

Aus der Urologischen Klinik  
des St. Hedwig Krankenhauses  
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Botulinumtoxin- A in der Behandlung  
neurogener Blasenfunktionsstörungen  
bei Kindern und Jugendlichen  
unter besonderer Berücksichtigung von  
Botulinumtoxin- A Antikörpern  
bei Therapieversagern

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Jacqueline Herholz

aus Greiz

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. H.H. Knispel  
2. Prof. Dr. med. R.M. Kuntz  
3. Priv.-Doz.Dr. med. W. Diederichs

Datum der Promotion: 03.09.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>2. Grundlagen</b>	<b>8</b>
2.1. Anatomie des unteren Harntraktes	8
2.1.1. Topographie und makroskopische Anatomie	8
2.1.2. Histologie	11
2.2. Neurologie des unteren Harntraktes	12
2.3. Physiologie des unteren Harntraktes	14
2.3.1. Harnspeicherphase	14
2.3.2. Entleerungsphase	18
2.4. Muskarinrezeptoren	20
<b>3. Der Urodynamische Meßplatz</b>	<b>23</b>
<b>4. Botulinumtoxin - Geschichte und Grundlagen</b>	<b>28</b>
4.1. Geschichte	28
4.2. Botulinumtoxin - Wirkungsmechanismus	30
4.3. Botulinumtoxin - Gegenanzeigen	34
4.4. Botulinumtoxin - Nebenwirkungen	35
<b>5. Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei Kindern</b>	<b>36</b>
5.1. Allgemeines	36
5.1.1. Ätiologie und Pathogenese neurogener Blasen- funktionsstörungen bei Kindern mit Meningomyelocele	36
5.1.2. Typen neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern mit Meningomyelocele	38

	4
5.2. Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter	41
5.2.1. Aseptischer intermittierender Einmalkatheterismus bei anticholinergem Medikation	41
5.2.2. Therapie einer funktionellen Obstruktion mittels Alphablockergabe	45
5.2.3. Weitere konservative Therapieoptionen	46
5.2.3.1. Intravesikale Elektrostimulation der Harnblase	46
5.2.3.2. Sakrale Neuromodulation/ -stimulation	47
5.2.3.3. Biofeedback	48
5.2.4. Indikation und Verfahren zur operativen Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern	49
<b>6. Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasen-</b> <b>funktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen</b>	<b>52</b>
6.1. Erste Ergebnisse einer Botulinumtoxin- A Detrusorinjektion bei Kindern mit neurogener Blase	54
6.1.1. Patienten & Methoden	54
6.1.2. Ergebnisse	59
6.2. Funktionelle und histomorphologische Langzeitergebnisse nach Botulinumtoxin- A in der Behandlung neurogener Blasen- funktionsstörungen bei Kindern	61
6.2.1. Patienten & Methoden	61
6.2.2. Ergebnisse	63
6.2.2.1. Urodynamische Ergebnisse	63
6.2.2.2. Mikroskopische Veränderungen	66
6.3. Diskussion der Ergebnisse	68
6.3.1. Erfahrungen mit BoNT/A in der Urologie und Diskussion der Resultate	68
6.3.2. Wirkdauer	71

6.3.3. Histologische Veränderungen nach BoNT/A Detrusor- injektionen	71
6.3.4. Nebenwirkungen	72
6.3.5. Weitere Arbeiten zur urologischen Botulinumtoxin/A Behandlung bei Kindern	73
<b>7. Untersuchungen auf BoNT/A Antikörper bei Therapie- versagern</b>	<b>76</b>
7.1. Definition von Therapieversagern	76
7.2. Die Antikörperbestimmung	77
7.3. Patienten & Methoden	78
7.4. Ergebnisse	80
7.5. Diskussion der Ergebnisse	82
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>85</b>
<b>9. Literatur</b>	<b>87</b>
<b>10. Abkürzungen</b>	<b>101</b>
<b>11. Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>102</b>
<b>12. Danksagung</b>	<b>103</b>
<b>13. Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>104</b>
<b>14. Publikationsliste</b>	<b>105</b>

## 1. Einleitung

Botulinumtoxine gewinnen zunehmend an Bedeutung in der Behandlung neurogener und nicht- neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Erwachsenen und bei Kindern. Seit meiner Tätigkeit im St. Hedwig Krankenhaus (urologische Abteilung, Chefarzt Prof. Dr. med. H. H. Knispel) im Jahre 2000 wurde ich neben der regulären stationären Versorgung der Patienten hauptamtlich mit der Betreuung der Kindersprechstunde beauftragt. In Kooperation mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité am Campus Virchow Klinikum (Leiter Dr. med. M. Michael) werden hierbei in erster Linie Kinder mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen, meist auf dem Boden einer Meningomyelozele, versorgt. Nicht alle Kinder lassen sich mit der etablierten Standardtherapie, der anticholinergen Medikation mit begleitendem Einmalkatheterismus, ausreichend sicher einstellen. Deshalb engagierte sich mein Kollege, Herr Dr. med. H. Schulte- Baukloh, in der Untersuchung und späterhin Etablierung der zusätzlichen Behandlung mit Botulinumtoxin-A bei schwer therapierbaren Blasenfunktionsstörungen dieser Kinder.

Im Rahmen meiner Doktorarbeit übernahm ich bei diesem Projekt prä- und posttherapeutische klinische und urodynamische Evaluationen dieser Kinder sowie deren Auswertungen, deren Ergebnisse ich im Verlauf in zwei einschlägigen Journalen als Co-Autor publizieren konnte: die ersten Erfahrungen mit dieser Therapie in 2002 (UROLOGY), späterhin Langzeitdaten

in 2004 (J Urol Urogynaekol). Zudem und als weiterer Fokus dieser Doktorarbeit untersuchte ich das Vorkommen von Botulinumtoxin-A Antikörpern bei diesem Patientenkollektiv und korrelierte die Ergebnisse mit dem subjektiven und klinischen Therapieerfolg.

## **2. Grundlagen**

Im folgenden Abschnitt sollen die Anatomie und die Neurologie des unteren Harntraktes dargestellt werden, da diese eine unmittelbare Bedeutung haben für das Verständnis der Behandlung mit Botulinumtoxin-A in der Harnblase:

### **2.1. Anatomie des unteren Harntraktes**

#### **2.1.1. Topographie und makroskopische Anatomie**

Die Harnblase, Vesica urinaria, liegt beim Erwachsenen im kleinen Becken unter dem Peritoneum im subperitonealen Bindegewebsraum hinter den Schambeinen. Der Blasenkörper, Corpus, verjüngt sich nach vorne oben zur Spitze (Blasenscheitel, Apex vesicae). Hinten unten liegt der Blasengrund, Fundus. Vom Scheitel verläuft das Lig. umbilicale medianum als Rest des embryonalen Urachus, vom Corpus ziehen die Ligg. umbilicalia medialis als Reste der Nabelarterien zum Nabel.

Die glatte Detrusormuskulatur ist dreischichtig aufgebaut. Besonders deutlich werden die einzelnen Schichten im Blasenhalzbereich: es finden sich eine äußere und innere longitudinale sowie eine mittlere zirkuläre Muskelschicht. In diesem Bereich geht die Blasenmuskulatur in das dreieckförmig angelegte Trigonum vesicae über, das die laterokraniel mündenden Harnleiter aufnimmt (Ureterenleiste). Das Trigonum verjüngt sich zum Blasenhalbs hin und mündet in die proximale Harnröhre. Die Kontraktion des Trigonum vesicae führt zu

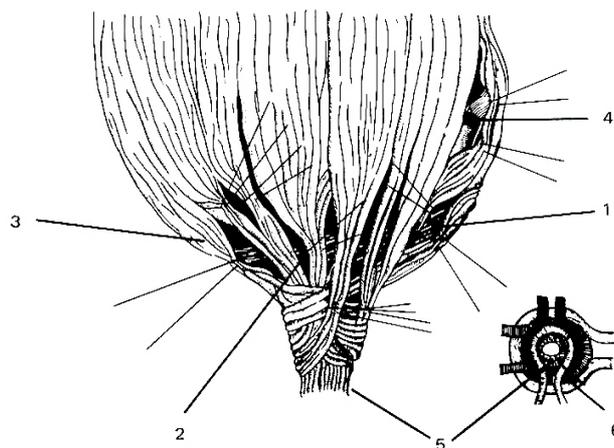
einer Verlagerung der Ostien nach kaudal zum Blasenhalss und damit zu einer starken Erhöhung des ureterovesikalen Widerstandes. Gleichzeitig verringert sich der Widerstand am Blasenhalss durch den Tonus des Trigonum vesicae, was die Miktion erleichtert. Die passive Füllung der Blase erhöht kaum den intravesikalen Druck der Harnblase; der entstehende vesikale Druck verschließt die Ureter durch ihren schrägen Durchtritt durch die Harnblasenwand (Ventilfunktion des ureterovesikalen Überganges).

Die arterielle Versorgung der Harnblase erfolgt über viszerale Äste der Aa. iliacae int.: A. vesicalis superior aus dem nicht obliterierten Anteil der A. umbilicalis, A. vesicalis inferior direkt aus der A. iliaca interna sowie über kleinere Äste (aus der A. obturatoria, A. pudenda int. und aus der A. uterina bei der Frau). Der venöse Abfluss erfolgt aus dem Plexus venosus vesicae in die V. iliaca int.

Die Fasern der inneren longitudinalen Muskelschicht der Blase setzen sich direkt in die innere Längsmuskelschicht der Harnröhre fort. Die mittlere Zirkulärschicht endet am Blasenhalss. Die mittlere Muskelschicht, die 2 bis 2,5 cm oberhalb des Blasenhalsses auf eine Dicke von ca. 1,5cm anzuwachsen beginnt, umgibt den Meatus internus urethrae mit einem inkompletten, nach dorsal offenen Ring. Die Fasern dieses Ringes inserieren in der Muskulatur des tiefen Trigonums (sie werden von Hutch [1] als Basisplatte bezeichnet.) Die äußere longitudinale Muskelschicht der Blase setzt sich, ähnlich der inneren Muskelschicht, direkt in die Harnröhren-

muskulatur fort. Dabei erhalten die Muskelfasern eine spiralförmige Anordnung um das Urethralumen, so dass auf einem Querschnitt eine semizirkuläre Umschlingung der Urethra durch zahlreiche Muskelzüge der äußeren Längsmuskelschicht von ventral als auch von dorsal resultiert [2, 3] (Abb. 2.1.):

**Abb. 2.1.**  
Glatte Muskulatur von Blasen Hals und Urethra nach Tanagho und Smith ([2]): Übergang der Muskelfaserbündeln der äußeren Muskelschicht des Detrusors (1,2,3) in die äußere semizirkuläre oder schräge Urethralmuskelschicht (6). Übergang der inneren Muskelschicht des Detrusors in die innere longitudinale Harnröhrenmuskulatur (5).



Die kräftige Längsmuskulatur der dorsalen Blasenwand, die die Urethra ventral hufeisenförmig umfasst, stellt als „Annulus urethralis“ (nach Heiss 1915 [4]) den Hauptteil dieser Muskelschlingen. Die äußere spiralige Muskelschicht der Urethra verjüngt sich nach distal, da sich die Fasern zurück zur gegenüberliegenden Blasenwand schlingen. Die spiraligen und semizirkulären glattmuskulären Schlingen stellen im streng anatomischen Sinne keinen Schließmuskel dar, wenngleich funktionell bei einer Tonisierung dieser Muskelzüge der Blasenaustritt auf Blasenhalbniveau verschlossen wird.

Der quergestreifte Sphinktermechanismus der Harnröhre lässt zwei Anteile erkennen: den Sphinkter externus als im anatomischen Sinne eigentlichen  $\Omega$ -förmigen Rhabdosphincter urethrae, sowie die periurethrale Beckenbodenmuskulatur (Mm. transversi perinei und Levatormuskel). Die intramural in der Harnröhrenwandung gelegenen Fasern des quergestreiften M. sphincter externus umgeben die glattmuskulären Anteile der Harnröhrenwandung, ihre Hauptmasse findet sich bei der Frau im Bereich der mittleren Harnröhre, beim Mann im Bereich der membranösen Harnröhre [3, 5]. Beim Durchtritt durch die Beckenbodenmuskulatur tritt die Harnröhre weiterhin mit dem M. pubococcygeus als medialem Anteil des M. levator ani in Kontakt, die als periurethrale Muskulatur zum externen Sphinktermechanismus gerechnet wird. So genannte Slow-twitch-Fasern des aus inhomogenen Muskelfasertypen aufgebauten Sphinkterapparates erhalten durch einen Dauertonus die Kontinenz in Ruhe aufrecht. Über die zusätzliche schnelle Kontraktion sog. Fast-twitch-Fasern wird die Kontinenz unter Belastung (Husten, Niesen etc.) sichergestellt [6].

### **2.1.2. Histologie**

Histologisch findet sich die Mukosa der Harnblase mit einem mehrschichtigen Übergangsepithel (Urothel) ausgekleidet. Dieses mehrschichtige Epithel besteht aus maximal sieben Zellagen. Diese können in drei Schichten gegliedert werden: Basalzellschicht, Zwischenzellschicht sowie die Deckzell-

schicht als luminale Oberfläche. Die Basalzellschicht erneuert durch Zellteilung das Urothel, die neuen Zellen wandern nach luminal. Die Deckzellschicht besteht aus sehr großen Epithelzellen, die teils mehrkernig und bis zu 200 µm groß sind. Die enorme Dehnbarkeit des Urothels und insbesondere der Deckzellen wird durch hierfür bestimmte Vesikel erklärt, welche bei zunehmender Harnblasendehnung in die Zellmembran eingebaut werden (Exozytose). Die Oberfläche der Deckzellen besteht aus einer Glykosaminoglykanschicht (GAG). Die Funktion der GAG ist umstritten. Vermutet werden sowohl Aufgaben in der Barrierefunktion als auch als antibakterieller Überzug des Urothels (verminderte Adhärenz).

## **2.2. Neurologie des unteren Harntraktes**

Harnspeicherung und Harnentleerung werden durch nervale Regelkreise zwischen kortikalen, subkortikalen, spinalen und peripheren Nerven gesteuert. Es besteht eine Dreifachinnervation aus parasympathischen, sympathischen und somatischen Anteilen. Die autonome Innervation des unteren Harntraktes erfolgt durch den parasympathischen Nervus pelvicus aus dem Nucleus intermediolateralis des Sakralmarkes S2-S4 [7] sowie den sympathischen Nervus hypogastricus aus dem Nucleus intermediolateralis der Segmente Th12-L2. Dabei ist nach Elbadawi und Schenk [8] die autonome Innervation der glatten Muskulatur des unteren Harntraktes folgendermaßen charakterisiert: sowohl der Detrusor als auch die glattmuskuläre

Harnröhre haben eine parasympathisch - sympathische Doppelinnervation, wobei der sympathische Nervus hypogastricus Synapsen zum Ganglion pelvicum und den in der Blase gelegenen (parasympathischen) intramuralen Ganglien unterhält. Dadurch wird eine vielfältige periphere Modulation von Impulsen möglich. Im Detrusor überwiegt die Anzahl von cholinergen Neuronen deutlich gegenüber den adrenergen Nervenendigungen. Der parasympathische Nervus pelvicus besorgt die motorische Blaseninnervation; durch Freisetzung des parasympathischen Neurotransmitters Acetylcholin wird über die Aktivierung von Muskarinrezeptoren der Detrusormuskulatur die Miktion ausgelöst. Während adrenerge Nervenendigungen im Detrusor spärlich sind, nimmt die Dichte im Bereich von Trigonum, Blasen Hals und glattmuskulärer Harnröhre deutlich zu. Der sympathische Nervus hypogastricus ist in seiner Funktion Gegenspieler des parasympathischen Nervus pelvicus: bei Ausschüttung des sympathischen Neurotransmitters Noradrenalin werden der Detrusor über inhibitorische  $\beta$ -Rezeptoren ruhiggestellt und der Blasen Hals und die glattmuskuläre Harnröhre über exzitatorische  $\alpha$ -Rezeptoren tonisiert, so dass eine kontinenzsichernde Funktion resultiert. Der quergestreifte Sphinkter externus wird wie die übrige Beckenbodenmuskulatur vom somatischen N. pudendus innerviert, der den Vorderhornzellen des Sakralmarks der Segmente S2- S4 entspringt [7]. Die Lokalisation der Kerne des parasympathischen N. pelvicus und des somatischen N. pudendus in

den Segmenten S2-S4 des Sakralmarkes hat zur Bezeichnung dieses Bereiches als „sakrales Miktionszentrum“ geführt, wobei diese Nomenklatur nach neueren Studien so nicht mehr haltbar ist (s.u.). Wenn auch Pudendus- und Pelvicuskerne durch kurze Hemmneurone miteinander verbunden sind, so erfolgt doch die eigentliche Koordinierung von Detrusor und Sphinkter über lange Bahnen im N. coeruleus der Formatio reticularis des Hirnstammes, dem eigentlichen „pontinen Miktionszentrum“. Noch weiter übergeordnete Kerne im Mittelhirn (Hypothalamus und ventrolaterale Anteile des Thalamus) und den Stammganglien (Globus pallidus, N. ruber, Substantia nigra) sowie kortikale Areale im Gyrus frontalis medialis des Frontallappens, im vorderen Anteil des Gyrus cingulatus und im Knie des Corpus callosum, haben vorwiegend hemmende Funktion auf den Miktionsreflex.

### **2.3. Physiologie des unteren Harntraktes**

Die vielgestaltigen Innervationen von Harnblase und Harnröhre und ihre minutiös aufeinander abgestimmte Vernetzung ist komplex und kompliziert [9] und wird hier rekapituliert (Abb. 2.2.- 2.5.):

#### **2.3.1. Harnspeicherphase**

Innerhalb von Afferenzen und Efferenzen der sakralen Kerne des N. pelvicus existiert ein negativer Feedbackmechanismus. Dieser ist für die Unterdrückung instabiler Detrusorkontrak-

tionen auf spinaler Ebene verantwortlich (Abb. 2.2.D). Zudem besteht eine Aktivierung thorakolumbaler Efferenzen bei Stimulation sakraler Afferenzen in Abhängigkeit vom Grad der Dehnung der glatten Detrusormuskulatur (ausgelöste sympathische Stimulation in den Beckenganglien führt einerseits zur Kontraktion des glatten inneren Sphinkters und andererseits zur Hemmung der Kontraktion des Detrusors (Abb. 2.3.D)). Zunehmende afferente Impulse im N. pelvicus lösen mit zunehmender Blasenfüllung erst bei Erreichen einer kritischen Frequenz eine Detrusorkontraktion aus („kritische Schwelle“) (Abb. 2.2.B).

Ein intakter urethraler Verschluss (nervale Regelkreise zwischen N. pelvicus und pudendus) wird durch zunehmende Aktivität der Muskulatur des urethralen Verschlusses mit zunehmender Blasenfüllung durch einen Reflexbogen ermöglicht, der afferent aus dem Pelvicus und efferent aus dem Pudendus besteht. Dieses ist ein ausschließlich spinaler Reflex und damit auch bei Querschnittlähmung intakt (Abb. 2.4.A). Außerdem kommt es zu einer Reflexkontraktion des Beckenbodens bei abdomineller Druckerhöhung durch kontra- und ipsilaterale Verschaltungen von Afferenzen und Efferenzen des Pudendus selbst (Abb. 2.4. B): abdominale Druckerhöhungen erzeugen eine Dehnung der Muskelspindeln im gesamten Beckenboden und somit eine Reizung afferenter Fasern des Pudendus, was wiederum eine Stimulation efferenter Fasern mit Kontraktion der Muskulatur zur Folge hat.

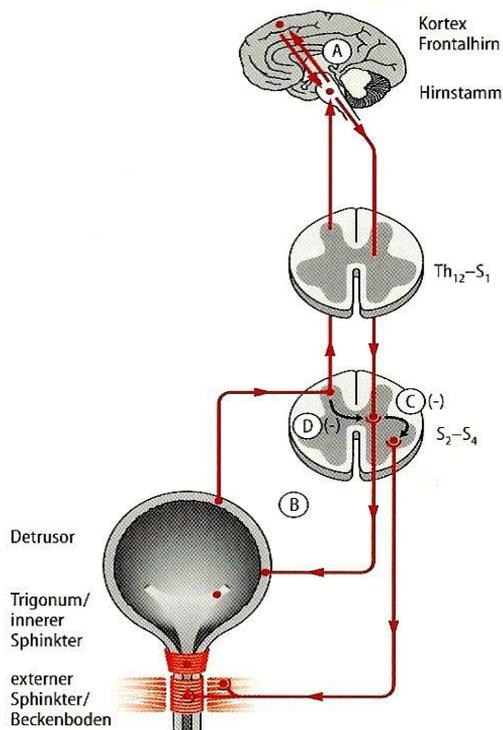


Abb 2.2.

**A** Regelkreis aus Bahnen zwischen Frontalhirn und Detrusorkernen der Formatio reticularis.

**B** Eigentlicher Miktionsreflex, afferent sensorisch ohne spinale Umschaltung bis zum motorischen Zentrum im Hirnstamm (long routed pathways), nach Umschaltung efferent spinal bis zu motorischen sympathischen bzw. parasympathischen Kernen im Lumbal- (Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>) bzw. Sakralmark (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>), zunehmende afferente Impulse im Plevicus bei zunehmender Blasenfüllung lösen erst bei Erreichen einer kritischen Frequenz eine Detrusorkontraktion aus („kritische Schwelle“).

**C** Negativer Feedback von Kernen des Pelvicus auf Kerne des Pudendus im Sakralmark.

**D** Negativer Feedbackmechanismus innerhalb von Afferenzen und Efferenzen der sakralen Kerne des Pelvicus, der für die Unterdrückung instabiler Detrusorkontraktionen auf spinaler Ebene verantwortlich zu machen ist.

(Aus [9] mit Genehmigung)

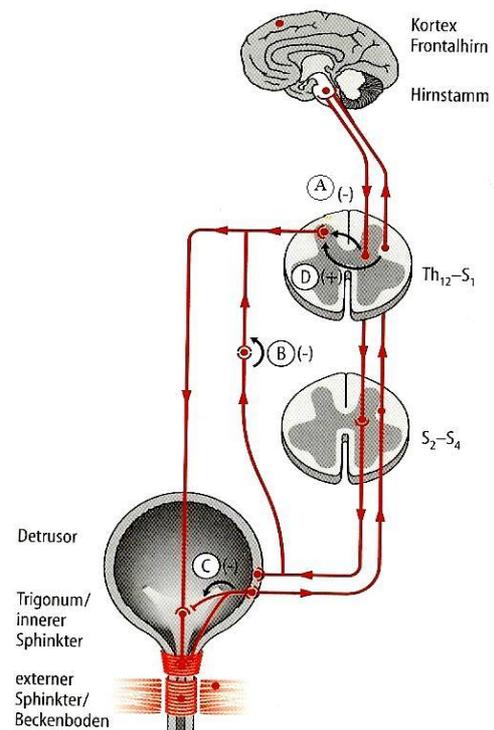


Abb 2.3.

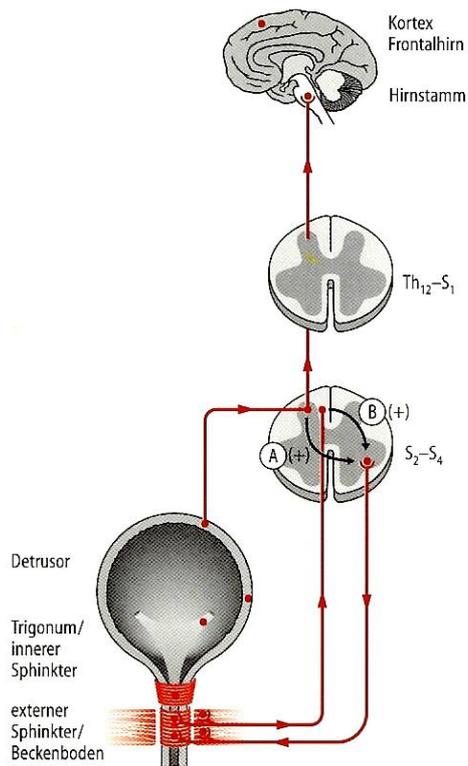
**A** Efferente Hemmung sympathischer Signale infolge afferenter parasympathischer Impulse.

**B** Präsynaptische ganglionäre Hemmung der adrenergaxonalen Transmission durch einen cholinerg stimulierbaren muskarinergen Rezeptor, cholinerg stimulierte Aktivierung des SIF (small intensely fluorescent) - Zellsystems, das efferent präganglionär und/ oder intramural adrenerge Effektorneurone hemmt.

**C** Intramurales diautonomes synaptisches System modifiziert neurogene Antwort infolge axo-axonaler Kontakte.

**D** Aktivierung thorako-lumbaler Efferenzen bei Stimulation sakraler Afferenzen in Abhängigkeit vom Grad der Dehnung der glatten Detrusormuskulatur (ausgelöste sympathische Stimulation in den Beckenganglien führt einerseits zur Kontraktion des glatten inneren Sphinkters und andererseits zur Hemmung der Kontraktion des Detrusors).

(Aus [9] mit Genehmigung)

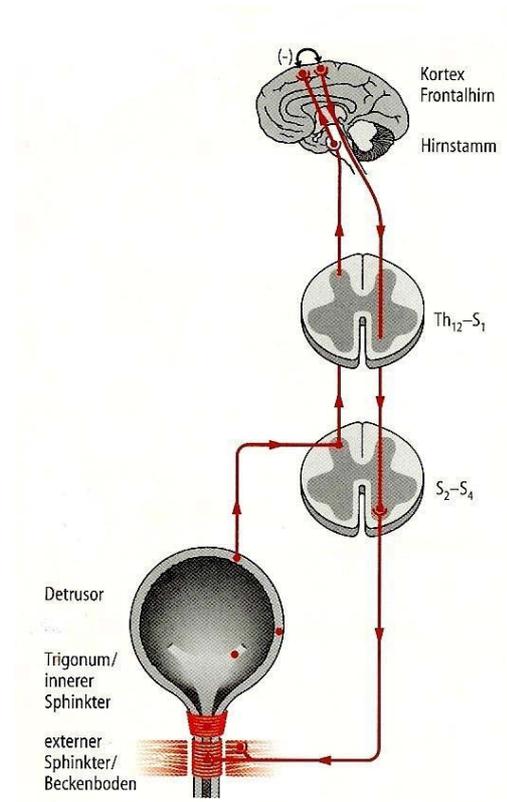


**Abb 2.4.**

**A** Zunehmende Aktivität der Muskulatur des urethralen Verschlusses mit zunehmender Blasenfüllung durch einen Reflexbogen, der afferent aus dem Pelvicus und efferent aus dem Pudendus besteht (ausschließlich spinaler Reflex, da auch bei Querschnittslähmung intakt).

**B** Reflexkontraktion des Beckenbodens bei abdominalen Druckerhöhungen durch kontra- und ipsilaterale Verschaltungen von Afferenzen und Efferenzen des Pudendus selbst.

(Aus [9] mit Genehmigung)



**Abb 2.5.**

Afferente Stimulation des pelvici haben efferent eine Hemmung des Pudendus zur Folge, was sich urodynamisch in einer Relaxation des externen Sphinkters und des Beckenbodens bei Miktions zeigt.

(Aus [9] mit Genehmigung)

### 2.3.2. Entleerungsphase

Wie schon angedeutet, setzt sich ein wichtiger zentraler Regelkreis aus Bahnen zwischen Frontalhirn und Detrusorkernen der *Formatio reticularis* zusammen, wobei weitere Verbindungen zu Kleinhirn, Thalamus und Basalganglien bestehen (Abb. 2.2.), wo sich das neurologische Substrat für die Willkürkontrolle des Miktionsreflexes mit der Fähigkeit findet, bei intaktem Regelkreis die Miktion sowohl willkürlich einzuleiten als auch zu unterbrechen. Dieser Miktionsreflex beginnt initial bei den propriozeptiven Endigungen des Detrusors und verläuft afferent sensorisch ohne spinale Umschaltung bis zum motorischen Zentrum im Hirnstamm (long routed pathways). Er endet nach Umschaltung efferent spinal in den motorischen sympathischen bzw. parasympathischen Kernen im Lumbal- (Th12-L2) bzw. im Sakralmark (S2-S4) (Abb. 2.2.B). Das urodynamische Substrat des Reflexes ist eine Detrusorkontraktion von adäquater Dauer und Stärke ohne Restharnbildung. Für die ungestörte Miktioneinleitung und ihren Verlauf ist eine Koordination von Detrusoraktivität und Harnröhrenverschluss unbedingte Voraussetzung. Das nervale Substrat findet sich auf spinaler Ebene in speziellen Verschaltungen der sympathischen und parasympathischen Kernregionen des Detrusors und des Pudendus untereinander. Zusätzliche Interaktionen von sakralen und lumbalen Input bestehen innerhalb der Beckenganglien und intramural. Im Sakralbereich des Rückenmarks (S2-S4) treffen Kerne des

Pudendus mit denen des Pelvicus zusammen (Abb. 2.2.C,D). Afferente Stimulationen des Pelvicus haben efferent eine Hemmung des Pudendus zur Folge, was sich urodynamisch in einer Relaxation des externen Sphinkters und des Beckenbodens während der Miktion zeigt (Abb. 2.5.). Diese Reaktion von Detrusor und Verschlussmechanismus während der Miktion wird als synerg bezeichnet. Sie ist suprasakral gesteuert, da sich bei komplettem Querschnitt oberhalb S2 eine Dys-synergie zwischen Detrusor und Verschlussmechanismus ausbildet. Da Trigonum und innerer Sphinkter  $\alpha$ -adrenerg sympathisch innerviert sind, muss eine Koordination zwischen Parasympathicus und Sympathicus für die bei der Miktionseinleitung nachweisbare koordinierte Öffnung des inneren Sphinkters bei gleichzeitig bestehender Detrusorkontraktion vorhanden sein. Dafür sind folgende Regelkreise verantwortlich zu machen: 1) auf spinaler Ebene existiert eine efferente Hemmung sympathischer Signale infolge afferenter parasympathischer Impulse (Abb. 2.3.A); 2) es existiert eine umfassende infraspinale Autoregulation der autonomen Anteile: eine präsynaptische ganglionäre Hemmung der adrenergaxonalen Transmission durch einen cholinerg stimulierbaren muskarinergen Rezeptor (Abb. 2.3.B), eine cholinerg stimulierte Aktivierung des SIF (small intensely fluorescent) Zellsystems, das efferent präganglioär und/ oder intramural adrenerge Effektorneuronen hemmt (Abb. 2.3.B/C) sowie ein intramurales diautonomes synaptisches System, welches die

neurogene Antwort infolge axo- axonaler Kontakte modifiziert (Abb. 2.3.C).

## 2.4. Muskarinrezeptoren

Muskarinrezeptoren können in verschiedenen Organen nachgewiesen werden. Bekannt sind fünf Subtypen (Tab. 2.1.):

Muskarinrezeptor-Subtyp	Vorkommen	Funktion	Mögliche Nebenwirkungen
M1	Hirnrinde, Hippocampus, Speicheldrüsen, sympathische Ganglien	Gedächtnis und kognitive Funktion, Speichel- und Magensäuresekretion	Kognitive Funktionen ↓ Reaktionsfähigkeit ↓ Erinnerungsvermögen ↓ Delirium
M2	glatte Muskulatur, Stammhirn, Herzmuskel	Herzfrequenz, Magensphinktertonus	Tachykardie, Palpitationen, Angst
M3	glatte Muskulatur, Speicheldrüsen, Augen	Blasenkontraktion, Darmmotilität, Speichel- und Tränensekretion, Akkomodation des Auges	Sicht ↓ (verschwommen) Mundtrockenheit ↑
M4	Basales Vorderhirn, Striatum, Speicheldrüsen	unbekannt	unbekannt
M5	Substantia nigra, Augen (Ziliarmuskel)	unbekannt	unbekannt

Tab. 2.1. Muskarinrezeptoren- Subtypen und ihre Verteilung im Körper.

- **Blase:** Muskarinrezeptoren konnten im Detrusor vesicae (M3 und M2), präjunktional an den Nervenendigungen (M1, M2, M4) und im Urothel auf mRNA-Ebene (M1-5) nachgewiesen werden. Beim Menschen überwiegen in der Blase die Muskarinrezeptoren vom M2- (80%) und vom M3-Subtyp (20%); die Kontraktion erfolgt hauptsächlich M3-

gesteuert. Eine mögliche Rolle des M2-Rezeptors im Detrusor ist die Hemmung der durch die sympathischen Nerven ausgelösten Entspannung, wodurch die Kontraktion verstärkt und die Effizienz der Blasenentleerung gesteigert wird. Neuere Arbeiten zeigen, dass bei kranker Blase M2-Rezeptoren möglicherweise eine größere Rolle spielen [10]. Andersson hat gezeigt, dass diese M2-Rezeptoren auch im Urothel vorhanden sind und möglicherweise blasenafferente Reize modulieren. Neben der Hauptrolle des Acetylcholins als Effektor der parasympathisch gesteuerten Detrusorkontraktion könnte eine basale Freisetzung von Acetylcholin in der Speicherungsphase zur Entstehung einer Overactive bladder (OAB) beitragen. Die Bedeutung des Urothels zeigt sich hierbei von zunehmendem Interesse [10, 11]. Die Blase verfügt wahrscheinlich auch über eigene autonome rhythmische Aktivitäten während des Füllens und Speicherns, die von interstitiellen Schrittmacherzellen ausgehen. Diese autonomen Kontraktionen, deren Intensität teilweise durch zentral-autonome Stimulationen gesteuert werden können, sind wahrscheinlich für die sensorische Überwachung des Blasenvolumens erforderlich.

- o **Speicheldrüse:** M1- und M3- Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Speichelproduktion. Antagonisten mit geringer Affinität zu M1 können das Gefühl der Mundtrockenheit verringern.

- **Magen-Darm-Trakt:** Hier sind alle fünf Subtypen zu finden. Obwohl M2 zahlenmäßig überwiegt, ist hauptsächlich M3 an der cholinergen Kontraktion beteiligt. Damit verringert die für die Blase gewünschte M3-Blockade wahrscheinlich die Dickdarmmotilität.
- **Auge:** Im menschlichen Auge finden sich alle fünf Subtypen (M3: 60 bis 75%).
- **Herz:** Der M2- Rezeptor überwiegt im Herzen funktional und steuert die parasympathisch gesteuerte Bradykardie.
- **Zentrales Nervensystem:** Hier kommen alle fünf Subtypen mit unterschiedlicher Verteilung vor. Die wichtigste Funktion postsynaptischer M1-Rezeptoren besteht in der Übertragung cholinergischer Effekte auf kognitive Vorgänge, insbesondere auf das Gedächtnis.

### 3. Der Urodynamische Messplatz

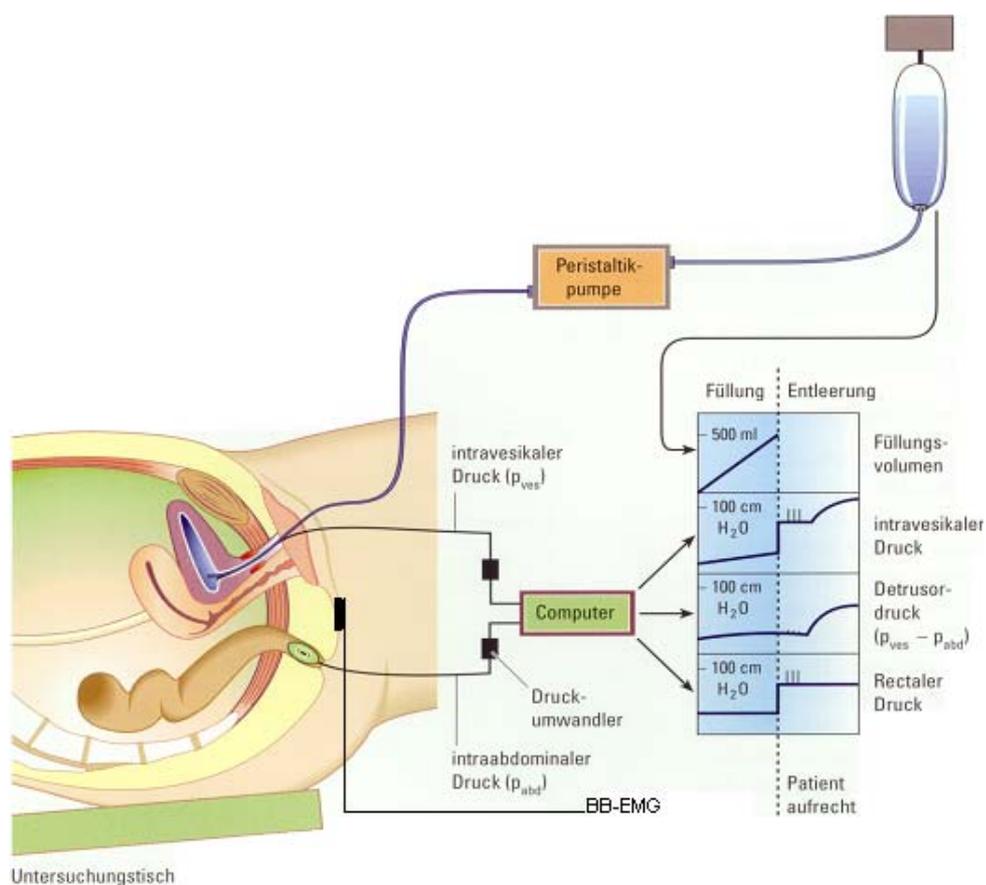
Zur genauen Differenzierung und Erfassung des Schweregrades einer neurogenen Blasenfunktionsstörung wird heutzutage in regelmäßigen Abständen, bei den Kindern im allgemeinen zwischen 6- und 12- monatlich (nach Therapiemodifikation oder bei schlechten Untersuchungsergebnissen auch bereits nach 3 Monaten) eine urodynamische Messung durchgeführt. Die Urodynamik untersucht und misst die funktionellen Abläufe im unteren Harntrakt (Messung der Druckverhältnisse in Blase und Darm). Hierbei sind vor allem die Beurteilung der Harnspeicher- und -entleerungsfunktion von Interesse. Sie dient in erster Linie zur Beurteilung der Parameter Sensorik, Reflexvolumen ( $V_{refl}$  = Volumen bei Auftreten der ersten unehemten Detrusorkontraktion, in [ml]), maximaler Detrusordruck ( $P_{detmax}$ , in [cmH<sub>2</sub>O]), maximale Blasenkapazität ( $V_{max}$ , in [ml]), Detrusor- Leakpoint- Pressure (dLPP, in [cmH<sub>2</sub>O]) und Harnblasencompliance (Dehnbarkeit, in [ml/cmH<sub>s</sub>O]). Zudem dient sie der Differenzierung von Stress- und Reflexinkontinenz bzw. deckt deren Mischformen auf. Der Ablauf dieser Untersuchung ist weitestgehend standardisiert [12].

Die Kinder sollten nach Möglichkeit tags zuvor oder am Tage der Untersuchung - ggf. mit Hilfsmaßnahmen - abgeführt haben. Kleine, unruhige oder sehr ängstliche Kinder benötigen eine halbe Stunde vor Untersuchungsbeginn eine rektal applizierte Prämedikation (Midazolam Suspension gewichtsadaptiert).

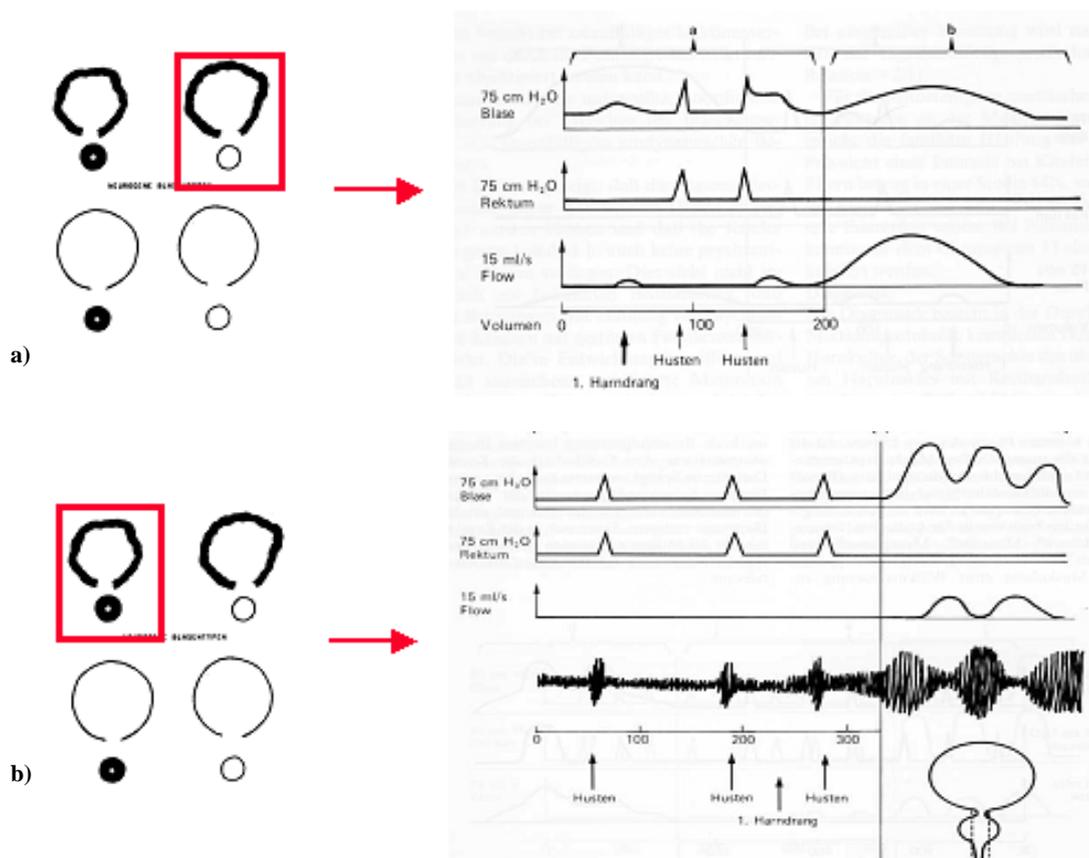
Den Messplatz, an dem ich sämtliche Untersuchungen durchgeführt habe, zeigt die Abb. 3.1., schematisch illustriert in Abb. 3.2.: Urodynamikgerät Typ „Libra“ der Firma Medical Measurement Systems (MMS), Niederlande. Als intravesikaler Messkatheter kam bis 2004 der Typ UROBAR-ELS 5 (5 Char. Mikrotipkatheter) der Firma Rehau, Deutschland, zur Anwendung, späterhin ein 2-Kanal Einmal-Messkatheter 6 Charr. der Firma Porges, Frankreich. Die Messung des intraabdominellen Druckes erfolgte mittels 10 Charr. rektalem Ballonkatheter (Firma Porges, Frankreich). Zudem erfolgte die Ableitung der muskulären Beckenbodenaktivität mittels perineal angebrachter Klebeelektroden, Firma Kendall, Deutschland. Die Füllungsrate betrug konstant 10ml/min bei 32°C (nur bei Säuglingen/ Kleinkindern werden auch geringere Füllungsgeschwindigkeiten von 3, 5 oder 7 ml/min. gewählt). Die Basismessung erfolgte als Videourodynamik auf unserem Röntgentisch (Fa. Siemens; Kontrastmittel Ultravist<sup>®</sup>, Firma Schering, Deutschland, 1 Amp. auf 500ml NaCl), um anatomische oder funktionelle Veränderungen der Harnblase sowie ggf. einen vesikoureteralen Reflux zu visualisieren. Beispiele der wichtigsten Befunde im Rahmen dieser Arbeit zeigt die Abb. 3.3.



**Abb. 3.1.** Urodynamischer Messplatz: A = Instillationsflüssigkeit an Waage; B = Monitor mit 5 Ableitungen (intravesikaler Blasendruck, Rektaldruck, Detrusordruck (= Wert, der sich rein rechnerisch aus der Subtraktion des Rektaldruckes vom intravesikalen Druck ergibt), Füllungsvolumen und Beckenboden-EMG Ableitung); C = Tastatur; D = Rechner; E = Drucker; F = Drucktransducer; G = Meßkatheter, Beckenboden-EMG und Füllungsschlauch. (Abbildung: J. Herholz)



**Abb. 3.2.** Schematisierte Darstellung einer urodynamischen Untersuchung. Dargestellt sind: vesikaler Messkatheter, rektaler Messkatheter, BB-EMG (= Beckenboden-Elektromyographie mittels Klebeelektroden im Dammbereich) sowie die Computereinheit mit der Darstellung der einzelnen Parameter, wie sie auf dem Monitor erscheinen (rechts in der Abbildung). (Abbildung von der Fa. Pfizer (Diasatz-Detrusitol®) zur Verfügung gestellt).



**Abb. 3.3.a+b** Befunde einer urodynamischen Untersuchung (näheres hierzu im Kapitel 5.1.2.):

- a) Bild einer alleinigen Detrusorhyperaktivität, auftretend ab einem Füllungsvolumen von 200ml.
- b) Bild einer Detrusor- Sphinkter- Dyssynergie; bei Hustenprovokation bei ca. 50, 190 und 280ml kommt es zur kurzen Anspannung im Beckenbodenbereich, ab ca. 320ml dann jedoch hochgradige Dyssynergie, wobei sich die Detrusor- (widergespiegelt im Blasen- druck) und die Sphinkter-/ Beckenbodenspastik gegeneinander „aufschaukeln“. Es kommt nur bei Nachlassen der Sphinkterspastik zu einem Urinverlust (siehe Uroflowkurve).  
(Abbildungen aus Jonas et al.: Urodynamik (S.81); Enke- Verlag Stuttgart, 1998)

## 4. Botulinumtoxin – Geschichte und Grundlagen

### 4.1. Geschichte

Botulinumtoxine (BoNT) werden von Clostridia botulina gebildet, grampositiven stäbchenförmigen Bakterien, die aufgrund ihrer Sporenbildung über ausgeprägte Resistenzbedingungen verfügen. Das Exotoxin wird unter anaeroben Bedingungen produziert, und in Relation zu seinem Molekulargewicht stellt es das stärkste bekannte Gift dar: nur ein Milligramm des Toxins wäre in der Lage, mehr als 1000 Menschen zu töten [13]. Klassischerweise finden sich die Organismen in Wurstnahrung (daher der historische Name: botulus (lat.= Wurst)), Fischnahrung, und in neuerer Zeit auch in Konservennahrung, die unter nicht einwandfrei hygienischen Bedingungen hergestellt wurde. Die systemische Vergiftung mit dem Toxin, der Botulismus, ist wahrscheinlich schon seit der Antike bekannt, wurde jedoch erst 1822 von dem deutschen Arzt und Philosophen Justinus Kerner umfassend beschrieben: „Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes“ [14]. Hierin beschreibt er das Vollbild des Botulismus: schlaffe Lähmungen, häufig beginnend mit Sehschwierigkeiten (Ophthalmoplegie), gefolgt von Dysphagie, Obstipation und Miktionsstörungen, und die eine fortgeschrittene Vergiftungweisende

Dyspnoe, die bis zum Atemstillstand reichen kann [15].

Es benötigte bald ein weiteres Jahrhundert, bis der Erreger *Clostridium botulinum* identifiziert wurde: 1897 fand der Belgier Pierre Marie van Ermengem im Stuhl erkrankter Patienten das Bakterium [16]. Der heute bei weitem am häufigsten zur Anwendung kommende Serotyp Botulinumtoxin- A (BoNT/A) wurde 1920 durch H. Sommer und Kollegen in den USA isoliert und aufgereinigt. Erst 30 Jahre später ergaben die Untersuchungen von Burgen [17], dass die lähmende Wirkung des Toxins nicht auf einer postsynaptischen Nervenblockade, sondern auf einer präsynaptischen Hemmung der Acetylcholinfreisetzung beruht. Weitere Serotypen (s.u.) wurden in den 40er Jahren von Edward Schantz identifiziert. Vor dem möglichen medizinischen Nutzen des BoNT/A wurde der Einsatz als mögliche biologische Waffe intensiv beforscht [18]. Entsprechend wurde BoNT/A erst 1981 durch den amerikanischen Ophthalmologen A. Scott am Menschen zur Behandlung des Strabismus therapeutisch eingesetzt [19]. Im nachfolgenden Jahrzehnt nahmen die Indikationen insbesondere im Bereich neuromuskulärer Erkrankungen rasant zu [20]. 1989 wurde BoNT/A erstmals als Medikament zur Behandlung des Strabismus, des Blepharospasmus sowie hemifazialer Dystonien von der US Food and Drug Administration zugelassen [21].

## 4.2. Botulinumtoxin - Wirkungsmechanismus

Es sind sieben immunologisch unterschiedliche Serotypen des BoNT bekannt: BoNT/A / B / C / D / E / F und G. Von denen finden jedoch nur zwei Serotypen, BoNT/A (BOTOX<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup>, XEOMIN<sup>®</sup>) und BoNT/B (NeuroBloc<sup>®</sup>, Myobloc<sup>®</sup>) breitere klinische Anwendung. Eine Übersicht über die bereits zugelassenen Präparate entsprechend ihrer Indikationsbereiche findet sich in Tab. 4.1.

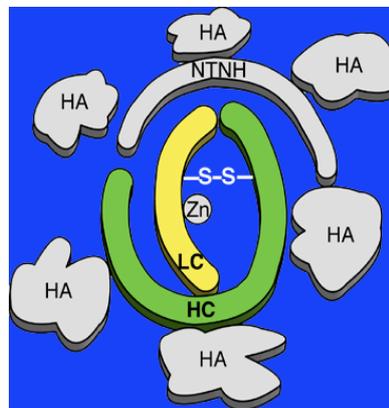
Bei äquivalenter Dosierung scheint BoNT/A im funktionellen Vergleich am menschlichen quergestreiften Muskel etwas wirksamer und mit längerer Wirkdauer zu sein als BoNT/B [22, 23], andere Studien demonstrierten jedoch eine Wirkungsäquivalenz [24].

Indikation	BOTOX <sup>®</sup>	Dysport <sup>®</sup>	XEOMIN <sup>®</sup>	Neurobloc <sup>®</sup>
Torticollis spasmodicus	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen
Blepharospasmus	zugelassen	zugelassen	zugelassen	
Hemifaciale Spasmen	zugelassen	zugelassen		
Hyperhidrose der Axilla	zugelassen			
Postapoplektische Armspastik	zugelassen	zugelassen		
Pes equinus bei infantiler Cerebralparese	zugelassen			

Tab. 4.1. Botulinumtoxinpräparate und Ihre Zulassungen.

Das BoNT bindet mit hoher Affinität an cholinerge Nervenendigungen, an sympathischen und parasympathischen Ganglien-

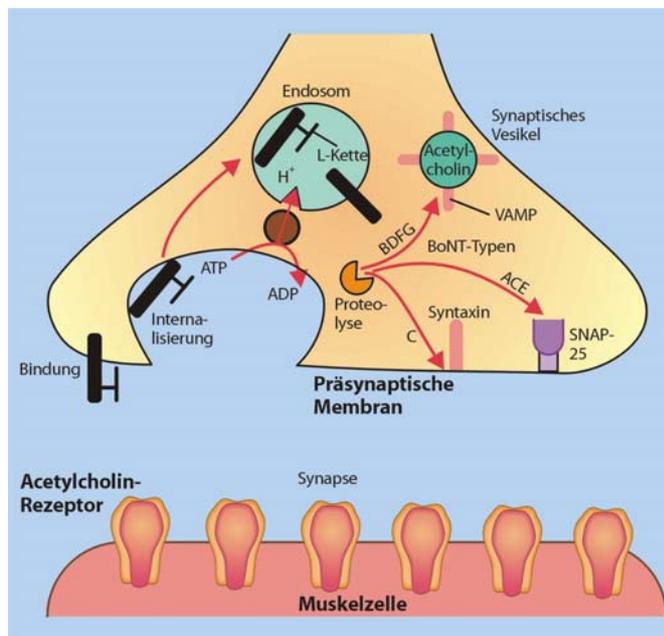
zellen sowie an postganglionären parasymphatischen Zellen. Die höchste Sensitivität findet sich an Synapsen der motorischen Endplatte. Das eigentliche Neurotoxin ist eine zinkbindende Endoprotease. Es besteht aus einer schweren (Molekulargewicht 100.000 D) und einer leichten (Molekulargewicht 50.000 D) Kette, die über eine Disulfidbrücke und ionische Kräfte miteinander verbunden sind (Abb.4.1.).



**Abb. 4.1.** Das Botulinumtoxin besteht aus einem Proteinkomplex (MG 900.000D), der sich aus dem eigentlichen Neurotoxin (MG 150.000 D, gelb und grün markiert), sowie aus Hämagglutininen (HA) und einem nicht-toxischen Protein (Non-toxin-non-hemagglutinin NTN) zusammensetzt. HA und NTN stabilisieren das Neurotoxin. Das Neurotoxin ist eine zinkbindende (Zn) Protease, die aus einer leichten Kette (light chain, LC, MG 50.000 D) und einer schweren Kette (heavy chain, HC, 100.000 D) besteht. Diese beiden Ketten sind über eine Disulfidbrücke (-S-S-) und ionische Kräfte miteinander verbunden. (Abbildung von der Fa. Allergan zur Verfügung gestellt).

Das Toxin unterbindet die neuromuskuläre Übertragung, indem es die Verschmelzung der Acetylcholin enthaltenden Vesikel mit der präsynaptischen Nervenzellmembran verhindert. Das Acetylcholin kann somit als Transmitter nicht ausgeschüttet

werden, so daß es zu einer Lähmung vom schlaffen Typ kommt (Abb.4.2.). Durch proteolytische Inaktivierung des Toxins und die Bildung neuer Fusionsproteine wird die Synapse nach einigen Monaten wieder aktiviert und damit funktionstüchtig. Zunehmend setzt sich jedoch auch die Erkenntnis durch, dass BoNT/A an der Harnblase nicht nur durch die bisher gut bekannte Inhibition der Acetylcholinausschüttung wirkt, sondern auch auf sensorische Fasern und andere Neurotransmitter: Apostolidis et al. [25] untersuchten die suburotheliale Innervation unter Verwendung des pan-neuronalen Markers PGP 9.5, der Acetylcholinesterase (AChE) und der afferenten Marker TRPV1 und P2X3 vor sowie 4 und 16 Wochen nach BoNT/A Injektion. Die signifikantesten Veränderungen waren nach 16 Wochen zu beobachten, was mit den klinisch observierten Ergebnissen korrelierte: die relative Dichte der P2X3 und der TRPV1 positiven Fasern sank um 60,2% bzw. um 76,6%, wohingegen die AChE-positiven Fasern keine signifikante Veränderung zeigten. Der Marker PGP 9.5 zeigte keine Veränderungen im Vorher-/ Nachher- Vergleich. Diese Ergebnisse (und die weiteren Studien [26, 27]) lassen vermuten, daß die enorme Effektivität des BoNT/A zu einem nicht unbedeutlichen Teil auf die Inhibition der vesikulären Freisetzung von einer ganzen Anzahl von Neurotransmittern (ACh, ATP, und Substance-P) sowie auf die Downregulation purinerg und Capsaicin-Rezeptoren auf dem afferenten Schenkel des Miktionsreflexes zurückzuführen sein muss.



[aus [13]]

**Abb. 4.2.** Wirkungsmechanismus der verschiedenen BoNT- Serotypen in 3 Stufen: 1. Bindung, 2. Internalisierung, 3. intrazelluläre toxische Wirkung (nach [13]): Das Toxin bindet mit seiner schweren Kette an spezifische Rezeptoren cholinergischer Nervenendigungen (selektive Wirkung) und wird internalisiert. Durch die schwere Kette wird ein Kanal in der Endosomenmembran formiert, wodurch das Toxin in das Zytosol gelangt. Die schwere und leichte Kette trennen sich, und letztere, eine Endoprotease, wandert zur präsynaptischen Membran. Dort spaltet sie Aminosäurebindungen von Proteinen des Fusionskomplexes; dieser Fusionskomplex, bestehend aus drei Proteinen (VAMP=vesicle associated membrane protein, SNAP-25=synaptosomal-associated protein of 25kD, Syntaxin) regelt normalerweise die Verschmelzung der Acetylcholin (ACh) enthaltenden Vesikel mit der präsynaptischen Membran. BoNT/A spaltet proteolytisch das SNAP-25, BoNT/B das VAMP: die Verschmelzung der Vesikel mit der Axonmembran unterbleibt, und es wird kein ACh in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Es resultiert eine Lähmung vom schlaffen Typ.

Am quergestreiften Muskel wird eine parallel zur Toxinwirkung erfolgende Reinnervation der gestörten neuromuskulären Übertragung durch Aussprossen der terminalen Nervenendigungen nach BoNT/A Therapie beschrieben. Dieses über mehrere Jahre bestehende bleibende Sprouting [28-30] ist therapeutisch unerwünscht, da es anteilig für das frühzeitige Nachlassen

der lähmenden BoNT-Wirkung wenige Monate nach Injektion verantwortlich gemacht wird. Am glattgestreiften Muskel konnte dieses Sprossungsphänomen nach BoNT-Injektion bisher nicht bewiesen werden, zeigt es sich doch auch unabhängig von einer BoNT-Therapie [31].

Gelegentlich kommt es zudem bei wiederholten BoNT - Injektionen im *sequenziellen* Verlauf zu einem Nachlassen der lähmenden Wirkungspotenz, wofür eine Toleranzentwicklung durch - gegen das BoNT gebildete - Antikörper verantwortlich gemacht werden muss. Deren Inzidenz wird bei mehrfach mit BoNT behandelten Patienten und unter Verwendung der ursprünglichen BOTOX<sup>®</sup>-Formulierung mit 3 bis 9,5% angegeben, wobei deren Vorkommen unter der moderneren Herstellung deutlich seltener (<1%) beobachtet wird [32, 33]. *Höhere* Dosen oder *zu frühzeitige* Reinjektionen (< 3 Monate) leisten diesem unerwünschten Phänomen jedoch Vorschub [34, 35]. Eine Toleranzentwicklung konnte bei wiederholten Detrusorinjektionen klinisch zunächst nicht beobachtet werden [36-39]. Neuere Untersuchungen von uns weisen jedoch auf eine nicht unerhebliche Antikörperbildung im urologischen Bereich hin (siehe eigene Ergebnisse, Kap.7).

### **4.3. Botulinumtoxin - Gegenanzeigen**

Gegenanzeigen bestehen insbesondere bei generalisierten Störungen der Muskelaktivität (z.B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Rooke Syndrom), in der Schwangerschaft sowie

während der Stillzeit. Eine relative Kontraindikation stellen Koagulopathien dar. Zu einer unkalkulierbaren Wirkungspotenzierung kann es unter gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin sowie Arzneimitteln kommen, die auf die neuromuskuläre Reizübermittlung wirken (z.B. Muskelrelaxantien des Tubocurarin-Typs).

#### **4.4. Botulinumtoxin - Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen des BoNT bestehen am ehesten in einer unerwünschten Schwächung der dem injizierten Areal benachbarten Muskelgruppen. Entsprechend sind beschrieben: Ptosis, Diplopie, Schluck- und Sprechstörungen bei Anwendung im Kopf-/Halsbereich, aber auch eine generalisierte Muskelschwäche, die klinisch-experimentell auch an weiter entfernten Muskelgruppen, wie dem M. extensor digitorum, nachgewiesen werden konnte [40, 41]. Des Weiteren werden Fieber und grippeähnliche sowie - insbesondere bei BoNT/B - typisch anticholinerge Symptome, z.B. Mundtrockenheit, berichtet [42]. Aufgrund der großen Molekülstruktur ist die Blut-Hirnschranke für BoNT nicht durchlässig. Ein retrograder axonaler Transport in das ZNS ist zwar denkbar [43, 44], klinisch jedoch irrelevant [45].

Die letale parenterale Dosis von BoNT ist nicht sicher bekannt, wird jedoch bei dem Präparat BOTOX® (BoNT/A) auf etwa 3000 U geschätzt [45].

## **5. Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei Kindern**

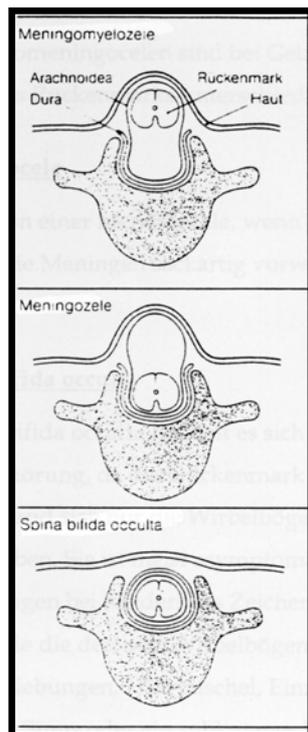
### **5.1. Allgemeines**

#### **5.1.1. Ätiologie und Pathogenese neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern mit Meningomyelocele**

Die neurogene Blase im Kindesalter wird zumeist durch Neuralrohrdefekte (Meningomyelocelen, MMC) verursacht. Am zweithäufigsten kommen zu etwa gleichen Teilen posttraumatische oder auch intraspinale Tumoren als Ursache in Frage. Im Rahmen dieser Arbeit wird exemplarisch auf die neurogene Blasenfunktionsstörung bei MMC fokussiert werden, da diese den weitaus größten Anteil unserer Patienten ausmacht. Zudem unterscheidet sich die urologische Therapie bei infantilen neurogenen Blasenfunktionsstörungen anderer Genese nur unwesentlich.

Neuralrohrdefekte (NR-Defekte) manifestieren sich in der 3. bis 4. Schwangerschaftswoche. Sie gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen und gehen mit einer erheblichen Kindesmorbidity und -mortality einher. Zu ihnen gehören die Anencephylie, die Meningomyelocele (MMC, Abb.5.1.) sowie die Encephalocele. Die Inzidenz, die ethnisch und geographisch erheblich variiert (höchste in den USA, niedrigste in Japan [46]) liegt bei 1-5/1000, das Verhältnis Mädchen zu Jungen bei 1,5-4/1. Durch adäquate perikonzeptionelle Fol-

säuresubstitution (0,4mg FS/ Tag allgemein; 4mg/ Tag für "Risikofrauen" [47, 48] würde sich ein Großteil dieser NR-Defekte vermeiden lassen - nur selten wird den Empfehlungen jedoch gefolgt.



**Abb.5.1.** Abhängig vom Ausmaß der prolabierenden Anteile des Rückenmarkes aus dem Wirbelkanal spricht man von Spina bifida occulta, Menigo- oder Meningomyelocele. Das Ausmaß dieser Protrusion lässt allerdings lediglich eine ungefähre Abschätzung des Ausmaßes der neurologischen Schädigung zu. (Abbildung aus K. Masuhr et al., Neurologie, MLP Duale Reihe (S.167), Hippokrates-Verlag Stuttgart, 1992)

Demgegenüber machen Chromosomenaberrationen (Trisomie 18 oder Triploidie), einzelne Genmutationen („Meckels Syndrom“), Erkrankungen der Mutter (Diabetes, hohes Fieber in der Frühschwangerschaft) oder teratogene Exposition der werdenden Mutter (Alkohol, Valproinsäure, antiepileptische Medikamente, DDT), aber auch Impfungen in der Schwangerschaft lediglich 12% der eindeutig identifizierbaren Ursachen aus; meist erscheint die Genese multifaktoriell. 97% der betroffenen Kinder sind Ersterkrankungsfälle in einer

Familie, die Rezidivwahrscheinlichkeit bei einem Geschwisterkind beträgt 2-5%. Die Diagnostik umfasst sowohl die Messung des  $\alpha$ -Fetoproteins im mütterlichen Blut und - bei positiver Testung - die zusätzliche Bestimmung des  $\alpha$ -Fetoproteins und Acetylcholinesterasewertes in der Amnionflüssigkeit, als auch der Ultraschall [49]. NR-Defekte gehören mit einer Detektionsrate von 80% insgesamt bzw. 60% bei Spina bifida zu den einfacheren der pränatalen Ultraschalldiagnosen angeborener Fehlbildungen. Ab dem II.ten Trimenon steigt die Detektionsrate deutlich [50]. Eine noch genauere Diagnostik verspricht bei auffälligem Ultraschall das MRT [51]. Phänomenologisch zeigt sich die MMC als eine gemischt sensibel-motorische, asymmetrische und meist inkomplette Lähmung. Sie geht zu 80-90% mit dem Auftreten eines Hydrocephalus einher, und fast immer besteht eine Chiari II Malformation [52] sowie eine - in bis zu 18% der Fälle chronische - Epilepsie [53].

#### **5.1.2. Typen neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern mit Meningomyelocele**

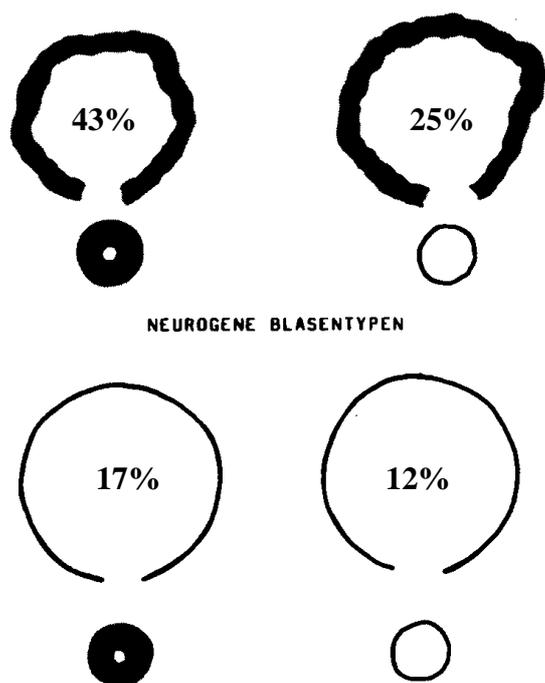
Die erste postoperative Phase nach dem Verschluss einer Meninomyelocele ist fast immer von einer passager areflexiven Blase und der Notwendigkeit des intermittierenden Katheterismus begleitet, die meist jedoch nur 2 Wochen (in  $\sim \frac{3}{4}$  d.F.) bis zu 6 Wochen (in  $\sim \frac{1}{4}$  d.F.) dauert [54]. Etwa die Hälfte der BFS bei MMC Patienten gehen mit einer Detrusor-

Sphinkter-Dyssynergie einher (s.a. Abb. 3.3.) Diese Kinder sind aufgrund der funktionellen Blasenauslassobstruktion einem besonders hohen Risiko den oberen Harntrakt betreffend (vesikoureteraler Reflux und Niereninsuffizienz, Abb.5.2.) ausgesetzt [55].



**Abb. 5.2.** Klassisches Bild eines massiven vesikoureterorenenalen Refluxes, links Grad V, rechts Grad II-III nach Parkulainen, detektiert im Rahmen einer Videourodynamischen Untersuchung. (Abbildung aus J. Thüroff et al., Kinderurologie in Klinik und Praxis (S. 381), Thieme-Verlag Stuttgart, 2000)

Knoll et al. [56] fanden eine Sphinkterüberaktivität in 45% ihrer Patienten, zu 34% mit einer Detrusorüberaktivität und zu 11% mit einer Unteraktivität einhergehend. Unsere Erfahrungen sind ähnlich, tendenziell jedoch eher noch kritischer (Abb. 5.3.); eine Detrusorhyperaktivität zeigt sich hier in mind. 2/3 bis 3/4 der Fälle:



**Abb 5.3.** Häufigkeit einer hyper- und hypoaktiven Detrusor- und Sphinkterfunktion bei Kindern mit MMC in unserer Klinik (Schemazeichnung nach Prof. H. Madersbacher)

Diesen Befunden Rechnung tragend gehören auch Neugeborene mit einem – nach chirurgischer Sanierung der MMC – zunächst unauffälligen urodynamischen und neurourologischen Befund strikt in ein neurourologisches Followup, finden sich doch bei mindestens 32% dieser Kinder im mittleren Followup von 9,1 Jahren eine diesbezügliche Verschlechterung [57], die häufig durch ein Tethered Cord Syndrom verursacht sind. Nach Korrektur desselben zeigt sich in mehreren Studien eine Verbesserung der Blasenfunktion in 35-62% der Fälle, eine Verschlechterung in nur 5-13%. Eine Normalisierung ist jedoch nur in 25% der Fälle zu beobachten [58-62].

Als prognostisch positive Faktoren im Rahmen eines Untetherings haben sich neben einem jungen Alter zum Zeitpunkt der Lyse das Fehlen urologischer oder neurologischer Symptome erwiesen [62]. Findet sich ein hypo- oder areflexiver

Sphinkter, kommt es insbesondere bei einer im Hintergrund stehenden Detrusorhyperaktivität zu ausgeprägter Inkontinenz. Die Ziele des konservativen Managements bestehen damit: 1) in der Protektion des oberen Harntraktes und 2) der Therapie der Inkontinenz.

## **5.2. Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter**

Da sich das Therapieprocedere bei Kindern mit einer neurogenen BFS aufgrund einer MMC und anderer Ursachen nur marginal unterscheidet, kann die nachfolgend erläuterte Therapie allgemein für Kinder mit neurogener BFS gelten.

### **5.2.1. Aseptischer intermittierender Einmalkatheterismus bei anticholinerger Medikation**

Für mehr als zwei Jahrzehnte stellte diese in den späten 70er Jahren sowohl für Erwachsene als auch für Kinder eingeführte Kombinationstherapie des vier bis fünfmal täglich durchzuführenden Einmalkatheterismus („Clean Intermittent Catheterization“, CIC) in Verbindung mit einer anticholinerger Medikation den Goldstandard [63-67]. Sie sollte vorzugs- halber im Kleinkindesalter oder sogar bereits in der Neugeborenenphase begonnen werden [68-70], insbesondere bei „high-risk“ Patienten mit nicht tolerablem Leakpoint Pressure - hier wird ein oberer Grenzwert von 40cmH<sub>2</sub>O allgemein

akzeptiert [71-74]. Das am häufigsten und über lange Zeit verwandte Anticholinergikum Oxybutynin hatte seine Wirksamkeit in zahlreichen Studien beweisen können [66, 75-80], wenngleich die Nebenwirkungen erheblich sind: obwohl bei intravesikaler Applikation bzgl. Mundtrockenheit, Obstipation oder tachykarder Herzrhythmusstörungen etwas besser toleriert, birgt Oxybutynin auch bei diesem Applikationsweg das Risiko zentraler Nebenwirkungen, wie z.B. kognitive Beeinträchtigungen, weshalb insbesondere bei Kindern Vorsicht angezeigt sein sollte [81-84]. Anticholinerge Medikamente der neueren Generation (z.B. Tolterodin, Trospium Chlorid oder Propiverin) scheinen hier dem Oxybutynin überlegen [81, 82]. So zeigte sich Propiverin in einer retrospektiven Studie gegenüber Oxybutynin sowohl in der Senkung des maximalen Detrusordruckes als auch in der Nebenwirkungs- und in der Abbruchrate deutlich und signifikant überlegen [85]. Bei Applikation einer Oxybutynin-Retardtablette scheint es jedoch auch bei Kindern zu einer Senkung der Nebenwirkungsrate, auf 52%, zu kommen [86]. Ein relativ kürzlich auf den Markt gekommener Applikationsweg erfolgt transdermal [87]; Ergebnisse bei Kindern mit neurogener BFS stehen jedoch noch aus. Gute Erfahrungen konnten hingegen mit der intravesikalen Applikation eines modifizierten Oxybutynins (Hydroxypropylcellulose (HPC)- Oxybutynins) bei Kindern gemacht werden (Saito et al. [88]); bei gleicher Wirksamkeit beider Medikamente zeigte sich beim HPC-

Oxybutynin hingegen eine ausgesprochen gute Verträglichkeit; eine definitive Beurteilung kann hierüber jedoch noch nicht erfolgen. Die hyperaktive Detrusorfunktion tritt nach Absetzen der anticholinergen Medikation (die Abbruchrate z.B. des Oxybutynins liegt kummulativ zwischen 28% und 65% [83, 84]) unmittelbar wieder auf [89]. Auch kann eine ausreichende Dämpfung der Detrusorhyperaktivität und insbesondere des maximalen Detrusordruckes in tolerable Bereiche trotz teilweise supramaximaler anticholinergischer Dosierung [90] nicht immer erreicht werden. Für diese Patienten wurden bisher aus diesen Gründen weitreichende operative Prozeduren wie die Blasenaugmentation notwendig [91] (s.u.).

Eine Übersicht über Studien anticholinergischer Medikamente bei Kindern gibt Tab. 5.1., die üblichen Dosierungen dieser Medikamente bei Kindern gibt Tab. 5.2. wieder:

	Anzahl Pat. [n]	Reflexvolumen	Max. Detrusordruck	Max. Blasenkapaz.	Compl.	Bemerkungen
Goessl et al. (1998) Oxybutynin [77]	41		- 38%	+ 40%	+ 158%	Orale Applikation Mittlere Dosierung: 0.2-0.3 NW in 32%
Buyse et al. (1998) Oxybutynin [92, 93]	15		- 55%	+ 41%		Intravesikale Applikation Mittlere Dosierung: 0.4 Urodynamische Ergebnisse nach 4 Monaten NW in 33%
Franco et al. (2005) Oxybutynin ER [94]	116		- 21%	+ 32%		Multicenter Studie 3 verschiedene Applikationen von Oxybutynin Mittlere Dosierung: 0.2-0.4 in 46% und 0.4-0.6 in 35% der Pat
Goessl et al. (2000) Tolterodin [95]	22		- 46%	+ 44%	+ 55%	Orale Applikation Mittlere Dosierung: 0.1-0.13 NW in 4.5%
Lopez Pereira et al. (2003) Trospium Chlorid [96]	58	+ 71%	- 19%			Messung des max. Detrusordruckes erfolgte auf der Detrusorwelle Mittlere Dosierung: 10-25 mg total NW in 7% Nicht-neurogene Pat.
Grigoleit et al. (2006) Propiverin [97]	74		- 38%	+ 57	+ 124%	Multicenter Studie Orale Applikation Mittlere Dosierung: 5-75 mg total NW in 1.4% (1/74 Pat.)
Schulte-Baukloh et al. (2006) Propiverin [98]	20	+ 68%	- 24%	+ 40%	+ 173	Inkontinenzscore ↓ 33% Mittlere Dosierung: 0.65 NW in 10%
Christoph et al. (2007) Tolterodin [99]	30		- 20%		+ 2%	Langzeit- Followup (5a) Orale Applikation NW in 17%

**Tab.5.1.** Studien zu Anticholinergika bei Kindern mit urodynamischem Followup.  
NW = Nebenwirkung; ER = Extended release, Zahlenangaben bei Bemerkungen in mg/kgKG

Wirkstoffname	Handelsname® (Beispiele)	Dosierung
Oxybutynin	Dridase, Lyrinel	0.2 - 0.3 mg/kg KG pro Tag
Propiverin	Mictonetten	0.8 mg/kg KG pro Tag
Tolterodin	Detrusitol	1 - 2 mg pro Tag
Trospiumchlorid	Spasmex, Spasmolyt	10-25mg pro Tag

Tab.5.2. Übliche Dosierungen der Anticholinergika bei Kindern/ Jugendlichen

### 5.2.2. Therapie einer funktionellen Obstruktion mittels Alphablockergabe

Die Durchführung des aseptischen intermittierenden Einmal-katheterismus ist nach unseren Erfahrungen nicht bei allen Kindern zwingend notwendig. Zudem zeigen gelegentlich die Eltern - insbesondere im Neugeborenenalter - keine Einsicht in eine derart invasiv anmutende Therapiemaßnahme. In einigen dieser Fälle konnten wir durch die Verabreichung eines Alphablockers positive Wirkungen auf die Obstruktion erwirken [100]. Die Idee, den Blasenauflasswiderstand bei neurogen bedingter Blasenentleerungsstörung mittels Gabe eines Alphablockers zu senken, ist keine neue [101-104], wurde aber nach wenigen Berichten hierüber über die Jahre nicht weiterverfolgt, so dass sich auch die weitere diesbezügliche Datenlage zur Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern als recht dürftig darstellt. Lediglich Austin et al. [105] berichteten über positive Effekte von Doxazosin

auf den dLPP bei 17 Kindern, von denen jedoch lediglich 2 eine neurogene Blase aufwiesen. Die Alphablockertherapie hat sich in unserer Abteilung bei den Kindern/ Jugendlichen mit neurogener BFS etabliert, bei denen sich akzeptable urodynamische Werte in der Füllungsphase (insbesondere ein dLPP < 40cmH<sub>2</sub>O) mit anschließend geringem Restharn zeigten. Unter der Maßgabe regelmäßiger Restharnkontrollen kann diese Therapie problemlos mit anticholinergen Medikamenten kombiniert werden, wenngleich ein solches Behandlungssetting die Ausnahme darstellt.

### **5.2.3. Weitere konservative Therapieoptionen**

#### **5.2.3.1. Intravesikale Elektrostimulation der Harnblase**

Der Nutzen der Elektrostimulation der Harnblase bei Kindern mit Meningomyelocele wird nach wie vor kontrovers diskutiert [106, 107]. Die Technik als solche ist nicht kompliziert und erfolgt durch halbvolles Auffüllen der Harnblase mit NaCl-Lösung und nachfolgender Elektrostimulation transurethral über einen Elektroden-Katheter. Nichtsdestotrotz ist die Technik sehr aufwendig. Erst nach einer Serie von etlichen 20-90 Minuten Sitzungen kann über einen Therapieeffekt geurteilt werden. Eine multizentrische Studie an 335 Patienten [108] zeigte, dass nur 16% der Patienten positiv reagierten, jedoch auch nur mit einer Zunahme der Blasenkapazität um 53% und einer Reduktion des Detrusordruckes um 25%. Nicht bessere Ergebnisse zeigten auch andere Studien [109].

Zudem wird praktisch nie eine Spontanmiktion provoziert, und Daten zur Verbesserung der OP- Interventionshäufigkeit fehlen. Diese relativ enttäuschenden Ergebnisse und der genannte erhebliche und in keinem Verhältnis stehende Arbeits- und Kostenaufwand veranlassten uns vor Jahren, dieses Verfahren recht bald wieder zu verlassen.

#### **5.2.3.2. Sakrale Neuromodulation/ -stimulation**

Die sakrale Neuromodulation/ -stimulation (SNM, SNS) hat in den letzten Jahren erheblich an Popularität gewonnen; Berichte bestehen jedoch fast ausschließlich bei Erwachsenen mit neurogenen und nicht- neurogenen BFS. Bei Kindern mit einer neurogenen BFS aufgrund einer MMC bestehen lediglich zwei Berichte [110, 111]. Schmidt et al. [110] berichteten über signifikante Effekte bei Kindern mit intakten Sakralnerven; das Überführen in eine Spontanmiktion war jedoch nicht möglich. In einer relativ jungen Publikation von Guys et al.[111] wurden in der Verum- und der Kontrollgruppe (mit Standardtherapie) jeweils 21 Kinder, meist mit Spina bifida, eingeschlossen. Nur ein Kind in der Verumgruppe wurde kontinent. Urodynamisch zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen lediglich in der Veränderung der Blasenkapazität zugunsten der Kontrollgruppe und in der Senkung des LPP zugunsten der Verumgruppe. Positive Tendenzen zugunsten der Implantationsgruppe zeigten sich jedoch auch bzgl. der Darmfunktion, der Harnwegsinfektionsrate und

der Blasensensitivität. Ein abschließendes Urteil über diese Therapieoption bei diesem Kollektiv ist zum momentanen Zeitpunkt sicher noch nicht möglich. Ein Problem wird jedoch bleiben, dass gerade Kinder mit tief lumbaler/ sakraler Zele aufgrund der dortigen Nervenschädigungen dieser Therapieoption nicht zugänglich sein werden.

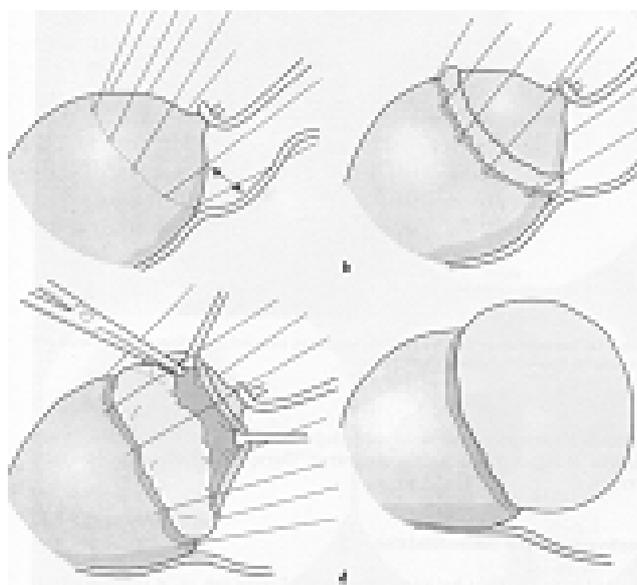
#### **5.2.3.3. Biofeedback**

Biofeedbackmethoden stellen in der Behandlung neurogener BFS bei Kindern mit Spina bifida eine Ausnahme dar, da ausreichend intakte Nerven und ein bewusstes Wahrnehmen der Blasensensationen Voraussetzung hierfür sind. In einer größeren Studie [112], in die allerdings nur sehr wenige Patienten mit neurogener Blase bei MMC eingeschlossen wurden, zeigte sich lediglich bei einem von sechs Mädchen eine Verbesserung der Evaluationskriterien. Die Methode wird in unserer Klinik bei diesen Patienten nicht favorisiert.

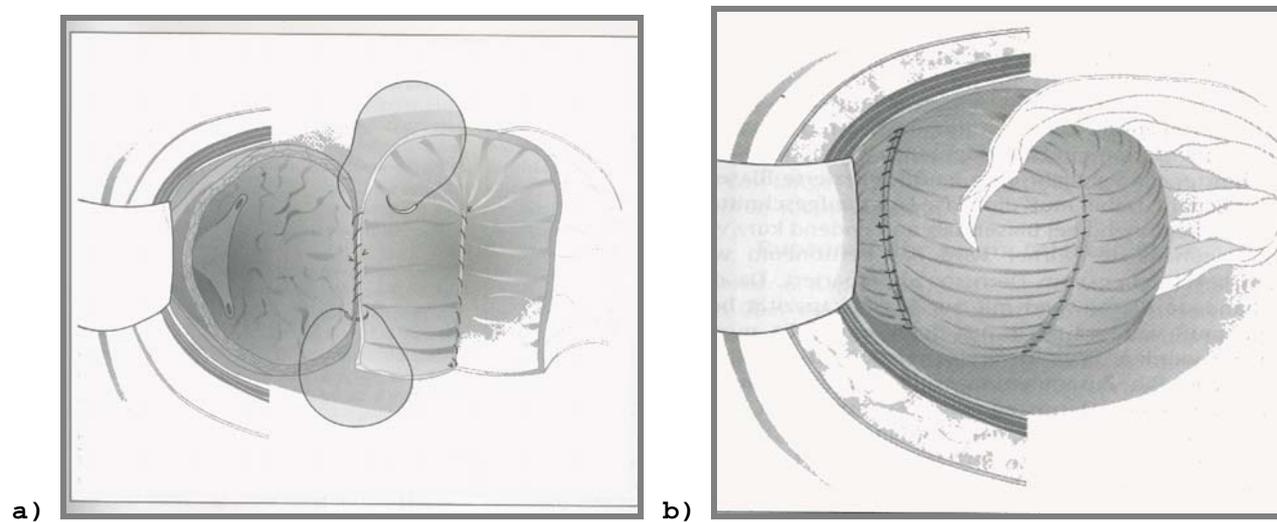
#### **5.2.4. Indikation und Verfahren zur operativen Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern**

Operative Therapiemaßnahmen waren bisher bei solchen Patienten indiziert, bei denen sich entweder der Detrusordruck mittels Anticholinergika/ Alphablocker nicht auf akzeptable Werte senken ließ, oder bei denen sich eine low-compliance Blase mit kleiner Blasenkapazität und meist bestehender ausgeprägter Inkontinenz eingestellt hatte, was bei durch-

schnittlich 8-12% der Kinder/ Jugendlichen der Fall ist [113, 114]. Operativ stehen dabei Harnblasen-Autoaugmentationen (Abb. 5.4.), die von uns bei dieser Indikation meist verwendeten Darmaugmentationen unter Verwendung von Ileum oder Sigma/Colon (Abb. 5.5.), kontinente Harnableitungen wie dem MAINZ-I oder II Pouch sowie inkontinente Harnableitungen mittels Ileum- oder Colon-Conduit zur Disposition [115-125]. In einer jüngst erschienenen multi-zentrischen Analyse fand sich in den USA bei insgesamt 12.925 eingeschlossenen Spina bifida Patienten eine Augmentationsrate von 0,5 - 16,3%, abhängig von der Abteilung und ihrer Expertise [126].



**Abb. 5.4.** Harnblasen-Autoaugmentation: die Detrusormuskulatur wird im Bereich des Blasenapex vorsichtig von der Mukosa abpräpariert, letztere wird belassen und kann sich optimalerweise daraufhin bei Füllung spannungsfreier entfalten. Die Langzeitergebnisse sind jedoch enttäuschend. (Aus [115]).



**Abb. 5.5. a+b** Harnblasenaugmentation unter Verwendung von Dün- oder Dickdarm. Der Blasenapexbereich wird - unter Belassung des Trigonums mit Ureteren und Blausauslaß - großzügig reseziert (a), und ein mesenterial versorgt- belassenes Darmresektat als Kappe auf die Blase genäht (aus Schreiter, F.: Plastisch- rekonstruktive Chirurgie in der Urologie (S.203), Thieme Verlag, Stuttgart, 1999).

Eine umfassende retrospektive Analyse eigener Daten aus 35 Jahren (1968-2002) über diverse Operationsmaßnahmen bei dieser Patientengruppe publizierten Stein et al. [119-121]. Der in dieser Analyse vorgestellte Therapiealgorithmus scheint dem in unserer Abteilung propagierten - bis auf einige Unterschiede - sehr ähnlich und soll hier etwas modifiziert zusammengefasst werden:

- o Bei hyperreflexiblem Detrusor und kleiner low-compliance Blase mit unauffälligem oberem Harntrakt: Durchführung einer Blasenaugmentation (*in unserer Abteilung mit Ileum oder Sigma*).
- o ... mit zusätzlich hochgradigem Reflux/Dilatation des oberen Harntraktes: Blasensubstitution mit Reimplantation der Harnleiter (*dieses erfolgt in unserer Abteilung nicht: die antirefluxive Re-Implantation bei neurogen vorgeschädigtem oberem Harntrakt halten wir für kontraindiziert*).
- o ... bei irreparablem M. sphincter/ Unfähigkeit des transurethralen Katheterisierens: MAINZ- I Pouch.
- o ... bei chronischem Nierenversagen/ Schädigung des oberen Harntraktes bzw. bei Unfähigkeit des Selbstkatheterismus: Kolon-Conduit (*in unserer Abteilung vorzugsweise Ileum*).

## **6. Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen**

Wie im Kapitel 5.2. ausführlich dargestellt, besteht die Therapie der neurogenen Detrusorhyperaktivität klassischerweise in der Gabe anticholinerg wirksamer Medikamente (Oxybutynin, Propiverin, Tolterodin, Trospium Chlorid und andere) und begleitendem, in der Regel vier- bis fünfmal täglich durchzuführendem Einmalkatheterismus. Trotz teilweise supra-maximaler anticholinergischer Dosierung kann eine ausreichende Dämpfung der Detrusorhyperaktivität in tolerable Bereiche - wobei hier ein oberer Grenzwert von 40 cmH<sub>2</sub>O allgemein akzeptiert wird [72] - nicht immer erreicht werden. Für diese Patienten standen bisher als nächstem therapeutischen Schritt weitreichende operative Prozeduren, in erster Linie die der Blasenaugmentation, an (s. hierzu ebenfalls Kapitel 5).

Stöhrer et al. [127] und Schurch et al. [128] berichteten bei medikamentös austherapierter neurogener Blase bei querschnittgelähmten Erwachsenen über eine hochsignifikante Verbesserung sämtlicher urodynamischer Parameter - insbesondere die der Reflexaktivität und der Blasenkapazität - nach Injektion von Botulinumtoxin- A (BoNT/A) in den M. detrusor. Wir untersuchten nun, ob sich diese Therapie auch bei Kindern mit einer neurogenen Detrusorhyperaktivität ähnlich

effektiv und unkompliziert anwenden ließe. Die präzise Fragestellung lautete: Welchen Einfluss hat die Botulinumtoxin-A Injektion in den M. detrusor auf die Blasenkapazität, den maximalen Detrusordruck, die Compliance und die Inkontinenz bei Kindern mit neurogener Detrusorhyperaktivität, die auf die klassische anticholinerge Therapie nicht suffizient reagieren?

Ein wesentlicher Aspekt dieser Doktorarbeit befasste sich also mit Botulinumtoxininjektionen in den M. detrusor bei Kindern mit neurogener Blase, eine Therapie, zu der bis dahin bei diesen Patienten weltweit keinerlei Daten existierten. Ich war hierbei unter engmaschiger Supervision in die gesamte Logistik mit involviert: urodynamische Untersuchungen, Auswahl der Patienten und Indikationsstellung der Injektionstherapie, Mitdurchführung des Eingriffes, postoperative Observation und die Followup Untersuchungen mit anschließender Auswertung der Ergebnisse:

## **6.1. Erste Ergebnisse einer Botulinumtoxin-A Detrusorinjektion bei Kindern mit neurogener Blase [129]:**

### **6.1.1. Patienten & Methoden**

In unsere erste prospektive Studie wurden 17 Kinder (9 Jungen und 8 Mädchen, mittleres Alter 10.8 Jahre, Median 10,7 Jahre) eingeschlossen. Zwei Kinder waren unterhalb des thorakolumbalen Niveaus gelähmt, jeweils fünf Kinder unterhalb der lumbalen, der lumbosakralen und der sakralen Ebene. Entsprechend wiesen alle Kinder eine Schädigung des oberen motorischen Neurons auf, urodynamisch mit einer Detrusorhyperaktivität vergesellschaftet. Alle bis auf ein Kind führten den intermittierenden Einmalkatheterismus durch, mindestens viermal täglich. Das Ausmaß der Inkontinenz wurde auf einem zu diesem Zwecke entwickelten Score (0 bis 3) vor und nach der Therapie dokumentiert; hierbei bedeutete 0 = komplett trocken, 1 = nass nur einmal pro Tag (meistens des nächtens), 2 = weniger als 50%, und 3 = mehr als 50% Inkontinenzepisoden zwischen den Katheterisierungen. Die definierten Einschlusskriterien waren: ein Alter zwischen ein und 16 Jahren und entweder eine Detrusorhyperaktivität, die auch unter einer maximalen anticholinergen Medikation zu einem Detrusordruck von 40 cmH<sub>2</sub>O oder darüber führte (15 Patienten) oder nicht akzeptable Nebenwirkungen der allgemein bei diesem Patientengut sehr hoch dosierten Anticholinergika (zwei Patienten).

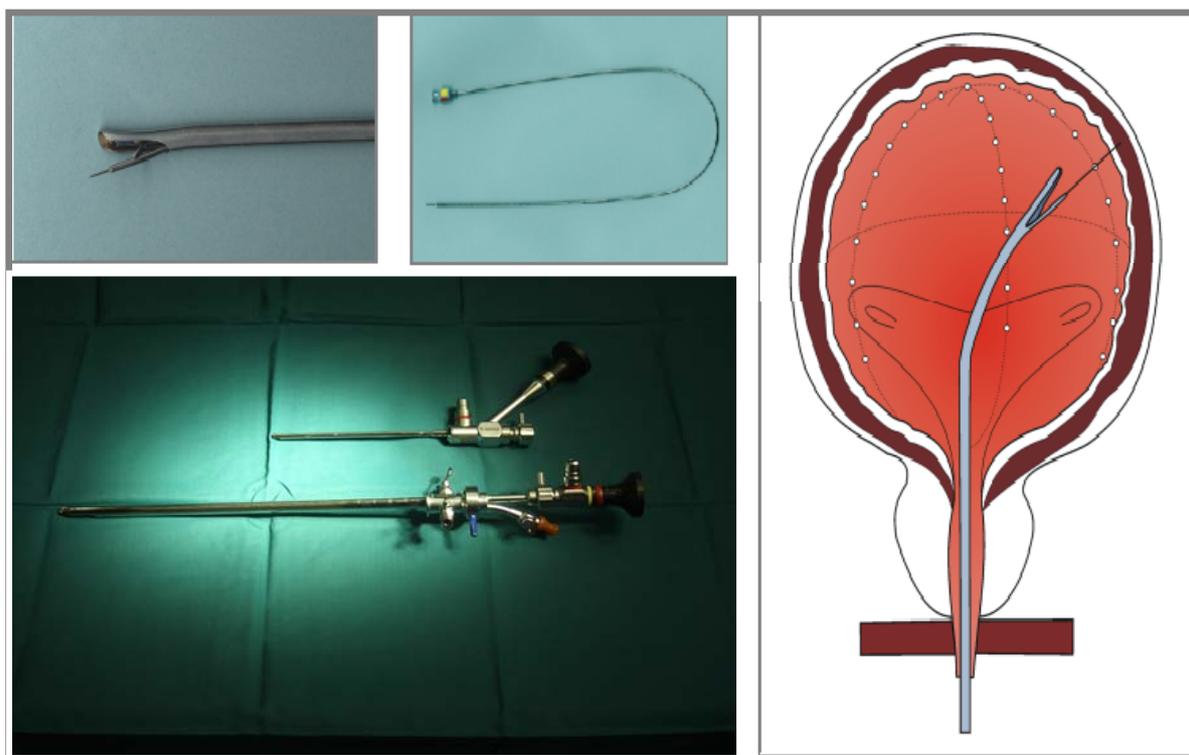
Das Ethikvotum der Freien Universität wurde eingeholt.

Nach Einschluss wurde bei allen bis auf einen Patienten die anticholinerge Medikation mindestens zehn Tage vor einer Basisurodynamik komplett abgesetzt, da wir den alleinigen Effekt der BoNT/A Injektion ermitteln mussten, und wir aufgrund der fehlenden Erfahrung keine - möglicherweise negativen (?) - Interferenzen mit einer anticholinergen Medikation riskieren konnten. Lediglich bei einem, oben bereits erwähnten Patienten verblieb eine Medikation mit 2 x 2mg Tolterodin über den gesamten Studienverlauf. Es erfolgte die minutiöse Anamneseerhebung, eine neurourologische Untersuchung, eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und der Harnblase, Urinuntersuchungen (Urinsediment und Keimtest), die Bestimmung der Blutchemie (inkl. Kreatininwert) sowie insbesondere eine komplette videourodynamische Untersuchung (Details der hierbei verwendeten Messeinrichtung siehe Kapitel 3). Hierbei wurden dokumentiert: das Reflexvolumen (dem Volumen bei erstem Auftreten einer ungehemmten Detrusorwelle  $\geq 15\text{cmH}_2\text{O}$  entsprechend), der maximale Detrusordruck, die maximale zystometrische Blasenkapazität sowie die Harnblasen-Compliance (gemessen vom entleerten Zustand bis zur 2/3 Blasenfüllung).

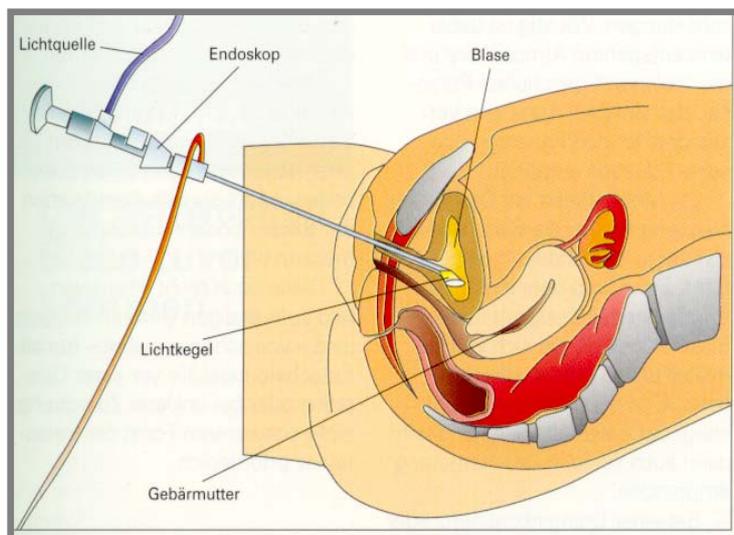
Injiziert wurde das Botulinumtoxin- A Produkt der Fa. Allergan (Irvine, Kalifornien, USA), BOTOX® (Abb. 6.1.). Die Injektion erfolgte transurethral an 30-40 Stellen des M. detrusor, das Trigonum aussparend. Als Injektionsnadel kam

eine 6 Char. Injektionsnadel der Fa. Wolf Endoskope, Deutschland, zur Anwendung. Das Injektionsprozedere illustrieren die Abb. 6.2., 6.3. und 6.4. Die Dosierung richtete sich nach dem Körpergewicht (12U/ kgKG bis zu einem Maximum von 300 U). Das Toxin wurde in 15-20ml NaCl-Lösung rekonstituiert. Der operative Eingriff erfolgte meist unter Ketamin-Midazolamanästhesie. Nach dem Eingriff verblieb ein 12 Charr. Ballonkatheter über mind. 12 Stunden. Die Patienten und ihre Eltern wurden angehalten, nach der Entlassung aus dem Krankenhaus Nebenwirkungen und jegliche Änderung der Inkontinenzsymptomatik zu beobachten. Der Miktionsmodus verblieb jeweils unverändert zu demjenigen präoperativ. Urodynamische Kontrolluntersuchungen wurden in dieser Studie nach 2-4 Wochen nach dem Eingriff organisiert. Statistisch kam der einseitige Wilcoxon Paar-Differenzentest zur Anwendung; ein  $p < 0,01$  wurde als statistisch signifikant akzeptiert.

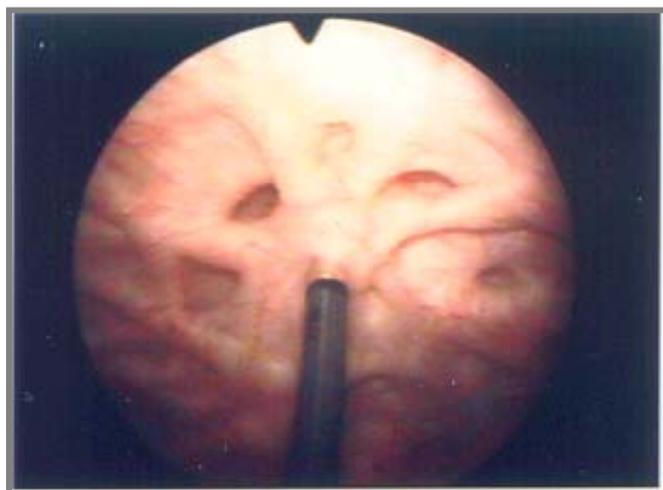
**Abb. 6.1.** Die Mouse-Units verschiedener BoNT-Serotypen und Präparate sind bei verschiedenen Indikationen sehr unterschiedlich und können keinesfalls approximativ umgerechnet werden!! Injiziert wurde in meinen Patientenserien immer das Botulinumtoxin-A Produkt der Fa. Allergan (Irvine, Kalifornien, USA): BOTOX®. (Abbildung von der Fa. Allergan zur Verfügung gestellt).



**Abb. 6.2.** Operatives Equipment (links) und Durchführung (rechts) der Botulinumtoxininjektion: Im Bild unten links ein Erwachsenen-Zystoskop 21 Charr. für die älteren Jugendlichen mit Albaran (Abb. oben links) zur genauen Positionierung der Injektionen und ein 9 Charr. Kinderzystoskop (Fa. Wolf; dieses hat keinen Albaran). Durch einen Arbeitskanal wird die Nadel (Fa. Wolf, Bild oben Mitte) eingeführt; die Injektion erfolgt dann nach standardisiertem Muster an den beiden Seitenwänden, der Hinterwand und unter Einbeziehung des Blasendoms (Bild rechts). Besonders werden hierbei ausgeprägte Trabekelspannen injiziert. (Abbildungen links: H.Schulte-Baukloh mit Genehmigung; Abbildung rechts von der Fa. Allergan zur Verfügung gestellt)



**Abb. 6.3.** Sagittalschnitt zur Darstellung des operativen Zuganges zur Botulinumtoxin-Injektionstherapie (hier exemplarisch bei weiblichen Patienten). (Abbildung von der Fa. Pfizer (Diasatz- Detrusitol<sup>®</sup>) zur Verfügung gestellt)



**Abb. 6.4.** Injektion des BoNT/A in den hypertrophierten Detrusormuskel. (Abbildung: H.Schulte-Baukloh mit Genehmigung)

### 6.1.2. Ergebnisse

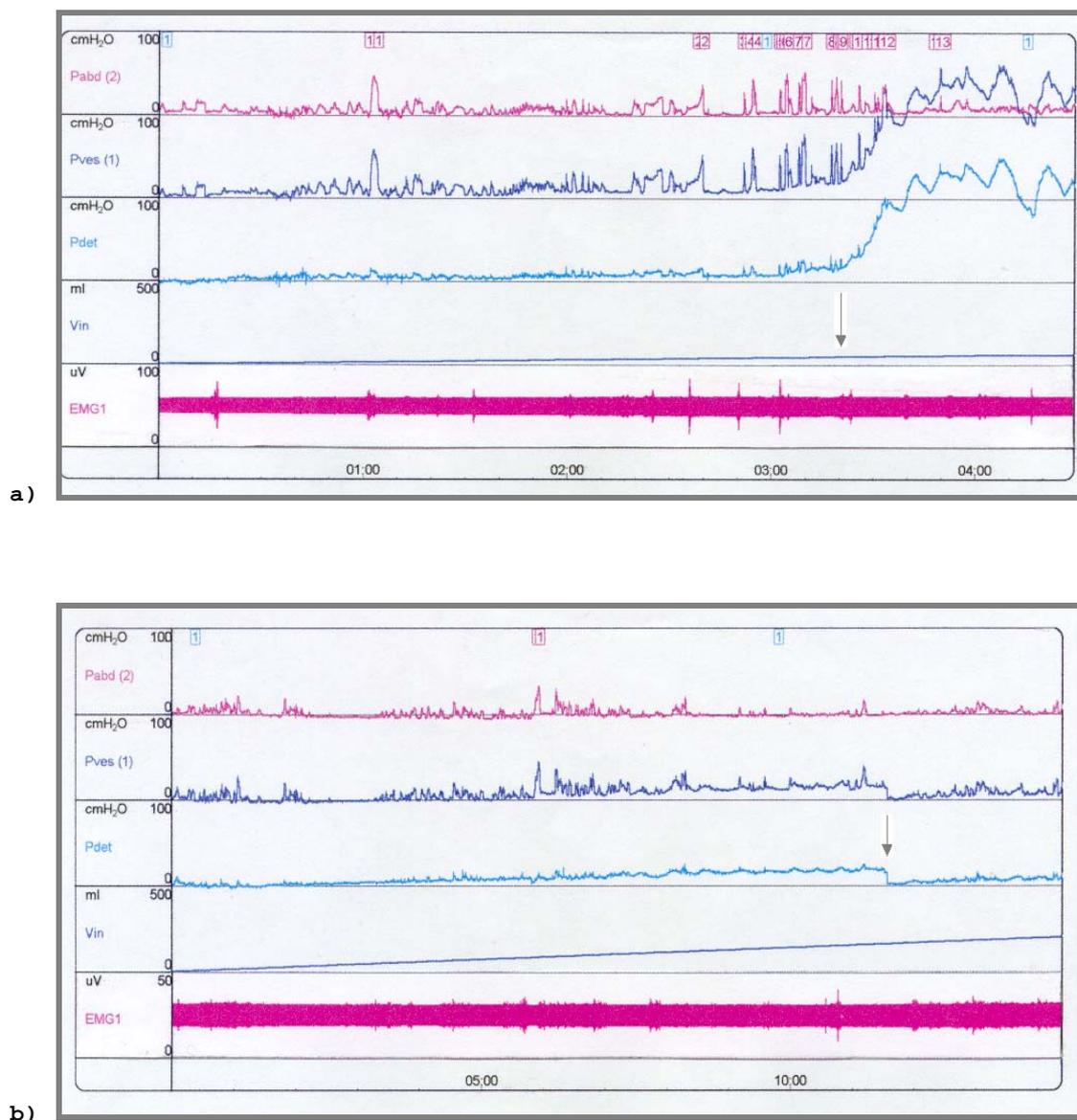
Alle 17 Kinder kamen zur Followup- Urodynamik, und sämtliche Ergebnisse konnten ausgewertet werden. Weder Patienten noch die Eltern berichteten über irgendwelche Nebenwirkungen. Die Ergebnisse dieser ersten Patientenserie gibt Tabelle 6.1. wieder.

Das Kind, welches vor der Injektion keinen intermittierenden Einmalkatheterismus durchführte, konnte auch nach der Injektionstherapie die Blase spontan entleeren, allerdings stieg der Restharn von 20 auf 65 ml.

Ein Beispiel einer Vorher-/ Nachher-Urodynamik zeigt Abb. 6.5.

	Vor BoNT/A	Nach BoNT/A	Veränderung	p
<b>Reflexvolumen [ml]</b>	95.00 ± 34.54 (Range 47 bis 147)	201.45 ± 68.57 (Range 77 bis 310)	+ 112.1%	P < 0.005
<b>Blasenkapazität [ml]</b>	137.53 ± 59.96 (Range 59 bis 242)	215.25 ± 96.36 (Range 60 bis 380)	+ 56.5%	P < 0.005
<b>Max. Detrusordruck [cmH<sub>2</sub>O]</b>	58.94 ± 32.32 (Range 19 bis 149)	39.75 ± 26.12 (Range 7 bis 100)	- 32.6%	P < 0.005
<b>Compliance [ml/cmH<sub>2</sub>O]</b>	20.39 ± 26.5 (Range 4.5 bis 40)	45.18 ± 45.4 (Range 5.3 bis 100)	+ 121.6%	P < 0.01
<b>Inkontinenzscore</b>	2.36 ± 0.74	1.43 ± 1.02	- 39.4%	n.s.

**Tab. 6.1.** Urodynamische Ergebnisse und Inkontinenzscore vor und 2-4 Wochen nach BoNT/A (BOTOX®) Injektion in den M. detrusor bei 17 Kindern. (Testverfahren: Wilcoxon Paar-Differenzentest, n.s.= nicht signifikant.)



**Abb. 6.5.** Urodynamische Messung bei einem 7 Jahre alten Jungen **(a)** vor und **(b)** 4 Wochen nach Injektion von 300 U BoNT/A (BOTOX<sup>®</sup>) in den hyperaktiven Detrusormuskel. Der graue Pfeil in (a) markiert das Füllungsvolumen, ab dem die erste ungehemmte Detrusorwelle auftritt (Reflexvolumen = 44ml). Das Füllungsvolumen in (b) betrug 198ml, ohne Auftreten einer ungehemmten Detrusorwelle. Die Stufe in (b), pfeilmarkiert, entstand artifiziell.  $P_{abd}$  = intraabdomineller Druck,  $P_{ves}$  = intravesikaler Druck,  $P_{det}$  = Detrusordruck,  $V_{in}$  = Füllungsvolumen. (Abbildung: H.Schulte-Baukloh mit Genehmigung)

## **6.2. Funktionelle und histomorphologische Langzeitergebnisse nach Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern [130]**

Nach weiteren zwei Jahren konnte ich mit der Arbeitsgruppe bereits eine Auswertung im längeren Followup nach einer Botulinumtoxin- Injektionssitzung bei diesen Kindern durchführen. In diese Studie gingen etliche neue Patienten ein, andere standen indes nicht mehr zum Followup zur Verfügung. Auch fanden sich einige Patienten, bei denen die BoNT/A Injektion nicht den erwünschten Erfolg zeigte - diese mussten operiert werden:

### **6.2.1. Patienten & Methoden**

24 Kinder (11 Mädchen, 13 Jungen; 2,5-20 (Ø 11,9) Jahre) wurden in diese Studie eingeschlossen. Eine Meningomyelozele fand sich auch hier als bei weitem häufigste Ursache der neurogenen Blasenentleerungsstörung.

Wesentlicher Unterschied zu der ersten Patientenserie war der, dass nunmehr eine anticholinerge Begleitmedikation während der gesamten Studienphase erlaubt war und diese also nicht vorher abgesetzt werden musste. Kriterium zur Aufnahme blieb indes eine urodynamisch nachgewiesene neurogene Detrusorhyperaktivität mit Detrusordrücken  $>40\text{cmH}_2\text{O}$  trotz maximaler oder supramaximaler Anticholinergikagabe. Die Begleitmedikation sollte jedoch in konstanter Dosierung eingenommen

werden, eine Reduktion oder ein Absetzen der Medikation sollte also (im Gegensatz zum Vorgehen anderer Arbeitsgruppen, z.B. [131]) nicht erfolgen.

Die Durchführung der Eingangsuntersuchungen entsprachen denen unter 6.1.1. genannten. Zystoskopisch wurden gewichtsadaptiert (12 U/kg KG) 85–300 U Botulinumtoxin-A (BOTOX®) an 30–40 Stellen in den Detrusormuskel, bevorzugt in die hypertrophierten Trabekel, injiziert, entsprechend Kap. 6.1.1. Der Eingriff erfolgte nun jeweils in Vollnarkose oder lediglich in anästhesiologisch begleiteter Sedoanalgesie bei älteren Kindern mit kompletter Läsion. Die Eingriffe erfolgten unter latexfreien Bedingungen. Ein Dauerkatheter verblieb für einen Tag.

Urodynamische Kontrollen sowie eine erneute Erhebung des Inkontinenzscores erfolgten standardisiert nach einem, drei und sechs Monaten. Für die statistische Auswertung diente der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, wobei abermals ein  $p < 0,01$  als signifikant akzeptiert wurde.

Bei gänzlichen Therapieversagern musste als ultima ratio eine Harnblasenaugmentation durchgeführt werden. Die hierbei anfallenden Resektate aus dem Blasendach wurden histologisch in Hinblick auf mögliche BoNT/A- verursachte Veränderungen untersucht. *Die Untersuchungen wurden zusammen mit der Universitätsklinik RWTH Aachen (Abteilung Neuropathologie, Prof. Dr. M. Schröder) und der Universitätsklinik Heidelberg*

(Abteilung Urologie, PD Dr. A. Haferkamp) durchgeführt  
[130].

### **6.2.2. Ergebnisse**

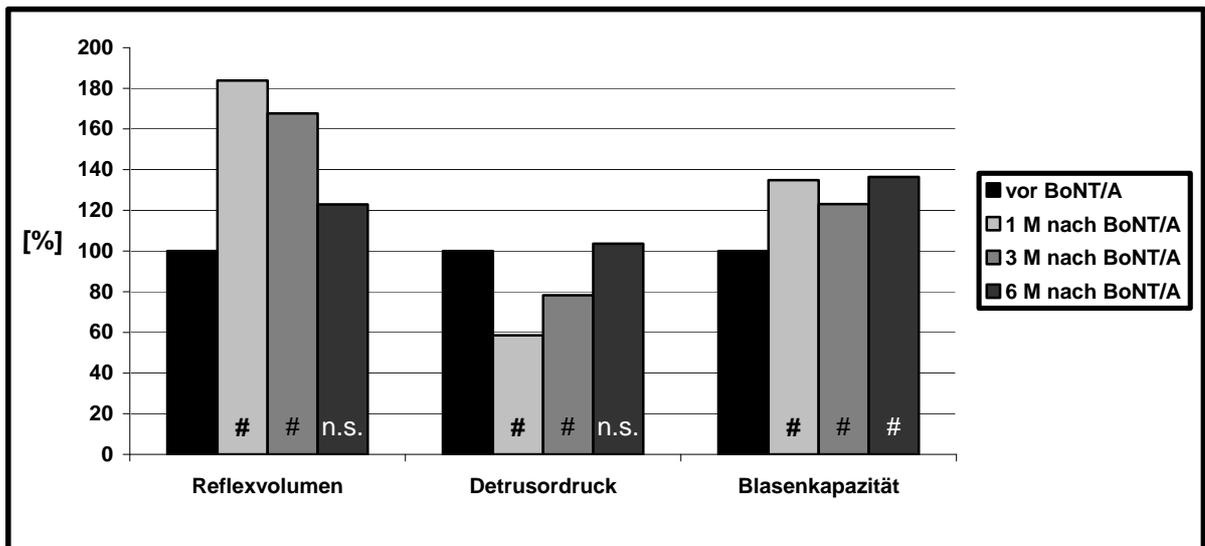
Die BONT-A-Injektionstherapie wurde in nahezu allen Fällen problemlos vertragen; bei einem Patienten trat eine stationär kontrollbedürftige Makrohämaturie auf, für die ein postoperativ aufgetretener Harnwegsinfekt ursächlich war. Bei einem Knaben mit labiler Epilepsie kam es innerhalb der ersten Woche zu einem epileptischen Anfall; ein Zusammenhang mit der BoNT/A-Injektion konnte jedoch neurologischerseits nahezu ausgeschlossen werden, da das Toxin die Blut-Hirnschranke nicht passiert.

#### **6.2.2.1. Urodynamische Ergebnisse**

Die relativen urodynamischen Veränderungen nach BoNT/A-Injektion inklusive ihrer Signifikanz sind in der Abb.6.6. wiedergegeben. Auffallend war, dass, je mehr Kinder parallel auf anticholinerge Medikamente eingestellt waren, desto „flacher“ - also weniger imposant - die urodynamischen Veränderungen waren, die zusätzlich durch die BoNT/A Detrusorinjektion hervorgerufen wurden: die Zunahme des Reflexvolumens ausschließlich BoNT/A behandelter Kinder betrug 1 Monat nach Injektion + 112,5% (siehe 6.1.2.), diejenige bei zusätzlich anticholinenger Basisbehandlung nur 83,8%; ähnlich die Unterschiede bei der Blasenkapazität: 56,5% versus

34,8%.

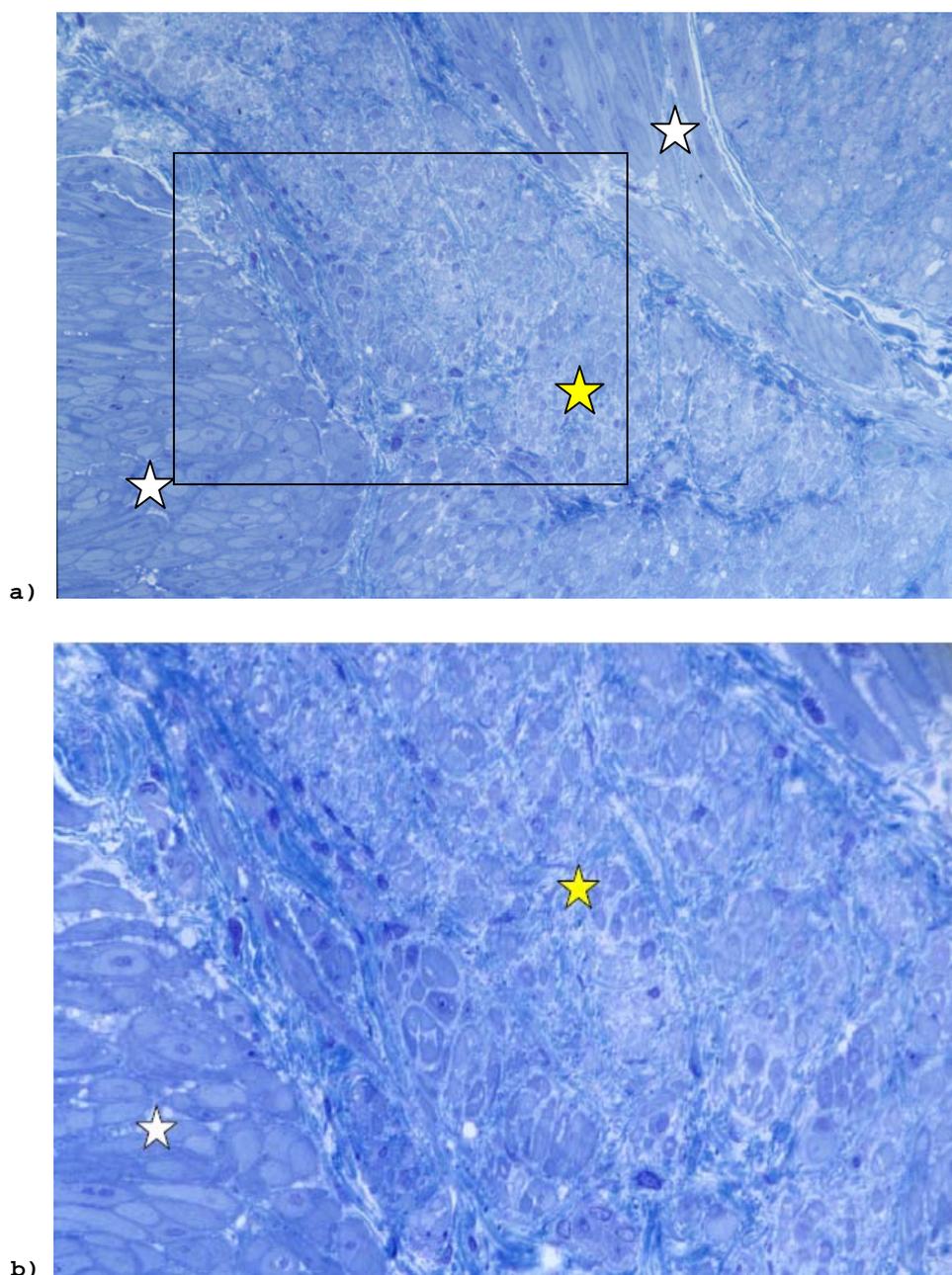
Darüber hinaus entwickelten sich die Parameter Blasencompliance und Inkontinenz wie folgt: ausgehend von einem Ausgangswert von 14,4 ml/cmH<sub>2</sub>O nahm die Compliance nach 1 bzw. 3 Monaten signifikant um 127% bzw. 58% zu, nach 6 Monaten lag sie 13 % unter dem Ausgangswert (nicht signifikant). Der Inkontinenzscore sank in entsprechenden Intervallen um -46%, -15% und -13%.



**Abb. 6.6.** Relative Veränderungen der urodynamischen Parameter Reflexvolumen, max. Detrusordruck und maximale Blasenkapazität 1, 3 und 6 Monate nach Botulinumtoxin-A-Injektion in den M. detrusor. Angabe des absoluten Ausgangswertes wurde 100 % gesetzt.  
(Testverfahren: Wilcoxon Paar-Differenzentest, # =  $p < 0,01$  (signifikant), n.s. = nicht signifikant).

#### **6.2.2.2. Mikroskopische Veränderungen**

Bei insgesamt fünf Kindern konnte die Injektionstherapie keine ausreichende Besserung der Druckverhältnisse erwirken; urodynamisch fand sich bei diesen Kindern auch dominierend eine fibrosierte Low-compliance-Blase, eine muskulär hyperaktive Komponente stand jeweils im Hintergrund. Diese Patienten wurden entsprechend einer Blasenaugmentation mittels eines Teumsubstituts unterzogen. Wider Erwarten ließen sich in den Blasenresektaten histologisch keine zweifelsfrei BoNT/A-bedingten Veränderungen finden. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Innervationsdichte benachbarter muskulärer Abschnitte, entsprechend eine bemerkenswerte Variabilität der Muskelfaserdurchmesser, mit einerseits toxinbedingt atrophien, andererseits kompensatorisch hypertrophierten Faserzügen (Abb.6.7.).



**Abb. 6.7.** **a)** Konventionelle Lichtmikroskopie (Toluidine Blau, Schichtdicke 3 $\mu$ m). Der Weiße Stern markiert unterschiedlich orientierte normale Muskelzellfaszikel, der gelbe Stern markiert Faszikel mit atrophnen Muskelzellen (160fach)

**b)** Vergrößerter Ausschnitt aus a). Typisches Bild der Muskeldegeneration: der weiße Stern markiert normale Muskelfaszikel, der gelbe Stern markiert atrophe Muskelzellen mit reichlich extrazellulärer Matrix (400fach). (Abbildungen: PD Dr. A. Haferkamp, Heidelberg, mit Genehmigung).

*Die Untersuchungen wurden zusammen mit der Universitätsklinik RWTH Aachen (Abteilung Neuropathologie, Prof. Dr. M. Schröder) und der Universitätsklinik Heidelberg (Abteilung Urologie, PD Dr. A. Haferkamp) durchgeführt.*

Elektronenmikroskopisch ließ sich vereinzelt ein kompensatorisches Sprossungsphänomen (sog. „sprouting“) der Nervenendigungen nachweisen (nicht dargestellt). Diese genannten Veränderungen wiesen jedoch keinen signifikanten Gradienten auf, d. h. eine BoNT/A- Wirkung auf das histomorphologische Muster konnte durch diese Untersuchungen lediglich vermutet, jedoch nicht bewiesen werden.

### **6.3. Diskussion der Ergebnisse**

#### **6.3.1. Erfahrungen mit BoNT/A in der Urologie und Diskussion der Resultate**

Wie unter 4.1 dargestellt, wurde Botulinumtoxin in der Humanmedizin erstmals von Alan Scott 1981 zur Behandlung des Strabismus eingesetzt [19]. Seit 1988 gibt es jedoch auch erste Erfahrungsberichte aus der Urologie: Dykstra et al. [132] berichteten nach BoNT/A- Injektionen des M. sphincter externus urethrae über eine signifikante Verbesserung der Blasenentleerung bei Patienten mit neurogener Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie. Der Maximaldruck im Urethradruckprofil sank um durchschnittlich 27 cmH<sub>2</sub>O und der Restharn um 146 ml. Etliche diesbezügliche Berichte folgten und bestätigten die Erfahrungen des Pioniers [133-135]; die größte Serie von Kuo [134] favorisiert die Indikation zur Sphinkterinjektion bei den Patienten, bei denen eine insuffiziente Detrusorfunktion zu symptomatischen Restharnmengen führt.

Berichte zu Sphinkterinjektionen bei Kindern gibt es fast ausschließlich im Bereich der nicht- neurogenen Blasenentleerungsstörungen [136-138].

Stöhrer et al. [127] und Schurch et al. [128] berichteten 2000 erstmals auch von einer - noch überzeugenderen - Wirkung des BoNT auf den glattgestreiften Detrusormuskel. Sie injizierten bis zu 300 U des Präparates BOTOX® bei 31 erwachsenen Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität. In der Kontrollurodynamik fanden sich eine signifikante Zunahme des Reflexvolumens bzw. der Maximalkapazität um 93% bzw. 63%, der maximale Detrusormiktionsdruck sank entsprechend um 47%. Dieser erste Erfahrungsbericht wurde 2005 in einer placebokontrollierten multizentrischen Studie bestätigt [131].

Wie dem Ergebnisteil unter 6.1.2. zu entnehmen, können wir diese guten Erfahrungen mit überzeugender therapeutischer Relevanz und ausgezeichneter Verträglichkeit bereits seit Mitte 2000 auch auf das Therapieregime bei Kindern mit neurogener Blase übertragen: In einer ersten Serie von Kindern (s.6.1.1.) mit neurogener Blasenfunktionsstörung aufgrund einer Spina bifida/ Meningomyelocele konzentrierten wir uns auf eine Auswahl schwieriger Problempatienten, die - nicht ausreichend gut auf die klassische Therapie ansprechend - konservativ austerapiert waren. Diese Patienten waren erheblich durch den hohen Blasendruck mit der Folge der Ausbildung einer Low-compliance Blase und eines vesikou-

reterorenenalen Refluxes gefährdet, was seinerseits wieder im schlechtesten Falle zu einer Niereninsuffizienz hätte führen können [91]. Bei fast allen Patienten wurde zuvor eine anticholinerge Medikation abgesetzt, da wir in dieser ersten Serie noch mangels Erfahrung mit dieser neuen Therapieoption auf eine gleichzeitige anticholinerge Medikation verzichteten. Die Ergebnisse sind überwältigend: Unser Inkontinenzscore wurde um 39,4% gesenkt, das Reflexvolumen um 112,1% erhöht, die maximale Blasenkapazität nahm um 56,5% zu, der maximale Detrusordruck um 32,6% ab. Die Detrusorcompliance wurde um durchschnittlich 121,6%, verbessert [139]. Für die meisten unserer Patienten erwies sich diese Therapie als adäquate Alternative zur Vermeidung oder zumindest zum Aufschieben eines operativen Vorgehens.

Trotz dieser überragenden Wirksamkeit kommt jedoch die Botulinumtoxininjektion als alleinige Primärtherapie aufgrund ihrer Invasivität im allgemeinen nicht in Frage. Deshalb hat sich in unserer Klinik ein Therapieprocedere bei diesem schwer behandelbaren Patientengut etabliert, das den weitaus meisten Kindern mit einer Kombinationstherapie aus oraler/ intravesikaler/ transcutaner Anticholinergikagabe und zusätzlicher, ca. 9-monatlich erfolgreicher BoNT/A- Injektion eine adäquate Blasendrucksituation sicherstellt. Die Ergebnisse der zweiten von mir im Rahmen dieser Dr.- Arbeit dargestellten Patientenserie (s. 6.2.2.) zeigt indirekt den Einfluss einer anticholinergen Basistherapie: wie bereits

unter 6.2. erwähnt, war der wesentliche Unterschied zu der ersten Patientenserie der, dass nunmehr eine anticholinerge Begleitmedikation während der gesamten Studienphase erlaubt war und diese also nicht vorher abgesetzt werden musste. Entsprechend „flacher“ - also weniger imposant - waren die urodynamischen Veränderungen, die zusätzlich durch die BoNT/A Detrusorinjektion hervorgerufen werden konnten.

### **6.3.2. Wirkdauer**

Die Ergebnisse der Patientenserie nach 6 Monaten (siehe 6.2.2.) zeigen bereits ein leichtes Nachlassen der Toxinwirkung. Die Wirkung des BoNT/A scheint nach momentaner Datenlage bei Kindern weniger lang anhaltend zu sein als bei Erwachsenen, bei denen eine gute Detrusordämpfung mindestens neun Monate post injectionem nachweisbar ist [140]. Eine mögliche Ursache könnte in der unterschiedlichen Entwicklung des Nervensystems im Sinne einer reduzierten Axonendichte in der von der Meningomyelozele betroffenen Peripherie bei diesen Kindern liegen [141].

### **6.3.3. Histologische Veränderungen nach BoNT/A Detrusorinjektionen**

Bei fünf Kindern konnte auch die zusätzliche BoNT-A Injektion keine tolerablen Blasendrucke erzeugen. Diese Kinder wurden mittels intestinale Segment blasenaugmentiert. Hierbei fiel bei der Blasendomentfernung ein beträchtliches Resektat zur histologischen Aufarbeitung an. Typische Verän-

derungen der Muskulatur nach BoNT/A- Injektionen sind bisher lediglich am quergestreiften Muskel beschrieben. Borodic et al. [142] beschrieben eine auffällige und charakteristische Variabilität der Muskelfaserdurchmesser, was durch kompensatorisch vergrößerte Fasergruppen neben - toxinbedingt - atrophien zustande kommt. Holds et al. [143] konnten zudem als typisches Merkmal nach BoNT- Therapie ein unmyelinisiertes Sprossungsphänomen (engl. „sprouting“) der Nervenfasern am menschlichen M. orbicularis oculi elektronenmikroskopisch nachweisen. Beide Veränderungen konnten in unseren Detrusorpräparaten zwar nachgewiesen werden, erreichten jedoch in ihrer Ausprägung keinen signifikanten Gradienten, was sich mit den Erkenntnissen anderer Autoren deckt [31].

#### **6.3.4. Nebenwirkungen**

Die von mir dargestellten Daten sprechen dafür, dass die gewählte Dosierung (12U/ kg KG) eine sichere ist: Nebenwirkungen, wie aus anderen Fachbereichen beschrieben (trockener Mund, Dysphagie oder eine allgemeine Muskelschwäche bis hin zu Schwächung der Atemmuskulatur) traten in keinem Falle auf. Nebenwirkungen nach Detrusorinjektionen sind mittlerweile allgemein als mit einer geringen Inzidenz behaftet beschrieben [144]. Zudem liegt die von uns verwendete Dosierung deutlich unter der von aggressiver therapierenden Neuropädiatern und -orthopäden [145, 146].

### **6.3.5. Weitere Arbeiten zur urologischen Botulinumtoxin/A Behandlung bei Kindern**

#### **o Erneute Behandlung trotz Therapieversagen?**

In einer kürzlich erschienenen Studie von Altaweel et al. [39] fanden sich nach einer 1. BoNT/A Injektion (BOTOX®) in einer Dosierung von nur 5U/ kg KG) bei 20 Patienten vergleichbar gute Werte zu den unsrigen, und nach einer im Durchschnitt 8,1 Monate später erfolgenden 2. Injektion bei 13 Kindern blieben die Verbesserungen stabil. Vice versa: 6 Therapieversager bei der 1. Injektion zeigten auch bei einer 2. probatorischen Injektion keinen Therapieerfolg. Insgesamt griff die BoNT/A Behandlung bei 2/3 der schwer behandelbaren Patienten, die übrigen mussten operiert werden.

#### **o Einfluss einer BoNT/A Detrusorinjektion auf einen vesikoureteralen Reflux**

Wesentliches der Studie von Kajbafzadeh et al [147] bei 26 MMC-Patienten ist, dass sich unter der BoNT/A (BOTOX®) Therapie der neurogenen Blase bei diesen Patienten ein vesikoureteraler Reflux (VUR) bei etlichen Patienten von einem höhergradigen in einen niedrigergradigen rückbildete oder sogar verschwand; konkret waren vor Therapie bei 10 Patienten ein VUR Grad 3-5 vorhanden, vier Monate nach BoNT/A Injektion hatte noch 1 Patient einen Reflux Grad 3.

### ○ **Andere BoNT/A Präparate**

Akbar et al ([148] berichten über ihre Erfahrungen nach 3 BoNT/A Injektionen u.a. bei 19 Kindern (mittleres Alter 9,9; Range 1,5-15 Jahre) mit neurogener Blasenfunktionsstörung mit dem Präparat Dysport®. Die Injektionen fanden alle 7,8 - 8.0 Monate statt. Die Dosierung bei diesem Präparat betrug 150-400U Gesamtdosis (20U/kgKG). Nebenwirkungen (allgemeine Muskelschwäche) traten nur bei erwachsenen Patienten auf. Der maximale Detursordruck sank (Werte vor/ nach 1. / nach 2. / nach 3. Injektion, jeweils signifikant  $<0,001$ ) von 66,1 cmH<sub>2</sub>O auf 46,8 cmH<sub>2</sub>O, 46,4 cmH<sub>2</sub>O und 40,6 cmH<sub>2</sub>O. Die maximale Blasenkapazität erhöhte sich von 180,6 ml auf 290,4 ml, 292,7 ml und 346,8 ml.

### ○ **Wiederholte BoNT/A Injektionen**

Die Ergebnisse wiederholter BoNT/A Injektionen bei Erwachsenen untersuchten erstmals Grosse et al [36, 76]: sie berichteten über die Ergebnisse nach 2 Injektionen (n=47), 3 Injektionen (n=13), 4 Injektionen (n=4) und 5 Injektionen (n=1). Die Autoren fanden signifikante Verbesserungen nach der ersten Injektion, nach drei oder weiteren Injektionen waren die Fallzahlen für eine statistisch eindeutige Aussage zu klein. Dennoch, sie konnten tendenziell Verbesserungen der Blasenfunktion auch nach der dritten (und auch noch nach weiteren) Behandlungen

gen feststellen, und sie fanden kein Nachlassen der Wirkung nach wiederholten Injektionen.

Bei Kindern existieren ebenfalls bereits Daten zu wiederholten BoNT/A Injektionsitzungen. In unserer Klinik führte mein Kollege Schulte-Baukloh [37] eine Auswertung nach drei Injektionen (n=10), fünf Injektionen (n=4) sowie auch nach sechs Injektionen (n=3, jedoch nicht separat ausgewertet) durch. Eine Auswertung nach drei Injektionen präsentierte oben bereits erwähnte Arbeitsgruppe um Akbar et al. [148]. Die Ergebnisse sind ähnlich gut wie die bei Erwachsenen, und erfreulicherweise kommt es auch bei Kindern nicht zu einer Tachyphylaxie.

## **7. Untersuchungen auf BoNT/A Antikörper bei Therapieversagern**

Die BoNT/A Detrusorinjektion kann nicht bei allen Patienten den erhofften Erfolg in bezug auf Dämpfung der Detrusorhyperaktivität, Senkung des Detrusordruckes und Verbesserung der Inkontinenz erfüllen, wobei etliche Ursachen infrage kommen. Teil dieser Doktorarbeit war es, bei Therapieversagern nach BoNT/A Injektionen zu untersuchen, ob möglicherweise toxinneutralisierende Antikörper (Antibodies, BoNT/A-AB) eine Rolle spielen könnten. Die Ergebnisse dieser Studie sind zur Veröffentlichung im Journal „Der Urologe“ angenommen [149], in press.

### **7.1. Definition von Therapieversagern**

Allgemein können Therapieversager als partielle oder komplette und als primäre oder sekundäre klassifiziert werden [150]. Gründe für primäres Therapieversagen könnten bspw. sein: falsche Differentialdiagnose (bspw. der Versuch, eine OAB-Symptomatik aufgrund eines Blasensteines oder eines CIS mit Botulinumtoxin zu therapieren versuchen), eine primär reduzierte Sensitivität gegenüber dem Toxin, technische Probleme (falsche Verdünnung, falsche Lagerung, falscher Umgang - z.B. schütteln - mit dem Toxin), hypothetisch auch präexistierende BoNT/A AB (bisher nie gefunden). Gründe für ein sekundäres Therapieversagen könnten sein: eine Verände-

rung der zugrundeliegenden Erkrankung (z.B. Entwicklung eines Tethered Cords), die Veränderung des subjektiv empfundenen Therapieerfolges nach wiederholten BoNT/A Injektionen, Veränderungen des Rezeptors, oder die Ausbildung von BoNT/A-AB.

Von partiellem Therapieversagen spricht man, wenn sich subjektiv oder objektiv, von komplettem Therapieversagen, wenn sich sowohl subjektiv als auch objektiv kein Therapieerfolg eingestellt hat.

## **7.2. Die Antikörperbestimmung**

BoNT/A-AB können durch verschiedene Tests nachgewiesen werden, so z.B. durch den Mouse Diaphragm Assay, den Mouse Lethality Assay oder - allerdings nur qualitativ - durch direkte Patiententests wie dem Sternocleidomastoidtest oder dem M. extensor digitorum brevis Test [150]; der genaueste und sicherste Test hierbei ist der von uns verwendete Mouse Diaphragm Assay [151]. *Die Antikörperbestimmung erfolgte durch das Labor von Herrn Prof. Dr. med. H. Bigalke, Toxikologisches Institut, Medizinische Hochschule, Hannover.* Die Nachweisgrenze liegt bei 0,4 mU/l, Werte darüber bedeuten nachweisbare Antikörper, bis 0,5mU/l werden diese Werte noch als Borderline (grenzwertig) bezeichnet, darüber sind die Werte klar positiv.

### 7.3. Patienten und Methoden

In diese Studie wurden in eineinhalb Jahren insgesamt 17 Kinder und Jugendliche (Durchschnittsalter 14,5 Jahre, Median 14 Jahre, Range 6-22 Jahre), bei denen eine Botulinumtoxininjektion indiziert war, eingeschlossen. Die Indikation zur BoNT/A Injektion war bei einem Detrusordruck  $\geq 40\text{cmH}_2\text{O}$  trotz maximaler anticholinergischer Medikation oder bei Unverträglichkeit der meist sehr hoch dosierten Medikation gegeben. 13 Patienten hatten eine Meningomyelocele, 3 Patienten einen Zustand nach intraspinalem Tumor und ein Patient einen traumatischen Querschnitt. Neben der Erhebung der Anamnese, der klinischen Untersuchung, einem Ultraschall der oberen Harnwege und der Harnblase, der Untersuchung des Urins (Urinsediment und Keimtest) sowie einer urodynamischen Untersuchung (wie in Kapitel 3 dargelegt) wurden insbesondere dokumentiert: die Anzahl der vorangegangenen BoNT/A Injektionen, die hierbei jeweils applizierten BoNT/A Dosen, die bisherige BoNT/A Gesamtdosis und das Intervall seit der letztmaligen BoNT/A Detrusorinjektion. Es wurde erfragt, ob etwaige andere BoNT/A Injektionen (bspw. neurologischerseits an den Extremitäten) stattgefunden hätten und wann. Besonderes Augenmerk wurde auf die Infektanamnese gelegt mit der Frage nach rezidivierenden Harnwegsinfekten.

Botulinumtoxin/A (BOTOX<sup>®</sup> der Fa. Allergan, Irvine, Kalifornien, USA) wurde in einer Dosierung von 12 U/kg KG, maximal jedoch 300U an 30-40 Stellen des Detrusormuskels injiziert.

Das Toxin wurde jeweils auf 20ml Kochsalzlösung aufgezogen, somit hatte jede Injektion ca. 0,5ml der Toxinlösung. Ein Dauerkatheter wurde bis zum nächsten Morgen platziert. Die Entlassung erfolgte tags danach. Die Patienten und ggf. ihre Eltern wurden angewiesen, auf Veränderungen bzgl. katheterisiertem Volumen oder Kontinenz zu achten.

Die Kontrollvisite fand innerhalb von 3 Wochen bis maximal 3 Monaten nach der Injektion statt. Hier erfolgte die Bestimmung der subjektiven Erfolgseinschätzung - seitens der Patienten oder/ und der Eltern: der Erfolg konnte auf einer Skala (1 = sehr gut; 2 = gut; 3 = mäßig und 4 = kein Effekt) quantifiziert werden. Eine 1 oder 2 wurde als „Therapie subjektiv erfolgreich“ (= positiv), eine 3 oder 4 als „subjektiv Therapieversager“ (= negativ) klassifiziert. Mit der gleichen Skala erfolgte nach einer kontrollurodynamischen Messung die objektive Einschätzung des Therapieerfolges ärztlicherseits. Die Klassifizierung in partielle/ komplette Therapieversager erfolgte entsprechend Abschnitt 7.1.

Zudem wurde ein Blut- Serumlabor zur Bestimmung des Antikörpertiters abgenommen. Das Blut wurde hierbei in herkömmlichen Blut- Serumröhrchen (insgesamt ca. 10ml pro Patient) abgenommen, 5min. bei 3000 U/min. zentrifugiert und der Serumüberstand separiert in einem Röhrchen in das unter 7.2. genannte Institut von Herrn Prof. Dr. med. H. Bigalke, Toxikologisches Institut, Medizinische Hochschule, Hannover versandt. Die Antikörper sind recht stabil, eine Versendung

auf Trockeneis o.ä. ist nicht notwendig.

Das Vorkommen von Antikörpern wurde mit dem Therapieerfolg korreliert.

Zur Auswertung der statistischen Signifikanzen kamen der Mann-Whitney-Test, der Rang-Korrelations-Koeffizient von Spearman (Spearman-Rho) sowie der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zum Einsatz, ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant akzeptiert.

#### **7.4. Ergebnisse**

Bei 6 Patienten fanden sich BoNT/A-AB, wobei der Titer bei einer Patientin hoch positiv (5mU/l) war, bei 5 Patienten war der Titer entsprechend o.g. Grenzwerte grenzwertig. Von diesen Patienten mit nachweisbaren BoNT/A-AB waren 4 komplette Therapieversager, 2 waren partielle Therapieversager. Bei drei Patienten zeigte sich jedoch urodynamisch eine low-compliance Blase (mit der Indikation zur Harnblasenaugmentation) und bei einem Patienten nach weiterer neurologischer und MRT-Untersuchung ein Tethered Cord Syndrome mit der Indikation zur Untethering-OP; die Befunde bei diesen vier Patienten könnten das Therapieversagen alleinig hinreichend und als wahrscheinlich prädominierende Faktoren erklären. Bei zwei Patienten (bei der Patientin mit dem hohen AB-Titer und bei einem Patienten mit einem grenzwertigen BoNT/A-AB-Titer Befund) fand sich indes keine andere Erklärung für das Therapieversagen als das Vorliegen der Antikör-

per.

Keiner der Patienten war anderweitig jemals mit BoNT/A behandelt worden. Keine Signifikanz (p-Werte des Mann-Whitney- Tests / des Spearman-Rho Tests) zeigte das Vorliegen von BoNT/A- AB in Korrelation:

- zur Häufigkeit der stattgehabten BoNT/A Injektionen (zwischen 1 und 8 Mal),  $p = 0,733$  /  $p = 0,730$ ;
- zur Gesamtdosis des jemals injizierten BoNT/A (300 - 2400 U),  $p = 0,808$  /  $p = 0,771$ ;
- zum Intervall der letztmalig stattgefundenen BoNT/A Injektion (zwischen 7 und 60 Monaten),  $p = 0,454$  /  $p = 0,457$ ; sowie
- zum Alter der Patienten (zwischen 11 und 20 Jahren),  $p = 0,733$  /  $p = 0,735$ .

Ein sehr interessanter Aspekt zeigte sich darin, dass sich bei allen Patienten mit nachweisbaren BoNT/A- AB anamnestisch rezidivierende Harnwegsinfekte eruieren ließen, und bei drei Patienten ohne eine anamnestisch eruierbare Problematik regelmäßiger Harnwegsinfekte zeigte sich jeweils kein Nachweis von BoNT/A- AB; andererseits zeigten acht weitere Patienten mit anamnestisch rezidivierenden Harnwegsinfekten keine BoNT/A- AB. Hierdurch bedingt zeigte sich in der statistischen Auswertung keine Signifikanz, aber tendenziell scheinen rezidivierende Harnwegsinfekte ein prädisponierender Faktor für das Auftreten von BoNT/A- AB zu sein (Chi-

Quadrat- Test  $p = 0,159$ ); dieses interessante Ergebnis bleibt weiter unten zu diskutieren.

## **7.5. Diskussion der Ergebnisse**

Es gibt keinen Zweifel an der überragenden Wirksamkeit von Botulinumtoxin-A in der Therapie hyperaktiver Blasenfunktionsstörungen. Aber auch hier können Therapieversager auftreten. Neben einer Vielzahl möglicher Gründe hierfür gibt es aber auch etliche Fälle ohne offensichtliche Ursache für dieses Therapieversagen. Schon Grosse et al. [36] berichteten über 66 Patienten mit wiederholten BoNT/A Detrusorinjektionen bei neurogenen Patienten. Bei diesen lag die Versagerrate bei immerhin 27% - ohne erkennbare Ursache!

Bei unserer Patientenserie kam es naturgemäß zu einer Überschneidung möglicher Ursachen des Therapieversagens der BoNT/A Injektion: bei drei Patienten fand sich mit einer low-compliance Blase eine Endstage Situation, und die BoNT/A Injektion war als Therapieoption vor einer ansonsten unmittelbar anstehenden Harnblasenaugmentation erfolgt. Bei einem Patienten erwies sich ein Tethered Cord Syndrom als wahrscheinlichste Ursache der sich verschlechternden urodynamischen Situation. Bei diesen vier Patienten lässt sich demzufolge ein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit dem erhöhten BoNT/A- AB Titer weder erbringen noch ausschließen. Doch sieht man von diesen vier Patienten ab, bleiben zwei Patienten, bei denen sich keine anderweitigen Gründe für das

Therapieversagen finden ließen als das Vorliegen erhöhter BoNT/A- AB Titer. Das entspricht prozentual einem Anteil von 12%.

Der Stellenwert nachgewiesener BoNT-AB wird kontrovers diskutiert. In der Neurologie bestehen die meisten und längsten Erfahrungen mit der cervicalen Dystonie. Hier liegt die Inzidenz von neutralisierenden BoNT/A Antikörpern (Detektion mittels Mouse Diaphragm Assay) nach jüngster Datenlage bei unter 0,5% [33]. Es verbleibt vorerst unklar, weshalb die BoNT-AB Rate bei unseren urologischen Patienten deutlich höher lag als bei Patienten mit cervikaler Dystonie. Möglicherweise spielt hierbei die zusätzliche Aufgabe der Harnblase als einem immunologischen Organ [152] eine Rolle, welches bei diesem Patientengut häufig Harnwegsinfektionen ausgesetzt ist. Alle Patienten mit BoNT/A- AB hatten anamnestisch rezidivierende Harnwegsinfekte, und kein Patient ohne eine solche Anamnese der Infektanfälligkeit zeigte BoNT/A-AB. Die bei unseren Patienten nur anamnestisch und also retrospektiv erhebbare Infektanfälligkeit ist allerdings natürlich ein Schwachpunkt bei dieser Studie, ebenso die noch zu geringe Fallzahl. Gibt man dieser Hypothese jedoch statt, könnte sich demzufolge eine additive immunsuppressive Therapie bei BoNT/A Injektionen möglicherweise als positiv erweisen.

Abermals von den breiten Erfahrungen aus der Neurologie profitierend, zeigte sich dort eine BoNT-AB Entwicklung

insbesondere bei zu kurzen Injektionsintervallen. Dann empfiehlt sich eine sogenannte „Drug-holiday“, ein Aussetzen der BoNT-Therapie. Nach einer Injektionspause von 1,5 - 6 Jahren zeigte sich in einer Serie von Dressler et al. bei den meisten Patienten eine deutliche Abnahme des BoNT-AK Titers [153]. Allerdings zeigte sich bei unseren Patienten kein Hinweis auf eine Korrelation des Auftretens von BoNT/A-AB und dem letzten Injektionsintervall. Überhaupt ist das Intervall bei der Injektion des M. detrusor als glattgestreiften Muskel ungleich länger als die üblichen Intervalle in der Neurologie, so dass dieser Faktor in der Urologie sicherlich eine untergeordnete Rolle spielen dürfte.

Zusammenfassend wurden mit meiner hier dargelegten Studie erstmalig BoNT/A-AB bei Kindern und Jugendlichen nach Behandlungen im urologischen Bereich nachgewiesen. Bei nachlassender oder ausbleibender Wirkung nach BoNT/A Injektionen bietet sich der von uns verwendete AB-Test als diagnostisches Instrument zur Abschätzung des Therapieerfolges weiterer Injektionen, ggf. zur Therapiemodifizierung (z.B. BoNT/B) an.

## 8. Zusammenfassung

Das Wesentliche der Ergebnisse meiner drei Patientenserien zusammenfassend möchte ich im Folgenden schlussfolgernd darlegen:

BoNT/A Detrusorinjektionen sind eine sichere Behandlungsoption für Kinder mit medikamentenrefraktärer neurogener Detrusorhyperaktivität: es konnten in den Jahren keine wesentlichen toxinbedingten Nebenwirkungen gesehen werden.

BoNT/A führt zu klaren Verbesserungen in sämtlichen urodynamischen Parametern: Zunahme von Reflexvolumen, maximaler Blasenkapazität und Compliance, und Abnahme des maximalen Detrusordruckes.

In unserer Klinik hat sich die BoNT/A Detrusorinjektion bei Kindern mit neurogener Detrusorhyperaktivität als neues und wirksames Instrument etabliert. Es schließt die Lücke bei Patienten, die alleinig auf eine hochdosierte anticholinerge Medikation nicht ausreichend ansprechen, und bei denen ansonsten unmittelbar eine Blasenaugmentation anstehen würde. Unser Therapiealgorithmus, bestehend aus einer Kombinationstherapie aus oraler/ intravesikaler/ transcutaner Anticholinergikagabe und ggf. zusätzlicher, ca. 9-monatlich erfolgreicher BoNT/A Injektion stellt bei den weitaus meisten Kindern/ Jugendlichen eine adäquate Blasendrucksituation sicher.

Ob dem vermehrten Auftreten von Antikörpern gegen das

BoNT/A, insbesondere bei Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfekten, z.B. durch eine vorbereitende Co-Medikation mit Cortikosteroid-Instillationen zur Reduktion dieser BoNT/A AB Bildung begegnet werden kann, bedarf weiterer Untersuchungen.

## 9. Literatur

1. Hutch, J.A., *A New Theory of the Anatomy of the Internal Urinary Sphincter and the Physiology of Micturition*. Invest Urol, 1965. 3: p. 36-58.
2. Tanagho, E.A. and D.R. Smith, *The anatomy and function of the bladder neck*. Br J Urol, 1966. 38(1): p. 54-71.
3. Hutch, J.A. and O.N. Rambo, *A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition. III: Anatomy of the urethra*. J Urol, 1967. 97(4): p. 696-704.
4. Heiss, R., *Über den Sphincter vesicae internus*. Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt., 1915: p. 367-84.
5. Gosling, J., *The structure of the bladder and urethra in relation to function*. Urol Clin North Am, 1979. 6(1): p. 31-8.
6. Brading, A.F., *The physiology of the mammalian urinary outflow tract*. Exp Physiol, 1999. 84(1): p. 215-21.
7. Thuroff, J.W., et al., *Regional topography of spinal cord neurons innervating pelvic floor muscles and bladder neck in the dog: a study by combined horseradish peroxidase histochemistry and autoradiography*. Urol Int, 1982. 37(2): p. 110-20.
8. Elbadawi, A.E. and E.A. Schenk, *Dual innervation of the mammalian urinary bladder. A histochemical study of the distribution of cholinergic and adrenergic nerves*. Am J Anat, 1966. 119: p. 405-28.
9. Höfner, K. and U. Jonas, *Funktionsstörungen des unteren Harntraktes*. 2nd ed. Urologie, ed. R.E. Hautmann and H. Huland. 2001, Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag. 401 ff.
10. Andersson, K.E. and A. Arner, *Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology*. Physiol Rev, 2004. 84(3): p. 935-86.
11. Andersson, K.E., *Bladder activation: afferent mechanisms*. Urology, 2002. 59(5 Suppl 1): p. 43-50.

12. Abrams, P., et al., *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21(2): p. 167-78.
13. Naumann, M., *Botulinumtoxin - Grundlagen*. Botulinumtoxin: Wirkprinzip und klinische Anwendung, ed. M. Naumann. 2003, Bremen: UNI-MED Verlag. 10-17.
14. Kerner, J., *Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes*. 1822, Stuttgart: Cotta- Verlag.
15. Davis, L.E., *Botulinum toxin. From poison to medicine*. *West J Med*, 1993. 158(1): p. 25-9.
16. van Ermengem, E., *Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 26: 1-56, 1897. Rev Infect Dis*, 1979. 1(4): p. 701-19.
17. Burgen, A.S., F. Dickens, and L.J. Zatman, *The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction*. *J Physiol*, 1949. 109(1-2): p. 10-24.
18. Naumann, M., K. Toyka, and P. Moore, *History and current applications of botulinum toxin - from poison to remedy*. 2nd ed. Handbook of botulinum toxin treatment, ed. P. Moore and M. Naumann. 2003, Oxford: Blackwell Science. 3-8.
19. Scott, A.B., *Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1981. 79: p. 734-70.
20. Jankovic, J., K. Schwartz, and D.T. Donovan, *Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990. 53(8): p. 633-9.
21. Jankovic, J. and M.F. Brin, *Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications*. *Muscle Nerve Suppl*, 1997. 6: p. S129-45.
22. Sloop, R.R., B.A. Cole, and R.O. Escutin, *Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A*. *Neurology*, 1997. 49(1): p. 189-94.

23. Dressler, D. and R. Eleopra, *Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B*. *Neurotox Res*, 2006. 9(2-3): p. 121-5.
24. Borodic, G.E., et al., *Botulinum B toxin as an alternative to botulinum A toxin: a histologic study*. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 1993. 9(3): p. 182-90.
25. Apostolidis, A., et al., *Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity*. *J Urol*, 2005. 174(3): p. 977-82; discussion 982-3.
26. Khera, M., et al., *Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury*. *Neurochem Int*, 2004. 45(7): p. 987-93.
27. Welch, M.J., J.R. Purkiss, and K.A. Foster, *Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins*. *Toxicon*, 2000. 38(2): p. 245-58.
28. Borodic, G.E., et al., *Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections*. *Mov Disord*, 1994. 9(1): p. 31-9.
29. Meunier, F.A., G. Schiavo, and J. Molgo, *Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission*. *J Physiol Paris*, 2002. 96(1-2): p. 105-13.
30. de Paiva, A., et al., *Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(6): p. 3200-5.
31. Haferkamp, A., et al., *Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder*. *Eur Urol*, 2004. 46(6): p. 784-91.
32. Jankovic, J., K.D. Vuong, and J. Ahsan, *Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia*. *Neurology*, 2003. 60(7): p. 1186-8.

33. Comella, C.C., I.L. Chicago, and J. Jankovic, *Interim results of an observational study of neutralizing antibody formation with the current preparation of botulinum toxin type a treatment for cervical dystonia*. *Neurology*, 2004. 62 (Suppl): p. poster 06.141.
34. Aoki, R., *Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes*. *J Neurol*, 2001. 248 (Suppl 1): p. 3-10.
35. Siatkowski, R.M., et al., *Serum antibody production to botulinum A toxin*. *Ophthalmology*, 1993. 100(12): p. 1861-6.
36. Grosse, J., G. Kramer, and M. Stohrer, *Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence*. *Eur Urol*, 2005. 47(5): p. 653-9.
37. Schulte-Baukloh, H., et al., *Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity*. *Urology*, 2005. 66(4): p. 865-70; discussion 870.
38. Karsenty, G., et al., *Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity*. *Urology*, 2006. 68(6): p. 1193-7.
39. Altaweel, W., et al., *Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele*. *J Urol*, 2006. 175(3 Pt 1): p. 1102-5.
40. Lange, D.J., et al., *Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes*. *Muscle Nerve*, 1991. 14(7): p. 672-5.
41. Lange, D.J., et al., *Distant effects of local injection of botulinum toxin*. *Muscle Nerve*, 1987. 10(6): p. 552-5.
42. Brin, M.F., et al., *Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia*. *Neurology*, 1999. 53(7): p. 1431-8.
43. Williams, R.S., et al., *Radioiodination of botulinum neurotoxin type A with retention of biological activity and its binding to brain synaptosomes*. *Eur J Biochem*, 1983. 131(2): p. 437-45.

44. Dolly, J.O., et al., *Localization of sites for 125I-labelled botulinum neurotoxin at murine neuromuscular junction and its binding to rat brain synaptosomes*. *Toxicon*, 1982. 20(1): p. 141-8.
45. Brin, M.F., *Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology*. *Muscle Nerve Suppl*, 1997. 6: p. S146-68.
46. Birnbacher, R., A.M. Messerschmidt, and A.P. Pollak, *Diagnosis and prevention of neural tube defects*. *Curr Opin Urol*, 2002. 12(6): p. 461-4.
47. Pollak A, G.W., Birnbacher R, Zwiauer K., *Perikonzepti- onelle Folsäuresubstitution. Richtlinien zur Prävention von Neuralrohrdefekten*. *Monatsschr Kinderheilkunde* 1999. 7: p. 699-700.
48. Honein, M.A., et al., *Impact of folic acid fortifica- tion of the US food supply on the occurrence of neural tube defects*. *Jama*, 2001. 285(23): p. 2981-6.
49. Drugan, A., A. Weissman, and M.I. Evans, *Screening for neural tube defects*. *Clin Perinatol*, 2001. 28(2): p. 279-287.
50. Boyd, P.A., P. Chamberlain, and N.R. Hicks, *6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected popu- lation in Oxford, UK*. *Lancet*, 1998. 352(9140): p. 1577- 81.
51. Mangels, K.J., et al., *Fetal MRI in the evaluation of intrauterine myelomeningocele*. *Pediatr Neurosurg*, 2000. 32(3): p. 124-31.
52. Jacobi, G., B. Preisler, and M. Kieslich, *Klassifikati- on dorsaler Spaltbildungen mit Embryologie*. 1st ed. *Spina bifida*, ed. T. Michael, A. Von Moers, and A.E. Strehl. 1998, Berlin: de Gruyter. 5 ff.
53. Voss, W., *Epilepsie*. 1st ed. *Spina bifida*, ed. T. Michael, A. von Moers, and A.E. Strehl. 1998, Berlin: de Gruyter. 46 f.
54. Stoneking, B.J., et al., *Early evolution of bladder emptying after myelomeningocele closure*. *Urology*, 2001. 58(5): p. 767-71.
55. van Gool, J.D., P. Dik, and T.P. de Jong, *Bladder- sphincter dysfunction in myelomeningocele*. *Eur J Pe- diatr*, 2001. 160(7): p. 414-20.

56. Knoll, M. and H. Madersbacher, *The chances of a spina bifida patient becoming continent/socially dry by conservative therapy*. *Paraplegia*, 1993. 31(1): p. 22-7.
57. Tarcan, T., et al., *Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary?* *J Urol*, 2001. 165(2): p. 564-7.
58. Abrahamsson, K., I. Olsson, and U. Sillen, *Urodynamic findings in children with myelomeningocele after untethering of the spinal cord*. *J Urol*, 2007. 177(1): p. 331-4; discussion 334.
59. Guerra, L.A., et al., *Outcome in patients who underwent tethered cord release for occult spinal dysraphism*. *J Urol*, 2006. 176(4 Pt 2): p. 1729-32.
60. Hsieh, M.H., et al., *The effects of detethering on the urodynamics profile in children with a tethered cord*. *J Neurosurg*, 2006. 105(5 Suppl): p. 391-5.
61. Tarcan, T., et al., *Does surgical release of secondary spinal cord tethering improve the prognosis of neurogenic bladder in children with myelomeningocele?* *J Urol*, 2006. 176(4 Pt 1): p. 1601-6; discussion 1606.
62. Kang, H.S., et al., *Prognostic factors affecting urologic outcome after untethering surgery for lumbosacral lipoma*. *Childs Nerv Syst*, 2006. 22(9): p. 1111-21.
63. Lapedes, J., et al., *Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease*. *J Urol*, 1972. 107(3): p. 458-61.
64. Hilwa, N. and A.D. Perlmutter, *The role of adjunctive drug therapy for intermittent catheterization and self-catheterization in children with vesical dysfunction*. *J Urol*, 1978. 119(4): p. 551-4.
65. Mulcahy, J.J., H.E. James, and J.W. McRoberts, *Oxybutynin chloride combined with intermittent clean catheterization in the treatment of myelomeningocele patients*. *J Urol*, 1977. 118(1 Pt 1): p. 95-6.
66. Baskin, L.S., B.A. Kogan, and F. Benard, *Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation*. *Br J Urol*, 1990. 66(5): p. 532-4.

67. Lindehall, B., et al., *Effect of clean intermittent catheterisation on radiological appearance of the upper urinary tract in children with myelomeningocele*. Br J Urol, 1991. 67(4): p. 415-9.
68. Edelstein, R.A., et al., *The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy*. J Urol, 1995. 154(4): p. 1500-4.
69. Wu, H.Y., L.S. Baskin, and B.A. Kogan, *Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment*. J Urol, 1997. 157(6): p. 2295-7.
70. Dik, P., et al., *Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients*. Eur Urol, 2006. 49(5): p. 908-13.
71. McGuire, E.J., et al., *Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients*. J Urol, 1981. 126(2): p. 205-9.
72. McGuire, E.J., R.D. Cespedes, and H.E. O'Connell, *Leak-point pressures*. Urol Clin North Am, 1996. 23(2): p. 253-62.
73. Tanaka, H., et al., *The relevance of urethral resistance in children with myelodysplasia: its impact on upper urinary tract deterioration and the outcome of conservative management*. J Urol, 1999. 161(3): p. 929-32.
74. Wang, S.C., E.J. McGuire, and D.A. Bloom, *Urethral dilation in the management of urological complications of myelodysplasia*. J Urol, 1989. 142(4): p. 1054-5.
75. Amark, P., G. Bussman, and S. Eksborg, *Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children*. Eur Urol, 1998. 34(2): p. 148-53.
76. Amark, P., et al., *Pharmacokinetics and effects of intravesical oxybutynin on the paediatric neurogenic bladder*. Br J Urol, 1998. 82(6): p. 859-64.
77. Goessl, C., et al., *Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia*. Urology, 1998. 51(1): p. 94-8.
78. Hehir, M. and J.M. Fitzpatrick, *Oxybutynin and the prevention of urinary incontinence in spina bifida*. Eur Urol, 1985. 11(4): p. 254-6.

79. Massad, C.A., B.A. Kogan, and F.E. Trigo-Rocha, *The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride*. J Urol, 1992. 148(2 Pt 2): p. 595-7.
80. Kasabian, N.G., et al., *The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration*. Am J Dis Child, 1992. 146(7): p. 840-3.
81. Oka, T., et al., *Effects of antimuscarinic drugs on both urinary frequency and cognitive impairment in conscious, nonrestrained rats*. Jpn J Pharmacol, 2001. 87(1): p. 27-33.
82. Todorova, A., B. Vonderheid-Guth, and W. Dimpfel, *Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system*. J Clin Pharmacol, 2001. 41(6): p. 636-44.
83. Ferrara, P., et al., *Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida*. BJU Int, 2001. 87(7): p. 674-8.
84. Palmer, L.S., et al., *Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population*. J Urol, 1997. 157(2): p. 638-40.
85. Madersbacher, H., et al., *Are efficacy and tolerability of propiverine and oxybutynin comparable in children with neurogenic detrusor overactivity (NDO)? A multi-centre observational study*. Eur Urol, 2006. 5 (2): p. 298 (poster 1104).
86. Youdim, K. and B.A. Kogan, *Preliminary study of the safety and efficacy of extended-release oxybutynin in children*. Urology, 2002. 59(3): p. 428-32.
87. Aloussi, S., et al., *Transdermales System (TDS) als innovative Applikationsform in der Behandlung der überaktiven Harnblase (OAB)*. Urologe A, 2007. 46 (Suppl 1): p. 66 (Poster klin.7.16.).
88. Saito, M., et al., *Treatment with Modified Intravesical Oxybutynin Chloride for Neurogenic Bladder in Children*. [37th Annual Meeting of the ICS, 20th - 24th Aug 2007, Abstract 433], 2007.
89. Madersbacher, H. and G. Murtz, *Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic)*. World J Urol, 2001. 19(5): p. 324-35.

90. Bennett, N., et al., *Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder?* J Urol, 2004. 171(2 Pt 1): p. 749-51.
91. Wang, S.C., E.J. McGuire, and D.A. Bloom, *A bladder pressure management system for myelodysplasia--clinical outcome.* J Urol, 1988. 140(6): p. 1499-502.
92. Buyse, G., et al., *Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism.* J Urol, 1998. 160(3 Pt 1): p. 892-6.
93. Buyse, G., et al., *Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction.* J Urol, 1998. 160(3 Pt 2): p. 1084-7; discussion 1092.
94. Franco, I., et al., *Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction.* J Urol, 2005. 173(1): p. 221-5.
95. Goessl, C., et al., *Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia.* Urology, 2000. 55(3): p. 414-8.
96. Lopez Pereira, P., et al., *Trospium chloride for the treatment of detrusor instability in children.* J Urol, 2003. 170(5): p. 1978-81.
97. Grigoleit, U., et al., *Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity - a retrospective study.* Eur Urol, 2006. 49(6): p. 1114-20; discussion 1120-1.
98. Schulte-Baukloh, H., et al., *Urodynamic effects of propiverine hydrochloride in children with neurogenic detrusor overactivity: a prospective analysis.* BJU Int, 2006. 97(2): p. 355-8.
99. Christoph, F., et al., *Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity.* Urol Int, 2007. 79(1): p. 55-9.
100. Schulte-Baukloh, H., et al., *Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder.* BJU Int, 2002. 90(7): p. 716-20.

101. Stockamp, K. and F. Schreiter, *Alpha-adrenolytic treatment of the congenital neuropathic bladder*. Urol Int, 1975. 30(1): p. 33.
102. de Voogt, H.J. and C. van der Sluis, *Preliminary evaluation of alpha-adrenergic blocking agents in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele*. Dev Med Child Neurol Suppl, 1976(37): p. 82-8.
103. Seiferth, J., *Types of neurogenic bladder in children with spina bifida, and response to treatment with phenoxybenzamine*. Dev Med Child Neurol Suppl, 1976(37): p. 94-6.
104. Amark, P. and A. Nergardh, *Influence of adrenergic agonists and antagonists on urethral pressure, bladder pressure and detrusor hyperactivity in children with myelodysplasia*. Acta Paediatr Scand, 1991. 80(8-9): p. 824-32.
105. Austin, P.F., et al., *Alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction*. J Urol, 1999. 162(3 Pt 2): p. 1064-7.
106. Kaplan, W.E., *Intravesical electrical stimulation of the bladder: pro*. Urology, 2000. 56: p. 2-4.
107. Decter, R.M., *Intravesical electrical stimulation of the bladder: con*. Urology, 2000. 56: p. 5-8.
108. Cheng, E.Y., et al., *Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multi-institutional trial*. J Urol, 1996. 156(2 Pt 2): p. 761-4.
109. Decter, R.M., P. Snyder, and C. Laudermilch, *Transurethral electrical bladder stimulation: a followup report*. J Urol, 1994. 152: p. 812-4.
110. Schmidt, R.A., B.A. Kogan, and E.A. Tanagho, *Neuroprostheses in the management of incontinence in myelomeningocele patients*. J Urol, 1990. 143: p. 779-82.
111. Guys, J.M., et al., *Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children*. J Urol, 2004. 172(4 Pt 2): p. 1673-6.
112. Chin-Peuckert, L. and J.L. Salle, *A modified biofeedback program for children with detrusor-sphincter dyssynergia: 5-year experience*. J Urol 2001. 166: p. 1470-5.

113. Hernandez, R.D., et al., *Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele*. J Urol, 1994. 152(5 Pt 1): p. 1582-5.
114. Skobejko-Wlodarska, L., et al., *Bladder autoaugmentation in myelodysplastic children*. Br J Urol, 1998. 81 (Suppl 3): p. 114-6.
115. Marte, A., et al., *A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children*. BJU Int, 2002. 89(9): p. 928-31.
116. Mingin, G.C. and L.S. Baskin, *Surgical management of the neurogenic bladder and bowel*. Int Braz J Urol, 2003. 29(1): p. 53-61.
117. MacNeily, A.E., et al., *Autoaugmentation by detrusor myotomy: its lack of effectiveness in the management of congenital neuropathic bladder*. J Urol, 2003. 170(4 Pt 2): p. 1643-6; discussion 1646.
118. Rawashdeh, Y.F., et al., *The outcome of detrusor myotomy in children with neurogenic bladder dysfunction*. J Urol, 2004. 171(6 Pt 2): p. 2654-6.
119. Stein, R., et al., *Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part I: Bladder augmentation and bladder substitution - therapeutic algorithms*. Pediatr Nephrol, 2005. 20(7): p. 920-5.
120. Stein, R., et al., *Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part III: Colonic conduit*. Pediatr Nephrol, 2005. 20(7): p. 932-6.
121. Stein, R., et al., *Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part II: Continent cutaneous diversion using the Mainz pouch I*. Pediatr Nephrol, 2005. 20(7): p. 926-31.
122. Kumar, S.P. and P.H. Abrams, *Detrusor myectomy: long-term results with a minimum follow-up of 2 years*. BJU Int, 2005. 96(3): p. 341-4.
123. Hayashi, Y., et al., *Review of 86 patients with myelodysplasia and neurogenic bladder who underwent sigmoidocolocystoplasty and were followed more than 10 years*. J Urol, 2006. 176(4 Pt 2): p. 1806-9.

124. Daher, P., et al., *Bladder augmentation and/or continent urinary diversion: 10-year experience*. Eur J Pediatr Surg, 2007. 17(2): p. 119-23.
125. Bissada, N.K., et al., *Continent cutaneous urinary diversion in children: experience with Charleston pouch I*. J Urol, 2007. 177(1): p. 307-10; discussion 310-1.
126. Lendvay, T.S., et al., *Augmentation cystoplasty rates at children's hospitals in the United States: a pediatric health information system database study*. J Urol, 2006. 176(4 Pt 2): p. 1716-20.
127. Stöhrer, M., et al., *Botulinum-A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to medical and surgical procedures?* Neurourol Urodyn, 1999. 18: p. 401-402.
128. Schurch, B., et al., *Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results*. J Urol, 2000. 164(3 Pt 1): p. 692-7.
129. Schulte-Baukloh, H., et al., *Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results*. Urology, 2002. 59(3): p. 325-7; discussion 327-8.
130. Schulte-Baukloh, H., et al., *Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern: Funktionelle und histomorphologische Langzeitergebnisse*. J Urol Urogynaekol, 2004. 11 (4): p. 17-20.
131. Schurch, B., et al., *Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study*. J Urol, 2005. 174(1): p. 196-200.
132. Dykstra, D.D., et al., *Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients*. J Urol, 1988. 139(5): p. 919-22.
133. Gallien, P., et al., *Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin*. Arch Phys Med Rehabil, 1998. 79(6): p. 715-7.
134. Kuo, H.C., *Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction*. J Urol, 2003. 170(5): p. 1908-12.

135. Schurch, B., et al., *Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients*. J Urol, 1996. 155(3): p. 1023-9.
136. Radojicic, Z.I., S.V. Perovic, and N.M. Milic, *Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum-A toxin?* J Urol, 2006. 176(1): p. 332-6; discussion 336.
137. Mokhless, I., et al., *Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder*. J Urol, 2006. 176(4 Pt 2): p. 1767-70; discussion 1770.
138. Petronijevic, V., et al., *Botulinum toxin type A in combination with standard urotherapy for children with dysfunctional voiding*. J Urol, 2007. 178(6): p. 2599-602.
139. Schulte-Baukloh, H., et al., *Botulinumtoxin-A zur Behandlung der Detrusorhyperreflexie bei Kindern mit Spina bifida*. [Poster auf der 27. Jahrestagung der Ges. für Neuropädiatrie, 29 bis 31 März 2001, Recklinghausen], 2001.
140. Reitz, A., et al., *European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity*. Eur Urol, 2004. 45(4): p. 510-5.
141. Shapiro, E., et al., *Altered smooth muscle development and innervation in the lower genitourinary and gastrointestinal tract of the male human fetus with myelomeningocele*. J Urol, 1998. 160(3 Pt 2): p. 1047-53; discussion 1079.
142. Borodic, G.E. and R. Ferrante, *Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle*. J Clin Neuroophthalmol, 1992. 12(2): p. 121-7.
143. Holds, J.B., et al., *Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1990. 31(5): p. 964-7.

144. Wyndaele, J.J. and S.A. Van Dromme, *Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity*. Spinal Cord, 2002. 40(11): p. 599-600.
145. Molenaers, G., et al., *Single event multilevel botulinum toxin type A treatment and surgery: similarities and differences*. Eur J Neurol, 2001. 8 (Suppl 5): p. 88-97.
146. Heinen, F., et al., *European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy*. Eur J Paediatr Neurol, 2006. 10(5-6): p. 215-25.
147. Kajbafzadeh, A.M., et al., *Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele*. Urology, 2006. 68(5): p. 1091-6; discussion 1096-7.
148. Akbar, M., et al., *Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction*. BJU Int, 2007. 100(3): p. 639-45.
149. Schulte-Baukloh, H., et al., *Therapieversager nach Botulinumtoxin-A (BoNT/A) Detrusorinjektionen bei Kindern: Ergebnisse der ersten BoNT/A- Antikörperstudie bei Kindern*. Der Urologe, 2009. , in press.
150. Dressler, D., *Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy*. Mov Disord, 2004. 19(Suppl 8): p. 92-100.
151. Dressler, D., G. Dirnberger, and K.P. Bhatia, *Botulinum toxin antibody testing: comparison between the mouse protection assay and the mouse lethality assay*. Mov Disord, 2000. 15(5): p. 973-6.
152. Lazzeri, M., *The physiological function of the urothelium-more than a simple barrier*. Urol Int, 2006. 76(4): p. 289-95.
153. Dressler, D. and H. Bigalke, *Botulinum toxin antibody type A titres after cessation of botulinum toxin therapy*. Mov Disord, 2002. 17(1): p. 170-3.

## 10. Abkürzungen

AB	Antibody
AK	Antikörper
BES	Blasentleerungsstörungen
BFS	Blasenfunktionsstörungen
BoNT/A	Botulinum-Neurotoxin Typ A
BoNT/A AB	Botulinum-Neurotoxin Typ A Antibody
LPP	Leakpoint Pressure
MMC	Meningomyelocele
$P_{det_{max}}$	Maximaler Detrusordruck
Sb	Spina bifida
SNM	Sakrale Neuromodulation
SNS	Sakrale Neurostimulation
$V_{max}$	Blasenkapazität
$V_{refl}$	Reflexvolumen
VUR	Vesikoureteraler Reflux

## 11. Tabellarischer Lebenslauf

MEIN LEBENS LAUF WIRD AUS DATENSCHUTZ-  
RECHTLICHEN GRÜNDEN IN DER ELEKTRONI-  
SCHEN VERSION MEINER ARBEIT NICHT VER-  
ÖFFENTLICHT.

## 12. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. H. Knispel danke ich herzlich für die Unterstützung und unermüdliche Auseinandersetzung mit dem Inhalt dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Schulte-Baukloh für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und seine hilfreichen Ratschläge bei der Abfassung der Dissertationsschrift.

Dank gilt allen Ungenannten und meiner Familie, die mich unterstützt haben.

### 13. Selbstständigkeitserklärung

Ich, Jacqueline Herholz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Botulinumtoxin- A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen unter besonderer Berücksichtigung von Botulinumtoxin- A Antikörpern bei Therapieversagern“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

18.02.010

Datum



Unterschrift

## 14. Publikationsliste

Jacqueline Herholz hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

### Publikation 1:

Schulte-Baukloh, H.; Michael, T. ; Schobert, J.; Stolze, T.; Knispel, H. H.:

Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results.

Urology 2002

**Anteil:** 40 Prozent

**Beitrag im Einzelnen:** urodynamische Untersuchungen, Auswahl der Patienten und Indikationsstellung der Injektionstherapie, Mitdurchführung des Eingriffes, postoperative Observation und die Followup- Untersuchungen mit anschließender Auswertung der Ergebnisse.

### Publikation 2:

Schulte-Baukloh, H.; Weiss, C.; Schobert, J.; Stolze, T.; Michael, T.; Knispel, H.H.:

Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern: Funktionelle und histomorphologische Langzeitergebnisse.

J Urol Urogynaekol, 2004.

**Anteil:** 40 Prozent

**Beitrag im Einzelnen:** urodynamische Untersuchungen, Auswahl der Patienten und Indikationsstellung der Injektionstherapie, Mitdurchführung des Eingriffes, postoperative Observation und die Followup- Untersuchungen mit anschließender Auswertung der Ergebnisse.

**Publikation 3:**

Schulte-Baukloh, H.; Herholz, J.; Bigalke, H.; Miller, K.; Heine, G.; Knispel, H.H.:

Therapieversager nach Botulinumtoxin-A (BoNT/A) Detrusorinjektionen bei Kindern: Ergebnisse der ersten BoNT/A- Antikörperstudie bei Kindern.

Der Urologe, 2009.

**Anteil:** 50 Prozent

**Beitrag im Einzelnen:** urodynamische Untersuchungen, Auswahl der Patienten und Indikationsstellung der Injektionstherapie, Mitdurchführung des Eingriffes, postoperative Observation, Followup- Untersuchungen sowie die Untersuchungen auf Botulinumtoxin-A Antikörper mit anschließender Auswertung der Ergebnisse.



Unterschrift der Doktorandin