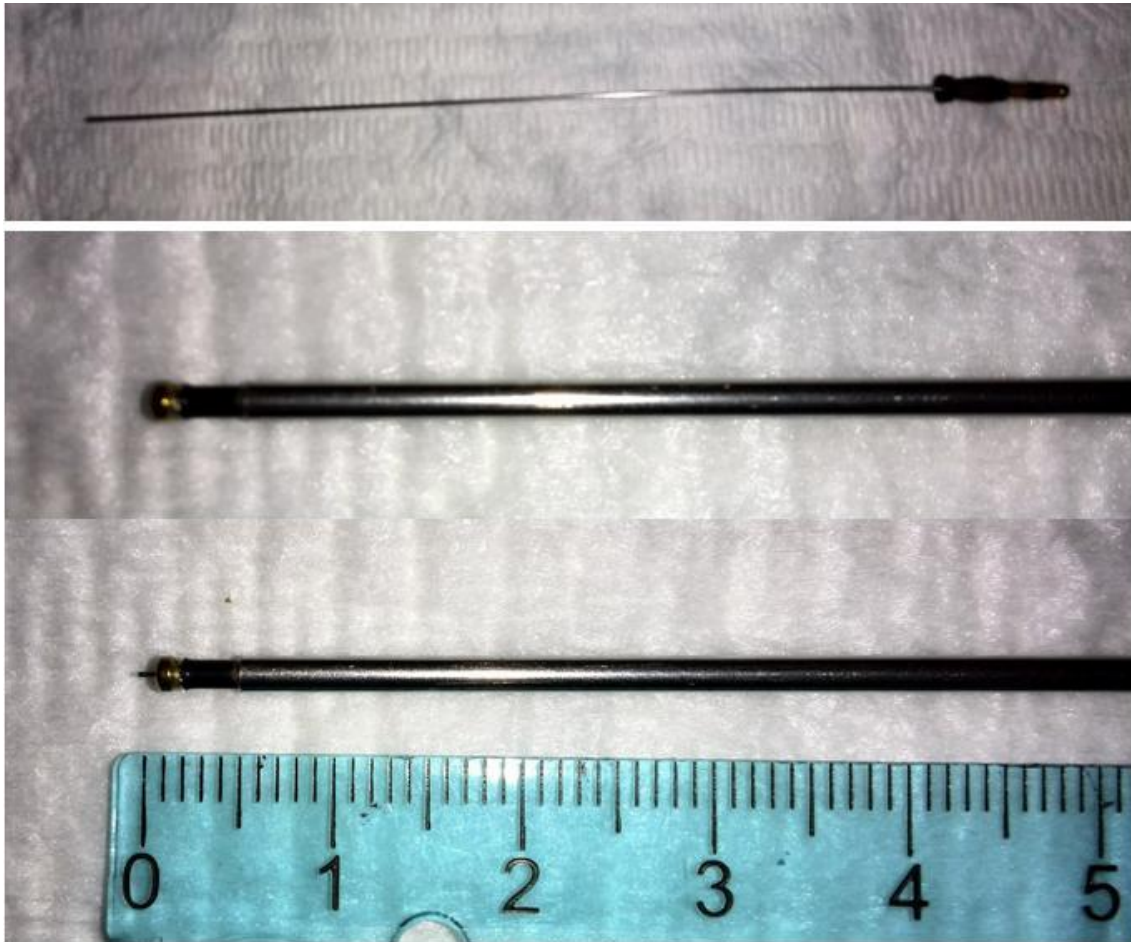


Bild 2-4: Elektrokauter

Bei den Versuchsgruppen 2 und 3 wurde in der Harnröhre eine Elektrokauterisierung durchgeführt. Im oberen Bild ist der dazu verwendete Kauter abgebildet. Das mittlere Bild zeigt die Gerätespitze und im unteren Bild ist zusätzlich die ausgefahrene Kontaktelektrode zu sehen.

2.2.4 Profilometrie

Die Messungen des Harnröhrendruckprofils erfolgten am sedierten Tier am Operationstag sowohl vor als auch direkt im Anschluss an den Eingriff und am 21. postoperativen Tag direkt vor der Euthanasierung und Gewebeentnahme. Zunächst wurde unter endoskopischer Sichtkontrolle ein Profilometrikatheter in der Harnröhre des jeweiligen Schweins so platziert, dass das Ende in der Blase zu liegen kam. Der Zystoskopschaft wurde zurückgezogen und fixiert. Daraufhin wurde der Katheter an die Messinstrumente des Aquarius TT angeschlossen, der Druck wurde auf das Blasenniveau normiert und anschließend erfolgte unter vollautomatisiertem Rückzug des Katheters mit einer Geschwindigkeit von 1mm/s die Druckmessung in der Harnröhre.

2.2.5 Materialgewinnung

Am 21. postoperativen Tag wurden die Tiere analog zur Operation zunächst mit Atropin 0,05 mg/kg i. m. und Azaperon 4 mg/kg i. m. sediert und anschließend mit Midazolam 2 mg/kg i. m. und Ketamin 14 mg/kg i. m. narkotisiert.

Während der profilometrischen Messung erfolgte die Narkotisierung weiterhin mit Ketamin.

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Tiere durch Verabreichung von T61 getötet, mittels medianer Laparotomie wurde der Unterbauch eröffnet und die Harnblase mitsamt Harnröhre entfernt und sofort auf Eis gelegt.

2.2.6 Urinstatusanalysen

Bei den Versuchstieren wurden am Tag der Operation und am Tag der Sakrifizierung die Urine mittels Teststreifens analysiert. Hierbei zeigten sich bei den Tieren mit den Nummern 3526, 3529, 3530, 3523, 3524 und 3525 keine Auffälligkeiten. Schwein 3520 hatte zum Zeitpunkt der Operation einen dreifach positiven und zum Zeitpunkt der Sakrifizierung einen einfach positiven Wert für Blut im Urin. Der Wert für Blut im Urin zum Zeitpunkt der Operation war bei Schwein 3521 zweifach positiv und bei Schwein 3522 einfach positiv. Bei beiden Tieren waren die Werte am Tag der Sakrifizierung wieder normwertig.

2.2.7 Gefrierschnitte

Die entnommenen Harnröhren wurden ein bis zwei Stunden nach der Entfernung von überschüssigem Gewebe (z. B. Fettanhaftungen) befreit, in einzelne ca. 1 cm lange Abschnitte geschnitten (s. Bild 2-5) und mittels Einbettmedium und flüssigem Stickstoff eingefroren. Die Bezeichnung der Abschnitte erfolgte nach dem Schema der fortlaufenden Nummerierung. Hierbei wurde das Harnröhrenstück, das sich am nächsten zur Harnblase befand mit H1 bezeichnet, das darauffolgende mit H2 etc.

Die Aufbewahrung der Proben erfolgte bei -80° Celcius.

Zur Gewinnung der histologischen Präparate wurde das gefrorene Gewebe am Kryostat in 7 µm breite Schnitte geschnitten. Jeweils zwei Schnitte wurden ne-

beneinander auf einen Objektträger aufgebracht und anschließend max. 24 Stunden bei Raumtemperatur getrocknet. Die weitere Aufbewahrung erfolgte erneut bei -80° Celcius.

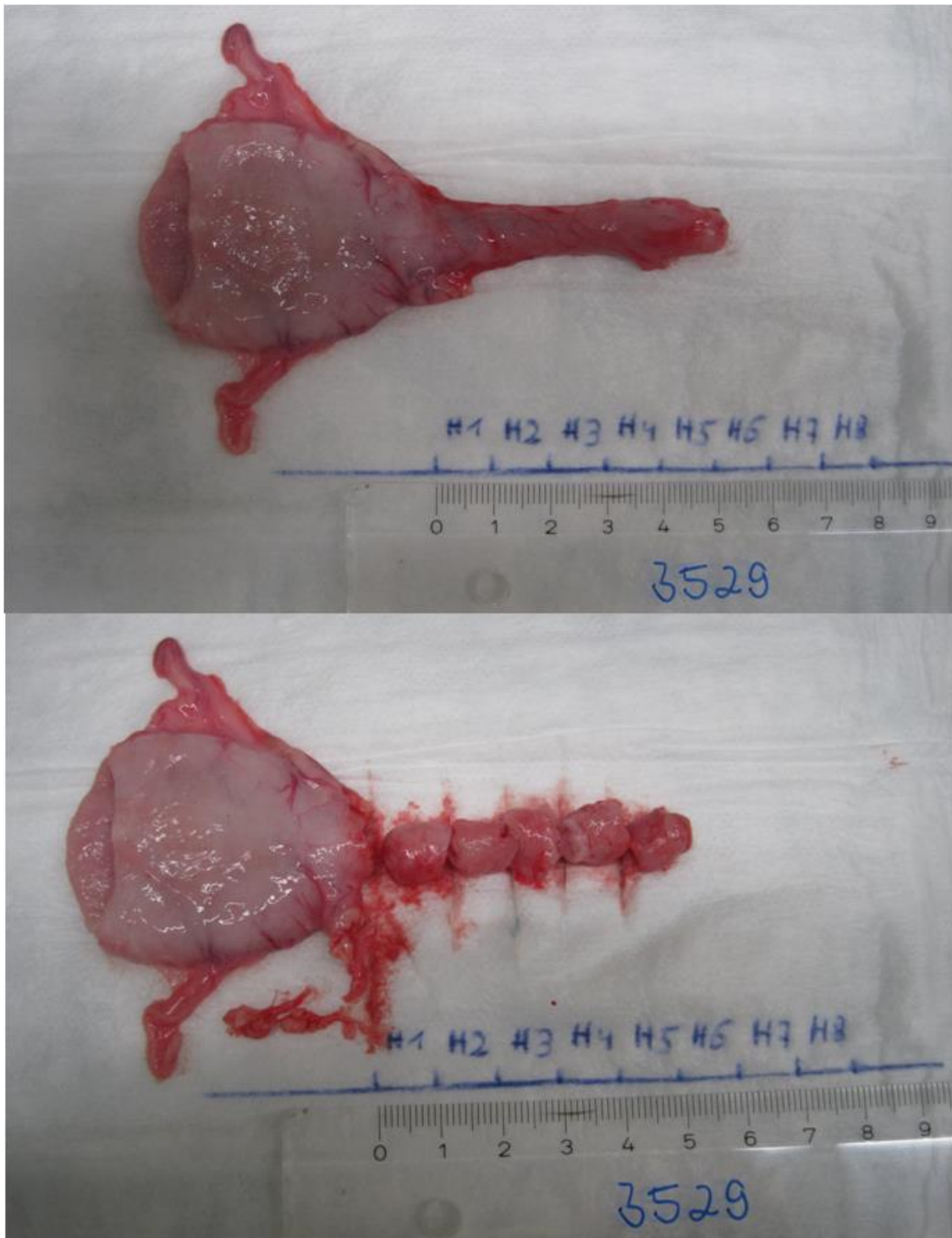


Bild 2-5: Harnröhre von Schwein 3529 vor und nach Teilung in einzelne Abschnitte

Die entnommene Harnröhre – wie im oberen Bild gezeigt – wurde vermessen und – wie im unteren Bild gezeigt – in jeweils 1 cm lange Abschnitte zerteilt, die beginnend mit dem sich an die Harnblase anschließenden Abschnitt fortlaufend mit H1, H2, H3 etc. bezeichnet wurden. Bei Schwein 3529 ergaben sich so aufgrund der Harnröhrenlänge die Abschnitte H1, H2, H3, H4 und H5. Des Weiteren sind in dieser Abbildung die in die Harnblase mündenden Enden der Harnleiter zu erkennen.

2.2.8 Histologische Färbung nach AZAN

Für die bereits angefertigten und in einer ersten Sichtkontrolle für verwendbar angesehenen Schnitte wurde nach einem bereits etablierten Protokoll die Färbung vorgenommen. Hierfür wurden die Objektträger mit den betreffenden Schnitten für 30 Minuten bei 40° Celsius erwärmt, um die weitere Haftung der Schnitte auf den Objektträgern zu gewährleisten. Anschließend wurden die Objektträger für weitere 30 Minuten in Kernechtrot 0,1 % getaucht und anschließend mittels vollentsalzten Wassers (VE-Wasser) abgewaschen. Nachfolgend wurden die Objektträger für 5 Minuten mit Phosphorwolframsäure 5 % bedeckt und hiernach erneut mit VE-Wasser abgewaschen. Dann erfolgte die Färbung mittels Anilinblau-OrangeG für 30-40 Sekunden und die erneute Waschung mit VE-Wasser.

Nach dem Trocknen wurde Eindeckmedium auf die gefärbten Objektträger aufgetragen und die Schnitte wurden durch das Aufbringen von Deckgläsern vor weiteren Einflüssen geschützt.

2.2.9 Mikroskopieren

Die gefärbten und eingedeckten Objektträger wurden mittels Mikroskop und bei einer 2,5fachen Vergrößerung aufgenommen. Hierbei wurde im Hellfeld ohne Phasenkontrast mikroskopiert.

2.2.10 Ergebnisauswertung

Die Auswertung der Ergebnisse aus den urodynamischen Messungen und den Inkontinenztestungen erfolgte mit den Programmen Excel und JMP. Hierbei wurde auf die programmintegrierten Tools Diagramm, Pivottable und Pivotdiagramm zurückgegriffen. Die Signifikanz wurde mittels Varianzanalysen und T-Tests nach Tukey-Kramer durchgeführt. Hierbei wurde das in der medizinischen Statistik übliche Signifikanzniveau von 0,05 verwendet, wohingegen ein p-Wert von $<0,1$ als schwach signifikant oder Trend angesehen wird (vgl. Weiß 2013, S. 168–171).

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Prof. Dr. rer. nat. M. Eichner, Mitarbeiter im Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei unterschiedliche Versuchsbereiche untersucht. Zunächst fand eine Inkontinenztestung der Versuchstiere statt. Des Weiteren wurden die Harnröhrendruckverhältnisse im Verlauf des Versuchs untersucht. Letztendlich wurden auch die histologischen Präparate der verwendeten Versuchstiere ausgewertet.

3.2 Inkontinenztest

Die Inkontinenztestungen wurden mittels eines Windeltests bei allen neun Versuchstieren am 5. und 4. präoperativen Tag sowie am 3., 7., 14. und 21. postoperativen Tag durchgeführt. Einzig bei der Schweinegruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung wurde zusätzlich am 1. postoperativen Tag eine weitere Messung durchgeführt, jedoch nur für einen Zeitraum von drei Stunden, um die postoperative Belastung der Tiere gering zu halten.

Die Tiere zeigten bereits vor den Operationen insgesamt sehr individuelle Verhaltensweise bezüglich der Zeiten und der Mengen der Urinabgaben.

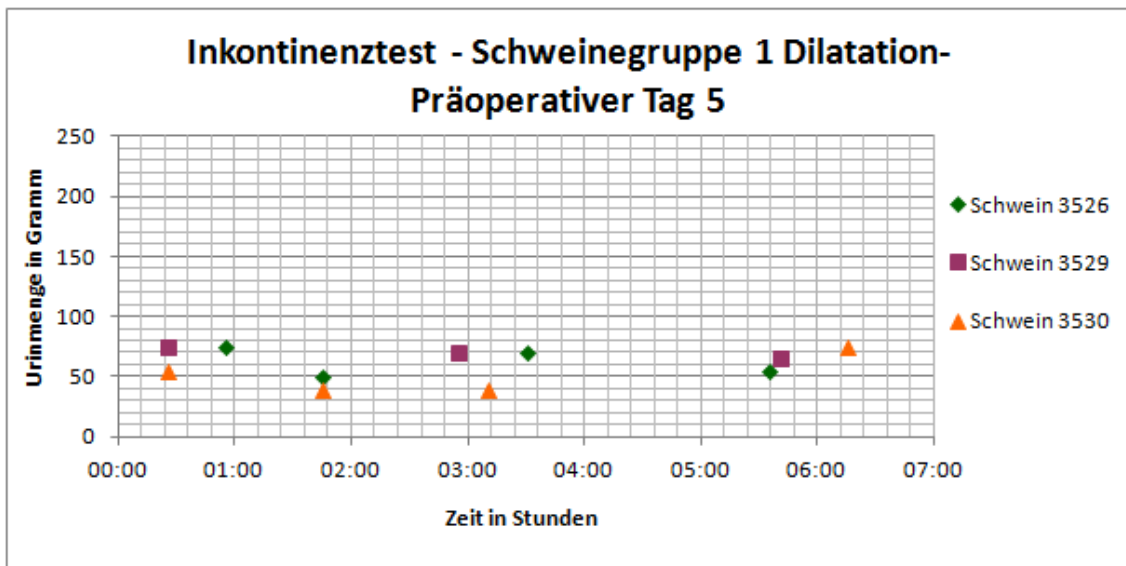


Diagramm 3-1: Inkontinenztest der Schweinegruppe 1 am 5. präoperativen Tag

Der Inkontinenztest mittels Windeln wurde am 5. präoperativen Tag an den Tieren der Schweinegruppe 1, die am Operationstag durch Dilatation behandelt wurden, durchgeführt. Die einzelnen Messwerte geben sowohl die Menge an Urin als auch den Zeitpunkt ab Beginn der Messung wieder. Die Messwerte sind den drei Schweinen dieser Gruppe mit den Nummern 3526, 3529 und 3530 zugeordnet.

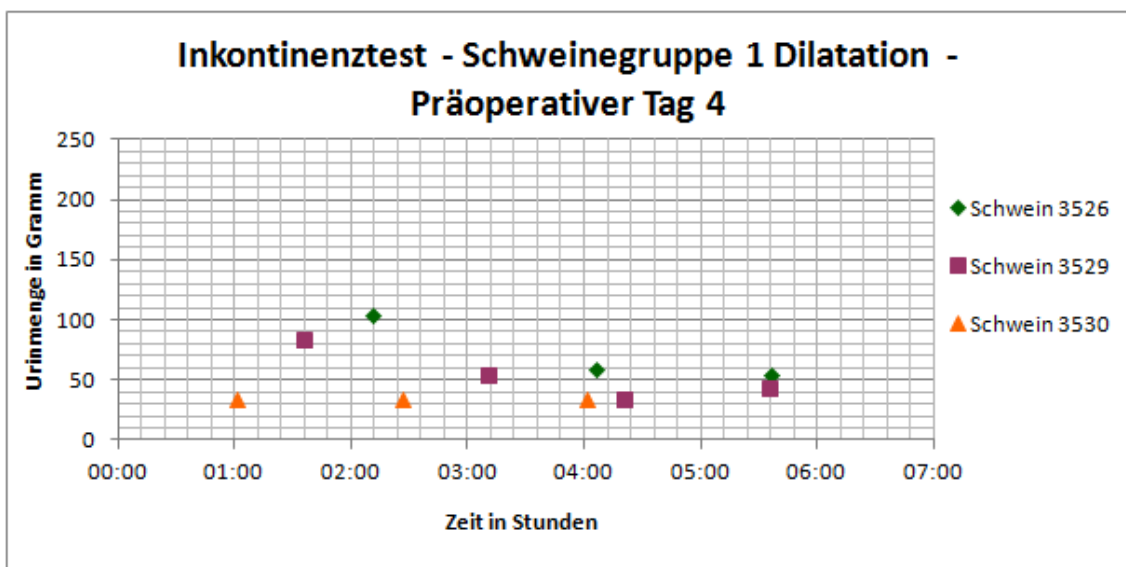


Diagramm 3-2: Inkontinenztest der Schweinegruppe 1 am 4. präoperativen Tag

Am 4. Tag vor der Operation wurden erneut die Menge und die Zeitpunkte der Urinabgabe gemessen. Hier sieht man die Messwerte aufgeschlüsselt nach den einzelnen Schweinen mit den Nummern 3526, 3529 und 3530 der Schweinegruppe 1 Dilatation.

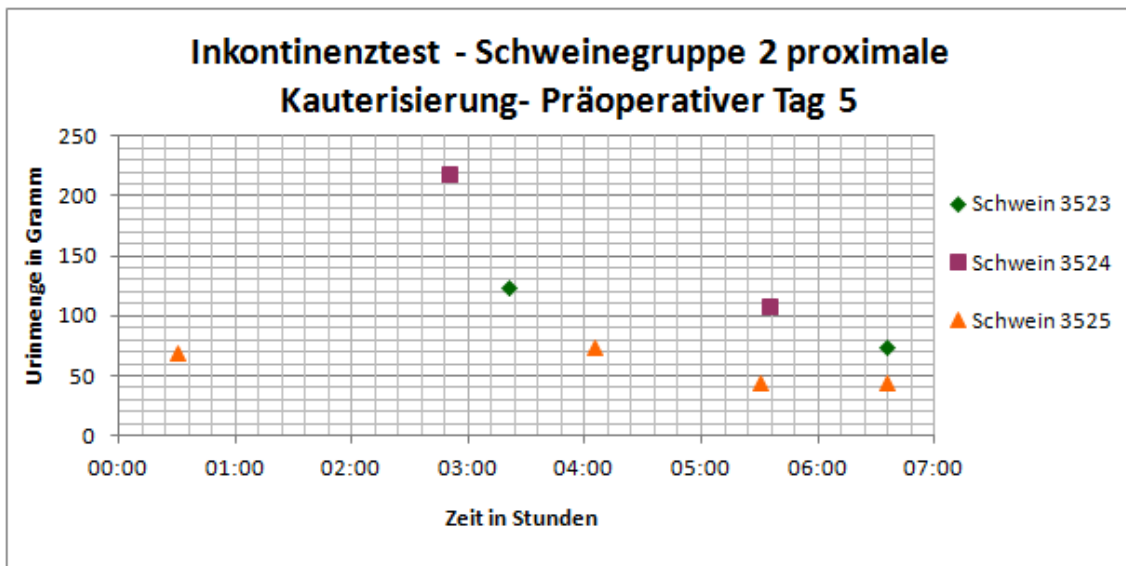


Diagramm 3-3: Inkontinenztest der Schweinegruppe 2 am 5. präoperativen Tag

Gezeigt werden die gemessenen Urinmengen korrelierend mit den jeweiligen Zeiten der Messung ab Messbeginn am 5. präoperativen Tag. Die Daten sind den jeweiligen Tieren der Versuchsgruppe 2 proximale Kauterisierung zugeordnet.

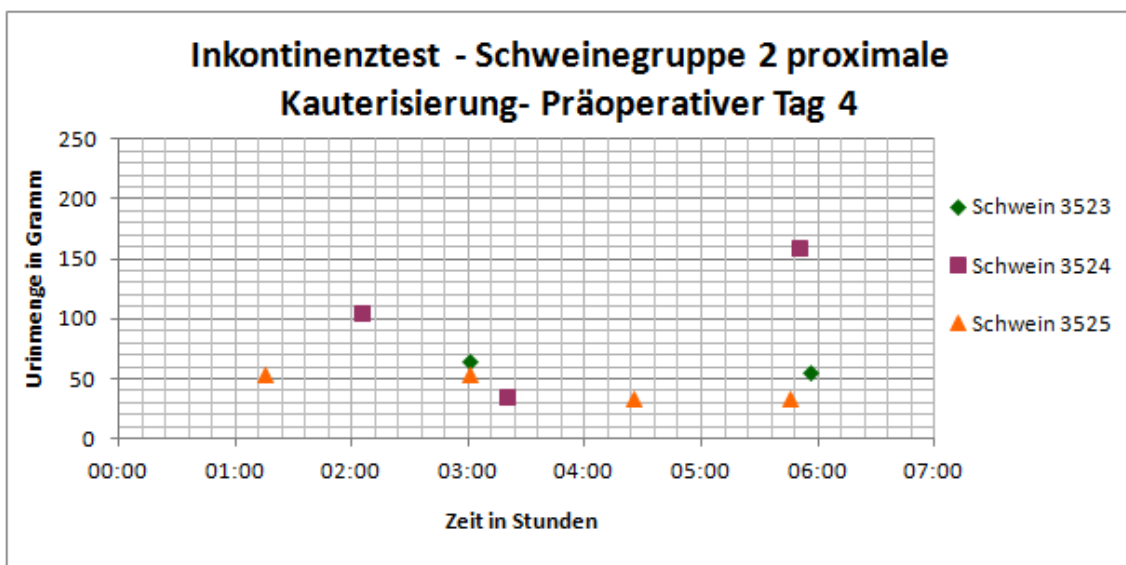


Diagramm 3-4: Inkontinenztest der Schweinegruppe 2 am 4. präoperativen Tag

Am 4. Tag vor der Operation wurde bei den Schweinen 3523, 3524 und 3525 der Gruppe 2, die mittels der proximalen Kauterisierung behandelt wurden, der Zeitpunkt und die Menge der Urinabgabe gemessen.

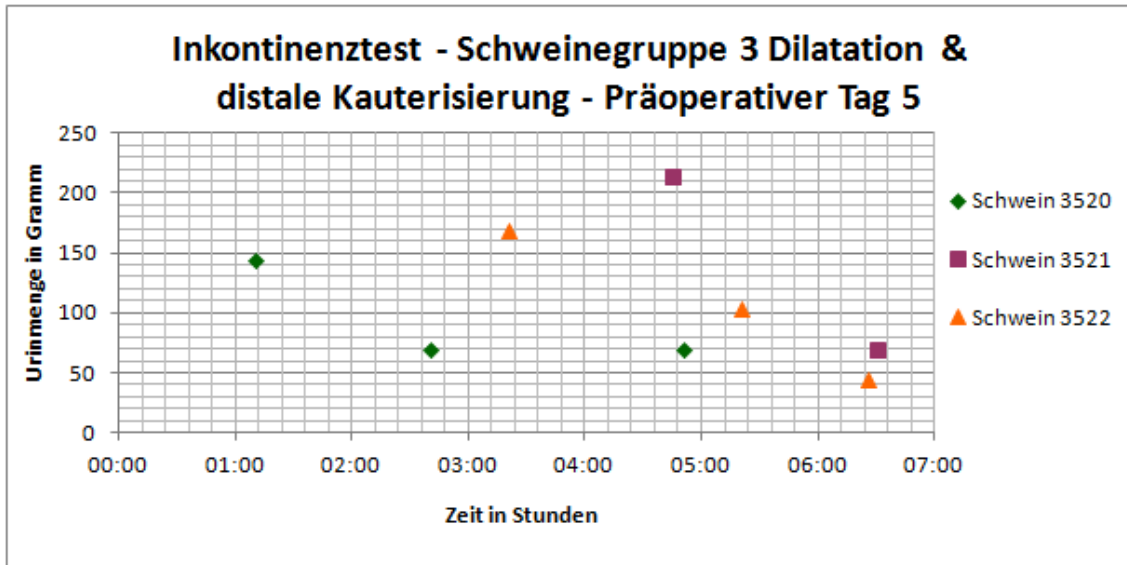


Diagramm 3-5: Inkontinenztest der Schweinegruppe 3 am 5. präoperativen Tag

Bei den Tieren der Versuchsgruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung wurden am 5. präoperativen Tag die Urinabgaben gemessen. Die Werte wurden den entsprechenden Tieren mit den Nummern 3520, 3521 und 3522 zugeordnet. Aufgetragen wurden sie im Diagramm nach der Urinmenge und der Zeit, zu dem das Wasserlassen stattfand, nach dem Beginn der Messung.

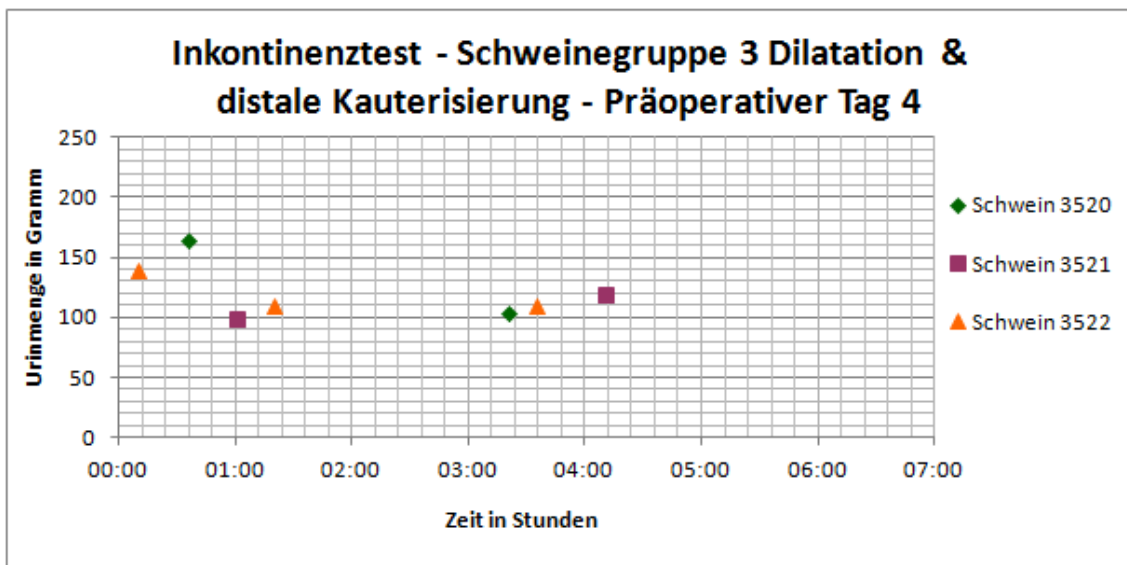


Diagramm 3-6: Inkontinenztest der Schweinegruppe 3 am 4. präoperativen Tag

Am 4. präoperativen Tag wurden die Urinabgaben der Versuchstiere der Schweinegruppe 3, die mit Dilatation und distaler Kauterisierung behandelt wurden, gemessen und geordnet nach den einzelnen Tieren mit den Nummern 3520, 3521 und 3522 sowie nach der jeweiligen Menge und dem Zeitpunkt der Abgabe in das Diagramm eingetragen.

In Diagramm 3-1 bis Diagramm 3-6 zeigen sich sortiert nach den Versuchstiergruppen und den einzelnen präoperativen Versuchstagen die Urinabgaben, eingeordnet nach Urinmenge und dem Zeitpunkt der Abgabe nach Beginn der Messung. Im Vergleich aller Tiere schwankten die jeweils abgegebenen Urinmengen an den präoperativen Tagen zwischen 35 und 220 g. Ebenso unterschiedlich zeigten sich auch die Zeiten zwischen den einzelnen Urinabgaben mit Werten zwischen 50 und 215 Minuten. Somit ist bereits in diesen Kleingruppen eine große Individualität gegeben.

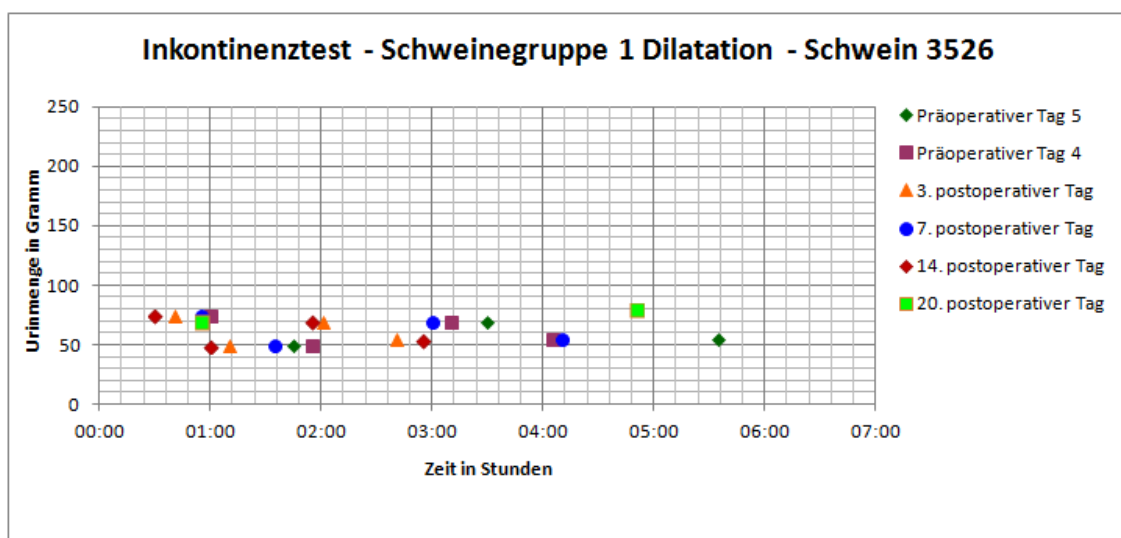


Diagramm 3-7: Inkontinenztest von Schwein 3526 der Schweinegruppe 1

Dargestellt ist der Verlauf des Inkontinenztests bei dem Tier mit der Nummer 3526 aus der Schweinegruppe 1. Eingezeichnet in das Diagramm sind die Werte der Urinabgabe nach der Menge und dem Zeitpunkt. Die unterschiedlichen farblichen Markierungen zeigen die jeweiligen Messtage an.

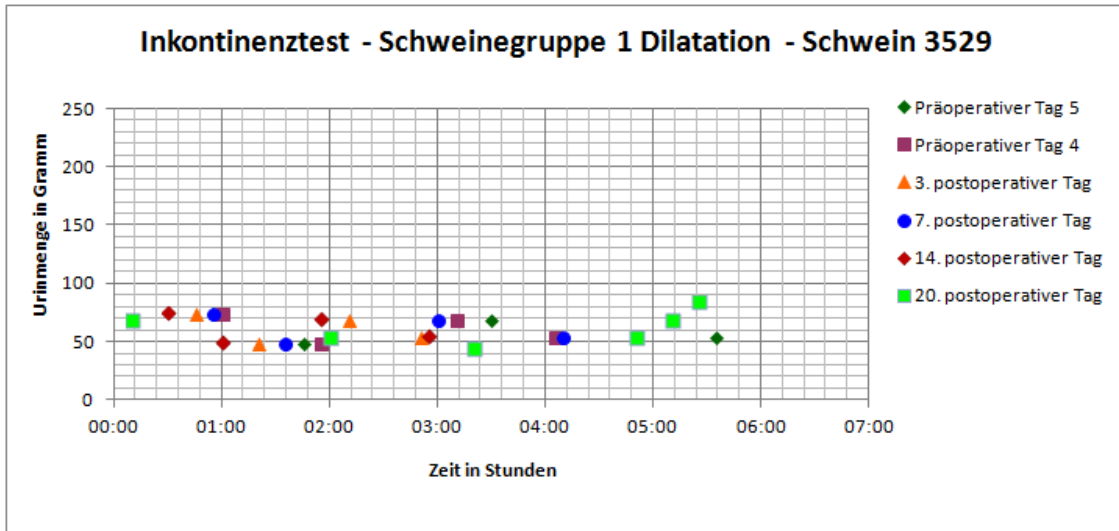


Diagramm 3-8: Inkontinenztest von Schwein 3529 der Schweinegruppe 1

Bei Schwein 3529 der Schweinegruppe 1 Dilatation sind die Werte der einzelnen Messtage in das Diagramm eingezeichnet. Dabei ist die Urinmenge über dem Zeitpunkt der Urinabgabe aufgetragen.

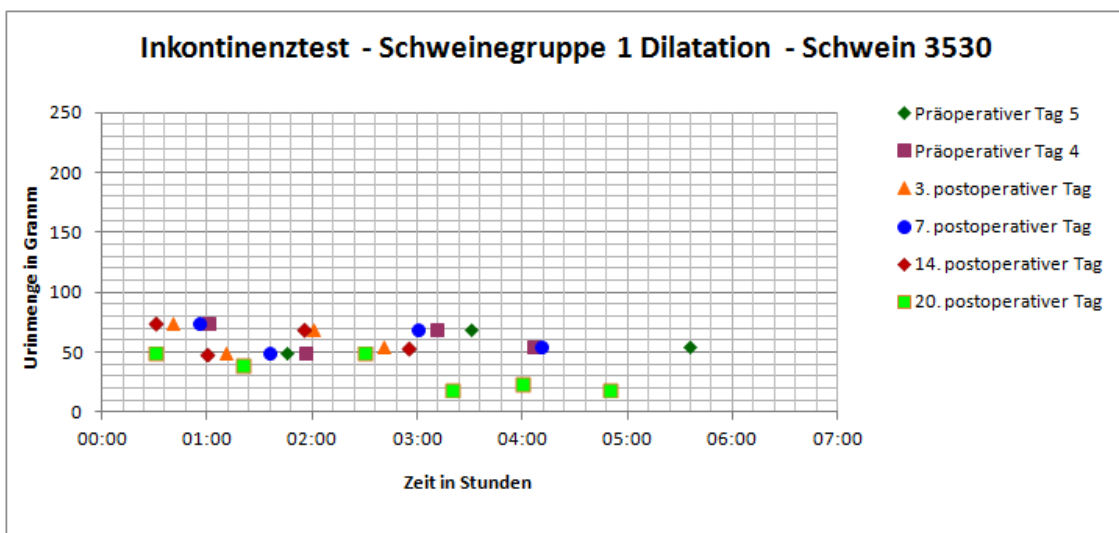


Diagramm 3-9: Inkontinenztest von Schwein 3530 der Schweinegruppe 1

Bei Schwein 3530 wurden an den bereits beschriebenen Versuchstagen ebenfalls die Urinmenge und der Zeitpunkt der jeweiligen Urinabgabe gemessen.

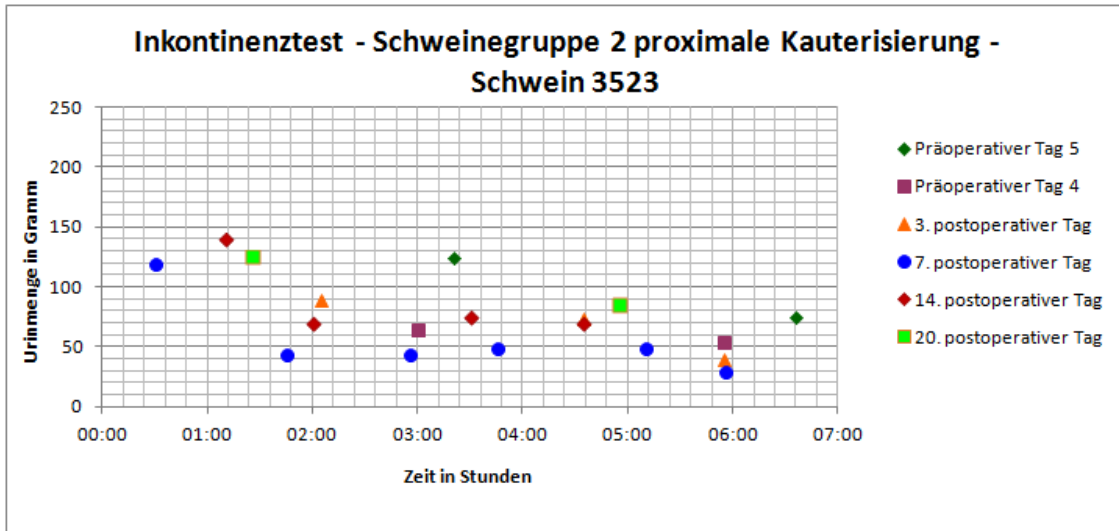


Diagramm 3-10: Inkontinenztest von Schwein 3523 der Schweinegruppe 2

Für Schwein 3523 aus der Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung wurden die Mengen und die Zeitpunkte der Urinabgaben farblich nach den jeweiligen Versuchstagen dargestellt.

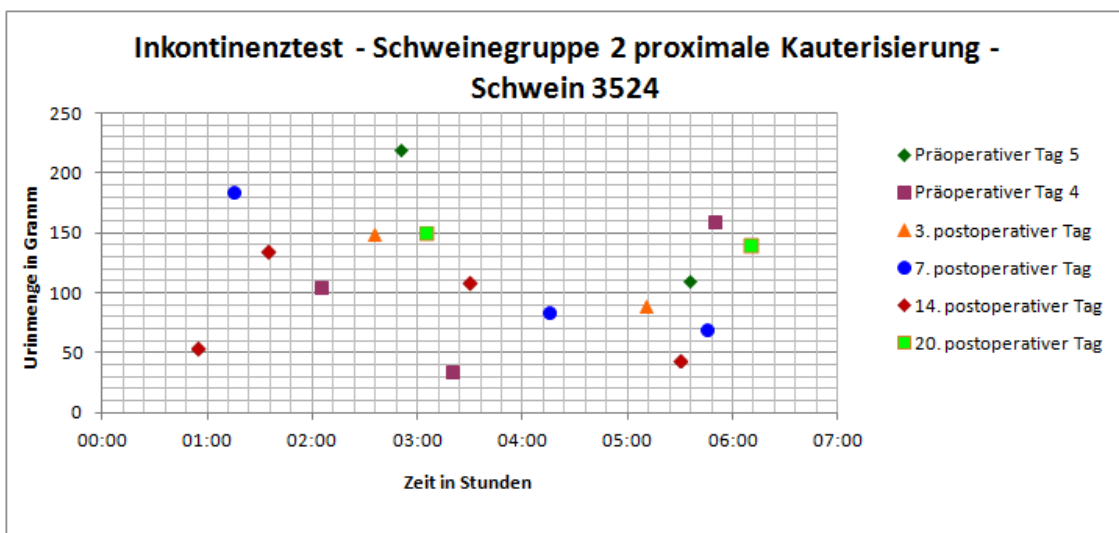


Diagramm 3-11: Inkontinenztest von Schwein 3524 der Schweinegruppe 2

Bei Schwein 3524 der Schweinegruppe 2 wurde der Inkontinenztest an zwei präoperativen und vier postoperativen Tagen durchgeführt. Die Mengen und Zeiten der Urinabgaben an den jeweiligen Tagen lassen sich anhand der verschiedenen Farben aus dem Diagramm entnehmen.

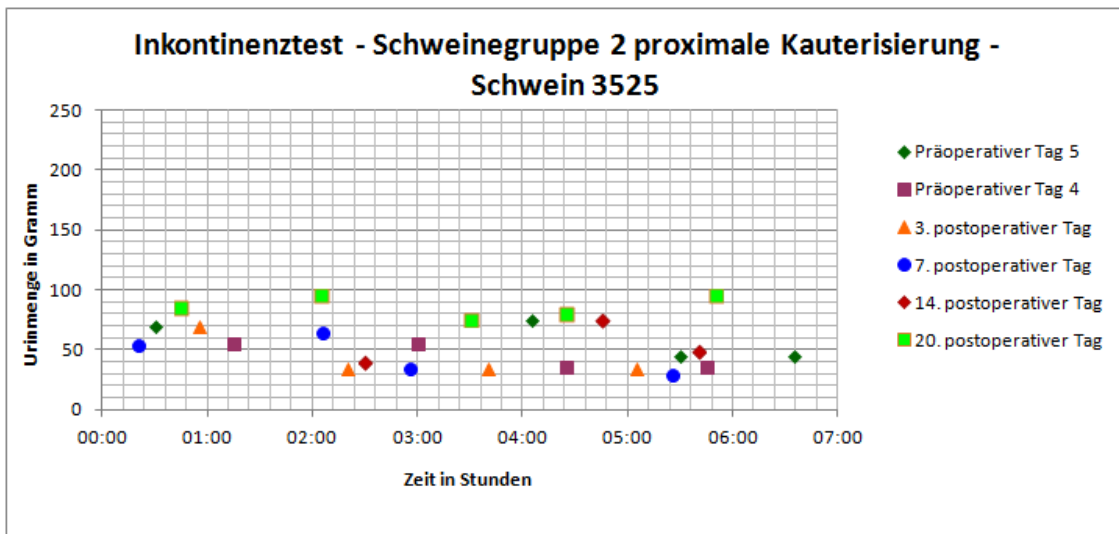


Diagramm 3-12: Inkontinenztest von Schwein 3525 der Schweinegruppe 2

Schwein 3525 gab an den bekannten Messtagen Urin in unterschiedlicher Menge und zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Versuchsbeginn ab. Diese sind farblich den einzelnen Versuchstagen zugeordnet.

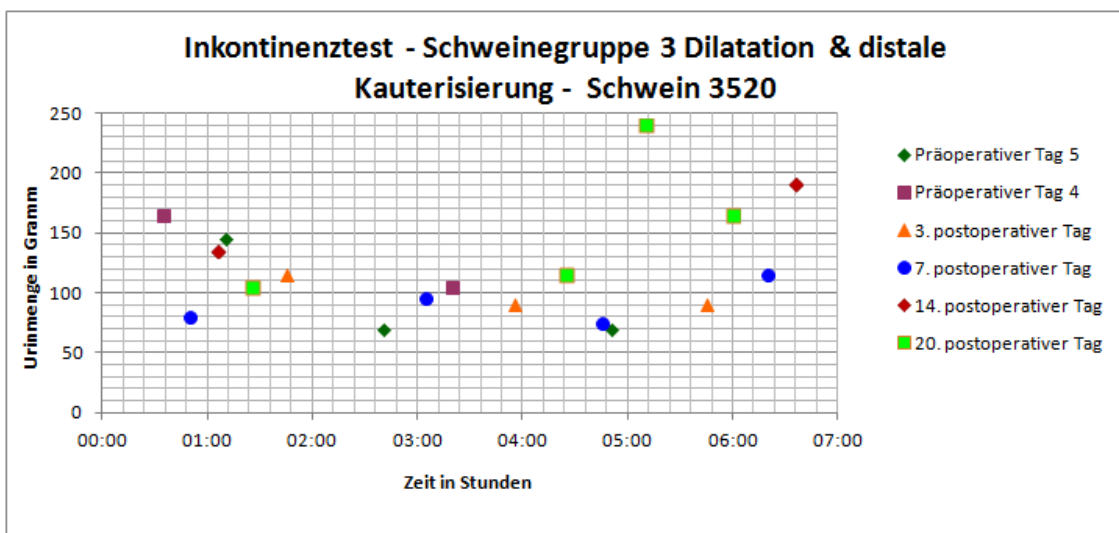


Diagramm 3-13: Inkontinenztest von Schwein 3520 der Schweinegruppe 3

Die Abgabe der Urinmenge erfolgte bei Schwein 3520 aus der Schweinegruppe 3 an den bekannten Versuchstagen. Die Messwerte lassen sich sowohl nach Urinmenge und Zeitpunkt als auch anhand der farbigen Markierungen den jeweiligen Messtagen zuordnen.

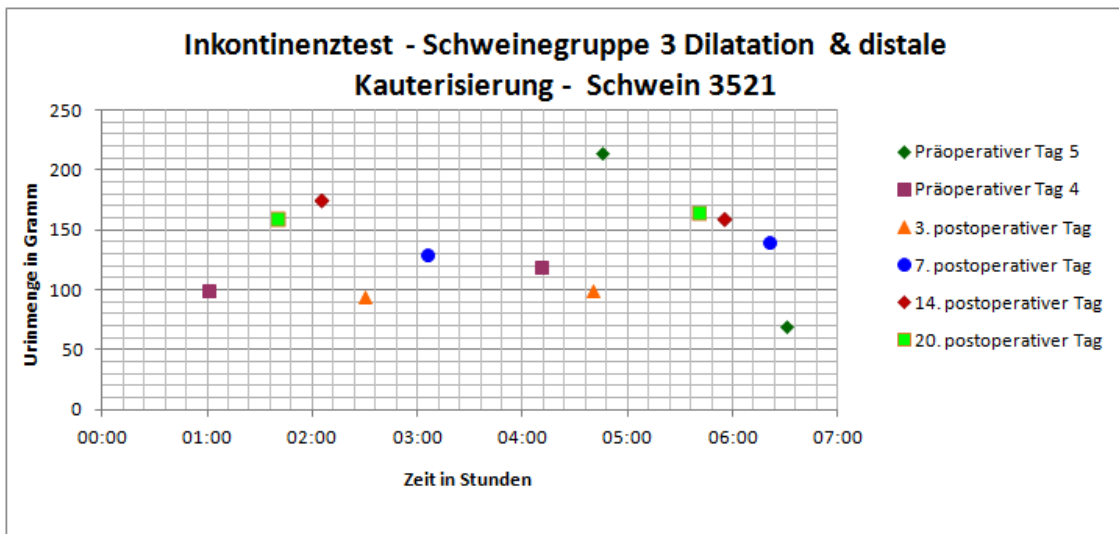


Diagramm 3-14: Inkontinenztest von Schwein 3521 der Schweinegruppe 3

Bei Schwein 3521 aus der Schweinegruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung zeigen sich sehr unterschiedliche Messwerte im Bezug auf die Menge der Urinabgabe und deren Zeitpunkt.

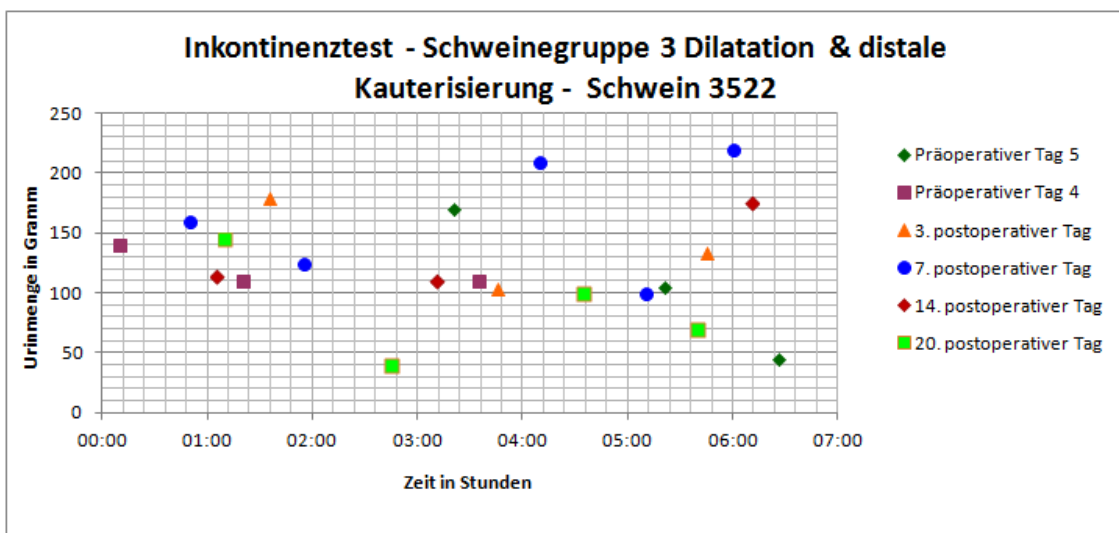


Diagramm 3-15: Inkontinenztest von Schwein 3522 der Schweinegruppe 3

Bei Schwein 3522 aus der 3. Versuchsgruppe wurde an den bekannten Messtagen die Urinmenge und der Zeitpunkt ab dem Versuchsbeginn gemessen. Die einzelnen Werte sind anhand der Farben den jeweiligen Versuchstagen zuzuordnen.

In den postoperativen Ergebnissen zeigten sich Schwankungen der Urinmengen insgesamt zwischen 10 und 240g. Bezüglich der Zeiten zwischen den jeweiligen Urinabgaben war die Spannweite mit Werten zwischen 15 und 330 Minuten sogar deutlich größer als an den präoperativen Messtagen. Jedoch sind diese Unterschiede über die Gesamtheit der Versuchstiere zu beobachten. Einzelne Tiere zeigen hier eine deutlich größere Konstanz. Dies wird bei der Darstellung der Versuchswerte bezogen auf das einzelne Versuchstier bei den Schweinen mit den Nummern 3526 (s. Diagramm 3-7), 3529 (s. Diagramm 3-8) und 3530 (s. Diagramm 3-9) der Schweinegruppe 1 Dilatation sowie bei dem Tier mit der Nummer 3525 (s. Diagramm 3-12) aus der Versuchsgruppe 2 proximale Kauterisierung ersichtlich. Hier zeigt sich, dass vor allem die Mengen der Urinabgaben kaum Schwankungen unterliegen, d. h. dass die einzelnen Tiere eine jeweils sehr konstante Menge an Urin innerhalb des Versuchszeitraumes abgegeben haben. Dass jedoch nicht nur sehr große interindividuelle sondern auch intraindividuelle Unterschiede in den jeweiligen Urinmengen bestehen, zeigen vor allem das Tier mit der Nummer 3524 (s. Diagramm 3-11) der Versuchsgruppe 2 als auch alle drei Tiere der dritten Versuchsgruppe mit den Nummern 3520 (s. Diagramm 3-13), 3521 (s. Diagramm 3-14) und 3522 (s. Diagramm 3-15). Diese unterschiedlichen Mengen sind wahrscheinlich auf ein verändertes Fress- bzw. Trinkverhalten der Versuchstiere an den jeweiligen Versuchstagen zurückzuführen. Jedoch bestehen Tage mit variablen Urinabgabemengen sowohl vor als auch nach der Operation, sodass hieraus keine Schlüsse auf eine Veränderung der Urinmengen aufgrund der Operation gezogen werden können.

Bezüglich der Zeiten zwischen den einzelnen Urinabgaben geben Diagramm 3-16 bis Diagramm 3-18 graphischen Aufschluss. Hierbei wurden die Tiere ihren einzelnen Versuchsgruppen und die Werte den Versuchstagen im Bezug zum Operationszeitpunkt zugeordnet. Es wurden die Zeitabstände zwischen den einzelnen Urinabgaben gemessen und aus den Tieren einer Gruppe der Median, das Maximum, das Minimum, das obere und das untere Quartil aufgetragen.

In Diagramm 3-16 wird dies für die Schweinegruppe 1, die mit Dilatation behandelt wurde, dargestellt. Die Boxplots für die einzelnen Tage liegen recht eng beieinander, jedoch zeigen sich insbesondere die Minima und die Mediane der Werte am 3., 14. und 20. postoperativen Tag deutlich niedriger als an den beiden präoperativen Tagen. Jedoch wird dieser scheinbare Trend durch den 7. postoperativen Tag mit deutlich höheren Werten und auch durch den Ausreißer am 20. postoperativen Tag, welcher in der Graphik mittels Punkt dargestellt wird, in Frage gestellt.

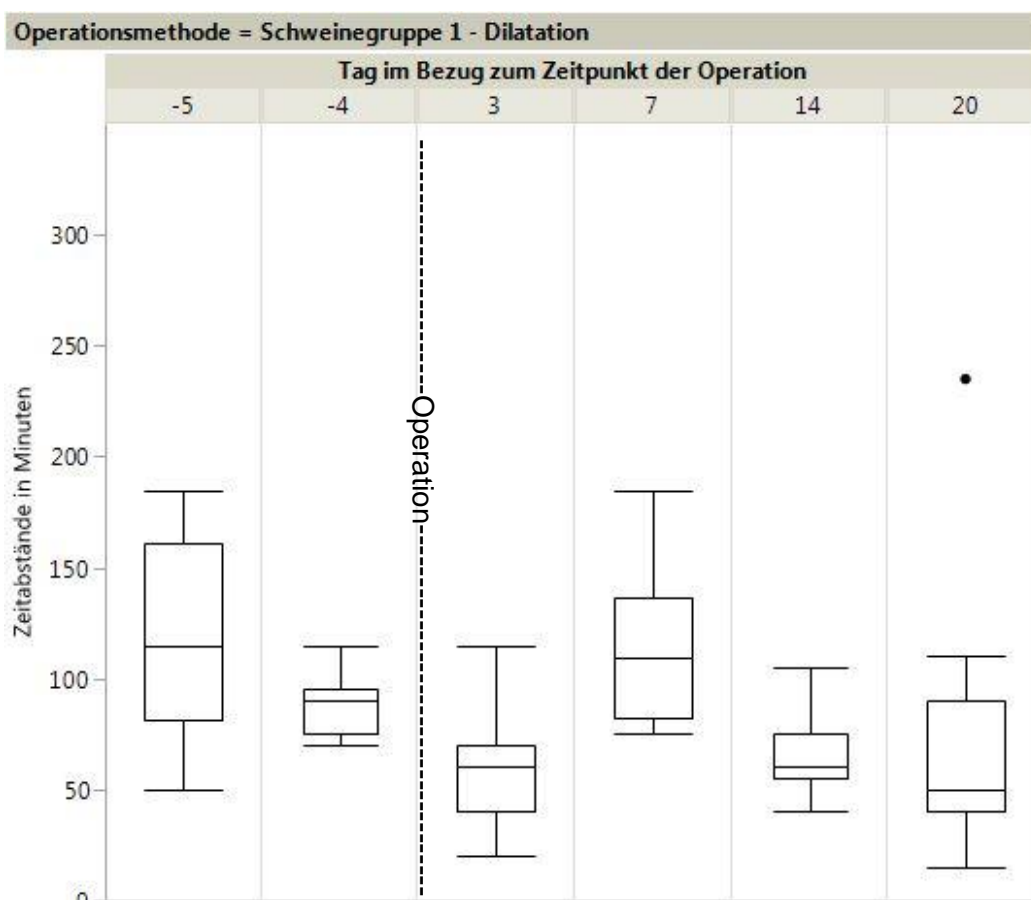


Diagramm 3-16: Zeiten zwischen den Urinabgaben bei der Schweinegruppe 1

Bei der Versuchstiergruppe 1, die mittels Dilatation behandelt wurde, wurden die Zeitpunkte der Urinabgaben an den unterschiedlichen Versuchstagen gemessen. In diesem Diagramm sind die Zeiten zwischen den einzelnen Urinabgaben als Median, oberes sowie unteres Quartil und Maximum sowie Minimum eingetragen. Der Zeitpunkt der Operation ist eingetragen. Am 20. postoperativen Tag gibt es einen Ausreißer nach oben, der nur mittels Punkt dargestellt ist.

Diagramm 3-17 ist identisch aufgebaut wie Diagramm 3-16, jedoch wird hier die 2. Versuchsgruppe abgebildet. Im Vergleich zur ersten Gruppe gibt es innerhalb der einzelnen Versuchstage eine größere Varianz, die Boxplots sind gestreckter. Im Vergleich innerhalb dieser Versuchsgruppe zeigen sich die Werte am 7. und 14. postoperativen Tag niedriger als an den beiden präoperativen Tagen. Jedoch entsprechen die Werte an Tag drei nach der Operation annähernd den Werten an Tag vier vor der Operation und die Werte an Tag 20 nach der Operation denen an Tag fünf vor der Operation. Somit lässt sich hier ebenfalls kein Trend erkennen.

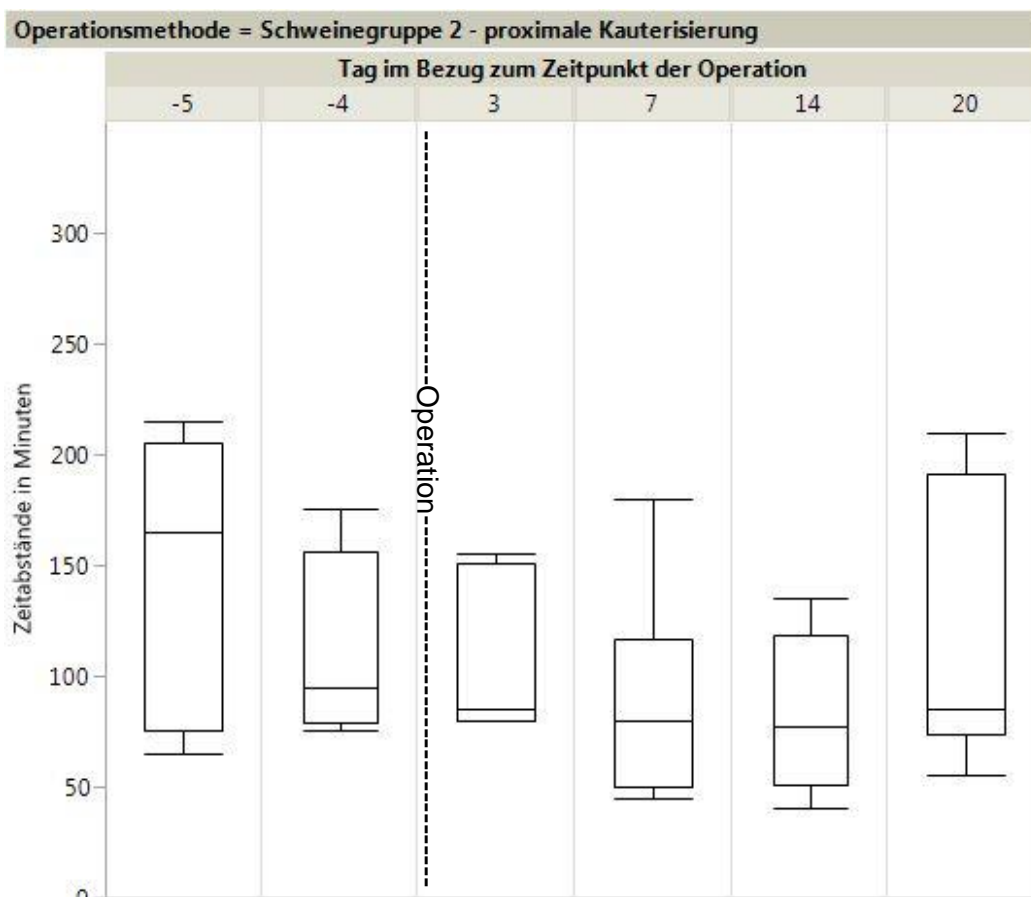


Diagramm 3-17: Zeiten zwischen den Urinabgaben bei der Schweinegruppe 2

Für die Darstellung wurden die Zeitabstände zwischen den einzelnen Urinabgaben der Tiere der Versuchsgruppe 2 proximale Kauterisierung zugrunde gelegt. Die Werte wurden in Minuten gemessen und den jeweiligen Versuchstagen im Bezug zum Operationszeitpunkt, welcher mittels gestrichelter Linie eingetragen ist, zugeordnet. Die Graphik ergibt sich aus dem Median der Werte, dem oberen und unteren Quartil, dem Maximum und dem Minimum.

Die größte Varianz zeigt die Schweinegruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung. In der graphischen Darstellung im Diagramm 3-18 zeigen sich Boxplots, die sehr eng beieinander liegen, wie z. B. am 5. präoperativen und am 3. postoperativen Tag. Jedoch gibt es ebenfalls Messtage wie z.B. den 4. präoperativen und den 14. postoperativen Tag an denen die Spannweite der Werte zwischen Maximum und Minimum des jeweiligen Tages sehr groß sind. Eine eindeutige Entwicklung der Zeiten zwischen den Urinabgaben lässt sich nicht erkennen.

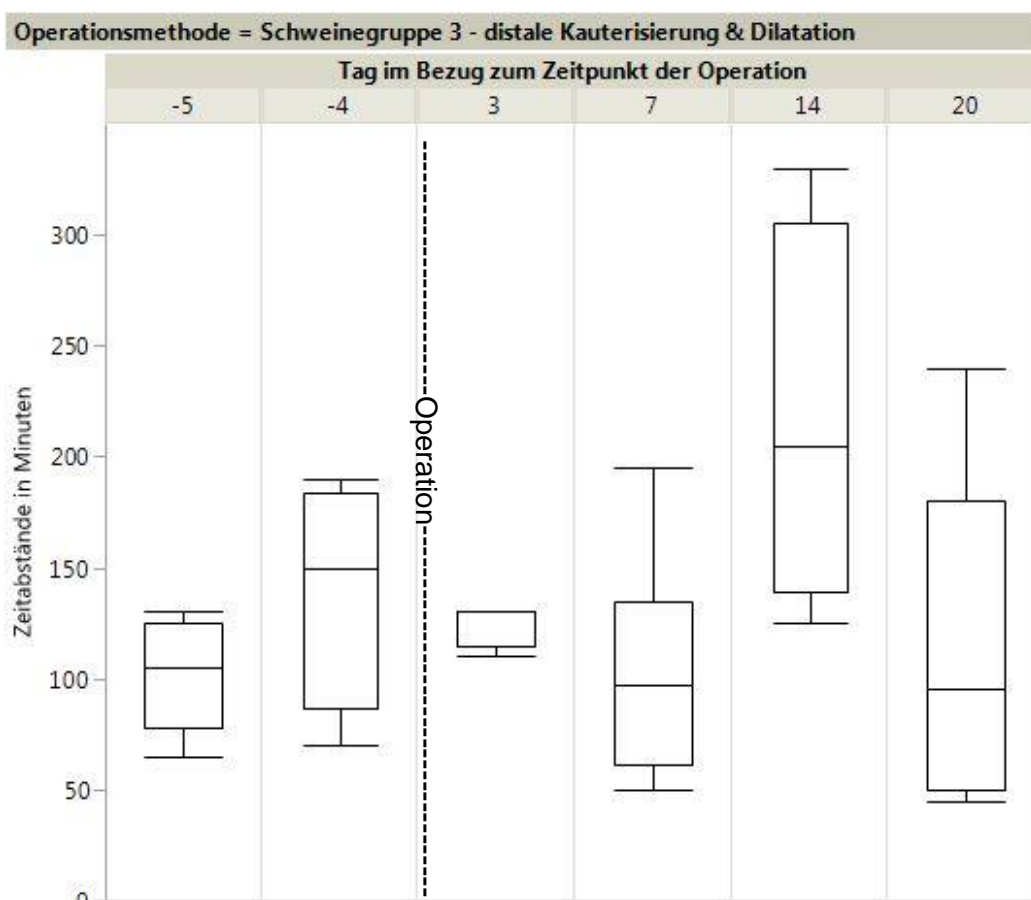


Diagramm 3-18: Zeiten zwischen den Urinabgaben bei der Schweinegruppe 3

Bei der Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung und Dilatation waren die Zeitpunkte der einzelnen Urinabgaben gemessen worden. Hier wurden diese Werte als Abstände zwischen den Urinabgaben in Minuten dem Diagramm zugrunde gelegt, aufgetragen nach den jeweiligen Versuchstagen. Der Operationszeitpunkt ist durch eine gestrichelte Linie im Diagramm markiert. Der Boxplot zeigt jeweils den Median, das Maximum, das Minimum, das obere und untere Quartil.

Somit zeigt sich in der Analyse des Verlaufs sowohl bei den Urinmengen als auch bei den Zeiten zwischen dem Urinieren bei allen Versuchstieren kein Trend.

Eine Ausnahme bietet der 1. postoperative Tag, an dem lediglich an den Schweinen der letzten Operationsgruppe der Inkontinenztest durchgeführt wurde. Hierbei wurde ein geringerer Messzeitraum von ca. 3 Stunden gewählt, um den postoperativen Stress für die Versuchstiere so gering wie möglich zu halten.

Dieser Messtag ist im Diagramm 3-19 abgebildet. Hierbei zeigte sich insbesondere bei Schwein 3521 eine häufigere Miktion mit kleineren Urinmengen. Des Weiteren war bei allen drei Versuchstieren bei vermehrter körperlicher Belastung vor allem beim Einkoten unter Zuhilfenahme der Bauchmuskulatur der Austritt von geringen Mengen an Urin und z.T. blutig-serösem Sekret aus der Kloake sichtbar.

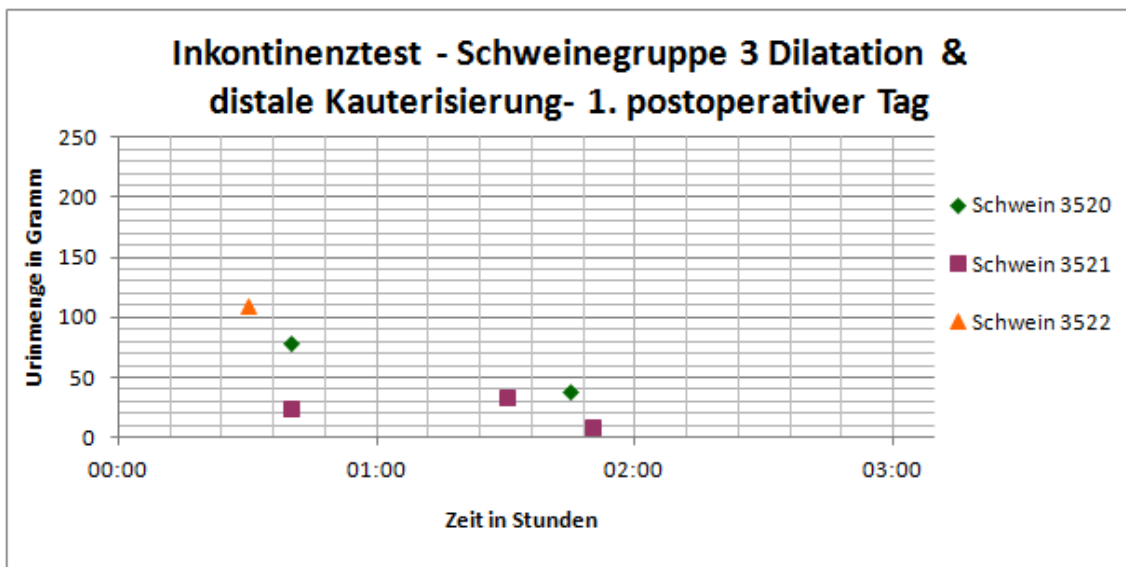


Diagramm 3-19: Inkontinenztest der Schweinegruppe 3 am 1. postoperativen Tag

Am 1. postoperativen Tag wurden bei den Tieren der Versuchsgruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung die Zeiten und Mengen der Urinabgaben gemessen. Zugeordnet wurden die Werte den entsprechenden Tieren mit den Nummern 3520, 3521 und 3522. Der kürzere Messzeitraum im Gegensatz zu den anderen Versuchstagen erklärt sich aus dem Bemühen, den postoperativen Stress für die Tiere möglichst gering zu halten.

Im Vergleich zu den weiteren Versuchstagen ist im Diagramm 3-20 zu ersehen, dass die Messung am 1. postoperativen Messtag bei den Tieren der letzten Versuchsgruppe einen Trend andeutete, jedoch war dieser an den weiteren postoperativen Messtagen bereits nicht mehr nachweisbar.

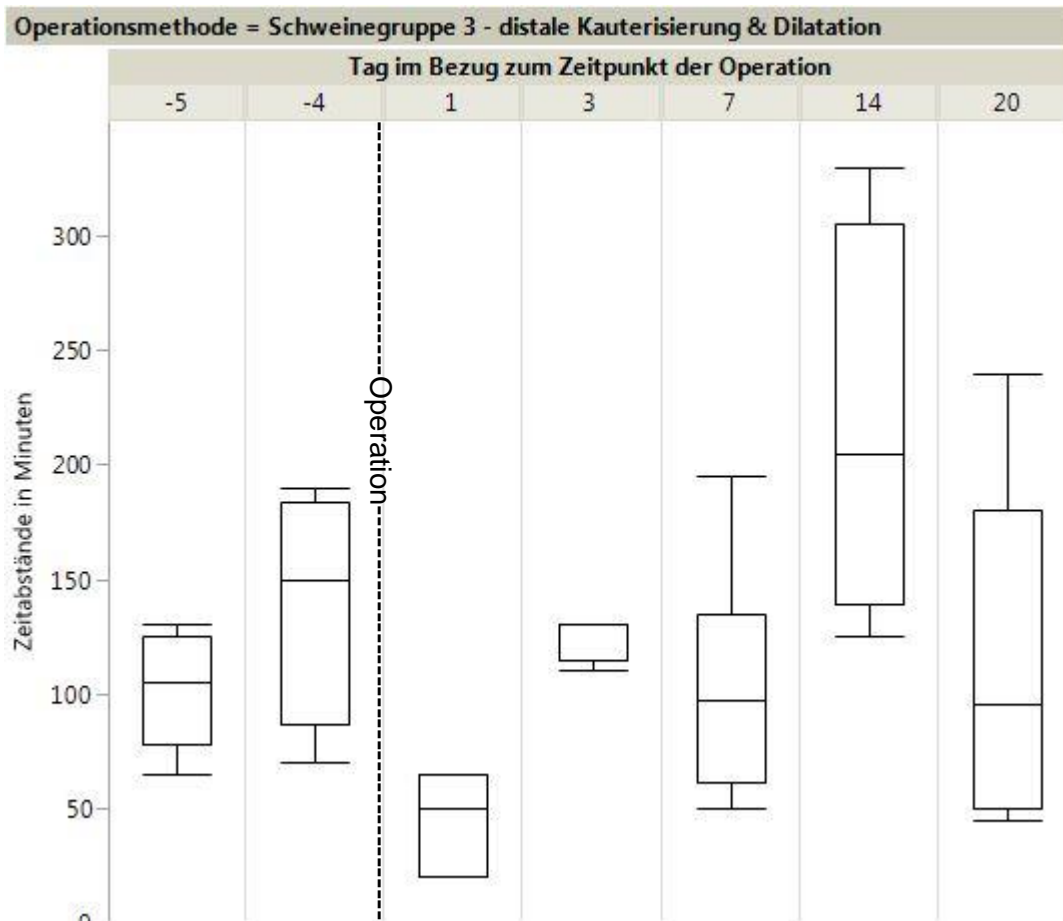


Diagramm 3-20: Zeiten zwischen den Urinabgaben bei der Schweinegruppe 3 inklusive des 1. postoperativen Tages

Hier wurden bei den Tieren der Versuchsgruppe 3 die Zeitabstände zwischen den einzelnen Urinabgaben gemessen. Die einzelnen Boxplots zeigen jeweils den Median, das Maximum, das Minimum, das obere und untere Quartil. Der Operationszeitpunkt ist mittels gestrichelter Linie markiert. Am 1. postoperativen Tag zeigten sich deutlich niedrigere Werte, die zunächst einen Trend nach der Operation andeuteten. Jedoch waren die Werte an den folgenden postoperativen Messtagen nicht diesem Trend entsprechend.

3.3 Harnröhrendruck

3.3.1 Profilometrie

Bei den Versuchstieren war am Tag der Operation unmittelbar vor und nach dem Eingriff eine Messung des Harnröhrendruckprofils durchgeführt worden. Diese Messung wurde am 21. postoperativen Tag wiederholt.

Im Diagramm 3-21 bis Diagramm 3-29 sind die Harnröhrendruckprofile nach den einzelnen Versuchstieren geordnet. Anhand der verschiedenfarbigen graphischen Darstellungen lassen sich die einzelnen Profilometrien den Messzeitpunkten zuordnen. Hierbei wird deutlich, dass bei allen Versuchstieren in den postoperativen Messungen direkt im Anschluss an den jeweiligen Eingriff die Druckwerte gesunken sind. Somit ist ein sofortiger postoperativer Effekt nachgewiesen worden.

Jedoch zeigt sich bei den Tieren der Versuchsgruppe 1, die mit Dilatation behandelt wurden und den Tieren der Schweinegruppe 2, die eine proximale Kauterisierung erhielten, eine Regeneration der Druckverhältnisse. So waren die Druckkurven am 21. postoperativen Tag nicht nur deutlich höher als bei der postoperativen Messung an Tag 0 sondern auch als die präoperativen Druckprofile (s. Diagramm 3-21 bis Diagramm 3-26).

Des Weiteren zeigte sich bei einigen Tieren eine Verschiebung des Druckplateaus nach distal, so bei Nummer 3526 (s. Diagramm 3-21), 3529 (s. Diagramm 3-22) und 3530 (s. Diagramm 3-23) aus der Versuchstiergruppe 1 und aus der Gruppe 2 bei Schwein 3525 (s. Diagramm 3-26).

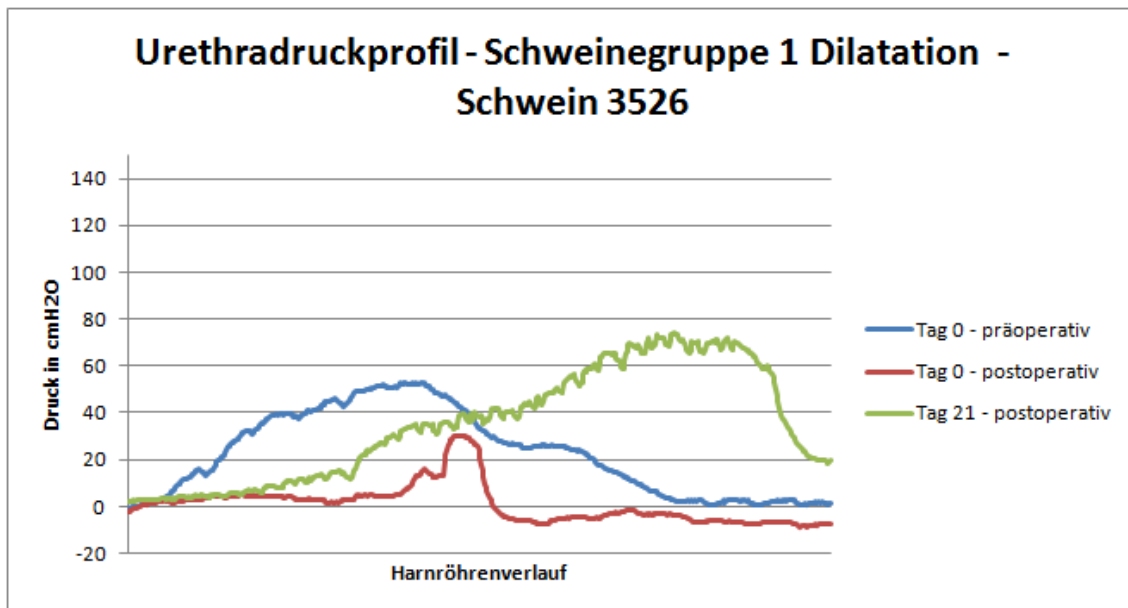


Diagramm 3-21: Urethradruckprofil von Schwein 3526 der Schweinegruppe 1

Am Tag der Operation prä- und postoperativ sowie am 21. postoperativen Tag wurde der Verlauf des Drucks in cmH₂O innerhalb der Harnröhre gemessen. Diese Messungen wurden farblich für den jeweiligen Messungszeitpunkt bei dem Versuchstier mit der Nummer 3526 aus der Schweinegruppe 1 Dilatation in das Diagramm eingetragen.

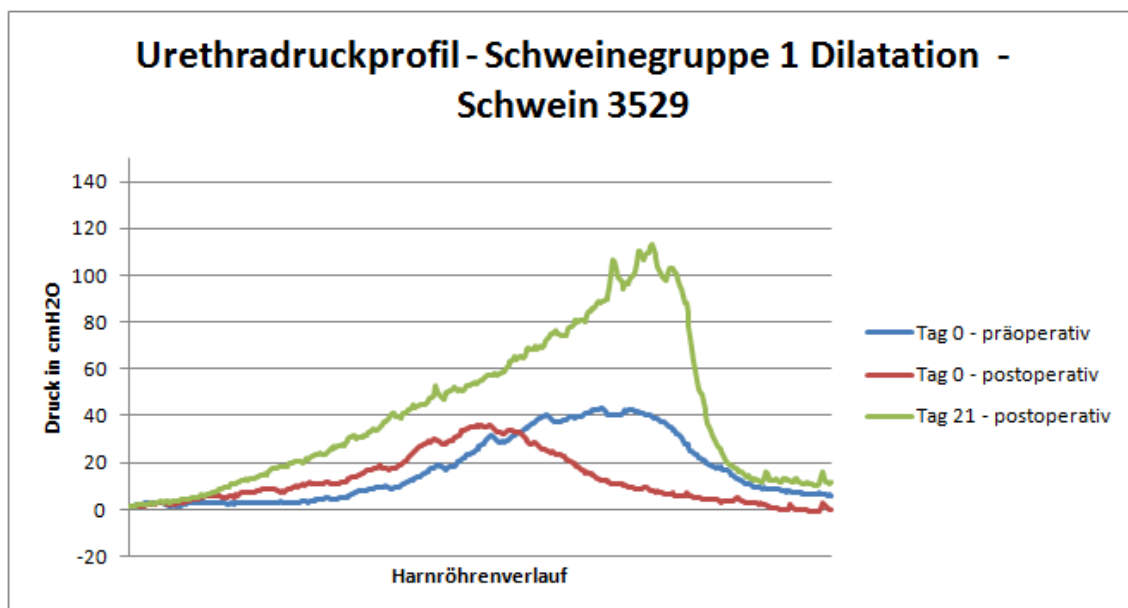


Diagramm 3-22: Urethradruckprofil von Schwein 3529 der Schweinegruppe 1

Bei dem Tier mit der Nummer 3529 aus der Schweinegruppe 1 Dilatation erfolgte an den bekannten Mess-
tagen die Messung des Drucks in der Harnröhre. Durch die farbige Unterscheidung lassen sich die Werte
der präoperativen Messung sowie den postoperativen Messungen am Tag 0 und Tag 21 zuordnen.

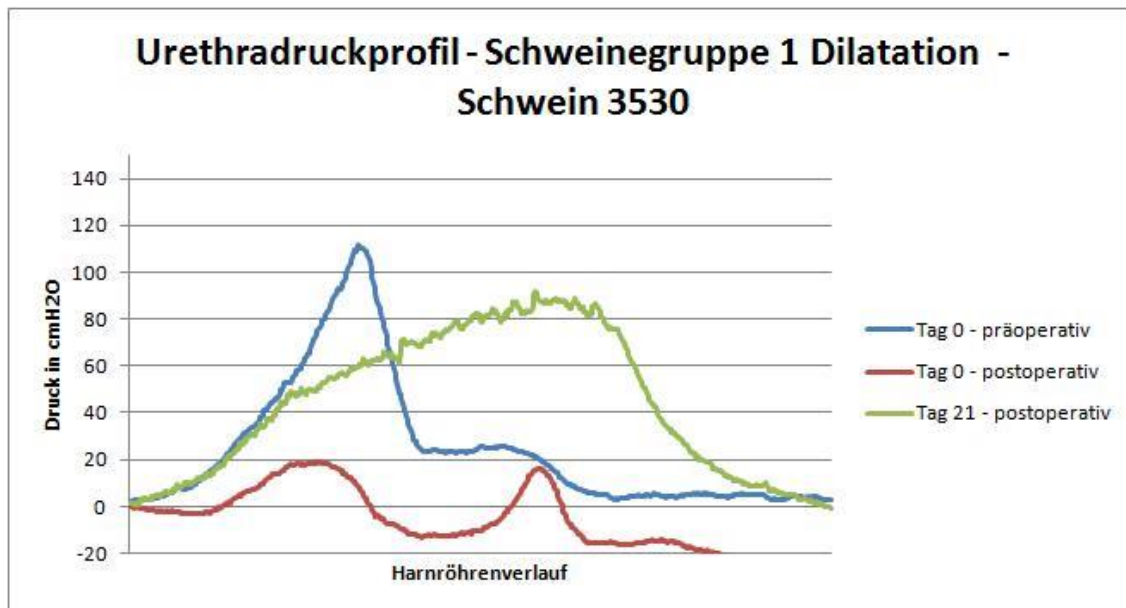


Diagramm 3-23: Urethradruckprofil von Schwein 3530 der Schweinegruppe 1

Die Messung des Harnröhrendruckprofils erfolgte bei Schwein 3530 aus der Versuchstiergruppe 1 Dilatation ebenfalls am Tag 0 vor und nach der Operation sowie an Tag 21 nach dem Eingriff.

Eine weitere Auffälligkeit ist bei den Tieren der Schweinegruppe 2, die mit proximaler Kauterisierung behandelt wurden, die Veränderung des Druckprofils im Bereich des Maximaldrucks. Sie ist nicht wie bei den anderen Tieren oder in den präoperativen Messung eingipflig oder plateauartig sondern zeigt sich mehrgipflig mit deutlichen Messtälern bei den Tieren 3523 (s. Diagramm 3-24), 3524 (s. Diagramm 3-25) und 3525 (s. Diagramm 3-26).

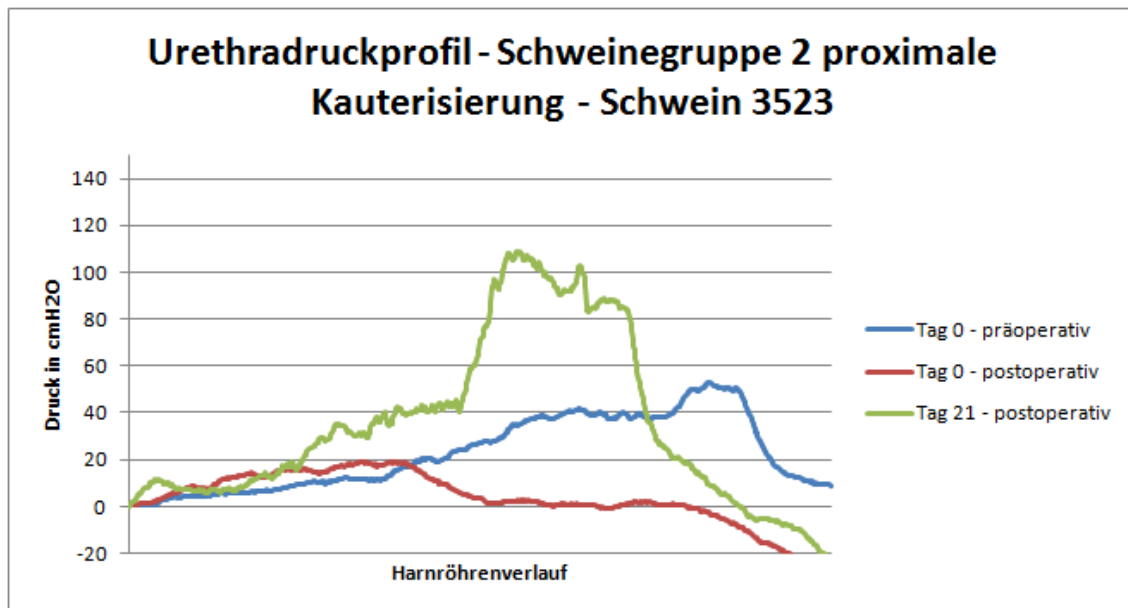


Diagramm 3-24: Urethradruckprofil von Schwein 3523 der Schweinegruppe 2

Bei Schwein 3523 aus der Versuchsgruppe 2 proximale Kauterisierung wurden die Messungen des Urethradruckprofils am Tag 0 vor und nach der Operation sowie am 21. postoperativen Tag durchgeführt.

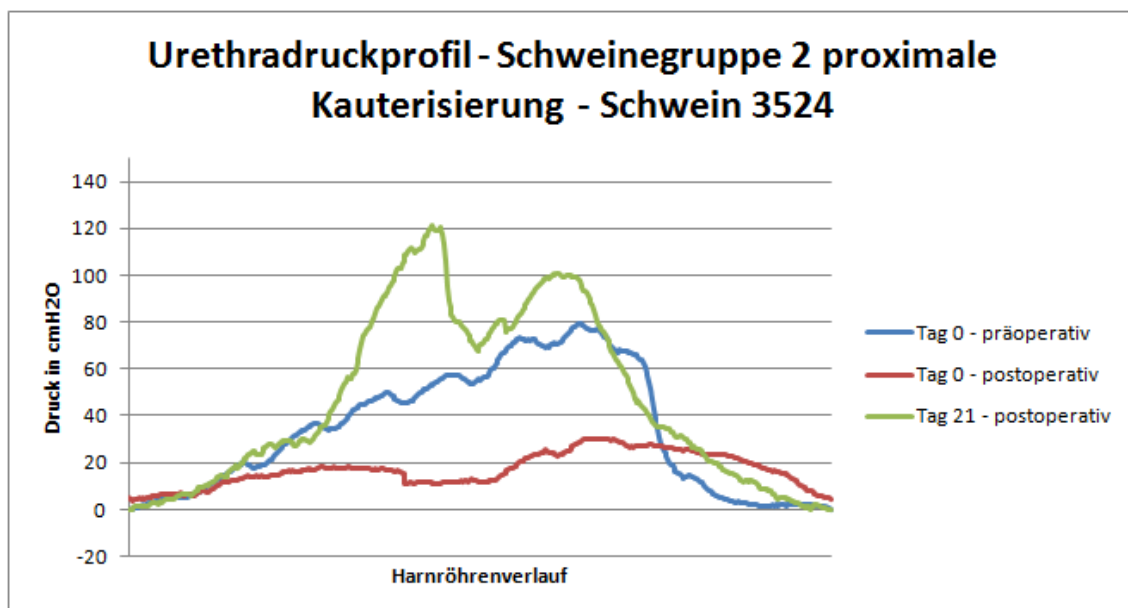


Diagramm 3-25: Urethradruckprofil von Schwein 3524 der Schweinegruppe 2

Die Messung des Drucks in cmH₂O innerhalb des Harnröhrenverlaufs erfolgte bei Schwein 3524 der Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung an den bereits bekannten Messtagen. Aufgrund der farbigen Unterscheidung lassen sich die Profilometrien zuordnen.

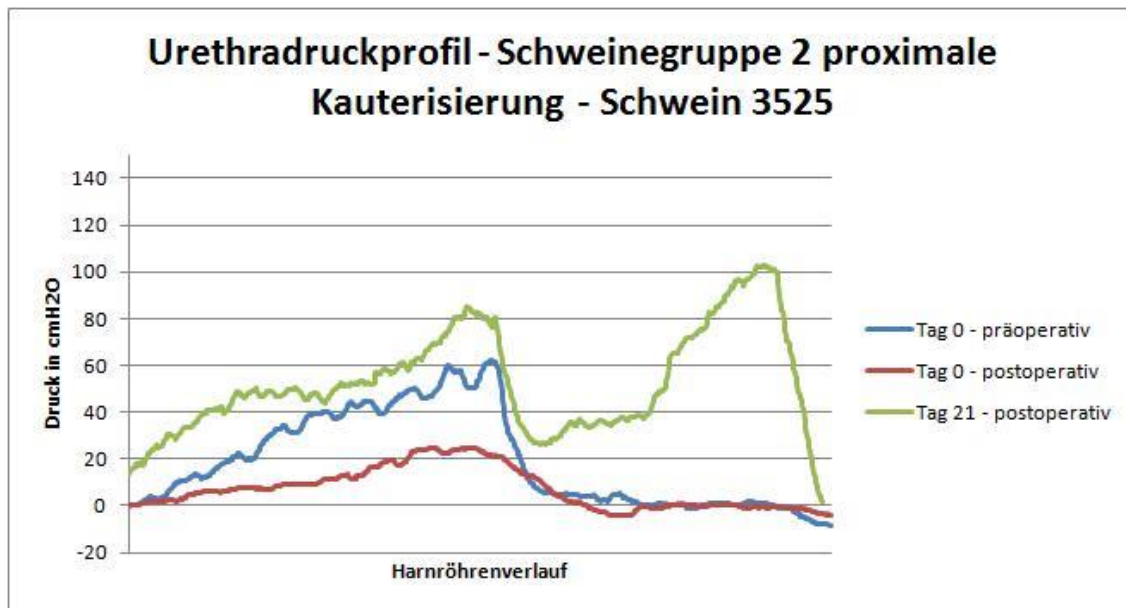


Diagramm 3-26: Urethradruckprofil von Schwein 3525 der Schweinegruppe 2

Bei dem Versuchstier mit der Nummer 3525 aus der Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung wurde der Verlauf des Drucks innerhalb der Harnröhre am Tag des Eingriffs prä- sowie postoperativ und am 21. postoperativen Tag gemessen.

Bei den Tieren der 3. Versuchsgruppe, die mittels Dilatation und distaler Kauterisierung behandelt wurden, zeigen sich die Druckkurven direkt nach dem Eingriff ebenfalls niedriger, ähnlich zu den Profilometrien der Tiere der Versuchsgruppe 1 und 2. Auch bei den Tieren der 3. Schweinegruppe regenerieren sich die Druckverläufe, jedoch bleibt die Messung am 21. postoperativen Tag bei allen drei Tieren deutlich unter dem Druckniveau der präoperativen Ausgangsmessung (s. Diagramm 3-27 bis Diagramm 3-29).

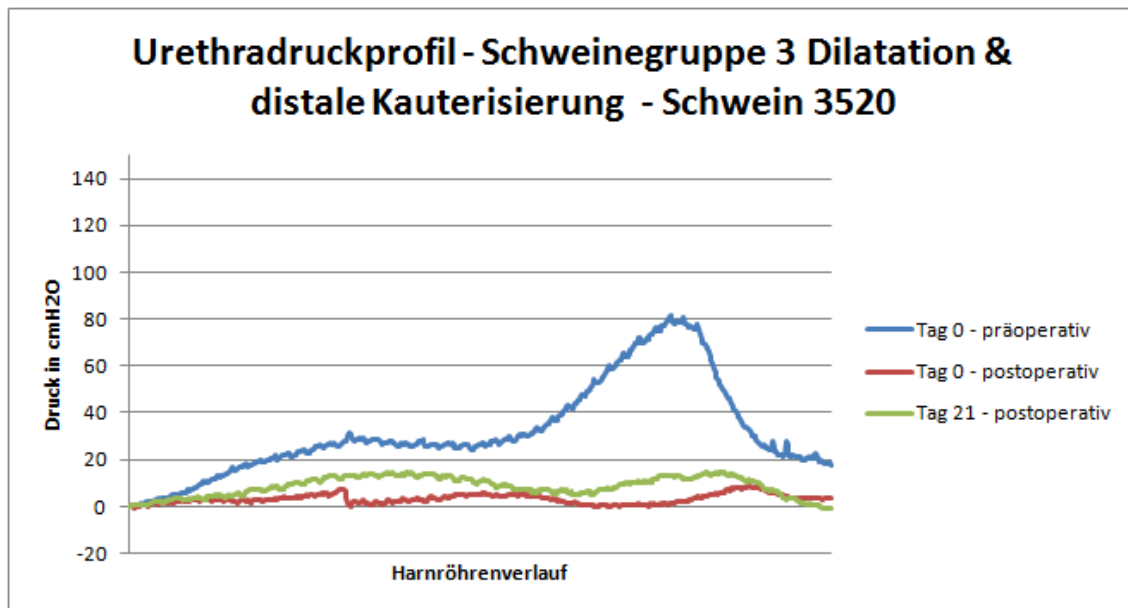


Diagramm 3-27: Urethradruckprofil von Schwein 3520 der Schweinegruppe 3

Die Messungen der Harnröhrenprofilometrien wurden bei Schwein 3520 aus der Schweinegruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung präoperativ, direkt im Anschluss an die Operation und am 21. postoperativen Tag durchgeführt.

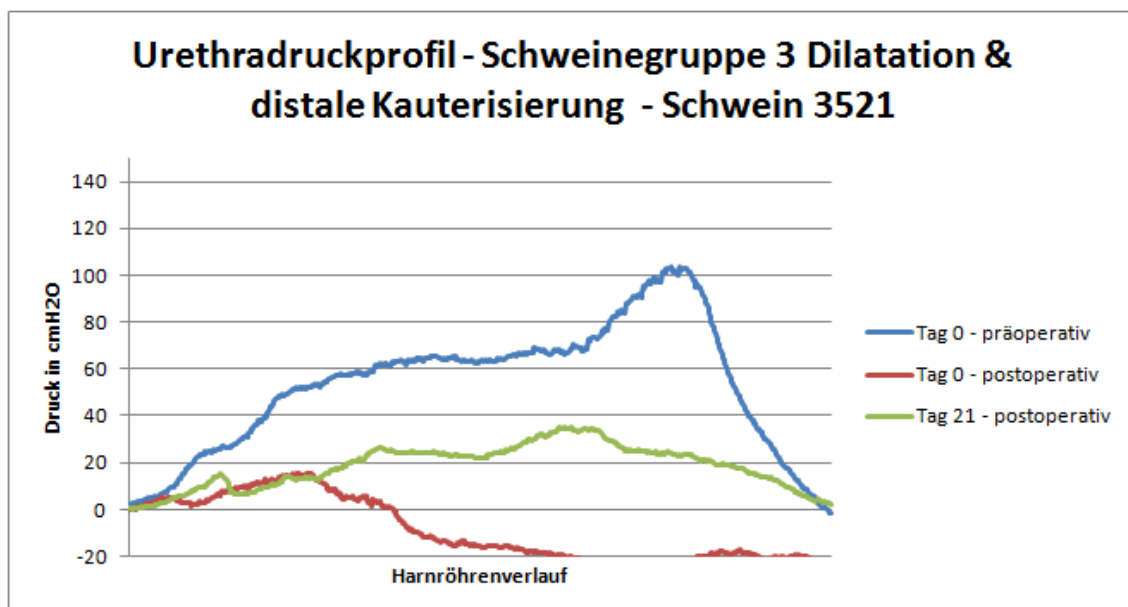


Diagramm 3-28: Urethradruckprofil von Schwein 3521 der Schweinegruppe 3

Bei dem Versuchstier 3521 der Schweinegruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung wurden die Druckverlaufprofile in der Harnröhre am Tag der Operation prä- und postoperativ sowie am 21. postoperativen Tag durchgeführt.

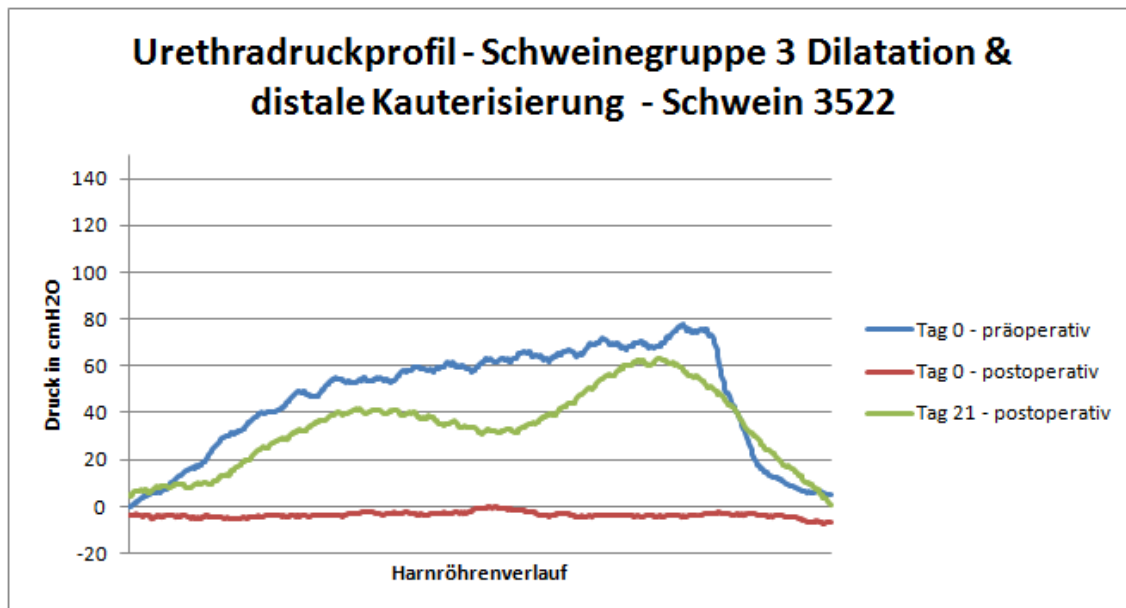


Diagramm 3-29: Urethradruckprofil von Schwein 3522 der Schweinegruppe 3

Die Messungen des Harnröhrendruckprofils wurden bei Schwein 3522 aus der Versuchsgruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung prä- und postoperativ am Tag des Eingriffs sowie am 21. postoperativen Tag durchgeführt.

3.3.2 Maximaldruckmessung

Im Zuge der Harnröhrendruckmessungen wurde bei allen Tieren ebenfalls der Maximaldruck in der Harnröhre gemessen. Die Mittelwerte für die präoperativen Messungen sind in Diagramm 3-30 zu sehen, als Vergleichswert wurde der Mittelwert aller präoperativen Maximaldrücke angegeben. Die Mittelwerte der drei Versuchsgruppen lagen sehr nah beieinander.

Im Diagramm 3-31 sind die Mittelwerte des Maximaldrucks der postoperativen Messungen direkt im Anschluss an den Eingriff eingetragen. Auch hier dient der Mittelwert aus allen präoperativen Messwerten als Referenz. Eindeutig zu sehen ist, dass der Maximaldruck bei allen drei Versuchsgruppen im Vergleich zu den präoperativen Werten deutlich abgefallen ist. Somit ist ein direkter postoperativer Effekt nachgewiesen.

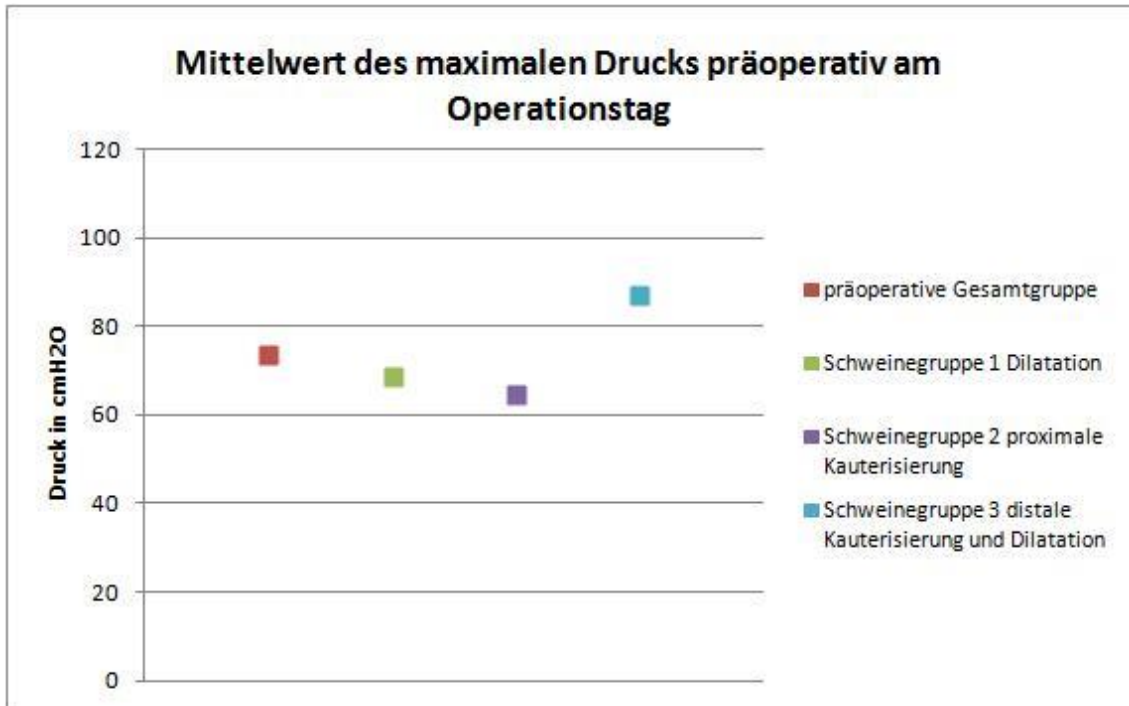


Diagramm 3-30: Mittelwert des maximalen Drucks präoperativ am Operationstag

Bei den Tieren der drei Versuchsgruppen wurden die maximalen Druckwerte in der Harnröhre vor der Operation gemessen. Aus diesen Drücken wurden die Mittelwerte für die jeweiligen Gruppen und für die Gesamtheit aller Versuchstiere gebildet.

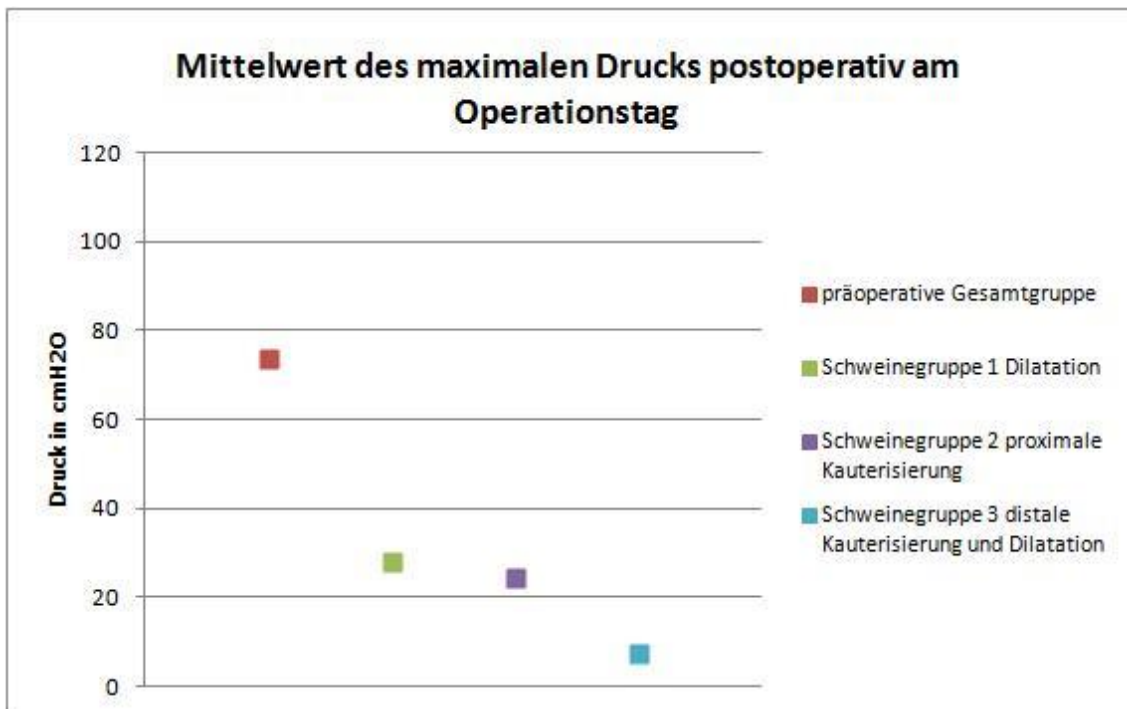


Diagramm 3-31: Mittelwert des maximalen Drucks postoperativ am Operationstag

Die Mittelwerte der Druckmaxima in der Harnröhre wurden für die jeweiligen Tiergruppen direkt im Anschluss an die Operation gemessen und farbig sortiert in die Graphik eingetragen. Als Vergleichswert dient der Mittelwert des maximalen Drucks bei den präoperativen Messungen aller Tiere.

Am 21. postoperativen Tag wurde der Maximaldruck in der Harnröhre erneut gemessen. Wie in Diagramm 3-32 zu sehen, stiegen die Werte der Versuchsgruppe 1 Dilatation und der Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung deutlich über den Wert sowohl der postoperativen als auch der präoperativen Messungen am Operationstag.

Lediglich der Mittelwert des Maximaldrucks für die Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung und Dilatation blieb unter dem präoperativen Ausgangswert.

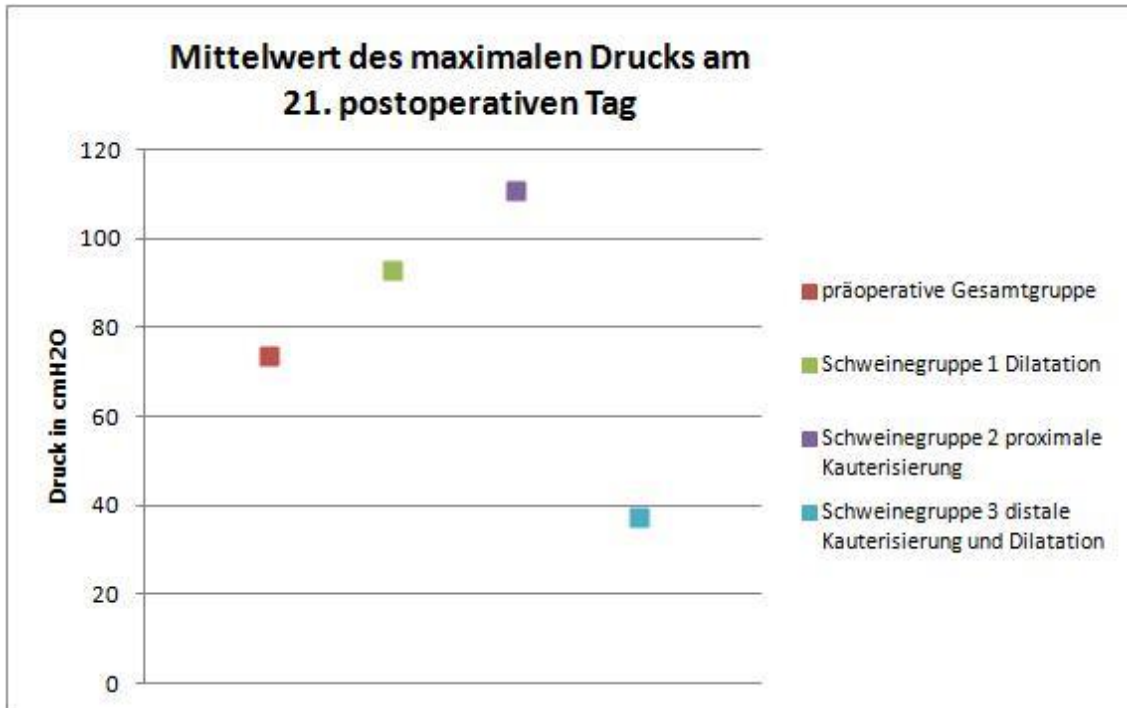


Diagramm 3-32: Mittelwert des maximalen Drucks am 21. postoperativen Tag

Bei den drei Versuchsgruppen wurden die Mittelwerte des Maximaldrucks am 21. Tag nach der Operation gemessen ebenso wie der Mittelwert aus allen Maximaldruckwerten der präoperativen Messungen.

Um eine Aussage über die Signifikanz dieser Ergebnisse zu erhalten, wurde eine einfaktorische Varianzanalyse zum Vergleich der Mittelwerte mit dem Tukey-Kramer-Test durchgeführt (s. Diagramm 3-33 und Tabelle 3-1). Hierbei wurden die Differenzen aus dem Maximaldruck am 21. postoperativen Tag und dem Maximaldruck der präoperativen Ausgangsmessung für jedes Tier gebildet und diese dann den jeweiligen Versuchsgruppen zugeordnet (s. Diagramm 3-33).

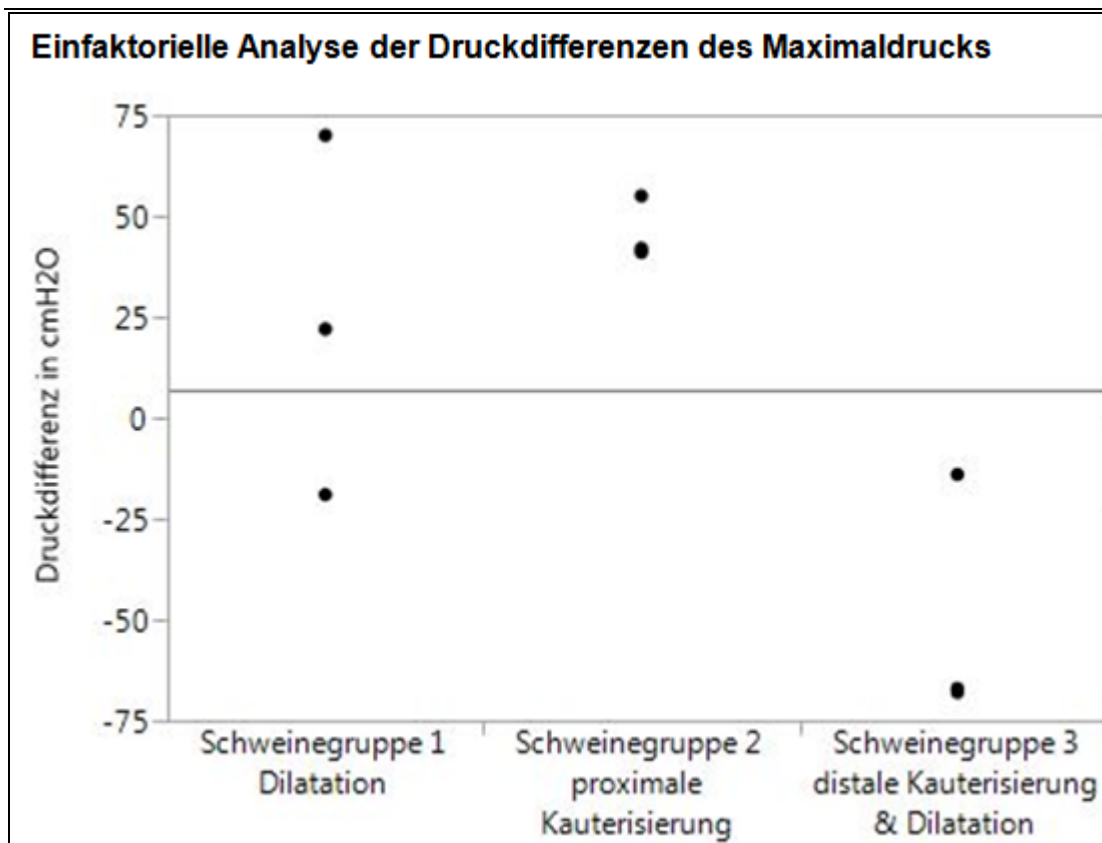


Diagramm 3-33: Einfaktorielle Analyse der Druckdifferenzen des Maximaldrucks

Die Differenzen des Maximaldrucks zwischen dem 21. postoperativen Tag und der präoperativen Messung wurden nach den einzelnen Versuchsgruppen getrennt eingetragen. Teilweise überlagern sich die Punkte aufgrund der eng beieinanderliegenden Werte.

Wie in Tabelle 3-1 zu erkennen, besteht zwischen der Versuchsgruppe 2 proximale Kauterisierung und der Versuchsgruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,0234. Zwischen der Versuchsgruppe 1 Dilatation und der Schweinegruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung besteht lediglich ein Trend, da der p-Wert mit 0,0642 die Signifikanzgrenze von $<0,05$ überschritten hat. Jedoch ergibt sich die fehlende Signifikanz aus dem geringeren Maximaldruck am 21. postoperativen Tag gegenüber der präoperativen Messung bei Schwein 3530 aus der Versuchsgruppe 1 Dilatation. Wie in Diagramm 3-23 ersichtlich, betrifft dies nur den Peak des Maximaldrucks, wohingegen die „Area under the Curve“ und somit der Gesamtdruck in der Harnröhre am 21. postoperativen Tag den Gesamtdruck der präoperativen Messung übersteigt.

Zwischen den Tieren der Versuchsgruppe 1 Dilatation und der Versuchsgruppe 2 proximale Kauterisierung besteht keinerlei signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,6945.

Vergleich der Druckdifferenzen der Maximaldruckwerte nach den Versuchsgruppen mit Signifikanz				
Versuchsgruppe	Zu vergleichende Versuchsgruppe	Differenz	Std.- Fehlerdiff.	p-Wert
Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung	Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung & Dilatation	95,66667	25,81845	0,0234*
Schweinegruppe 1 Dilatation	Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung & Dilatation	74,00000	25,81845	0,0643
Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung	Schweinegruppe 1 Dilatation	21,66667	25,81845	0,6945

Tabelle 3-1: Vergleich der Druckdifferenzen der Maximaldruckwerte mit Signifikanz

Die Varianzanalyse mittels Tukey-Kramer-Test hat die Druckdifferenzen der Maximaldruckwerte der einzelnen Versuchsgruppen miteinander verglichen. In jeder Tabellenzeile wird der Vergleich zwischen zwei Versuchsgruppen mit der Differenz, der Standardfehlerdifferenz und dem p-Wert angegeben. Ein p-Wert unter 0,05 zeigt eine eindeutige Signifikanz, ein Wert unter 0,10 einen Trend. Ein signifikanter Wert wird rot angezeigt und mit einem Stern markiert.

3.3.3 „Area under the Curve“(AUC)

Neben den Druckprofilen und den maximalen Druckwerten wurde bei den Versuchstieren an den bekannten Messtagen ebenfalls die „Area under the Curve“ und somit der in der Harnröhre herrschende Gesamtdruck gemessen.

Diagramm 3-34 zeigt die Mittelwerte der AUCs in den präoperativen Messungen sortiert nach den einzelnen Versuchsgruppen. Als Referenzwert ist der Mittelwert aus allen präoperativen AUCs eingetragen.

Bei allen Versuchsgruppen reduzierte sich der Mittelwert der AUC im Anschluss an die Operation deutlich (s. Diagramm 3-35).

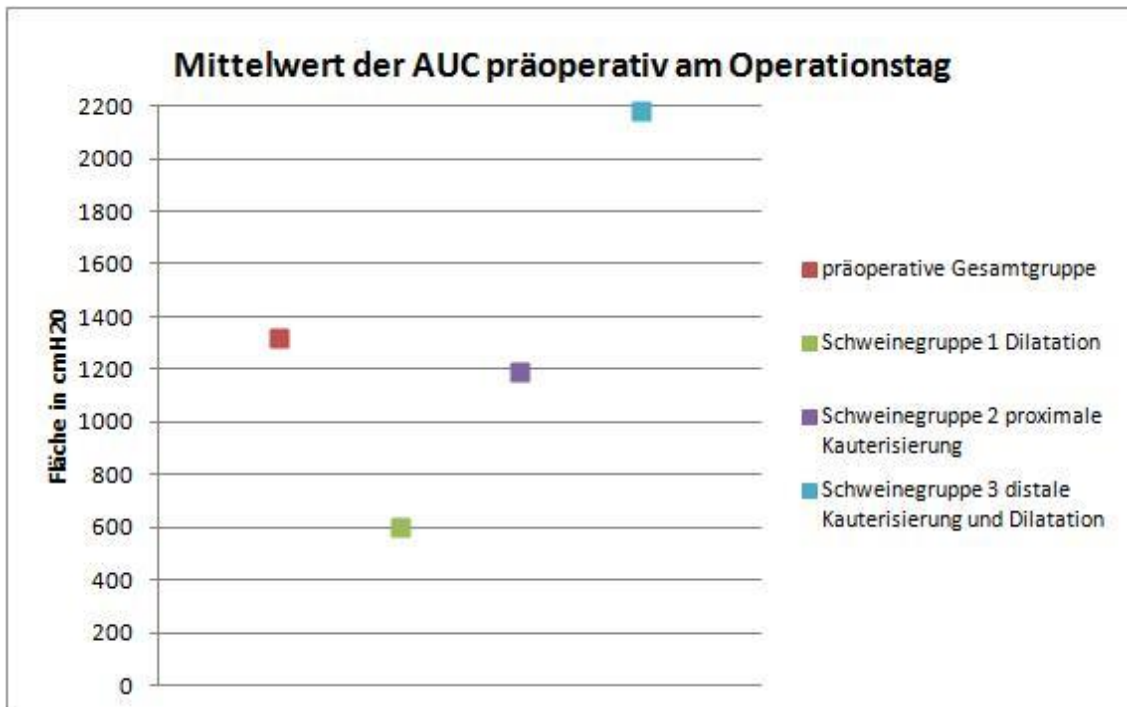


Diagramm 3-34: Mittelwert der AUC präoperativ am Operationstag

Bei den Tieren der drei Versuchsgruppen wurden die AUCs der Harnröhrendruckprofile vor der Operation gemessen. Aus den Messungen wurden die Mittelwerte für die jeweiligen Gruppen und für die Gesamtheit der Versuchstiere gebildet.

Bei der Messung am 21. postoperativen Tag lagen die Mittelwerte der AUCs der Schweinegruppe 1 Dilatation und der Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung deutlich über dem ersten postoperativen und dem präoperativen Wert. Der Mittelwert der Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung und Dilatation erhöhte sich im Gegensatz zur postoperativen Messung am Operationstag, blieb jedoch deutlich unter dem präoperativen Ausgangswert zurück (s. Diagramm 3-36).

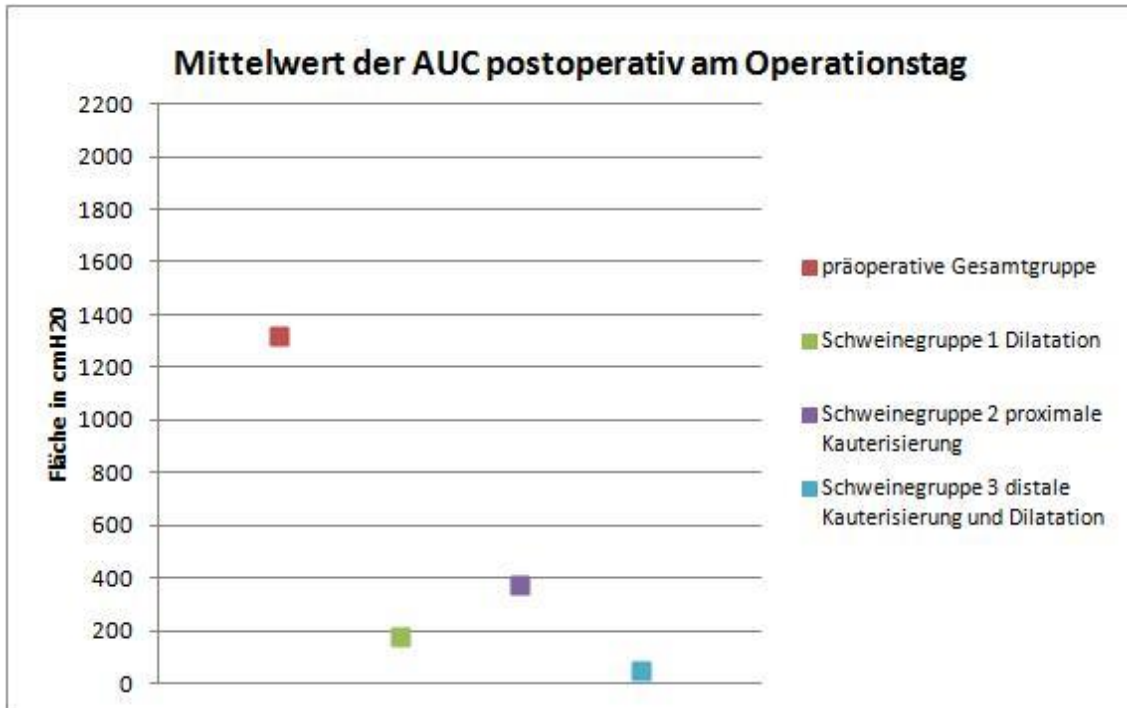


Diagramm 3-35: Mittelwert der AUC postoperativ am Operationstag

Die Mittelwerte der AUC der Harnröhrendruckprofile wurden für die jeweiligen Tiergruppen direkt im Anschluss an die Operation gemessen und farbig sortiert in die Graphik eingetragen. Als Vergleichswert dient der Mittelwert der AUC bei den präoperativen Messungen aller Tiere.

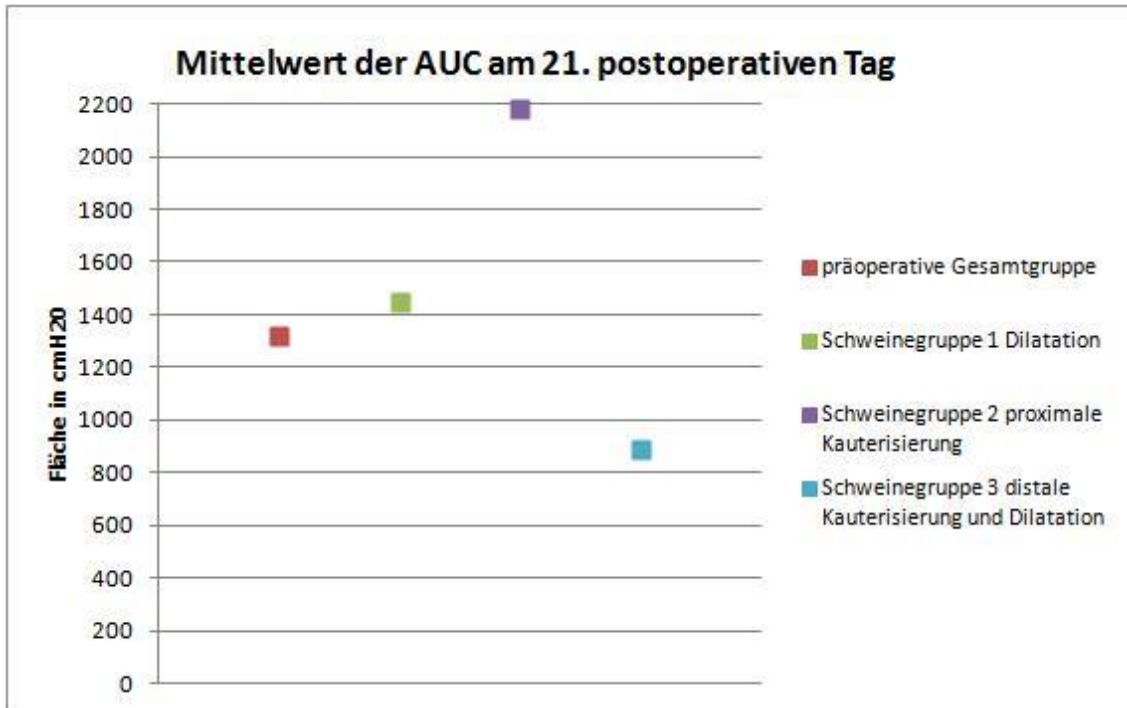


Diagramm 3-36: Mittelwert der AUC am 21. postoperativen Tag

Bei den drei Versuchsgruppen wurden die Mittelwerte der AUC der Urethraprofilometrien am 21. Tag nach der Operation ebenso wie der Mittelwert aus allen AUCs der präoperativen Messungen gebildet.

Um die Signifikanz dieser Werte zu überprüfen wurde eine einfaktorielle Analyse der Differenzen der AUCs zwischen dem 21. postoperativen Tag und der präoperativen Ausgangsmessung durchgeführt. In Diagramm 3-37 wurden die Differenzen der einzelnen Versuchstiere den jeweiligen Operationsgruppen zugeordnet.

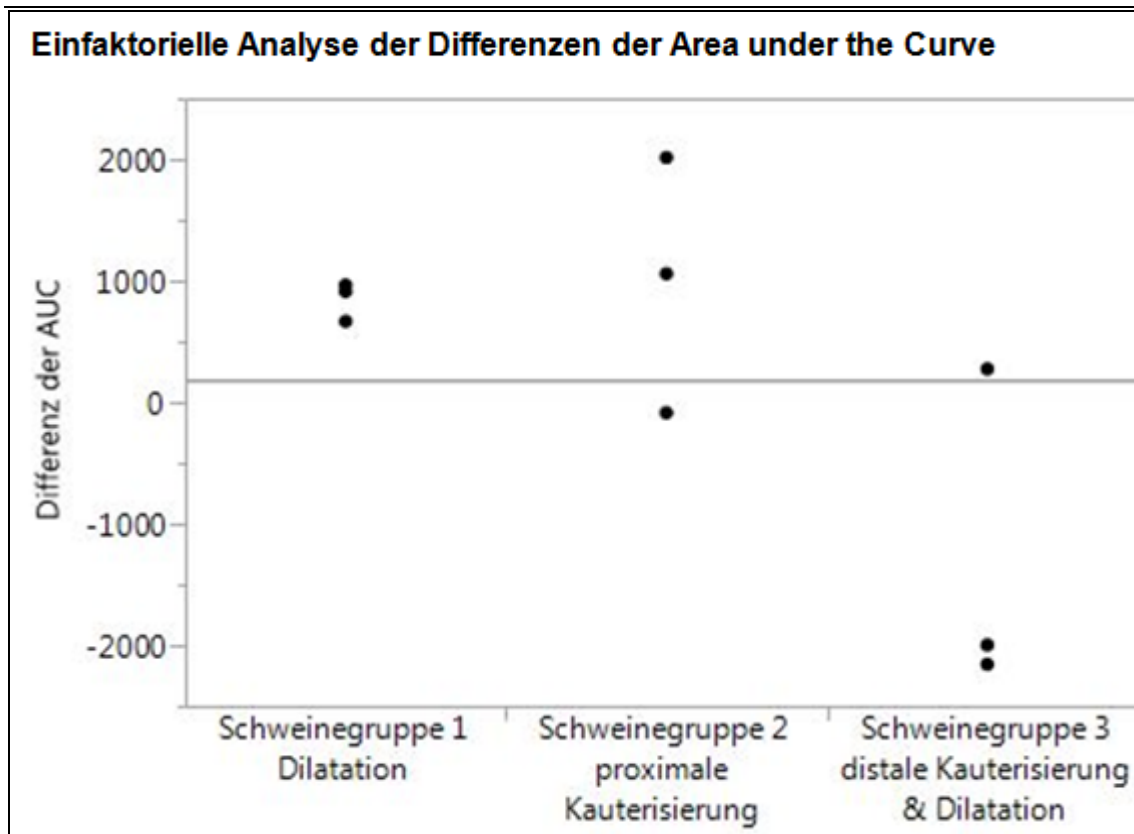


Diagramm 3-37: Einfaktorielle Analyse der Differenzen der AUC

Die Differenzen der AUCs der Harnröhrendruckprofile zwischen dem 21. postoperativen Tag und der präoperativen Messung wurden nach den einzelnen Versuchsgruppen getrennt eingetragen.

In Tabelle 3-2 zeigt sich der Vergleich der einzelnen Versuchsgruppen mittels des Tukey-Kramer-Tests. Hierbei wurden die Differenzen der AUCs zwischen jeweils zwei Versuchsgruppen pro Tabellenzeile verglichen.

Keine der drei Gruppen zeigt einen p-Wert $< 0,05$ und somit keine eindeutige Signifikanz. Jedoch ist zwischen der Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung und Dilatation und den beiden anderen Versuchsgruppen ein Trend zum Unterschied zu erkennen.

Zwischen der Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung und der Versuchsgruppe 1 Dilatation gibt es mit einem p-Wert von 0,9820 keinen signifikanten Unterschied.

Vergleich der Differenzen der AUCs nach den Versuchsgruppen mit Signifikanz				
Versuchsgruppe	Zu vergleichende Versuchsgruppe	Differenz	Std.- Fehlerdiff.	p-Wert
Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung	Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung & Dilatation	2288,667	813,7134	0,0687
Schweinegruppe 1 Dilatation	Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung & Dilatation	2140,667	813,7134	0,0864
Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung	Schweinegruppe 1 Dilatation	148,000	813,7134	0,9820

Tabelle 3-2: Vergleich der Differenzen der AUCs mit Signifikanz

Die Varianzanalyse mittels Tukey-Kramer-Test hat die Differenzen der AUCs des Harnröhrendrucks der einzelnen Versuchsgruppen miteinander verglichen. In jeder Tabellenzeile wird der Vergleich zwischen zwei Versuchsgruppen mit der Differenz, der Standardfehlerdifferenz und dem p-Wert angegeben. Ein p-Wert unter 0,05 zeigt eine eindeutige Signifikanz, ein Wert unter 0,10 einen Trend.

3.4 Histologie

Für die feingewebliche Untersuchung wurde allen Versuchstieren sowie einem Kontrolltier mit ähnlichen körperlichen Merkmalen (Größe, Gewicht, Alter) im Anschluss an die Sakrifizierung die Harnblase mit Harnröhre entnommen.

Zur weiteren Verarbeitung wurde die Harnröhre in einzelne Abschnitte zerteilt. Hierbei wurde der Abschnitt, der sich der Harnblase unmittelbar anschloss, mit H1 bezeichnet und jedes weitere Teilstück durchnummeriert.

Die Schnittpräparate wurden mittels der AZAN-Technik gefärbt, um die Muskulatur möglichst genau vom Bindegewebe unterscheiden zu können. Hierbei färbt sich das Bindegewebe blau, wohingegen sich Muskulatur und die zentral gelegene Schleimhaut (Zellkerne und Zytoplasma) rot färben.

Um die jeweiligen histologischen Abbilder bestmöglich zu vergleichen, wurde für jede Versuchsgruppe ein Tier ausgewählt, dessen Histologie möglichst repräsentativ ist. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Schnittbilder die Be-

sonderheiten aufweisen, die für die jeweilige Versuchstiergruppe spezifisch sind. Für dieses repräsentative Versuchstier ebenso wie für das Kontrolltier, wurden für jeden Harnröhrenabschnitt jeweils ein Querschnitt und ein ebenfalls besonders aussagekräftiger Ausschnitt daraus gewählt, um eine kontinuierliche histologische Abbildung zu erstellen.

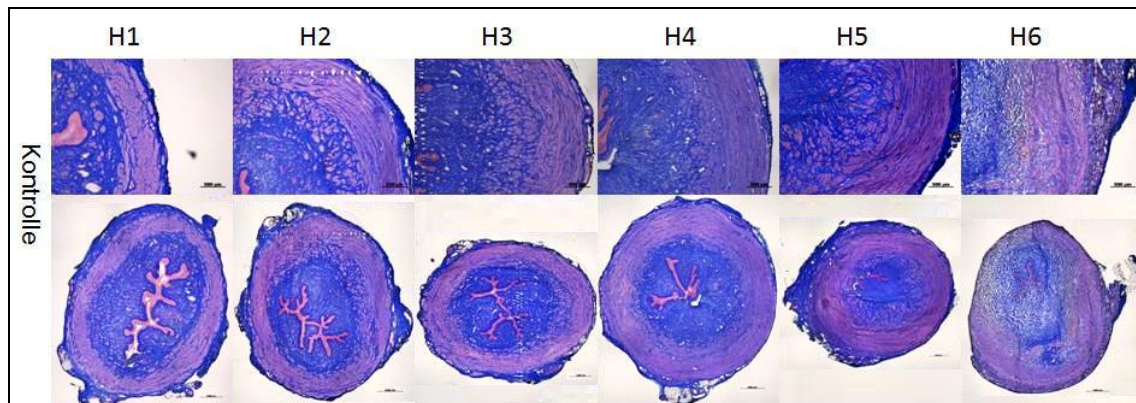


Bild 3-1: Histologie des Kontrolltiers

Die histologischen Schnittpräparate des Kontrolltiers wurden hier in einer kontinuierlichen Reihenfolge abgebildet. Die obere Reihe zeigt einen Ausschnitt aus dem Querschnitt der unteren Reihe. Die Maßstabsbalken in den Ausschnitten zeigen 500 μm und in den Querschnitten 1000 μm . Die Bezeichnung H1 steht für den Harnröhrenabschnitt der sich an den Harnblasenhals anschloss, wohingegen H6 den Abschnitt bezeichnet, der am distalen Ende der Harnröhre gelegen war.

Bild 3-1 zeigt die Histologie des Kontrolltiers. Im Abschnitt H1 zeigt sich ein kompakter Muskelschlauch ohne besonders aufgelockerte Bereiche. In H2 und H3 ist die Muskulatur bereits dicker und kompakter, des Weiteren breitet sie sich mehr ins subkutane Bindegewebe aus als in H1. Dies nimmt in den Abschnitten H4 und H5 kontinuierlich zu bis in Abschnitt H6 nur noch sehr wenig Bindegewebe und überwiegend Muskulatur zu erkennen ist.

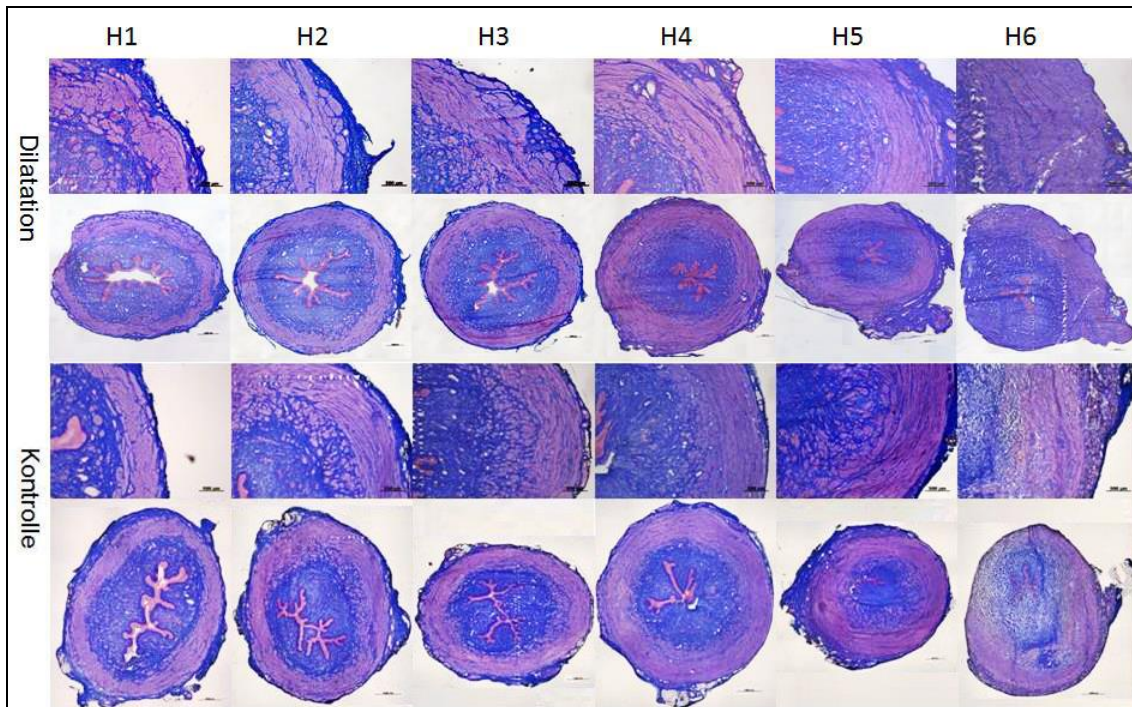


Bild 3-2: Histologischer Vergleich zwischen Dilatation und Kontrolle

Die histologischen Schnittpräparate des Kontrolltiers und von Schwein 3530 als repräsentativem Tier der Versuchsgruppe 1 Dilatation werden in dieser Abbildung zum Vergleich gegenübergestellt. Die jeweils obere Reihe ist ein Ausschnitt aus dem jeweils darunterliegenden Querschnitt. Die Maßstabsbalken in den Querschnitten zeigen $1000\mu\text{m}$ und in den Ausschnitten $500\mu\text{m}$. Die Bezeichnung H1 bis H6 geht auf die Nummerierung der Harnröhrenabschnitte zurück, wobei H1 den proximalsten Abschnitt und H6 den distalsten Abschnitt bezeichnet.

In Bild 3-2 sind die Histologien von Schwein 3530 als repräsentativem Tier der Versuchsgruppe 1 Dilatation und des Kontrollschweins abgebildet.

Wie bei dem Kontrollschwein zeigt sich bei dem Versuchstier eine Zunahme der Muskeldicke und der Ausbreitung der Muskulatur ins Bindegewebe im Verlauf der Harnröhre. Auffällig ist jedoch, dass die Muskulatur im Abschnitt H1 nicht völlig kompakt sondern mit mehr Bindegewebe durchzogen ist als bei dem urologisch unbehandelten Kontrolltier. Dies deutet auf die Behandlung durch Dilatation hin, bei der der Muskel überdehnt wurde. Des Weiteren ist im Abschnitt H4 und teilweise H5 eine deutlich dünnere Stelle im Muskelschlauch zu sehen.

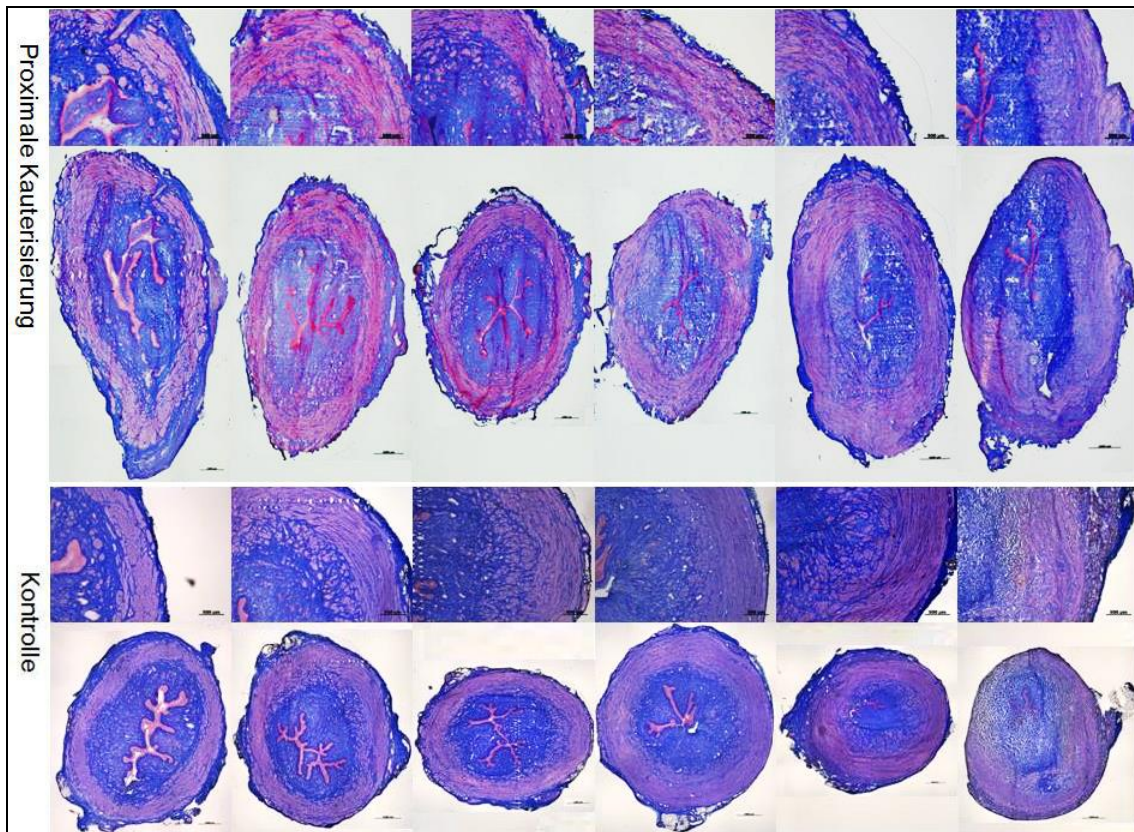


Bild 3-3: Histologischer Vergleich zwischen proximaler Kauterisierung und Kontrolle

Für die Harnröhrenabschnitte H1 bis H6 wurden vom Kontrolltier und von Schwein 3524 der Versuchsgruppe proximale Kauterisierung jeweils ein Gesamtquerschnitt und von diesem ein Ausschnitt zur vergleichenden Darstellung der Histologien verwendet. In den Ausschnitten zeigen die Maßstabsbalken jeweils 500 µm und in den Querschnitten 1000 µm.

Der histologische Vergleich zwischen Tier 3524 aus der Versuchsgruppe 2 proximale Kauterisierung und dem Kontrolltier zeigt sich in Bild 3-3. Bereits der Abschnitt H1 zeigt eine deutliche Auffälligkeit in seiner muskulären Struktur. Im sonst sehr parallel angeordneten Muskelschlauch befindet sich eine Einkerbung, an der sich die Ausrichtung der Muskelfasern ändert. Möglicherweise ist dies die sichtbare Korrelation der proximalen Elektrokauterisierung. In den Abschnitten H2 und H3 von Schwein 3524 zeigt sich das Muskelgewebe weniger kompakt als im Kontrolltier. Jedoch nimmt auch hier im Verlauf der Harnröhre die Muskeldicke zu.

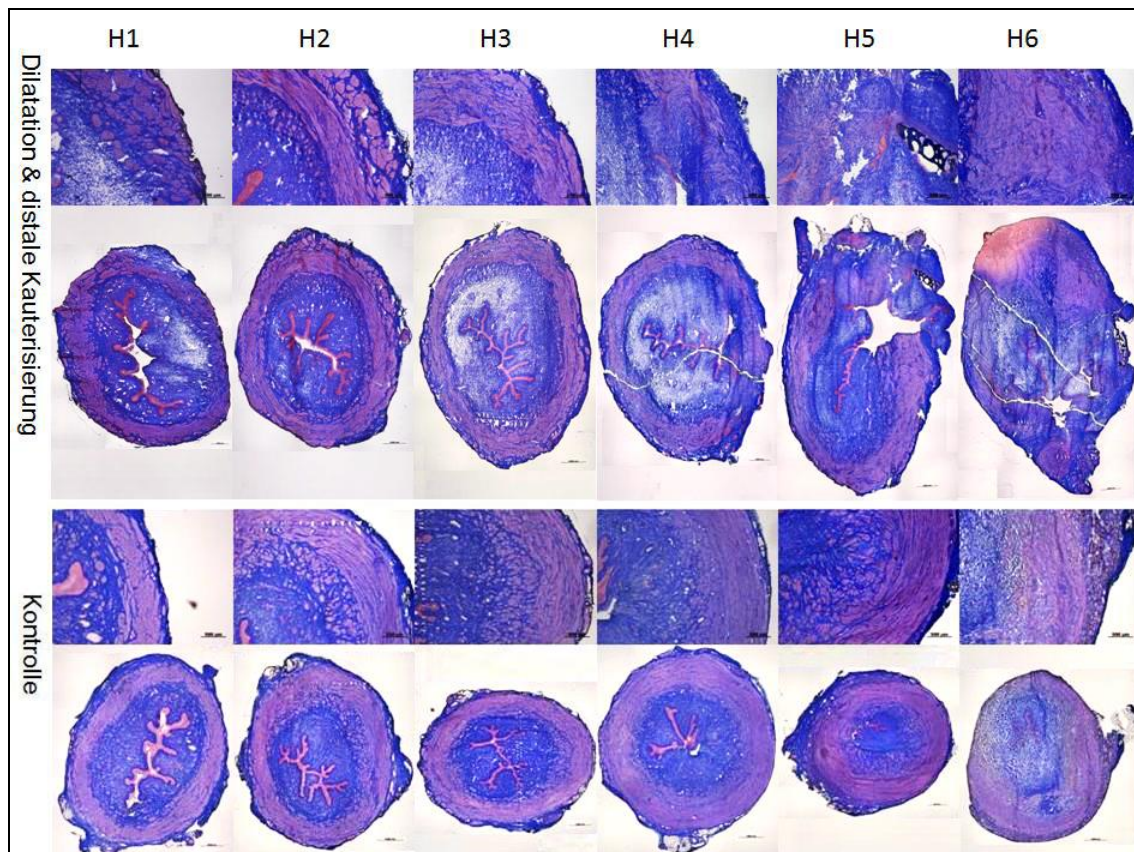


Bild 3-4: Histologischer Vergleich zwischen Dilatation & distaler Kauterisierung und Kontrolle

Von Schwein 3521 der Versuchsgruppe 3 distale Kauterisierung und Dilatation und von dem Kontrolltier wurden histologische Querschnittsbilder und aus diesen Ausschnitte unter dem Mikroskop aufgenommen. Die Maßstabsbalken in den Ausschnitten zeigen jeweils $500\mu\text{m}$ und in den Querschnitten $1000\mu\text{m}$. Die Nummerierung der Abschnitte beginnt mit H1 als dem Harnröhrenabschnitt, der sich direkt an die Harnblase anschloss und endet mit H6, welcher am distalsten von der Blase gelegen ist.

In Bild 3-4 ist der histologische Vergleich zwischen dem Schwein 3521 aus der Versuchsgruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung und dem urologisch unbehandelten Kontrolltier zu sehen. In den Abschnitten H1 und H2 von Schwein 3521 zeigt sich die Muskelschicht weniger kompakt als bei dem Kontrolltier. Die geringere Kompaktheit und vermehrte Durchsetzung mit Bindegewebe korreliert mit dem Effekt der Dilatation der Harnröhrenmuskulatur. In den Abschnitten H4 bis H6 von Schwein 3521 sind weitere Auffälligkeiten ersichtlich. Zum einen zeigt sich eine sehr dunkle Stelle, die durchsetzt ist von Hohlräumen. Zum anderen sind in dem Bereich um diese Stelle die Muskelfasern nicht nebeneinander angeordnet, sondern scheinen miteinander zu verschmelzen. Das deutet auf die Auswirkungen der distalen Elektro kauterisierung hin.

Insgesamt wird die Muskulatur im Verlauf der Harnröhre von H1 bis H5 im Tier der Versuchsgruppe 3 dicker und breitet sich vermehrt ins Bindegewebe aus ähnlich wie bei dem unbehandelten Kontrolltier.

3.5 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

In allen drei Versuchsgruppen konnte in Bezug auf die Mengen und die Zeitabstände zwischen den einzelnen Urinabgaben im Inkontinenztest kein eindeutiger Trend zwischen den präoperativen und postoperativen Messzeiträumen festgestellt werden. Lediglich der 1. postoperative Tag in der Schweinegruppe 3 distale Kauterisierung und Dilatation zeigte sowohl durch den augenscheinlichen unwillkürlichen Urinverlust, als auch durch die geringeren Zeitabstände zwischen den Urinabgaben einen Trend. Dieser ließ sich in den anschließenden postoperativen Versuchstagen jedoch nicht bestätigen.

Die Druckprofile aller Tiere zeigen unmittelbar im Anschluss an den jeweiligen Eingriff niedrigere Werte als präoperativ. Jedoch erholen sich die Druckkurven bei den Tieren der 1. und 2. Versuchsgruppe in der Messung am 21. postoperativen Tag und steigern sich in den Druckniveaus sogar gegenüber den präoperativen Ausgangsmessungen.

Insbesondere die Druckmessungen der Tiere der Versuchsgruppe 1 zeigen eine Verschiebung der Druckmaxima nach distal und alle Tiere der 2. Versuchsgruppe zeigen eine Veränderung des Druckverlaufs innerhalb der Maximaldruckwerte von einem eingipfligen oder plateauförmigen Maximaldruck hin zu einem mehrgipfligen Druckmaximum.

Bei den Tieren der 3. Versuchsgruppe Dilatation und distale Kauterisierung zeigen sich die Werte der Druckkurven am 21. postoperativen Tag über den Werten, die direkt im Anschluss an den Eingriff gemessen wurden, jedoch bleiben sie unter dem Niveau der präoperativen Ausgangsmessungen.

In Bezug auf die maximalen Druckwerte gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen der Versuchsgruppe 3 und der Versuchsgruppe 2. Zwischen der Versuchsgruppe 3 und der Versuchsgruppe 1 zeigt sich ein Trend mit einem p-Wert knapp über dem Signifikanzniveau.

Im Vergleich der AUC zwischen der Versuchsgruppe 3 und den beiden anderen Schweinegruppen zeigen sich die p-Werte ebenfalls knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05 und geben somit einen Trend jedoch keine Signifikanz an. Die Versuchsgruppen 1 und 2 weisen weder bei den Maximaldrücken noch bei den AUCs einen signifikanten Unterschied auf.

Die histologischen Schnittpräparate zeigen im Vergleich zwischen Tier 3530 aus der Versuchsgruppe 1 Dilatation mit dem Kontrolltier eine insbesondere proximal gelegene Vermehrung des Bindegewebes, dies korreliert mit der Überdehnung des Muskels aufgrund der Dilatation.

Tier 3524 aus der Versuchsgruppe 2 proximale Kauterisierung zeigt im Gegensatz zu dem Kontrolltier eine auffällige Einkerbung im sonst sehr parallel angeordneten Muskelschlauch im proximalsten Harnröhrenabschnitt. Dies deutet auf die sichtbaren Auswirkungen der proximalen Elektrokauterisierung hin.

Im Vergleich zwischen dem Schwein 3521 aus der Versuchsgruppe 3 Dilatation und distale Kauterisierung und dem urologisch unbehandelten Kontrolltier erweist sich die Muskulatur in den Abschnitten H1 bis H2 von Tier 3521 dicker und teilweise mit Bindegewebe durchsetzt. Die geringere Kompaktheit und vermehrte Durchsetzung mit Bindegewebe korreliert mit dem Effekt der Dilatation der Harnröhrenmuskulatur. Es zeigt sich außerdem ein auffällig dunkler Bereich mit Blasenbildung, um den herum die Muskelfasern nicht nebeneinander angeordnet sind, sondern scheinbar miteinander verschmelzen. Das deutet auf die Auswirkungen der distalen Elektrokauterisierung hin.

Alle histologischen Präparate der Versuchs- und des Kontrolltiers weisen grundsätzlich eine Zunahme der Muskeldicke und eine Abnahme des bindegewebigen Anteils im Verlauf der Harnröhre von proximal nach distal auf.

4 Diskussion

Die Versuche, die dieser Arbeit zugrunde liegen, sind im Rahmen einer Machbarkeitsstudie zur Etablierung eines Großtiermodells für Harninkontinenz durchgeführt worden. Zum einen sollte die Wirksamkeit verschiedener Operationsmethoden auf den Schließmuskel der Harnröhre getestet werden. Zum anderen sollte die Möglichkeit der kontinuierlichen Inkontinenztestung ohne Einsatz von Narkotika etc. erprobt werden. Im Rahmen dieser Studie erfolgte eine profunde Auswertung hinsichtlich der profilometrisch als auch klinisch nachweisbaren Inkontinenz bei verschiedenen Operationsmethoden, um bereits in externen Vorstudien gezeigte Forschungsergebnisse zu verifizieren und weitere Erkenntnisse zu erlangen.

Die Etablierung eines reproduzierbaren Großtiermodells ist essentiell, um im Zuge weiterer Forschungen die Wirksamkeiten unterschiedlicher regenerativer Therapien zur Behandlung der Harninkontinenz zu testen.

Hierbei fiel die Wahl auf das Großtiermodell Schwein, da sich die anatomischen Verhältnisse der Harnröhre bzw. des Schließmuskels bei weiblichen Schweinen und dem Menschen deutlich mehr ähneln, als es bei anderen etablierten Tiermodellen der Fall ist. Von Versuchen an Primaten wurde im Rahmen dieser Studie abgesehen, weil die ethischen Bedenken insbesondere aufgrund des geringen Versuchszeitraums der verwendeten Versuchstiere größer wären als der Nutzen. Des Weiteren sind die zu Forschungszwecken genutzten Primaten aufgrund ihrer anatomischen Größenverhältnisse nicht geeignet, um an ihnen die gleichen Methoden bzw. Apparate z. B. für die Messung der Profilometrien verwenden zu können, wie sie auch bei einem Menschen zum Einsatz kommen.

Es wurde bereits 1998 ein Rattenmodell für Harninkontinenz etabliert, bei dem mittels vaginaler Dilatation ein Geburtstrauma und somit eine der häufigsten Ursachen für Belastungsinkontinenz simuliert wurde (vgl. Lin et al. 1998). Jedoch ist die „Ratte“ als Tiermodell nicht adäquat auf den Menschen übertragbar, da insbesondere die Geräte zur Messung der Harnröhrendruckprofile etc., wie sie beim Menschen Verwendung finden, nicht bei Versuchstieren dieser Größe genutzt werden können.

Eine neuere Publikation legte den Schluss nahe, dass durch Dehnung der Harnröhre am Schwein ebenfalls ein adäquates Tiermodell für Harninkontinenz zu schaffen sei (vgl. Burdzinska et al. 2012).

Nun war es die Aufgabe der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie die beste Operationsmethode zur Simulation eines Schließmuskeldefekts zu finden. Hierbei sollte eine Schließmuskelinkompetenz, wie sie bei der Belastungsinkontinenz beim Menschen vorkommt (vgl. Petri und Thüroff 1996, S. 197f.), nachgeahmt werden.

Um die Effektivität der einzelnen Operationsmethoden zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Inkontinenztests, der Profilometrien und der Histologien verglichen.

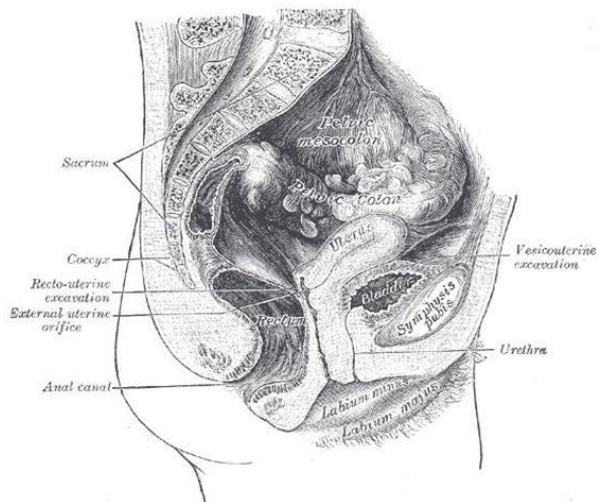
4.1 Material und Methoden

4.1.1 Versuchstiere

Die Wahl der in dieser Studie verwendeten Versuchstiere richtete sich nach dem für diesen Zweck am besten geeigneten Großtier, mit einem dem Menschen möglichst ähnlichen Schließmuskel und Harnröhrenprofil. Hierbei sind die anatomische Zugänglichkeit z. B. für operative Eingriffe, die Funktionalität und die Zusammensetzung der Muskelkomponenten entscheidend. Bei weiblichen Schweinen sind die Gegebenheiten zur guten Beurteilbarkeit einer Schließmuskelinsuffizienz vorhanden. Des Weiteren ähnelt der Schließmuskel im Schwein dem des Menschen, sowohl in Form und Größe als auch in der Zugänglichkeit für operative Gerätschaften. Dies wird im Vergleich von Bild 4-1 und Bild 4-2 gut ersichtlich. Zwar lassen sich speziesspezifische Unterschiede wie z. B. der für Vagina und Harnröhre gemeinsame Endausgang beim Schwein feststellen, jedoch ist die Ähnlichkeit insbesondere in der weiblichen Anatomie des Menschen und des Schweins gut ersichtlich.

Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918.

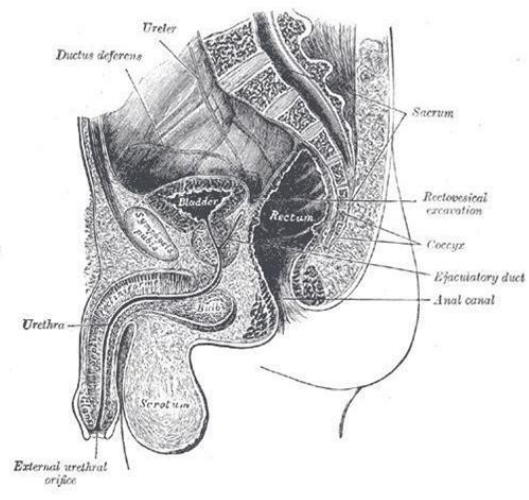
FIG. 1230



Median sagittal section of female pelvis.

Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918.

FIG. 1228



Median sagittal section of male pelvis.

Bild 4-1: Darstellung des weiblichen und männlichen Beckens (Sagittalschnitt)

In der Abbildung ist links ein Schnitt durch das weibliche Becken mit den entsprechenden Beckenorganen zu sehen. Die rechte Seite zeigt den gleichen Ausschnitt eines männlichen Beckens.

(Quelle: modifiziert Gray und Lewis 2000)

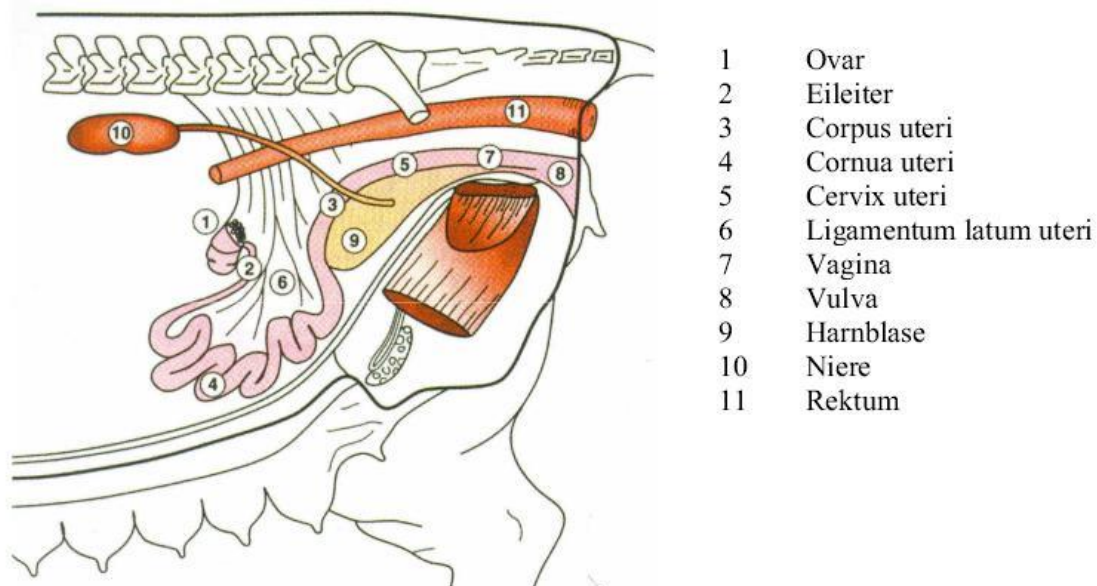


Bild 4-2: Schematische Darstellung der Beckenorgane des weiblichen Schweins

In der vorliegenden Abbildung sind die Harn- und Geschlechtsorgane eines weiblichen Schweins dargestellt.

(Quelle: von Memento de l'éleveur de porc - Edition 2000, zitiert nach Gmeiner 2007, S. 2)

Zu einem geeigneten Tiermodell macht das Schwein außerdem die Tatsache, dass der Schweinesphinkter einen im Gegensatz zu anderen Tierarten deutlich höheren Anteil der im menschlichen Sphinkter ausschließlich vorkommenden Typ I-Muskelfasern hat (vgl. Zini et al. 2006). Diese Muskelfasern werden auch Typ-S-Fasern genannt, wobei S für slow steht. Sie sind glykogenarm und haben einen niedrigeren Energiebedarf als Typ II-Muskelfasern (Typ-F(ast)-Fasern). Diesen Bedarf decken Typ I-Fasern durch aeroben Stoffwechsel. Außerdem haben sie den Vorteil, dass sie nur langsam ermüden und damit gerade für langfristige Muskelkontraktion gut geeignet sind (vgl. Welsch et al. 2014, S. 149). Diese Form der langanhaltenden Kontraktion ist wichtig, um eine ständige Kontinenz im Harnröhrenschließmuskel aufrecht zu erhalten.

Jedoch spielt neben der Spezies auch die Größe und Beschaffenheit der hier verwendeten Versuchstiere eine Rolle. Es wurde sich bewusst für das gut zugängliche und versuchserprobte Deutsche Landschwein entschieden. Die Ausgangsgröße und somit auch das Alter der Tiere wurden aufgrund des Versuchsvorhabens so gewählt, dass ein Inkontinenztest mittels Windeln an den Tieren durchführbar war. Hierbei war ein Maximalgewicht zu Versuchsende von unter 45 kg entscheidend. Die Versuchstiere haben zwischen der Operation und dem 21. postoperativen Tag, an dem die abschließende Messung der Druckprofile stattfand, ca. ein Drittel ihres Körpergewichts zugenommen. Dieses Wachstum der Tiere ist physiologisch und zeugt von einer ordnungsgemäßen Haltung der Schweine. Jedoch führt es dazu, dass sich die Proportionen der Tiere verändern z. B. verändert sich die Harnröhre in ihrer Länge. Des Weiteren ist die Ausprägung der Muskelkraft in diesem Alter noch nicht vollständig, weswegen es sehr wahrscheinlich ist, dass auch die Muskulatur im Bereich des Schließmuskels der Jungschweine im Verlauf des Versuchs weiter an Kraft gewonnen hat. Diese Veränderungen sind jedoch aufgrund der kurzen Zeitdauer zwischen den ersten und letzten Messungen der Druckprofile und der Tatsache, dass alle Tiere diese Entwicklung durchlaufen haben, im direkten Vergleich vernachlässigbar.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Versuchstiere Jungtiere noch vor der Geschlechtsreife, die bei Schweinen im Alter von fünf bis acht Monaten eintritt, waren (vgl. Schnorr und Kressin 2011, S. 27). Somit kann man bei diesen Tieren von einer grundsätzlich sehr guten Heilungsrate ausgehen. Ebenso ist davon auszugehen, dass bei den Tieren keinerlei Vorschädigung des Schließmuskels und keine Bindegewebsschwäche vorhanden waren. Diese Faktoren sind hingegen u. a. ausschlaggebend für die Entstehung einer Belastungsinkontinenz am Menschen (vgl. Hofmann und Hegele 2010, S. 362).

4.1.2 Kohortengröße

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie war eine Machbarkeitsstudie zur Identifizierung der effektivsten Operationsmethode zur Herstellung einer Harninkontinenz am Großtiermodell Schwein. Die hierfür verwendete Kohorte umfasste neun Tiere, die auf drei verschiedene Versuchsgruppen aufgeteilt wurden. Diese zunächst gering erscheinende Fallzahl wies eine große Bandbreite von inter- und intraindividuellen Unterschieden auf. Dies betrifft alle Bereiche der bereits erläuterten Forschungsergebnisse. Notwendig war diese Einschränkung der Kohortengröße aufgrund des wichtigen Aspektes des Tierschutzes, der eine Versuchsreihe mit mehr Tieren für eine Machbarkeitsstudie nicht zugelassen hätte. Jedoch lassen sich trotz kleiner Stichprobengröße Rückschlüsse auf große Effekte und eine signifikante klinische Bedeutung ziehen. „Untersuchungen mit statistisch signifikanten Ergebnissen auf der Basis kleiner Stichproben sollten repliziert werden. Wenn sich wiederholt signifikante Ergebnisse zeigen, ist dies tatsächlich ein guter Beleg dafür, dass man es mit einem großen Effekt zu tun hat“ (Bortz et al. 2008, S. 52). Somit ist eine erneute Testung mit der Kombination aus distaler Kauterisierung und Dilatation sinnvoll, da sich dieses Operationsverfahren bereits in dieser Studie als signifikant erwiesen hat.

4.1.3 Operationsmethoden

Die für diese Studie verwendeten Operationsmethoden orientierten sich an bereits etablierten bzw. zuvor beschriebenen Verfahren zur Destruktion des Harnröhrensphinkters. Hierbei gibt es viele verschiedene Modelle wie die vaginale

Aufdehnung, eine Verletzung des Nervus pudendus, die Urethrolyse und die urethrale Sphinkterektomie als auch die urethrale Dilatation und Elektrokauterisierung, die bereits an Nagern und anderen Spezies getestet wurden (vgl. Herrera-Imbroda et al. 2015). Das Ziel nachfolgender Studien aus der vorliegenden Arbeit ist die Therapie der Harninkontinenz durch Stammzellen und somit die Behebung der ursächlichen Schließmuskelschwäche. Darum wurden die beiden Operationsmethoden Dilatation und Elektrokauterisierung ausgewählt, da sie diese intrinsische Sphinkterinsuffizienz am besten simulieren könnten. Hingegen würde eine Schädigung des Nervus pudendus eine neurogene Inkontinenz hervorrufen ähnlich zu einem Geburtstrauma mit Überdehnung und möglicher Ischämie des Nervus pudendus (vgl. Koelbl et al. 2013: S. 282). Somit würden die Muskeln durch die fehlende Innervation atrophieren, jedoch wäre damit nicht die gewünschte intrinsische Sphinkterinsuffizienz in kürzester Zeit simuliert.

Die deutlich invasiveren Operationsmethoden wie Sphinkterektomie oder Urethrolyse sind in dieser Studie ebenfalls nicht zum Einsatz gekommen, da die Gefahr größerer Verletzungen und somit eine höhere Morbidität und Komplikationsrate (z. B. Entstehung von Urinomen) für die verwendeten Versuchstiere bestanden hätte.

Die Möglichkeit der Induktion von Harninkontinenz ist in einer neueren Studie bereits am Landschwein nachgewiesen worden (vgl. Burdzinska et al. 2012). Hierbei ist mittels eines Harnblasenkatheters eine Aufdehnung der gesamten Harnröhre erfolgt, wozu der Katheterballon mit 40 ml Flüssigkeit gefüllt und dieser anschließend durch die Urethra gezogen wurde. Diese Operationsmethode sollte in unserer Versuchsgruppe 1 exakt genauso durchgeführt werden. Jedoch ließ sich dieser Versuchsaufbau nicht wiederholen, da bei den verwendeten Versuchstieren bei einem Füllungsvolumen von mehr als 20 ml der Ballon nicht mehr durch die Harnröhre zu ziehen war und sogar platzte. Diese Tatsache erzwang somit eine Veränderung des ursprünglich geplanten Versuchsaufbaus. Eine Erklärung hierfür ist nicht eindeutig zu finden, da bei Burdzinska et al. (2012) die Studie zwar mit der Rasse Polnisches Landschwein

durchgeführt wurde, diese Tiere sind jedoch in Bezug auf Anatomie und Funktionalität sowie Alter und Gewicht mit den hier verwendeten Tieren vergleichbar. Die weitere Komponente der Operationsmethoden war die Elektrokauterisierung. Diese war wie bereits beschrieben bei Ratten schon mehrfach zur Simulation eines Schließmuskelschadens mit damit einhergehender Harninkontinenz verwendet worden. Ebenso konnte bereits gezeigt werden, dass diese Methode der Elektrokauterisierung auch beim Schwein erfolgreich ist (vgl. Zini et al. 2006).

Die Entscheidung, die Kauterisierung im vorliegenden Versuch sowohl in der proximalen als auch in der distalen Harnröhre durchzuführen, ließ sich auf die Diskrepanz des Druckmaximums beim Menschen und beim Schwein zurückführen. Bei Schweinen scheint die Zone des maximalen Drucks in der distalen Harnröhre zu liegen, wohingegen bisherige Therapieansätze beim Menschen üblicherweise auf die proximale Harnröhre konzentriert waren (vgl. ebd.).

4.2 Inkontinenztest

Der hier durchgeführte Inkontinenztest bei den Versuchstieren wurde analog zum Pad-Test bzw. Windeltest bei Menschen durchgeführt. Dieser Test gehört bei Harninkontinenz zur Basisdiagnostik (vgl. Sökeland et al. 2008, S. 103).

In einer Studie an Ratten wurde an den Versuchstieren eine Woche nach einer vaginalen Entbindung und zusätzlicher vaginaler Dilatation mittels Katheterballons ein einmaliger Pad-Test durchgeführt. Hierfür wurden die Tiere narkotisiert und ihnen wurde eine vorher abgewogene Mullkompressen auf die periurethrale Haut genäht. Nach dem Aufwachen aus der Narkose wurde die Blase der Tiere standardisiert aufgefüllt und nach einer Stunde freier Aktivität wurde das Gewicht der Mullkompressen erneut gewogen und somit ein Urinverlust gemessen (vgl. Wang et al. 2015).

Ein wiederholter Pad-Test ohne operativen Eingriff zur kontinuierlichen Inkontinenzmessung ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig durchgeführt worden.

Das Fehlen von signifikanten Verlaufsergebnissen nach den Operationen ist wahrscheinlich einer Kombination von mehreren Faktoren geschuldet. Hierbei

spielen die bereits erwähnten Diskussionspunkte junges Alter der Tiere und die damit einhergehende hohe Regenerationsrate sowie die fehlenden Vorschädigungen der Beckenbodenmuskulatur durch Bindegewebsschwäche oder Geburtstraumata anzunehmenderweise eine wichtige Rolle.

Des Weiteren weisen die Versuchstiere gänzlich andere Druckbelastungen auf die Harnröhre auf als beim Menschen. So resultiert die Belastungsinkontinenz beim Menschen aus einer Diskrepanz zwischen dem intravesikalen Druck und dem Harnröhrenverschlussdruck (vgl. ebd., S. 101). Begünstigend für den daraus folgenden Urinverlust sind der aufrechte Gang bzw. zweibeinige Stand des Menschen und der Richtungsvektor der Schwerkraft. Bei den verwendeten Versuchstieren sorgt der vierbeinige Stand bzw. Gang dafür, dass eine noch deutlich gesteigerte Druckdiskrepanz notwendig wäre, um einen sichtbaren Urinverlust zu erzeugen. Darum ließ sich dies bei den Tieren der einzelnen Schweinegruppen nicht nachweisen, mit Ausnahme der Schweinegruppe 3 am 1. postoperativen Tag. Hier kam es zu einem sichtbaren Urinverlust beim Pressvorgang während des Kotens. Die dafür notwendige erhöhte Druckdiskrepanz resultierte aus der tags zuvor durchgeführten Operation, in deren direkten Anschluss der Druck in der Harnröhre maximal gesunken war. „Einige Patienten entwickeln [im Anschluss an eine Urethrozystoskopie] einen unwillkürlichen Harnabgang, der sich in der Regel nach kurzer Zeit wieder zurückbildet“ (Stenzl 2010, S. 83). Dies ist häufig auf die mechanische Reizung der Harnblase und Harnröhre zurückzuführen. Jedoch besteht auch die Möglichkeit einer akuten Harnwegsinfektion im Anschluss an eine Zystoskopie. Hierbei kann es ebenfalls zu einem Urinverlust im Sinne einer Dranginkontinenz kommen (vgl. Conrad 2010, S. 146). Ein Harnwegsinfekt zum Zeitpunkt der Operation und zum Zeitpunkt der Sakrifizierung lässt sich bei allen Versuchstieren aufgrund der unauffälligen Urinstatusanalysen im Urin ausschließen. Die bei den Versuchstieren 3520, 3521 und 3522 zum Zeitpunkt der Operation und bei Schwein 3520 zusätzlich am Tag der Sakrifizierung aufgetretenen positiven Werte für Blut im Urin sind durch die Zystoskopie und damit einhergehende kleine Schleimhautläsionen gut erklärbar und sind somit kein Anzeichen für einen Harnwegsinfekt. Jedoch lässt sich eine akute Infektion in den ersten post-

perativen Tagen nicht absolut ausschließen, da zu diesem Zeitpunkt keine Urinanalysen durchgeführt wurden. Da sich eine Infektion und die damit verbundene Dranginkontinenz häufig in kurzer Zeit zurückbilden, ist retrospektiv nicht eindeutig abgrenzbar, welche der beschriebenen Komponenten zu dem besagten sichtbaren Urinverlust der letzten Versuchsgruppe am 1. postoperativen Tag geführt hat. Jedoch lässt sich aufgrund der weiteren Inkontinenztestungen sagen, dass es keinen dauerhaften Effekt im Bezug auf sichtbaren bzw. messbaren unwillkürlichen Urinverlust gab.

4.3 Profilometrie

4.3.1 Bedeutung der Harnröhrendruckmessung

Die Messung des Harnröhrendruckprofils ist ein entscheidender Schritt in der Diagnostik der Harninkontinenz, „da es die einzige urodynamische Untersuchung ist, die quantitative Aussagen über den urethralen Verschluss [sic] zulässt [sic]. Somit ist der direkte Nachweis einer Harnröhrenverschlussinsuffizienz [sic] nur mit der Ableitung eines Urethradruckprofils möglich“ (Jonas et al. 1998, S. 53f.).

Für weitere Aussagen bezüglich der Ursachen oder des Ausmaßes, insbesondere der Belastungsinkontinenz, werden beim Menschen zusätzliche Parameter erhoben z. B. die Veränderung der Druckverhältnisse bei Auslösern des Urinverlusts wie Husten oder Pressen, um ein sogenanntes Stressprofil zu erstellen. Hierbei ist der Druck in der Harnröhre bei dem ein unwillkürlicher Urinverlust während einer abdominellen Drucksteigerung geschieht (sogenannter Valsalva Leak point pressure) wichtig um die Belastungsinkontinenz zu quantifizieren (vgl. Manski 2014, S. 73). Mithilfe der ermittelten Druckwerte kann so das Ruheprofil mit dem Stressprofil der Harnröhre verglichen werden. Bei den untersuchten Schweinen besteht natürlicherweise keine Möglichkeit so ein Stressprofil des Harnröhrendrucks zu erstellen, da dies immer die Kooperation des Patienten erfordert.

Eine weitere Möglichkeit um einen unwillkürlichen Harnverlust zu provozieren ist das maximale Auffüllen der Harnblase. Hierbei würde man den Druck in der Harnröhre zum Zeitpunkt des Urinabgangs als maximalen Verschlussdruck an-

nehmen. Dieses Verfahren ist im Rahmen dieser Arbeit nicht zur Anwendung gekommen, da es bisher keine ausreichenden Daten zur Compliance der Harnblase des Schweins insbesondere im Vergleich zum Menschen gibt.

Darum sind in dieser Studie die Ruheprofile der Tiere vor und nach der Operation analysiert worden. Hierbei haben vor allem der Harnröhrenverschlussdruck und der Gesamtdruck in der Harnröhre Beachtung gefunden, da diese die besten Rückschlüsse auf den vorhandenen Verschlussmechanismus der Harnröhre geben. Der Urethroverschlussdruck ergibt sich hierbei aus dem Harnröhrengesamtdruck, von dem der intravesikale Druck abgezogen wird. Hierbei kann eine hypotone Harnröhre als Ursache der Belastungsinkontinenz gut erkannt werden (vgl. Jonas et al. 1998, S. 56-70).

In Bild 4-3 ist ein schematisches Urethradruckprofil zu sehen. Dieses Ruheprofil ist abhängig vom Geschlecht (s. Bild 4-4). Der Verlauf der Druckkurve erklärt sich durch den anatomischen Aufbau des Schließmuskelkomplexes aus quergestreifter und glatter Muskulatur. Dieser Komplex aus verschiedenen Muskelfasern des eigentlichen Schließmuskels führt erst im Zusammenschluss mit dem Musculus levator ani bei der Frau zu einem suffizienten Verschlussdruck der Harnröhre. Der Aufbau dieses Muskelkomplexes ist beim Mann grundsätzlich ähnlich (vgl. Colleselli et al. 1998; Wallner et al. 2009). So ergibt sich auch hier das in Bild 4-4 gezeigte Druckprofil. Die Zweigipfeligkeit beim Mann resultiert aus dem Vorhandensein der Prostata.

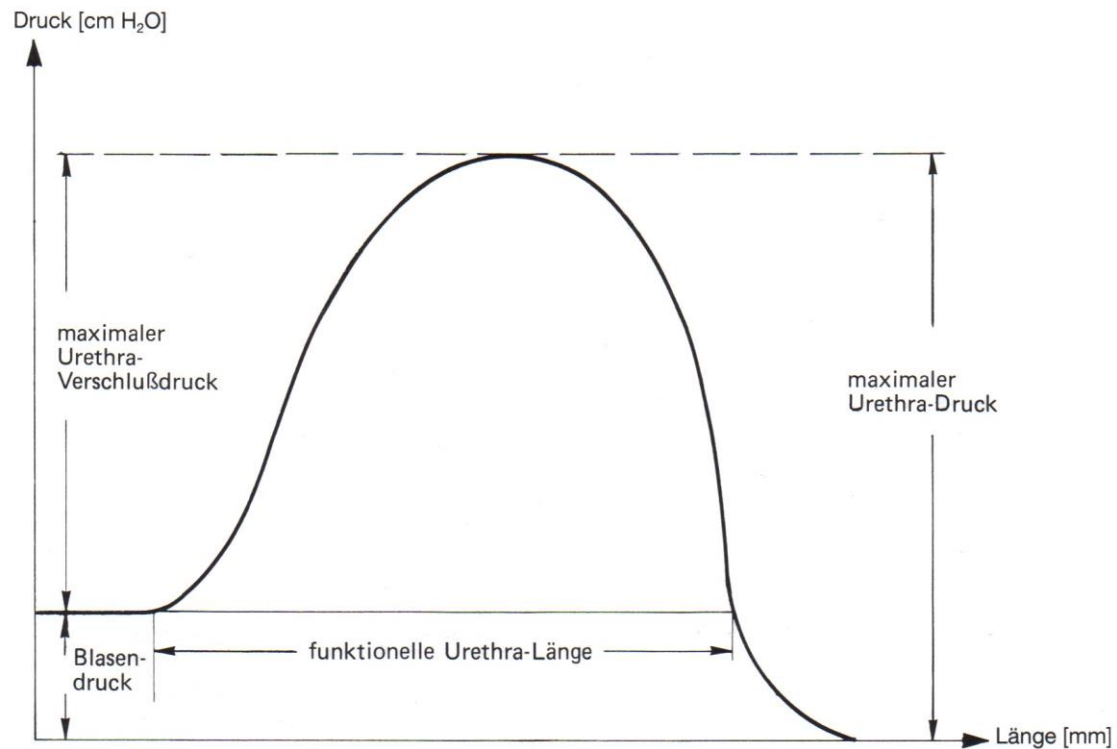


Bild 4-3: Urethradruckprofil

In dieser Abbildung ist der schematische Aufbau eines Harnröhrendruckprofils zu sehen.

(Quelle: Jonas et al. 1998, S. 56.)

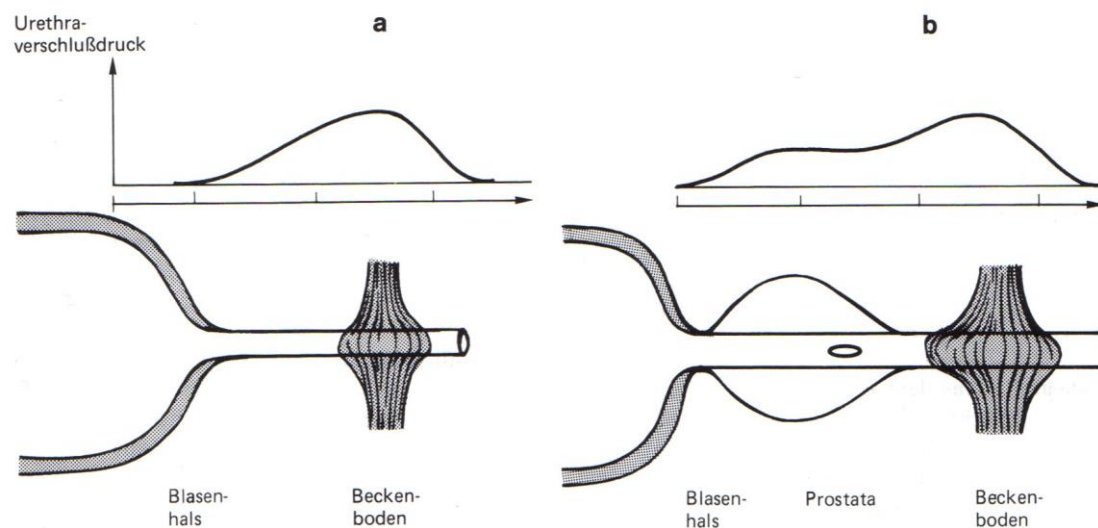


Bild 4-4: Urethraruheprofil der Frau und des Mannes

Die Abbildungen zeigen im oberen Abschnitt das Harnröhrendruckprofil in Ruhe und im unteren Abschnitt die korrespondierende Anatomie. Abbildung **a** zeigt das Ruheprofil und den anatomischen Aufbau der Harnröhre bei der Frau und Abbildung **b** zeigt dies beim Mann.

(Quelle: Jonas et al. 1998, S. 57)

Der maximale Harnröhrendruck ist abhängig von Geschlecht und Alter. „Als Faustregel kann eine Normwertberechnung wie folgt gelten: Bei Frauen bis zum 50. Lebensjahr 50 cm H₂O, über 50 Jahre: 100 minus Alter“ (Jonas et al. 1998, S. 58). Eine Abnahme des maximalen Harnröhrendrucks im Alter insbesondere nach der Menopause ist bei Frauen zu bemerken. Wohingegen bei Männern der Maximaldruck mit zunehmendem Alter nicht sinkt (vgl. Abrams 1997, S. 104).

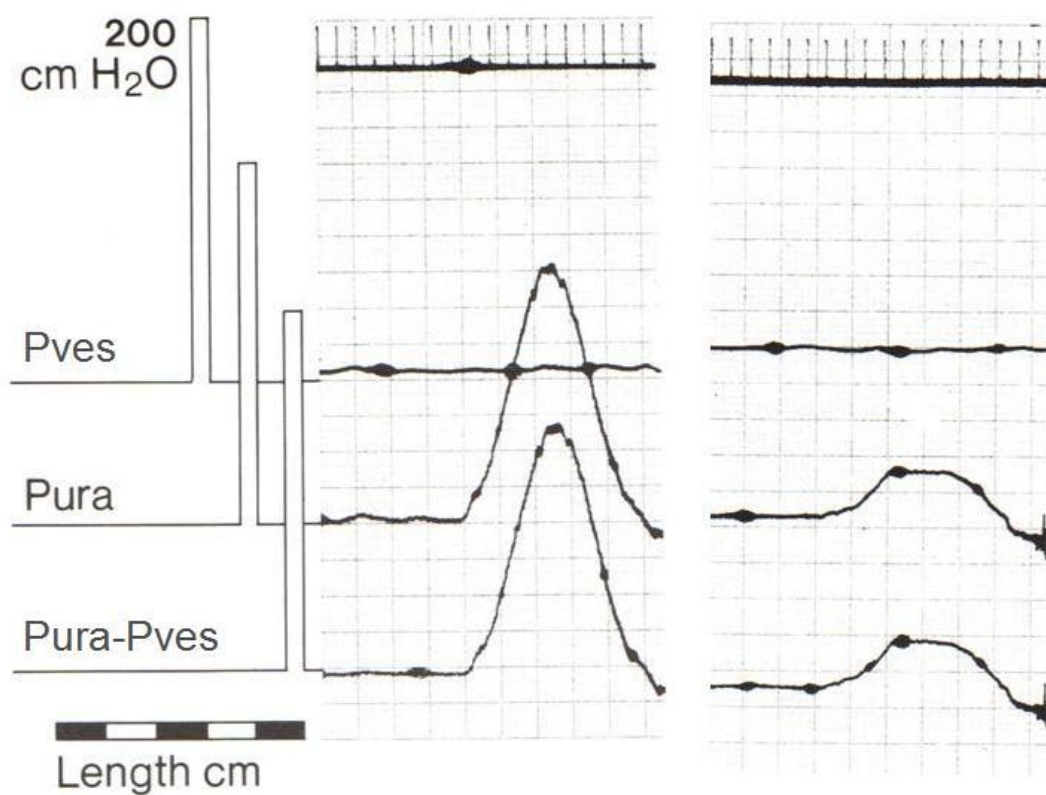


Bild 4-5: Harnröhrendruckprofil bei einer jüngeren und einer 84-jährigen Frau

Die Abbildung zeigt links ein normales Urethradruckprofil und rechts ein Ruheprofil der Harnröhre bei einer älteren Frau. Pves ist der Druck in der Blase, Pura ist der Druck in der Harnröhre und Pura-Pves zeigt den Harnröhrenverschlussdruck.

(Quelle: modifiziert Abrams 1997, S. 106-108)

Bild 4-5 zeigt den Vergleich des Urethradruckprofils im Normalbefund und bei einer älteren Frau, dabei ist das Druckniveau bei der älteren Frau deutlich niedriger. Dieses Druckprofil lässt sich gut mit den Profilmetriem unserer Versuchstiere der Schweinegruppe 3 am 21. postoperativen Tag (s. Diagramm 3-27 bis

Diagramm 3-29) vergleichen. Hier zeigen sich ebenfalls die deutlich niedrigeren Druckverläufe bei sonst physiologischem Kurvenverlauf.

Zwischen den Druckwerten bei physiologischem Harnröhrendruck und bei Pathologien wie z. B. Belastungsinkontinenz gibt es z. T. größere Überschneidungen, darum ist es sinnvoll eine weitere Messgröße hinzuzufügen, um eine bessere Unterscheidung sichtbar zu machen. Hierfür lässt sich die Fläche unter der Harnröhrendruckprofilkurve gut nutzen (vgl. ebd., S. 106). Diese wurde in den Daten der verwendeten Studie verwendet, um den Gesamtdruck innerhalb der Harnröhre zu ermitteln.

4.3.2 Einfluss durch Medikamente

Um einen Einfluss auf die Profilometrie durch z. B. Medikamente auszuschließen, wurden die für die operativen Eingriffe und die postoperative Analgesie bei den Tieren verwendeten Medikamente auf deren Auswirkungen auf den Muskeltonus insbesondere des Harnröhrenschließmuskels und die Druckverhältnisse in der Harnröhre geprüft. So ist anhand der gängigen Literatur bekannt, dass bei Menschen die folgenden Medikamente keinen Einfluss auf die Druckverhältnisse in der Harnröhre bzw. im Bereich des Harnröhrenschließmuskels haben: Atropin (vgl. Starke 2013, S. 132–135), Isofluran (vgl. Engelhard und Werner 2013, S. 248f.), Ketamin (vgl. ebd., S. 257-259), Midazolam (vgl. Bönisch et al. 2013, S. 314-316) und Propofol (vgl. Engelhard und Werner 2013, S. 256f.). In der veterinärmedizinischen Literatur verhält es sich sehr ähnlich. So ist für Isofluran (vgl. Löscher 2006b, S. 74), Ketamin (vgl. ebd., S. 81f.), Midazolam (vgl. ebd., S. 85f) und Propofol (vgl. ebd., S.82f.) kein Einfluss auf die Druckverhältnisse in der Harnröhre oder im Bereich des Schließmuskels beschrieben. Im Einsatz bei Tieren kann bei Atropin gelegentlich eine „Atonie der Harnblase“ (Löscher 2006a, S. 39) auftreten, welche zu einer Harnretention führen kann. Jedoch ist keine Wirkung auf den Druck im Bereich der Harnröhre beschrieben (vgl. ebd.).

Das Neuroleptikum Azaperon wird und wurde bei Menschen nicht eingesetzt, sodass die Literatur keine Erkenntnisse zur Wirkung an der menschlichen Muskulatur hat. Jedoch zeigt sich im Einsatz dieses Medikamentes an Tieren insbe-

sondere an Schweinen kein Einfluss auf die Muskulatur, die Harnröhrendruckverhältnisse und insbesondere auf den Harnröhrensphinkter (vgl. Löscher 2006b, S. 90f.).

Fentanyl ist ein Opioid, das u. a. als Agonist an den μ -Opiodrezeptoren wirkt (vgl. Höllt und Allgaier 2013, S. 221–225). „Nach Aktivierung von μ -Opiodrezeptoren kommt es zu einem Spasmus des Harnblasenschließmuskels und zu einer Hemmung des Miktionsreflexes. Dies führt zur Harnverhaltung mit der Gefahr einer Blasenruptur“ (ebd., S. 222). In einer Doppelblindstudie, die die urodynamischen Veränderungen durch den Einsatz von Opioiden untersuchte, veränderten sich die Parameter einer urodynamischen Messung wie das Empfinden der Harnblasenfüllung und der Drang zu Urinieren nach dem Einsatz von Fentanyl und anderen Opioiden, ebenso wie es bei manchen Versuchspersonen zum Verlust der Miktionsfähigkeit und einer verringerten Detrusoraktivität kam. Jedoch zeigte sich hierbei keine Änderung im Harnröhrendruckprofil und im Maximaldruck der Harnröhre vor und nach Einsatz von Fentanyl am Menschen (vgl. Malinovsky et al. 1998).

Somit ist ein Einfluss der verwendeten Medikamente auf die Harnröhrenprofilometrien der Versuchstiere nach aktuellem Stand nicht nachweisbar. Des Weiteren kann ebenfalls ausgeschlossen werden, dass die besagten Medikamente die Druckprofile einer menschlichen Harnröhre verändert hätten.

4.3.3 Vergleich mit der HD-UPP-Methode

In Diagramm 4-1 bis Diagramm 4-9 sind neben den herkömmlich gemessenen Profilometrien die hochauflösenden Harnröhrendruckprofile (high-definition urethral pressure profile, HD-UPP) der Versuchstiere zu sehen. Diese sind mittels einer neuentwickelten 8-Kanalsonde (Entwicklungsmuster der Universität Stuttgart, ISYS, Prof. Sawodny) gemessen worden, wobei eine zweidimensionale Druckdarstellung des gesamten Harnröhrenlumens erstellt wurde (vgl. Klünder et al. 2014). Diese Methodik ist bereits in vorherigen Studien mit der konventionellen Messmethode mittels eines handelsüblichen Luftkatheters an Schweinen verglichen worden (vgl. Klünder et al. 2015).

Im Rahmen der hier zugrunde liegenden Studie ist erneut der Vergleich zwischen den beiden Messmethoden gezogen worden. Jeweils im Anschluss an die Messung der Harnröhrendruckprofile mittels herkömmlichen Katheters erfolgte die Messung mit der ISYS-Sonde. Ebenso wie bei der herkömmlichen Messmethode erfolgte die Platzierung der Sonde in der Harnröhre und anschließend der automatische Rückzug der Messsonde zur Messung der Wanddruckverhältnisse.

In Diagramm 4-1 bis Diagramm 4-3 sind die erhobenen Daten der Tiere der Versuchsgruppe 1 Dilatation zu sehen. Beide Methoden zeigen in der postoperativen Messung direkt im Anschluss an die Operation eine deutliche Drucksenkung in der Harnröhre, wohingegen sich am 21. postoperativen Tag eine Regeneration der Druckverhältnisse in der Urethra nachweisen lässt.

In Diagramm 4-1 zeigen die Druckmessungen der HD-UPP-Messung von Schwein 3526, dass insbesondere die Druckverteilung gleichförmiger geworden ist und die starken Druckabsenkungen bei 0° und 100° in den direkt postoperativ erhobenen Daten nicht mehr vorhanden sind.

Bei Schwein 3529 (s. Diagramm 4-2) ist das Druckniveau am 21. postoperativen Tag wieder bei dem Niveau, das präoperativ vorhanden war. Jedoch ist die Druckverteilung in der Harnröhre schmaler geworden.

Die Daten von Schwein 3530 (s. Diagramm 4-3) zeigen ebenfalls eine Erholung des Harnröhrendrucks, dieses Mal sogar über dem präoperativen Ausgangswert mit einer ähnlichen Druckverteilung.

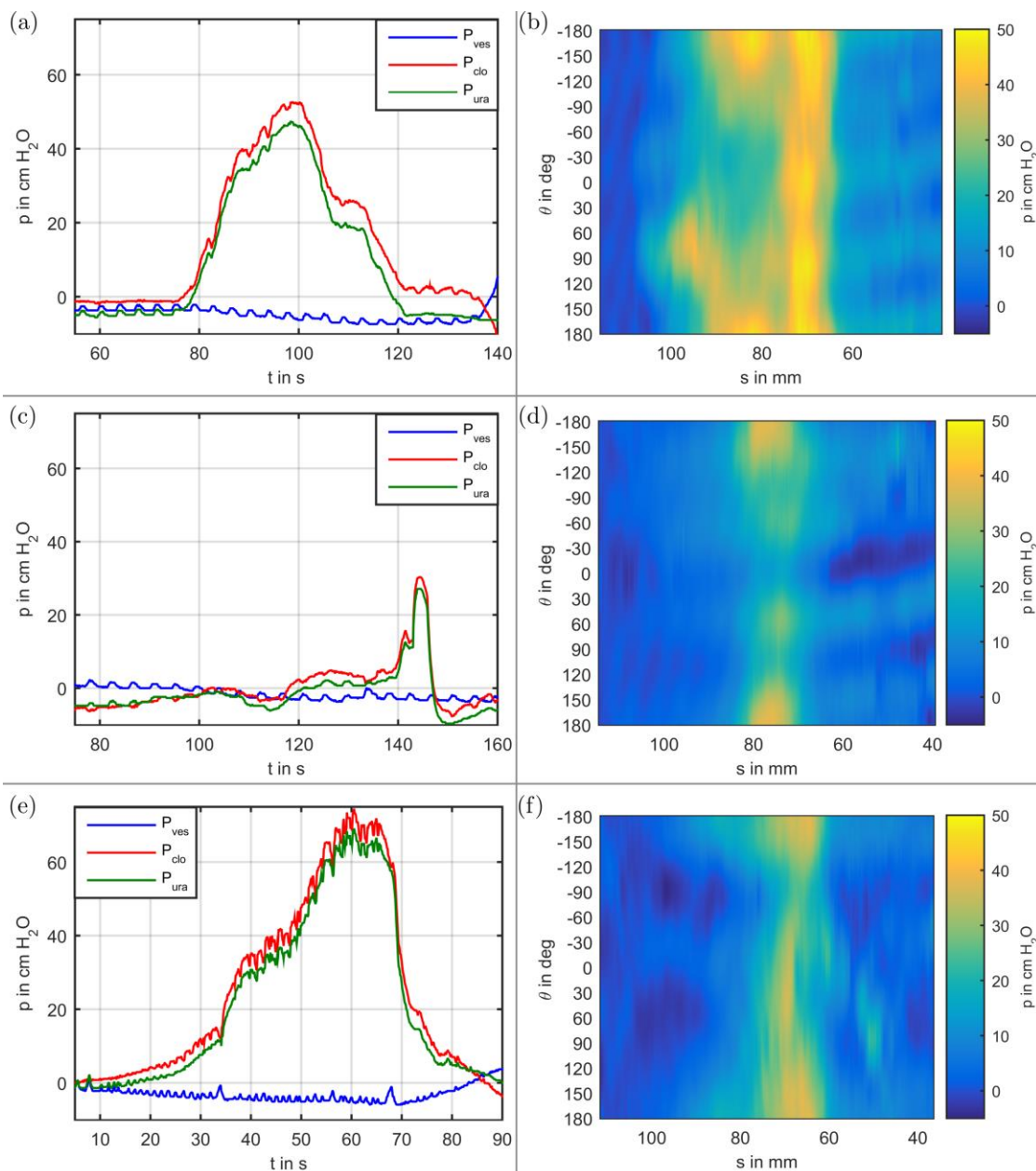


Diagramm 4-1: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3526

Die Abbildung zeigt auf der linken Seite die Druckmessung mit dem herkömmlichen Katheter und auf der rechten Seite die HD-UPP. Die obere Zeile zeigt die Daten der präoperativen Messung, die mittlere Zeile die Daten im direkten Anschluss an die Operation und die untere Zeile zeigt die Messung des 21. postoperativen Tags. Links sind die Druckverlaufskurven innerhalb der Harnröhre dargestellt, hierbei bezeichnet die blaue Kurve mit P_{ves} den Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} den Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} den Urethradruck. Die Abbildungen (b), (d) und (f) zeigen eine 2-dimensionale Darstellung der Druckverhältnisse in der Harnröhre. Hierbei ist auf der y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis $+180^\circ$) und auf der x-Achse die Druckhöhe aufgetragen.

(Quelle: Klünder 2016)

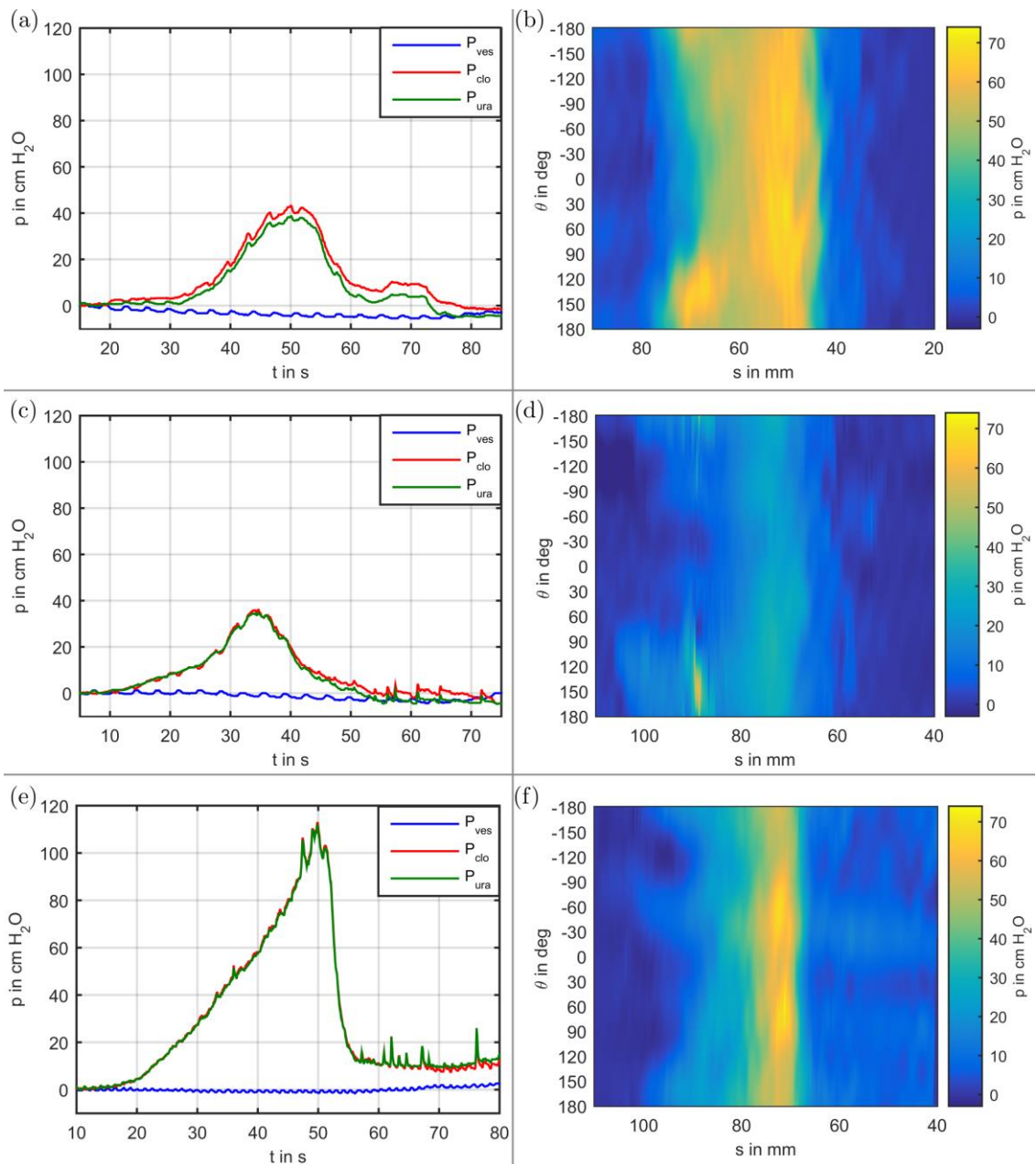


Diagramm 4-2: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3529

Die Abbildungen (a), (c) und (e) zeigen die Druckmessungen mit dem herkömmlichen Katheter, die blaue Kurve P_{ves} zeigt den Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} den Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} den Urethradruck. Die Abbildungen (b), (d), und (f) zeigen die HD-UPP. Hierbei ist auf der y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis $+180^\circ$) und auf der x-Achse die Druckhöhe aufgetragen.

Die obere Zeile zeigt die Daten der präoperativen Messung, die mittlere Zeile die Daten im direkten Anschluss an die Operation und die untere Zeile zeigt die Messung des 21. postoperativen Tags.

(Quelle: ebd.)

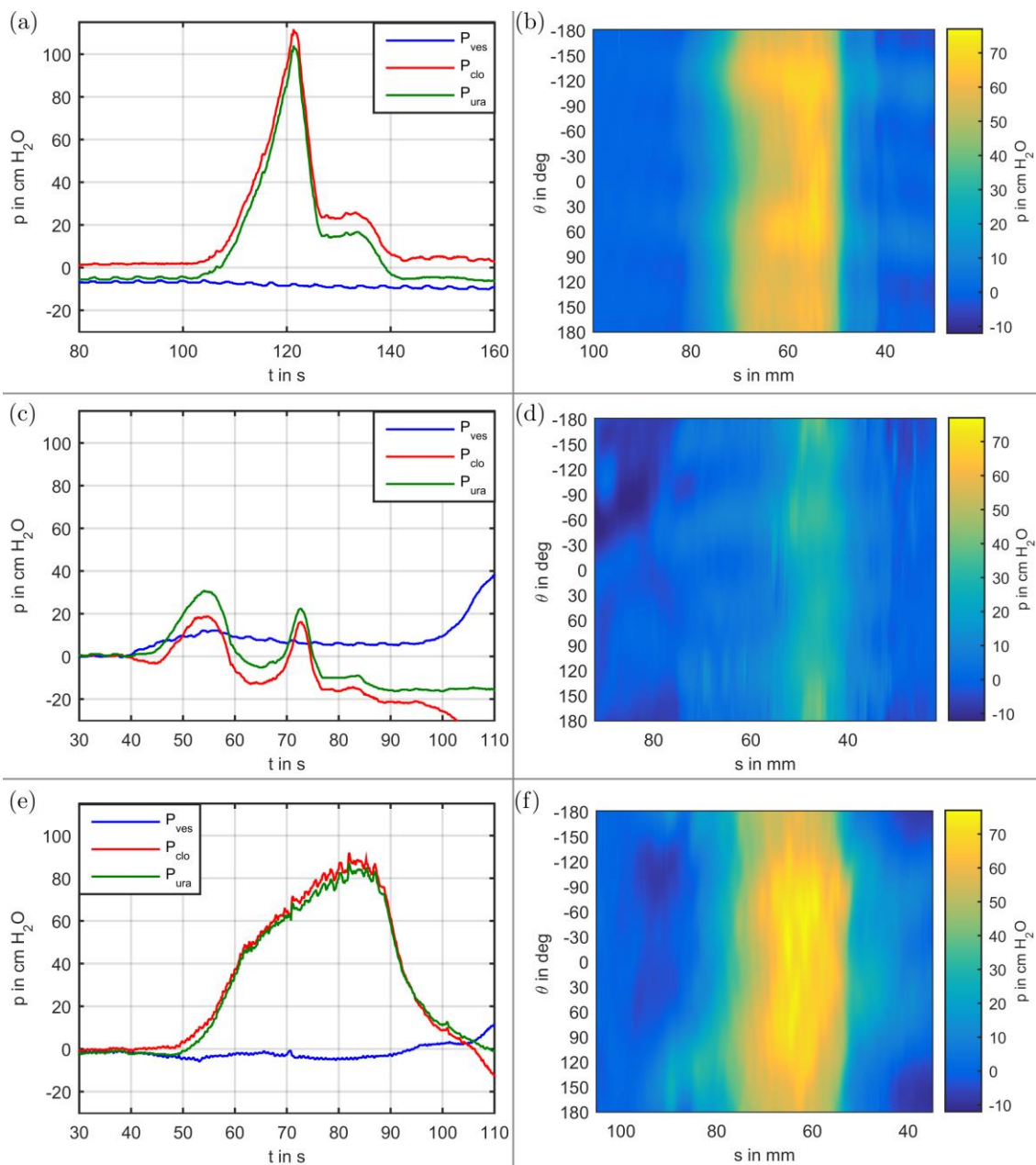


Diagramm 4-3: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3530

Auf der linken Seite sind die Druckmessungen mit dem herkömmlichen Katheter zu sehen, die blaue Kurve P_{ves} ist der Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} der Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} der Urethradruck. Auf der rechten Seite sind die HD-UPP-Messungen zu sehen. Hierbei zeigt die y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis $+180^\circ$) und die x-Achse die Druckhöhe. Die Abbildungen (a) und (b) zeigen die Daten der präoperativen Messung, (c) und (d) die Daten im direkten Anschluss an die Operation und (e) sowie (f) die Messung des 21. postoperativen Tags.

(Quelle: ebd.)

Diagramm 4-4 bis Diagramm 4-6 zeigen die Messvergleiche für die Schweinegruppe 2 proximale Kauterisierung. Auch hier zeigt sich mit beiden Messmethoden ein deutlicher Rückgang des Druckniveaus in den postoperativen Messungen am Tag 0. Des Weiteren zeigen alle drei Tiere eine Erholung des Druckprofils in der abschließenden Messung, wobei der Druck über dem Niveau der präoperativen Ausgangsmessung liegt. Jedoch ist die Druckverteilung in beiden Messmethoden verändert.

Auffällig ist ein Druckgipfel bei 180° in den Messungen im direkten Anschluss an die Operation. Dieser ist bei allen drei Tieren zu erkennen, sehr deutlich bei Schwein 3523 (s. Diagramm 4-4), mäßig bei Schwein 3525 (s. Diagramm 4-6) und wenig bei Schwein 3524 (s. Diagramm 4-5). Eine mögliche Erklärung dafür, ist ein falsch hohes Drucksignal aufgrund eines mechanischen Hindernisses wie z.B. eines Gewebestückes, das sich nach der Kauterisierung noch in der Harnröhre befand und vom Sensor erfasst wurde.

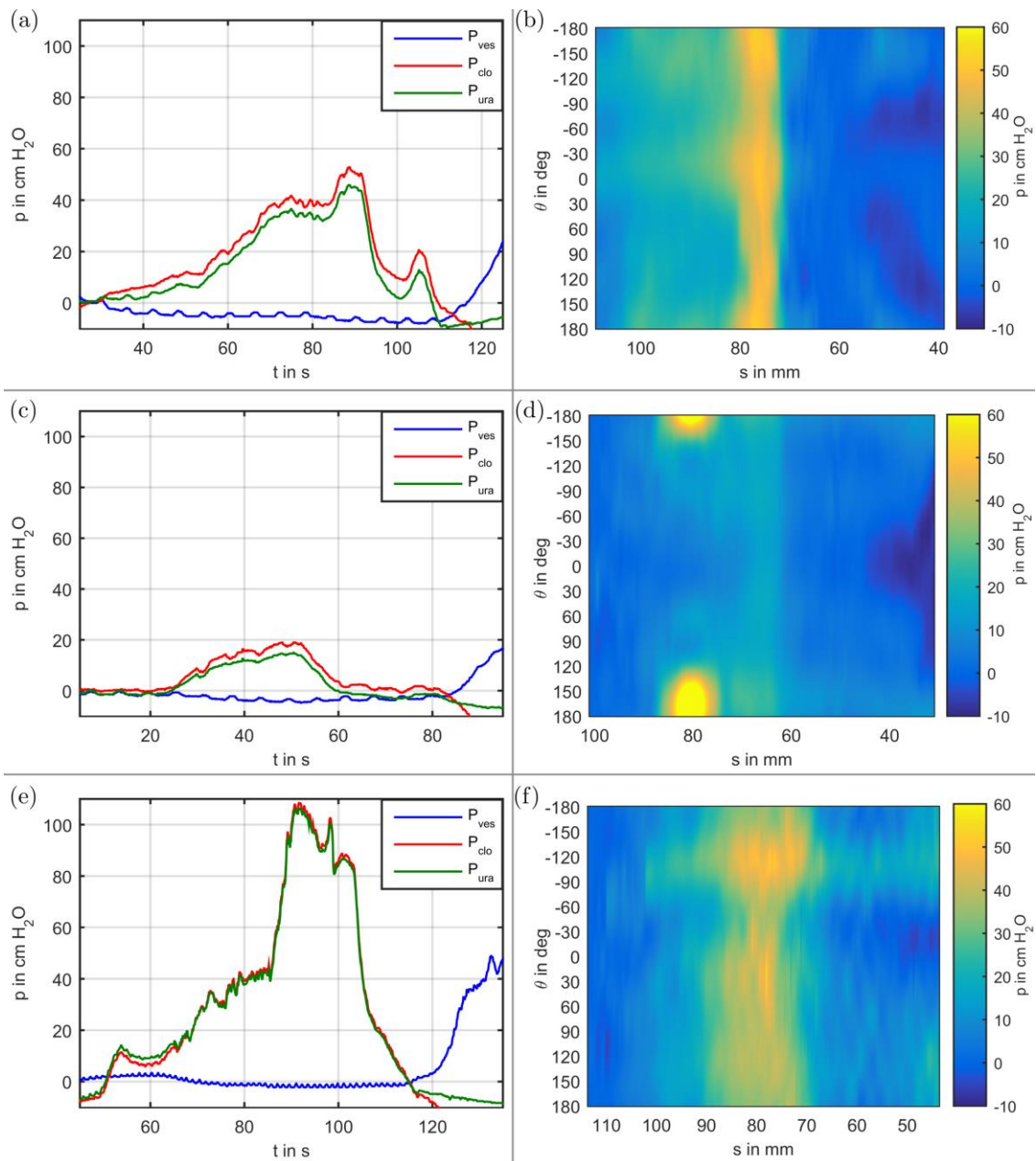


Diagramm 4-4: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3523

Die Abbildungen (a), (c) und (e) zeigen die herkömmliche Profilometrie, wobei die blaue Kurve P_{ves} den Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} den Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} den Urethradruck darstellt. Die Abbildungen (b), (d), und (f) zeigen die HD-UPP. Hierbei ist auf der y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis $+180^\circ$) und auf der x-Achse die Druckhöhe aufgetragen.

Die obere Zeile zeigt die Daten der präoperativen Messung, die mittlere Zeile die Daten im direkten Anschluss an die Operation und die untere Zeile zeigt die Messung des 21. postoperativen Tags.

(Quelle: ebd.)

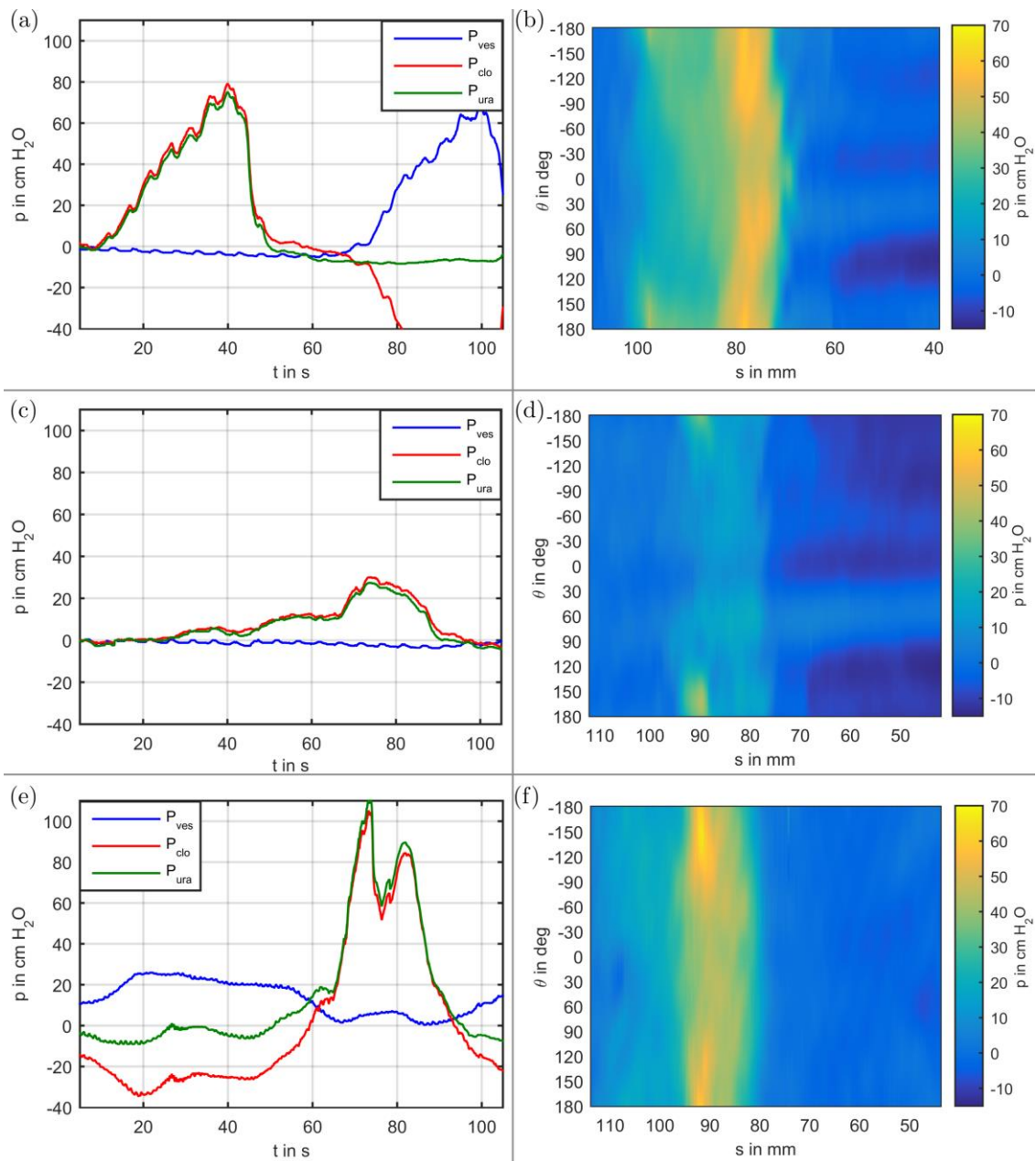


Diagramm 4-5: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3524

Die linke Seite zeigt die Druckmessungen mit dem herkömmlichen Katheter, die blaue Kurve P_{ves} ist der Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} der Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} der Urethradruck. Die rechte Seite zeigt die HD-UPP-Messungen. Hierbei ist auf die y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis +180°) und auf die x-Achse die Druckhöhe aufgetragen. In den Abbildungen (a) und (b) sind die Daten der präoperativen Messungen, in (c) und (d) die Daten im direkten Anschluss an die Operation und in (e) sowie (f) die Messungen des 21. postoperativen Tags zu sehen.

(Quelle: ebd.)

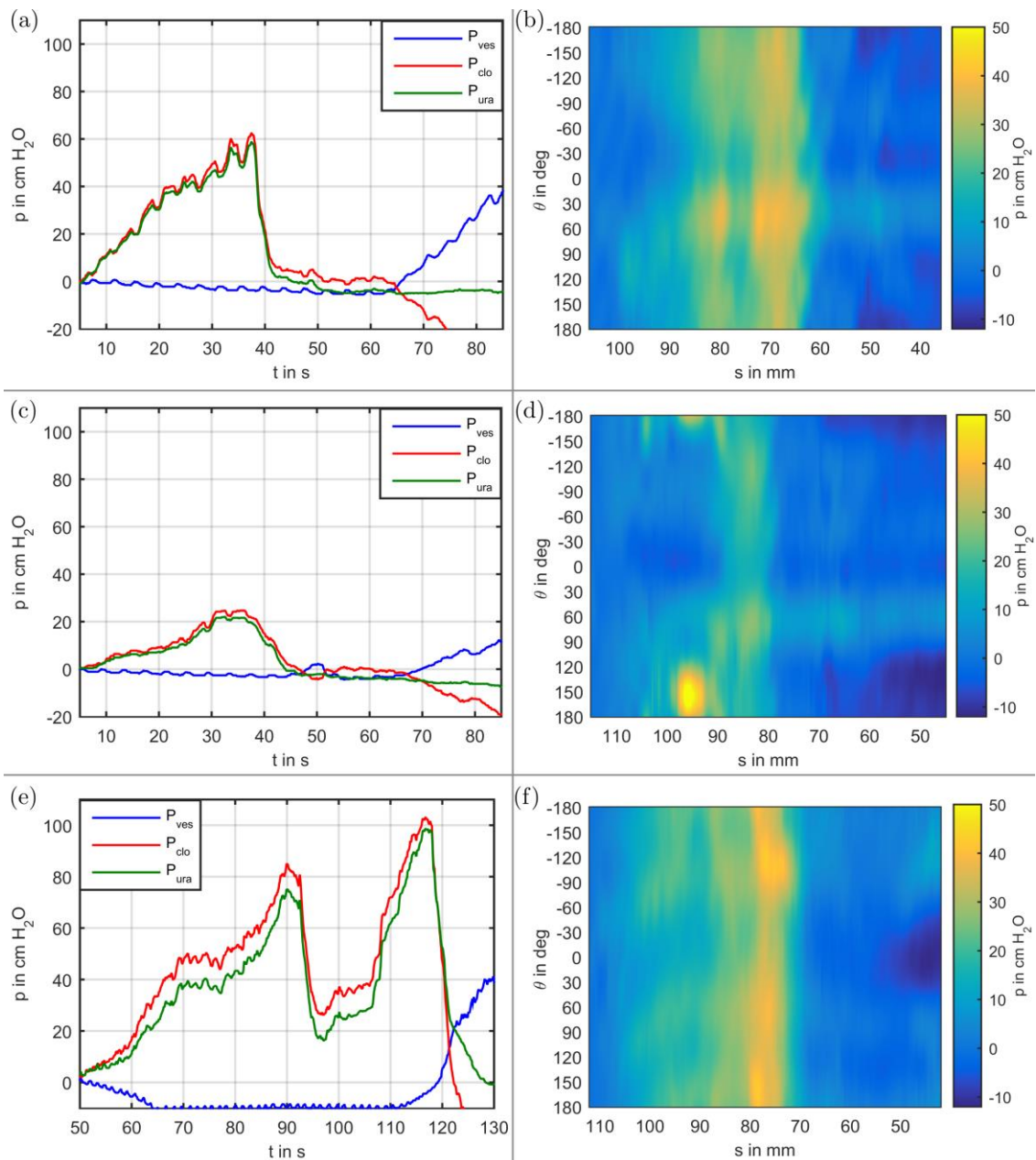


Diagramm 4-6: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3525

Die obere Zeile zeigt die präoperativen Messungen, die mittlere Zeile die Daten im direkten Anschluss an die Operation und die untere Zeile zeigt die Druckprofile am 21. postoperativen Tag.

In den Abbildungen (a), (c) und (e) sind die Druckmessungen mit dem herkömmlichen Katheter zu sehen, die blaue Kurve P_{ves} zeigt den Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} den Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} den Urethradruck. In den Abbildungen (b), (d), und (f) sind die HD-UPP dargestellt. Hierbei ist auf der y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis +180°) und auf der x-Achse die Druckhöhe aufgetragen.

(Quelle: ebd.)

Die Messungen der Schweine der 3. Versuchsgruppe, die mit Dilatation und distaler Kauterisierung behandelt wurden, sind in Diagramm 4-7 bis Diagramm 4-9 zu sehen. Die drei Tiere zeigen eine deutliche postoperative Reduzierung des Druckprofils in beiden Messungen. Auch im Vergleich mit den beiden vorherigen Schweinegruppen zeigt sich eine massive Reduktion, bei denen die Druckverläufe im gesamten Harnröhrenlumen nahezu bei 0 cmH₂O angefangen sind. In den Messungen am 21. postoperativen Tag zeigen sich bei Schwein 3520 (s. Diagramm 4-7) und Schwein 3521 (s. Diagramm 4-8) eine leichte Regeneration, jedoch bleiben die Druckniveaus deutlich unter denen der Ausgangsmessungen. Schwein 3522 (s. Diagramm 4-9) zeigt eine höhere Druckkurve als die beiden anderen Tiere, jedoch bleibt das Druckniveau auch hier deutlich unter dem präoperativen Wert und die Druckverteilung ist deutlich schmaler als am Tag 0 vor der Operation.

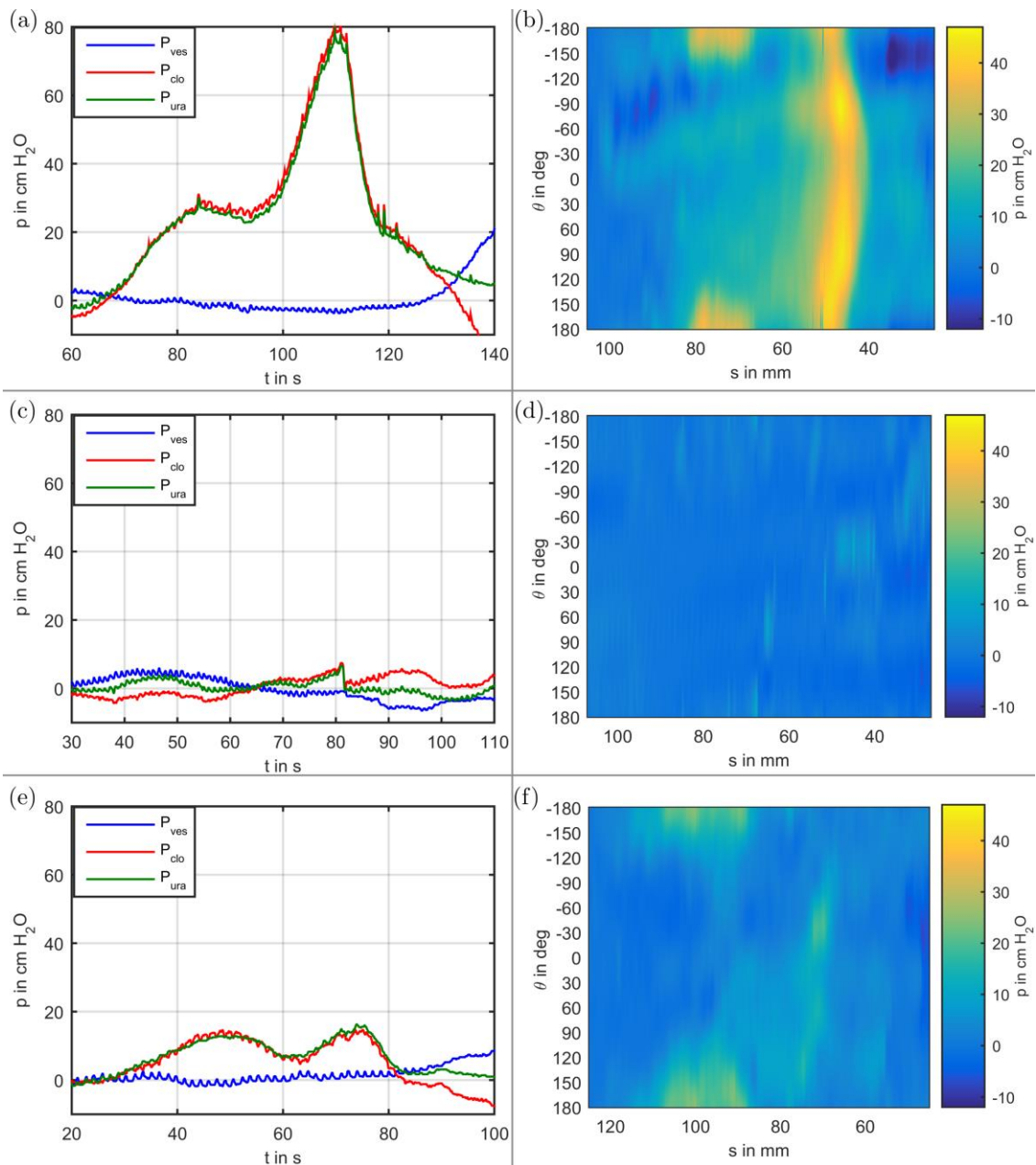


Diagramm 4-7: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3520

Die Abbildungen (a) und (b) zeigen die Daten der präoperativen Messung, (c) und (d) die Daten im direkten Anschluss an die Operation und (e) sowie (f) die Messung am 21. postoperativen Tag. Auf der linken Seite sind die Druckmessungen mit dem herkömmlichen Katheter abgebildet, die blaue Kurve P_{ves} zeigt den Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} den Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} den Urethradruck. Auf der rechten Seite sind die HD-UPP-Messungen zu sehen. Hierbei zeigt die y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis $+180^\circ$) und die x-Achse die Druckhöhe.

(Quelle: ebd.)

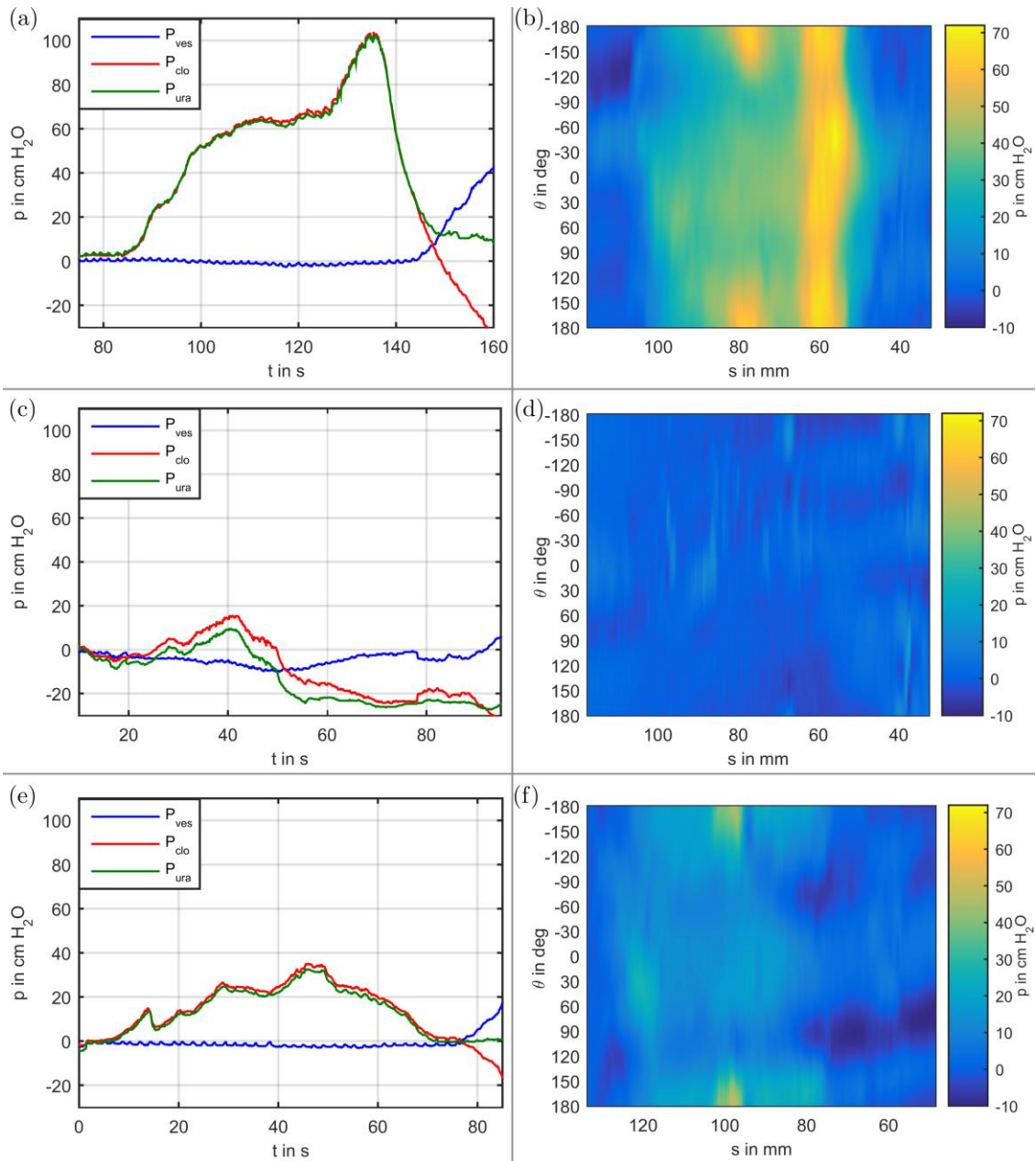


Diagramm 4-8: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3521

In den Abbildungen (a), (c) und (e) sind die Druckmessungen mit dem herkömmlichen Katheter dargestellt, die blaue Kurve P_{ves} zeigt den Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} den Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} den Urethradruck. In den Abbildungen (b), (d), und (f) sind die HD-UPP zu sehen. Hierbei zeigt die y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis $+180^\circ$) und die x-Achse die Druckhöhe.

Die obere Zeile zeigt die präoperativen Messungen, die mittlere Zeile die Daten im direkten Anschluss an die Operation und die untere Zeile zeigt die Druckprofile am 21. postoperativen Tag.

(Quelle: ebd.)

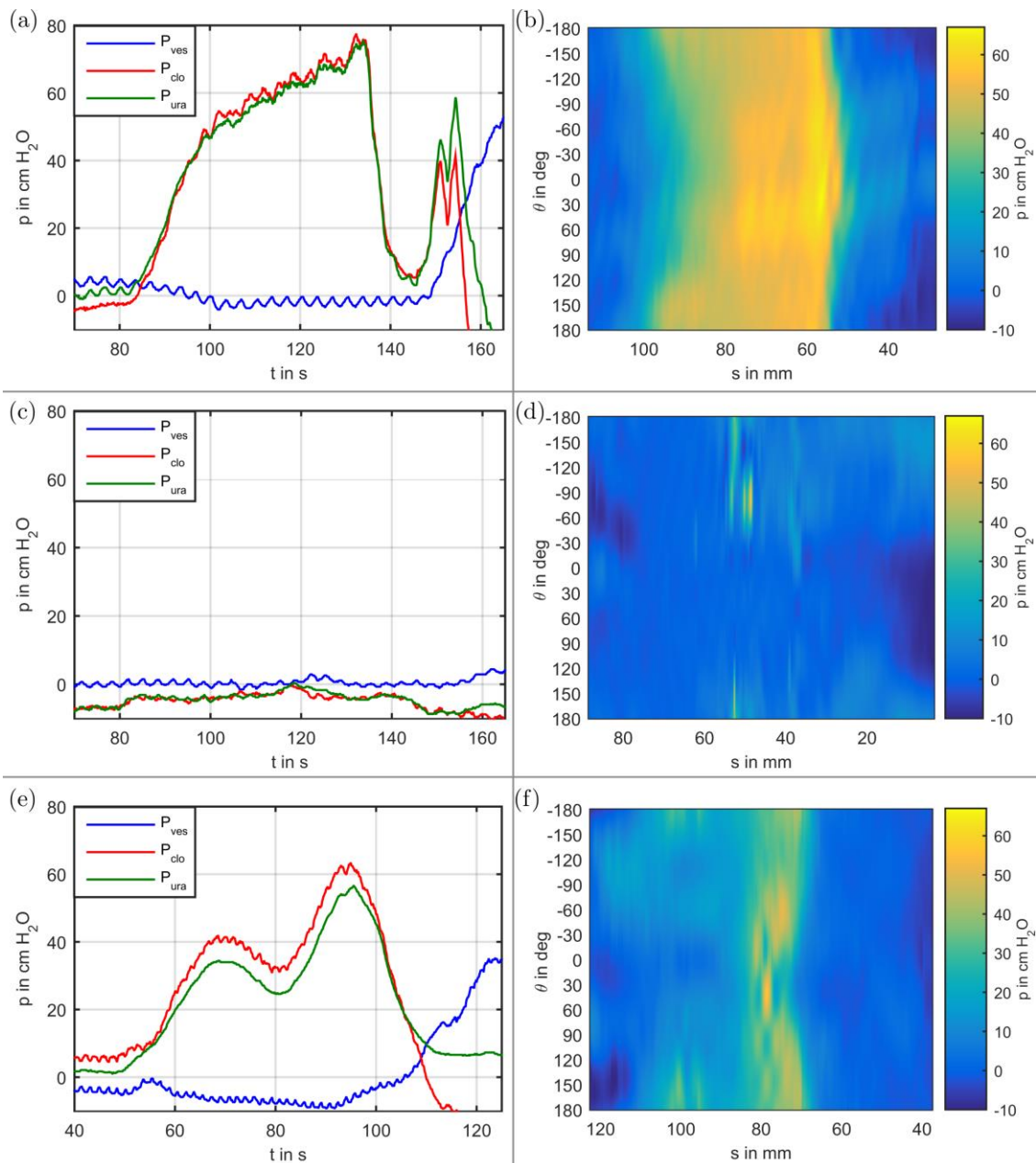


Diagramm 4-9: Herkömmliche Profilometrie und HD-UPP von Schwein 3522

In den Abbildungen (a) und (b) sind die Daten der präoperativen Messungen, in (c) und (d) die Daten im direkten Anschluss an die Operation und in (e) sowie (f) die Messungen des 21. postoperativen Tags zu sehen. Die linke Seite zeigt die Druckmessungen mit dem herkömmlichen Katheter, die blaue Kurve P_{ves} ist der Druck in der Harnblase, die rote Kurve P_{clo} der Harnröhrenverschlussdruck und die grüne Kurve P_{ura} der Urethradruck. Die rechte Seite zeigt die HD-UPP-Messungen. Hierbei ist auf die y-Achse das Harnröhrenlumen (-180° bis +180°) und auf die x-Achse die Druckhöhe aufgetragen.

(Quelle: ebd.)

Der Vergleich mit den Messungen der HD-UPP bestätigt die Ergebnisse der Profilometrie mit dem konventionellen Katheter, der in dieser Studie verwendet wurde.

4.4 Histologie

Der Vergleich der feingeweblichen Untersuchungen der verwendeten Schweine hat aufgrund der bereits diskutierten geringen Fallzahl und der damit einhergehenden großen intra- und interindividuellen Bandbreite der zur Verfügung stehenden Präparate nur eine begrenzte Signifikanz. Jedoch zeigt sich in allen Präparaten übereinstimmend eine Zunahme der Muskulatur im Verlauf der Harnröhre. Zusätzlich ließ sich in einem Teil der Präparate auch eine ungleiche Verteilung der Muskulatur um die Harnröhre zeigen. Dies deutet das Vorhandensein des Rhabdo- und des Lissosphinkters, die beiden Komponenten aus denen die Harnröhrenmuskulatur besteht, an. Der Lissosphinkter ist ein Komplex aus glatter Muskulatur, der sich aus dem Detrusormuskel der Blasenbasis, den periureteralen Muskelhüllen und der Muskulatur der Harnröhre zusammensetzt. Somit wird mithilfe dieses Komplexes eine adäquate Miktion mit anteiliger Austreibung des Urins aus Harnblase und Harnröhre sowie dem Verschluss der Ureteren zum Verhindern von Urinreflux ermöglicht. Die glatte Muskulatur zeigt sich in der männlichen Harnröhre sowohl im prä- als auch postprostatistischen Anteil und in der weiblichen Harnröhre zumindest in den proximalen zwei Dritteln. Der Rhabdosphinkter besteht aus quergestreiften Muskelfasern und ergänzt die Muskulatur in der Harnröhre somit um die Komponente der willkürlichen Kontraktion. Die Form dieser Muskulatur um die Harnröhre gleicht einem Hufeisen, da er an der ventralen Seite am dicksten ist, wohingegen er an der dorsalen Seite seine dünnste Stelle aufweist oder auch vollständig fehlen kann (vgl. Elbadawi 1996). Der Großteil der Muskelfasern des Rhabdosphinkters bei der Frau befindet sich im mittleren und distalen Drittel der Harnröhre, wohingegen ein gut abgrenzbarer Sphinkterkomplex im Bereich der Blasenhalregion anatomisch nicht eindeutig nachweisbar ist (vgl. Colleselli et al. 1998). Neuere Publikationen gehen sogar weiter und beschreiben den Unterschied des quergestreiften Schließmuskelkomplexes zwischen den Geschlechtern

spezifischer. So zeigt sich, dass bei männlichen Föten der proximale Anteil des externen Schließmuskels nur den anterioren Bereich der Harnröhre und Prostata bedeckt, wohingegen der distale Anteil die Harnröhre hufeisenförmig umgibt mit einer Öffnung im dorsalen Bereich. Somit kann bei männlichen Föten von einem echten funktionellen Sphinkter gesprochen werden. Hingegen kann bei weiblichen Föten (s. Bild 4-6) nur der proximale Anteil des externen Sphinkters als Schließmuskel angesehen werden und der distale Anteil nur in Zusammenarbeit mit dem angrenzenden Musculus levator ani zu einem zufriedenstellenden Verschlussdruck der Harnröhre beitragen (vgl. Wallner et al. 2009).

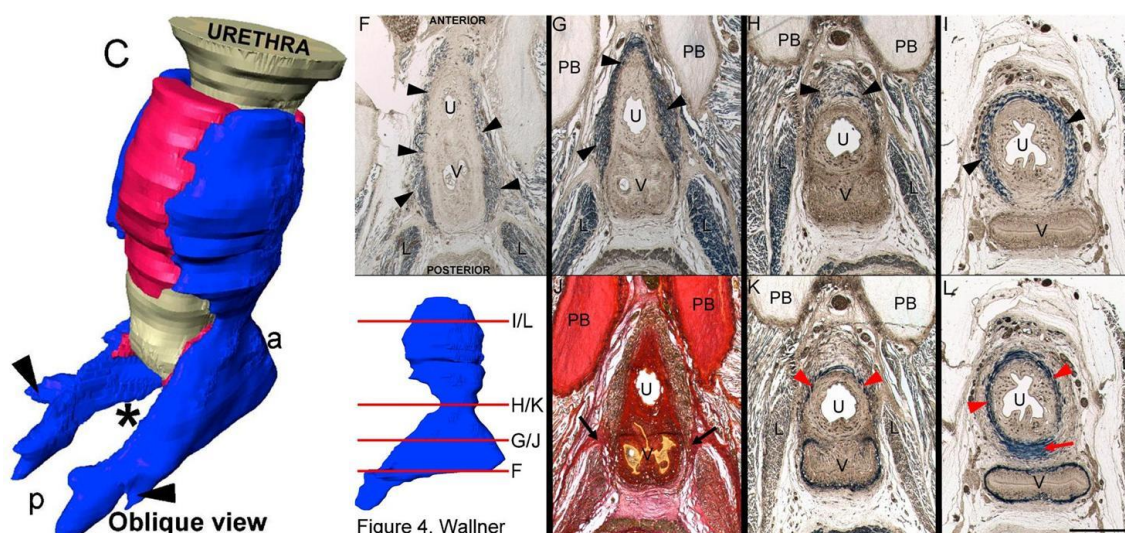


Bild 4-6: Externer Harnröhrensphinkter und interner Harnröhrensphinkter eines weiblichen Fötus (18. Schwangerschaftswoche)

Abbildung C zeigt eine dreidimensionale Darstellung der weiblichen Harnröhre (grau) mit dem externen Sphinkter (blau) und dem internen Sphinkter (rot), a bezeichnet anterior und p posterior, das Sternchen zeigt die Position der Vagina an und die schwarzen Keile den Übergang zum Musculus levator ani. Die Abbildungen F bis L zeigen die histologischen Schnitte auf den Höhen wie in der kleinen dreidimensionalen Abbildung eingezeichnet. Die Bezeichnung U steht für Urethra, V für Vagina, L für Musculus levator ani und PB für Os pubis (pubic bone). Die Abbildungen F bis I sind immunhistochemische Färbungen der quergestreiften Muskulatur, angezeigt wird der externe Sphinkter durch die schwarzen Keile. Die Abbildung J ist eine Färbung mit sirius red für Kollagen (Bindegewebe: rot; quergestreifte Muskulatur: gelb-braun), die schwarzen Pfeile zeigen die Verbindung zum Musculus levator ani an. Die Abbildungen K und L sind immunhistochemische Färbungen für glatte Muskulatur, angezeigt wird der interne Sphinkter durch die roten Keile, wohingegen der dickste Anteil des internen Sphinkters und das Fehlen des externen Sphinkters durch einen roten Pfeil angezeigt werden. Der Maßstabsbalken zeigt 1mm an.

(Quelle: modifiziert Wallner et al. 2009)

Dieser Aufbau im weiblichen Fötus unterscheidet sich kaum zum Aufbau der Muskulatur der adulten Harnröhre (s. Bild 4-7). Lediglich im distalen Anteil des externen Sphinkters zeigt sich eine noch geringere Umschließung der Vagina (vgl. Wallner et al. 2009).

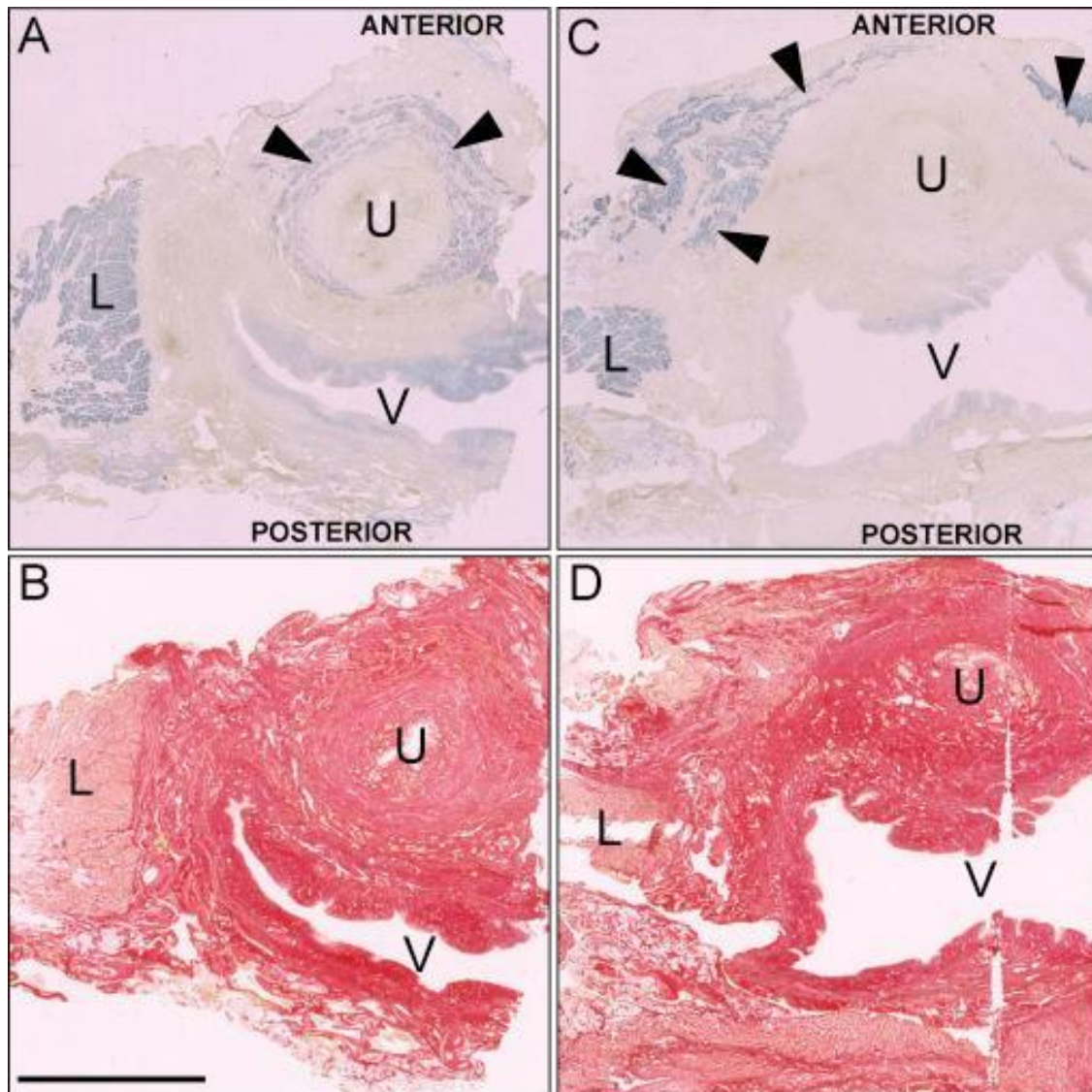


Bild 4-7: Externer Sphinkter und Musculus levator ani bei der adulten Frau

Die Abbildungen zeigen histologische Schnittpräparate der Harnröhre einer 54-jährigen Frau. Die Abbildungen A und C sind immunhistochemische Färbungen für quergestreifte Muskulatur, der externe Sphinkter wird durch schwarze Keile angezeigt. Die Abbildungen B und D sind mit sirius red für kollagene Fasern gefärbt. U steht für Urethra, V für Vagina und L für Musculus levator ani. Abbildungen A und B sind Querschnitte im Bereich der proximalen Urethra, C und D aus dem Bereich der distalen Urethra. (Quelle: Wallner et al. 2009)

Dieser Aufbau aus quer- und glattgestreifter Muskulatur zeigt sich auch im Bild 4-8 exemplarisch an einem Schnitt aus dem Harnröhrenabschnitt H4 von Schwein 3530 aus der Versuchsgruppe 1. Hierbei wurde im Rahmen einer gesonderten Versuchsreihe eine Färbung von Desmin (s. Bild 4-8, Teil B), das in allen Muskelzellen vorkommt, vorgenommen. Damit lässt sich die gesamte Muskulatur in diesem Harnröhrenabschnitt sehr gut abgrenzen. In einem weiteren Schritt wurde ausschließlich fast-Myosin angefärbt. Dies ist ein spezifischer Marker für quergestreifte Muskulatur. Es lässt sich in Bild 4-8, Teil C sehr gut erkennen, dass nur ein hufeisenförmiger Ring im äußeren Bereich aus quergestreifter Muskulatur besteht.

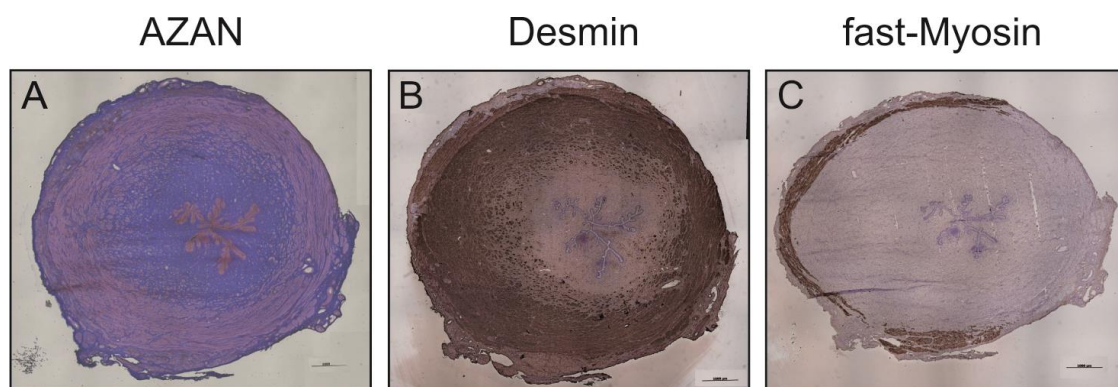


Bild 4-8: Vergleich der histologischen Färbungen nach AZAN, Desmin und fast-Myosin bei Schwein 3530 Abschnitt H4

In der Abbildung ist in Bild A die histologische Färbung eines Harnröhrenschnitts aus dem Abschnitt H4 nach AZAN zu sehen. Bild B zeigt den gleichen Abschnitt, jedoch wurde hierbei Desmin gefärbt. Im Bild C erfolgte die Färbung von fast-Myosin.

(Quelle: Kelp 2016)

Die weiteren Auffälligkeiten im Bereich der Harnröhrenmuskulatur zeigten sich in den Präparaten der 2. und 3. Versuchsgruppe (s. Bild 3-3 und Bild 3-4). Hierbei gab es Abschnitte in der Muskulatur, die sich deutlich vom restlichen Muskelgewebe abhoben. Um diese als Korrelate der Elektrokauterisierung zu bestätigen, wären weitere Färbungen und Untersuchungen der Präparate notwendig. Insbesondere die Färbungen mittels Proliferations- und Fibrosierungsmarker würden eine Unterscheidung zwischen Regeneration und vernarbtem Gewebe ermöglichen. Auch die Möglichkeit einer weiterhin entzündlichen Komponente sollte hierbei jedoch nicht ausgeschlossen und somit überprüft werden.

4.5 Schlussfolgerung

Das Großtiermodell Schwein ist, wie aus der vorliegenden Arbeit hervorgeht, ein technisch gut umsetzbares Modell, insbesondere aufgrund der histologischen, funktionellen und anatomischen Gemeinsamkeiten mit dem Menschen.

Die Kombination von distaler Kauterisierung und Dilatation der Harnröhre hat sich als zielführende Methode zur Simulation eines Sphinkterdefekts erwiesen.

Jedoch zeigt sich in der Größe der Kohorte eine Schwachstelle der Studie. In weiteren Versuchen sollte mit einer größeren Anzahl an Versuchstieren gearbeitet werden, um bei erneut signifikanten Ergebnissen einen realen Effekt nachzuweisen. Auch sollte getestet werden, ob die bereits erzielten Effekte langfristig anhaltend sind. Hierbei wäre auch die Verwendung von älteren Versuchstieren eine gute Möglichkeit, um die bei den hier verwendeten Jungtieren vorhandene hohe Regenerationsrate auszuschließen. Zumal sich die Inkontinenztestungen mittels Windeltests durch den vierbeinigen Gang bzw. Stand der Tiere und die damit einhergehenden zum Menschen deutlich veränderten Druck-Kraftverhältnisse als nicht verwertbar gezeigt haben und somit auch keine Rücksicht mehr genommen werden muss in Bezug auf das maximale Körpergewicht der Versuchstiere zur Anlage einer Windel.

Jedoch bedingt ein höheres Alter der Tiere, insbesondere wenn es sich hierbei auch noch um Sauen handelt, die bereits geworfen haben, dass die Kohorte deutlich vergrößert werden muss. Nur so können die dann größere Bandbreite an Varianten (Anzahl der Würfe, Anzahl der Ferkel pro Wurf, Geburtstraumata verschiedenen Ausmaßes) dennoch zu einem statistisch signifikanten Ergebnis führen.

Die Auswertungen des Harnröhrendruckprofils in Bezug auf den Maximaldruck und die AUC haben sich als gut nutzbar zur Diagnostik der Druckveränderungen erwiesen und stimmen auch mit dem zusätzlichen Verfahren der HD-UPP überein.

Während der klinische Nachweis nicht erfolgversprechend ist, wäre zum Beispiel eine Optimierung des Inkontinenzmodells für zukünftige Studien interessant. So könnte eine Variation in der Eindringtiefe oder eine längere Einwirkzeit

der Kauterisierung getestet werden. Die Wiederholung der operativen Behandlung ist ebenso eine mögliche Modifikation, um eventuell auch langfristige Ergebnisse zu erzielen.

Zur eindeutigen Identifizierung der histologischen Auffälligkeiten und Differenzierung der Schädigung in der Muskulatur der Versuchstiere sollten zusätzliche Färbungen erfolgen.

5 Zusammenfassung

Grundlage der vorliegenden Arbeit war eine Machbarkeitsstudie zur Etablierung eines Großtiermodells für Harninkontinenz. Hierbei sollte die Wirksamkeit verschiedener Operationsmethoden getestet werden, um die am besten geeignete Methode zur Simulation eines Schließmuskeldefekts zu finden. Des Weiteren sollte die Möglichkeit einer kontinuierlichen Inkontinenztestung am nicht-sedierten Tier erprobt werden.

Die Versuche wurden an neun Schweinen der Deutschen Landrasse durchgeführt. Die Tiere wurden in drei Versuchsgruppen aufgeteilt und jeweils einer anderen Operationsmethode (Dilatation, proximale Kauterisierung und Dilatation plus distale Kauterisierung) zugeführt. Die Auswertungen umfassten Inkontinenztestungen mittels Windeltests, die Messung der Harnröhrendruckprofile und die histologische Aufarbeitung der Harnröhrenpräparate.

Direkt nach der Operation zeigen alle Tiere deutlich erniedrigte Werte im Maximaldruck und der AUC der Harnröhrendruckprofile. Bei den Tieren der Versuchsgruppe 3, die mittels Dilatation und distaler Elektrokauterisierung behandelt wurden, sind die Werte auch nach 21 Tagen noch unter dem Niveau der präoperativ gemessenen Ausgangswerte und zeigen signifikante Unterschiede zu den Tieren der beiden anderen Versuchsgruppen. Diese Ergebnisse wurden mit Hilfe eines konventionellen Profilometrikatheters erstellt, bestätigen sich jedoch auch in den Messungen mittels einer neuentwickelten 8-Kanal-Sonde zur Erstellung von HD-UPPs.

Die Inkontinenztestung mittels Windeltests erweist sich als nicht zielführende Messung einer Schließmuskelinsuffizienz, da die verwendeten Versuchstiere aufgrund des vierbeinigen Gangs bzw. Stands andere anatomische Verhältnisse in Bezug auf Schwerkraft und Druckverteilung haben als der Mensch.

Die histologischen Auswertungen zeigen bei den Tieren der Versuchsgruppe 1 und 3, die beide mittels Dilatation behandelt wurden, eine Vermehrung des Bin-

degewebes. Die Histologien der Versuchsgruppen 2 und 3, bei denen eine Elektrokauterisierung der Harnröhre durchgeführt wurde, weisen auffällige Bereiche in der Harnröhrenmuskulatur, die als Korrelate der Kauterisierung gedeutet werden können, auf.

Grundsätzlich haben sich die verwendeten Schweine in Bezug auf ihre Anatomie, Funktionalität und durch signifikante Ergebnisse als gutes Großtiermodell zur Simulation einer Harninkontinenz erwiesen. Insbesondere die Ergebnisse der Tiere der Versuchsgruppe 3 erweisen sich als vielsprechend für zukünftige Versuche. Zukünftige Untersuchungen könnten sich zum Beispiel mit der Verknüpfung aus dem vorgestellten Inkontinenzmodell und therapeutischen Methoden wie etwa der Zelltherapie beschäftigen. Die paraurethrale Injektion von sogenannten Bulking agents wäre ebenfalls eine Möglichkeit, um die Anwendbarkeit des Tiermodells zu testen.

Des Weiteren ist eine Weiterentwicklung des Inkontinenzmodells in Bezug auf die Langzeitwirkung möglich. So könnten beispielsweise eine wiederholte Behandlung mit Dilatation und Kauterisierung oder eine Veränderung der Eindringtiefe während der Kauterisierung erprobt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abrams, Paul (1997): *Urodynamics*. Springer-Verlag: London.
- Amend, Bastian; Vaegler, Martin; Fuchs, Kerstin; Mannheim, Julia G.; Will, Susanne; Kramer, Ulrich; Hart, Melanie L.; Feitz, Wouter; Chapple, Christopher; Stenzl, Arnulf & Aicher, Wilhelm K. (2015): *Regeneration of degenerated urinary sphincter muscles: improved stem cell-based therapies and novel imaging technologies*. Cell Transplantation 24 (11): 2171–2183.
- Andersson, Karl-Erik; Chapple, Christopher R.; Cardozo, Linda; Cruz, Francisco; Gratzke, Christian; Lee, Kyu-Sung; Tannenbaum, Cara & Wein, Alan J. (2013): *Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence*: 623–728. In : Abrams, Paul (Hg.): *Incontinence*. ICUD-EAU: Paris.
- Bönisch, H.; Schlicker, E.; Göthert, M. & Maier, W. (2013): *Psychopharmaka - Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen*: 293–327. In: Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz & Starke, Klaus (Hg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Elsevier Urban & Fischer: München.
- Bortz, Jürgen; Lienert, Gustav A.; Barskova, Tatjana; Leitner, Konrad & Oesterreich, Rainer (2008): *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: Berlin, Heidelberg.
- Burdzinska, Anna; Crayton, Robert; Dybowski, Bartosz; Koperski, Lukasz; Idziak, Marta; Fabisiak, Michal; Paczek, Leszek & Radziszewski, Piotr (2012): *Urethral distension as a novel method to simulate sphincter insufficiency in the porcine animal model*. International Journal of Urology 19 (7): 676–682.
- Colleselli, K.; Stenzl, A.; Eder, R.; Strasser, H.; Poisel, S. & Bartsch, G. (1998): *The female urethral sphincter: a morphological and topographical study*. The Journal of Urology 160 (1): 49-54.
- Conrad, S. (2010): *Harnwegsinfektionen*: 144–159. In: Hautmann, Richard (Hg.): *Urologie*. Springer Medizin Verlag: Heidelberg.
- Elbadawi, Ahmad (1996): *Functional anatomy of the organs of micturition*. Urologic Clinics of North America 23 (2): 177–210.
- Engelhard, K. & Werner, C. (2013): *Narkose - Inhalations- und Injektionsanästhetika*: 241–260. In: Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz & Starke, Klaus (Hg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Elsevier Urban & Fischer: München.
- Füsgen, Ingo & Melchior, Hansjörg (1997): *Inkontinenzmanual*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg.
- Gmeiner, Kerstin (2007): *Ultrasonographische Charakterisierung der gesunden und kranken Harnblase bei der Sau* (Dissertation). Universität Leipzig (Veterinärmedizinische Fakultät): Leipzig.
- Gray, Henry & Lewis, Warren H. (2000): *Anatomy of the human body*. Bartleby.com: New York.
- Herrera-Imbroda, Bernardo; Lara, Maria F.; Izeta, Ander; Sievert, Karl-Dietrich & Hart, Melanie L. (2015): *Stress urinary incontinence animal models as a tool to study cell-based regenerative therapies targeting the urethral sphincter*. Advanced drug delivery reviews 82-83: 106–116.
- Hofmann, R. & Hegele, A. (2010): *Urologie der Frau*: 361–375. In: Hautmann, Richard (Hg.): *Urologie*. Springer Medizin Verlag: Heidelberg.

- Höllt, V. & Allgaier, C. (2013): *Analgetika*: 207–232. In: Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz & Starke, Klaus (Hg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Elsevier Urban & Fischer: München.
- Jonas, Udo; Heidler, Helmut; Höfner, Klaus & Thüroff, Joachim W. (1998): *Urodynamik*. Ferdinand Enke Verlag: Stuttgart.
- Kelp, Alexandra (2016): *Determining urethral wall pressure in a modified large animal model for stress urinary incontinence using German landrace pigs* (Abstract für EAU-Kongress 2017). Forschungslabor der Universitätsklinik für Urologie: Tübingen.
- Klein, Gerd; Hart, Melanie L.; Brinchmann, Jan E.; Rolauffs, Bernd; Stenzl, Arnulf; Sievert, Karl-Dietrich & Aicher, Wilhelm K. (2015): *Mesenchymal stromal cells for sphincter regeneration*. *Advanced drug delivery reviews* 82-83: 123–136.
- Klünder, Mario (2016): *HD-UPP an Schweinen der Deutschen Landrasse* (unveröffentlichtes Manuskript). Institut für Systemdynamik (ISYS): Stuttgart.
- Klünder, Mario; Amend, Bastian; Vaegler, Martin; Kelp, Alexandra; Feuer, Ronny; Sievert, Karl-Dietrich; Stenzl, Arnulf; Sawodny, Oliver & Ederer, Michael (2015): *High definition urethral pressure profilometry: Evaluating a novel microtip catheter*. *Neurourology and urodynamics* 35 (8): 888–894.
- Klünder, Mario; Sawodny, Oliver; Feuer, Ronny; Stenzl, Arnulf; Sievert, Karl-Dietrich; Amend, Bastian; Vaegler, Martin & Ederer, Michael (2014): *Sampling lattice and signal reconstruction in urodynamics*: 1790–1796. In: ICSP (Hg.): 2014 12th International Conference on Signal Processing.
- Koelbl, H.; Igawa, Ty.; Salvatore, S.; Laterza, R. M.; Lowry, A.; Sievert, K.-D. & Sultan, A. (2013): *Pathophysiology of Urinary Incontinence, Faecal Incontinence and Pelvic Organ Prolapse*: 261–359. In: Abrams, Paul (Hg.): *Incontinence*. ICUD-EAU: Paris.
- Li, Yanhui; Wen, Yan; Wang, Zhe; Wei, Yi; Wani, Prachi; Green, Morgaine; Swaminathan, Ganesh; Ramamurthi, Anand; Pera, Renee Reijo & Chen, Bertha (2016): *Smooth muscle progenitor cells derived from human pluripotent stem cells induce histologic changes in injured urethral sphincter*. *Stem cells translational medicine* (Online-Publikation).
- Lin, A. S.; Carrier, S.; Morgan, D. M. & Lue, T. F. (1998): *Effect of simulated birth trauma on the urinary continence mechanism in the rat*. *Urology* 52 (1): 143–151.
- Löscher, Wolfgang (2006a): *Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem*: 31–55. In: Löscher, Wolfgang; Ungemach, Fritz Rupert & Kroker, Reinhard (Hg.): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Parey: Stuttgart.
- Löscher, Wolfgang (2006b): *Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem*: 63–124. In: Löscher, Wolfgang; Ungemach, Fritz Rupert & Kroker, Reinhard (Hg.): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Parey: Stuttgart.
- Malinovsky, J.-M.; Le Normand, L.; Lepage, J.-Y.; Malinge, M.; Cozian, A.; Pinaud, M. & Buzelin, J.-M. (1998): *The urodynamic effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans*. *Anesthesia & Analgesia* 87 (2): 456–461.
- Manski, Dirk (2014): *Urologielehrbuch.de*. Dirk Manski: Stadtbergen.

- Minassian, V. A.; Drutz, H. P. & Al-Badr, A. (2003): *Urinary incontinence as a worldwide problem*. International Journal of Gynaecology and Obstetrics 82 (3): 327–338.
- Moore, K.; Dumoulin, C.; Bradley, C.; Burgio, K.; Chambers, T.; Hagen, S.; Hunter, K.; Imamura, M.; Thakar, R.; Williams, K. & Vale, L. (2013): *Adult Conservative Management*: 1101–1227. In: Abrams, Paul (Hg.): Incontinence. ICUD-EAU: Paris.
- Petri, Eckhard & Thüroff, Joachim W. (1996): *Differentialdiagnostik der Harninkontinenz*: 197–214. In: Petri, Eckhard (Hg.): Gynäkologische Urologie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
- Schnorr, Bertram & Kressin, Monika (2011): *Embryologie der Haustiere*. Enke: Stuttgart.
- Sökeland, Jürgen; Schulze, Harald; Rübben, Herbert; Helpap, Burkhard & Alken, Carl-Erich (2008): *Taschenlehrbuch Urologie*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
- Starke, Klaus (2013): *Pharmakologie cholinergischer Systeme*: 127–151. In: Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz & Starke, Klaus (Hg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier Urban & Fischer: München.
- Stenzl, Arnulf (2010): *Endourologische Diagnostik und Therapie*: 81–93. In: Hautmann, Richard (Hg.): Urologie. Springer Medizin Verlag: Heidelberg.
- Wallner, Christian; Dabhoiwala, Noshir F.; DeRuiter, Marco C. & Lamers, Wouter H. (2009): *The anatomical components of urinary continence*. European urology 55 (4): 932–943.
- Wang, Hailan; Liu, Juan; Zeng, Jie; Zeng, Chunyan & Zhou, Yan (2015): *Expression of TbetaR-2, Smad3 and Smad7 in the vaginal anterior wall of post-partum rats with stress urinary incontinence*. Archives of Gynecology and Obstetrics 291 (4): 869–876.
- Weiß, Christel (2013): *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg.
- Welsch, Ulrich; Deller, Thomas & Kummer, Wolfgang (2014): *Lehrbuch Histologie*. Elsevier Urban & Fischer: München.
- Zini, Laurent; Lecoeur, Constant; Swieb, Salem; Combrisson, Helene; Delmas, Vincent; Gherardi, Romain; Abbou, Claude; Chopin, Dominique & Yiou, Rene (2006): *The striated urethral sphincter of the pig shows morphological and functional characteristics essential for the evaluation of treatments for sphincter insufficiency*. The Journal of Urology 176 (6 Pt. 1): 2729–2735.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Forschungslabor der Universitätsklinik für Urologie Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. A. Stenzl, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Urologie Tübingen, durchgeführt.

Aufbauend auf den Vorarbeiten des Labors wurde die Studie von Prof. Dr. med. A. Stenzl, Prof. Dr. rer. nat. W. K. Aicher, Leiter des Forschungslabors; Dr. rer. nat. A. Kelp, Postdoktorandin im Forschungslabor und Dr. med. B. Amend, Oberarzt der Universitätsklinik für Urologie, konzipiert. Nach den ersten Machbarkeitstests wurde das Konzept gemeinsam mit mir überarbeitet.

Die operativen Eingriffe an den Versuchstieren wurden unter der Aufsicht von Prof. Dr. med. Stenzl durchgeführt. Ich habe bei den Eingriffen assistiert und die urodynamischen Messungen durchgeführt.

Sämtliche andere Untersuchungen wurden nach Einarbeitung durch Dr. rer. nat. A. Kelp oder Dr. med. B. Amend von mir eigenständig durchgeführt und ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Prof. Dr. rer. nat. M. Eichner, Mitarbeiter im Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 11.05.2018



8 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. A. Stenzl, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Urologie Tübingen, für seine Betreuung dieser Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. rer. nat. W. K. Aicher, Leiter der Forschergruppe der Universitätsklinik für Urologie, für seine stete Betreuung und Hilfe in allen Fragen des wissenschaftlichen Arbeitens bedanken. Auch Dr. rer. nat. A. Kelp gebührt mein besonderer Dank, sie stand mir stets zur Seite und hatte jederzeit ein offenes Ohr und eine passende Antwort für meine Fragen.

Dr. med. B. Amend danke ich für seine Hilfe, insbesondere in Bezug auf die Realisierung der profilometrischen Auswertungen und dafür, dass er mein handwerkliches Geschick förderte.

Auch bin ich dem gesamten Team der Forschergruppe der Universitätsklinik für Urologie ebenso wie dem Team der Experimentellen Medizin unter Leitung von PD Dr. rer. nat. Martin Schenk für ihre Unterstützung dankbar.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr.-Ing. Mario Klünder vom Institut für Systemdynamik (ISYS) der Universität Stuttgart für die Möglichkeit, seine Auswertungen zur Diskussion heranzuziehen.

Der Firma Erbe Elektromedizin GmbH Tübingen danke ich für die Bereitstellung der Gerätschaften für die Kauterisierung der Versuchstiere.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meiner Großmutter Waltraud, die mir für die Zeit der Doktorarbeit nicht nur ein Zimmer und einen Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt hat, sondern die sich auch ganz nebenbei all meine Probleme angehört und immer auch noch für eine warme Mahlzeit gesorgt hat.

Zu guter Letzt gibt es noch drei Personen, ohne deren Zutun diese Arbeit für mich nicht möglich gewesen wäre: Meine Eltern und mein Freund Matthias. Sie haben mich bedingungslos und jederzeit unterstützt und immer an mich geglaubt. Dafür danke ich ihnen von ganzem Herzen.