

Tobias Pfrommer

Dr. med.

## **Augmentation pathologisch veränderter Harnblasen mit Kollagen-Matrix**

**aus „Small Intestinal Submucosa“ (SIS):**

### **Etablierung eines Großtiermodells zur Induktion neurogener Blasenfunktionsstörungen und deren chirurgische Therapie mittels SIS-Augmentation**

geboren am 28.07.1975 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 23.06.1995 in Pfinztal-Berghausen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/1997 bis SS 2003

Physikum am 16.09.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

3. Staatsexamen am 02.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. B. M. Schäfer

Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei Kindern sind überwiegend durch angeborene Innervationsstörungen, wie z.B. im Rahmen von Spina bifida bedingt. Sie lassen sich grob in spastische oder schlaffe Lähmungen unterteilen. Klinisch bedeutsam für den weiteren klinischen Verlauf der Blasenfunktionsstörungen sind Ausmaß der Restharnbildung, Häufigkeit von Harnwegsinfekten und vor allem die Drucksituation am unteren Harntrakt. Insbesondere bei einer Hyperreflexie des Detrusors (=spastische Reflexblase/hyperreflexive Harnblase) mit gleichzeitig unwillkürlicher Kontraktion des externen Blasensphinkters während der Miktion (Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie) besteht die Gefahr der Bildung einer Hochdruckblase mit erniedrigter Dehnbarkeit (hyperreflexive low Compliance Blase) bzw. der Bildung einer durch entzündliche Prozesse verursachten „kleinkapazitären Schrumpfbhase“. Dies kann unter Umständen schon nach wenigen Jahren zu einem Verlust der Nierenfunktion führen. Um dies zu verhindern, wird derzeit eine Blasenaugmentation (Harnreservoirbildung mit Darmanteilen) durchgeführt. Ziel dieses Eingriffs ist die Bildung einer normobaren größer kapazitären Harnblase. Die dabei ins Urogenitalsystem eingebrachte Darmschleimhaut kann jedoch zu nicht unerheblichen Nebenwirkungen wie z.B. Wachstumsverzögerung, Elektrolytentgleisungen, Blutbildveränderungen, Vitaminmangel und einem nicht abzuschätzenden Malignitätsrisiko führen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen sind neue operative Verfahren in der Diskussion. Eine mögliche Alternative ist die Blasenaugmentation mit kollagenreichen, semipermeablen, biologisch abbaubaren Matrices, welche bisher in präklinischen Studien sehr viel versprechende Resultate zeigten. Dabei dienen Kollagenmatrices als Wachstumsschiene für einsprossende Gefäße, Urothel und Muskulatur, um selbst nach einiger Zeit vollständig abgebaut zu werden. Eine dieser Matrices ist die aus der Lamina Submucosa des Schweinedünndarms gewonnene kollagenreiche SIS

Membran. In Langzeitversuchen im Großtier konnte bereits gezeigt werden, dass sie als Blasenersatzmaterial geeignet ist.

Um die Tauglichkeit der SIS Matrix zur Blasenaugmentation an der hyperreflexiven Harnblase sowie der kleinkapazitären Schrumpfblase zu prüfen, wurde folgenden Fragen nachgegangen:

1. Ist die Etablierung eines Tiermodells möglich, das die typischen Merkmale einer hyperreflexiven Harnblase sowie einer kleinkapazitären Schrumpfblase bei Spina bifida abbildet? Analog zur klinischen Situation am Spina bifida Kind wurden hierzu Minipigs in der Wachstumsphase verwendet.
2. Führt die Augmentation geschädigter Blasen mit der SIS Membran zu einem klinisch befriedigenden Ergebnis und wird damit ein normales Wachstum der Blase im Kindesalter ermöglicht?

In der Studie wurden vier verschiedene Gruppen gebildet und die Tiere während ihrer Wachstumsphase beobachtet. Zwei Gruppen davon dienten als Kontrollgruppen: Gruppe 1 bestand aus gesunden Tieren ohne operativen Eingriff. Gruppe 2 bestand aus gesunden Tieren mit SIS Blasenaugmentation nach partieller Zystektomie. Bei den anderen beiden Gruppen wurde eine Blasenschädigung induziert und mittels Zystomanometrie bestätigt: In Gruppe 3 sollte mittels Senfölinstillation eine hyperreflexive Harnblase, in Gruppe 4 sollte mittels 2/3 Resektion der Harnblase eine kleinkapazitäre Schrumpfblase erzeugt werden. Jeweils im Anschluss daran wurden die geschädigten Blasen mit der SIS Matrix augmentiert.

Es zeigte sich, dass beide Verfahren zur Induktion oben genannter Blasenfunktionsstörungen am Minipig durchführbar sind und sich die typischen funktionellen Charakteristika der hyperreflexiven Blase bzw. der kleinkapazitären Schrumpfblase erzeugen lassen.

Die im Verlauf der Studie erhobenen Daten bestätigen zum einen die hervorragenden chirurgischen und biologischen Qualitäten der SIS Membran und zum anderen deren Tauglichkeit für die Augmentation der gesunden Blase. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch unter pathologischen Bedingungen die Augmentation der Harnblase mit der SIS Membran erfolgreich ist: nach deren operativem Einbringen in die Blasenkontinuität kommt es zu einer Kapazitätzunahme und zur Entwicklung eines Niederdruckreservoirs. Von klinischer besonderer Bedeutung für die Kinder mit Blasenfunktionsstörungen bei Spina bifida ist die Tatsache, dass die postoperativ erreichte Zunahme der Kapazität während des Wachstums beibehalten wird. Die SIS augmentierte Blase wächst quasi mit dem Kind.

Angesichts der Datenlage der Studie sollte aufgrund der geringen Invasivität und dem möglichen Verzicht auf Darm eine baldige Umsetzung in die Klinik zum Wohle der „kleinen“ Patienten erfolgen.